

Diplomarbeit

Maligne Erkrankungen im HNO-Bereich bei PatientInnen unter
30 Jahren mit besonderer Berücksichtigung des
Ästhesioneuroblastoms

eingereicht von

MATTHIAS STADLER

Mat.Nr.: 0433312

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten

Universitätsklinikum LKH Graz

unter der Anleitung von

Fr. OA. Dr. med. univ. Sabine Reinisch

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.März 2011

Matthias Stadler

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Menschen bedanken, die mich bei der Erarbeitung dieser Diplomarbeit sowie der Bewältigung meines gesamten Studiums unterstützt haben.

Ein besonderer Dank ergeht an meine Betreuerin Fr. OA Dr. med. univ. Sabine Reinisch für die Bereitstellung des Themas, die verständnisvolle Betreuung und vor allem die aufgebrachte Geduld, die diese Arbeit erst möglich gemacht haben. Des Weiteren möchte ich an dieser Stelle auch Herrn Primar Dr. med. univ. Wolfgang Raunik für die Bereitstellung der Daten aus Klagenfurt und der Ausarbeitung dieser danken.

Nicht unerwähnt will ich meine Freunde und StudienkollegInnen lassen, die mir den Alltag erleichterten und mir in schwierigen Zeiten stets zur Seite standen. Ganz besonderen Dank sage ich an dieser Stelle meiner Studienkollegin und über die Jahre hinweg besonders lieb gewonnenen Freundin Stephanie Hametner, die mir das universitäre Leben erleichterte und mir durch ihre immer verständnisvolle und zumeist humorvolle Art und Weise die Zeit in Graz, Berlin und Linz verschönerte.

Der größte Dank gebührt sicherlich meiner Familie: Meinen Eltern und meiner Großmutter, die mir nicht nur aus finanzieller Sicht das Studium ermöglichten, sondern mir seit jeher die Freiheit ließen, meinen eigenen Weg zu gehen und mich, so gut sie konnten, unterstützten. Auch die Geduld und die überaus verständnisvolle Teilnahme an meinem universitären Leben möchte ich hier betonen. Meiner Tante, die mich ebenfalls während der letzten sieben Jahre unterstützte. Meiner Schwester, die mit aufmunternden Worten, viel Verständnis und trotz der zum Teil großen geografischen Entfernung meine ständige Wegbegleiterin war und ist.

Zusammenfassung

Hintergrund: Weltweit liegen Kopf- und Halstumore an der 5. Stelle der häufigsten malignen Erkrankungen. Während die meisten Kopf- und Halstumore bei älteren PatientInnen vorkommen, wird eine steigende Inzidenz in der Gruppe der jüngeren PatientInnen beobachtet. Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung anhand von Daten zweier Krankenhäuser und eine Diskussion der aktuellen Literatur um eine Einsicht in Vorkommen und Therapie von Hals- und Kopftumoren bei jungen PatientInnen zu bekommen.

Material und Methoden: PatientInnen, die im Zeitraum 01.01.2000 bis Ende 2010 an der Universitätsklinik Graz und im LKH Klagenfurt aufgrund eines Malignoms im Kopf- und Halsbereich therapiert wurden und unter 30 Jahre alt waren, wurden nach Abfrage über das Medocs evaluiert. Folgende Faktoren wurden herangezogen und untersucht: Geschlecht, Alter bei Diagnose und Operation, TNM-Klassifikation, Grading, Lokalisation, histologische Differenzierung, Operationsart, adjuvante Bestrahlung, systemische Therapie (Chemotherapie), Rezidivhäufigkeit und Todesfälle.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 28 PatientInnen ermittelt werden. 8 PatientInnen wurden aufgrund der Ausschlusskriterien nicht weiter berücksichtigt. Von den 20 verbliebenen PatientInnen stammen 12 aus Graz und 8 aus Klagenfurt. Aufgrund der niedrigen Inzidenz und der damit verbundenen geringen Datenmenge erfolgte keine statistische, sondern eine rein deskriptive Auswertung der Daten. Das mediane Alter aller PatientInnen betrug 22 Jahre (range 3-30). Das am häufigsten aufgetretene Malignom war das Mundhöhlenkarzinom, an zweiter Stelle lag das Nasopharynxkarzinom. Trotz der in der Literatur beschriebenen niedrigen Inzidenz des Ästhesioneuroblastoms (olfactorisches Neuroblastom), ist ein gehäuftes Auftreten dieser Tumorentität in unseren Daten auffällig. Des Weiteren zeigten vor allem die Nasopharynxkarzinome ein besonders aggressives Verhalten. Bei ähnlichem Patientenkollektiv fanden sich in beiden Krankenhäusern hinsichtlich des operativen Vorgehens einige Unterschiede. Verglichen mit der aktuellen Literatur konnten auch Gemeinsamkeiten aufgezeigt werden. Die Anzahl der

tumorassoziierten Todesfälle war mit jeweils drei in beiden Krankenhäusern gleich.

Schlussfolgerung: Aufgrund der geringen PatientInnenzahl kann anhand unserer Ergebnisse eine wirkliche Zunahme in der Inzidenz der Tumorerkrankungen bei jungen PatientInnen nicht nachvollzogen werden. Trotz tragischer Verläufe in dieser Altersgruppe scheint keine schlechtere Prognose hinsichtlich Rezidiv und Überleben vorzuliegen. Dennoch sind der aggressive Verlauf der Nasopharynxkarzinome und das gehäufte Auftreten des Ästhesioneuroblastoms in unserem PatientInnenkollektiv zu beachten. Verglichen mit der aktuellen Literatur war in unseren Daten auch der häufigere Einsatz der endoskopischen Therapie des Ästhesioneuroblastoms ohne schlechteres Outcome der PatientInnen auffällig. Um signifikante Ergebnisse, auch verglichen mit gängiger Literatur, zu erlangen, muss eine umfassendere Untersuchung eines größeren Kollektivs mittels statistischer Prüfung durchgeführt werden.

Abstract

Background: Head and neck tumors are worldwide at the 5th position of the most common malignant diseases. While most head and neck tumors occur in older patients, a rising incidence in the group of younger patients is observed. In this work, evaluation and comparison of data from two hospitals and a discussion based on current literature was made to get an insight into the occurrence and treatment of head and neck tumors in young patients.

Material and Methods: Patients younger than 30 years who were treated because of a malignancy in the head and neck area at the Universitätsklinikum LKH Graz and at the LKH Klagenfurt in the period 01/01/2000 until the end of 2010 were elected by interrogation of the Medocs. The following issues were considered and analyzed: gender, age at diagnosis and surgery, TNM classification, grading, localization, tumor type, operation type, neo- and adjuvant radiotherapy, neo-and adjuvant systemic therapy (chemotherapy), recurrence incidence and deaths.

Results: Because of the low incidence and the associated low data availability we decided not to make a statistical analysis but to give a descriptive analysis of the data. Data was collected from 28 patients. Finally we could use the data from 20 patients (12 from Graz and 8 from Klagenfurt). The median age of all patients was 22 years (range 3-30). The most frequently encountered malignant tumor was the oral cancer, nasopharyngeal cancer was the second. Although the incidence of esthesioneuroblastoma (olfactory neuroblastoma) is quite low, we could show a higher incidence in our data. The tumors in the nasopharyngeal region seemed to be more aggressive than others. For a similar group of patients in both hospitals some differences concerning surgical procedures were pointed out. Compared with the current literature similarities were found. The number of tumor-associated deaths was 3 in each hospital.

Conclusion: Because of the small number of patients, a real increase in the incidence of tumors in young patients can not be traced. We found no evidence that the prognosis in terms of recurrence and survival is poorer than in other age groups. Nevertheless, the aggressive course of the nasopharynx and the increased incidence of esthesioneublastomas were observed in our patient group.

Compared with the literature, the increased use of endoscopic therapy of esthesioneuroblastoms with no worse outcome of the patients was striking. To obtain significant results, also compared with current literature, a comprehensive examination of a greater database using statistical test must be conducted.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 1 -
2	Grundlagen von Kopf- und Halsmalignomen.....	- 3 -
2.1	Definition	- 3 -
2.2	TNM-Klassifikation	- 4 -
2.3	Epidemiologie.....	- 8 -
2.4	Ätiologie	- 11 -
2.4.1	Tabak und Alkohol	- 11 -
2.4.2	Humane Papillomaviren (HPV).....	- 12 -
2.4.3	Weitere Risikofaktoren.....	- 14 -
2.5	Pathologie	- 15 -
2.6	Klinische Manifestation.....	- 16 -
2.7	Diagnostik	- 18 -
2.7.1	Feinnadelaspiration	- 18 -
2.7.2	Computertomografie (CT).....	- 19 -
2.7.3	Magnetresonanztomografie (MR)	- 19 -
2.7.4	Positronen-Emissions Tomographie (PET).....	- 19 -
2.8	Therapie	- 21 -
2.8.1	Chirurgische Therapie	- 22 -
2.8.2	Radiotherapie	- 24 -
2.8.3	Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)	- 24 -

2.8.4	Chemotherapie	- 25 -
3	Ästhesioneuroblastom.....	- 27 -
3.1	Definition	- 27 -
3.2	Epidemiologie.....	- 27 -
3.3	Ätiologie	- 28 -
3.4	Pathologie	- 28 -
3.5	Klinische Manifestation.....	- 30 -
3.6	Prognose.....	- 30 -
3.7	Therapie	- 31 -
4	PatientInnenkollektiv	- 34 -
5	Ergebnisse	- 36 -
5.1	Geschlecht und Alter	- 38 -
5.2	TNM-Klassifikation und Grading.....	- 39 -
5.3	Lokalisation	- 41 -
5.4	Therapie	- 42 -
5.5	Rezidive und Todesfälle	- 44 -
5.6	Ästhesioneuroblastom.....	- 45 -
5.6.1	Geschlecht und Alter	- 47 -
5.6.2	Therapie	- 49 -
5.6.3	Rezidive und Todesfälle	- 50 -
6	Diskussion.....	- 51 -

7	Literaturverzeichnis	- 56 -
8	Anhang.....	- 68 -
8.1	Curriculum vitae	- 69 -

Glossar und Abkürzungen

CT Computertomografie

MRT Magnetresonanztomografie

PET Positronen-Emissions-Tomografie

UICC Union internationale contre le cancer

HPV Humane Papillomaviren

PCR Polymerase-chain-reaction

p53 53-Kilodalton-Protein

pRB Retinoblastom-Protein

E2F E2-Promotor Binding Factor

Gy Grey

IMRT Intensitätsmodulierte Radiotherapie

CTV klinisches Zielvolumen

SIB-IMRT IMRT mit integriertem simultanem Boost

CUP Cancer of Unknown Primary

FU Fluoropyrimidine

Ig Immunglobulin

EGFR epidermal-growth-factor-receptor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: HPV Life Cycle

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Statistik Austria; Kopf, Hals (C00-C10,C31-C32) - Krebsinzidenz, Jahresdurchschnitt (2006/2008)

Tabelle 2: T-Klassifikation für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle, des Oro-, Naso- und Hypopharynx sowie der Supraglottis und der Glottis

Tabelle 3: N-Klassifikation für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle, des Oro-, Naso- und Hypopharynx sowie der Supraglottis und der Glottis

Tabelle 4: M-Klassifikation für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle, des Oro-, Naso- und Hypopharynx sowie der Supraglottis und der Glottis

Tabelle 5: Übersicht PatientInnen Graz und Klagenfurt

Tabelle 6: Ergebnisse; Geschlecht und Alter

Tabelle 7: Ergebnisse; TNM-Klassifikation und Grading

Tabelle 8: Ergebnisse; Lokalisation

Tabelle 9: Ergebnisse; Therapie

Tabelle 10: Ergebnisse; Rezidive und Todesfälle

Tabelle 11: Übersicht Ästhesioneuroblastom-PatientInnen Graz und Klagenfurt

Tabelle 12: Ästhesioneuroblastom; Ergebnisse; Geschlecht und Alter

Tabelle 13: Ästhesioneuroblastom; Ergebnisse; Lokalisation und Grading

Tabelle 14: Ästhesioneuroblastom; Ergebnisse; Therapie

Tabelle 15: Ästhesioneuroblastom; Ergebnisse; Rezidive und Todesfälle

1 Einleitung

Kopf- und Halstumore umfassen eine Vielzahl an Karzinomen, vor allem Plattenepithelkarzinome, und zeigen eine große Vielfalt im Hinblick auf ihre Lokalisation. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von zum Teil seltenen Tumoren, welche oft aggressiv in ihrem biologischen Auftreten sind.

Aufgrund der komplexen Anatomie von Kopf und Hals unterscheiden sich die einzelnen Tumore hinsichtlich ihrer Epidemiologie, Ätiologie, Anatomie und Histologie zum Teil beträchtlich. ^[1]

Weltweit liegen Kopf- und Halstumore an der 5. Stelle der häufigsten malignen Erkrankungen. ^[2] In Österreich wurde im Jahr 2008 bei 34.868 Menschen eine neue Krebserkrankung diagnostiziert, 18.306 bei Männern und 16.562 bei Frauen. Im gleichen Jahr führte eine Krebserkrankung bei 10.556 Männern und 9.224 Frauen zum Tod, womit in Österreich Krebserkrankungen für etwa ein Viertel der jährlichen Todesfälle verantwortlich sind. Rund 1.000 dieser Krebsneuerkrankung fallen in den Kopf- und Halsbereich und ca. die Hälfte von diesen stirbt auch daran. ^[3]

Während die meisten Kopf- und Halstumore bei älteren PatientInnen vorkommen, wird eine steigende Inzidenz in der Gruppe der jüngeren PatientInnen beobachtet. ^[4]

Einige Kopf- und Hals-Onkologen betrachten vor allem die malignen Erkrankungen des Mundes bei der jungen Bevölkerung als besonders aggressiv und schlecht in ihrer Prognose. ^[5]

Besonders in der Gruppe der jungen PatientInnen ist über die Ätiologie noch vieles unklar. Einige Karzinome werden zwar den üblichen Risikofaktoren, wie Tabak und Alkohol, zugeschrieben, jedoch steigt die Zahl der an Kopf- und Halskarzinom erkrankten jungen NichtraucherInnen beziehungsweise NichtalkoholtrinkerInnen. Einen Anteil an dieser Entwicklung haben die HPV

assoziierten Tumore. Jedoch besteht weiterhin eine große Zahl an PatientInnen, bei der die Ätiologie völlig unklar ist. ^[6]

2 Grundlagen von Kopf- und Halsmalignomen

2.1 Definition

Zu den Kopf- und Halstumoren werden Mundhöhlentumore, Naso-, Oro- und Hypopharynxtumore und Trachealtumore gezählt. Ausgenommen sind Schilddrüsen- und Hirntumore. Folgende ICD10-Codes fallen in diesen Bereich: C00-C14, C32 und C77.0. ^[7]

Zur Klassifikation wird die Kopf- und Halsregion in fünf wesentliche Regionen eingeteilt:

- Die Mundhöhle, welche die Lippen, die Wangenschleimhaut, das vordere Drittel der Zunge, den Mundboden, den harten Gaumen und das Zahnfleisch umfasst.
- Der Pharynx, der in Oro-, Naso- und Hypopharynx geteilt wird. Zum Oropharynx zählen die Tonsillengegend, die Zungenbasis, der weiche Gaumen und die hintere Pharynxwand. Der Hypopharynx beinhaltet den Sinus piriformis, die Regio postcricoidea und die restliche Pharynxwand.
- Der Larynx wird in drei anatomische Regionen geteilt. Er teilt sich in eine supra-, trans- und subglottische Region.
- Die Nasen und Nasennebenhöhlen (Sinus maxillaris, frontalis, sphenoidalis, ethmoidales, lacrimalis et palatinus).
- Die großen (Glandulae parotidea, submandibularis et sublingualis) und die kleinen Speicheldrüsen. ^[8,9]

2.2 TNM-Klassifikation

Die prätherapeutische Lokalisation einer verdächtigen malignen Neoplasie und die frühe Erkennung von möglichen Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen spielen eine wesentliche Rolle für das sich anschließende therapeutische Prozedere und die Prognose bei PatientInnen mit Kopf- und Halstumoren. Bei PatientInnen mit lokalisiertem Primärtumor zeigt sich in 20% der Fälle bereits eine Metastasierung. Des Weiteren ist bekannt, dass bei 40% der zunächst klinisch unauffälligen Lymphknoten trotzdem eine Metastasierung vorliegt. Das Staging erfolgt üblicherweise mit Hilfe von modernen bildgebenden Verfahren, wie zum Beispiel Sonografie, Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomografie (PET).^[9]

Die TNM-Klassifikation wurde von der *Union internationale contre le cancer* (UICC) eingeführt um maligne Tumore in bestimmte Stadien einteilen zu können. Die Einteilung einer Tumorerkrankung in die einzelnen Kategorien des TNM-Systems liefert prognostische Hinweise, bestimmt häufig die weitere Therapie und dient auch dem Informationsaustausch sowohl in Behandlungszentren als auch in der onkogenen Forschung.^[10]

TNM ist eine Abkürzung und steht für:

- T=Tumor, Größe und Ausdehnung des Primärtumors
- N=Noduli, regionale Lymphknotenmetastasierung
- M=Fernmetastasen

	T1	T2	T3	T4
Lippen, Mundhöhle und Oropharynx	≤ 2cm	> 2cm – 4cm	> 4cm	a) Infiltration von Knochen, tiefe Muskulatur der Zunge b) Infiltration von Schädelbasis, A.carotis interna
Nasopharynx	Tumor auf den Nasopharynx begrenzt oder mit Ausbreitung auf den Oropharynx und/oder Nasenhöhle	Tumor mit parapharyngealer Ausbreitung	Tumor infiltriert Knochenstrukturen der Schädelbasis und/oder Nasennebenhöhlen	Tumor mit intrakranieller Ausbreitung und/oder Befall von Hirnnerv(en), Fossa infratemporalis, Hypopharynx, Augenhöhle, Spatium masticatorium
Hypopharynx	Tumor auf einen Unterbezirk des Hypopharynx begrenzt und/oder ≤ 2cm	Befall > 1 Unterbezirk des Hypopharynx oder eines benachbarten Bezirks oder > 2cm – 4cm, <i>ohne</i> Fixation des Hemilarynx	> 4cm, oder <i>mit</i> Fixation des Hemilarynx	a) Infiltration von Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus b) Infiltration von prävertebralen Faszien, Strukturen des Mediastinums
Supraglottis	1 Unterbezirk befallen, normale Beweglichkeit des Stimmbandes	> 1 Unterbezirk von Supraglottis/ Glottis oder Schleimhaut eines Areals außerhalb der Supraglottis befallen,	Ausdehnung begrenzt auf den Larynx, mit Stimmbandfixation oder Invasion jenseits der Postcricoidregion, in präepi-	Infiltration von Weichteilen des Halses, der Schilddrüse oder des Ösophagus

		keine Larynxfixation	glottisches Gewebe oder in die Basis der Zunge	
Glottis	a) Befall nur eines Stimmbandes normale Beweglichkeit b) Befall beider Stimmbänder normale Beweglichkeit	Eingeschränkte Beweglichkeit oder Ausbreitung auf Supra- oder Subglottis	Stimmbandfixation	Ausdehnung jenseits des Larynx

Tab. 2: T-Klassifikation für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle, des Oro-, Naso- und Hypopharynx sowie der Supraglottis und der Glottis ^[11]

Hinsichtlich der Lymphknotenmetastasierung und der Fernmetastasen ergibt sich ein identes TNM-System für oben genannte Tumoren.

N1	Ipsilateral solitäre Lymphknotenmetastase ≤ 3cm
N2a	Lymphknotenmetastasen ipsilateral solitär > 3cm – 6cm
N2b	Lymphknotenmetastasen ipsilateral multipel ≥ 6cm
N2c	Lymphknotenmetastasen bilateral bzw. kontralateral ≤ 6cm
N3	Lymphknotenmetastase > 6cm

Tab. 3: N-Klassifikation für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle, des Oro-, Naso- und Hypopharynx sowie der Supraglottis und der Glottis ^[11]

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 4: M-Klassifikation für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle, des Oro-, Naso- und Hypopharynx sowie der Supraglottis und der Glottis^[11]

2.3 Epidemiologie

Weltweit sind Kopf- und Halstumore die fünfthäufigste Malignomerkrankung. In Zentralasien zählen sie zu den häufigsten Neoplasien ^[2] und in China und Taiwan ist das Nasopharynxkarzinom mit einer Inzidenz von 10-20/100.000 das häufigste Karzinom überhaupt. ^[12]

Männer sind dabei mit einer Ratio zwischen 2:1 bis 4:1 signifikant häufiger betroffen als Frauen. In den Regionen Hongkong, indischer Subkontinent, Zentral- sowie Osteuropa, Spanien, Italien, Brasilien und bei AfroamerikanerInnen in den Vereinigten Staaten von Amerika übersteigt die Inzidenzrate bei Männern nahezu 20/100.000. Des Weiteren nehmen Kopf- und Halskarzinome in den Vereinigten Staaten 3% aller malignen Tumore ein. Es wird geschätzt, dass jährlich 49.260 AmerikanerInnen an einem Kopf- und Halskarzinom erkranken und dass 11.480 an dieser Erkrankung versterben. ^[13] Die Inzidenz war in den Jahren 1987 bis 1991 mit 24/100.000 bei den AfroamerikanerInnen um etwa 50% höher als bei AmerikanerInnen kaukasischer Herkunft. ^[14] Zusätzlich zu dieser erhöhten Inzidenz wird auch von einer größeren Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen und einer erhöhten Sterblichkeitsrate bei AfroamerikanerInnen ausgegangen. ^[15]

In Europa wurden 2007 143.000 neue Fälle von Kopf- und Halstumoren diagnostiziert, wobei 68.000 zum Tod führten. In Nordamerika und Europa treten die meisten Kopf- und Halstumore im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx und des Larynx auf, wohingegen in den Mittelmeerländern das Nasopharynxkarzinom überwiegt. ^[16]

In Frankreich machten 2005 16.005 neue Fälle von Kopf- und Halstumoren 3,8% aller malignen Tumore aus. Somit liegen sie bei Männern an der 4. und bei Frauen an der 11. Stelle der höchsten Inzidenzraten aller Karzinome. Im selben Jahr waren sie ausschlaggebend für 5.406 Todesfälle, von denen 82% auf Männer anfielen. Aufgrund dieser Zahlen machten 2005 Kopf- und Halstumore 2,7% aller Krebstodesfälle in Frankreich aus. ^[17,18]

In Österreich erkrankten 2008 etwa 2,7-mal so viele Männer (803) an einem Tumor im Kopf- und Halsbereich als Frauen (301). Während die

altersstandardisierte Inzidenz der Männer bis Ende der 1990er Jahre deutlich zunahm, ist sie in den letzten 10 Jahren um 20% zurückgegangen. Bei den Frauen ist die Inzidenz bis Ende der 1990er Jahre ebenfalls gestiegen, allerdings ist sie auf diesem hohen Niveau geblieben. ^[3]

Bundesland	Insgesamt	Männer	Frauen
Österreich	1.107,3	831	276,3
Burgenland	50,3	39,7	10,7
Kärnten	76,0	55,0	21,0
Niederösterreich	215,0	166,3	48,7
Oberösterreich	161,3	122,0	39,3
Salzburg	56,7	43,3	13,3
Steiermark	166,0	128,0	38,0
Tirol	123,7	87,7	36,0
Vorarlberg	47,7	35,3	12,3
Wien	210,7	153,7	57,0

Tab. 1: Statistik Austria; Kopf, Hals (C00-C10,C31-C32) - Krebsinzidenz, Jahresdurchschnitt (2006/2008)^[3]

Innerhalb der letzten Jahre konnte eine Veränderung im Bereich der Inzidenzzahlen vor allem bei jungen PatientInnen beobachtet werden.

So wurde das Plattenepithelzellkarzinom der Mundhöhle zumeist mit einem älteren PatientInnengut in Verbindung gebracht. Bereits 1970 konnte jedoch eine steigende Inzidenz bei jüngeren PatientInnen verfolgt werden. Auch Studien aus den 1980er Jahren zeigten ähnliche Ergebnisse. ^[19,20] In den Vereinigten Staaten zeigte eine in den 1960er Jahren in Connecticut begonnene Studie, dass sich die

Inzidenz der Karzinome im Bereich des Mundes in der Altersgruppe 30-39 Jahre in den letzten 20 Jahren nahezu vervierfacht hat. ^[21]

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz des Zungenkarzinoms bei unter 40-Jährigen in der Zeit von 1973 bis 1997 um 60% zugenommen hatte. ^[4]

Man stellte eine steigende Inzidenz generell für maligne Erkrankungen im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich bei jungen PatientInnen fest. Weltweit schätzt man einen Anteil von bis zu 5,5% an unter 40-Jährigen. ^[6] Des Weiteren wird ein Sinken des Verhältnisses von Männern zu Frauen beziehungsweise literaturabhängig sogar ein Übersteigen der Frauenanzahl in dieser Gruppe angegeben. ^[22-24]

2.4 Ätiologie

2.4.1 Tabak und Alkohol

Tabak spielt in der Entwicklung einer intraepithelialen Neoplasie die größte Rolle als Karzinogen, egal, ob dieser geraucht, gekaut oder als Schnupftabak konsumiert wird. Im Unterschied zu den westlichen Ländern, verursacht der Genuss von Kautabak und auch das Kauen der Betelnuss in Südostasien weitaus mehr präkanzeröse Läsionen und Karzinome als in der westlichen Welt. Dies lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Gewohnheiten des Tabakgenusses der beiden Regionen erklären. ^[25]

Vor allem in der europäischen Bevölkerung ist neben Tabak der Alkoholgenuss ein weiterer wichtiger Risikofaktor, wobei Tabak eine entscheidendere und unabhängigere Position im Entstehen einer oralen Dysplasie einnimmt. ^[26] Nichtsdestotrotz ist Alkohol der zweitwichtigste Faktor für eine orale und pharyngeale Karzinomentwicklung. ^[27]

Besonders offensichtlich ist der synergistische Effekt von Alkohol und Tabak. ^[28] Bei RaucherInnen und starken TrinkerInnen ist das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms in etwa sechs bis 15mal höher als bei NichtraucherInnen und NichttrinkerInnen. ^[29] Erklärt wird dieser Effekt durch die verbesserte Lösung der Nikotininhaltsstoffe durch Alkohol. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei Karzinomen im Bereich der Mundhöhle, des Pharynx und besonders des Larynx dieser synergistische Effekt zu beobachten ist. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass dies besonders bei Männern der Fall ist, da bei diesen die Kombination von Tabak und Alkohol eine weitaus größere Gruppe an Kopf- und Halskarzinom-Fällen ausmachte als für Tabak beziehungsweise Alkohol allein. Bei Frauen wiederum machte der Tabakkonsum allein gegenüber der Kombination der beiden Risikofaktoren beziehungsweise des alleinigen Alkoholkonsums den größeren Teil aus. ^[30] Des Weiteren ist das Risiko für die Entstehung eines Kopf- und Halskarzinoms zwar geschlechtsunabhängig, nicht aber von der Dosis abhängig und korreliert auch mit der Dauer des Tabakkonsums. Damit verbunden ist auch ein vermindertes Risiko bei Einstellung des Rauchens, jedoch erreicht es niemals das eines Menschen, der niemals geraucht hat. ^[31]

Der Zusammenhang zwischen Rauchen und Karzinomentstehung ist am stärksten beim Larynxkarzinom. Dasselbe gilt für Alkohol beim Hypopharynxkarzinom. Man geht davon aus, dass in etwa 80-90% aller Kopf- und Halstumoren auf Alkohol- und Tabakkonsum zurückzuführen sind. [32]

Das forcierte Aufklären der Bevölkerung in den Vereinigten Staaten und das Erlassen strengerer Rauchgesetze spiegelte sich in einer minderen Raucherprävalenz und einer damit verbundenen niederen Inzidenzrate für Kopf- und Halstumore wider. [33]

2.4.2 Humane Papillomaviren (HPV)

Das humane Papillomavirus gehört zur Familie der Papillomaviridae. In Haut und Schleimhaut im Bereich der Genitale, des Anus, der Mundhöhle, des Oro- und des Hypopharynx wurden bisher circa 100 verschiedenen Serotypen gefunden. Diese Serotypen lassen sich aufgrund ihrer Bedeutung in der Medizin generell in drei Gruppen unterteilen. Dies sind Niedrigrisiko-Typen, Serotypen mit intermediärem Risiko und Hochrisiko-Typen. Aus dem Blickwinkel der Kopf- und Halstumore fallen in die Gruppe der Hochrisiko-Typen die Humanpapillomavirus-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33 und 45. Diese Typen besitzen eine Doppelstrang-DNA und ungefähr 8.000 Nukleotide. Von diesen ist der Serotyp 16, der am meist gefundene Serotyp bei HPV-positiven Kopfhalstumoren (90-95%). Dahinter folgt bei HPV-positiven Tumoren die beträchtlich kleinere Gruppe der Typen 18 und 33. [34-40]

Der Virusnachweis erfolgt mittels Polymerase-chain-reaction (PCR). Eine andere Möglichkeit ist der histopathologische Nachweis in Paraffin gefärbten Tumorgewebe. [41]

Die Übertragung des Virus erfolgt primär über sexuellen Kontakt von Schleimhäuten. Kleine Schleimhautläsionen fungieren als Eintrittspforten und das Virus gelangt bis in die basalen Schichten des Epithels. [42]

Die Formierung eines malignen Tumors wird in verschiedene physiologische Schritte unterteilt. Durch Selbstversorgung mit Wachstumssignalen, dem Ausschalten der physiologischen Apoptose und der Unempfindlichkeit gegenüber

Anti-Wachstumsfaktoren kommt es zu einer unlimitierten Replikation der Zellen und in weiterer Folge zu Angiogenese, Invasion und Metastasierung. ^[43]

Bei HPV-positiven Tumorzellen spielen die so genannten "early genes" E6 und E7 als Onkogene die wichtigste Rolle. E6 reagiert mit dem Tumorsuppressorgen p53 und verhindert gleichzeitig durch Interaktion mit dem proapoptotischen Protein BAK eine Apoptose der mit dem Virus befallenen Zellen. E7 reagiert mit dem Retinoblastom-Protein (pRB) im E2F-pRB-Komplex. Durch das Auflösen dieser Bindung wird ermöglicht, dass E2F in den Zellzyklus eingreift und durch Steuerung der Zelle in die Synthese-Phase eine ungehinderte Proliferation stattfinden kann. ^[41]

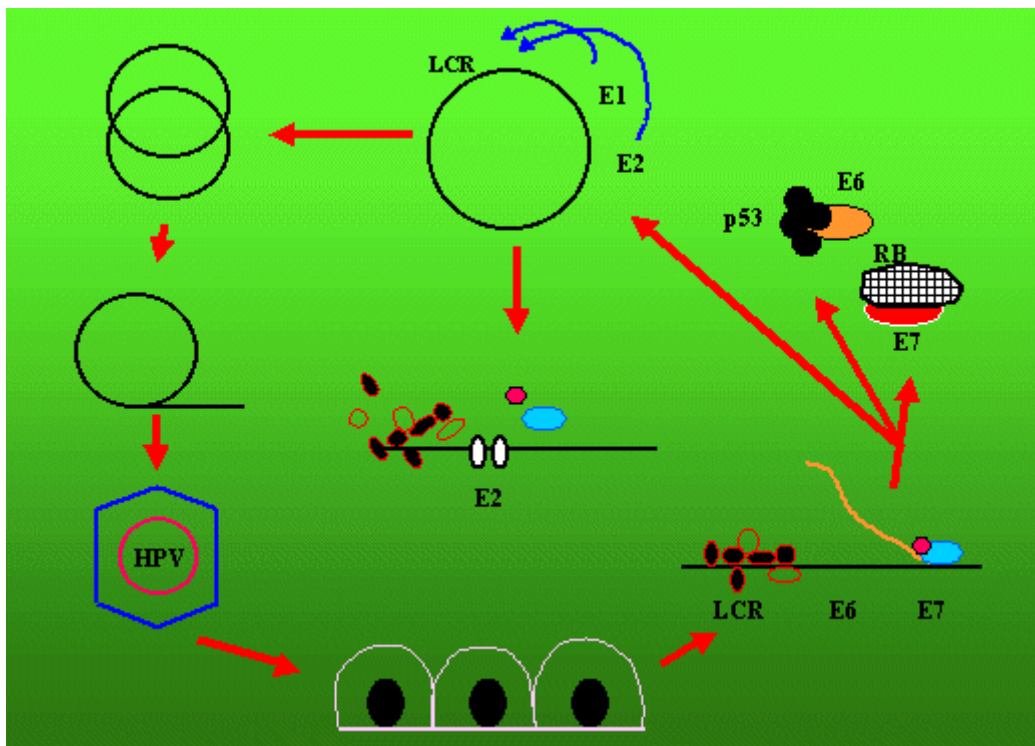


Abb.1: HPV Life Cycle^[44]

HPV-positive Tumore finden sich häufiger bei jungen PatientInnen, vorwiegend in der kaukasischen Bevölkerung. Die Anzahl an Geschlechtspartnern spielt den wichtigsten Faktor. Promiskuität bei jungen PatientInnen mit risikoreichen sexuellen Praktiken in ihrer Krankheitsgeschichte zeigte ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer malignen Erkrankung. ^[45]

HPV konnte vor allem in Karzinomen des Oropharynx nachgewiesen werden. Im Bereich der Mundhöhle und in anderen Karzinomen des Kopf- und Halsbereiches wurde eine weitaus niedrigere Prävalenz des Virus beobachtet. ^[46]

2.4.3 Weitere Risikofaktoren

Die Bedeutung von *Candida albicans* in der oralen Karzinogenese ist umstritten. Bei den lymphoepithelialen Karzinomen des Nasopharynx und der Speicheldrüsen gibt es eine Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus. Industrielle Luftverschmutzung, chronische Infektionen, Überbeanspruchung der Stimme, Obstruktion der oberen Atemwege, Vitaminmangel und hormonelle Störungen sind nur eine Reihe von weiteren ätiologischen Faktoren bei der Entstehung einer malignen Erkrankung im Kopf- und Halsbereich. ^[47]

Vor allem bei jungen PatientInnen kommen als geringere Risikofaktoren schlechte Ernährung, Marihjuanagenuss, schlechte Mund- beziehungsweise Zahnhygiene, gastrointestinaler Reflux, verschiedene vererbte Syndrome (Bloom und Li Fraumeni Syndrom, Ataxia telangiectasia, Xeroderma pigmentosa) ^[47], Fibrose, Lichen planus und Immunsuppression hinzu. Dabei spielt die Infektion als ein Co-Faktor der Karzinogenese eine wichtige Rolle. ^[48]

2.5 Pathologie

Eine Reihe von pathologischen Änderungen führt oft über präkanzeröse Stadien zur bösartigen Erkrankung. Präkanzerosen können in obligate und fakultative Präkanzerosen eingeteilt werden.

Zu den sogenannten obligaten, also mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Krebs führenden Präkanzerosen, zählt man Leukoplakie, Erythroplakie und Dysplasie. ^[9]

Zu einer Leukoplakie kommt es durch einen regenerativen Vorgang im Bereich des Epithels, der aus vermehrter mechanischer Belastung und einer Veränderung unterschiedlichster Substanzen resultiert. Bei der Leukoplakie handelt es sich um eine vermehrte Verhornung des Epithels und einer damit verbundenen Dickenzunahme der Schleimhaut im Bereich der Mundhöhle. Der Name rührt von der veränderten Farbe der Schleimhaut her, da diese nicht mehr rot sondern weißlich erscheint. Laut Definition der WHO ist die Leukoplakie ein weißlicher, nicht abwischbarer Fleck der Schleimhaut, der keiner anderen Krankheit zugeordnet werden kann. Sie ist somit eine klinische Ausschlussdiagnose.

Bei der Erythroplakie handelt es sich um einen leuchtend dunkelroten, nicht abwischbaren Schleimhautfleck. Auch sie ist eine klinische Ausschlussdiagnose. Zwar ist eine Erythroplakie weitaus seltener als eine Leukoplakie vorzufinden, jedoch zeigt sie ein höheres malignes Potenzial. Deshalb ist auch eine sofortige Exzision von Nöten. ^[49]

Dysplasie ist ein histologischer Begriff, der direkt von der Cervix uteri auf die orale und Kehlkopf-Pathologie übertragen worden ist. Es handelt sich dabei um eine Störung der Architektur des Plattenepithels gemeinsam mit verschiedenen Zelltypen. ^[24] Die Dysplasie wird in die Gruppen leicht, mäßig und schwer unterteilt. ^[50] Die Ljubljana-Klassifikation ist die einzige Klassifikation, die nicht auf der zervikalen Dysplasie beruht und unterscheidet vier Grade: einfache Plattenepithelhyperplasie, Basal- und Parabasal-Zellhyperplasie (abnorme Hyperplasie) als benigne Formen und atypische Hyperplasie als potenziell maligne Form sowie Carcinoma in situ als faktisch maligne Läsion. ^[51]

90-95% der Karzinome im Bereich der Mundhöhle und des Larynx sind Plattenepithelkarzinome. Sie werden in gut, mäßig, schlecht und undifferenziert eingeteilt. Zu den selteneren Karzinomen im Kopf- und Halsbereich zählen Adeno-, adenoid-zystische und Mukoepidermoidkarzinome sowie Melanome und Lymphome. ^[9]

Aufgrund des häufigeren Auftretens des seltenen Ästhesioneuroblastoms in den beschriebenen Daten, wird dieses später etwas genauer beschrieben.

2.6 Klinische Manifestation

Die klinische Präsentation der einzelnen Tumore ist abhängig von der Lokalisation ihres Auftretens.

Gemeinsame Symptome der Nase, Nasennebenhöhlen- und Nasopharynx Tumore sind Epistaxis und Obstruktion.

Primär präsentieren sich diese Tumoren häufig mit Halsschwellungen in Form von cervikalen Metastasen, welche in fast 90% vorkommen. Als zusätzliche Symptome können Hörverlust (assoziiert mit schweren Mittelohrentzündungen), Tinnitus und Schmerzen auftreten. Bei weit fortgeschrittenen Tumoren kann es außerdem noch zu Bewegungseinschränkung bis hin zum Trismus und gestörter Funktion der Hirnnerven II – VI kommen.

PatientInnen mit Mundhöhlenkarzinomen zeigen nicht heilende Mundulcera, Zahnverlust aufgrund der Deformierung der Kiefer, Dys- und Odynophagie sowie Blutungen.

Karzinome der Zunge wachsen exophytisch und infiltrierend. Damit verbunden ist oft Schmerz, der mit und ohne Dysarthrie einhergehen kann. Auch beim Lippenkarzinom treten Blutungen und Schmerzen auf. Bei manchen PatientInnen kommt es auch zu einer Beteiligung des Nervus mentalis, was ein Taubheitsgefühl im Bereich des Kinns zur Folge hat.

Tumore im Bereich der hinteren Pharynxwand sind oft lange asymptomatisch und werden somit meist erst in späteren Stadien der Erkrankung erkannt. Auch hier sind Schmerz, Blutungen und Schwellung charakteristisch.

Auch bei Larynxkarzinomen ist die Klinik abhängig von der Lokalisation. Bei Tumoren in der Glottisebene ist stets die Heiserkeit das erste Symptom. Im weiteren Verlauf kann es zu Dysphagie, chronischem Husten, Haemoptoe und Stridor kommen. Supraglottische Tumore werden oft erst später diagnostiziert und gehen mit Obstruktion des Luftröhreneingangs und palpablen Lymphknotenmetastasen einher. Subglottische Karzinome sind selten und verursachen typischerweise Stridor mit Belastungsdyspnoe. ^[9]

2.7 Diagnostik

Die Standarddiagnostik eines verdächtigen Kopf- und Halstumors beginnt mit der Anamnese und der physikalischen Untersuchung der Kopf- und Halsregion. Diese inkludiert sowohl Inspektion und Palpation als auch die Untersuchung des Nasopharynx und des Larynx mittels Endoskop. Die bimanuelle Untersuchung des Mundbodens ist wichtig um die lokale Ausbreitung eines Mundhöhlenkarzinoms festzustellen. Zur Beurteilung der Nasen- und Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, des Zungengrundes, des Hypopharynx und des Larynx aber auch zur Darstellung der Beweglichkeit der Stimmbänder werden zum Teil flexible Fieberglasendoskope eingesetzt. Bildgebende Verfahren dienen zur Beurteilung der Ausdehnung des Tumors und zur Erkennung eines möglichen Lymphknotenbefalls beziehungsweise einer Metastasierung. Als Goldstandard zur histologischen Diagnose cervikaler Lymphknotenmetastasen wird die Feinnadelaspiration genannt. ^[9,52]

2.7.1 Feinnadelaspiration

Die Feinnadelaspiration wird zur histologischen Diagnosestellung eines Kopf- und Halstumors herangezogen, wenn der Patient eine suspekta Schwellung am Hals beziehungsweise eines Lymphknotens ohne offensichtlichen Hinweis eines Primärtumors zeigt. Diese Technik besitzt sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität und eine diagnostische Genauigkeit zwischen 89% und 98%. ^[53-55] Außerdem wird die Feinnadelaspiration zur Elevation eines klinisch negativen Lymphknotenbefalls (N0) bei PatientInnen mit Plattenepithelkarzinom herangezogen.

Studien, welche Ultraschall-gezielte Feinnadelaspiration mit Kopf- und Hals-CTs vergleichen, zeigen in etwa das gleiche Ergebnis bei der diagnostischen Genauigkeit (88% und 85% verglichen mit 69% bei Palpation). ^[56,57]

2.7.2 Computertomografie (CT)

Kontrastmittelverstärkte Computertomografie kann vor allem im Bereich der Mundhöhle zur Ermittlung der Ausbreitung und Infiltration eines Tumors in die tiefe Zungenmuskulatur und in den Unterkiefer beitragen. Bei Kopf- und Halstumoren, welche eine tiefere Lokalisation beziehungsweise Ausbreitung besitzen, ist die kontrastmittelverstärkte Computertomografie ebenfalls sehr hilfreich. Darüber hinaus wird sie zur Beurteilung einer möglichen Knorpel- und Knochenbeteiligung verwendet.

Eine pathologische Lymphadenopathie wird radiografisch definiert als ein Lymphknoten, der im Durchmesser größer als 10 bis 11 Millimeter ist, oder eine zentrale Nekrose aufweist. ^[58,59] Die Computertomografie trägt wesentlich zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen bei. Verglichen mit der rein physikalischen Untersuchung zeigte sich die Computertomografie in Sensitivität (83% zu 74%), Spezifität (83% zu 81%) und Aufdeckung einer pathologischen Lymphadenopathie (91% zu 75%) überlegen. ^[60]

2.7.3 Magnetresonanztomografie (MR)

In vielen Fällen liefern Computer- und Magnetresonanztomografie ergänzende Informationen. Verglichen mit dem CT zeigt sich im MRT eine bessere Beurteilungsmöglichkeit des Weichteilgewebes. ^[61] Auch in Hinblick auf die Unterscheidung von bösartigen und tumorfreiem Gewebe und ob ein Befall des Knochenmarks vorliegt, liefert das MRT bessere Ergebnisse. ^[62] Gleiches gilt für das Aufdecken möglicher Lymphknotenmetastasen. ^[63]

2.7.4 Positronen-Emissions Tomographie (PET)

Das Auffinden suspekter Läsionen in CT- oder MRT-Untersuchungen ist von deren Größe und Kontrastmittelaufnahme abhängig. Die 18F-FDG PET detektiert Regionen mit erhöhter Stoffwechselaktivität und hat im Vergleich zu den anderen bildgebenden Verfahren eine höhere Sensitivität. Der größte Nachteil der PET bestand bisher in der schlechten anatomischen Auflösung, doch dieses Hindernis kann mit Hilfe der Kombination aus PET und CT überwunden werden. ^[64]

Eine weitere wichtige Rolle nimmt die PET in der Therapieplanung und Verlaufskontrolle bei Tumorerkrankungen ein. Obwohl durch die kombinierte Radiochemotherapie lokale Entzündungsreaktionen und Ödeme eine Herausforderung in der Beurteilung der PET-Untersuchung darstellen, konnte gezeigt werden, dass sie eine signifikant bessere Aussage über die Wirksamkeit der Therapie gibt als die klinische Untersuchung oder andere bildgebende Verfahren.

Eine prospektive Studie von Johansen ergab, dass in 25% der Fälle das Ergebnis der PET-Untersuchung zu einer Änderung des Therapieplanes geführt hat. ^[65]

Allerdings ist zu beachten, dass die falsch-positive Rate bei PET-Scans größer ist als die falsch-negative. Besonders im Bereich der Tonsillen und des Zungengrundes zeigen PET-Untersuchungen eine höhere Anzahl falsch-positiver Ergebnisse. Am Zungengrund ist diese geringere Sensitivität erklärbar durch die grundsätzlich höhere Aufnahme von Fluorodeoxyglukose (FDG) in dieser Region. ^[66]

2.8 Therapie

Die Therapie der Kopf- und Halstumore ist aufgrund der Vielfalt an unterschiedlichen Tumoren, der damit verbundenen unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse und die Wichtigkeit der einzelnen Organfunktionen sehr komplex. Eine multidisziplinäre Abklärung durch Chirurgen, Onkologen und Radiologen aber auch Zahnärzten, Diätologen und Rehabilitationstherapeuten ist unumgänglich um PatientInnen mit einer malignen Erkrankung im Kopf- und Halsbereich optimal behandeln zu können.

Etwa 30% bis 40% der PatientInnen zeigen bei Erstdiagnose einen Tumor im Frühstadium (T1N0, T2N0). Diese Behandlungsgruppe wird allgemein entweder chirurgisch oder alternativ mittels Radiatio behandelt und zeigt eine gute Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 70% bis 90%.^[9] Allerdings wird bei Tabak und Alkohol in der Anamnese des Patienten ein Zweittumor in 20% der Fälle innerhalb von fünf Jahren beobachtet. PatientInnen mit einer lokoregional fortgeschrittenen Krankheit (T3, T4a, T4b) verlangen ein multimodales Therapiekonzept, welches aus chirurgischer Exzision, Radiatio und/oder Chemotherapie bestehen kann. Maligne Erkrankungen in diesem Stadium haben ein erhöhtes Rezidivrisiko und zeigen auch eine verminderte 5-Jahres-Überlebensrate (30%-60%).^[9]

Für HPV-positive Tumore dieser Gruppe konnte allgemein eine höhere Überlebensrate nachgewiesen werden.^[9]

Für PatientInnen, bei denen eine Fernmetastasierung vorliegt oder, die aufgrund von Begleiterkrankungen nicht primär kurativ behandelt werden können, steht die Möglichkeit von palliativen Therapien wie Chemotherapie mit und ohne Cetuximab oder schlussendlich supportive Maßnahmen zur Verfügung.

Kopf- und Halstumore zeigen häufig eine lokale Ausbreitung in cervikale Lymphknoten, was einen merklich schlechten Einfluss auf die Prognose mit sich bringt. Deshalb wird oft eine Behandlung der cervikalen Lymphknoten im Sinne

einer „Neck dissection“ angewendet, auch wenn ein klinischer Befall nicht gesichert ist. [9]

2.8.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie hat grundsätzlich die R0-Resektion beziehungsweise die Resektion des Tumors „in sano“, also eine histopathologisch nachgewiesene Tumorfreiheit an den jeweiligen Resektionsrändern als Ziel.

Des Weiteren sollen vergrößerte beziehungsweise suspekte Lymphknoten entfernt werden. [67]

Die chirurgische Therapie umfasst die Resektion des Primärtumors (zum Beispiel Laryngektomie beim Larynxkarzinom), und je nach klinischem Befall der cervikalen Lymphknoten eine regionale Lymphadenektomie in Form von modifizierten „Neck dissections“ bis hin zur radikalen „Neck dissection“ unter Mitnahme des M.sternocleidomastoideus, des N.accessorius und der V. jugularis interna. Rekonstruktionen wie etwa mit myokutanen Lappen können je nach Lokalisation gute Erfolge zeigen. [68]

Der Lymphknotenstatus ist der wichtigste Prognosefaktor bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich. Die „Neck dissection“ hat neben dem therapeutischen Effekt, die Funktion zum Staging herangezogen zu werden. Sie wird unterteilt in eine radikale, modifiziert radikale, funktionelle und selektive „Neck dissection“. Die histologische Untersuchung des gewonnenen Materials soll eine kritische Information (Größe der Metastasen, Anzahl der befallenen Lymphknoten) für das Staging und die Prognose liefern. Zusätzlich muss auch auf extrakapsuläre Lymphknotenmetastasen geachtet werden, da auch diese einen wichtigen Teil zum Staging einer malignen Erkrankung beitragen. Probleme stellen das Aufdecken von Mikrometastasen und isolierter Tumorzellen dar. [69]

Schon im 19. Jahrhundert war Chirurgen der ungünstige Einfluss befallener Lymphknoten bekannt und bereits 1888 führte Franciszek Jawdsński die erste „Neck dissection“ durch. Heutzutage ist gesichert, dass der positive

Lymphknotenstatus bei Kopf- und Halstumoren die 5-Jahres-Überlebensrate um bis zu 50% senken kann. ^[70]

2.8.2 Radiotherapie

Die Radiatio kann in vier Formen vorkommen. Diese sind:

- Neoadjuvant
- Additiv
- Postoperativ beziehungsweise adjuvant
- Palliativ

Hauptsächlich wird sie als primäre Radiochemotherapie bei kleinen Tumoren als Alternative zur Operation, bei inoperablen Stadien und zur Funktionserhaltung (zum Beispiel bei Larynx- und Zungenkarzinomen) verwendet. Postoperative Radio(chemo)therapie kommt bei kleinen Tumoren nur bei vorhandenen Risikofaktoren vor. Dafür wird sie immer bei fortgeschrittenen Tumoren angewendet.

2.8.2.1 Dosierung der Radiotherapie

Die tumorizide Wirkung der Strahlentherapie hängt hauptsächlich von der jeweils verwendeten Strahlendosis ab. Die Dosierung wiederum hängt dabei von Tumorgröße und Tumorstadium ab.

- Konventionelle Fraktionierung: 1,8.-2 Gy Einzeldosis
- Primärtumor → Gesamtdosis 70.-70,2 Gy
- Postoperativ im Primärtumorbereich bei kompletter Resektion → Gesamtdosis 60.-61,2 Gy
- Postoperativ im Primärtumorbereich bei inkompletter Resektion → Gesamtdosis 66 - 66,6 Gy
- Areale mit möglichem subklinischen Befall → Gesamtdosis 50 - 50,4 Gy

2.8.3 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Die Intensitätsmodulierte Radiotherapie ist ein fortschrittliches Konzept für die 3-D-Bestrahlungsplanung und die konforme Therapie. Es optimiert die Bereitstellung von Bestrahlung unregelmäßig geformter Volumen und hat die Fähigkeit Höhlen in bestrahlten Volumen zu erzeugen. Typisch für Kopf- und Hals-Tumoren erhält das

klinische Zielvolumen 1 (CTV1), das den Primärtumor und die beteiligten Lymphknoten enthält, eine höhere Strahlendosis als das klinische Zielvolumen 2 (CTV2). Die verschiedenen Dosen CTV1 und CTV2 können gleichzeitig unter Schonung der Parotis und des Rückenmarks eingesetzt werden. ^[71] Im Kopf- und Halsbereich hat die IMRT eine Reihe potenzieller Vorteile:

- größere Schonung der normalen Strukturen wie Speicheldrüsen, Speiseröhre, Sehnerven, Hirnstamm und Rückenmark ^[72,73]
- eine einzige Behandlung-Phase ohne der Forderung nach passenden zusätzlichen Feldern und Elimination der Notwendigkeit für Elektronenfelder an den hinteren Hals-Lymphknoten (Level II, V)
- Möglichkeit, gleichzeitig höhere Strahlendosen bei großen Tumoren und niedrigere Dosen auf Gebiete der mikroskopischen Krankheit zu verabreichen (IMRT mit integriertem simultanem Boost; SIB-IMRT). ^[74]

2.8.4 Chemotherapie

Die Behandlung mittels Chemotherapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich wurde intensiv erforscht. Dabei kam es zu einem Umdenken, da sich die Chemotherapie in früheren Jahren lediglich auf die palliative Behandlung von Metastasen und Tumorrezidiven beschränkte. Heutzutage kommt sie aber auch bei inoperablen Tumoren oder als organerhaltende Therapie von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen zum Einsatz.

Der Einsatz von Chemotherapie, vor allem in Kombination mit Radiotherapie ist heutzutage unumstritten. Dies wird durch verschiedenste Studien bestätigt, welche eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeiten zeigten. ^[75-77]

Im Jahre 2000 wurde eine Studie mit fast 11.000 PatientInnen veröffentlicht. Diese ergab, dass das Hinzufügen einer systemischen Chemotherapie verglichen mit lokoregionären Therapien allein einen absoluten Überlebensvorteil von 4% sowohl nach zwei als auch nach fünf Jahren zur Folge hat. ^[78]

Als Chemotherapeutika bei Kopf- und Halskarzinomen werden unter anderem Methotrexat, Cisplatin, Carboplatin (bei eingeschränkter Nierenfunktion), 5-FU (Fluoropyrimidine), Ifosamid, Bleomycin und Cetuximab verwendet.

Diese Medikamente kommen einerseits als Monotherapie andererseits in Kombination zum Einsatz. Eine Kombinationstherapie ist oft sehr sinnvoll, da sich die einzelnen Chemotherapeutika in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken und synergistisch wirken können. Eine häufig verwendete Kombination im Bereich der neoadjuvanten Therapie bei Kopf- und Halskarzinomen ist zum Beispiel Cisplatin kombiniert mit 5-FU. Bei dieser Kombination konnten Ansprechraten von über 90% und komplette Remissionensraten von circa 40% aufgezeigt werden. ^[79,80]

Die neoadjuvante Chemotherapie stellte sich in vielen Studien als besonders gewinnbringend heraus. Es konnten hohe Ansprechraten und zum Teil auch Komplettremissionen erzielt werden. Damit verbunden ist die Vermeidung von radikalen chirurgischen Eingriffen und auch das Auftreten von Fernmetastasen konnte gesenkt werden. ^[81]

Hinsichtlich der adjuvanten Chemotherapie nach chirurgischen Eingriffen und Radiatio konnten allerdings keine vergleichbar signifikanten Überlebensvorteile gezeigt werden. Des Weiteren ist die Behandlung oft aufgrund des schon schlechten Allgemeinzustands des Patienten in ihrer Intensität eingeschränkt.

In der Gruppe der Rezidive und bereits metastasierter Karzinome zeigte besonders Cetuximab eine deutlich verlängerte Überlebensdauer. Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper (65% human und 35% murin) mit einem Immunglobulin (Ig) G1-Gerüst, der extrazelluläre Epitope der Ligandenbindungsdomäne des EGFR (epidermal-growth-factor-receptor) besetzt. Diese Blockade des EGFR resultiert in einer Hemmung des Tumorwachstums, der Metastasierung und der Angiogenese. ^[82-84] In einer Phase III-Studie, durchgeführt in Europa und bekannt als „EXTREME trial“, konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Cetuximab die Überlebensrate um 7,4 bis 10,1 Monate verlängert wurde. ^[85]

3 Ästhesioneuroblastom

3.1 Definition

Das Ästhesioneuroblastom ist ein seltener Tumor neuroektodermaler Herkunft. Ein akzeptiertes Synonym ist die Bezeichnung olfaktorisches Neuroblastom. Der Gebrauch früherer Bezeichnungen wie Ästhesioneurozytom, Ästhesioneuroepitheliom und Ästhesioneurom gilt heutzutage als überholt.

Es wurde zum ersten Mal 1924 von Berger und Luc beschrieben. Damals wurde es fälschlicherweise noch als gutartig beziehungsweise niedriggradig maligne eingestuft. ^[86]

3.2 Epidemiologie

Das Ästhesioneuroblastom zeigt eine sehr niedrige Inzidenz (0,4/1.000.000). ^[87]

Beim SEER-program (Surveillance, Epidemiology and End Results) handelt es sich um ein Programm, das Informationen über Inzidenz, Prävalenz und Überleben von Krebserkrankungen in bestimmten Regionen in den Vereinigten Staaten (repräsentieren 28% der amerikanischen Gesamtbevölkerung) sammelt und anhand dieser auf das ganze Land übertragen Berichte erstellt. Bezüglich der Epidemiologie lässt sich aufgrund dieser SEER-Datenbank sagen, dass es für gewöhnlich zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr auftritt. ^[88] Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse. ^[89-92] Eine Studie gibt eine Häufung des Auftretens in der 1. und in der 9. Lebensdekade an. ^[93] Dennoch verweist der Großteil der Literatur auf eine bimodale Altersverteilung mit Gipfeln in der 2. und 6. Dekade. ^[47,88]

Bezüglich der Geschlechtsverteilung ist sich die Literatur uneinig. Während bei einigen Autoren eine Prädisponierung des männlichen Geschlechts vorkommt, wird bei anderen Arbeiten kein geschlechtlicher Unterschied im Auftreten des Ästhesioneuroblastoms angegeben. ^[47,88,94-97]

Eine Präferenz hinsichtlich einzelner ethnischer Gruppen wird nicht angeführt. ^[94]

Das Ästhesioneuroblastom umfasst des Weiteren literaturabhängig nur etwa 2-6% aller Tumoren im sinunasalen Trakt. Außerdem ist es für weniger als 1% aller malignen Tumore verantwortlich. ^[87, 97]

3.3 Ätiologie

Zwar konnten nach intensiver Literaturrecherche keine gesicherten Faktoren hinsichtlich der Entstehung eines Ästhesioneuroblastoms ausfindig gemacht werden.

Das Ästhesioneuroblastom ist nicht auf die menschliche Spezies beschränkt (Pferde, Reptilien, Fische, Nagetiere). In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von diversen Nitrosaminen (N-Methyl-N-Vinyl-Nitrosamin, N-Methyl-N-Allyl-Nitrosamin und andere) zur Ausbildung eines Ästhesioneuroblastoms führen kann. ^[98, 99]

3.4 Pathologie

Beim Ästhesioneuroblastom handelt es sich um einen polypoiden, hämorrhagischen Tumor. Er ist meist unilateral, rot-grau und zeigt eine intakte Mukosa. Der hypervaskularisierte Tumor ist in der Größenausdehnung variabel und kann von unter 1cm bis zu großen Tumormassen, welche die Nasennebenhöhlen einnehmen und sich nach intrakraniell ausdehnen können, reichen. Das Wachstum ist langsam, infiltrierend und destruierend.

Es wird angenommen, dass das Malignom aus dem olfaktorischen Epithel entsteht. ^[100] Dieses Epithel besteht aus drei Zelltypen: Basalzellen, den daraus entstehenden olfaktorischen neurosensorischen Zellen und Stützzellen. Es wird im oberen Anteil der Nasenhöhle (Concha nasalis superior, oberer Teil des Nasenseptums, Nasendach und Lamina cribriformis) gefunden.

Die Zellen des Tumors bilden eine lobuläre Architektur. Die umschriebenen Tumorzellnester befinden sich unter einer intakten Mukosa und sind durch

vaskularisiertes fibröses Stroma voneinander getrennt. Die Tumorzellen zeigen sich im Mikroskop als kleine, runde Zellen, etwas größer als reife Lymphozyten. Die hyperchromatischen Zellkerne sind klein, uniform und weisen unauffällige Nukleoli auf. ^[87] In etwa 50% der Fälle können Homer Wright Pseudorosetten, seltener Ganglionzellen nachgewiesen werden. ^[101-103]

Für das Grading wird das histologische Gradingssystem nach Hyams herangezogen. Es beruht auf mitotischer Aktivität und Nekrose und wird in Grade 1-4 eingeteilt: ^[103]

- Grade 1: prominente fibrilläre Matrix, Tumorzellen mit uniformen Zellkerne und Fehlen von Pleomorphismen, mitotischer Aktivität oder Nekrose
- Grade 2: fibrilläre Matrix vermindert, moderate nukleäre Polymorphismen und geringe mitotische Aktivität, keine Nekrose
- Grade 3: minimale fibrilläre Matrix, Flexner Rosetten vorhanden, prominente mitotische Aktivität und nukleäre Polymorphismen, geringe Nekrose sichtbar
- Grade 4: weder fibrilläre Matrix noch Rosetten, viele nukleäre Polymorphismen, stark erhöhte mitotische Aktivität und fortschreitende Nekrose

Das erste und häufigste Staging-System stammt von Kadish et al. ^[104] Es wurde anschließend von Morita et al. ^[105] modifiziert um ein Staging-System zu erhalten, das die Tumoren in vier Gruppen unterteilt:

- A: Tumor auf die Nasenhöhle begrenzt
- B: Tumorausdehnung bis in die Nasennebenhöhlen
- C: Tumorausdehnung in die Schädelbasis, Orbit, Intra-oder Schädelhöhle
- D: Tumor mit Metastasen in Halslymphknoten oder entfernten Standorten

Auch andere Staging-Systeme sind verwendet worden, dennoch wird weltweit keine allgemeine Stadieneinteilung für diese Tumoren verwendet, da der prognostische Nutzen der einzelnen Systeme bis dato noch nicht nachgewiesen wurde.

3.5 Klinische Manifestation

Wie andere sinunasale Tumore präsentiert sich das Ästhesioneuroblastom mit einer unilateralen progressiven Obstruktion der Nase, vermehrter Nasensekretion, Nasenbluten und Kopfschmerzen bei Tumorausbreitung in den frontalen Sinus. Ein Befall der Orbita kann zu Auftreten von Doppelbildern, retrobulbären Schmerz und Exophthalmus führen. Otagien und Tubenfunktionsstörungen können durch Obstruktion der Tuba Eustachii auftreten. ^[106] Intrakranielles Wachstum verursacht Hirnnervendefizite (primär Anosmie) und in weiterer Folge einen erhöhten Hirndruck, der unter Umständen zu Koma und schlussendlich zum Tod führen kann. In seltenen Fällen konnte eine neuroendokrine Aktivität des Tumors beschrieben werden. ^[87,107]

3.6 Prognose

Das Ästhesioneuroblastom ist für seine Neigung zu Lokalrezidiven und des Weiteren für Metastasierung, sowohl über lymphatische als auch über hämatogene Routen, bekannt. Lokalrezidive kommen bei 30% der PatientInnen, Halslymphknoten-Metastasen bei 23% und Fernmetastasierung bei 8% der PatientInnen vor. ^[108] Die häufigsten Metastasenlokalisationen umfassen Lunge, Leber, Augen, Parotis, zentrales Nervensystem, Knochen, Nebennieren, Milz, Kopfhaut, Brust, Eierstock und Aorta. ^[109,110] Gore und Zanation stellten fest, dass 38% der zervikalen Metastasen beim Ästhesioneuroblastom bereits vor dem sechsten Monat nach Diagnosesicherung auftraten. ^[110]

Die Prognose eines Ästhesioneuroblastoms korreliert mit dem Hyams Grade. In einer Meta-Analyse bestehend aus fünf Studien, wird eine mittlere 5-Jahres-Überlebensrate von 56% (Hyams Grade 1 und 2) beziehungsweise 20% (Hyams Grade 3 und 4) angegeben. ^[111] Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate nach dem Kadish-Morita-Staging-System beträgt für die Gruppe A etwa 72%, für die Gruppe B 59%, für die Gruppe C 47% und für die Gruppe D 29%. ^[109]

3.7 Therapie

Für PatientInnen mit Ästhesioneuroblastom gibt es kein einheitliches Therapiekonzept. Zur Anwendung kommen chirurgische, chemotherapeutische sowie radioonkologische Maßnahmen. [87,88]

Primär ist die Tumorresektion die häufigste Therapie des Ästhesioneuroblastoms. Dabei steht die kraniofaziale Resektion mit en-bloc-Technik der endoskopischen Resektion gegenüber.

Bei der endonasalen endoskopischen Resektion wird unmittelbar vor Operation die Intaktheit der Dura mater durch intrathekale Einspritzung von Fluorescein-Natrium überprüft. Zur Abschwellung der Nasenschleimhaut wird Norepinephrin verwendet. Ist die Intaktheit gegeben, ist es möglich in Vollnarkose des Patienten die Lamina cribrosa, die Crista galli, und die mittlere Muschel mit ihrer Basis an der Schädelbasis endoskopisch zu reseziieren. Bei großer Ausdehnung des Tumors können umliegende Strukturen, wie zum Beispiel die Lamina papyracea, der vordere und hintere Sinus ethmoidales, der Recessus frontalis und die mediale Wand des Sinus maxillaris ebenfalls endoskopisch entfernt werden. [112] Allerdings ist zu hinterfragen, ob adäquate Resektionsränder anhand dieser Operationstechnik möglich sind. [113]

Das endoskopische Vorgehen ist allerdings bei noch tieferen Infiltrationen benachbarter Strukturen eingeschränkt. Bei diesen Tumoren kommt die kraniofaziale Resektion mit en-bloc-Technik zum Einsatz, die eine weitaus invasivere Therapieoption darstellt und rekonstruktive Verfahren notwendig macht. [112]

In einer Studie hat sich die krankheitsfreie Überlebensrate bei der Gegenüberstellung von extrakranieller Exzision und kraniofazialer Resektion von 37,5% auf 82% verbessert. [114-117] Allerdings ist die Komplikationsrate (Liquorfisteln, Meningitiden, subdurale Abszesse und Blutungen, Läsionen des Nervus supraorbitalis) der kraniofazialen Resektion mit 1:4 sehr hoch. [113]

Es werden auch häufig Therapiemöglichkeiten kombiniert. Zu diesen multimodalen Therapiekonzepten gehören die kraniofaziale Resektion mit der präoperativen und postoperativen Strahlentherapie, die kraniofaziale Resektion mit kombinierter Strahlen- und Chemotherapie, Chemo- und Strahlentherapie sowie Chemotherapie allein. Es bleibt unklar, ob kombinierte Behandlungsschemata die Überlebenschancen verbessern, oder ob die kraniofaziale Resektion alleine ausreichend ist. ^[118-121]

Eine weitere Therapieform, die sowohl neo- als auch adjuvant angewendet werden kann, stellt die stereotaktische Bestrahlung mittels Gamma-knife dar. Dabei wird als Strahlungsquelle Co-60 verwendet. MRT, CT und Angiographie dienen zur dreidimensionalen Abbildung der zu behandelnden Stelle. Nach Abschluss der radiochirurgischen Planung wird der Patient mit stereotaktischen Rahmen und Kollimatorhelm in die Bestrahlungseinheit gefahren. Die Behandlung ist schmerzfrei und dauert in der Regel um die acht Minuten. ^[122]

Bei Ästhesioneuroblastom-PatientInnen kann das Gamma-knife postoperativ eingesetzt werden um eventuell verbliebene, durch Bildgebung nicht nachweisbare Tumorzellen zu behandeln und um die Zahl an möglichen Lokalrezidiven zu senken. ^[112]

Obwohl sich die mikrochirurgischen Techniken verbessert haben, ist das Ästhesioneuroblastom nach wie vor mit einer hohen Rate an Rezidiven und einer hohen Mortalität verbunden. Um das Outcome der PatientInnen zu verbessern schlagen Unger et al. die Kombination mit stereotaktischer Bestrahlung vor. ^[123]

Der hohe Prozentsatz an PatientInnen, die einen zervikalen Lymphknotenbefall entwickeln, könnte die Behandlung der klinisch negativen Lymphknoten rechtfertigen. ^[124] Doch obwohl die Häufigkeit der Hals-Metastasierung mehr als 20% beträgt, ist derzeit die Mehrzahl der Chirurgen der Meinung, dass eine elektive „Neck dissection“ nicht Teil der Erstbehandlung sein sollte. Diese Meinung basiert auf der langen Latenz, in dem die meisten zervikalen Lymphknotenmetastasen auftreten. Es ist sehr wahrscheinlich, dass man in der Lage ist, sie zu einem späteren Zeitpunkt, wenn sie klinisch manifest sind, zu behandeln. ^[110,125]

Bei PatientInnen mit Lymphknotenbefall zeigte eine Meta-Analyse von Behandlungsergebnissen (26 Studien, 390 PatientInnen), dass das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren durchschnittlich 45% und 41% betrug. In Behandlungsmethoden unterteilt, betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 65% für Operation in Kombination mit Strahlentherapie, 51% für Radiochemotherapie, 48% für Operation allein, 47% für Operation kombiniert mit Radiochemotherapie und 37% für Strahlentherapie allein. Das histopathologische Grading nach Hyams und das Ausmaß an Lymphknotenmetastasen waren signifikante prognostische Faktoren. Die Autoren kamen zum Entschluss, dass eine Kombination von Operation und Strahlentherapie der optimale Ansatz bei Ästhesioneuroblastom-PatientInnen mit simultanen Lymphknotenbefall sein sollte. ^[126]

Angesichts der beträchtlichen Verringerung der Überlebensrate scheint eine aggressive Behandlung von klinisch oder radiologisch erkennbaren Lymphknoten-positiven PatientInnen sinnvoll. Dies scheint auch der Konsens vieler Autoren zu sein und die meisten Zentren befürworten die Behandlung von Lymphknoten-positiven PatientInnen mit „Neck dissection“ und postoperativer Bestrahlung. ^[127]

4 PatientInnenkollektiv

Die Wahl des jungen PatientInnenkollektivs hat mehrere Gründe. In dieser Altersgruppe ist relativ wenig wissenschaftliche Literatur zu finden. Die Datenlage zu Ätiologie, Therapie und Prognose ist ebenfalls unzureichend. Hinsichtlich der Ätiologie erscheint diese PatientInnengruppe besonders interessant, da angenommen werden kann, dass die üblichen Risikofaktoren, wie sie bei älteren PatientInnen vorkommen, keine so große Rolle spielen, beziehungsweise überhaupt wegfallen. Es handelt sich hierbei um exogene Risikofaktoren wie Nikotin, Alkohol, Drogen und Berufserkrankungen. Auch Immunmangelsyndrome bei anderen Begleiterkrankungen sind in dieser Gruppe selten.

Dies, aber auch die subjektive Wahrnehmung des besonders aggressiven Krankheitsverlauf bei jungen PatientInnen, waren die Beweggründe, dieses Patientengut näher zu beleuchten und eventuell daraus Erklärungen für eine aggressivere Tumorbilogie abzuleiten.

Die Daten stammen einerseits von der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen am Landeskrankenhaus Graz und andererseits vom Landeskrankenhaus Klagenfurt. Es handelt sich um PatientInnen bis 30 Jahre, die während der letzten zehn Jahre an einem Karzinom im Kopf- und Halsbereich erkrankt sind. In diesen Bereich fallen Plattenepithelkarzinome des Epi-, Oro- und Hypopharynx, Larynxkarzinome, Mundhöhlenkarzinomem, Speicheldrüsentumore und Halsmetastasen bei Tumoren unbekannter Herkunft (ICD-10-Codes: C02-06, C04.9, C07, C09.9, C11.9, C13.0-9, C14.0 C30.0-9, C77.0).

Insgesamt konnten 20 PatientInnen zur genaueren Beschreibung herangezogen werden. Davon stammen 12 PatientInnen aus Graz und 8 aus Klagenfurt.

Ausgeschlossen wurden PatientInnen, bei denen:

- Kein histologisch gesichertes Malignom vorlag
- Die Datenlage zu gering war

Anhand der genannten Kriterien wurden in Graz acht PatientInnen ausgeschlossen.

Die in Graz definierten Ausschlusskriterien wurden von den KollegInnen in Klagenfurt übernommen und die verwendbaren Daten wurden uns dankenswerterweise übermittelt.

Alle verwendeten Daten sind retrospektiv erhoben worden. Dabei wurden die Krankengeschichten von PatientInnen, welche in Klagenfurt und Graz im Zeitraum von 01.06.2000 bis Ende 2010 behandelt wurden, durchgearbeitet und relevante Daten erfasst.

Erhobene Daten waren:

- PatientInnenbezogene Daten: Geschlecht und Alter der PatientInnen
- Tumorbezogene Daten: TNM-Klassifikation, Tumorlokalisation, Grading
- Therapiebezogene Daten: Operationsart (Biopsie, Zungenteilresektion, kraniofaziale Resektion, radikale Parotidektomie, Mundbodenunterkieferresektion, „Neck dissection“), Resektionsrand, neoadjuvante und adjuvante Radiatio und/oder Chemotherapie, Nachresektion
- Rezidive und Todesfälle

Es ist weder ein direkter Nutzen noch ein direktes Risiko für die PatientInnen zu erwarten gewesen.

Aufgrund der geringen Datenlage wurde auf eine Studie verzichtet und stattdessen eine Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse anhand aktueller Literatur durchgeführt.

5 Ergebnisse

Die Ergebnisse werden im Folgenden genauer beschrieben. Es handelt sich dabei um insgesamt 20 PatientInnen, welche in den letzten zehn Jahren in Graz und Klagenfurt aufgrund eines Kopf- und Halstumors behandelt wurden und unter 30 Jahre alt waren.

Zusätzlich zu den insgesamt 20 beschriebenen PatientInnen erfüllten vorerst noch weitere acht PatientInnen die oben beschriebenen Kriterien. Jedoch wurden diese aufgrund der zu geringen Datenlage (anderenorts vor- beziehungsweise weiter behandelt), oder aufgrund der Diagnose (vorerst Diagnose einer Lymphknotenmetastase bei CUP, die sich jedoch schlussendlich als Metastase eines Primärtumors außerhalb der Kopf- und Halsregion herausstellte) nicht näher untersucht.

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der in Graz und Klagenfurt gesammelten PatientInnen.

Parameter	n=20
Geschlecht	
W	13
M	7
medianes Alter (a) (range 3 - 30)	22
Histologie	
Plattenepithelkarzinom	12
Ästhesioneuroblastom	6

Weichteilsarkom	2
Lokalisation	
Mundhöhle	8
Nasopharynx	5
Oropharynx	1
Siebbein	2
Pansinus	1
Unbekannt	3
Therapie	
OP	15
Neck dissection	6
Chemo	9
Radiatio	10
Gamma-Knife	2
Rezidiv	9
Überleben	14
Mediane	
Nachbeobachtungszeit (m)	57
(range 3-120)	

Tab. 5: Übersicht PatientInnen Graz und Klagenfurt

5.1 Geschlecht und Alter

Parameter	Graz (n=12)	Klagenfurt (n=8)	Gesamt (n=20)
Geschlecht			
M	3	3	6
W	9	5	14
Alter bei Diagnose/OP			
≤20	3	3	6
>20	9	5	14

Tab. 6: Ergebnisse; Alter und Geschlecht

Das mediane Alter beträgt 24,5 (range 17-30) in Graz beziehungsweise 19 Jahre (range 3-22) in Klagenfurt. Das mediane Alter aller PatientInnen beträgt 21 Jahre.

Ätiologische Daten hinsichtlich etwaigen Tabak- und/oder Alkoholgenusses sind nicht für alle PatientInnen nachvollziehbar und nicht relevant.

5.2 TNM-Klassifikation und Grading

Parameter	Graz (n=12)	Klagenfurt (n=8)	Gesamt (n=20)
T-Stage			
T1	0	2	2
T2	2	2	4
T3	1	0	1
T4	3	4	7
Tis	0	0	0
Unbekannt	6	0	6
N-Stage			
N0	4	3	7
N1	0	1	1
N2	3	2	5
N3	0	1	1
Unbekannt	5	1	6
M-Stage			
M0	7	7	14
M1	0	0	0
Mx	5	1	6

Grading			
G1	1	1	2
G2	1	0	0
G3	5	3	8
G4	2	3	5
Unbekannt	3	1	4

Tab. 7: Ergebnisse; TNM-Klassifikation und Grading

Abgesehen von den Ästhesioneuroblastom-PatientInnen war auffällig, dass sich die in Graz und Klagenfurt behandelten PatientInnen zum Großteil schon in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden. Es handelte sich dabei um vier T2-PatientInnen, einen T3-Patienten und sieben PatientInnen hatten das Bild eines T4-Tumors. Die hohe Zahl der PatientInnen mit unbekanntem T- beziehungsweise N-Stadium rühren zum Teil von einem anders gewählten Staging-System bei der Diagnose eines Ästhesioneuroblastoms.

Die pathohistologische Beurteilung der Tumoren (Ästhesioneuroblastome ausgeschlossen) zeigte mit wenigen Ausnahmen (zwei Weichteilsarkome) das Bild eines Plattenepithelkarzinoms. Bei diesen Plattenepithelkarzinomen handelte es sich mit einer Ausnahme (mittelgradig differenziert) ausschließlich um niedrig differenzierte oder undifferenzierte Karzinome, also Grade III- und IV-Tumore.

5.3 Lokalisation

Parameter	Graz (n=12)	Klagenfurt (n=8)	Gesamt (n=20)
Tumorlokalisation			
Mundhöhle	3	5	8
Oropharynx	0	1	1
Nasopharynx	3	2	5
Siebbein	4	0	4
Pansinus	1	0	1
unbekannt	1	0	1
Lokalisationsseite			
Rechts	2	5	5
Links	4	2	2
Beidseitig	1	0	0
Unbekannt	5	1	1

Tab. 8: Ergebnisse; Lokalisation

Acht der insgesamt 20 Tumore kamen im Bereich der Mundhöhle vor. Alle Mundhöhlenkarzinome hatten als spezifische Lokalisation die Zunge, wobei bis auf zwei (ein beidseitiges und ein nicht bestimmbares Karzinom) alle nur eine Seite betrafen. Bei der zweithäufigsten Lokalisation handelte es sich um den Nasopharynx. Der Großteil der in diesem Bereich vorkommenden Tumore befand

sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium (vier T4-Tumore und ein T2-Tumor). Des Weiteren wurde von diesen Tumoren keiner operativ und nur einer radiotherapeutisch behandelt. Alle anderen Tumore erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie.

5.4 Therapie

Als Parameter zur Datenerfassung wurden folgende Faktoren herangezogen:

- Operation Primärtumor
- Neoadjuvante und/oder adjuvante Chemotherapie
- Neoadjuvante und/oder adjuvante Radiotherapie
- Primäre „Neck dissection“
- Gamma-knife

Parameter	Graz (n=12)	Klagenfurt (n=8)	Gesamt (n=20)
OP Primum			
Ja	6	6	12
Nein	6	2	8
Resektionsrand			
R0	1	4	5
R1	0	1	1
R2	0	1	1
Unbekannt	11	2	13
Primäre „Neck dissection“			
Ja	2	4	6

Nein	10	4	14
Neoadjuvante Chemotherapie			
Ja	5	1	6
Nein	7	7	14
Neoadjuvante Radiatio			
Ja	5	2	7
Nein	7	6	13
Adjuvante Chemotherapie			
Ja	3	2	5
Nein	9	6	15
Adjuvante Radiatio			
Ja	1	3	4
Nein	11	5	16
Gamma-knife			
Ja	2	0	2
Nein	10	8	18

Tab. 9:

Ergebnisse; Therapie

Zwölf der zwanzig PatientInnen hatten eine Operation am Primum. Insgesamt wurden fünf PatientInnen ausschließlich chirurgisch behandelt.

Operationsarten, die zum Einsatz kamen, umfassten die Hemiglossektomie und Mundboden-/Kieferresektion bei Zungenkarzinomen, die radikale Parotidektomie

beim Parotiskarzinom und die einfache Tumorresektion beziehungsweise die kraniofaziale Resektion mit Trepanation beim Ästhesioneuroblastom.

In Graz und Klagenfurt wurde bei sechs PatientInnen eine neoadjuvante Chemo- mit einer Radiotherapie kombiniert. Bei einem Patienten wurde eine alleinige neoadjuvante Radiotherapie durchgeführt.

Die adjuvante Chemotherapie kam fünfmal, die adjuvante Radiotherapie insgesamt viermal zum Einsatz. Mittels Gamma-knife wurden lediglich zwei PatientInnen behandelt. „Neck dissection“ wurde in insgesamt sechs Fällen durchgeführt.

5.5 Rezidive und Todesfälle

Parameter	Graz (n=12)	Klagenfurt (n=8)	Gesamt (n=20)
Rezidiv			
Ja	6	3	9
Nein	6	5	11
Überleben			
Ja	9	5	14
Nein	3	3	6

Tab. 10: Ergebnisse; Rezidive und Todesfälle

Insgesamt entwickelten neun PatientInnen ein Rezidiv, welche zu einem Großteil (sieben) Lokalrezidive darstellten. Lediglich in zwei Fällen handelte es sich bei den Rezidiven um Metastasen. Die Rezidivzeitpunkte verteilten sich zwischen sehr kurzen (vier Monate) und eher längeren (mehr als fünf Jahre) Zeitspannen nahezu gleichmäßig.

In Graz und Klagenfurt verstarben jeweils drei PatientInnen.

5.6 Ästhesioneuroblastom

Aufgrund des hohen Anteils an Ästhesioneuroblastomen in den Daten aus Klagenfurt und Graz soll dieses eigenständige Krankheitsbild extra beleuchtet werden.

Insgesamt wurden in den letzten zehn Jahren in Graz 16 PatientInnen mit einem Ästhesioneuroblastom behandelt. Von diesen 16 waren neun männlich und sieben weiblich. Das mediane Alter lag bei 44,8 Jahren (49,9 Jahre bei den männlichen, 38,4 Jahre bei den weiblichen Patienten). Alle PatientInnen waren zwischen 18 und 78 Jahre alt. Fünf der 16 PatientInnen waren unter 30 Jahre bei Erstdiagnose.

In Klagenfurt befand sich ein Ästhesioneuroblastom-Patient unter den acht unter 30jährigen PatientInnen mit einem Kopf- und Halstumor.

Beim Großteil dieser Ästhesioneuroblastome handelte es sich um high-grade Tumore, welche sich hauptsächlich in der Rima olfactoria und im Siebbein befanden. Alle PatientInnen wurden operativ behandelt. Elf PatientInnen erhielten eine Gamma-knife-Therapie, wobei nur zwei dieser elf PatientInnen jünger als 30 Jahre alt waren. Sieben PatientInnen entwickelten im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv und zwei PatientInnen verstarben.

Tabelle 12 zeigt eine Übersicht der Ästhesioneuroblastom-PatientInnen der letzten 10 Jahre in Graz und Klagenfurt.

Parameter	Gesamt (n=17)	> 30 J. (n=11)	< 30 J. (n=6)
Geschlecht			
M	10	6	4
W	7	5	2

Grading			
I	0	0	0
II	2	2	0
III	6	2	4
IV	0	0	0
Unbekannt	9	7	2
Lokalisation			
Siebbein	6	4	2
Rima olfactoria	7	7	0
Pansinus	1	0	1
Unbekannt	3	0	3
Vor-OP			
Ja	3	1	2
Nein	14	10	4
OP			
Endoskopisch	15	11	4
Exenteratio orbitae	1	0	1
Kraniofaziale Resektion	1	0	1
Gamma-Knife-Nachbehandlung			
Ja	11	9	2
Nein	6	2	4

Rezidiv	Ja	7	5	2
	Nein	10	6	4
Überleben	Ja	15	10	5
	Nein	2	1	1

Tab. 11: Übersicht Ästhesioneuroblastom-PatientInnen Graz und Klagenfurt

Im Folgenden werden die Unter-30jährigen Ästhesioneuroblastom-PatientInnen aus Graz und Klagenfurt genauer beschrieben.

5.6.1 Geschlecht und Alter

Parameter	n=6
Geschlecht	
W	2
M	4
Alter (a)	
Männlich	15, 18, 27, 27
Weiblich	28, 28

Tab. 12: Ästhesioneuroblastom; Ergebnisse; Geschlecht und Alter

Bei den insgesamt sechs Ästhesioneuroblastomen traten vier bei männlichen und zwei bei weiblichen PatientInnen auf. Die PatientInnen waren zwischen 15 und 28 Jahre alt.

5.6.2 Grading und Lokalisation

Parameter	n=6
Lokalisation	
Siebbein	4
Pansinus	1
Unbekannt	1
Grading	
I	0
II	0
III	4
IV	0
Unbekannt	2

Tab. 13: Ästheseuroblastom; Ergebnisse; Lokalisation und Grading

Bei vier PatientInnen trat der Tumor im Bereich des Siebbeins, bei einem im Bereich des Pansinus auf. Histologisch gesichertes Tumorigradung konnte bei vier PatientInnen als Grade III festgelegt werden.

5.6.3 Therapie

Parameter	Ja	Nein
Operation	6	0
Adjuvante Chemo- und Radiotherapie	2	4
Gamma-knife	2	4
„Neck dissection“	0	6

Tab. 14: Ästhesioneuroblastom; Ergebnisse; Therapie

Alle PatientInnen erhielten eine primäre Tumorsektion. Bei einem Patienten wurde von außen mittels Exenteratio operiert und bei einem weiteren Patienten wurde eine kraniofaziale Resektion mit Trepanation durchgeführt. Alle restlichen vier PatientInnen wurden endoskopisch behandelt. Zwei PatientInnen wurden mittels Gamma-Knife nachbehandelt. In Graz und Klagenfurt wurde jeweils ein nicht gekniffter Patient sowohl chemo- als radiotherapeutisch adjuvant behandelt. Eine „Neck dissection“ wurde in keinem der Fälle durchgeführt.

5.6.4 Rezidive und Todesfälle

Parameter	Ja	Nein
Rezidiv	2	4
Überleben	5	1
Nachbeobachtungszeitraum (m)	3, 3, 33, 101, 114, 120	

Tab. 15: Ästhesioneuroblastom; Ergebnisse; Rezidive und Todesfälle

Zwei PatientInnen aus Graz entwickelten ein Rezidiv. Die restlichen noch lebenden PatientInnen sind bis dato rezidivfrei. Der einzige verstorbene Patient konnte aufgrund seiner sozialen Situation die Radiochemotherapie nicht wahrnehmen und verstarb drei Monate nach der Erstbehandlung.

6 Diskussion

Beim Beschreiben unserer Daten zeigen sich durchwegs vergleichbare Ergebnisse mit der bereits bekannten Datenlage. Sucht man Literatur zum Thema Kopf- und Halstumoren bei jungen PatientInnen, so findet man zumeist Studien, bei denen ein Cut-off von 35 – 45 Jahren gewählt worden ist. Da auch diese Publikationen bereits den hohen Grad an Alkohol- und Tabakkonsum beklagen, versuchten wir in der Wahl der Altersgruppe unter 30 Jahren, das Vorhandensein von Risikofaktoren beziehungsweise die Exposition der Noxen zu minimieren. Aufgrund der unerwartet hohen Inzidenz von Ästhesioneuroblastomen in unserem Patientenkollektiv soll dieser Entität besonderes Augenmerk geschenkt werden.

Es ist bekannt, dass Kopf- und Halstumore bei Männern deutlich häufiger auftreten als bei Frauen. Wie bereits oben beschrieben, schwankt die Ratio von Männern zu Frauen je nach Literatur zwischen 2:1 bis 4:1. ^[13] Auch in Österreich erkrankten 2008 mehr Männer als Frauen an einem Tumor im Kopf- und Halsbereich. ^[3] Bei jungen PatientInnen wird allerdings ein Sinken des Verhältnisses von Männern zu Frauen beziehungsweise sogar gelegentlich ein Übersteigen der Frauenanzahl beobachtet. ^[22-24] Auch Mallet schreibt, dass bei seiner anhand junger PatientInnen durchgeführten Studie die niedrige Ratio von Männern zu Frauen (1,88:1) zu beachten sei. ^[128] Die Daten aus Klagenfurt und Graz zeigen eindeutig den beobachteten Trend der Verschiebung des Auftretens von Kopf- und Halstumoren bei jungen PatientInnen zu Lasten des weiblichen Geschlechts.

In Bezug auf die TNM-Klassifikation beziehungsweise auf das Staging bei Erstdiagnose wird in der Literatur kein signifikanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren PatientInnen angegeben. Im weiteren Verlauf der Erkrankung gelten allerdings Kopf- und Halstumore bei jungen PatientInnen als besonders aggressiv. ^[5]

Verglichen mit der Literatur zeigt sich hinsichtlich der TNM-Klassifikation kein Unterschied zu unserem PatientInnenkollektiv. Das überwiegende Vorliegen eines M0-Stadiums kann sowohl in der Literatur als auch im Rahmen unserer

Untersuchung bei jungen Kopf- und Halstumor-PatientInnen gezeigt werden. ^[125]
Die Variabilität der Tumorgröße und des Lymphknotenbefalls entspricht ebenfalls der gängigen Literatur.

Bei den PatientInnen aus Graz und Klagenfurt wurde das histologische Ergebnis lediglich eines einzigen Karzinoms als mittelgradig differenziert beschrieben, die restlich gesicherten Karzinome wiesen histologisch einen schlechteren Differenzierungsgrad auf. Dies steht im Widerspruch mit der Studie von Mallet, welcher in allen Fällen von Zungentumoren einen mittleren und nur einmal einen niedrigen Differenzierungsgrad publizieren konnte. ^[128]

In der Literatur wird als häufigste Lokalisation eines Kopf- und Halstumors bei einem jungen Patienten die Mundhöhle angegeben. Deshalb werden auch Karzinome in diesem Bereich am häufigsten zu Studien herangezogen und beschrieben.

Unsere Daten stimmten in diesem Punkt mit der gängigen Literatur überein. Allerdings konnten auch verhältnismäßig viele Nasopharynxkarzinome festgestellt werden. Dabei ist auffällig, dass sich diese Karzinome als besonders aggressiv erwiesen beziehungsweise erst spät diagnostiziert wurden, da der Großteil bereits das Bild eines T4-Stadiums zeigte. Besonders interessant war zu beobachten, dass die Lokalisation des Mundhöhlentumors ausschließlich die Zunge betraf und hierbei hauptsächlich einseitig (6 von 8) auftrat.

Es ist schwer, die Therapie mit der Literatur beziehungsweise anhand anderer Studien zu vergleichen, da jeder Tumor eines eigenen Therapiekonzepts bedarf.

Wie auch in der Literatur beschrieben kam es bei den PatientInnen aus Graz und Klagenfurt infolge der unterschiedlichen Tumorlokalisationen und -entitäten zum Einsatz unterschiedlicher Therapiekonzepte. Bei den noch nicht sehr weit fortgeschrittenen Zungenkarzinomen überwog der chirurgische Teil der Therapie. Bei den fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinomen kam die konkomitante Radiochemotherapie mehr zum Tragen. Dabei ist auffällig, dass kein einziges Karzinom des Nasopharynx chirurgisch behandelt wurde. Dies könnte auf die große Ausdehnung der meisten Tumoren in diesem Bereich zum Diagnosezeitpunkt zurückzuführen sein.

Da in Klagenfurt doppelt so viele PatientInnen primär operiert wurden, liegt die Zahl der konservativen Therapieformen in Graz deutlich höher. In Klagenfurt wurden drei PatientInnen adjuvant radiotherapiert, in Graz hingegen wurden zwei PatientInnen postoperativ stereotaktisch bestrahlt.

Jun-Ook Park publizierte im Jahre 2010 eine Studie, die das klinische Outcome von jungen PatientInnen (unter 45 Jahre) im Vergleich zu älteren PatientInnen beschreibt. Dabei konnte er zeigen, dass die regionale Rezidivrate bei jungen PatientInnen höher ist als bei alten PatientInnen. Die 5-Jahres-Regionalrezidivrate liegt in der jungen PatientInnengruppe bei 83,3% und bei älteren PatientInnen bei 14,1%. ^[129] Mallet stellte in seiner Studie (Cut-off age 35 Jahre) eine generelle Rezidivrate von 48% fest, wobei die meisten Rezidive bereits im ersten Jahr mit einem krankheitsfreien Überleben von 63 % beschrieben wurden. ^[128]

Nach fünf Jahren betrug die krankheitsfreie Überlebensrate 52% und das Gesamtüberleben 64%. ^[128]

Die Rezidivrate kann aufgrund der geringen PatientInnenzahl nicht erhoben werden. Um eine sinnvolle Rezidivrate zu erhalten, müsste man außerdem die unterschiedlichen Tumorentitäten getrennt voneinander betrachten, da sie unterschiedlich hinsichtlich ihres Outcomes sind. Es lässt sich allerdings annehmen, dass die Rezidivhäufigkeit mit der in der Literatur angegebenen vergleichbar ist. Der Todeszeitpunkt lag in den meisten Fällen, ähnlich den von Mallet beschriebenen Daten, innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose.

Das Ästhesioneuroblastom hat, wie weiter oben bereits beschrieben, eine sehr geringe Inzidenz von 0,4/1.000.000. Des Weiteren umfasst es nur etwa 2% aller Tumoren im sinunasalen Trakt. ^[87] Deshalb ist das gehäufte Auftreten in unseren Daten besonders interessant.

Eine Erklärung für dieses vermehrte Vorkommen in unserer Untersuchung wäre, dass das Ästhesioneuroblastom eine bimodale Altersverteilung mit Gipfeln in der 2. und 6. Dekade zeigt und somit einer der Gipfel genau in unsere anfangs beschlossenen Untersuchungskriterien fällt. ^[47]

Auch wenn mancherorts ein häufigeres Auftreten des Tumors bei männlichen Patienten angegeben wird ^[88], beschreibt die Literatur mehrheitlich keinerlei geschlechtsspezifische Präferenz dieses Tumors. ^[47] Unsere Daten stimmen somit überein.

Die Therapieansätze des Ästhesioneuroblastoms sind unterschiedlich und hängen von der Ausbreitung des jeweiligen Tumors ab. Einigkeit besteht aber hinsichtlich der chirurgischen Therapie. Diese soll immer erfolgen. Aufgrund potenziell bedeutender Blutungen, sollten Biopsien mit großer Vorsicht gemacht werden. Vollständige chirurgische Beseitigung erfordert häufig einen bicranial- und gesichtschirurgischen Ansatz, bei welchem die Lamina cribrosa entfernt wird (Trepanation). Gelegentlich kann eine endoskopische Resektion für begrenzte Tumore ähnlich gute Ergebnisse erzielen. Eine elektive „Neck dissection“ ist nicht gerechtfertigt. ^[87] In puncto neo- und adjuvanter Chemo- als auch Radiotherapie werden unterschiedliche Therapiemodalitäten vorgeschlagen.

Besonders interessant hinsichtlich der chirurgischen Therapie des Ästhesioneuroblastoms ist, dass zwar in der Literatur die kraniofaziale Resektion mit en-bloc-Technik als Methode der Wahl angegeben wird ^[114-117], sich in Graz und Klagenfurt jedoch nur ein einziger Patient der insgesamt siebzehn PatientInnen dieser Operationstechnik unterzog. Eine chirurgische Therapie in Graz und Klagenfurt erfolgte somit entgegen der Literatur nahezu ausschließlich endoskopisch. Trotz des Vorteils der weniger invasiven endoskopischen Operation, kann die Beurteilung eines tumorfreien Resektionsrandes rein intraoperativ und klinisch gestellt werden. ^[112] Ein damit vermeintlich verbundenes schlechteres Outcome für PatientInnen mit endoskopischer Therapie konnte in unseren Daten nicht gefunden werden. Konform mit der Literatur wurde in keinem der Fälle eine „Neck dissection“ durchgeführt, jedoch das primäre Tumorbett mittels einer Gamma-knife-Bestrahlung nachbehandelt.

Laut Literatur entwickeln sich Rezidive in etwa 30% der Fälle (range: 15%-70%). Meist treten diese innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Erstbehandlung auf. Zervikale Lymphknotenmetastasen (bis zu 25%) oder Fernmetastasen (in circa 10% der Fälle) scheinen sich unabhängig von der Qualität des Tumors zu entwickeln. Die häufigsten Orte der Fernmetastasen sind Lunge und Knochen. ^[108]

In unseren Daten entwickelten sieben der insgesamt 17 Ästhesioneuroblastom-PatientInnen ein Rezidiv.

Die Tumore sind in der Regel lokal aggressiv (Ausbreitung bis in die Orbita und Schädelhöhle). Je nach Stadium und Grad des Tumors, reicht die Überlebensrate der PatientInnen von 78% nach 5 Jahren bis 68% nach 15 Jahren. Niedriggradige Tumore haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80%, im Vergleich dazu liegt diese für high-grade-Tumoren bei lediglich 40%. Das Gesamtüberleben wird nachteilig beeinträchtigt durch: ^[87]

- weibliches Geschlecht
- Alter <20 oder> 50 Jahre bei der ersten Präsentation
- High-grade Tumor
- umfangreiche intrakranielle Ausbreitung
- Fernmetastasen
- Tumorrezidiv
- hohen Proliferationsindex
- Polyploidie / Aneuploidie

Zusammenfassend lässt die geringe PatientInnenzahl es nicht zu, hinsichtlich Rezidivvorkommen und Überleben eine aussagekräftige Behauptung zu treffen. Um mögliche signifikante Gemeinsamkeiten beziehungsweise Unterschiede in Zusammenschau mit der Literatur auszuarbeiten, wären größer angelegte Studien von Nöten. Die zum Glück doch geringe Inzidenz von Kopf- und Halstumoren bei jungen PatientInnen beziehungsweise die Rarität einzelner Entitäten lassen jedoch höhere Fallzahlen nicht zu. Gerade deshalb ergibt sich die Notwendigkeit der sorgfältigen Beschreibung der einzelnen Tumormanifestationen, der Therapiemodalitäten, des Outcomes aber auch der palliativen Ansätze.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R et al. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 1998; 18:4779
- 2 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33.
- 3 Statistik Austria Krebsinzidenz Kopf Hals 2008
- 4 Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Mar;128(3):268-74.
- 5 Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck*. 1994 Mar-Apr;16(2):107-11.
- 6 Toner M, O'Regan EM. Head and neck squamous cell carcinoma in the young: a spectrum or a distinct group? Part 1. *Head Neck Pathol*. 2009 Sep;3(3):246-8.
- 7 WHO International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Version for 2007
- 8 Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 17. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter; c2003.
- 9 Stenson KM, Brockstein BE. Overview of head and neck cancer. 2010 http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~JJJD1SyL5ly24T&selectedTitle=1~150&source=search_result. UpToDate 2010
- 10 Wittekind C, Meyer HJ, Bootz, F. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 6. Auflage. Berlin: Springer; 2003
- 11 Sobin LH, Wittekind C. *International Union Against Cancer (UICC) TNM classification of malignant tumours*. 6. Auflage. New York: Wiley & Sons; 2002.

- 12 Hirayama T. Descriptive and analytical epidemiology of nasopharyngeal cancer. *IARC Sci Publ.* 1978;(20):167-89.
- 13 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
- 14 Walker B, Figgs LW, Zahm SH. Differences in cancer incidence, mortality, and survival between African Americans and whites. *Environ Health Perspect* 1995; 103 Suppl 8:275.
- 15 Settle K, Posner MR, Schumaker LM, et al. Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2:776.
- 16 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74–108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
- 17 Hunter KD, Parkinson EK, Harrison PR. Profiling early head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:127–135. doi: 10.1038/nrc1549.
- 18 Hill C, Doyon F. The frequency of cancer in France: mortality trends since 1950 and summary of the report on the causes of cancer. *Bull Cancer.* 2008;95:5–10.
- 19 Depue RH. Rising mortality from cancer of the tongue in young white males. *N Engl J Med* 1986;315:647.
- 20 Franchesci S, Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in young adults in Europe, 1955-1989. *Eur J Cancer* 1994;30:2096-118.
- 21 Chen JK, Eisenberg E, Krutchkoff DJ, Katz RV. Changing trends in oral cancer in the United States, 1935 to 1985: a Connecticut study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991 Nov;49(11):1152-8.
- 22 O'Regan EM, Timon C, Sheils O, Codd M, O'Leary JJ, Toner M. Squamous cell carcinoma of the head and neck in young Irish adults. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Jun;44(3):203-6.

- 23 Jones JB, Lampe HB, Cheung HW. Carcinoma of the tongue in young patients. *J Otolaryngol*. 1989 Apr;18(3):105-8.
- 24 Martin-Granizo R, Rodriguez-Campo F, Naval L, Diaz Gonzalez FJ. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients younger than 40 years. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Sep;117(3 Pt 1):268-75.
- 25 Reichart PA. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Investig*. 2001 Dec;5(4):207-13.
- 26 Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C. Risk factors for oral epithelial dysplasia--the role of smoking and alcohol. *Oral Oncol*. 1999 Mar;35(2):151-6.
- 27 Moreno-López LA, Esparza-Gómez GC, González-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, González-Hernández MJ, Domínguez-Rojas V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol*. 2000 Mar;36(2):170-4.
- 28 Johnson NW, Ranasinghe AW, Warnakulasuriya KA. Potentially malignant lesions and conditions of the mouth and oropharynx: natural history--cellular and molecular markers of risk. *Eur J Cancer Prev*. 1993 Jun;2 Suppl 2:31-51.
- 29 van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol*. 1997 Sep;33(5):291-301.
- 30 Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Feb;18(2):541-50.
- 31 Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, Kowalski LP. Effect of smoking cessation and tobacco type on the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Epidemiology*. 1999 Jul;10(4):412-8.
- 32 Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol*. 2004 Dec;31(6):726-33.

- 33 Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer*. 2007 Oct 1;110(7):1429-35.
- 34 Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000 May 3;92(9):709-20.
- 35 Mork J, Lie AK, Glattre E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2001 Apr 12;344(15):1125-31.
- 36 Niedobitek G, Pitteroff S, Herbst H, Shepherd P, Finn T, Anagnostopoulos I. Detection of human papillomavirus type 16 DNA in carcinomas of the palatine tonsil. *J Clin Pathol*. 1990 Nov;43(11):918-21.
- 37 Adams V, Schmid S, Zariwala M, Schmid M, Kleihues P, Briner J. Prevalence of human papilloma virus DNA in head and neck cancers carrying wild-type or mutant p53 tumor suppressor genes. 1999 Jan-Feb;19(1A):1-6.
- 38 Venuti A, Manni V, Morello R, De Marco F, Marzetti F, Marcante ML. Physical state and expression of human papillomavirus in laryngeal carcinoma and surrounding normal mucosa. *J Med Virol*. 2000 Apr;60(4):396-402.
- 39 Zhang ZY, Sdek P, Cao J, Chen WT. Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Jan;33(1):71-4.
- 40 Schlecht NF, Burk RD, Adrien L, Dunne A, Kawachi N, Sarta C. Gene expression profiles in HPV-infected head and neck cancer. *J Pathol*. 2007 Nov;213(3):283-93.
- 41 Michl P, Pazdera J, Prochazka M, Pink R, Stosova T. Human papillomavirus in the etiology of head and neck carcinomas. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010 Mar;154(1):9-12.

- 42 Vidal L, Gillison ML. Human papillomavirus in HNSCC: recognition of a distinct disease type. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008 Dec;22(6):1125-42, vii.
- 43 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7;100(1):57-70.
- 44 Alvarez Salas LM. Instituto Politécnico Nacional Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Departamento de Genética y Biología Molecular Laboratorio de Terapia Génica. Cinvestav; c2010. <http://www.cinvestav.mx/genetica/MyFiles/Papillomavirus/PAPvirol.html>
- 45 Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klussmann JP, Lee JH, Wang D. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer.* 2004 Feb 20;108(5):766-72.
- 46 Machado J, Reis PP, Zhang T, Simpson C, Xu W, Perez-Ordóñez B. Low prevalence of Human Papillomavirus in oral cavity carcinomas. *Head Neck Oncol.* 2010 Mar 12;2:6.
- 47 Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W. *Pathologie.* 3. Auflage. Berlin: Springer; c2009
- 48 Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol.* 2004 Mar;40(3):304-13.
- 49 Schwenzer N, Ehrenfeld M. *Zahnärztliche Chirurgie Lehrbuch zur Aus- und Weiterbildung.* 3. Auflage. New York: Georg Thieme; 2009.
- 50 Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear Nose Throat J.* 2006 Feb. 85(2):74.
- 51 Chatrath P, Scott IS, Morris LS, Davies RJ, Rushbrook SM, Bird K. Aberrant expression of minichromosome maintenance protein-2 and Ki67 in laryngeal squamous epithelial lesions. *Br J Cancer.* 2003 Sep 15. 89(6):1048-54.
- 52 Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U. *Diagnosis and Staging of Head and Neck Cancer A Comparison of Modern Imaging*

Modalities (Positron Emission Tomography, Computed Tomography, Color-Coded Duplex Sonography) With Panendoscopic and Histopathologic Findings. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126:1457-1461

53 Feldman PS, Kaplan MJ, Johns ME, Cantrell RW. Fine-needle aspiration in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol 1983; 109:735.

54 Tandon S, Shahab R, Benton JI, et al. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis. Head Neck 2008. 30:1246.

55 Pisharodi LR. False-negative diagnosis in fine-needle aspirations of squamous cell carcinoma of head and neck. Diagn Cytopathol 1997. 17:70.

56 Righi PD, Kopecky KK, Caldemeyer KS, et al. Comparison of ultrasound-fine needle aspiration and computed tomography in patients undergoing elective Neck dissection. Head Neck 1997. 19:604

57 Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998. 40:1027.

58 Anzai Y, Brunberg JA, Lufkin RB. Imaging of nodal metastases in the head and neck. J Magn Reson Imaging 1997. 7:774.

59 Curtin HD, Ishawaran H, Mancuso AA, et al. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. Radiology 1998. 207:123.

60 Merrit RM, Williams MF, James TH, Probusky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997. 123:149

61 Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M, et al. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999. 43:273.

- 62 Rasch C, Keus R, Pameijer FA, et al. The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997. 39:841.
- 63 Newlands SD, Calhaun KH, Curtin HD, Deskin RW, Eibling DE, Ferguson BJ. *Head and neck surgery – otolaryngology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins;c2006
- 64 Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger M. Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. *J Oncol*. 2009;2009:208725. Epub 2009 Aug 20.
- 65 Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck*. 2008 Apr;30(4):471-8.
- 66 Harrison, Luis B, Roy B, Hong, Waun Ki. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins;c2009
- 67 Sloan D, Goepfert H. Conventional therapy of head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1991 Aug;5(4):601-25.
- 68 Chao KSC, Ozyigit G. *Intensity modulated radiation therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins;c2003
- 69 Seethala RR. Current state of Neck dissection in the United States. *Head Neck Pathol*. 2009 Sep;3(3):238-45.
- 70 Rinaldo A, Ferlito A, Silver CE. Early history of Neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Dec;265(12):1535-8.
- 71 Bhide SA, Kazi R, Newbold K, Harrington KJ, Nutting CM. The role of intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Indian J Cancer*. 2010 Jul-Sep;47(3):267-73.

72 Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:907-16.

73 Eisbruch A, Marsh LH, Martel MK, Ship JA, Ten Haken R, Pu AT, et al. Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields: Assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:559-68.

74 Butler EB, Teh BS, Grant WH 3rd, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK, et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: A new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:21-32.

75 El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol.* 1996 Mar;14(3):838-47.

76 Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer.* 1995 Jan;71(1):83-91.

77 Vokes EE. Induction chemotherapy for head and neck cancer: recent data. *Oncologist.* 2010;15 Suppl 3:3-7.

78 Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;355:949–955.

79 Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, Fried MP, Gomolin HI, Amrein P. Phase II trial of docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 1999 Nov;17(11):3503-11.

80 Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, Lamb CC, Fried MP, Goguen LA. Phase I/II trial of outpatient docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin (opTPFL) as

induction for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Am J Clin Oncol*. 2002 Apr;25(2):153-9.

81 Forastiere AA. Randomized trials of induction chemotherapy. A critical review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1991 Aug;5(4):725-36.

82 Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, Rockwell P, Mendelsohn J. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res*. 1995;1:1311–1318.

83 Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy-focus on cetuximab. *Eur J Cancer*. 2001;37:S16–S22.

84 Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res*. 2001;7:2958–29570.

85 Tejani MA, Cohen RB, Mehra R. The contribution of cetuximab in the treatment of recurrent and/or metastatic head and neck cancer. *Biologics*. 2010 Aug 9;4:173-85.

86 ist E1

87 Thompson LD. Olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol*. 2009 Sep;3(3):252-9.

88 Jethanamest D, Morris LG, Sikora AG, Kutler DI. Esthesioneuroblastoma: a population-based analysis of survival and prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Mar;133(3):276-80.

89 Ward PD, Heth JA, Thompson BG, Marentette LJ. Esthesioneuroblastoma: Results and Outcomes of a Single Institution's Experience. *Skull Base*. 2009 Mar;19(2):133-40.

90 Diaz EM Jr, Johnigan RH 3rd, Pero C, El-Naggar AK, Roberts DB, Barker JL. Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head Neck*. 2005 Feb;27(2):138-49.

- 91 Resto VA, Eisele DW, Forastiere A, Zahurak M, Lee DJ, Westra WH. Esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins experience. *Head Neck*. 2000 Sep;22(6):550-8.
- 92 Bachar G, Goldstein DP, Shah M, Tandon A, Ringash J, Pond G. Esthesioneuroblastoma: The Princess Margaret Hospital experience. *Head Neck*. 2008 Dec;30(12):1607-14.
- 93 Shah JP. *Cancer of the head and neck*. ACS Clinical Atlas. Hamilton, Ontario. BC Decker; 2001
- 94 Castelnuovo PG, Delù G, Sberze F, Pistoichini A, Cambria C, Battaglia P et al. Esthesioneuroblastoma: endonasal endoscopic treatment. *Skull Base*. 2006 Feb;16(1):25-30.
- 95 Valenci M, Castill M. Congenital and acquired lesions of the nasal septum: a practical guide for differential diagnosis. *Radiographics* 2008;28:205-223.
- 96 Ferlito A, Rinaldo A, Rhys-Evans PH. Contemporary clinical commentary: esthesioneuroblastoma: an update on management of the neck. *Laryngoscope* 2003;113:1935–1938. *Laryngoscope* 2003;113:2227.
- 97 Svane-Knudsen V, Jorgensen K E, Hansen O, Lindgren A, Marker P. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: a series of 115 patients. *Rhinology*. 1998;36:12–14.
- 98 Garcia H, Keefer L, Lijinsky W, Wenyon CE. Carcinogenicity of nitrosothiomorpholine and 1-nitrosopiperazine in rats. *Z Krebsforsch*. 1970;74(2):179-84.
- 99 Herrold KM. Induction of olfactory neuroepithelial tumors in Syrian hamsters by diethylnitrosamine. *Cancer*. 1964 Jan;17:114-21.
- 100 Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press; 2005

- 101 Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res.* 1997 Jul-Aug;17(4A):2683-706.
- 102 Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MB, Gerber HA, Altermatt HJ, Harner SG. Olfactory neuroblastoma. An immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study. *Cancer.* 1995 Jul 1;76(1):4-19.
- 103 Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L. Tumors of the upper respiratory tract and ear. *Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology;*1988.
- 104 Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976;37:1571-6.
- 105 Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 1993;32:706-14.
- 106 Taneja AK, Reis F, Queiroz LS, Zanardi Vde A. Esthesioneuroblastoma. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009 Sep;67(3A):704-6.
- 107 Reznik M, Melon J, Lambricht M, Kaschten B, Beckers A. Neuroendocrine tumor of the nasal cavity (esthesioneuroblastoma). Apropos of a case with paraneoplastic Cushing's syndrome. *Ann Pathol.* 1987;7(2):137-42.
- 108 Chao KSC, Kaplan C, Simpson JR, Haughey B, Spector GJ, Sessions DG, et al. Esthesioneuroblastoma: the impact of treatment modality. *Head Neck* 2001;23:749-57
- 109 Bradley PJ, Jones NS, Robertson I. Diagnosis and management of esthesioneuroblastoma. *Curr Op in Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:112-8.
- 110 Gore MR, Zanation AM. Salvage treatment of late neck metastasis in esthesioneuroblastoma: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:1030-1034.
- 111 Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2001 Nov;2(11):683-90.

- 112 Unger F, Haselsberger K, Walch C, Stammberger H, Papaefthymiou G. Combined endoscopic surgery and radiosurgery as treatment modality for olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma). *Acta Neurochir* 2005. 147:595-602.
- 113 Simmon D, Jones N. *Chirurgie der Nasennebenhöhlen und der vorderen Schädlbasis*. 1. Auflage. Stuttgart:Thieme;c2005.
- 114 Levine PA, Gallagher R, Cantrell RW: Esthesioneuroblastoma: reflections of a 21-year experience. *Laryngoscope* 109: 1539-1543, 1999
- 115 Levine PA, McLean WC, Cantrell RW: Esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience 1960-1985. *Laryngoscope* 96:742-746, 1986
- 116 Levine PA, Scher RL, Jane JA, et al: The craniofacial resection -- eleven-year experience at the University of Virginia: problems and solutions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 101: 665-669, 1989
- 117 Lund VJ, Howard DJ, Wei WI, et al: Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses -- a 17-year experience. *Head Neck* 20:97-105, 1998
- 118 Biller HF, Lawson W, Sachdev VP, Som P. Esthesioneuroblasoma: surgical treatment without radiation. *Laryngoscope* 1990;100:1199–201.
- 119 Foote RL, Morite A, Ebersold MJ, Olsen KD, Lewis JE, Quast LM, et al. Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:835–42.
- 120 Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, Munoz E, Larner J, Phillips CD, et al. The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience. *Neurosurgery* 1998;42:1029–37.
- 121 McElroy EA Jr, Buckner JC, Lewis JE. Chemotherapy for advance esthesioneuroblastoma: the Mayo Clinci experience. *Neurosurgery* 1998;42:1023–7.

122 Kreil W. www.meduni-graz.at/neurochirurgie/gk-beh-Abschluss.html

123 Unger F, Walch C, Stammberger H, Papaefthymiou G, Haselsberger K, Pendl G. Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma): report of six cases treated by a novel combination of endoscopic surgery and radiosurgery. *Minim Invasive Neurosurg.* 2001;44(2):79-84.

124 Resto VA, Eisele DW, Forastiere A, Zahurak M, Lee DJ, Westra WH. Esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins experience. *Head Neck* 2000;22:550–558.

125 Rinaldo A, Ferlito A, Shaha AR, Wei WI, Lund VJ. Esthesioneuroblastoma and cervical lymph node metastases: clinical and therapeutic implications. *Acta Otolaryngol* 2002;122:215–221.

126 Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001;2:683–690.

127 Zollinger LV, Wiggins RH 3rd, Cornelius RS, Phillips CD. Retropharyngeal lymph node metastasis from esthesioneuroblastoma: a review of the therapeutic and prognostic implications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1561–1563.

128 Mallet Y, Avalos N, Le Ridant AM, Gangloff P, Moriniere S, Rame JP et al. Head and neck cancer in young people: a series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. *Acta Otolaryngol.* 2009 Dec;129(12):1503-8.

129 Park JO, Sun DI, Cho KJ, Joo YH, Yoo HJ, Kim MS. Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a stage-matched comparative analysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010 Sep;3(3):161-5. Epub 2010 Sep 17.

8 Anhang

8.1 Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Vorname:	Matthias
Nachname:	Stadler
Geburtsdatum:	26.08.1985
Geburtsort:	Linz/ Oberösterreich
Familienstand:	ledig
Familie:	Vater: Dr. med. univ. Bernhard Stadler Mutter: Dr. med. univ. Ursula Stadler
Staatsang.:	Österreich
Religion:	evangelisch AB
Adresse:	Auerspergstraße 11/5/13, 4020 Linz

Werdegang:

Schulische Ausbildung: Volksschule: 1991 – 1995
Kollegium Aloisianum: 1995 – 2003
Reifeprüfung: Frühjahr 2003

Bundesheer: September 2003 April 2004: Sanitäterausbildung

Hochschule: Medizinische Universität Graz: 2004 bis dato
Beendigung des 1. Abschnittes: 08.09.2005
Beendigung des 2. Abschnittes: 11.02.2010
Beendigung des 3. Abschnittes: März 2011
(voraussichtlich)

Zusatzqualifikationen:

Famulaturen/Fächergruppen:

- Sommer 2006: Klinikum der Kreuzschwester Wels (Innere Medizin)
- Sommer 2007: Krankenhaus der Elisabethinen Linz (Chirurgie)
- Sommer 2008: Krankenhaus der Elisabethinen Linz (Gastroenterologie)
- Ostern 2009: Krankenhaus der Elisabethinen Linz (HNO)
- Ostern 2010: Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern (HNO)
- Frühjahr 2010: Universitätsklinikum LKH Graz (HNO)
- Sommer 2010: Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern (Innere Medizin)
- Winter 2010/11: Wien (Allgemeinmedizin)

Internationale Erfahrungen:

Auslandsaufenthalt in den USA und England

Auslandsfamulatur in Indonesien im Sommer 2009 (Tropenmedizin)

Absolvierung der 1. Fächergruppe (3. Studienjahr) in Berlin