

Tumorentitäten und pathohistologische Grundlagen

S. Ihrler, M. Mollenhauer, C. Weiler

Einleitung

Der Kopf-Hals-Bereich ist aufgrund seiner komplexen Anatomie gekennzeichnet durch das Vorkommen einer großen Vielfalt an gutartigen und bösartigen epithelialen, mesenchymalen und lymphatischen bzw. hämatologischen Neoplasien. Diese Tumoren sind vielfach nicht spezifisch für den Kopf-Hals-Bereich und treten zum Teil mit überwiegender Häufigkeit in anderen Körperregionen auf. Es ergeben sich deshalb oftmals inhaltliche Überschneidungen mit anderen Tumormanualen, weshalb bei vielen seltenen Entitäten auf die ausführliche Darstellung in Tumormanualen anderer Schwerpunkte verwiesen wird (z. B. Maligne Lymphome, Maligne Melanome, Knochentumoren und Weichteilsarkome). Die vorliegende Darstellung pathohistologischer Grundlagen beschränkt sich insofern auf die Tumorentitäten, die im Kopf-Hals-Bereich besonders häufig sind bzw. lokalisationstypische Besonderheiten aufweisen, wobei das Plattenepithelkarzinom generell im Vordergrund steht. Die durch die komplexe Anatomie des Kopf-Hals-Bereichs bedingten, lokalisationstypischen Besonderheiten des Plattenepithelkarzinoms in diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Hinsicht werden in den entsprechenden Kapiteln im speziellen Teil des Manuals behandelt. Die Darstellung beschränkt sich weitgehend auf maligne Tumorentitäten. Gutartige Tumoren bzw. Präneoplasien werden nur insoweit mit einbezogen, als sie für das Verständnis maligner Neoplasien bedeutungsvoll sind.

Plattenepithelkarzinom der Schleimhäute

Das Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtrakts wird von der WHO definiert als maligner epithelialer Tumor mit plattenepithelialer Differen-

zierung, charakterisiert durch ein vom histologischen Malignitätsgrad abhängiges Ausmaß an Hornbildung und Vorhandensein von Interzellularbrücken. Bezüglich epidemiologischer Daten (Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung) siehe Kapitel Epidemiologie. Als Hauptrisikofaktoren gelten, mit unterschiedlicher Gewichtung in verschiedenen Lokalisationen, langjähriger Alkohol- und Nikotinabusus. Bei Lippenkarzinomen spielt zusätzlich eine chronische solare Exposition eine wichtige Rolle. Bei verschiedenen Formen des Nasopharynxkarzinoms gilt eine transformierende Wirkung des Epstein-Barr-Virus (EBV) und bei einem Teil der Tonsillen- und Zungengrundkarzinome des humanen Papilloma-Virus (HPV) als gesichert.

TNM-Klassifikation

Die aktuelle TNM-Klassifikation (TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage, 2009) erfolgt nach der neuesten Version der International Union against Cancer (UICC). Sie gilt mit gewissen Besonderheiten auch für andere Karzinomtypen wie Adenokarzinome oder neuroendokrine Karzinome und gilt dabei für alle Lokalisationen (mit Einschränkungen bei pT- und pN-Stadium). Der Zusatz p (pathologisch) bedeutet, dass die Klassifikation auf den Befunden der pathohistologischen Untersuchung des Operationspräparats beruht (Tabellen 1, 2 und 3).

Der R-Faktor (Tabelle 4) beschreibt das Vorhandensein von Residualtumor nach Behandlung.

In Tabelle 5 ist die Stadieneinteilung für Karzinome in den meisten Kopf-Hals-Regionen aufgeführt (Ausnahme: Nasopharynx und Schilddrüse, siehe hierzu spezielles Kapitel bzw. Tumormanual).

Tabelle 1. pT-Klassifikation (Primärtumor).

pTX	Primärtumor kann histologisch nicht beurteilt werden
pT0	Kein histologischer Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT1–4	Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors (da die Tumorstadien in den verschiedenen Lokalisationen unterschiedlich definiert sind, werden sie im speziellen Teil an entsprechender Stelle aufgeführt)

Tabelle 2. pN-Klassifikation (außer bei Tumoren des Nasopharynx).

pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner
pN2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, größer als 3 cm, kleiner als 6 cm
pT2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm
pN2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm
pN3	Metastase(n) in Lymphknoten größer als 6 cm

(Die Größenangaben beziehen sich auf die Größe der Metastase und nicht auf die Größe des Lymphknotens; aus Gründen der Repräsentativität sollten für die Klassifikation pN0 mindestens sechs Lymphknoten histologisch zur Beurteilung vorliegen.)

Tabelle 3. pM-Klassifikation (Fernmetastase; gilt für alle Lokalisationen).

pMX	Fernmetastasen können histologisch nicht beurteilt werden
pM0	Histologisch keine Fernmetastasen
pM1	Histologisch gesicherte Fernmetastase(n), kann ergänzt werden durch Bezeichnung des Organs (z. B. pul für Lunge), Lymphknotenmetastasen jenseits der regionären Lymphknoten gelten als Fernmetastase (pM1)

Tabelle 4. R-Faktor (Residualtumor; gilt für alle Lokalisationen).

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor (laut histologischer Beurteilung)
R2	Makroskopischer Residualtumor (laut intraoperativem, klinischem oder radiologischem Befund)

Tabelle 5. Stadieneinteilung.

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2 T3	N1, N0 N1	M0 M0
Stadium IVA	T1, T2, T3 T4a	N2 N0, N1, N2	M0 M0
Stadium IVB	alle T T4b	N3 alle N	M0 M0
Stadium IVC	alle T	alle N	M1

7. Auflage, 2009

Histomorphologische Malignitätsgraduierung (gilt für alle Lokalisationen)

Grad 1/hoch differenziert

Das Karzinomgewebe zeigt nach histologischen bzw. zytologischen Kriterien Ähnlichkeit zu regulär ausdifferenzierter Plattenepithelschleimhaut mit häufiger Verhornung und leicht identifizierbaren Interzellularbrücken. Die zelluläre Pleomorphie ist gering, manchmal völlig fehlend, Mitosen sind selten und atypische Mitosen fehlen.

Grad 2/mäßig differenziert

Die Hornbildung ist geringer ausgebildet, Interzellularbrücken sind spärlich nachweisbar, es liegt eine höhere Kernpleomorphie und eine höhere Mitoserate vor.

Grad 3/niedrig differenziert

Die Zeichen einer plattenepithelialen Differenzierung liegen nur spärlich oder nicht vor. Die Kernpleomorphie ist hochgradig, die mitotische Aktivität hoch mit atypischen Mitosen. Es kann ein

schmalsträngiges Infiltrationsmuster dominieren. In dedifferenzierten Karzinomen (z. B. sarkomatoides Plattenepithelkarzinom) sind zum Nachweis einer (platten-)epithelialen Differenzierung zum Teil Spezialreaktionen notwendig.

Wichtige Sonderformen des Plattenepithelkarzinoms

Über 80 % der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs entsprechen typischen verhornenden oder nichtverhornenden Plattenepithelkarzinomen. Der restliche Teil verteilt sich auf jeweils seltene Varianten. Die Bedeutung dieser Varianten liegt zum einen in der sicheren Erkennung durch den Pathologen, zum anderen auch in einer abweichenden prognostischen und therapeutischen Relevanz. So gilt z. B. das verruköse Karzinom grundsätzlich als hoch differenziertes, das sarkomatoide und lymphoepitheliale Karzinom grundsätzlich als gering differenziertes Karzinom.

Verruköses Karzinom

Das verruköse Karzinom (früher: Ackermann-Tumor) manifestiert sich bevorzugt im sechsten bis achten Lebensjahrzehnt und umfasst etwa 2–3 % aller Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs mit Hauptlokalisation im Mundraum (73 %; vor allem buccal) bzw. Kehlkopf (11 %). Ein Teil der Fälle wird pathogenetisch mit Tabakkauen in Zusammenhang gebracht. Makroskopisch dominieren gut umschriebene, exophytische Tumoren mit verruköser bzw. papillärer, stark verhornter (leukoplakischer) Oberfläche. Histologisch zeigt sich ein plump-papillär verbreitetes, ausgereiftes Plattenepithel mit weitgehend fehlenden Zellatypien und hochgradiger parakeratotischer Verhornung. Die plumpen basalen Papillen zeigen ein breitflächig verdrängendes Wachstum (pushing margin) mit erhaltener Basalmembran im Sinne einer plumpen Stromainfiltration. Daraus und wegen der hohen histologischen Differenzierung resultieren häufig diagnostische Probleme, vor allem bei oberflächlichen Biopsien. Der klinische Verdacht auf ein verruköses Karzinom (bzw. eine verruköse Läsion) muss dem Pathologen zwingend mitgeteilt werden (möglichst mit klinischem Bild). Zusätzlich ist eine große, bis zum Stroma tiefrei-

chende und den Randbereich einschließende Biopsie Voraussetzung für eine sichere Diagnosestellung. Bei nur kleinen bzw. oberflächlichen Biopsien ist eine sichere Unterscheidung von einer reaktiv bedingten Hyperplasie oft nicht möglich. Hierdurch kommt es häufig zu einer verzögerten Diagnose erst bei einer Zweit- bzw. Drittbiopsie. Verruköse Karzinome neigen zu Rezidiven mit lokal aggressivem Wachstum, eindeutige verruköse Karzinome sollen nicht metastasieren.

Spindelzellkarzinom (Sarkomatoides Plattenepithelkarzinom)

Etwa 0,3–1,3 % aller Plattenepithelkarzinome sind dieser Variante zuzurechnen, mit größter Häufigkeit in Hypopharynx und Larynx. Mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren betreffen sie bevorzugt das höhere Lebensalter. Histologisch dominiert eine spindelzellige Komponente mit meist hoher Zellpleomorphie. Sehr häufig sind oberflächliche Ulzerationen. Zur sicheren Abgrenzung von Sarkomen oder auch ungewöhnlichen reaktiven Prozessen sind häufig zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen erforderlich. Die positive Korrelation mit Nikotinabusus, die Dominanz beim männlichen Geschlecht, eine häufige Carcinoma-in-situ-Komponente und die hohe Rate an Lymphknotenmetastasen (33–60 %) unterstreichen den epithelialen Ursprung dieser Tumoren mit einem generell hohen Malignitätsgrad (G3). Die Mortalitätsraten (zwischen 34–77 % je nach Lokalisation) sind vergleichsweise hoch. Die Therapie muss wie bei aggressiven Plattenepithelkarzinomen (G3) erfolgen.

Basaloides (HPV-negatives) Plattenepithelkarzinom

Dieser Typ umfasst nur ca. 1 % aller Plattenepithelkarzinome und manifestiert sich am häufigsten im Hypopharynx- und Larynxbereich. Histologisch dominiert eine nicht-keratinisierende, basaloides Differenzierung mit hoher Kernpleomorphie, sehr starker Proliferation und häufigen Komedo-Nekrosen. Übergänge in kleinere Areale eines konventionellen Plattenepithelkarzinoms sind zum Teil nachweisbar, sie dienen auch zur Abgrenzung von neuroendokrinen Karzinomen oder von der soliden Variante des adenoidzystischen Karzinoms. Es

besteht keine Assoziation zu HPV. Der generell hohe Malignitätsgrad und ein häufig fortgeschrittenes Tumorstadium bedingen eine schlechte Prognose.

HPV-assoziiertes (oropharyngeales) Plattenepithelkarzinom

Weltweit sind zwischen 40 und 70 % aller Tonsillen- und Zungengrundkarzinome assoziiert mit (bzw. kausal verursacht durch) high-risk HPV. Diese Konstellation wird inzwischen als eine eigenständige (von noxenassoziierten Karzinomen distinkte) Karzinomentität aufgefasst. Im Vergleich zu konventionellen (noxenassoziierten) Plattenepithelkarzinomen weisen diese Karzinome eine Assoziation mit folgenden Faktoren auf:

- HPV-assoziierte maligne onkogene Transformation im spezialisierten lymphoepithelialen Kryptenepithel
- atypische nichtkeratinisierende histologische Differenzierung (vor allem basaloide oder lymphoepitheliale Form, s. u.)
- Auftreten mit gehäuften kleinen Primärtumoren
- sehr häufige und frühe lymphogene Metastasierung
- dadurch häufige klinische Erstmanifestation mit zervikalen Lymphknotenmetastasen (Karzinom unbekannter Herkunft/CUP)
- vielfach zystischer Charakter der Lymphknotenmetastasen
- relativ günstige Prognose.

Das HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinom zeigt eine weltweit steigende Inzidenz. Im Gegensatz zum HPV-negativen basaloiden Plattenepithelkarzinom besteht meist nur eine geringe bis mäßige Zellpleomorphie. Die Häufigkeit und klinische Bedeutung von HPV-assoziierten Karzinomen in anderen Kopf-Hals-Lokalisationen ist bislang nicht geklärt. Weiteres zu HPV-assoziierten Karzinomen im Kapitel Oropharynx.

Lymphoepitheliales (undifferenziertes) Karzinom

Dieser Karzinomtyp manifestiert sich neben anderen selteneren Lokalisationen insbesondere im Nasopharynx und wird vermutlich in Zukunft durch die ätiologische Kategorie des „EBV-assoziierten Nasopharynx-Karzinoms“ ersetzt. Es ist ein histo-

logischer Teilaspekt des meist EBV-positiven nicht-keratinisierenden Plattenepithelkarzinoms (mit undifferenziertem/lymphoepitheliale oder differenziertem Subtyp), das die WHO-Klassifikation 2005 unterscheidet von dem meist HPV-negativen verhornenden (keratinisierenden) Plattenepithelkarzinom (siehe Kapitel Nasopharynxkarzinom). Die Nomenklatur dieses Tumortyps ist aus historischen Gründen bis heute leider verwirrend (Lymphoepitheliom, Schmincke-Tumor etc.).

Während dieser Typ in Südostasien zu den häufigsten malignen Tumoren zählt, tritt er in Europa nur selten auf. Die Altersverteilung ist zweigipflig mit Dominanz im zweiten und sechsten Lebensjahrzehnt. Histomorphologisch zeichnet sich der lymphoepitheliale Typ aus durch lockere synzytiale Epithelverbände mit vesikulären Zellkernen und hoher mitotischer Aktivität sowie mit einem dichten reaktiven Entzündungsinfiltrat. Pathognomonisch ist eine hohe Rate an Lymphknotenmetastasen (häufig dorsal des M. sternocleidomastoideus und bilateral). Eine primär klinische Manifestation in Form großer zervikaler Lymphknotenmetastasen ist häufig. Gelegentlich ist ein okkultes Primärtumor im Nasopharynx erst bei wiederholter bzw. tieferer Biopsie nachweisbar (CUP-Syndrom). Der hohe Malignitätsgrad und das meist fortgeschrittene Tumorstadium bedingen eine ungünstige Prognose (stadienabhängig 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 29 % und 86 %).

Histomorphologisch vergleichbare Karzinome manifestieren sich im Kopf-Hals-Bereich seltener auch in lymphoepitheliale Gewebe vor allem der Gaumentonsillen und des Zungengrunds, sind hier jedoch meist HPV-assoziiert und nie EBV-assoziiert (siehe oben).

Vom Plattenepithelkarzinom differenzialdiagnostisch abzugrenzende Läsionen

Im Folgenden werden – soweit zum Verständnis wichtig – wesentliche klinische bzw. histologische Differenzialdiagnosen bzw. potenzielle Vorläuferläsionen des Plattenepithelkarzinoms kurz besprochen. Ein Teil dieser Entitäten ist dem klinischen Begriff einer sogenannten „Präkanzerose“ zuzuordnen.

Klinischer Begriff „Leukoplakie“

Der klinische Begriff „Leukoplakie“ ist definiert als weißliche, nicht abwischbare Schleimhautveränderung. Histologisch liegen dem klinischen Befund der Leukoplakie vielfältige Veränderungen zugrunde, in der Mehrzahl der Fälle mit variabler Kombination aus Plattenepithelhyperplasie mit/ohne Verhornung (Keratose). In der Regel entsteht sie auf dem Boden einer chronisch-entzündlichen (z. B. Lichen mucosae) und/oder chronisch-mechanischen Schädigung (z. B. Prothesendruck, sog. Morsicatio). Seltener liegt histologisch eine Epitheldysplasie unterschiedlichen Schweregrads bzw. ein Carcinoma in situ zugrunde, zum Teil auch ein bereits (mikro-)invasives Plattenepithelkarzinom. Da dies klinisch meist nicht zu unterscheiden ist, ergibt sich häufig die Indikation zur histologischen Abklärung.

Epitheldysplasie/Carcinoma in situ

Eine histologisch verifizierte Epitheldysplasie kann sich klinisch unter dem Bild einer Leukoplakie, seltener auch einer sogenannten Erythroplakie oder mit weitgehend unauffälliger Schleimhaut präsentieren. Eine Einteilung in drei Schweregrade (I/II/III) mit postuliertem kontinuierlichen Übergang ist von der WHO-Klassifikation 2005 vorgegeben, dieses Konzept wird aber vielfach kritisiert, da es hochdifferenzierte, verruköse Läsionen nicht miteinschließt (siehe folgendes Kapitel). Eine geringe Dysplasie ist gekennzeichnet durch eine geringe Architekturstörung und geringe zelluläre Atypie im basalen Epitheldrittel, wobei eine sichere Abgrenzung von reaktiven Epithelveränderungen häufig schwierig ist. Eine mittelgradige Epitheldysplasie ist definiert durch stärkere Zellatypien und eine Schichtungsstörung im Bereich der basalen zwei Drittel des Plattenepithels. Eine schwere bzw. hochgradige Epitheldysplasie entspricht einer höhergradigen zellulären Atypie und Architekturstörung über die basalen zwei Drittel des meist verbreiteten Epithels hinaus, dabei jedoch ohne Nachweis einer Stromainfiltration. Aufgrund des Fehlens reproduzierbarer Kriterien wird eine hochgradige Epitheldysplasie als identisch mit einem Carcinoma in situ angesehen.

Verruköse Hyperplasie (bzw. Leukoplakie)

Die meist gut umschriebene und unregelmäßig (verrukös) erhabene leukoplakische Veränderung ist klinisch nicht von einem initialen verrukösen Karzinom zu unterscheiden. Histologisch liegt eine ausgeprägte papilläre/verruköse Epithelhyperplasie ohne zelluläre Atypie vor, jedoch mit starker, überwiegend orthokeratotischer Verhornung. Es gibt fließende Übergänge zu Läsionen, die als geringe bis mäßige Dysplasie bezeichnet werden (siehe vorheriges Kapitel). Eine sichere histologische Unterscheidung von einem initialen verrukösen Karzinom mit plumper Invasion ist schwierig und erfordert eine große Probebiopsie unter Einschluss von basalem Stroma und seitlichem Übergang. Klinische Angaben (z. B. „Bild einer verrukösen Leukoplakie“) sind für die Pathologie essenziell, da das histologische Bild relativ uncharakteristisch ist und diese Läsionen häufig als rein reaktiv fehlinterpretiert werden. Die verruköse Hyperplasie gilt als potenzielle Vorläuferläsion des verrukösen (hochdifferenzierten) Plattenepithelkarzinoms.

Papillom/Papillomatose

Es handelt sich um meist einzeln, im Larynx auch häufig multipel auftretende benigne papilläre Epithelproliferationen mit gewisser Rezidivneigung, überwiegend mit low-risk HPV-Assoziation (vor allem der Subtypen 6/11). Histologisch zeigt sich eine baumartig aufgezweigte papillomatöse Epithelhyperplasie mit regulärer Epithelausreifung, fokaler Hypergranulose und Hyperkeratose, ohne oder mit geringen Zellatypien. Das multiple Auftreten von Papillomen im Mund-Zungen-Bereich bei Kindern und Jugendlichen ist unter dem Begriff „Fokale epitheliale Hyperplasie“ (bzw. Heck'sche Erkrankung) bekannt und korreliert mit HPV 13 und HPV 32. Eine maligne Transformation ist sehr selten und fast nur im Larynxbereich beschrieben. Eine molekulare Testung auf HPV ist im Normalfall nicht notwendig, da ohne klinische Relevanz.

Adenokarzinome

Die überwiegende Mehrzahl der seltenen primären Adenokarzinome des Kopf-Hals-Bereichs entwickelt sich in den Speicheldrüsen und den Nasenne-

benhöhlen, diese Tumoren werden in den entsprechenden Kapiteln besprochen.

Sinunasales Adenokarzinom

Etwa 60–80 % der Karzinome der Nase/Nasennebenhöhlen werden pathogenetisch mit beruflicher Exposition (vor allem Holzstaub, Lederindustrie) in Zusammenhang gebracht, es sind zu 80 % Männer betroffen. Histomorphologisch findet sich meist ein schleimbildendes atypisches Drüsenepithel vom intestinalen Typ. Eine genaue Erhebung der Berufsanamnese ist wichtig für die Frage eines möglichen Berufskrankheiten-Verfahrens. Die Tumoren entstehen am häufigsten im Siebbeinbereich, in der Nasenhaupt- und der Kieferhöhle. Prognostisch ungünstig ist eine Infiltration in Orbita oder Schädelbasis.

Neuroendokrine Tumoren/Karzinome

Neuroendokrine Tumoren bilden ein kontinuierliches Spektrum vom meist klinisch gutartigen Karzinoid bis zu hochmalignen klein- oder großzelligen neuroendokrinen Karzinomen. Sie sind im Kopf-Hals-Bereich insgesamt selten und treten am häufigsten im Larynxbereich, daneben deutlich seltener im Nasen- und Nasennebenhöhlenbereich auf. Pathohistologisch müssen sie abgegrenzt werden im Nebenhöhlenbereich vom olfaktorischen Neuroblastom (Ästhesioneuroblastom) bzw. vom undifferenzierten sinusalen Karzinom, von malignen Melanomen der Schleimhäute sowie von Metastasen neuroendokriner Karzinome anderer Lokalisation (z. B. Lunge; klinische Korrelation wesentlich).

Maligne Lymphome

Hodgkin- bzw. Non-Hodgkin-Lymphome zeigen eine häufige Mit- bzw. Erstmanifestation in zervikalen oder intraparotidealen Lymphknoten, seltener in lymphoepithelalem Gewebe des Waldeyer'schen Rachenrings, insbesondere der Gaumentonsillen oder in anderen extranodalen Lokalisationen. Es ergeben sich mit Ausnahme von Lymphomen der Speicheldrüse histomorphologisch keine wesentlichen Unterschiede zu malignen Lymphomen in übrigen Körperlokalisationen, sodass mit Ausnahme der folgenden speziellen Lokalisation im

Übrigen auf die ausführliche Darstellung im Tumormanual Maligne Lymphome, 8. Auflage 2008, verwiesen wird.

Marginalzonen-B-Zell-Lymphom der Speicheldrüsen (MALT-Typ)

Extranodale Marginalzonen-Lymphome gehen vom erworbenen Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) aus, wobei häufig eine chronische Entzündung (z. B. *Helicobacter pylori*-assoziierte Gastritis) oder eine Autoimmunerkrankung (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis) zugrunde liegen. Marginalzonen-Lymphome der Speicheldrüsen entstehen analog in der überwiegenden Zahl der Fälle auf dem Boden eines langjährig bestehenden Morbus Sjögren (Autoimmunsialadenitis). Bei ausreichend langem Verlauf entwickeln etwa 4–7 % aller Sjögren-Patienten ein malignes Lymphom; das Risiko hierfür ist auf das 44-Fache gesteigert. In 80 % sind Frauen vom 4. bis 7. Lebensjahrzehnt betroffen. Klinisch steht eine symptomarme, meist einseitige Speicheldrüsenvergrößerung im Vordergrund, am häufigsten der Ohrspeicheldrüse.

Histomorphologisch findet sich um die Sjögren-assoziierten lymphoepithelialen Gangläsionen eine manschettenförmige neoplastische Zellproliferation aus zentrozytenähnlichen B-Lymphozyten mit variabler plasmazellulärer Differenzierung. Zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen dienen bei Fehlen spezifischer Marker im Wesentlichen dem Ausschluss anderer Lymphom-Entitäten. Marginalzonen-Lymphome der Speicheldrüsen zeigen einen indolenten klinischen Verlauf mit relativ seltener bzw. später Generalisation. Typisch ist eine Mitbeteiligung verschiedener Speicheldrüsenlokalisationen (sogenanntes „homing“), welche nicht als generalisierte Tumordissemination interpretiert werden sollte. Therapeutisch ist in frühen Stadien zum Teil eine Radiatio ausreichend.

In etwa 10 % der Fälle ist mit einem Übergang in ein blastäres Lymphom zu rechnen. Daneben gibt es auch primär blastäre B-Zell-Lymphome. Die aktuelle WHO-Klassifikation rechnet blastäre Lymphome der Speicheldrüsen unabhängig vom Vorhandensein einer Marginalzonenkomponente zu den großzelligen blastären B-Zell-Lymphomen.

Primär nodale Lymphome können sich bei Manifestation in intraparotidealen Lymphknoten klinisch als

primärer Speicheldrüsentumor darstellen. Histologisch ist in diesen Fällen mit allen Typen nodaler Non-Hodgkin- oder Hodgkin-Lymphome zu rechnen, am häufigsten mit einem follikulären Lymphom.

Weichgewebs- und Knochentumoren (einschließlich Kiefer)

Eine Vielzahl verschiedener Knochen- und Weichgewebstumoren manifestiert sich mit überwiegend geringer Häufigkeit im Kopf-Hals-Bereich. Wegen größerer Häufigkeit im Kopf-Hals-Bereich werden folgende Sarkome speziell besprochen, während im Übrigen auf das Tumormanual Knochentumoren und Weichteilsarkome, 5. Auflage 2011, verwiesen wird.

Rhabdomyosarkom

Zwischen 34 % und 44 % dieses malignen Tumors mit skelettmuskulärer Differenzierung betreffen den Kopf-Hals-Bereich. Sie manifestieren sich meist als schnell wachsende und häufig die Knochenstrukturen infiltrierende Tumoren, bevorzugt in Orbita, Parapharyngealraum und Nasennebenhöhlen. Der embryonale und botryoide Subtyp tritt überwiegend im Kindesalter auf, der alveoläre Subtyp bei Adoleszenten und der seltene pleomorphe Subtyp meist bei Erwachsenen. Etwa 80 % aller Rhabdomyosarkome des Kopf-Hals-Bereichs umfassen den embryonalen und botryoiden Typ. Histologisch sind Rhabdomyosarkome mit Ausnahme des pleomorphen Typs charakterisiert als zellreiche Tumoren mit kleinen, rundlichen Zellen mit hyperchromatischen Kernen und hoher mitotischer Aktivität. Eine Skelettmuskeldifferenzierung ist in Routinefärbungen nur in einem Teil der Fälle nachweisbar.

Zur sicheren Abgrenzung innerhalb der Tumorgruppe „klein, blau und rund“ (unter anderem von malignem Lymphom, olfaktorischem Neuroblastom, undifferenziertem Karzinom, malignem Melanom etc.) sind immunhistochemische Untersuchungen erforderlich. Mit multimodaler Therapie (Chirurgie, Radiatio und Chemotherapie) konnten die Überlebensraten deutlich verbessert werden (siehe Kapitel Kindliche Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich).

Olfaktorisches Neuroblastom (früher: Ästhesioneuroblastom)

Das olfaktorische Neuroblastom ist ein seltener neuroendokriner maligner Tumor, der von der olfaktorischen Schleimhaut ausgeht und sich im Bereich der Nasennebenhöhlen bzw. der vorderen Schädelbasis manifestiert. Die zweigipflige Altersverteilung zeigt ein gehäuftes Auftreten um das 15. und 55. Lebensjahr. Klinisch stehen Nasenatmungsbehinderung, Anosmie, seltener Sehstörungen oder Kopfschmerzen im Vordergrund. Histologisch dominieren Tumorzellen mit kleinen, hyperchromatischen Kernen und fokaler neurofibrillärer Matrix. Wie beim Rhabdomyosarkom sind zur sicheren Abgrenzung von anderen „kleinen, blauen und runden Tumoren“ grundsätzlich immunhistochemische Untersuchungen nötig. Mit allerdings nicht immer möglicher kompletter chirurgischer Resektion sowie zusätzlicher Radiatio und/oder Chemotherapie werden 10-Jahres-Überlebensraten von bis zu 71 % berichtet. Häufigste Todesursache ist ein Lokalrezidiv mit Einbruch in die vordere Schädelgrube.

Maligne Tumoren der äußeren Haut

Bezüglich maligner Melanome der Gesichtshaut (einschließlich der Schleimhautmelanome) siehe Tumormanual Maligne Melanome, 6. Auflage 2011. Bezüglich maligner epidermaler Tumoren der äußeren Haut von Gesicht und Hals siehe Kapitel Tumoren der Gesichtshaut und der Ohrmuschel.

Metastasen anderer Primärtumoren

Hämatogene Metastasen im Weichgewebe des Kopf-Hals-Bereichs sind selten. Mit abnehmender Häufigkeit ist mit hämatogenen Metastasen durch Primärtumoren der Lunge, Mamma und Prostata sowie durch ein malignes Melanom zu rechnen. Besondere Beachtung verdienen daneben seltene synchrone oder metachrone Metastasen von Nierenzellkarzinomen. Metastasen eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms sind differenzialdiagnostisch von einem Azinuszellkarzinom der Speicheldrüsen bzw. von einem follikulären Schilddrüsenkarzinom (bzw. dessen Metastasen) abzugrenzen (klinische Hinweise sind wichtig für die pathohistologische Diagnostik).

Der klinische Begriff CUP (cancer of unknown primary) beschreibt das Vorliegen von (Lymphknoten-)Metastasen bei unbekanntem Primärtumor. Bei plattenepithelialer Differenzierung einer Lymphknotenmetastase im Kopf-Hals-Bereich kommen in erster Linie Primärtumoren des oberen Aerodigestivtrakts infrage. Bei Lymphknotenmetastasen eines undifferenzierten Karzinoms liegt mit erhöhter Wahrscheinlichkeit ein undifferenziertes (lymphoepitheliales) Karzinom des Nasopharynx, der Tonsillen oder des Zungengrunds zugrunde (siehe Kapitel Oropharynx, Nasopharynx und Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor). Bei der diagnostischen Tonsillektomie bei CUP ist ein Hinweis an den Pathologen wichtig, da hier eine intensivierte Materialaufarbeitung in Stufenschnitten erforderlich ist, denn die entsprechenden Primärkarzinome können sehr klein und klinisch okkult sein.

Eine besondere Situation ergibt sich bei der relativ häufigen Konstellation einer metastatischen Infiltration in intraparotideale Lymphknoten. Hier kann bei nicht bekanntem bzw. dem Pathologen nicht mitgeteiltem anderweitigem Primärtumor die Gefahr einer Fehlinterpretation als primäres Karzinom der Ohrspeicheldrüse resultieren.

Literatur

- 1 Cawson RA, Binnie WH, Speight PM et al (1998) Lucas's Pathology of tumors of the oral tissues. Churchill Livingstone
- 2 Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al (2001) Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization of Tumours. IARC Press, Lyon
- 3 Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF (2000) Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 26. Armed Forces Institute of Pathology, Washington
- 4 Barnes L, Eveson JW, Reichart P et al (2005) Head and neck tumours. Pathology & genetics. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon
- 5 Soames JV, Southam JC (1993) Oral pathology. Second edition. Oxford University Press, Oxford
- 6 Fletcher DM, Krishnan U, Mertens F (2002) Tumours of soft tissue and bone. Pathology & genetics. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon
- 7 Sobin LH, Wittekind C (2009) TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh edition, John Wiley & Sons, New York
- 8 Mollenhauer M, Assmann G, Zengel P et al (2014) HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome. Aktueller Stand und Verhältnis zum Karzinom unbekannter Herkunft. Pathologe 35: 127–142
- 9 Zengel P, Assmann G, Mollenhauer M et al (2012) Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity. Virchows Arch 461: 283–290