

## 4. Diskussion

### 4.1. Häufigkeit

#### 4.1.1. Häufigkeit der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome

Die Kopfspeicheldrüsen bestehen aus der Glandula parotis, der Glandula submandibularis, der Glandula sublingualis und den disseminierten, schleimhautassoziierten, kleinen Speicheldrüsen, die ubiquitär im oberen Aerodigestivtrakt verteilt sind.

Speicheldrüsenmalignome machen etwa 1 % aller Malignome im Kopf-Hals-Bereich aus. Die häufigsten Speicheldrüsentumore entstehen in der Glandula parotis. Während die meisten parotidealen Tumore gutartig sind, erweisen sich die kleinen Speicheldrüsen-Tumore häufig als bösartig (>80 % der Fälle) <sup>(2)</sup>. Im Vergleich zu den großen Speicheldrüsen-Malignomen machen kleine Speicheldrüsen-Karzinome einen wesentlich geringeren Anteil aus <sup>(33)</sup>.

Typische Malignome der kleinen Speicheldrüsen sind das Mukoepidermoid-Karzinom, das Adenokarzinom und das Adenoid-Zystische-Karzinom. Obwohl diese Malignome epithelialen Ursprungs sind, nehmen sie wegen ihrer Seltenheit und ihrer disseminierten Lokalisation im oberen Aerodigestivtrakt eine Sonderstellung ein. Aufgrund dieser Sonderstellung wurden die nicht plattenepithelialen Karzinome der kleinen Speicheldrüsen hier mit aufgeführt und in eine eingängigere Betrachtung eingeschlossen <sup>(3, 6, 15, 37, 61, 70, 77)</sup>.

Speicheldrüsen-Karzinome gelten als seltene Malignome. Nach den Erfahrungen der nordamerikanischen SEER/OCR-Studie <sup>(82)</sup> mit über 60 000 Patienten mit Malignomen im oberen Aerodigestivtrakt, machten Speicheldrüsen-Malignome ca. 3,8 % der bösartigen Neoplasien des oberen Aerodigestivtrakts aus. Sie stellten die zweitgrößte Malignomgruppe, nach den Plattenepithelkarzinomen (94,5 %), dar.

Die meisten bösartigen Speicheldrüsen-Karzinome werden in den großen Speicheldrüsen gefunden <sup>(6, 61, 70, 86)</sup>. In europäischen Untersuchungspopulationen machten Karzinome der kleinen Speicheldrüsen weniger als 10 % der Malignome der Speicheldrüsen aus <sup>(93)</sup>. Kleine Speicheldrüsen-Karzinome gehören jedoch im Vergleich zu anderen nicht plattenepithelialen Malignomen im oberen Aerodigestivtrakt zu den dominierenden Histologien. Über ein Drittel (36 %) unserer Patienten mit nicht plattenepithelalem Malignom im oberen Aerodigestivtrakt waren Patienten mit Karzinom der kleinen Speicheldrüsen. Die Patientengruppe der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome stellte somit in unserer Retrospektive die größte Malignompopulation dar. Ihre relative Häufigkeit ist am ehesten auf ihre epitheliale Herkunft zurückzuführen. Es handelt sich um Neoplasien, die sich aus dem Epithel der ca. 500-1000 exokrinen, ubiquitär im oberen Aerodigestivtrakt verteilten, kleinen Speicheldrüsen herleiten.

#### 4.1.2. Häufigkeit der Malignome der Nasenhaupt-/Nebenhöhle

Malignome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle machen weltweit ca. 0,1-1 % aller malignen Neoplasien aus <sup>(61)</sup>. Die jährliche Inzidenz in westlichen Populationen beträgt 0,5-1 auf 100 000 Einwohnern <sup>(19)</sup>. Die niedrige Inzidenzrate und die hohe Vielfalt histologischer Subtypen erklären die Schwierigkeiten bezüglich der Diagnostik und Therapie dieser Malignome und rechtfertigen ihre gesonderte Betrachtung. Komplexe anatomische Verhältnisse und die unmittelbare Nachbarschaft zu Orbita, Gehirn und Hirnnerven limitieren häufig die therapeutischen Möglichkeiten und unterstreichen ihre Sonderstellung.

Bei 45 von insgesamt 125 Patienten (36 %) in unserer Retrospektive wurde ein nicht plattenepitheliales Malignom mit sinusalen Lokalisation erfasst. Malignome dieser Region machen 3-5 % aller bösartigen Neoplasien des Kopf-Hals-Bereichs aus <sup>(61)</sup>. Plattenepithelzellkarzinome sind mit einem Anteil von bis zu 60 % die häufigsten Malignome

der Nasenhaupt- und Nebenhöhle <sup>(61)</sup>. Nach den Ergebnissen der nordamerikanischen SEER/OCR-Studie waren 94,5 % der Patienten mit einem Malignom im oberen Aerodigestivtrakt von einem Plattenepithelzellkarzinom betroffen <sup>(82)</sup>. Der Anteil der plattenepithelialen Karzinome in der sinunasalen Region ist also im Vergleich zu anderen Lokalisationen im oberen Aerodigestivtrakt wesentlich geringer. Nur 3,1 bis 3,8 % der Plattenepithelkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt waren sinunasal lokalisiert <sup>(82)</sup>. Die Nasenhaupt-/Nebenhöhle wurde entsprechend als die zweitseltenste Lokalisation (nach dem Pharynx) für plattenepitheliale Karzinome im Rahmen des oberen Aerodigestivtraktes beschrieben.

Trotzdem waren in fast allen zum Vergleich herangezogenen Publikationen die plattenepithelialen Karzinome der Nasenhaupt-/Nebenhöhle von der Häufigkeit her führend <sup>(9, 19, 29, 36, 91)</sup>. In diesen Retrospektiven variierte ihr Anteil zwischen 35,6 und 57,3 %. Einige Arbeiten erfassten mehr nicht plattenepitheliale als plattenepitheliale Malignome <sup>(42, 53)</sup>. Hier wurden kleine Speicheldrüsen-Karzinome nicht plattenepithelialer Genese (v.a Adenoid-Zystische-Karzinome, Adenokarzinome und Mukoepidermoid-Karzinome) in ihrer Gesamtheit <sup>(42)</sup> oder als Einzelentität <sup>(53)</sup> häufiger als plattenepitheliale Malignome beschrieben.

Es lässt sich also in der sinunasalen Region ein höherer Anteil nicht plattenepithelialer Malignome erwarten.

#### **4.1.3. Häufigkeit der Sarkome**

Sarkome machen den Hauptanteil der nicht epithelialen Malignome aus, die von der WHO nach Enzinger und Weiss <sup>(20)</sup> als Weichgewebstumore („soft tissue tumors“) in einer Gruppe zusammengefasst werden (vgl. 1.5.). Sie entwickeln sich aus Gewebestrukturen mesodermaler Herkunft. Es existiert eine große Vielfalt histologischer Sarkomsubtypen. Nach Enzinger und Weiss wird das Weichgewebe („soft tissue“) definiert als nicht epitheliales, extraskelettales Gewebe mit Ausnahme des retikuloendothelialen Systems, der Glia und dem anhängendem Gewebe verschiedener parenchymatöser Organe. Es besteht aus Muskel, Fett und fibrösem Bindegewebe inklusive ihren versorgenden Gefäßen. Wir haben die unter Pathologen allgemein anerkannte Einteilung nach Enzinger und Weiss als Grundlage unserer Sarkom Gruppe genutzt. Zusätzlich zu den extraskelletalen Chondro- und Osteosarkomen, die nach Enzinger und Weiss zu den Weichteilsarkomen gehören, haben wir auch Patienten mit Chondro-/Osteosarkom anderen Ursprungs mit eingeschlossen. Die Patienten mit Malignomen neurogener Herkunft wurden in einer eigenen Gruppe zusammengefasst.

Sarkome machen ca. 1 % aller malignen Neoplasien aus <sup>(75)</sup>. Die meisten Sarkome werden in den Extremitäten diagnostiziert (insgesamt 50 %, darunter ca. 35 % der unteren Extremität und 15 % der oberen Extremität). Jeweils 15 % werden im Magen-Darm-Trakt und im retroperitonealen Raum erfasst. Nur schätzungsweise 4 % der Sarkome entstehen im Kopf-Hals-Bereich <sup>(17, 59)</sup>. Der Anteil der Sarkome an den nicht plattenepithelialen Malignomen im oberen Aerodigestivtrakt war in unserer Retrospektive entsprechend gering. Wir hatten bei nur 25 Patienten von insgesamt 125 Patienten (20 %) ein Sarkom diagnostiziert.

In der SEER/OCR Studie machten Sarkome im oberen Aerodigestivtrakt nur ca. 0,5 % der Malignome aus <sup>(82)</sup>. Dieser minimale Anteil setzt sich zusammen aus vielen verschiedenen Sarkomarten. Einige Studien fanden zehn <sup>(49)</sup> oder mehr <sup>(94)</sup> Sarkomsubtypen.

#### 4.1.4. Häufigkeit der neurogenen Malignome

In der Einleitung wurde dargestellt, dass die neurogenen Malignome nach Enzinger und Weiss zu den Weichgewebstumoren („soft tissue tumors“) gezählt werden<sup>(20)</sup>. Die „neuralen Tumore“ (vgl. Tab. 1.3.) bilden eine Subkategorie der Weichgewebstumore und lassen sich aufgrund ihrer neuroektodermalen Herkunft von den meist mesodermalen Weichteilsarkomen abgrenzen.

Die Nomenklatur und Klassifikation der Malignome neurogener Genese befindet sich in einem Zustand konstanter Veränderung. Ein allgemein anerkanntes Einteilungsschema existiert aktuell nicht<sup>(22, 58)</sup>.

Wir haben uns entschieden, einen möglichst weit gefassten Oberbegriff für die Malignome dieser Gruppe zu wählen. Mit dem Begriff „Neurogene Malignome“ im oberen Aerodigestivtrakt wollten wir die Malignome mit neurogener Herkunft in einer Gruppe gemeinsam beleuchten. Im Ergebnisteil hatten wir Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen, mit malignem peripherem neuroektodermalem Tumor (MPNET), mit Aesthesioneuroblastom und Neuroblastom dargestellt. Im Diskussionsteil vergleichen wir die ersten drei neurogenen Malignome miteinander. Das Neuroblastom wurde im Diskussionsteil nicht berücksichtigt, weil wir nur einen Patienten mit Neuroblastom im Rahmen dieser Retrospektive erfasst hatten. Neuroblastome gehören zu den häufigsten soliden Tumoren bei Kindern. Unser Patient mit Neuroblastom war ein männlicher Neugeborener mit einem Neuroblastom der Mundhöhle und war der Vollständigkeit halber im Ergebnisteil mit aufgeführt worden.

Die neurogenen Malignome stellten in unserer Retrospektive die kleinste Patientengruppe nicht plattenepithelialer Malignome dar. Während die Gruppen der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome (36 %) und der „sonstigen Malignome“ (29,6 %) jeweils ca. ein Drittel der Patienten beinhalteten, waren nur 14,4 % der Patienten Teil der Patientengruppe mit neurogenen Malignomen. Die Gruppe der Malignome neurogener Herkunft war damit sogar kleiner als die der Sarkome (20 %).

Im Allgemeinen gelten Malignome neurogener Genese als sehr seltene Neoplasien. Die neuroendokrinen Karzinome und die Aesthesioneuroblastome (auch: „olfaktorische Neuroblastome“ genannt) gelten im Kopf-Hals-Bereich zwar insgesamt als Rarität, treten aber im Vergleich zu den anderen Malignomen neurogener Genese häufiger auf<sup>(9, 61)</sup>. Wir hatten am häufigsten Patienten mit neuroendokrinen Karzinom (44,4 %) und malignem peripherem neuroektodermalem Tumoren (MPNET, 38,8 %) diagnostiziert. Der Anteil der Aesthesioneuroblastome (11,1 %) war überraschend gering.

In einer landesweiten koreanischen Retrospektive mit einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren (Veröffentlichung 2001) bezüglich maligner Neoplasien im oberen Aerodigestivtrakt wurden nur 13 Patienten von insgesamt 2175 Patienten (0,6 %) mit einem neuroendokrinen Karzinom diagnostiziert<sup>(13)</sup>. Auch die nordamerikanische SEER/OCR Retrospektive<sup>(82)</sup> gaben für Aesthesioneuroblastome einen Anteil von 0,25 % an (151 Patienten). Hier waren neuroendokrine Karzinome oder andere neurogene Malignome des oberen Aerodigestivtrakts unter der Kategorie sonstige Neoplasien eingeordnet worden. Diese Kategorie, die nicht nur aus Malignomen neurogener Herkunft bestand, machte einen Anteil von 0,45 % der Malignome aus.

Ferlito und Mitarbeiter behaupten, dass es sehr schwierig ist, die genaue Häufigkeit der neurogenen Malignome im oberen Aerodigestivtrakt anzugeben. Die Häufigkeit der

neurogenen Malignome wäre in der Vergangenheit vermutlich aufgrund „ungenauer histologischer Diagnostik“ niedriger ausgefallen. Neuroendokrine Neoplasien können leicht mit Adenokarzinomen, wenig differenzierte Karzinomen oder anaplastische Karzinomen verwechselt werden. Die Benutzung und Einführung spezieller histologischer Färbetechniken, des Elektronenmikroskops und insbesondere der Immunfluoreszenzdiagnostik in der Histopathologie haben die diagnostischen Möglichkeiten erweitert und die Genauigkeit erhöht <sup>(22)</sup>.

Es bleibt festzuhalten, dass Malignome neurogener Genese im oberen Aerodigestivtrakt sehr selten diagnostiziert werden. Ob diese Seltenheit bedingt ist durch noch unzureichende diagnostische Leistungen oder ob diese Malignome einfach nur sehr selten entstehen, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden.

#### **4.1.5.1. Häufigkeit der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)**

Maligne Lymphome stellen primäre Neoplasien des lymphatischen Gewebes dar. Die Lymphome können sich innerhalb (nodale Lymphome) oder ausserhalb (extranodale Lymphome) von Lymphknoten entwickeln. Man trennt aufgrund nosologisch-therapeutischer Erfahrungen die Hodgkin-Lymphome von den NHL ab <sup>(70)</sup>. Extranodale Lymphome sind fast immer NHL <sup>(91)</sup>.

Der Kopf-Hals-Bereich gilt als einer der häufigsten Manifestationsorte für extranodale NHL. Meistens ist dabei das lymphatische Gewebe des Waldeyer'schen Rachenrings Ausgangsort des Malignoms. Jedoch können Lymphome auch aus disseminiertem lymphatischem Gewebe in der Mundhöhle, der Nasenhöhle, im Pharynx oder anderen Lokalisationen entstehen <sup>(79, 91)</sup>.

Extranodale NHL (13,6 % der Patienten) stellten in unserer Retrospektive über nicht plattenepitheliale Malignome des oberen Aerodigestivtrakt die zweithäufigste Malignomdiagnose dar. Nur Adenoid-Zystische-Karzinome (14,4 % der Patienten) wurden häufiger diagnostiziert.

NHL sind im Kopf-Hals-Bereich keine Raritäten. In einer koreanischen Studie über Malignome im oberen Aerodigestivtrakt mit einer Studienpopulation von 2842 Patienten waren zwar die meisten Patienten von einem plattenepitheliale Karzinom (76,5 %) betroffen, jedoch war die zweitgrößte Patientengruppe die der NHL (9 % der Patienten) <sup>(13)</sup>. Die meisten Lymphome im Kopf-Hals-Bereich entstehen jedoch in den Lymphknoten. Man geht davon aus, dass ca. 75 % der NHL sich nodal manifestieren und nur 25 % extranodal <sup>(61, 91)</sup>.

Die meisten extranodalen NHL im Kopf-Hals-Bereich sind mit dem Waldeyer'schen Rachenring assoziiert <sup>(61)</sup>. Extranodale NHL, die unabhängig vom Gewebe des Waldeyer'schen Rachenringes entstehen, gelten als Raritäten. Unsere Ergebnisse betonen dagegen die relative Häufigkeit der extranodalen NHL des disseminierten lymphatischen Gewebes im Vergleich zu anderen nicht plattenepithelialen Malignomen im oberen Aerodigestivtrakt. Man kann die diagnostische Genauigkeit, besonders bei Patienten mit nasopharyngealen oder oropharyngealen NHL, in Frage stellen. Eine genaue Abgrenzung zum lymphatischen Gewebe des Waldeyer'schen Rachenringes ist bei diesen Lokalisationen nicht immer eindeutig zu gewährleisten und kann erhöhte Fallzahlen bedingen.

#### **4.1.5.2. Häufigkeit der extramedullären Plasmozytome (EMP)**

Das Plasmozytom gilt als der häufigste generalisierte Knochentumor. Er geht als B-Zell-Neoplasie von den Plasmazellen des Knochenmarks aus. Sie werden einerseits zu den osteomyelogenen Tumoren und andererseits auch zu den Tumoren des hämatopoetischen Systems gezählt. Sie können in einem Knochen herdförmig (solitäres Myelom) oder multizentrisch (multiples Myelom) entstehen.

Als Raritäten treten Plasmozytome auch solitär außerhalb des Knochengewebes auf. Das EMP wird als plasmozytisches Lymphom nach der Kiel-Klassifikation zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) gerechnet, nimmt jedoch innerhalb der NHL-Gruppe eine Sonderstellung ein<sup>(3, 6, 15, 34, 61, 70, 77)</sup>. In unserer Zusammenstellung betrachteten wir die Patientengruppe der EMP deshalb getrennt von den Patienten mit NHL.

Wir diagnostizierten bei 6 von 125 Patienten (4,8 %) mit nicht plattenepitheliale Malignom im oberen Aerodigestivtrakt ein EMP. Etwa 1 % aller malignen Lymphome sind Plasmozytome<sup>(18)</sup>. Multiples Myelom, solitäres Myelom und EMP stehen in einem Inzidenzverhältnis von ca. 40:2:1. Man nimmt an, dass EMP 3-4 % aller Plasmazellneoplasien ausmachen<sup>(1, 89)</sup>. EMP sind also Malignome, die nur sehr selten diagnostiziert werden. Der verhältnismäßig hohe Anteil der Patienten mit EMP in unserer Zusammenstellung ist darauf zurückzuführen, dass EMP bevorzugt im oberen Aerodigestivtrakt auftreten.

#### **4.1.5.3. Häufigkeit der malignen Melanome**

Maligne Melanome gehören zu den Tumoren mit der höchsten Zuwachsrate der Inzidenz. Sie entstehen meist in der Haut, manchmal aber auch in hautnahen Schleimhautregionen, in der Uvea, der Iris und in den Meningen. Formalpathogenetisch entstehen die malignen Melanome als epidermale Melanozytenproliferate. Im Gegensatz zum kutanen, malignen Melanom ist das maligne Melanom der Schleimhaut vergleichsweise selten. Nur 0,5-2 % aller Melanome treten im Schleimhautbereich auf. Die Melanome der Schleimhäute werden ebenso wie die kutanen Melanome als äußerst aggressive Malignome beschrieben. Ihre relative Seltenheit führt dazu, dass bislang keine einheitlichen diagnostischen und therapeutischen Konzepte existieren<sup>(3, 6, 15, 61, 70, 77)</sup>.

Das maligne Melanom der Schleimhaut gilt, im Vergleich zu kutanen Melanomen, als eine seltene bösartige Neoplasie<sup>(23)</sup>. In unserer Retrospektive über nicht plattenepitheliale Malignome im oberen Aerodigestivtrakt wurden 14 von 125 Patienten (11,2 %) mit einem malignem Melanom bzw. einem malignen, amelanotischem Melanom der Schleimhäute beschrieben. Im Rahmen unserer Studienpopulation gehörten sie damit trotz ihrer allgemeinen Seltenheit zu den häufigsten Malignomen. Wir hatten lediglich mehr Patienten mit Adenoid-Zystischem-Karzinom (14,4 %), extranodalem Lymphom (13,6 %) oder Adenokarzinom (12,8 %) erfasst.

In einer koreanischen Retrospektive über Malignome im oberen Aerodigestivtrakt war bei 1,4 % der insgesamt 2842 Patienten umfassenden Studienpopulation ein mukosales, malignes Melanom diagnostiziert worden<sup>(13)</sup>. Die Gruppe der Patienten mit mukosalen, malignen Melanomen wurde hier ebenso als eine der größten Malignomgruppen nicht plattenepithelialer Herkunft beschrieben. Häufiger wurden lediglich Patienten mit Lymphomen (9 %), Adenokarzinomen (6,5 %), Adenoid-Zystischem-Karzinomen (2,9 %) und Sarkomen (1,5 %) diagnostiziert. Anteilsvarianzen können zwischen beiden Arbeiten auf Grundlage unterschiedlicher Auswahlkriterien erklärt werden. Zum Beispiel beinhaltete in der koreanischen Publikation die Patientengruppe der Lymphome in der Mehrzahl der Fälle lymphatische Neoplasien des Waldeyer'schen Rachenringes. Diese Malignome waren

aufgrund ihrer relativen Häufigkeit in unserer Zusammenstellung von vornherein ausgeschlossen worden. Weiterhin waren in der Vergleichstudie die Patienten mit Speicheldrüsen-Karzinom der großen und kleinen Speicheldrüsen Teil der Studienpopulation, während wir uns auf die Patienten mit kleinen Speicheldrüsen-Karzinomen beschränkt hatten.

## 4.2. Histologie

### 4.2.1. Kleine Speicheldrüsen-Karzinome

Kleine Speicheldrüsen-Karzinome gelten als histologisch hoch heterogene Subgruppierung der Malignome der Kopfspeicheldrüsen<sup>(61, 70)</sup>. Bei unseren Patienten standen jedoch nur 3 verschiedene histologische Diagnosen im Vordergrund. Es wurden Adenoid-Zystische-Karzinome (40 %), Adenokarzinome (35,5 %) und Mukoepidermoid-Karzinome (24,4 %) diagnostiziert.

In allen zum Vergleich herangezogenen Publikationen<sup>(2, 25, 38, 52, 55, 57, 86, 88, 93)</sup> über die Karzinome der kleinen Speicheldrüsen bildeten diese 3 Malignomhistologien den Hauptanteil der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome. In den meisten Studien machten diese über 90 % der Malignome der kleinen Speicheldrüsen aus<sup>(2, 25, 38, 57, 86)</sup>.

In einigen wenigen Veröffentlichungen<sup>(55, 93)</sup> stellten weitere Malignome der kleinen Speicheldrüsen knapp über 15 % der Histologien dar. Diese als „maligne Mischtumore“ bezeichneten Malignome wurden in den übrigen Vergleichstudien nicht oder wesentlich seltener diagnostiziert. Andere noch seltenere maligne Histologien waren das maligne pleomorphe Karzinom (0-3,1 %)<sup>(38, 57)</sup>, das anaplastische Karzinom (0-3 %)<sup>(86, 88)</sup>, das Acinuszell-Karzinom (0-3,1 %)<sup>(2, 25, 38, 55, 86, 88, 93)</sup> und andere nicht einzeln benannte Malignome (0-6,8 %)<sup>(2, 25, 38, 52, 55, 93)</sup>. Acinuszell-Karzinome, die einen nicht unerheblichen Anteil parotidaler Malignome ausmachen, werden also bei den kleinen Speicheldrüsen deutlich seltener diagnostiziert.

Geringe Diskrepanzen zu unseren Ergebnissen können zum Teil auf die Problematik der histologischen Diagnostik zurückgeführt werden. Abweichende histologische Diagnosen unter verschiedenen pathologischen Begutachtern und neue pathologische Diagnosekriterien<sup>(94)</sup> beeinträchtigen eine eindeutige und einheitliche histologische Diagnostik. In einigen Studien waren „Reklassifikationen“ der histologischen Diagnose in bis zu 29 % der Fälle beschrieben worden<sup>(93, 94)</sup>.

Wir befassen uns im Folgenden mit den 3 Hauptmalignomhistologien der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome:

- 1.) die Adenoid-Zytischen Karzinome
- 2.) die Mukoepidermoid-Karzinome
- 3.) die Adenokarzinome

Die Adenoid-Zystischen-Karzinome stellten anteilmäßig in den meisten Vergleichstudien die größte Gruppe der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome dar<sup>(2, 25, 38, 57, 86, 88, 93)</sup>. Dies korreliert gut mit den von uns gemachten Erfahrungen (40 % Adenoid-Zystische-Karzinome). In allen Fällen handelte es sich dabei um europäische oder nordamerikanische Untersuchungspopulationen. Es wurden Werte von 34,4 %<sup>(88)</sup> bis 70,6 %<sup>(25)</sup> für den Anteil der Adenoid-Zystischen-Karzinome angegeben. Als Ausnahmen sind eine südamerikanische<sup>(52)</sup> und eine chinesische<sup>(55)</sup> Studie zu nennen. In beiden Fällen wurde eine größere Patientenpopulation mit Mukoepidermoid-Karzinom (59,4 %<sup>(52)</sup>, 35,9 %<sup>(55)</sup>) diagnostiziert, die jeweils die Größe der Gruppe der Patienten mit Adenoid-Zystischen-

Karzinome übertraf. Ethnische und kulturelle Faktoren könnten als Teilursache dieser Unterschiede diskutiert werden.

Die Mukoepidermoid-Karzinome und die Adenokarzinome fanden sich in den meisten Studien, wie auch in den von uns dargestellten Ergebnissen, an zweit- bzw. dritthäufigster Stelle <sup>(2, 25, 38, 57, 86, 88, 93)</sup>.

Alle 9 Studien zusammen genommen ergaben sich folgende Häufigkeiten (s. Tab. 4.1.1.):

	<b>Tumor-Histologie</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>Anteil in Prozent</b>
1.)	Adenoid-Zystisches-Karzinom	712	42,6 %
2.)	Mukoepidermoid-Karzinom	485	29 %
3.)	Adenokarzinom	321	19,2 %
4.)	Maligne Mischtumore	80	4,8 %
5.)	Anaplastisches Karzinom	25	1,5 %
6.)	Acinuszell-Karzinom	25	1,5 %
7.)	Malignes pleomorphes Karzinom	6	0,4 %
8.)	Undifferenziertes Karzinom	2	0,2 %
9.)	Andere	15	0,9 %
Insges	Kleine Speicheldrüsen-Karzinome	1671	100 %

**Tabelle 4.1.1.:** Kleine Speicheldrüsen-Karzinome, Zusammenstellung der Patientenpopulation aus 9 verschiedenen Studien <sup>(2, 25, 38, 52, 55, 57, 86, 88, 93)</sup> über kleine Speicheldrüsen-Karzinome, Tumor-Histologie, Patientenanzahl und -Anteil

Man kann erkennen, dass im Vergleich hierzu unsere Zahlen bezüglich der Adenoid-Zystischen-Karzinome (40 %) gut korrelierten. Die Häufigkeit der Adenokarzinome fiel bei unseren Ergebnissen höher aus (35,5 % vs. 19,2 %, Abweichung von 16,3 %). Die Mukoepidermoid-Karzinome wurden von uns im Vergleich zum Studiendurchschnitt etwas seltener diagnostiziert (24,4 % vs. 29 %). Die Ursachen für diese Abweichungen sind wohl multifaktorieller Art. Am ehesten können die diskreten Anteilsverschiebungen jedoch auf die vergleichsweise kleine Studienpopulation zurückgeführt werden (45 vs. 1671 Patienten in der Gesamtbetrachtung).

Zusammenfassend wird deutlich, dass die häufig als so heterogen beschriebene Gruppe der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome sich im Wesentlichen auf 3 Histologien konzentriert.

#### **4.2.2. Malignome der Nasenhaupt-/Nebenhöhle**

Neben den häufigen Plattenepithelzellkarzinomen nimmt eine Vielzahl anderer Malignomtypen ihren Ursprung im sinunasalen Raum. Karzinome der kleinen Speicheldrüsen (v.a. Adenokarzinome) werden ihrem epithelialen Ursprung entsprechend oft als zweithäufigster Malignomtyp beschrieben <sup>(61)</sup>. Aber auch maligne Melanome, maligne Lymphome, Sarkome und Malignome neurogener Herkunft werden gehäuft in der Nasenhaupt-/Nebenhöhle gefunden. Wir hatten 12 verschiedene nicht plattenepitheliale Malignomtypen mit sinunasalem Ursprung in 5 übergeordnete Gruppen eingeteilt (vgl. 2.2.2.1.). Die Karzinome der kleinen Speicheldrüsen, die malignen extranodalen Lymphome und die malignen Melanome machten in unserer Zusammenstellung über zwei Drittel der sinunasalen Malignome aus.

In einer der größten Retrospektiven (mit 783 Patienten) über Malignome der Nasenhaupt-/Nebenhöhle diagnostizierten Bhattacharyya und Mitarbeiter von der Harvard Boston Medical School bei 49,3 % der Patienten ein Plattenepithelzellkarzinom <sup>(9)</sup>. Knapp über die Hälfte der

Patienten wurden mit einem Malignom nicht plattenepithelialer Genese erfasst. Die Malignome nicht plattenepithelialer Genese wurden in Tabelle 4.2.2.1. nach unserem Einteilungsschema zusammengefasst, um besser mit unseren Ergebnissen verglichen werden zu können.

Eine Studie, die sich ähnlich wie unsere Retrospektive auf nicht plattenepitheliale Malignome fokussiert hatte, war die Arbeit von Spiro und Mitarbeitern<sup>(87)</sup>. Die Ergebnisse von Spiro und Mitarbeitern korrelierten dabei eng mit den unsrigen. In beiden Retrospektiven wurde die Patientengruppe mit Adeno-/Adenoid-Zystischem-Karzinom bzw. „salivary type cancer“<sup>(87)</sup> als größte Patientengruppe beschrieben. Der Anteil der malignen Lymphome, der Malignome neurogener Genese und der Melanome fiel bei uns leicht höher aus (knapp 25 %, 15,5 % und 22,2 %), gleichzeitig der der Sarkome etwas niedriger (13,3 %).

Im groben korrelierten diese Erfahrungen auch mit den Ergebnissen der Retrospektive von Bhattacharyya und Mitarbeitern<sup>(9)</sup>. Ordnet man die Tumorphistologien der Patienten aus der Studie von Bhattacharyya und Mitarbeitern sowie der Studie von Spiro und Mitarbeitern nach dem von uns verwendeten Einteilungsschema, so zeigte sich eine ähnliche Verteilung. Aus allen 3 Retrospektiven ließen sich schließlich folgende Anteile nicht plattenepithelialer Malignome zusammenfassen (vgl. auch Tab.4.2.2.1.):

19,4 % bis 30 % „salivary type cancers“,  
 16,4 % bis 23,9 % Maligne Melanome,  
 10,9 % bis 25,9 % neurogene Malignome,  
 11,8 % bis 24,4 % Lymphome und  
 8,1 % bis 22,7 % Sarkome.

Die Ergebnisse bezüglich der „salivary type cancers“ und der Melanome schienen enger miteinander zu korrelieren (Abweichung 7,5 bis 10,6 %). Die Häufigkeitsanteile der Patienten mit neurogenem Malignom, Sarkom oder Lymphom hingegen wichen etwas stärker ab (Abweichung 12,6 bis 15 %).

Auffällig war der hohe Anteil der Patienten mit Aesthesioneuroblastom in der Studie von Bhattacharyya und Mitarbeitern<sup>(9)</sup>. Sie bildeten in dieser Studie die größte Gruppe nicht plattenepithelialer Malignome der Nasenhaupt-/Nebenhöhle. In unserer Retrospektive waren nur 2 Patienten (4,4 %) mit Aesthesioneuroblastom diagnostiziert worden, bei Spiro und Mitarbeitern waren es 10 Patienten (9,1 %) <sup>(87)</sup>. Die Ursache für diese Diskrepanz ist nicht bekannt. Jedoch muss festgehalten werden, dass Bhattacharyya und Mitarbeiter Patienten mit malignem extranodalem Lymphom von der Retrospektive ausgeschlossen hatten und somit Anteilsveränderungen erklärbar werden.

Schlussfolgernd konnte man erkennen, dass die oben beschriebenen 5 Malignomgruppen den Hauptanteil der nicht plattenepithelialen Malignome der Nasenhaupt-/Nebenhöhle ausmachten (s. auch Tab. 4.2.2.1.):

<b>Histologie</b>	Unsere Ergebnisse	Bhattacharyya (783 Patienten)	Spiro (110 Patienten)
PlattenepithelzellCA		49,3 %	
Adenokarzinom	20 %	5 %	10,9 %
Adenoid-Zystisches-CA	4,4 %	4,9 %	10,9 %
Melanom	22,2 %	12,1 %	16,4 %
Aesthesioneuroblastom	4,4 %	13,2 %	9,1 %



Neuroendokrines-CA	8,9 %		1,8 %
MPNET	2,2 %		
Sarkom	15,2 %	4,1 %	22,7 %
NHL	20 %		10 %
EMP	4,4 %		1,8 %
Andere		9,8 %	16,4 %
<b>Zusammenfassend:</b>		(Ohne PECA)	
Ad/Ad-CA (MSG-CA)	24,4 %	(19,4 %)	30 %
MM	22,2 %	(23,9 %)	16,4 %
Neuro	15,5 %	(25,9 %)	10,9 %
Sarkom	13,3 %	(8,1 %)	22,7 %
Lymphom	24,4 %		11,8 %
Andere		(22,7 %)	8,2 %

**Tabelle 4.2.2.1.:** Zusammenstellung der Histologien mit Patientenanteil dreier verschiedener Retrospektiven zu Malignomen in der Nasenhaupt-/Nebenhöhle; unsere Ergebnisse, Bhattacharyya und Mitarbeiter<sup>(9)</sup>, Spiro und Mitarbeiter<sup>(87)</sup>.

Karzinom (CA); maligner peripherer neuroektodermaler Tumor (MPNET); Non-Hodgkin-Lymphom (NHL); extramedulläres Plasmozytom (EMP); Adenokarzinom/Adenoid-Zystische-Karzinom-Gruppe (Ad/Ad-CA); minor salivary glands carcinoma (MSG-CA); Plattenepithelzellkarzinom (PECA); malignes Melanom (MM), neurogene Malignome (Neuro).

#### 4.2.3. Sarkome

In der vorliegenden Zusammenstellung wurden 15 verschiedene Sarkomarten bei den Patienten im oberen Aerodigestivtrakt diagnostiziert. Nur 9 verschiedene Sarkomhistologien konnten in dieser Retrospektive berücksichtigt werden. Die Angaben der Patienten mit den übrigen 6 Sarkomhistologien konnten aufgrund unzureichender Dokumentation nicht ausgewertet werden. Wir hatten unsere Patienten mit Sarkom im oberen Aerodigestivtrakt in 3 Gruppen eingeteilt. Myogene und fibrogene Sarkome stellten die größte Gruppe dar (48 % der Sarkompatienten). Chondrosarkome und Osteosarkome machten die zweitgrößte Patientengruppe aus (32 %). Alle anderen Sarkomhistologien wurden in einer dritten Gruppe zusammengefasst (20 %). Diese bestand aus Patienten mit Angiosarkom oder Carcinosarkom.

Der „Report Of The Head And Neck Sarcoma Registry“<sup>(94)</sup> ist eine der umfangreichsten Darstellungen mesenchymaler Malignome im Kopf-Hals-Bereich. Wanebo und Mitarbeiter<sup>(94)</sup> diagnostizierten und behandelten 189 Patienten mit primärem Sarkom im Kopf-Hals-Bereich. Nur maximal 40 % der Patienten in dieser Retrospektive waren von einem Sarkom des oberen Aerodigestivtrakts betroffen. Fasst man die Ergebnisse dieser Arbeit nach unserem vereinfachten Einteilungsschema zusammen, so ergeben sich folgende Vergleichswerte: Myo-/Fibrosarkom-Gruppe, 53 Patienten, (28 %); Chondro-/Osteosarkom-Gruppe, 42 Patienten, (22,2 %) und die Gruppe mit Sarkomen anderen Ursprungs, 90 Patienten, (47,6 %).

Der Unterschied zu unseren Ergebnissen besteht also vornehmlich in der Gruppe der „Myo-/Fibrosarkome“ (48 % unserer Patienten zu 28 %<sup>(94)</sup>; Abweichung von 20 %) und der „Anderen Sarkome“ (20 % unserer Patienten zu 47,6 %<sup>(94)</sup>; Abweichung von 27,6 %). Diese Diskrepanzen lassen sich zum Teil durch unterschiedliche Auswahlkriterien der Patientenpopulationen erklären. Zum einen hatten wir die Malignome mit neurogener Herkunft in einem gesonderten Abschnitt zusammengefasst, während knapp 5 % der Patienten in der Vergleichstudie als „neurogene Malignome/Sarkome“ beschrieben wurden. Zum anderen hatten wir nur eindeutig diagnostizierte Sarkome in unsere Zusammenstellung zugelassen, während Wanebo und Mitarbeiter auch „unklassifizierte Sarkome“ also in der

Regel nicht eindeutig differenzierte Sarkome mit aufführten. Zusätzlich war die Lokalisation in unserer Retrospektive auf den oberen Aerodigestivtrakt begrenzt, während in der Vergleichstudie Sarkome im gesamten Kopf-Hals-Bereich miteinander verglichen wurden. Auch können die verhältnismäßig niedrigen Patientenzahlen unserer Arbeit für die Anteilsunterschiede ursächlich sein. Beispielsweise waren bei uns 5 Sarkompatienten (20 %) Teil der Studienpopulation, die nicht in die Myosarkom bzw. Fibrosarkom-Gruppe und auch nicht in die Chondrosarkom bzw. Osteosarkom-Gruppe einzuordnen waren. In der Untersuchungspopulation von Wanebo und Mitarbeitern war es mit 90 Patienten fast die Hälfte aller Sarkompatienten (47,6 %). Auch hatten wir viele Patienten aufgrund lückenhafter Dokumentation der Krankengeschichte aus unserer Studienpopulation ausschließen müssen. Die Gruppe der „Anderen Sarkome“ reduzierte sich beispielsweise im Rahmen unserer Untersuchung von 20 von 71 Patienten (28,2 %) auf 5 von 25 Patienten (20 %).

Es wird deutlich, dass Sarkome eine sehr heterogene histologische Gruppe darstellen. Vergleiche innerhalb dieser Gruppe müssen entsprechend vorsichtig beurteilt werden.

#### **4.2.4. Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)**

Bei 13 von 17 unserer Patienten (76,5 %) wurde ein B-Zell-Lymphom diagnostiziert. Lymphome werden vereinfacht in B-Zell-, T-Zell- oder Hodgkin-Lymphome eingeteilt <sup>(16)</sup>. Die enorme Vielfalt der weiteren histologischen Subtypen und Klassifikationsschemata beziehen sich auf morphologische, phänotypische, genotypische und klinische Kriterien <sup>(16)</sup>. Die Nomenklatur der NHL wird international nicht einheitlich gehandhabt. Die enorme Komplexität der Lymphomklassifikation würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es bleibt aber festzuhalten, dass in Asien häufiger T-Zell-Lymphome zu finden sind und in Europa häufiger B-Zell-Lymphome <sup>(61)</sup>. T-Zell-Lymphome treten im fernen Osten häufig endemisch auf und werden mit bestimmten Viren assoziiert [z.B. das Human-T-Zell-Leukämie-Virus 1 (HTLV1)] <sup>(70)</sup>.

In der Studie von Shima und Mitarbeitern mit insgesamt 114 Patienten mit extranodalem NHL waren jedoch 87 % der Patienten von einem B-Zell-Lymphom betroffen und nur 11 % von einem T-Zell-Lymphom <sup>(79)</sup>. Diese Ergebnisse korrelierten eng mit unseren Erfahrungen und waren darauf zurückzuführen, dass die Untersuchungspopulation außerhalb eines HTLV-Endemie Gebietes lag.

#### **4.3. Alter**

Das durchschnittliche Lebensalter bei Diagnosestellung unserer Patienten mit nicht plattenepitheliale Malignom variierte abhängig von dem zugrundeliegenden Malignom. Die durchschnittlich jüngsten Patienten stammten aus den Patientengruppen mit extramedullärem Plasmozytom (EMP; 49,2 Jahre) und Sarkom (49,8 Jahre). Die Ältesten waren Patienten mit malignen Melanomen (71,6 Jahre). Kleine Speicheldrüsen-Karzinome (61,4 Jahre), neurogene Malignome (62,1 Jahre) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL; 61,3 Jahre) traten durchschnittlich knapp nach dem 60. Lebensjahr auf. Diese charakteristischen Altersauffälligkeiten der jeweiligen Malignome fanden sich ebenso bei einer sinunasalen Lokalisation.

Das häufigere Vorkommen von Sarkomen bei jüngeren Menschen und Melanomen bei Älteren fand eine breite Bestätigung in den Vergleichstudien <sup>(23, 26, 27, 43, 44, 49, 60, 62, 64, 66, 78, 94)</sup>. Beispielsweise lag das durchschnittliche Alter der Patienten mit Sarkom im Kopf-Hals-Bereich zwischen 39,1 und 55 Jahren <sup>(26, 27, 44, 49, 62, 78, 94)</sup>. Sarkome können prinzipiell in jedem Lebensalter vorkommen <sup>(61, 70)</sup>. Diese breite Streuung in allen Altersabschnitten führt zu dem vergleichsweise jüngeren durchschnittlichen Lebensalter der Sarkom-Patienten.

Bezüglich der Melanome gaben Nandapalau und Mitarbeiter in einer der umfangreichsten Retrospektiven über maligne Melanome der Schleimhäute einen Altersdurchschnitt von 72,8 Jahren an<sup>(60)</sup>. Dieser Wert korrelierte gut mit unseren Erfahrungen.

Bei unseren Patienten mit NHL wurde ein Durchschnittsalter von 61,3 Jahren berechnet. Vergleichsarbeiten zu extranodalen NHL im Kopf-Hals-Bereich machten korrelierende Erfahrungen<sup>(79,91)</sup>. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag hier bei 56,7<sup>(79)</sup> - 67,2<sup>(91)</sup> Jahren.

Im Lehrbuch „Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis“<sup>(61)</sup> von Naumann und Mitarbeitern war der Altersdurchschnitt der Patienten mit NHL wesentlich niedriger angegeben (42 Jahre). Die enorme Vielfalt unterschiedlicher histologischer Subtypen der NHL und der Fokus auf eine Sublokalisierung der NHL kann die Grundlage der Diskrepanz zu den Erfahrungen von Naumann und Mitarbeitern sein.

Das Durchschnittsalter unserer Patienten mit EMP lag bei 49,2 Jahren. Nach Alexiou und Mitarbeiter entwickeln die meisten Patienten ein EMP in der 4. bis 7. Lebensdekade<sup>(1)</sup>. In allen dazugezogen Vergleichstudien lag das durchschnittliche Patientenalter mit EMP im Kopf-Hals-Bereich oder im oberen Aerodigestivtrakt höher<sup>(1,34,51,89,90)</sup>. Es wurden Durchschnittswerte von 55 bis 68 Jahren angegeben<sup>(1,34,51,89,90)</sup>. Der niedrige Durchschnittswert unserer Arbeit kann durch die niedrigen Fallzahlen bedingt sein.

#### 4.4. Geschlecht

Das Geschlechterverhältnis war bei den Patienten mit kleinem Speicheldrüsen-Karzinom und neurogenem Malignom weitgehend ausgewogen. Eine Präferenz des weiblichen Geschlechts war bei Non-Hodgkin-Lymphom Patienten [(NHL), 64,7 %] und den Patienten mit malignem Melanom (71,4 %) festgestellt worden. Männer waren häufiger in den Patienten-Gruppen mit Sarkom (64 %) und extramedullärem Plasmozytom [(EMP), 83,3 %] beschrieben worden.

Unsere Erfahrungen wurden bezüglich der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome<sup>(25,38,52,55,57,88)</sup>, der Sarkome<sup>(26,32,49,54,62,80)</sup> und der EMP<sup>(1,34,51,89,90)</sup> in Vergleichstudien bestätigt. Bei malignen Melanomen<sup>(23,60,64,66,95)</sup> und extranodalen NHL<sup>(79)</sup> waren entgegen unserer Ergebnisse in den meisten Vergleichsarbeiten ein ausgewogenes Zahlenverhältnis zwischen Männern und Frauen beschrieben worden.

Neuroendokrine Karzinome wurden in unserer Zusammenstellung mit einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis dargestellt. In den meisten Vergleichstudien zu neuroendokrinen Karzinomen wurde eher eine Neigung zum männlichen Geschlecht beschrieben. Mills und Mitarbeiter<sup>(58)</sup> sprechen sogar von einer „strong male predominance“ bezüglich neuroendokriner Tumore im Kopf-Hals-Bereich und auch andere Vergleichstudien<sup>(4,22,41,83,96)</sup> beschrieben eine 3:1 Präferenz des männlichen Geschlechts.

Diese Diskrepanzen sind am ehesten auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Niedrige Fallzahlen und die hohe histologische Heterogenität der Malignome dürften dabei wesentlichen Anteil haben. Beispielsweise gilt bei den NHL, dass Alter und Geschlechterverteilung vom histologischen Subtyp abhängen<sup>(16,61)</sup>.

Bei unseren Patienten mit sinuassaler Lokalisation hatte sich eine ausgewogene Geschlechterverteilung dargestellt. In der Einzelbetrachtung der unterschiedlichen Malignomgruppen wurde jedoch ein variables Muster deutlich. Insbesondere die Patienten mit malignem Melanom, mit kleinem Speicheldrüsen-Karzinom und malignem Lymphom neigten zu einem bestimmten Geschlecht.

Diese Ungleichgewichte fanden sich in keiner Vergleichstudie bezüglich der NHL oder malignen Melanome bestätigt <sup>(23, 60, 64, 66, 79, 92, 95)</sup>. Eine Neigung zum männlichen Geschlecht bei sinusalen Speicheldrüsen-Karzinomen in unserer Patienten-Gruppe (77,7 % Männer) fand sich in der Retrospektive von Spiro und Mitarbeitern bestätigt (64,3 % Männer). Auch bei Patienten mit sinusalen Plattenepithelzellkarzinomen wird eine 2:1 Präferenz zum männlichen Geschlecht angenommen <sup>(19, 29, 36, 42, 53, 61, 91)</sup>. Die histogenetische Verwandtschaft der epithelialen Karzinome der kleinen Speicheldrüsen zu den plattenepithelialen Karzinomen könnte eine Grundlage für diese Gemeinsamkeit sein.

## 4.5.. Lokalisation

### 4.5.1. Lokalisation der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome

Die häufigste Lokalisation kleiner Speicheldrüsen-Karzinome wurde von uns in der Mundhöhle diagnostiziert (46,7 %). Die Nasenhaupt-/Nebenhöhlen (24,4 %) und der Pharynx (22,2 %) folgten mit signifikantem Abstand. Der Larynx (6,7 %) stellte eine seltene Lokalisation dar.

Die Ergebnisse anderer Retrospektiven korrelierten eng mit unseren Erfahrungen. In einer Zusammenfassung der Ergebnisse der Vergleichstudien (s. Tab. 4.5.1.1.) ist zu erkennen wie mit 60,3 % die Mundhöhle als Manifestationsort dominiert <sup>(2, 25, 38, 57, 88, 93)</sup>.

Der harte Gaumen wurde in allen Vergleichspublikationen als Hauptsublokalisierung der oralen Malignome beschrieben. Es wurden Werte von 18,9 % <sup>(25)</sup> bis 50,9 % <sup>(38)</sup> angegeben. Die Ursache hierfür ist in der höchsten Dichte der kleinen Speicheldrüsen in der Mundhöhle zu sehen. Insgesamt wird angenommen, dass ca. 500-1000 kleine Speicheldrüsen im oberen Aerodigestivtrakt ubiquitär in der Submukosa verteilt sind. Der größte Anteil kleiner Speicheldrüsen (ca. 250-400) findet sich im harten Gaumen <sup>(57)</sup>.

Sinusal oder pharyngeal lokalisierte Karzinome der kleinen Speicheldrüsen wurden bei 24,4 % bzw. 22,2 % unserer Patienten beschrieben und stellten so die zweit- bzw. dritthäufigsten Manifestationsorte dieser Malignome dar. Diese Ergebnisse entsprachen den Erfahrungen der meisten Vergleichsarbeiten <sup>(2, 25, 38, 52, 57, 86, 88, 98)</sup>. Hier wurden ebenso sinusal oder pharyngeal lokalisierte Karzinome der kleinen Speicheldrüsen deutlich seltener als orale Lokalisationen diagnostiziert. Als Hauptursache ist die niedrigere Dichte der kleinen Speicheldrüsen in den sinusalen oder pharyngealen Schleimhäuten anzunehmen.

Tabelle 4.5.1.1. fasst die Ergebnisse von 6 Publikationen bezüglich der Lokalisation der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome zusammen:

Studie	Jones (38)	VdPoort. (93)	Million (57)	Anderson (2)	Spiro (88)	Garden (25)	Gesamt
Mundhöhle	(55) 53,4	(42) 76,4	(39) 41,0	(64) 67,4	(257) 67,9	(77) 48,1	(534) 60,3 %
Nase	(16) 15,5	(1) 1,8	(35) 36,8	(16) 16,6	(25) 6,6	(46) 28,7	(139) 15,7 %
Oropharynx	(12) 11,6	(10) 18,2	(13) 13,7	(7) 7,4	(45) 11,9	(34) 21,1	(121) 13,6 %
Larynx	(12) 11,6		(3) 3,1	(7) 7,4	(15) 4	(2) 1,2	(39) 4,4 %
Hypopharynx			(2) 2,1	(1) 1			(3) 0,3 %

Nasopharynx		(2) 3,6	(3) 3,1		(7) 1,8	(1) 0,6	(13) 1,5 %
Andere	(8) 7,8				(29) 7,7		(37) 4,2 %
Insgesamt	(103)	(55)	(95)	(95)	(378)	(160)	886 100 %

**Tabelle 4.5.1.1.:** Lokalisation der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome, 6 Vergleichstudien mit Patientenanteil und in Klammern die Patientenzahl<sup>(2, 25, 38, 57, 88, 93)</sup>. [Van der Poorten (VdPoort.)].

#### 4.5.2. Lokalisation der Malignome der Nasenhaupt-/Nebenhöhle

In der Regel gilt für sinunasale Malignome, dass sie doppelt so häufig in der Kieferhöhle auftreten als in der Nasenhaupthöhle. Ethmoidale und sphenoidale Malignome werden am seltensten beschrieben<sup>(75)</sup>.

Wir konnten aufgrund zu geringer Fallzahlen von Patienten mit Nasenhaupt-/Nebenhöhlen-Tumoren und häufig nicht eindeutiger Lokalisationsdokumentation keine aussagekräftigen Angaben zur Lokalisationsverteilung machen. Es gilt, dass sinunasale Malignome häufig erst sehr spät mit einer fortgeschrittenen Tumorausdehnung entdeckt werden (vgl. 4.8.2.). Der Ursprungsort eines derart fortgeschrittenen sinunasalen Malignoms kann häufig nicht eindeutig bestimmt werden.

#### 4.5.3. Lokalisation der Sarkome

Wir hatten dargestellt, dass die Mundhöhle (40 %) der Hauptmanifestationsort der Sarkome im oberen Aerodigestivtrakt war. Am zweithäufigsten hatten wir Sarkome in der Nasenhaupt-/Nebenhöhle (24 %) entdeckt. Larynx (16 %) und Pharynx (16 %) waren seltener betroffen. Während bei den Patienten mit Myo-/Fibrosarkom am häufigsten die Mundhöhle als Ursprungsort beschrieben wurde (66,7 %), war bei den Patienten mit Chondro-/Osteosarkom die sinunasale Region der häufigste Manifestationsort (50 %).

Es fand sich keine Publikation, die sich bezüglich der Lokalisation mesenchymaler Malignome auf den gesamten oberen Aerodigestivtrakt spezialisiert hatte. Die meisten Studien beschäftigten sich mit Sarkomen im gesamten Kopf-Hals-Bereich oder mit Speziallokalisation im Aerodigestivtrakt, wie z.B. der sinunasalen Region oder dem Larynx<sup>(7, 24, 26, 27, 32, 44, 47, 49, 54, 62, 65, 71, 78, 80, 94)</sup>.

Der „Report Of The Head And Neck Sarcoma Registry“<sup>(94)</sup> erfasste bei über 60 % der insgesamt 189 Patienten das Sarkom im weiteren Kopf-Hals-Bereich und bei knapp 40 % im oberen Aerodigestivtrakt. Als Hauptsublokalisierung wurde in dieser Retrospektive mit 28 % die Halsregion angegeben. Rechnete man die maxilläre (13,1 %) und die mandibuläre (11,2 %) Region im weiteren Rahmen zu den oralen und pharyngealen Lokalisation (4,7 %) hinzu ergab sich ein Anteil von 29 %. Orale und pharyngeale Lokalisationen stellten so die Hauptmanifestationsregion der Sarkome im Kopf-Hals-Bereich dar. Sinunasale (7,5 %) und laryngeale (2,3 %) Sarkome wurden seltener beschrieben.

Vergleicht man ausschließlich die Manifestationsorte im oberen Aerodigestivtrakt untereinander, ergeben sich zu unseren Erfahrungen korrelierendere Verhältnisse. Nach dem „Sarcoma Registry Report“ waren 74 % der Sarkome in der Mundhöhle oder im Pharynx, knapp 20 % im sinunasalen System und ca. 6 % laryngeal lokalisiert. Bei uns waren ebenso orale und pharyngeale Lokalisationen (56 %) häufiger als die Sarkome des sinunasalen Systems (24 %) und des Larynx (16 %) beschrieben worden. Die histologische Vielfalt der Sarkome limitiert jedoch ihre Vergleichbarkeit.

#### 4.5.4. Lokalisation der neurogenen Malignome

Wir hatten die sinunasale Region mit 38,9 % als Hauptmanifestationsort neurogener Malignome beschrieben. Die zweithäufigste Lokalisation war in unserer Retrospektive die Mundhöhle (22,2 %). Oropharynx, Nasopharynx und Larynx waren bei jeweils zwei Patienten befallen (je 11,1 %).

Bei den Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen wurde die Nasenhaupt-/Nebenhöhle in 50 % der Fälle als Manifestationsort beschrieben. Wir hatten in unserer Retrospektive doppelt so viele neuroendokrine Karzinome in der sinunasalen Region (4 Patienten) als im Larynx (2 Patienten) erfasst. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen der Untersuchungspopulation sind Aussagen über Lokalisationspräferenzen nur eingeschränkt zu treffen. Vergleichsstudien unterstrichen jedoch die Neigung neuroendokriner Karzinome zu einem laryngealen oder sinunasalem Auftreten<sup>(15, 58, 94)</sup>. Das Vorherrschen eines respiratorischen Epithels in diesen Regionen stellt eine Gemeinsamkeit dar und könnte eine Ursache für das vergleichsweise häufigere Auftreten neuroendokriner Karzinome im Larynx und der Nasenhaupt-/Nebenhöhle sein. Die Seltenheit dieser Malignome führt dazu, dass keine eindeutigen Angaben bezüglich der genauen Lokalisationshäufigkeit im oberen Aerodigestivtrakt gemacht werden können.

Bei unseren Patienten mit malignem peripherem neuroektodermalem Tumor (MPNET) im oberen Aerodigestivtrakt wurde die Mundhöhle und der Pharynx als Hauptsublokalisierung beschrieben (je 3 von 7 Patienten).

Die Studienlage ist bezüglich der MPNET im oberen Aerodigestivtrakt sehr begrenzt. Es ließ sich keine jüngere Retrospektive finden, die sich auf die MPNET im oberen Aerodigestivtrakt spezialisiert hatte. Die meisten Studien inklusive MPNET-Patienten im oberen Aerodigestivtrakt beschrieben diese Malignome als sehr selten in dieser Körperregion<sup>(39, 40, 48)</sup>. MPNET treten zumeist in der thorakopulmonalen Region auf<sup>(39, 40, 48)</sup>. Der Kopf-Hals-Bereich wurde in maximal 42 % der Fälle als Manifestationsort beschrieben<sup>(39)</sup>. Bei 4 Patienten (15,4 %) aus dieser Studie wurde ein MPNET des oberen Aerodigestivtrakts beschrieben. 2 Patienten waren mit einer oralen und jeweils ein Patient mit einer laryngealen bzw. sinunasalen Lokalisation erfasst worden.

Fasste man alle Fälle aus 3 Retrospektiven über MPNET zusammen ergibt sich folgende Zusammenstellung (vgl. Tab. 4.5.4.1.):<sup>(39, 40, 48)</sup>

Lokalisation/Studien	Jones und Mitarbeiter <sup>(39)</sup>	Jürgens und Mitarbeiter <sup>(40)</sup>	Kushner und Mitarbeiter <sup>(48)</sup>	Insgesamt
Thorakopulmonal	12 (46 %)	24 (57,1 %)	25 (46,3 %)	61 (50 %)
Abdomen/Becken		6 (14,3 %)	22 (40,7 %)	26 (22,9 %)
Kopf/Hals	11 (42 %)	4 (9,5 %)	1 (1,8 %)	16 (13,1 %)
Extremitäten		8 (19 %)	5 (9,3 %)	13 (10,6 %)
Andere	3 (12 %)		1 (1,8 %)	4 (3,3 %)
	26 (100 %)	42 (100 %)	54 (100 %)	122 (100 %)

**Tabelle 4.5.4.1.:** MPNET-Lokalisation in drei Vergleichsstudien<sup>(39, 40, 48)</sup>. Patientenzahl und -anteil bezüglich MPNET-Lokalisation.

Aus der Zusammenstellung der Vergleichsstudien lässt sich erkennen, dass 13,1 % der MPNET-Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert wurden. Der obere

Aerodigestivtrakt als Subkategorie der Kopf-Hals-Region wurde entsprechend in weniger als 13 % der Fälle als Lokalisation erfasst.

Man kann aufgrund unserer Ergebnisse und der Ergebnisse von Jones und Mitarbeitern<sup>(39)</sup> vermuten, dass MPNET im oberen Aerodigestivtrakt eher zu einer oralen Manifestation neigen. Aussagekräftige Angaben bezüglich der Lokalisationspräferenz der MPNET im oberen Aerodigestivtrakt lassen sich jedoch aufgrund niedriger Fallzahlen nicht machen.

Bei unseren Patientinnen mit Aesthesioneuroblastom war in beiden Fällen das Malignom im Nasenhaupthöhlendach diagnostiziert worden.

Die Lokalisation der Aesthesioneuroblastome ist im Gegensatz zu den anderen neurogenen Malignomen auf eine kleine Region begrenzt. Diese Malignome entwickeln sich in den meisten Fällen im Nasenhaupthöhlendach nahe der Lamina cribrosa<sup>(12, 46, 50, 69, 72, 81)</sup>. Das olfaktorische Epithel dieser Region gilt als Ursprungsgewebe dieser Malignome<sup>(72)</sup>.

#### **4.5.5.1. Lokalisation der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)**

Bei unseren Patienten wurde das NHL am häufigsten in der sinunasalen Region diagnostiziert (52,9 %). Der Oropharynx war die zweithäufigste Lokalisation (23,5 %). Die Lokalisationsbestimmung erfolgte mit hoher Sorgfalt. Knapp 60 Patienten wurden wegen Beteiligung des Waldeyer'schen Rachringes in den tumorösen Prozess aus der NHL-Gruppe ausgeschlossen. Es konnte in diesen Fällen nicht eindeutig bestimmt werden ob der Ursprung des NHL im Gewebe des Waldeyer'schen Rachenringes oder im disseminierten, lymphatischen Gewebe des Oro-/Nasopharynx lag. Die meisten dieser Patienten waren von einem NHL in Tonsillennähe betroffen. Der hohe Anteil der Patienten mit einer sinunasalen Lokalisation könnte also teilweise bedingt sein durch den Ausschluss vieler Patienten mit oropharyngealem NHL inklusive Beteiligung der Tonsille.

Shima und Mitarbeiter untersuchten und behandelten eine fernöstliche Patientengruppe in der bezüglich der extranodalen Lymphome, orale, sinunasale und thyroidal/laryngeale Lokalisationen dominierten<sup>(79)</sup>. Die Mehrzahl unserer Patienten litt im Gegensatz zur Vergleichstudie an einem hochmalignen Lymphom (vgl. 4.8.5.1.). Unterschiedlich ausdifferenzierte Lymphozyten der B- oder T-Zell-Reihe könnten verschiedene Prädispositionsorte bedingen. Verschiedene histologische Differenzierungsgrade und unterschiedliche ethnische Untersuchungspopulationen können die Grundlage geringer Diskrepanzen zu unseren Ergebnissen darstellen.

#### **4.5.5.2. Lokalisation der extramedullären Plasmozytome (EMP)**

In unserer Retrospektive waren EMP in je einem Drittel der Fälle in der sinunasalen Region, im Nasopharynx oder in der Mundhöhle beschrieben worden.

Alexiou und Mitarbeiter hatten in einer umfangreichen Literaturzusammenstellung von insgesamt 869 EMP Patienten festgestellt, dass 714 Fälle (82 %) im oberen Aerodigestivtrakt ihren Ursprung fanden<sup>(1)</sup>. Die sinunasale Region wurde als die häufigste Lokalisation (43,8 %, 313 Patienten) beschrieben. Auch andere Retrospektiven unterstreichen die Neigung der EMP zur Entstehung in der sinunasalen Region<sup>(34, 51, 90)</sup>.

Die deutliche Lokalisationspräferenz der sinunasalen Region könnte dadurch erklärt werden, dass EMP sich überwiegend in knöchernen Strukturen und nur selten extraossär entwickeln<sup>(61)</sup>. In der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle ist der Anteil knöchernen Gewebes

besonders hoch. Der hohe Anteil oraler EMP in unserer Retrospektive ist am ehesten auf unsere niedrigen Fallzahlen zurückzuführen.

#### **4.5.5.3. Lokalisation der malignen Melanome**

Unter den malignen Schleimhautmelanomen von Kopf und Hals sind die der oberen Luftwege häufiger als die der Mundhöhle und des Pharynx. Vorwiegend werden die Melanome der Nase im vorderen Abschnitt des Septums und der Nasenmuscheln gefunden<sup>(61)</sup>. Diese Erfahrungen korrelieren gut mit den von uns beschriebenen Ergebnissen. Bei knapp über 70 % unserer Patienten wurde das Melanom in der Nasenhaupt-/Nebenhöhle und bei jeweils knapp 15 % in der Mundhöhle oder im Oropharynx entdeckt.

In allen hinzugezogenen Vergleichstudien war die Nasenhaupt-/Nebenhöhle die Region mit dem höchsten Anteil maligner Melanome der Schleimhäute<sup>(23, 43, 60, 64, 66, 95)</sup>. Den niedrigsten Anteil beschrieben Kingdom und Mitarbeiter<sup>(43)</sup> mit 43 % der Lokalisationen, den höchsten Folz und Mitarbeiter<sup>(23)</sup> mit 82,3 % der Lokalisationen.

Die Ursache für die deutliche Präferenz zum Auftreten in der sinunasalen Region ist nicht bekannt. Der Hinweis, dass die vorderen Abschnitte des Septums und der Nasenmuscheln als Hauptmanifestationsorte innerhalb der sinunasalen Region gelten, kann jedoch zur Vermutung führen, dass die UV-Lichtexposition eine Rolle in der Ätiopathogenese spielt. Tiefere Abschnitte der Nasenhaupthöhle und Nasennebenhöhle sind generell seltener Ursprungsort maligner Melanome als lichtexponiertere, vordere Anteile der Nase<sup>(61)</sup>.

#### **4.6. Symptome**

Das Beschwerdebild der Patienten mit nicht plattenepithelalem Malignom des oberen Aerodigestivtraktes bestand am häufigsten in einer progredienten Schwellung (55 von 118 Patienten; 46,6 %), einer Nasenatmungsbehinderung (29 von 118 Patienten; 24,6 %), Schmerzen (18 von 118 Patienten; 15,2 %), einer rezidivierenden Epistaxis (18 von 118 Patienten; 15,2 %), einer chronischen Rhinorrhoe (10 von 118 Patienten, 8,5 %), einer spürbaren Schleimhautveränderung (9 von 118 Patienten, 7,6 %), Schluckstörungen (8 von 118 Patienten; 6,8 %) und/oder anderen selteneren Symptomen.

Auffällig war eine geringe Malignomspezifität der Beschwerdebilder. Beispielsweise war in fast allen Malignom-Gruppen eine schmerzlose Schleimhautschwellung das führende Symptom bei Erstdiagnose.

Die Beschwerden der Patienten korrelierten vielmehr mit der Lokalisation der Tumore:

##### **4.6.1. Symptome bei oraler oder pharyngealer Lokalisation**

Im Falle einer oralen Lokalisation war eine progrediente, indolente Schwellung oder eine spürbare Schleimhautveränderung die führende Beschwerde. Bei 76,2 % der Patienten mit Speicheldrüsen-Karzinom, bei 75 % der Patienten mit neurogenem Malignom, bei 71,4 % der Patienten aus der Gruppe der „Sonstigen“-Malignome und bei 60 % der Sarkom-Patienten war im Falle einer oralen Manifestation eine progrediente Schwellung als Beschwerde dokumentiert worden.

Bei pharyngealer Lokalisation standen ebenso eine an Größe zunehmende Veränderung der Schleimhaut und eine Schluckstörung im Vordergrund. Diese Symptome waren jeweils bei 50 % der Patienten mit einer oropharyngealen Manifestation eines kleinen Speicheldrüsen-Karzinoms beschrieben worden.



Der wachsende Tumor kann von den Patienten bei oraler oder oropharyngealer Malignomlokalisierung mit der Zunge als Sinnesorgan wahrgenommen werden und kann in Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit und des individuellen Leidensdrucks zu einer ärztlichen Konsultation führen.

#### **4.6.2. Symptome bei sinunasaler Lokalisation**

Sinunasal lokalisierte Malignome führten bei 57,8 % unserer Patienten zu einer Nasenatmungsbehinderung. 40 % der Patienten beschrieben eine zunehmende Schwellung in der sinunasalen Region, 28,9 % eine rezidivierende Epistaxis und 20 % gaben Schmerzen an.

Sinunasale Geschwülste führen bei zunehmendem Wachstum aufgrund der physiologischen Enge der oberen Atemwege zu Nasenatmungsbehinderungen oder der Wahrnehmung einer langsam progredienten Schwellung.

Das allgemeine Symptombild der Patienten mit Malignom der Nasenhaupt-/Nebenhöhle korrelierte in den Vergleichstudien mit unseren Ergebnissen. So beschrieben Spiro und Mitarbeiter, dass jeweils ein Drittel ihrer Patienten eine rezidivierende Epistaxis und/oder eine Nasenatmungsbehinderung beklagt hätten<sup>(87)</sup>. Weiterhin waren häufiger eine indolente Schwellung und Schmerzen im Sinne von Kopf-/Gesichtsschmerzen von den Patienten beschrieben worden. Auch Publikationen inklusive einem erheblichem Anteil plattenepithelialer Karzinome stellten ein mit unseren Ergebnissen korrelierendes Symptombild dar. So waren auch hier die Nasenatmungsbehinderung und die rezidivierende Epistaxis von der Häufigkeit her führende Beschwerden<sup>(53, 91)</sup>.

Ein besonders hoher Anteil von Patienten mit Sehstörungen bei sinunasaler Malignomlokalisierung war auffällig (7 von 45 Patienten; 15,5 %). Diese war auf eine bereits erfolgte Orbitainfiltration zurückzuführen. Am häufigsten trat diese bei Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen auf (3 von 7 Patienten; 42,9 %).

Auch Kameya und Mitarbeiter beschrieben bei 4 Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen der sinunasalen Region bei zwei Patienten einen Exophthalmus und bei einem Patienten eine Sehstörung<sup>(41)</sup>. Die Ursache für die hohe orbitale Komplikationsrate steht wohl am ehesten im Zusammenhang mit der hohen Knocheninfiltrationsneigung dieser Malignome (vgl. 4.10.). Es ist darauf hinzuweisen, dass in beiden Retrospektiven die Untersuchungspopulation aus nur jeweils 4 Patienten bestand. Um aussagekräftige Angaben über die orbitale Komplikationsrate neuroendokriner Karzinome machen zu können sind größere Untersuchungspopulationen notwendig.

Auffällig war, dass Nasenmelanome eine im Vergleich zu anderen sinunasalen Malignomen hohe Blutungsneigung besaßen. Bei 6 von 10 Patienten mit einem sinunasal lokalisierten, malignen Melanom war es zu einer rezidivierenden Epistaxis gekommen. Unsere Erfahrungen wurden von Folz sowie von Patel und Mitarbeitern bestätigt<sup>(23, 66)</sup>. Patel und Mitarbeiter hatten sogar bei 85 % ihrer Melanom-Patienten mit sinunasaler Lokalisation eine rezidivierende Epistaxis festgestellt<sup>(66)</sup>. Wir vermuten, dass die Ursache der hohen Neigung zu Blutungskomplikationen bei sinunasaler Lokalisation einerseits im Ausdehnungsverhalten melanomatöser Malignome und andererseits in den anatomischen Besonderheiten der Region liegt. Ein aggressives, infiltratives und invasives Wachstumsmuster gilt für maligne Melanome als charakteristisch<sup>(23, 61, 64, 66, 70)</sup>. Zusätzlich weist das weitverzweigte Gefäßsystem der Nasenscheidewand einen besonderen Anastomosenreichtum zwischen dem Kreislauf der Arteria carotis interna und der externa auf. Aggressiv wachsende Wucherungen wie die malignen Melanome können durch Blutgefäßarrosion schnell zu Nasenbluten führen.

Eine Blutungsneigung oraler oder oropharyngealer Schleimhautmelanome war nicht auffällig häufiger.

Im Falle einer sinusalen Sarkom-Lokalisation war eine rezidivierende Blutung als Beschwerde äußerst selten (1 von 6 Patienten). Wesentlich häufiger waren eine progrediente Schwellung (66,7 %), Schmerzen (50 %) und eine Nasenatmungsbehinderung (33,3 %) angegeben worden. Die Sarkome gelten ebenso als Malignome mit einer hohen Infiltrations- oder Invasionsneigung. Im Gegensatz zu den Melanomen steht jedoch als gemeinsames Charakteristikum der Sarkome die Tendenz zu einem expansiven und rapiden Wachstum im Vordergrund <sup>(70)</sup>. Dieses Wachstumsverhalten wird von den Betroffenen vornehmlich als schnell wachsende Schwellung empfunden (vgl. 4.7.). Das mag erklären warum Sarkome häufig entdeckt werden, bevor sie Komplikationen (z.B. Blutung) hervorrufen.

13 von 17 Patienten (76,5 %) mit extranodalem Lymphom im oberen Aerodigestivtrakt gaben eine progrediente Schwellung oder eine Nasenatmungsbehinderung als Beschwerde an.

Bei unseren Patienten mit sinusalen NHL stand eine Nasenatmungsbehinderung im Vordergrund des Beschwerdebildes (4 von 7 Patienten, 57,1 %). Eine indolente, progrediente Schwellung war bei 71,4 % unserer Patienten mit oralem NHL das führende Symptom. Auffällig war die niedrige Blutungsneigung. Nur bei einem Patienten war eine rezidivierende Epistaxis beschrieben worden. Die Erfahrungen von Shima und Mitarbeiter decken sich mit unseren Ergebnissen <sup>(79)</sup>. Hier wurde bei 86 % der Patienten mit Nasenhaupthöhlen-Lokalisation eine Nasenatmungsbehinderung als Symptom erfasst und bei knapp 80 % der Patienten mit oraler Lokalisation eine schmerzlose, zunehmende Schwellung beschrieben.

Die niedrige Komplikationsrate steht im Zusammenhang mit dem Wachstumsverhalten der Neoplasien. Beispielsweise ist eine sich langsam entwickelnde Nasenatmungsbehinderung auf einen obstruierenden Prozess eines langsam wachsenden Tumors zurückzuführen. Ein weniger aggressives Ausdehnungsmuster lymphogener Neoplasien ist zu vermuten

#### **4.6.3. Symptome bei laryngealer Lokalisation**

Eine therapieresistente Heiserkeit als führendes Symptom bei laryngealen Sarkomen wurde von uns sowie von Rinaldo und Mitarbeitern <sup>(71)</sup> erfasst. 75 % unserer Patienten mit laryngealer Sarkommanifestation und 91,7 % der Patienten in der Vergleichstudie wurden bei Erstdiagnose mit einer Heiserkeit aufgenommen. Dyspnoe, Dysphagie, Stridor und Regurgitation wurden seltener von uns und auch von Rinaldo und Mitarbeitern beschrieben. Heiserkeit gilt als häufigstes Erst- und Frühsymptom von Kehlkopferkrankungen <sup>(6, 62, 70)</sup>. Die Voraussetzung dafür ist eine Bewegungsbehinderung der Stimmlippen, die ihre Ursachen an den Stimmlippen und ihren Stellknorpeln, aber auch an den Taschenfalten und anderen Teilen des Endolarynx haben kann. Zunehmende Heiserkeit innerhalb von Wochen ist verdächtig auf eine tumoröse Erkrankung. Sie gilt als wichtiger Hinweis, kann aber nicht als spezifisches Symptom gelten. Viele nicht tumoröse Erkrankungen, benigne Neoplasien und verschiedene maligne Neoplasien können eine therapieresistente Heiserkeit über Wochen bedingen

Zusammenfassend zeigte sich für alle Malignomhistologien ob plattenepithelialer oder nicht plattenepithelialer Genese, dass für die Lokalisation typische aber für die jeweilige Malignomhistologie unspezifische Symptome im Vordergrund des Beschwerdebildes stehen. Das Expansionsverhalten bestimmter Tumore kann jedoch zu Erscheinungen führen, die als Hinweise auf bestimmte Malignomentitäten gelten können.

#### 4.7. Anamnesedauer

Die längste Anamnesedauer vor Stellung der Erstdiagnose wurde in der Patientengruppe der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome (6-15,7 Monate) und die kürzeste bei den Patienten mit Sarkom (1,8 Monate) beobachtet. Bei den Patienten mit neurogenen Malignomen (2,1 Monate) und malignen Melanomen (3 Monate) wurden ebenso kurze Durchschnittswerte ermittelt. Eine etwas längere Anamnesedauer wurde bei den Patienten mit extramedullärem Plasmozytom (3,4 Monate) und Non-Hodgkin-Lymphom (4,3 Monate) beobachtet. Die Angaben bei Patienten mit sinunasaler Lokalisation korrelierten mit den Ergebnissen bei Lokalisation im weiteren Aerodigestivtrakt.

Die längste durchschnittliche Anamnesedauer ließ sich bei den Patienten mit kleinem Speicheldrüsen-Karzinom durch Ausschluss von vier „Langzeitpatienten“ von 15,7 auf 6 Monaten verkürzen (vgl. 3.1.3.). Bei den hier ausgeschlossen Patienten führte eine Anamnesedauer von 3-15 Jahren zu dem Verdacht der Entartung einer zuvor gutartigen Läsion. Die ungewöhnlich lange Beschwerdedauer wurde zurückgeführt auf einen Wachstumsprozess, der nicht direkt im Rahmen der malignen Erkrankungsphase zu betrachten ist.

In zwei Vergleichspublikationen wurde die durchschnittliche Länge der Symptombdauer bei kleinen Speicheldrüsen-Karzinomen angegeben<sup>(52, 93)</sup>. Van der Poorten und Mitarbeiter<sup>(93)</sup> beschrieben die Symptombdauer mit 8,5 Monaten, Lopes und Mitarbeiter<sup>(52)</sup> mit 27,6 Monaten. Die voneinander deutlich abweichenden Angaben können auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden. Zum einen bezieht sich die Messgröße auf eine subjektive Angabe des Patienten. Eine eindeutige und einheitliche Bestimmung der Beschwerdedauer der Betroffenen ist entsprechend von vornherein nicht gegeben. Zum anderen können nicht vom Malignom verursachte Beschwerden im Kopf-Hals-Bereich vom Patienten oder Untersucher als malignombedingt fehlinterpretiert werden. Wie in unserem Fall kann so die Angabe besonders langer Anamnesedauern, eventuell malignomunabhängiger Beschwerden, einen deutlich verfälschenden Effekt auf das durchschnittliche Gesamtergebnis bedingen.

Trotz dieser Schwierigkeiten können bereits Tendenzen bezüglich der Dauer der Beschwerden aufschlussreiche Informationen über die Malignome und deren klinischen Präsentation liefern. So wird deutlich, dass das langsame und meist schmerzlose Wachstum der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome zu einer im Gesamtvergleich späteren Entdeckung führt.

Die kürzeste durchschnittliche Anamnesedauer vor Diagnosestellung wurde bei den Patienten mit Sarkom (1,8 Monate) erfasst.

Diese kurze Symptombdauer wurde u.a. in der Retrospektive von Lyos und Mitarbeitern bekräftigt<sup>(54)</sup>. Sie gaben für nicht-rhabdomyosarkomatöse Weichteilsarkome eine Zeitspanne von 1-12 Monaten an und berechneten eine durchschnittliche Anamnesedauer von ca. 2 Monaten. Die besonders kurze Beschwerdezeit der Patienten vor Entdeckung des Sarkoms kann auf das charakteristische Wachstumsverhalten dieser Malignome zurückgeführt werden. Sarkome neigen in der Regel zu einem schnellen und expansiven Wachstumsmuster<sup>(70)</sup>. Die anatomische Enge und die enge Nachbarschaft wichtiger Gefäß- und Nervenstränge im oberen Aerodigestivtrakt bieten die Grundlage für ein frühzeitiges Auftreten abklärungsbedürftiger Beschwerden.

Die Anamnesedauer lag bei den Patienten mit neurogenem Malignom bei durchschnittlich 2,1 Monaten. Bei den Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen hatten wir eine durchschnittliche

Symptombdauer von 2,5 Monaten angegeben. Die Beschwerdezeit der Patienten mit malignem peripherem neuroektodermalem Tumor belief sich auf durchschnittlich 1,7 Monate und die der Patienten mit Aesthesioneuroblastom auf 2 Monate. Die Patienten mit neurogenem Malignom stellten damit die Patientengruppe mit der zweitkürzesten Anamnesedauer nicht plattenepithelialer Malignome im oberen Aerodigestivtrakt dar. Zur Symptombdauer neurogener Malignome fanden sich in den Vergleichstudien selten aussagekräftige Angaben<sup>(4, 12, 22, 39, 40, 41, 46, 48, 50, 69, 81, 83)</sup>. Einige Studien wiesen auf auffällig kurze Beschwerdezeiten hin und bestätigten damit unsere Erfahrungen<sup>(14, 85, 96)</sup>. Soussi und Mitarbeiter gaben beispielsweise bei zwei Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen eine durchschnittliche Anamnesedauer von 1,5 Monate an<sup>(85)</sup>.

Über die Hälfte unserer Patienten wurden bei Erstdiagnose mit einem T4-Malignom erfasst. Malignome neurogener Genese scheinen also eher zu einer kurzen Anamnesedauer aufgrund einer ausgeprägten Symptomatik und/oder eines raschen Wachstums zu neigen.

Die Anamnesedauer vor Stellung der Erstdiagnose lag bei den Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom bei durchschnittlich 4,3 Monaten. Ein weniger aggressives und langsames Wachstum lymphogener Neoplasien im Vergleich zu Sarkomen und neurogenen Malignomen ist zu vermuten.

Bei unseren Patienten mit extramedullärem Plasmozytom (EMP) war eine durchschnittliche Anamnesedauer von 3,4 Monate berechnet worden. In der Retrospektive von Hotz und Mitarbeiter wurde eine durchschnittliche Symptombdauer von ca. 8 Wochen angegeben<sup>(34)</sup>. Dieser kurze Symptomzeitraum korreliert gut mit unserer Erfahrung. Unser Durchschnittswert wurde durch einen Patienten mit einer Symptomzeitangabe von über 18 Monaten sogar noch in die Länge gezogen. Dieser Patient beschrieb eine vor ca. 18 Monaten beginnende, langsam an Stärke zunehmende Nasenatmungsbehinderung und eine chronische Rhinorrhoe. Alle anderen Patienten hatten bei uns einen Symptomzeitraum von maximal 2 Monaten angegeben. Die EMP gehören damit zu den nicht plattenepithelialen Malignomen mit der kürzesten Anamnesedauer unserer Retrospektive. Ein besonders aggressives Wachstumsmuster und eine hohe mitotische Aktivität gelten als Gemeinsamkeit dieser Malignomtypen<sup>(61, 70)</sup>. Die besonders kurze Symptombdauer unserer Patienten mit EMP könnte darauf zurückgeführt werden, dass alle Patienten mit EMP in unserer Retrospektive mit intermediären bis hohen Proliferationsraten beschrieben worden waren (vgl. 4.8.).

Von uns wurde eine durchschnittliche Anamnesedauer von 3 Monaten bei den Patienten mit malignem Melanom erfasst. Die Erfahrung einer kurzen Symptomzeit vor Diagnosestellung wurde von anderen Publikationen über Schleimhautmelanome bestätigt. Patel und Mitarbeiter gaben einen durchschnittlichen Zeitraum von 3 Monaten,<sup>(66)</sup> Folz und Mitarbeiter einen von ca. 16 Wochen an<sup>(23)</sup>. Dies spricht für das aggressive Wachstumsverhalten der Melanome.

Die Beschwerdedauer vor Erstdiagnose scheint also in direktem Zusammenhang mit dem Wachstumsverhalten der Malignome zu stehen. Viele Sarkome und neurogene Malignome neigen zu einem infiltrierenden, destruierenden und verdrängenden Wachstumsmuster mit einem hohen Zellumsatz<sup>(61, 70)</sup>. Sie werden so gerade in anatomisch eng begrenzten Lokalisationen, wie der obere Aerodigestivtrakt, schneller symptomatisch. Andere Malignome wie Lymphome oder Karzinome der kleinen Speicheldrüsen wachsen langsamer, weniger infiltrierend und weniger invasiv als die meisten Sarkome, neurogenen Malignome und malignen Melanome<sup>(61, 70)</sup>. Dadurch verursachen sie weniger ausgeprägte Beschwerden und werden so häufig erst später entdeckt.

#### **4.8. Tumorausdehnung**

In unserer Retrospektive erfolgte bei den Patienten mit kleinem Speicheldrüsen-Karzinom, Sarkom und neurogenen Malignomen eine Beurteilung der Tumorausdehnung nach der TNM-Klassifikation<sup>(3, 37, 59, 70, 75, 84, 98)</sup>. Diese erfolgte nach den Richtlinien der WHO für karzinomatöse Entartungen für die jeweilige anatomische Subregion<sup>(3, 37, 98)</sup>. Dieses Vorgehen vereinfacht die Tumorklassifikationen dieser Malignome und ermöglicht uns so das Tumorstadium nicht plattenepithelialer Malignome miteinander zu vergleichen.

Sinunasale lokalisierte Malignome wurden nach den Richtlinien der UICC (United International Cancer Classification) von 1993 und 1997 zu klassifiziert<sup>(30, 84)</sup>.

Non-Hodgkin-Lymphome, extramedulläre Plasmozytome und Melanome werden allgemein nicht nach den TNM-Kriterien beurteilt.

##### **4.8.1. Tumorausdehnung der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome**

53,8 % der Patienten mit kleinem Speicheldrüsen-Karzinom wurden in unserer Retrospektive bei Diagnosestellung mit einer T1-/T2-Malignom-Ausdehnung beschrieben. In den Vergleichstudien zeigte sich ein zweiseitiges Bild. Ein Teil der Publikationen<sup>(38, 55, 86, 93)</sup> beschrieb bei den meisten Patienten eine frühere Entdeckung der Malignome (66-70,5 % der Patienten mit T1-/T2-Malignom). Der andere Teil der Veröffentlichungen<sup>(25, 52, 57, 88)</sup> befand ein ausgewogeneres Verhältnis zwischen Patienten mit früher Entdeckung (T1-/T2-Ausdehnung; in 47-59,8 % der Fälle) und der Entdeckung im fortgeschrittenem Stadium (T3-/T4-Ausdehnung). Unsere Ergebnisse korrelierten mit der zweiten Studiengruppe.

In der Einzelbetrachtung der Malignome fiel auf, dass die Mehrzahl der Patienten mit Mukoepidermoid-Karzinom mit einer T1-Ausdehnung und die Mehrzahl der Patienten mit einem Adenoid-Zystischem-Karzinom mit einer T3-/T4-Ausdehnung erfasst wurden. 50 % der Patienten mit Mukoepidermoid-Karzinom wurden mit einem T1-Karzinom beschrieben. Bei den Patienten mit Adenoid-Zystischem-Karzinom wurden 56,2 % der Malignome als T3-/T4-Karzinom entdeckt.

Mukoepidermoid-Karzinome galten jahrelang als gutartige Geschwülste. Heute differenziert man ein häufiger auftretenderes gut differenziertes „low grade Mukoepidermoid-Karzinom“ von einem weniger differenziertem, seltener auftretendem „high grade Mukoepidermoid-Karzinom“.<sup>(55, 61, 70)</sup> Ein wahrscheinlich höherer Anteil gut differenzierter Mukoepidermoid-Karzinome führte zu einem höheren Anteil von Patienten mit einer T1-Ausdehnung bei Diagnosestellung. Adenoid-Zystische-Karzinome werden dagegen durch eine ausgeprägte Infiltrations- und Metastasierungsneigung charakterisiert<sup>(55, 61, 70)</sup>. Ein aggressiveres und schnelleres Wachstum ist zu vermuten und könnte den höheren Anteil der Patienten mit T3-/T4-Ausdehnung in unseren Ergebnissen erklären.

##### **4.8.2. Tumorausdehnung der sinusalen Malignome**

Viele Studien verzichteten bezüglich der Tumorausdehnung der sinusalen Malignome auf eine Klassifikationszusammenstellung, kreierten eigene Klassifikationssysteme oder bezogen sich auf die AJCC-Klassifikation (American Joint Committee on Cancer) für Kieferhöhlentumore<sup>(9, 29, 36, 42, 53, 87, 91)</sup>. Die Ursache hierfür liegt in einem fehlenden, weltweit anerkannten Klassifikationssystem für die gesamte sinusale Region.

Von uns wurde versucht, die Tumorausdehnung für die gesamte sinusale Region nach den Richtlinien der UICC (United International Cancer Classification) von 1993 und 1997 zu klassifizieren<sup>(30, 84)</sup>. Allerdings war nur bei knapp über 30 % unserer Patienten überhaupt ein

T-Status ermittelbar, da Patienten mit malignem Melanom oder Lymphom nicht nach dem Klassifikationssystem der UICC zu beurteilen sind. Trotz der niedrigen Fallzahlen wurde deutlich, dass Malignome der sinusalen Region häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. 85,7 % unserer Patienten wurden mit einer T3-/T4-Ausdehnung beschrieben.

Dulguerov und Mitarbeiter unterstrichen in einem „Literaturreview“ von insgesamt 154 Artikeln über Kieferhöhlenmalignomen die deutliche Neigung dieser Malignomen zur späteren Entdeckung. Hier waren knapp über 80 % der Malignomen erst im T3-/T4-Stadium entdeckt worden<sup>(19)</sup>. Für die gesamte sinusale Region hatten Dulguerov und Mitarbeiter ihre Patienten nach dem Klassifikationssystem der UICC von 1993 und 1997 befundet. Hier waren zwei Drittel der Patienten (66 %) mit einer T3-/T4-Ausdehnung diagnostiziert worden. Die im Vergleich zu unseren Ergebnissen geringeren Anteile lassen sich unter anderem auf die unterschiedlichen Malignompopulationen zurückführen. In der Arbeit von Dulguerov und Mitarbeitern waren in über der Hälfte der Fälle Patienten mit sinusal lokalisiertem Plattenepithelzellkarzinom Teil der Studienpopulation. Die Hälfte unserer Patienten dagegen waren Patienten mit neurogenem Malignom oder Sarkom. Der höhere Anteil von Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren bei Diagnosestellung wird erklärbar, da das Wachstumsverhalten vieler neurogener Malignomen und Sarkome u.a. durch ein besonders schnelles Wachstum charakterisiert ist<sup>(61, 70)</sup>.

Die Erfahrung, dass Malignome der sinusalen Region meist erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt werden, muss also insbesondere auch für nicht plattenepitheliale Malignome gelten.

#### **4.8.3. Tumorausdehnung der Sarkome**

55,5 % unserer Patienten mit Sarkom wurden bei Erstdiagnose mit einer T3-/T4-Malignomausdehnung beschrieben. Bei den Patienten mit Myo-/Fibrosarkom wurde in knapp über der Hälfte der Fälle das Sarkom mit einer T1-/T2-Ausdehnung entdeckt (55,5 %). Interessant war, dass fast alle Patienten mit T1-/T2-Ausdehnung der Myo-/Fibrosarkom-Gruppe Patienten mit einem Sarkom fibröser Genese waren (4 von 5 Patienten, 80 %). Alle Malignome aus der Myo-/Fibrosarkom-Gruppe, die als T3-/T4-Tumor bei Erstdiagnose beschrieben wurden, waren hingegen myogenen Ursprungs. Bei unseren Patienten aus der Chondro-/Osteosarkom-Gruppe wurde in 5 von 7 Fällen (71,4 %) ein T3-/T4-Sarkom beschrieben und in 2 Fällen ein T2-Sarkom.

Le Quynh-Thu und Mitarbeiter<sup>(49)</sup> benutzten wie wir das AJCC-TNM-Schema als Grundlage der Tumorausdehnungsklassifikation. 41,5 % der Patienten wurden mit einer T1-/T2-Ausdehnung und 58,4 % der Patienten mit T3-/T4-Sarkomausdehnung erfasst. Auf den ersten Blick korrelierten diese Ergebnisse eng mit unseren Gesamtwerten. Es zeigte sich jedoch, dass die meisten Patienten aus dieser Vergleichsstudie von einem Sarkom fibrogenen Ursprungs (ca. 48 % der Patienten) betroffen waren. Im Gegensatz dazu hatten wir bei 80 % unserer Patienten mit Sarkom fibrogener Herkunft eine T1-/T2-Ausdehnung bei Erstdiagnose erfasst. Ähnliche Erfahrungen machten Koka und Mitarbeitern<sup>(47)</sup>. Hier wurden Patienten mit Chondro-/Osteo-/Fibrosarkom in der sinusalen Region nach der AJCC beurteilt. Bei 74 % der Patienten war eine T3-/T4- und bei nur 26 % der Patienten eine T1-/T2-Ausdehnung bei Erstdiagnose beschrieben worden. Bei 86 % der Fibrosarkom-Patienten wurde eine T4-Ausdehnung bei Erstdiagnose erfasst. Der von uns beschriebenen Neigung fibrogener Sarkome zu einer geringeren Ausprägung bei Erstdiagnose wird in beiden Vergleichsstudien klar widersprochen. Die Ursache für die Diskrepanz kann am ehesten auf die geringen

Fallzahlen unserer Retrospektive zurückgeführt werden. Bei uns waren nur 5 Patienten mit einem Sarkom fibrogener Herkunft Teil der Retrospektive.

Insgesamt korrelierten jedoch die Erfahrungen der beiden Vergleichstudien mit unseren Ergebnissen. Sarkome wurden in allen 3 Retrospektiven häufiger mit einer fortgeschrittenen Ausdehnung entdeckt. Das schnelle und expansive Wachstum der meisten Sarkome kann als Erklärung dienen<sup>(70)</sup>.

Im Gegensatz zu diesen Erfahrungen wurden für Chondrosarkome im „National Cancer Database Report on Chondrosarcoma of Head and Neck“<sup>(44)</sup> über 70 % der Chondrosarkome mit einer T1-/T2-Ausdehnung bei Erstdiagnose befundet. Die Ergebnisse bezogen sich wie die Arbeiten zuvor auf das Klassifikationssystem der AJCC.

Insgesamt wurde also unsere Erfahrung einer eher fortgeschrittenen Sarkomausdehnung bei Erstdiagnose von einigen Retrospektiven bestätigt,<sup>(49,47)</sup> während aber auch Studien zu finden waren, die dem widersprachen<sup>(44)</sup>. Die Gründe für die Varianz der Ergebnisse sind wohl am ehesten multifaktorieller Art. Das Dilemma der uneinheitlichen und diffizilen Ausdehnungsklassifikation für Sarkome sowie unterschiedliche Begutachter können zu Differenzen in der Beurteilung führen. Der Fokus auf verschiedene anatomische Sublokalisationen in den einzelnen Retrospektiven und besonders kleine Untersuchungspopulationen könnten zu weiteren Ergebnisvarianzen führen. Eindeutige Aussagen bezüglich der Tumorausdehnung der Sarkome bei Erstdiagnose sind also nicht zu treffen. Sarkome scheinen jedoch insgesamt eher zu einer fortgeschritteneren Tumorausdehnung bei Erstdiagnose zu neigen.

#### **4.8.4. Tumorausdehnung der neurogenen Malignome**

Bezüglich der Tumorausdehnung neuroendokriner Karzinome und maligner peripherer neuroektodermaler Tumore (MPNET) verzichteten die meisten Vergleichstudien auf eine Darstellung<sup>(4, 22, 39, 40, 41, 83)</sup>. Die Ursache hierfür liegt in einem fehlenden weltweit anerkannten Klassifikationssystem für diese Neoplasien. Einige Studien gaben die Ausdehnung des Tumors in Zentimeter an<sup>(14, 48, 96)</sup>. Die histologischen Eigenheiten und die Vielfalt histologischer Subtypen bilden die Grundlage der Problematik einer allgemein anerkannten Ausdehnungseinteilung neuroendokriner Karzinome bzw. MPNET. Wir klassifizierten die Tumorausdehnung der Patienten nach den Richtlinien der WHO für karzinomatöse Entartungen für die jeweilige anatomische Subregion<sup>(3, 37, 98)</sup>.

Wir hatten bei 9 von 12 Patienten (75 %) mit neurogenem Malignom eine T3- oder T4-Ausdehnung bei Erstdiagnose beschrieben. 7 dieser 12 Patienten (58,3 %) wurden mit einer T4- und 2 Patienten (16,6 %) mit einer T3-Ausdehnung diagnostiziert.

Eine T3-/T4-Ausdehnung wurde bei 71,4 % der Patienten mit neuroendokrinem Karzinom und bei 75 % der Patienten mit MPNET bei Erstdiagnose erfasst.

Die neurogenen Malignome bildeten damit die Patientengruppe mit der fortgeschrittensten Tumorausdehnung bei Erstdiagnose aller nicht plattenepithelialer Malignomen des oberen Aerodigestivtrakt, die nach dem TNM-System beurteilt wurden. Nur Chondro-/Osteosarkome wurden ähnlich häufig als T3-/T4-Malignome erfasst (71,4 %). Sarkome und neurogene Malignome wurden besonders bei sinuassaler Lokalisation als T3-/T4-Malignom diagnostiziert (85,7 % der Fälle). In Kombination mit der kurzen durchschnittlichen Anamnesedauer der Patienten mit neurogenem Malignom (2,1 Monate) oder Sarkom (1,8 Monate) kann man ein rasches Wachstumsverhalten dieser Malignome vermuten.

Die Patienten mit Aesthesioneuroblastom wurden meist nach dem Kadish-Stage-System beurteilt <sup>(12, 50 81)</sup>. Eine Kadish-A-Ausdehnung beschreibt das Aesthesioneuroblastom beschränkt auf die Nasenhaupthöhle, bei einem Kadish-B-Stadium ist zumindest eine Nasennebenhöhle mitbetroffen und bei einer Kadish-C-Ausdehnung liegt zusätzlich eine Orbita-, eine Schädelbasis- oder eine intrakranielle Infiltration vor <sup>(12)</sup>.

Wir hatten nur bei einer unserer beiden Patientinnen mit Aesthesioneuroblastom eine Tumorausdehnung angegeben. Die Patientin wurde mit einem T4-Aesthesioneuroblastom diagnostiziert. Das ursprünglich im Nasenhöhendach lokalisierte Malignom hatte bei Erstdiagnose bereits Nasennebenhöhlen und Orbita infiltriert und kann somit als Kadish-C-Aesthesioneuroblastom beschrieben werden.

In 2 Studien wurden jeweils über 60 % der Patienten bei Erstdiagnose mit einer Kadish-C-Ausdehnung beschrieben <sup>(50, 81)</sup>. Der Tumor war also schon über Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle hinaus in benachbarte Regionen (Orbita/Schädelbasis/Intrakraniell) eingewachsen. Die hohe Rate der Aesthesioneuroblastom-Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorausdehnung bei Erstdiagnose korrelierte also mit den Erfahrungen bei anderen Malignomen neurogener Genese.

#### **4.8.5.1. Tumorausdehnung der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)**

Für die NHL existieren eine große Anzahl verschiedener Malignom-Klassifikationssysteme. Die Kiel- oder REAL-Klassifikationen gelten als zwei der üblichen NHL-Klassifikationssysteme basierend auf morphologischen und immunhistochemischen Kriterien. Beide Systeme wurden für Lymphknotentumore entwickelt und lassen sich mit Einschränkungen auch auf extranodale Lymphome anwenden <sup>(61)</sup>. Die Ann-Arbor-Klassifikation der NHL wird zum Malignomstaging angewandt. Eine Beschreibung der Malignomausdehnung ist für NHL nicht üblich. Die Kieler Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome geht von der Annahme aus, dass sich diese Neoplasien von definierbaren Entwicklungsstufen der normalen Lymphozytopoese herleiten. Ein Lymphom wird dabei jeweils nach dem vorherrschenden zellulären Phänotyp benannt <sup>(70)</sup>. Man unterscheidet grundsätzlich niedrig- und hochmaligne Lymphome.

Bei 12 von 17 Patienten (70,6 %) in unserer Retrospektive wurde ein hochmalignes, extranodales Lymphom diagnostiziert. Shima und Mitarbeiter beschrieben bei der Mehrzahl der Patienten mäßig bis gut differenzierte Lymphome (86 %), meist vom diffus großzelligen Typ, die nach der Kiel-Klassifikation von Prof. Lennert als niedrig maligne Lymphome zu beurteilen wären <sup>(79)</sup>. Es ist zu vermuten, dass viele Diskrepanzen zwischen unseren und den Ergebnissen dieser Publikation zurückzuführen sind auf die unterschiedliche Dignität der NHL.

#### **4.8.5.2. Tumorausdehnung der extramedullären Plasmozytome (EMP)**

Eine Einteilung der Malignomausdehnung ist für EMP nicht üblich. Häufig erfolgt eine histopathologische Klassifikation auf Grundlage der mitotischen Aktivität der EMP bzw. des vorherrschenden Zelltypus in niedrig, mäßig oder hoch differenzierte EMP <sup>(1, 34, 51, 89, 90)</sup>. 4 von 6 Patienten (66,7 %) in unserer Retrospektive wurde mit einer mäßigen und 2 von 6 Patienten (33,3 %) mit einer hohen Proliferationsrate beschrieben. Der Differenzierungsgrad der EMP wurde in den Vergleichstudien sehr unterschiedlich erfasst. Während beispielsweise Alexiou und Mitarbeiter bei 71,4 % der Patienten mäßig bis niedrig differenzierte EMP diagnostizierten, <sup>(1)</sup> entdeckten Susnerwala und Mitarbeiter bei knapp 70 % ihrer Patienten hoch differenzierte EMP <sup>(90)</sup>. Eine mögliche Erklärung für den hohen Anteil mäßig bis niedrig



differenzierter EMP in unserer und der Publikation von Alexiou und Mitarbeiter ist, dass gut differenzierte EMP manchmal kaum zu unterscheiden sind von normalen Plasmazellen<sup>(61)</sup>. Hochdifferenzierte Plasmazytome können mit plasmazellreichen Entzündungen verwechselt werden und so der Diagnose entgehen.

#### **4.8.5.3. Tumorausdehnung der malignen Melanome**

Die Beschreibung der Tumorausdehnung maligner Melanome der Schleimhäute wird kontrovers diskutiert. Die Pathologen beschreiben anhand des vertikalen Tumordurchmessers nach Breslow und der histologischen Tiefeninvasion nach Clark die Ausdehnung der Melanome<sup>(61, 70)</sup>. Einige Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die für kutane Melanome gut anwendbaren Clark und Breslow-Richtlinien für Schleimhautmelanome untauglich wären<sup>(23)</sup>. Ein Klassifikationsschema nach TNM-Modell ist für Melanome nicht üblich. Es existiert bislang kein allgemein anerkanntes und überzeugendes System zur Einteilung der Ausdehnung maligner Melanome der Schleimhäute<sup>(23, 60, 64, 66, 95)</sup>. Wir haben auf eine Darstellung der Tumorausdehnung aus diesem Grund verzichtet.

#### **4.9. Metastasierung**

Die höchste lymphogene Metastasierungsrate wurde bei den Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (58,8 %) und neurogenem Malignom (55,5 %) erfasst. Darauf folgten mit deutlichem Abstand die Patientengruppen mit malignem Melanom (28,6 %), Sarkom (26,1 %) und kleinem Speicheldrüsen-Karzinom (20,9 %).

Die höchste hämatogene Metastasierungsrate wurde bei den Patienten mit malignem Melanom (35,7 %) und neurogenem Malignom (33 %) beschrieben. Eine hämatogene Metastasierung wurde bei den Patienten mit kleinem Speicheldrüsen-Karzinom (9,3 %) und Sarkom (8,7 %) seltener beobachtet. Bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom war in 29,4 % der Fälle ein nicht regionärer Befall lymphatischer Organe nachgewiesen worden.

##### **4.9.1. Metastasierung bei kleinen Speicheldrüsen-Karzinomen**

Wir hatten bei 20,9 % der Patienten mit kleinen Speicheldrüsen-Karzinom eine lymphogene und bei 9,3 % der Patienten eine hämatogene Metastasierung beschrieben. Die Patienten mit lymphogener Metastasierung stammten zu je einem Drittel aus den 3 verschiedenen histologischen Gruppen der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome. Die Patientengruppe der Adenoid-Zystischen-Karzinome stellte 75 % der Patienten mit einer hämatogenen Metastasierung.

Eine lymphogene Metastasierung kleiner Speicheldrüsen-Karzinome wurde in den Vergleichsstudien in 6,9 bis 18 % der Fälle beschrieben<sup>(2, 25, 38, 52, 55, 57, 86, 88, 93)</sup>. Unser vergleichsweise hoher Anteil von Patienten mit Lymphknotenmetastasen kann auf einer Erfassung von Lymphknoten-Filae auch im Verlauf der Tumorerkrankung zurückgeführt werden. Die Werte der erwähnten Vergleichsarbeiten beziehen sich auf eine Lymphknotenbeteiligung bei Diagnosestellung.

Eine Fernmetastasierung wurde in den Vergleichspublikationen in 0,8 bis 24 % der Fälle diagnostiziert<sup>(2, 25, 38, 52, 55, 57, 86, 88, 93)</sup>. Spiro und Mitarbeiter<sup>(86, 88)</sup> beschrieben in 2 älteren Veröffentlichungen auffällig hohe Werte. Hier waren Fernmetastasen bei 19 % bzw. 24 % der Patienten festgestellt worden. Ähnlich wie bei unserer Retrospektive beziehen sich diese Werte auf eine Metastasierung im Verlauf der Erkrankung. Jedoch stellen diese beiden Arbeiten die ältesten hier zum Vergleich gezogenen Retrospektiven dar. Spiro und Mitarbeiter beziehen sich auf klinische Daten der Erkrankung von Patienten mit kleinem Speicheldrüsenkarzinom aus der Zeitspanne von 1939-1973 und 1939-1983<sup>(86, 88)</sup>. Die Daten

unserer Patienten beziehen sich auf einen Zeitraum von 1988-2002. Es ist anzunehmen, dass modernere diagnostische und therapeutische Verfahren die Metastasierungshäufigkeit gesenkt haben.

#### **4.9.2. Metastasierung bei sinunasalen Malignomen**

Bei 83,3 % unserer Patienten mit nicht plattenepitheliale Malignom in Nasenhaupt-/Nebenhöhle wurde eine Metastasierung ausgeschlossen. Lymphknotenpositiv waren 13,3 % unserer Patienten. Bei nur 4 unserer Patienten (8,9 %) wurden Fernmetastasen diagnostiziert.

Unsere Ergebnisse korrelieren eng mit den Erfahrungen anderer Retrospektiven. Nach Dulguerov und Spiro und Mitarbeiter ist bei sinusal lokalisierten Malignomen eine durchschnittliche Lymphknotenmetastasierungsrate von 12 %-14,1 % anzunehmen<sup>(19, 87)</sup>. Bezüglich der Fernmetastasierung sinusal Malignome waren Anteile von 11,3-31,1 % beschrieben worden<sup>(19, 87)</sup>. Der Anteil von 31,1 % bezog sich dabei ausdrücklich auf einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren<sup>(87)</sup>.

Bei der Betrachtung der verschiedenen Malignomhistologien bezüglich der Metastasierung konnten ähnliche Erfahrungen gemacht werden wie bei Lokalisation im übrigen Aerodigestivtrakt:

Die sinusalen Lymphome neigten am deutlichsten zur lymphogenen und die sinusalen Melanome am häufigsten zur hämatogenen Metastasierung.

Die Hälfte aller Patienten mit lymphogener Metastasierung bei sinusalem Primärmalignom stammte aus der Lymphom-Gruppe. Ein Zusammenhang zum lymphoretikulären Ursprung dieser Malignome kann vermutet werden.

Die Hälfte aller Patienten mit hämatogener Metastasierung bei sinusalem Primärmalignom waren Patienten aus der Melanomgruppe. Als Ursache kann die hohe Affinität der malignen Melanome zu einem invasiven Wachstumsmuster vermutet werden<sup>(61, 70)</sup>. Es zeigte sich jedoch, dass die malignen Melanome bei sinusaler Lokalisation im Vergleich zu Melanomen mit oraler Primärlokalisation wesentlich seltener zu einer hämatogenen Metastasierung neigten. Bei 2 von 10 Patienten (20 %) mit sinusalem Melanom war eine Metastasierung diagnostiziert worden. Bei Patienten mit oraler Melanomlokalisierung war bei 3 von 4 Patienten (75 %) eine Metastasierung erfasst worden (vgl.4.9.5.3.).

Auffällig war, dass bei den Patienten mit Adeno-/Adenoid-Zystischem-Karzinom und bei den Patienten mit Sarkom der Nasenhaupt-/Nebenhöhle keine Metastasierung festgestellt wurde. Im Gegensatz dazu waren bei Patienten mit kleinen Speicheldrüsen-Karzinomen und Sarkomen mit Ursprung im übrigen Aerodigestivtrakt wesentlich höhere Metastasierungsraten erfasst worden. So wurden hier bei den Patienten mit kleinem Speicheldrüsen-Karzinom lymphogene Metastasierungsraten von 28,1 % und hämatogene Metastasierungsraten von 12,5 % beschrieben. Bei den Patienten mit oraler, pharyngealer oder laryngealer Sarkomanifestation wurden lymphogene Metastasen in bis zu 35,5 % und Fernmetastasen in bis zu 11,8 % der Fälle erfasst.

Es kann festgehalten werden, dass bei sinusalen Malignomen im Vergleich zu anderen Lokalisationen im oberen Aerodigestivtrakt seltener Metastasierungen auftreten. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt.

#### 4.9.3. Metastasierung bei Sarkomen

In der Sarkom-Gruppe war auffällig, dass nur bei Patienten aus der Myo-/Fibrosarkom-Gruppe Metastasen diagnostiziert wurden. Es handelte sich in 50 % der Fälle um lymphogene und in 16,7 % der Fälle um hämatogene Metastasen. Bei allen anderen Sarkomentitäten wurden weder eine Lymphknoten- noch eine Fernmetastasierung festgestellt. Alle Patienten mit hämatogener Metastasierung waren Patienten mit einem Sarkom myogenen Ursprungs.

Für Rhabdomyosarkome gilt, dass in 30-40 % der Fälle bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine Fernmetastasierung vorliegt. Eine lymphogene, regionäre Streuung soll nur in durchschnittlich 3 % der Fälle im Rahmen der Erstdiagnose diagnostiziert werden<sup>(61)</sup>. Zwar konnten unsere Ergebnisse die niedrige lymphogene Metastasierungsneigung nicht bestätigen, jedoch lag allen hämatogenen Metastasierungen in unserer Retrospektive ein myogenes Sarkom zugrunde. Hicks und Mitarbeiter unterstrichen die hohe hämatogene Ausbreitungsneigung der Muskelsarkome<sup>(32)</sup>. Hier war bei 33 % der Patienten im Rahmen der Erstdiagnose eines Rhabdomyosarkoms im Kopf-Hals-Bereich eine Fernmetastasierung beschrieben worden. Eine lymphogene Metastasierungsrate wurde in dieser Studie nicht angegeben.

Die hohen lymphogenen Metastasierungswerte unserer Arbeit bezüglich Myo-/Fibrosarkome wurden in keiner Vergleichstudie bestätigt. Bei Erstdiagnose wurden lymphogene Metastasierungsrate von 0-6,1 % festgestellt<sup>(47, 49, 62, 78, 80)</sup>. Höhere Zahlen wurden nur bei Verlaufsbeobachtungen angegeben<sup>(54)</sup>. Wir vermuten, dass unsere unverhältnismäßig hohen Zahlen auf die niedrigen Fallzahlen unserer Arbeit in Kombination mit der Erfassung der Metastasen im Rahmen der Verlaufsbeobachtung zurückzuführen sind.

#### 4.9.4. Metastasierung bei neurogenen Malignomen

Bei 55,5 % unserer Patienten mit neurogenem Malignom im oberen Aerodigestivtrakt war ein positiver Lymphknotenstatus erhoben worden. Bei 33,3 % der Patienten wurden zusätzlich hämatogene Metastasen diagnostiziert. Ähnlich hohe Zahlen wurden im Vergleich zu anderen nicht plattenepithelialen Malignomen im oberen Aerodigestivtrakt nur bei myogenen Sarkomen (50 % Lymphknotenfiliae, 33 % hämatogene Metastasen), malignen Melanomen (35,7 % hämatogene Metastasen) und extranodalen Non-Hodgkin-Lymphomen (58,8 % Lymphknotenfiliae) beschrieben.

Die höchste Metastasierungsrate wurde bei den Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen beschrieben. 62,5 % der Patienten wurden mit einem Lymphknotenbefall erfasst und bei 37,5 % der Patienten wurden zusätzlich Fernmetastasen entdeckt.

Die hohe Neigung neuroendokriner Karzinome zu einer Metastasierung ging einher mit den Erfahrungen anderer Studien<sup>(4, 22, 58, 97)</sup>. Lymphogene Metastasierungsrate von 18,5-43 % und hämatogene Metastasierungsrate von 20,4-44 % wurden beschrieben<sup>(96, 97)</sup>. In Studien mit vergleichsweise niedrigen Werten war der Fokus auf atypische neuroendokrine Karzinome des Larynx vom mäßigen Differenzierungsgrad gelegt worden. Im Gegensatz dazu war bei einem großen Anteil unserer Patienten neuroendokrine Karzinome niedriger Differenzierungsgrade (37,5 % der Fälle) beschrieben worden. Die Wachstumsgeschwindigkeit und die Metastasierungsneigung von Karzinomen stehen meist in direktem Zusammenhang mit dem Differenzierungsgrad der Tumore<sup>(70)</sup>. Der höhere Anteil unserer Patienten mit niedrig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen kann die Ursache für unsere höheren Metastasierungsrate sein.

Wir hatten fast ebenso häufig Metastasen bei unseren Patienten mit malignem peripherem neuroektodermalem Tumor (MPNET) beschrieben.

Bei 4 von 7 Patienten (57,1 %) wurde eine regionale Lymphknotenmetastasierung und bei 3 von 7 Patienten (42,8 %) eine Fernmetastasierung diagnostiziert. Enzinger und Weiss<sup>(20)</sup> beschreiben MPNET als Malignome mit einem besonders aggressiven Wachstumsmuster und besonders hoher hämatogener Metastasierungsneigung<sup>(20)</sup>. Der niedrige Differenzierungsgrad der MPNET führt dazu, dass viele Autoren bei MPNET auch von „primitiven malignen neuroektodermalen Tumoren“ sprechen. Es gilt: je undifferenzierter das Gewebe eines Tumors, desto größer seine Wachstumsgeschwindigkeit und seine Metastasierungswahrscheinlichkeit<sup>(70)</sup>.

#### **4.9.5.1. Metastasierung bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)**

Wir hatten bei 10 von 17 Patienten (58,8 %) mit NHL im oberen Aerodigestivtrakt eine regionäre Lymphknotenbeteiligung diagnostiziert. Bei 5 dieser 10 Patienten (29,4 % der NHL insgesamt) wurde zusätzlich ein nicht regionärer Befall des lymphatischen Gewebes festgestellt. Bei 3 Patienten waren eine Hepatosplenomegalie und bei 2 Patienten subkutane Lymphome nachgewiesen worden. NHL-Patienten stellten in unserer Zusammenstellung nicht plattenepithelialer Malignome des oberen Aerodigestivtrakts damit die Gruppe mit der höchsten lymphogenen Metastasierungsrate dar.

Die hohen lymphogenen Metastasierungsraten können wohl am ehesten durch die enge histologische Verwandtschaft der Lymphome zum lymphoretikulären Gewebe erklärt werden. Fernmetastasen scheinen ebenso v.a. in Organen des lymphoretikulären Systems diagnostiziert zu werden. Die molekulare Grundlage für die Prädisposition zu einer Absiedlung in lymphoretikulären Gewebe wird durch organspezifische Rezeptoren der Lymphome und organspezifische lektinartige Proteine in Lymphknoten oder anderen lymphoretikulären Geweben gebildet<sup>(70)</sup>.

#### **4.9.5.2. Metastasierung bei extramedullären Plasmozytomen (EMP)**

Eine Metastasierung wurde von uns bei keinem Patient mit EMP festgestellt. In den Vergleichstudien war ebenfalls der Anteil der Patienten mit befallenen, regionären Lymphknoten niedrig<sup>(1, 34, 51, 89, 90)</sup>. EMP gehörten damit in unserer Zusammenstellung nicht plattenepithelialer Malignome des oberen Aerodigestivtrakt zu den neoplastischen Erkrankungen mit der niedrigsten Metastasierungsneigung. Im Gegensatz zu differenzierten Malignomen mit einer niedrigen Proliferationsneigung, als klassische Repräsentanten von Malignomen mit einer seltenen Tumorzellstreuung, stellten wir bei den EMP-Patienten einen auffällig hohen Anteil mit mäßiger bis niedriger Differenzierung fest (vgl. 4.8.5.2.). Die niedrige Metastasierungsneigung der EMP, die in Literatur und Vergleichspublikationen ebenso beschrieben wird, kann also nicht nur auf den Differenzierungsgrad bzw. der Proliferationsrate des Malignoms zurückgeführt werden<sup>(1, 34, 51, 61, 70, 89, 90)</sup>. Metastasierung beschreibt einen komplexen Vorgang, der bestimmt wird durch viele verschiedene Teilkomponenten. Der Differenzierungsgrad eines Malignoms spielt häufig eine wichtige Rolle, muss aber nicht entscheidend sein für eine Streuung.

#### **4.9.5.3. Metastasierung bei malignen Melanomen**

28,6 % unserer Patienten mit malignem Melanom hatten einen positiven Lymphknotenstatus und bei 35,7 % wurde eine Fernmetastasierung erfasst. Die Gruppe der malignen Melanome wies damit im Vergleich zu den anderen Malignomhauptgruppen in unserer Zusammenstellung den höchsten Anteil an Patienten mit Fernmetastasen auf. Nur bei Patienten mit Sarkom myogener oder fibrogener Herkunft wurden höhere hämatogene Metastasierungsraten beschrieben (50 %).

Bei Schleimhautmelanomen kann es frühzeitig zur Generalisierung kommen, da Barrieren fehlen, die die Tumorzellen aufhalten können. Melanmozellen haben eine hohe Neigung zum Einbruch in das subepitheliale Blut- und Lymphgefäßsystem, wo sie sich ungehindert ausbreiten können<sup>(23)</sup>. Andere Publikationen zu malignen Schleimhautmelanomen beschrieben noch höhere Metastasierungsraten. Eine Lymphknotenbeteiligung wurde in 19 %<sup>(64)</sup> bis 76,5 %<sup>(23)</sup> und eine hämatogene Streuung in 30,8 %<sup>(43)</sup> bis 66,7 %<sup>(66,95)</sup> der Fälle erfasst.

Bei genauerer Betrachtung konnten wir feststellen, dass bei 3 von 4 Patienten (75 %) mit oraler oder oropharyngealer Lokalisation und nur bei 2 von 10 Patienten (20 %) mit sinuinaler Lokalisation eine Metastasierung diagnostiziert wurde.

Patel und Mitarbeiter stellten fest, dass Patienten mit einem oralen Melanom eine höhere Neigung zu einem positiven Lymphknotenstatus bei Diagnosestellung hatten als Patienten mit einem sinuinalen Melanom (25 % im Vergleich zu 5,8 %) <sup>(66)</sup>. Ähnliche Erfahrungen wurden bezüglich der Lymphknotenbeteiligung im Rahmen der Verlaufsbeobachtung gemacht. Orale Melanome streuten häufiger als sinuinal lokalisierte Melanome (41,6 % im Vergleich zu 20 %). Dies galt auch für die hämatogene Metastasierung maligner Melanome der Schleimhäute. Fernmetastasen wurden bei 66,7 % der Patienten mit oralem Melanom und bei 40 % der Patienten mit sinuinalem Melanom beschrieben.

Unsere Ergebnisse unterstreichen deutlich die Erfahrung von Patel und Mitarbeitern einer erhöhten Neigung oraler oder oropharyngealer maligner Schleimhautmelanome zu einer Metastasierung im Vergleich zu sinuinalen Melanomen. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt.

#### **4.10. Knocheninfiltration**

Eine Knocheninfiltration wurde bei 50 % der Patienten mit extramedullärem Plasmozytom, bei 44 % der Patienten mit Sarkom, bei 41,9 % der Patienten mit kleinem Speicheldrüsen-Karzinom, bei 38,9 % der Patienten mit neurogenem Malignom, bei 38,5 % der Patienten mit malignem Melanom und bei 25 % der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom beobachtet.

In den meisten Vergleichstudien wurden keine Angaben bezüglich einer eventuellen knöchernen Beteiligung gemacht. In solchen mit Betrachtung einer knöchernen Infiltration wurden korrelierende Erfahrungen zu unseren Ergebnissen gemacht<sup>(25, 41, 44, 49, 52)</sup>.

In der Gruppe der Patienten mit Chondro-/Osteosarkom stellten wir eine Infiltrationsrate von 75 % fest. Die Knocheninfiltrationsrate lag bei unseren Patienten mit Myo-/Fibrosarkom bei knapp 42 %. Unter den Patienten mit Angio- oder Carcinosarkom wurde keine Knocheninfiltration diagnostiziert. Insgesamt stellte die Gruppe der Sarkome die höchste Knocheninfiltrationsrate nicht plattenepithelialer Malignome dar.

Diese Ergebnisse korrelierten gut mit den Erfahrungen anderer Arbeiten<sup>(44, 49)</sup>. Le Quynh-Thu und Mitarbeiter<sup>(49)</sup> beschrieben eine knöcherne Beteiligung bei 46 % ihrer Patienten mit Weichteilsarkom im Kopf-Hals-Bereich. Bei Chondrosarkomen im Kopf-Hals-Bereich diagnostizierten Koch und Mitarbeiter<sup>(44)</sup> bei 60 % ihrer Patienten eine knöcherne Beteiligung. Chondro-/Osteosarkome scheinen also eine erhöhte Affinität zu einer Infiltration knöcherner Strukturen zu haben.

Die Ursache für diese Neigung könnte im besonders expansiven und gleichzeitig infiltrativen Wachstums- und Ausbreitungsverhalten der meisten Sarkome liegen<sup>(61, 70)</sup>. Zusätzlich kann

eine besondere Affinität zum knöchernen Apparat aufgrund der gemeinsamen mesenchymalen Herkunft vermutet werden. Die histologische Verwandtschaft scheint bezüglich der Knocheninfiltrationsrate eine Rolle zu spielen. Schließlich wurde die höchste Knocheninfiltrationsrate aller nicht plattenepithelialer Malignome in der Gruppe der Chondro-/Osteosarkome festgestellt, während in der Gruppe der Angio-/Carcinosarkome bei keinem Patienten eine Knocheninfiltration beschrieben wurde.

Auch bei Patienten mit extramedullärem Plasmozytom (EMP) war eine auffällig hohe knöcherne Beteiligung festgestellt worden. Bei 3 von 6 Patienten (50 %) wurde eine regionale Osteolyse diagnostiziert. Das EMP war bei diesen Patienten in 2 Fällen sinusal und in einem Fall im Nasopharynx lokalisiert. Bei den Patienten mit oraler Manifestation wurde von uns keine Knochenbeteiligung festgestellt.

Insgesamt erfassten die meisten Vergleichstudien einen wesentlich niedrigeren Anteil der Patienten mit lokalen knöchernen Beteiligungen (maximal 14 % der Patienten)<sup>(1, 89, 90)</sup>. Niedrige Fallzahlen und diagnostische Schwierigkeiten führen dazu, dass aussagekräftige Angaben zu EMP nicht immer möglich sind. Die Kriterien zur Bestimmung eines EMP bedingen: (1.) eine histologisch gesicherte, extramedullär lokalisierte, plasmazelluläre Neoplasie, (2.) einen plasmazellulären Anteil von unter 5-10 % in der Knochenmarkbiopsie, (3.) einen regelrechten Zustand des allgemeinen, knöchernen Apparates und (4.) positive immunhistopathologische Befunde<sup>(1, 34, 51, 89, 90)</sup>. Eine Knocheninfiltration in Verbindung mit einer extramedullären, plasmazellulären Tumormasse muss aber nicht zum Ausschluss eines EMP führen<sup>(90)</sup>. Die Voraussetzung dafür ist, dass der osteolytische Herd in kontinuierlicher Verbindung mit dem extramedullären Tumor steht und die übrigen diagnostischen Kriterien eingehalten werden. Die Diagnose von Osteolysen kann jedoch dazu führen, dass diese Tumore als multiple Myelome oder solitäres Myelom verkannt werden.

Liebross und Mitarbeiter beschrieben bei 10 von 11 Patienten (90,9 %) mit einem sinusal lokalisierten EMP regionale Osteolysen<sup>(51)</sup>. Bei den Patienten mit nicht sinusaler Lokalisation wurden bei keinem Patienten Knochendestruktionen erfasst. Die Erfahrung einer höheren knöchernen Beteiligung bei sinusalen EMP deckt sich mit unseren Ergebnissen und wurde auch bei anderen nicht plattenepithelialen Malignomen in dieser Retrospektive gemacht.

Wir hatten bei unseren Patienten mit sinusalen Malignomen eine deutliche Neigung zu einer Beteiligung knöcherner Strukturen beschrieben. Bei über der Hälfte der Patienten (55,8 %) war eine Infiltration regionärer knöcherner Strukturen diagnostiziert worden. Bei 83 % der Patienten mit Sarkom der Nasenhaupt-/Nasennebenhöhle und fast 73 % der Patienten mit Adenokarzinom oder Adenoid-Zystischem-Karzinom der Nasenhaupt-/Nebenhöhle war eine Knocheninfiltration erfasst worden.

Bei fast allen Malignomen waren bei sinusaler Lokalisation höhere Knocheninfiltrationsraten als bei den anderen Lokalisationen im oberen Aerodigestivtrakt festgestellt worden. Besonders deutlich wurde dieser Zusammenhang bei den Patienten mit malignem Melanom oder neuroendokrinem Karzinom. Hier waren alle Patienten inklusive einer Knocheninfiltration mit einer Tumorlokalisierung in der sinusalen Region beschrieben worden. Sarkome oder Karzinome der kleinen Speicheldrüsen wurden im Falle nicht sinusaler Malignomlokalisierung in 31,6 % (6 von 19 Patienten) bzw. 31,2 % der Fälle (10 von 32 Patienten) inklusive einer Knocheninfiltration beschrieben. Bei sinusaler Tumormanifestation fielen die Infiltrationsraten um 51,7 % bzw. 41,4 % höher aus. Die knöchern eng begrenzten anatomischen Verhältnisse der sinusalen Region und die enge

Nachbarschaft zu Orbitawand und Schädelbasis scheinen besonders zu einer knöchernen Beteiligung zu prädisponieren.

#### **4.11. Therapie**

Im Vordergrund der Behandlung nicht plattenepithelialer Malignome im oberen Aerodigestivtrakt standen multimodale Therapiekonzepte. Die operative Vorgehensweise war bei den meisten Malignomen der primäre therapeutische Ansatz.

Eine primäre operative Versorgung erfolgte bei 93,3 % der Patienten mit kleinem Speicheldrüsen-Karzinom, 86,9 % mit Sarkom, 85 % mit malignem Melanom, 66,6 % mit extramedullärem Plasmozytom und 46,6 % mit neurogenem Malignom. Eine postoperative Bestrahlung erhielten alle Patienten mit extramedullärem Plasmozytom, 80 % der Patienten mit Sarkom, 55 % mit malignem Melanom und 47,1 % mit kleinem Speicheldrüsen-Karzinom. 20 % der Patienten mit Sarkom erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Je 26,6 % der Patienten mit extramedullärem Plasmozytom wurden primär chemo-/radiotherapiert. Die Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom wurden in der Mehrzahl keiner chirurgischen Erstbehandlung zugeführt. 85 % dieser Patienten erhielten primär eine Chemotherapie.

##### **4.11.1. Therapie bei kleinen Speicheldrüsen-Karzinomen**

Die Therapie der Wahl bei kleinen Speicheldrüsen-Karzinomen ist die chirurgische Entfernung <sup>(2, 25, 38, 52, 55, 61, 86, 88, 93)</sup>. Kleine Speicheldrüsen-Karzinome gelten als strahlenempfindliche Malignome <sup>(61)</sup>. Die Akzeptanz einer radiotherapeutischen Begleittherapie setzte sich jedoch erst Ende der 60er, Anfang der 70er Jahre durch <sup>(57)</sup>. Es fiel auf, dass die Publikationen mit niedrigen Werten postoperativ bestrahlter Patienten sich auf ältere klinische Daten bezogen (11,3 % der Patienten in der Publikation von Spiro und Mitarbeiter; Beobachtungszeitraum 1939-83 <sup>(88)</sup>) Die Daten der Studien mit jüngeren Beobachtungszeiträumen korrelierten eng mit unseren Erfahrungen (Van der Poorten und Mitarbeiter; 48,8 % der Patienten mit postoperativer Bestrahlung; Beobachtungszeitraum 1973-95 <sup>(93)</sup>).

##### **4.11.2. Therapie bei Sarkomen**

Die hohe histologische Heterogenität der Sarkome führt dazu, dass keine allgemeinen therapeutischen Richtlinien für die verschiedenen histologischen Subtypen postuliert werden können. Beispielsweise wird eine chemo- oder radiotherapeutische Wirksamkeit in der Behandlung von malignen fibrösen Histiozytomen in Frage gestellt <sup>(61)</sup>. In der Behandlung der Osteosarkome hingegen gilt die Chemotherapie als anerkannte Therapiealternative <sup>(70)</sup>. Die Wirksamkeit von Chemo- und Radiotherapie ist bei Chondrosarkomen wiederum umstritten <sup>(61,70, 47)</sup>. Bei Fibrosarkomen und Rhabdomyosarkomen gelten eine postoperative Nachbestrahlung und gegebenenfalls eine adjuvante Chemotherapie als etablierte Vorgehensweise <sup>(61)</sup>. Die lokale Tumorexzision ist dadurch bei den meisten Sarkomen die therapeutische Methode der Wahl <sup>(7, 24, 44, 47, 49, 54, 62, 65, 71, 78, 94)</sup>. Radio- und chemotherapeutische Zusatztherapien nehmen eine nicht unerhebliche Stellung in der Sarkombehandlung ein und sind u.a. abhängig von der Radio-/Chemosensibilität des histologischen Subtyps.

##### **4.11.3. Therapie bei neurogenen Malignomen**

Neuroendokrine Karzinome und maligne periphere neuroektodermale Tumore (MPNET) gelten als strahlen- und chemosensible Malignome <sup>(39, 61, 83, 96)</sup>. Alle Patienten mit neuroendokrinem Karzinom und primär kurativer, chirurgischer Behandlung erhielten eine postoperative Bestrahlung oder Radiochemotherapie. Eine jüngere Studie von Smith und Mitarbeitern (veröffentlicht 2000) beschrieb 4 Patienten mit sinunasalem neuroendokrinem

Karzinom<sup>(83)</sup>. Das therapeutische Vorgehen war ähnlich heterogen wie das von uns dargestellte. Hier wurden 50 % (2 Patienten) primär chirurgisch, 25 % primär chemotherapeutisch und 25 % primär radiochemotherapeutisch behandelt. Die Patienten mit chirurgischer Primärtherapie erhielten zusätzlich eine postoperative Radiatio.

Die radiologische oder chemotherapeutische Behandlung ist neben der lokalen Exzision ebenso in der Therapie von MPNET wichtiger Bestandteil der therapeutischen Möglichkeiten. Wir hatten dargestellt, dass jeweils 40 % unserer Patienten mit MPNET eine chirurgische oder eine strahlentherapeutische Primärtherapie erhalten hatten. 20 % der Patienten waren in unserer Retrospektive primär radiochemotherapeutisch behandelt worden. Die Patienten mit MPNET erhielten in der von Jones und Mitarbeitern gemachten Retrospektive eine ähnlich heterogene Therapie<sup>(39)</sup>. So wurden 90,9 % chemotherapeutisch, 81,8 % radiologisch und 45,5 % chirurgisch versorgt.

Die Seltenheit neuroendokriner Karzinome und MPNET im oberen Aerodigestivtrakt bedingt eine Unerfahrenheit im therapeutischen Umgang mit diesen Malignomen. Operation, Radiotherapie und Chemotherapie sowie deren Kombinationen gelten als anerkannte Therapiemodalitäten. Ein allgemein anerkanntes und gleichartiges Therapieschema scheint für diese Malignome ähnlich wie bei den Sarkomen nicht zu existieren.

Die Patienten mit Aesthesioneuroblastom erhielten dagegen eine chirurgisch geprägte Behandlung<sup>(12, 46, 50, 69, 72, 81)</sup>. Rinaldo und Mitarbeiter beschrieben die kraniofaziale Resektion als die Therapie der Wahl für Patienten mit Aesthesioneuroblastom<sup>(72)</sup>. Es gilt als nachgewiesen, dass die kraniofaziale Resektion die Rezidivneigung entscheidend gesenkt hat<sup>(72)</sup>. Levine und Mitarbeiter betonten den zusätzlichen Wert einer postoperativen Bestrahlung,<sup>(50)</sup> der von Rinaldo und Mitarbeitern aufgrund der Risiken der Schädigung des 2. Hirnnervens nicht anerkannt wird. Wir hatten dargestellt, dass eine Patientin rein chirurgisch und die andere Patientin radiotherapeutisch behandelt wurden. Die Patientin mit radiologischer Primärtherapie war aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands einer operativen Therapie nicht zuführbar.

#### **4.11.4. Therapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) und extramedullären Plasmozytomen (EMP)**

Für NHL gelten je nach klinischem Stadium unterschiedliche Therapieprinzipien. Bei den niedrigmalignen NHL ist wegen des fehlenden kurativen Ansatzes oft eine abwartende Haltung therapeutisch gerechtfertigt. Im Gegensatz dazu müssen die hochmalignen NHL aufgrund der kurativen Zielsetzung aggressiv chemotherapiert und oft zusätzlich bestrahlt werden<sup>(18)</sup>. Die Behandlung wird interdisziplinär zwischen HNO-Ärzten, Internisten, Hämatologen und Radiologen festgelegt und besteht hauptsächlich in der Bestrahlung bzw. Chemotherapie. Umschriebene Lymphome können auch reseziert werden<sup>(6)</sup>.

Die NHL stellten in unserer Retrospektive die einzige Patientengruppe dar, in der die chirurgische Primärtherapie keine wesentliche Rolle spielte. Das gute Ansprechen auf bestimmte Chemotherapeutika und die hohe Radiosensibilität bestimmen die Therapie der NHL. Ein operatives Vorgehen kommt in Einzelfällen bei lokalisierten Lymphomen in Frage. Eine regellose Disseminierung ist jedoch häufig kennzeichnend für extranodale NHL und verschlechtert die Prognose der Patienten<sup>(61)</sup>.

EMP werden im Gegensatz zu NHL häufiger auch chirurgisch behandelt. Eine Kombinationstherapie aus chirurgischer, radiologischer und chemotherapeutischer Intervention ist möglich<sup>(1, 34, 51, 90)</sup>. Die hohe Radiosensibilität und die niedrige



Metastasierungsneigung der EMP führen zu der Empfehlung einiger Autoren eine betont radiologisch ausgerichtete Therapie anzuwenden<sup>(51, 89)</sup>. Andere Autoren betonen den Vorteil einer chirurgischen Behandlung mit dem Verweis auf bessere Langzeitergebnisse<sup>(1)</sup>.

#### **4.11.5. Therapie bei malignen Melanomen**

85 % unserer Patienten mit malignem Melanom wurden primär chirurgisch behandelt und erhielten in 55 % der Fälle eine postoperative Bestrahlung. Eine chemotherapeutische Intervention ist in der kurativen Behandlung von malignen Melanomen nicht üblich<sup>(61)</sup>. Folz und Mitarbeiter weisen daraufhin, dass das prognostisch günstigste Ergebnis mit einer Kombinationstherapie erzielt werden kann<sup>(23)</sup>. In allen Vergleichstudien war die chirurgische Primärtherapie die Methode der Wahl<sup>(23, 43, 60, 64, 66, 95)</sup>. Die Qualität der chirurgischen Exzision wird häufig limitiert durch den schwer einzuhaltenden Sicherheitsabstand aufgrund der anatomischen Gegebenheiten im oberen Aerodigestivtrakt. Eine postoperative Bestrahlung erfolgte in 17 % - 53,8 % der Fälle<sup>(23, 43, 60, 64, 66, 95)</sup>. Die fraktionierte Strahlentherapie in höheren Strahlendosen führt zu Störung der Reparaturmechanismen der Melanomzellen und verbessert so die Prognose<sup>(23)</sup>. Grundsätzlich wird die Prognose der Schleimhautmelanome schlechter eingeschätzt als diejenige der kutanen Melanome<sup>(3, 6, 15, 61, 70, 77)</sup>.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass multimodale Therapiekonzepte die Grundlage der Behandlung nicht plattenepithelialer Malignome im oberen Aerodigestivtrakt bilden. Ein einheitliches therapeutisches Schema ist aufgrund der hohen Heterogenität dieser Tumore nicht zu postulieren. Die Primärbehandlung scheint in erster Linie abhängig von der Malignomhistologie, der Resektabilität und der Operabilität zu sein. Radio-/Chemosensibilität sind abhängig von der Malignomentität und dessen histologischen Eigenheiten und bestimmen so die therapeutischen Optionen.

#### **4.12. Rezidive**

Die höchste Rezidivrate wurde bei den Patienten mit malignem Melanom festgestellt. Hier wurde in 76,9 % der Fälle ein Rezidiv nach durchschnittlich 1,5 Jahren erfasst. Bei den Patienten mit Sarkom wurden niedrigere Zahlen angegeben. Hier waren 52,2 % der Patienten nach durchschnittlich 2 Jahren von einem Rezidiv betroffen. Wesentlich niedrigere Rezidivraten wurden bei den Patienten mit kleinem Speicheldrüsen-Karzinom (22 % nach 4,2 Jahren) und Non-Hodgkin.Lymphom (23,1 % nach 6 Jahren) angegeben. In der Patientengruppe der extramedullären Plasmozytome (EMP) wurde bei keinem Patienten ein Rezidiv erfasst.

Bei den Patienten mit neurogenem Malignom wurde eine Rezidivrate von 8,3 % angegeben. Hierbei handelte es sich jedoch um ein eingeschränkt zu beurteilendes Ergebnis, da 40 % der Patienten mit neuroendokrinen Karzinom oder malignem peripherem neuroektodermalem Tumor (MPNET) im Rahmen der Primärbehandlung verstarben. In der Patientengruppe der malignen Melanome verstarb nur ein Patient (7,1 %) während der Erstbehandlung. Insgesamt starben jedoch 8 von 14 Patienten (57,1 %) innerhalb des ersten Jahres.

Leider konnten wir nicht auf eine lückenlose Nachsorge-Dokumentation zurückgreifen. Uns fehlten die entsprechenden Informationen, um aussagefähige Langzeitergebnisse darzustellen. Bei unseren Angaben handelt es sich um Durchschnittswerte, die nur die Patienten erfassen, die von uns im Rahmen der Nachsorge betreut wurden. Patienten, die die Nachsorge nicht besuchten, wurden nicht erfasst. Um aussagefähige Langzeitwerte bezüglich der Rezidivrate bei kleinen Speicheldrüsen-Karzinomen zu erhalten, müssen wir auf die Ergebnisse anderer Publikationen verweisen.

Im Vergleich mit anderen Publikationen zeigten sich jedoch trotz der qualitativen Mängel unserer Angaben eng korrelierende Rezidivneigungen für die bestimmten Malignomarten <sup>(23, 25, 43, 47, 95, 64, 66, 96)</sup>. Die höchsten Rezidivraten waren hier ebenso bei den Patienten mit malignem Melanom (86,7 %) und Sarkom (76 %) <sup>(47)</sup> zu finden. Bei kleinen Speicheldrüsen-Karzinomen wurde nach durchschnittlich 5 Jahren in 25 % der Fälle ein Rezidiv entdeckt <sup>(25)</sup>. Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen verstarben in 37,5 % der Fälle im Rahmen der Erstbehandlung <sup>(94)</sup>. Für maligne Schleimhautmelanome wurden 5-Jahres-Überlebensraten von 13 % <sup>(64)</sup> bis 45,8 % <sup>(23)</sup> beschrieben.

In der Gruppe der kleinen Speicheldrüsen-Karzinome wurde bei den Patienten mit Mukoepidermoid-Karzinom die niedrigste Rezidivrate beschrieben (18,1 % der Fälle nach durchschnittlich 4 Jahren). Das Mukoepidermoid-Karzinom ist ein aus Epithel und schleimsezernierenden Zellen aufgebauter Tumor. Bei intraoperativen Verletzungen oder Rupturen des Tumorgewebes kann es zu Schleimaustritt kommen. Rezidive werden häufig durch im Schleim befindliche maligne Zellen ausgelöst <sup>(70)</sup>. Die Resektion verläuft insbesondere bei weniger ausgedehnten Malignomen komplikationslos. Wie bereits oben dargestellt war bei den Patienten mit Mukoepidermoid-Karzinom ein erhöhter Anteil von Malignomen mit T1-Ausdehnung auffällig (vgl. 4.8.1.). Eine entsprechend niedrigere Rezidivrate in dieser Patientengruppe ist die Folge.

Die Rezidivneigung war bei den Patienten mit Adenoid-Zystischem-Karzinom (22,2 %) und Adenokarzinom (25 %) höher. Insbesondere Adenoid-Zystische-Karzinome gelten wegen ihrer Neigung zu einem infiltrativen Wachstumsverhalten als Malignome mit einem höheren Rezidivrisiko. Sicherheitsabstände können im Rahmen der engen anatomischen Verhältnisse im oberen Aerodigestivtrakt nicht immer garantiert werden und limitieren die Resektabilität dieser Malignome und bedingen so eine erhöhte Rezidivrate <sup>(70)</sup>.

Melanome und Sarkome stellten die Gruppe mit der höchsten Rezidivrate im Vergleich zu den anderen nicht plattenepithelialen Malignomen dar. Obwohl Melanome und Sarkome histogenetisch unterschiedlicher Herkunft sind, ähneln sie sich bezüglich ihres Wachstumsverhaltens. Beide sind charakterisiert durch ein besonders rasches und infiltratives Wachstumsmuster <sup>(61, 70)</sup>. Nach Wanebo und Mitarbeiter gilt, dass das Auftreten von Lokalrezidiven der Sarkome in enger Beziehung zu der Qualität der chirurgischen Intervention steht (freie Resektionsränder u.a.) <sup>(94)</sup>. Der Erfolg der chirurgischen Tumorexzision steht in direkter Beziehung zum Grad der Malignominfiltration ins benachbarte Gewebe. Besonders feine Infiltrationsausläufer können einer chirurgischen Therapie entgehen und so Grundlage der Rezidiventstehung werden. Oftmals sind die empfohlenen Sicherheitsabstände innerhalb der engen anatomischen Grenzen des oberen Aerodigestivtraktes schwer einzuhalten. Bei Malignomen mit einer hohen Neigung zu einem infiltrativen Ausbreitungsmuster kann so eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit erklärt werden.

Bei keinem unserer Patienten mit EMP wurde ein Rezidiv oder der Übergang in ein multiples Myelom festgestellt.

In den Vergleichstudien wurden während eines Beobachtungszeitraums von ca. 5 Jahren Rezidivraten von 4,5 % <sup>(51)</sup> bis 32 % <sup>(90)</sup> beschrieben. Alexiou und Mitarbeiter fassten in einer umfangreichen Literaturrecherche zusammen, dass der Übergang in ein multiples Myelom bei alleiniger chirurgischer Therapie am niedrigsten ausfiel (6,3 % Übergänge eines EMP in ein multiples Myelom). Diese Neigung nahm bei einer zusätzlichen postoperativen Bestrahlung zu (13,5 % Übergänge eines EMP in ein multiples Myelom) und war bei einer alleinigen

radiologischen Behandlung am höchsten (17,5 % Übergänge eines EMP in ein multiples Myelom). Die Mehrzahl unserer Patienten wurde chirurgisch behandelt. Bei keinem von ihnen war der Übergang in ein Multiples Myelom beschrieben worden.

Die Rezidivraten der Studien mit chirurgischer Primärtherapie schienen ebenfalls niedriger auszufallen. Alexiou und Mitarbeiter hatten nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 50 Monaten bei den Patienten mit EMP im oberen Aerodigestivtrakt keine Rezidive festgestellt (bei Patienten mit Lokalisation unabhängig vom oberen Aerodigestivtrakt wurde eine Rezidivrate von 21,2 % beschrieben)<sup>(1)</sup>. Dies korreliert mit den von uns gemachten Erfahrungen. Die Studie mit der höchsten Rezidivrate (32 %) dagegen, fokussierte sich auf eine radiologische Behandlung<sup>(90)</sup>. Ein betont chirurgisches Behandlungskonzept bei operablen EMP scheint empfehlenswert.