

Chirurgische Therapie von HNO-Tumoren:

Stellung in der Therapie von HNO-Plattenepithelkarzinomen

Die überwiegende Mehrheit der malignen Tumore im HNO-Bereich sind Plattenepithelkarzinome, welche in der Schleimhaut des oberen Aero-Digestivtraktes entstehen. Der Schwerpunkt des vorliegenden Artikels liegt auf der chirurgischen Therapie dieser Tumorentität in den anatomischen Unterregionen der Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx.

La grande majorité des tumeurs malignes dans la région ORL sont les carcinomes à cellules squameuses, qui se développent dans la muqueuse du tractus digestif aérotherin supérieur. L'objet du présent article porte sur la thérapie chirurgicale de cette entité tumorale dans les sous-régions anatomiques de la cavité buccale, du pharynx et du larynx.

Die Chirurgie nimmt in der Therapie von Plattenepithelkarzinomen im HNO Gebiet eine zentrale Stellung ein (1). Insbesondere in frühen Tumorstadien wird die Chirurgie erfolgreich als primäre und meist auch alleinige Therapieform eingesetzt. Lokoregionär fortgeschrittene Tumorstadien werden entweder multimodal mittels primärer Chirurgie und adjuvanter Radiotherapie oder mittels alleiniger Strahlentherapie angegangen. Eine konkomitierende Chemotherapie zur Radiotherapie wird im primären Setting bei fortgeschrittenen Tumoren und/oder vorliegenden zervikalen Lymphknotenmetastasen, im postoperativen Setting bei mikroskopisch nicht im Gesunden erfolgter (R1) Tumorresektion oder beim Vorliegen von extrakapsulärem Wachstum einer Lymphknotenmetastase empfohlen (2–4). Im Falle von lokalen oder regionären Persistenzen und Rezidiven nach primärer Strahlentherapie ist die Chirurgie im Sinne einer Salvage-Therapie meist die einzige verbleibende kurative Option. Eine alleinige Chemotherapie wird als palliative Therapie eingesetzt.

Die Wahl des Behandlungskonzeptes

Da bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose mit 10% selten sind, ist bei fast allen Patienten ein kurativ intendiertes Therapiekonzept möglich (5). Die komplexe Anatomie und die hohe Dichte funktionell relevanter Strukturen bedingen, dass nicht nur onkologische Gesichtspunkte sondern auch der Funktionserhalt von Sprechen, Schlucken, Kauen und Atmen sowie das kosmetische Ergebnis beim Behandlungsplan berücksichtigt werden müssen.

Bei der Festlegung der Therapiemodalität sind tumorspezifische Faktoren wie die Histologie, Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors sowie das allfällige Vorliegen von Metastasen, die zu erwartenden funktionellen Konsequenzen, allenfalls bereits stattgehabte Therapien sowie Patientenfaktoren wie Komorbiditäten und die Präferenz des Patienten massgebend. Therapieentscheide soll-



Dr. med. Samuel P. Hofmann
St. Gallen

Dr. med. Martina A. Broglio
St. Gallen

Prof. Dr. med. Sandro J. Stöckli
St. Gallen

ten immer an interdisziplinären Tumorboards diskutiert und festgelegt werden.

Die Chirurgie als primäre Therapiemodalität hat verschiedene Vorteile. Sie ermöglicht ein histologisches Staging. Im Falle einer R0-Resektion und einem nodal negativen Hals kann meist auf eine adjuvante Radio(chemo)therapie und die damit verbundene Morbidität verzichtet werden (6). Durch die im Vergleich zu einer primären Radiotherapie verringerte Strahlendosis im adjuvanten Setting und dem potentiellen Verzicht auf eine konkomitierende Chemotherapie können Toxizität und das Risiko für Spätschäden reduziert werden (7,8). Auch das Risiko für radiogen induzierte Malignome, welche mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sind, kann damit vermindert werden (9).

Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich haben unabhängig von der Therapie ein hohes Risiko für die Entwicklung von Zweitkarzinomen (10, 11). Die Ursache wird im karzinogenen Effekt der Risikofaktoren Rauchen und Alkoholkonsum gesehen, die auf die Schleimhaut des oberen Aero-Digestivtraktes simultan einwirken und damit mehrere voneinander unabhängige Primärtumoren provozieren können, was von Slaughter et al. mit dem Begriff der «Feldkanzerisierung» erstbeschrieben wurde (12). Zudem kommt es trotz Fortschritten in der Behandlung nicht selten zu lokalen und/oder regionären Rezidiven. Da eine Körperregion nur in Ausnahmefällen ein zweites Mal bestrahlt werden kann, können mit einem primär chirurgischen Therapiekonzept unter Umständen Strahlenreserven erhalten werden, die zu einem späteren Zeitpunkt für Zweitkarzinome oder Rezidive eingesetzt werden können (13).

Chirurgische Prinzipien

Grundsätzlich unterscheidet man die chirurgische Resektion des Primärtumors, die allenfalls erforderliche Rekonstruktion des chirurgischen Defektes und die Behandlung des regionären Lymphabflusses:

Chirurgische Entfernung des Primärtumors in Abhängigkeit von der Primärtumorregion

Das oberste Ziel ist die vollständige Resektion des Tumors mit histologisch tumorfreien Resektionsrändern. Limitiert wird die Chirurgie durch die anatomische Zugänglichkeit der Primärtumorlokalisation und eine zu fortgeschrittene lokale Ausdehnung wie z.B. einer Infiltration der Schädelbasis, der prävertebralen Muskulatur oder der Arteria carotis communis und interna.

Mundhöhle

Die meisten Tumore der Mundhöhle werden aufgrund der guten Zugänglichkeit und Möglichkeiten der Rekonstruktion primär operiert (14). Eine primäre Radiotherapie im Bereich in der Mundhöhle wird aufgrund der möglichen lokalen Komplikationen (Mukositis, Xerostomie, Radioosteonekrose der Mandibula) seltener durchgeführt (15). Fortgeschrittene Tumorstadien werden in der Regel multimodal mit einer chirurgischen Resektion und Rekonstruktion gefolgt von einer adjuvanten Radio-(Chemo)-therapie behandelt.

Oropharynx

Ob Oropharynxkarzinome besser primär bestrahlt oder operiert werden sollen, wird kontrovers diskutiert (16). Randomisiert-kontrollierte Studien, die beide Therapiemodalitäten miteinander verglichen haben, existieren bisher keine. In den USA hat in den letzten Jahren die Chirurgie durch die Entwicklung und Etablierung von roboter-assistierten, minimalinvasiven Techniken bei ausgewählten Tumoren an Stellenwert gewonnen (17), was möglicherweise die Indikationen für die primäre chirurgische Therapie erweitern wird (18). Frühe Tumorstadien (T1/2) können in der Regel transoral reseziert werden, fortgeschrittenere Tumore werden kombiniert transoral-transzervikal angegangen und mit einer Lappenplastik rekonstruiert oder primär radiochemotherapiert.

Eine HPV-Infektion ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Oropharynxkarzinomen, die sich hinsichtlich der Tumorbiologie und der Prognose signifikant von Noxen-assoziierten Tumoren unterscheiden (19). Der Frage, ob bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen mit einer weniger intensiven Therapie gleiche onkologische Resultate erzielt werden können, wird zur Zeit in prospektiven Studien nachgegangen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Evidenz dafür jedoch ungenügend und der HPV-Status vorerst kein Entscheidungskriterium für die Festlegung der Therapiemodalität oder -intensität (20).

Hypopharynx

Die meisten Hypopharynxkarzinome präsentieren sich in fortgeschrittenen Stadien und werden in der Regel primär bestrahlt. Selten können frühe Tumorstadien transoral mit einem CO₂ Laser oder transzervikal operiert werden (21,22). Bei fortgeschrittenen Tumorstadien mit Infiltration des Larynxskelettes oder der Haut sowie bei Rezidiven und Persistenzen ist eine Laryngo-Pharyngektomie mit Rekonstruktion erforderlich (23).

Larynx

Frühe Tumorstadien (T1/2) werden funktionserhaltend therapiert. Sowohl eine primäre kleinvolumige Radiotherapie als auch die transorale Laserresektion erreichen in frühen Tumorstadien exzellente onkologische und funktionelle Resultate (24,25). Bei Persistenzen



Abb. 1: Transorale Resektion eines Mundhöhlenkarzinomes rechts



Abb. 2: Sentinel-Lymphknotenbiopsie zervikal rechts

nach einer primären Radiotherapie ist aber in mehr als der Hälfte der Fälle eine totale Laryngektomie erforderlich (26). In weiter fortgeschrittenen Tumorstadien (T3) kommen als chirurgische Optionen eine partielle oder totale Laryngektomie oder eine primäre Radio(chemo)therapie in Frage. Aufgrund des Trends der letzten zwei Jahrzehnte, fortgeschrittene Larynxkarzinome organerhaltend mit einer primären Radio(chemo)therapie zu behandeln, hat die Anzahl der primären offenen Operationen mit partiellen und totalen Laryngektomien abgenommen (27). Bei Vorliegen von sehr ausgedehnten Karzinomen mit Infiltration des knorpeligen Larynxskelettes (T4) erfolgt aufgrund des erhöhten Risikos für eine Tumorpersistenz nach primärer Radiotherapie in der Regel eine primäre totale Laryngektomie gefolgt von einer adjuvanten Radio(chemo)therapie. Patienten mit prätherapeutisch bereits afunktionellem Larynx, das heißt Aspiration und/oder Tracheotomie haben nach primärer Radiotherapie ein hohes Risiko einer bleibenden Tracheotomie oder notwendigen Ernährung über eine PEG-Sonde, weshalb auch bei diesen Tumoren eine primäre Laryngektomie favorisiert wird (28).

Rekonstruktion des chirurgischen Defektes

Kleinere Defekte können meist der Sekundärheilung überlassen oder primär verschlossen werden. Nach ausgedehnter Tumoresektion muss in der Regel eine Rekonstruktion des chirurgischen Defektes erfolgen, damit eine bestmögliche Wiederherstellung der Schluck-, Sprech- und Kaufunktion erreicht wird. Meist kommen gestielte oder freie, mikrovaskulär anastomosierte Lappen zur Anwendung. Je nach individueller Situation werden kutane, muskuläre, ossäre oder kombinierte Lappen eingesetzt. Fortschritte im Bereich der Rekonstruktion und insbesondere der freien Lappen-chirurgie haben es in den letzten Jahrzehnten möglich gemacht, dass auch lokal fortgeschrittene Tumore mit einem guten funktionellen Outcome operiert werden können (29,30).

Behandlung des regionären Lymphabflusses

Abhängig vom klinischen und radiologischen Staging und der Primärtumorlokalisation wird die chirurgische Behandlung des regionären Lymphabflusses festgelegt. Aufgrund des hohen Risikos für okkulte Metastasen von rund 30% wird auch bei klinisch nodal negativen Patienten der Lymphabfluss elektiv mitbehandelt, wobei die typischen Metastasierungslevels des jeweiligen Primärtumors reseziert werden. Die Ausnahmen bilden Carcinoma in situ sowie T1/2 glottische Larynxkarzinome.

Generell wird bei einem lateralisierten Primärtumor eine ipsilaterale Neck dissection und bei Primärtumoren, welche die Mittellinie überschreiten eine bilaterale Neck dissection durchgeführt. Zeitlich erfolgt die Neck dissection in der Regel zeitgleich mit der Primärtumorentfernung. Mit dem Ziel, die Morbidität der Neck dissection bei gleicher onkologischer Sicherheit zu reduzieren, hat sich die Radikalität dieser Operation über die Jahrzehnte verringert. Nicht infiltrierte Strukturen wie Nerven, Venen oder Muskeln werden erhalten, um Funktionseinschränkungen zu minimieren.

Nachdem eine grosse randomisierte, kontrollierte Studie bei nodal negativen T1/T2 Mundhöhlenkarzinomen den signifikanten Überlebensvorteil in der Gruppe nach elektiver Neck dissection gegenüber einem «wait and watch» Konzept bestätigt hat, wird die Notwendigkeit einer elektiven Behandlung des Lymphabflusses nur noch selten hinterfragt (31). Alternativ zur elektiven Neck Dissection kann bei nodal negativen, frühen Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinomen eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt werden. Bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen in der Sentinel-Lymphknotenbiopsie erfolgt eine Neck dissection, auf welche

bei negativem Sentinel lymphknoten verzichtet werden kann. Die onkologische Zuverlässigkeit und die geringere Morbidität dieser Technik konnten in verschiedenen Studien gezeigt werden (32–35), und die Sentinel-Lymphknotenbiopsie wurde in die Therapierichtlinien des NCCN (American National Comprehensive Cancer Network) aufgenommen (1).

Posttherapeutische Lebensqualität und Prognose

Tumorfrühstadien im HNO-Bereich gehen nicht nur mit einer exzellenten Heilungsrate von bis zu 90% einher, die Patienten haben insbesondere nach alleiniger Chirurgie ohne Rekonstruktion sehr gute funktionelle Resultate. Bei weiter fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, die eine rekonstruktive Chirurgie erfordern oder mittels multimodaler Therapie behandelt werden müssen, sind die Heilungschancen mit 60–70% etwas reduziert, die posttherapeutische Lebensqualität wird aber von den meisten Patienten nicht zuletzt durch Verbesserungen der Bestrahlungstechniken als gut angegeben.

Dr. med. Samuel P. Hofmann

Dr. med. Martina A. Broglie

Prof. Dr. med. Sandro J. Stöckli

Hals-Nasen-Ohrenklinik Kantonsspital St. Gallen

9007 St. Gallen

samuel.hofmann@kssg.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die überwiegende Mehrheit der malignen Tumore im HNO-Bereich sind Plattenepithelkarzinome
- ◆ Die Chirurgie nimmt in der Therapie von Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich eine zentrale Stellung ein, sei es als alleinige Therapie bei Frühstadien oder als Teil der multimodalen Therapie bei weiter fortgeschrittenen Tumoren
- ◆ Auch bei nodal-negativen Tumoren ist in der Regel eine elektive Neck Dissection zur Therapie des Lymphabflusses indiziert, wobei in vielen Zentren bei T1/T2 Mundhöhlen- und ausgewählten Oropharynxkarzinomen die Sentinel-Lymphknotenbiopsie favorisiert wird
- ◆ Fortschritte in der Rekonstruktion von chirurgischen Defekten, insbesondere der freien Lappenchirurgie, machen die Resektion von lokal fortgeschrittenen Tumorstadien mit guten funktionellen Ergebnissen möglich

Message à retenir

- ◆ La majorité des tumeurs malignes dans la région ORL sont des carcinomes à cellules squameuses
- ◆ La chirurgie est d'une importance capitale dans le traitement des carcinomes à cellules squameuses dans la région ORL, qu'il s'agisse d'une thérapie unique pour les premiers stades ou dans le cadre d'une thérapie multimodale pour des tumeurs plus avancées
- ◆ Dans le cas des tumeurs nodales négatives, une dissection élective du cou est généralement indiquée pour le traitement du drainage lymphatique. La biopsie du ganglion sentinelle est favorisée dans de nombreux centres dans les carcinomes de la cavité buccale T1/T2 et des carcinomes oropharyngés sélectionnés
- ◆ Les progrès dans la reconstruction des défauts chirurgicaux, en particulier la chirurgie du volet libre, permettent la résection des stades tumoraux localement avancés avec de bons résultats fonctionnels

Literatur:

1. NCCN Guidelines; National Comprehensive Cancer Network Head and Neck Cancers V 1.2016, Available at <http://www.nccn.org>. Accessed: 08/2017.
2. Pignon JP, le Maitre A, Bourhis J. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): An update. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2007;69(2 Suppl):S112-4.
3. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine.* 2004;350(19):1937-44.
4. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine.* 2004;350(19):1945-52.
5. Marur S, Forastiere AA, Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):489-501.
6. Ch'ng S, Oates J, Gao K, et al. Prospective quality of life assessment between treatment groups for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2014;36:834-840. 3.
7. Moncrief M, Sandilla J, Clark J, et al.: Outcomes of primary surgical treatment of T1 and T2 carcinomas of the oropharynx. *Laryngoscope* 2009; 119:307-311.
8. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Li JG. Intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2010; 120(11): 2218-22.
9. Sale KA, Wallace DI, Girod DA, Tsue TT. Radiation-induced malignancy of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Nov;131(5):643-5.
10. Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliewer EV, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer.* 2008; 123(10): 2390-6.
11. Stöckli S, Zimmermann R, Schmid S. Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2001; 124:208-12.
12. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953; 6(5): 963-8.
13. Ho, A. S., Kraus, D. H., Ganly, I., Lee, N. Y., Shah, J. P. and Morris, L. G. T. (2014), Decision making in the management of recurrent head and neck cancer. *Head Neck*, 36: 144-151.
14. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5): 394-401.
15. Mendenhall WM, Mandibular osteoradionecrosis, *J Clin Oncol.* 2004 Dec 15;22(24):4867-8.
16. Monnier Y, Simon C. Surgery Versus Radiotherapy for Early Oropharyngeal Tumors: a Never-Ending Debate. *Curr Treat Options Oncol.* 2015 Sep;16(9):42.
17. Genden EM, Kotz T, Tong CC, et al. Transoral robotic resection and reconstruction for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2011; 121:1668.
18. Liederbach E, Lewis CM, Yao K, Brockstein BE, Wang CH, Lutfi W, Bhayani MK. A Contemporary Analysis of Surgical Trends in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx from 1998 to 2012: A Report from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec;22(13):4422-31.
19. Ang KK et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35.
20. Adelstein D et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017 *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:761-770.
21. Martin A, Jäckel MC, Christiansen H, et al. Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *Laryngoscope* 2008; 118:398.
22. Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, Kron M. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Jan;124(1):58-67.
23. Taki S, Homma A, Oridate N, et al. Salvage surgery for local recurrence after chemoradiotherapy or radiotherapy in hypopharyngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267:1765.
24. T. Day et al. Management of primary T1-T4 glottic squamous cell carcinoma by transoral laser microsurgery. *Laryngoscope*, 127:597-604, 2017.
25. Yoo, J., Lacchetti, C., Hammond, J. A., Gilbert, R. W. and Head and Neck Cancer Disease Site Group (2014), Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: A systematic review. *Head Neck*, 36: 1807-1819.
26. Smee RI, Williams JR, Broadley K, Bridger GP. Early glottic carcinoma treated by radiotherapy: defining a population for surgical salvage. *Laryngoscope* 2013; 123:171.
27. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, et al. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266:1333.
28. O'Neill, C. B., O'Neill, J. P., Atoria, C. L., Baxi, S. S., Henman, M. C., Ganly, I. and Elkin, E. B. (2014), Treatment complications and survival in advanced laryngeal cancer: A population-based analysis. *The Laryngoscope*, 124: 2707-2713.
29. De Bree R, Rinaldo A, Genden EM, Suarez C, Rodrigo JP, Fagan JJ, et al. Modern reconstruction techniques for oral and pharyngeal defects after tumor resection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008; 265(1): 1-9.
30. Hanasono MM et al, Important aspects of head and neck reconstruction; *Plast Reconstr Surg.* 2014 Dec;134(6):968e-80e.
31. D'Cruz A et al., Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:521-9.
32. Stoeckli SJ, Broglio MA. Sentinel node biopsy for early oral carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 20(2): 103-8.
33. Broglio MA, Haerle SK, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: Impact on survival. *Head Neck.* 2012.
34. Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2011; 33(9): 1260-4.
35. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2777-2784.