Separatdruck aus: Schweiz. Mschr. Zahnheilk. *87*: 1181, 1977

Aus der Abteilung für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und Kieferchirurgie (Vorstand: Prof. Dr. med. H. Obwegeser) des Zahnärztlichen Institutes der Universität Zürich

Zur Wahl der Therapie der Präkanzerosen und Malignome im Kiefer-Gesichts-Bereich: Chirurgie, Radiotherapie, Chemotherapie, Immunotherapie?*

H. F. Sailer

1. *Einleitung*

Die Überlebensrate nach 2 Jahren bei unbehandelten Mundhöhlen-Karzinomen beträgt 10%, bei Rectum-Karzinomen 20%, bei Mamma-Karzinomen 53% (*Spiessl*, 1966). Das bedeutet, dass das Karzinom, der häufigste maligne Tumor in unserem Arbeitsgebiet, zu den bösartigsten im menschlichen Körper überhaupt gehört. Entscheidend ist daher die Überwachung der Präkanzerosen, eine frühe Diagnose bei Malignität und sachgerechte Behandlung.

2. *Behandlung der ex- und enoralen Präkanzerosen*

Bei den ex- und enoralen Präkanzerosen ist die Wahl der Therapie klar: Bei kleinflächigen Herden wird im Gesunden exzidiert, bei grossflächigen oder polytopen dürfte die Kryochirurgie unter Verwendung von flüssigem Stickstoff die Methode der Wahl sein (*Gage* et al., 1965; *Poswillo*, 1971; *Leopard* und *Poswillo*, 1974; *Hausamen*, 1975). Die Vorteile der Kryochirurgie bestehen in einer geringen und weichen Narbenbildung (*Cooper* et al., 1965), da der Kryo-Effekt auf das Epithel begrenzt ist, während vom intakten submukösen Gewebe die sekundäre Epithelisierung erfolgen kann. Ein weiterer Vorteil ist, dass, bedingt durch den thrombotischen Verschluss von Arteriolen und Kapillaren, kein Blutverlust auftritt. Die Nachteile der Methode bestehen in der geringen Tiefenwirkung. Daher gehören in die Tiefe invasive Prozesse nicht zur Indikation der Kryochirurgie.
Enoral finden geschlossene Kryo-Ansätze, exoral offene Verwendung. Eine exakte Applikation ist möglich.

* Vortrag an der Jahresversammlung der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie und Mundkrankheiten. Zürich, 24. Januar 1976.

3. *Behandlung der malignen oralen Tumoren*

Der Kieferchirurg wird häufig mit dem Plattenepithelkarzinom, dem mit 90% häufigsten Malignom der Mundhöhle, konfrontiert.

Die 5-Jahres-Heilungsraten (Tab. I), die in den Statistiken bekannter Zentren angegeben werden (*Martin* und *Sugarbaker*, 1940; *Martin*, 1948; *Berven*, 1950; *Ledlie* und *Harmer*, 1950; *Lane*, 1953; *Richards* und *Ash*, 1959; *Spiessl*, 1966), liegen bei meist kombiniert chirurgisch-radiologischer Behandlung bei 30%, d.h. auf einen Heilerfolg entfällt zweimal ein Exitus. Ausnahmen sind das Mundbodenkarzinom mit einer niedrigeren 5-Jahres-Überlebensrate von 11–21% (*Lane*, 1953) sowie die Karzinome des unbezahnten Alveolarfortsatzes, die mit etwa 50% (*Spiessl*, 1966) eine günstigere Prognose aufweisen. In Tabelle I sind allerdings alle Tumorstadien subsummiert. Die unbefriedigenden Gesamtergebnisse gehen zu Lasten der fortgeschrittenen Stadien III und IV. Im Stadium I lässt sich ein Karzinom der Mundhöhle mit hoher Sicherheit durch chirurgische und – bei günstiger Lokalisation – durch radiologische Massnahmen heilen. Jedoch lässt sich eine Strahlenschädigung der umliegenden Gewebe, besonders des Knochens, nicht mit Sicherheit vermeiden (Abb. 1 und 2).

Die Behandlung eines malignen Tumors muss *individuell* erfolgen; sie ist abhängig von der Lokalisation (Abb. 3) mit ihren speziellen Ausbreitungsmöglichkeiten, von der Tumorart und -grösse sowie der Metastasierungsrate; letztere hängt wieder eng mit der Lokalisation und der Art des Tumors zusammen. Im folgenden sollen kurz die im *Einzelfall zu modifizierenden Behandlungsschemata* für einige wichtige Tumorlokalisationen angegeben werden.

3.1 *Behandlung der Karzinome des unteren Alveolarfortsatzes*

Schon bei den auf die Gingiva und die Mukosa beschränkten Tumoren der Kategorie T1 (also bei Tumorgrösse bis 2 cm in der grössten Ausdehnung laut U.I.C.C. 1974) muss bereits Knochen mitentfernt werden. Bei Knochenbeteiligung selbst kommt praktisch immer eine chirurgische Intervention in Frage, kaum jedoch eine alleinige Radiotherapie. Dasselbe gilt für die Behandlung der Lymphknotenmetastasen. Bei den Tumorkategorien T2 und T3 besteht die Therapie meistens in einem

Tab. 1 5-Jahres-Heilungen bei einigen Mundhöhlenkarzinomen in Abhängigkeit von der Lokalisation

Tumorart	5-Jahres-Überlebenszeit (%)
Alveolarfortsatz UK: bezahnt	27–38%
unbezahnt	51%
Alveolarfortsatz OK: bezahnt	25–40%
unbezahnt	52%
Zungenkörper	30–40%
Mundboden	11–21%
Wangenschleimhaut	40%



Abb. 1 Starke Strahlenreaktion der Haut bei Bestrahlung nach vorgängiger Unterkieferresektion und Neck dissection wegen Karzinoms des Alveolarfortsatzes

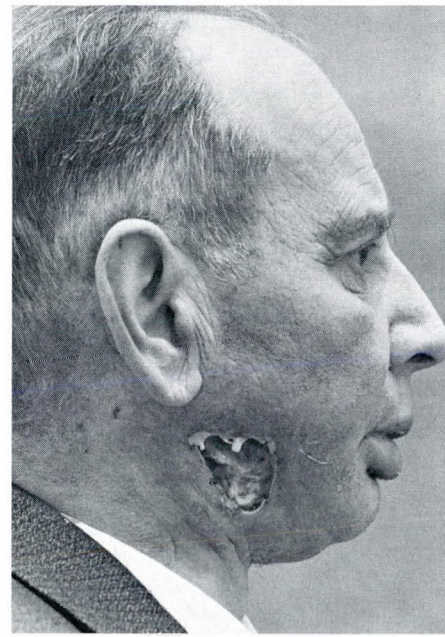


Abb. 2 Perforierende Strahlenläsion nach Bestrahlung der Wange; schwere Osteoradionekrose

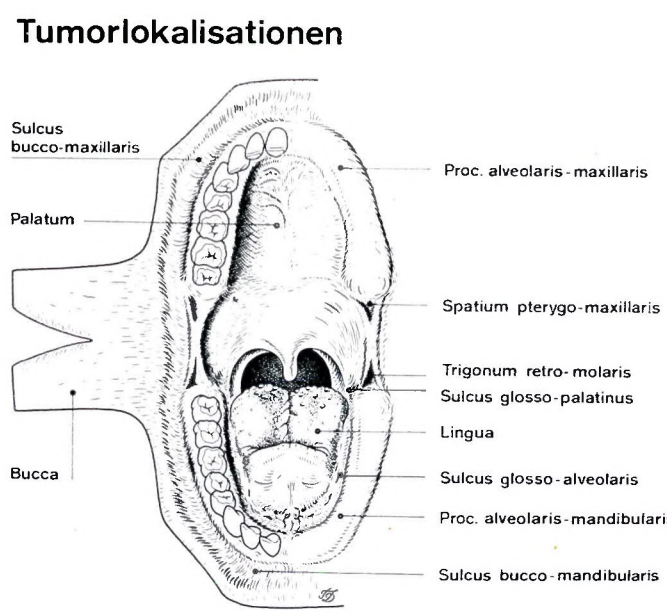


Abb. 3 Schematischer Überblick über die Mundhöhle

kombiniert chirurgisch-radiologischen Vorgehen. Eine Ausräumung der Lymphknotenstationen des Halses muss bei diesen fortgeschrittenen Fällen fast immer erfolgen, da die regionär metastatische Ausbreitung statistisch zwischen 34 und 65% (*Duffy*, 1940; *Taylor* und *Nathanson*, 1942) liegt. Sind bereits Fernmetastasen vorhanden, kommt zusätzlich eine chemotherapeutische Behandlung in Frage.

3.2 *Behandlung der Karzinome des oberen Alveolarfortsatzes*

Bei Tumorkategorie T1 gehen wir ausschliesslich chirurgisch vor und rein von enoral. Bei fortgeschrittener Ausdehnung kommt eine kombinierte Therapie von Chirurgie und Strahlenbehandlung in Frage. Bei letzteren Fällen verwenden wir die äussere Schnittführung nach *Weber* bis zum medianen Augenwinkel. Eine allfällige

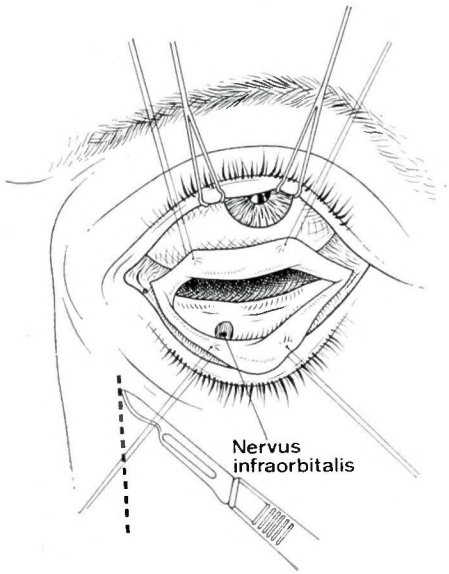


Abb. 4 Transkonjunktivaler Zugang zum Orbitaboden, von vorn gesehen. Mit dem Messer ist die Schnittführung nach *Weber* angedeutet

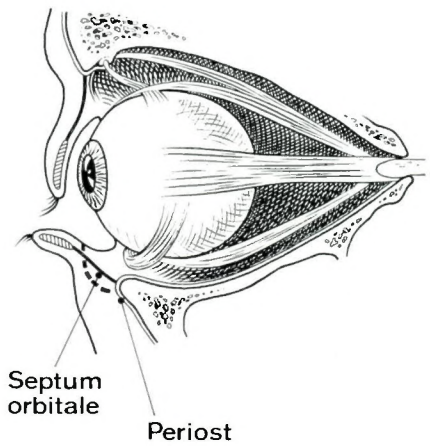


Abb. 5 Der transkonjunktivale Zugang zum Orbitaboden, von der Seite gesehen

Orbitaboden-Resektion kann (Abb. 4 und 5) auf Vorschlag *Obwegesers* (1975) von einem transkonjunktivalen Schnitt (*Tessier*, 1973), den wir sonst zur Orbitaboden-Rekonstruktion verwenden, ausgeführt werden. Wir vermeiden oder mildern hierdurch die oft monatelang hindurch bestehenden Lidödeme, die die infraorbitale Schnittführung nach *Dieffenbach* mit sich bringt. Die Metastasierungsrate in die regionären Lymphbahnen liegt mit 27–55% (*Duffy*, 1940; *Taylor* und *Nathanson*, 1942; *Spiessl*, 1966) deutlich niedriger als bei Lokalisationen im Unterkieferbereich. Das Prinzip der En-bloc-Resektion kann bei Oberkieferkarzinomen nicht

eingehalten werden: Zuerst werden die Lymphbahnstationen im seitlichen Halsbereich ausgeräumt, und dann wird der Oberkiefer samt Karzinom reseziert.
Auch palliative Massnahmen, seien es chirurgische, radiologische oder chemotherapeutische, scheinen uns bei fortgeschrittenen Stadien gerechtfertigt: Sie verhindern oft den Tumorzerfall, führen zu Teilremissionen und lindern damit das Leiden des Patienten erheblich. Einen Patienten mit inoperablem Oberkieferkarzinom zeigen die Abbildungen 6 und 7. Der Patient wurde prä- und postoperativ bestrahlt. Die Überlebenszeit betrug 4 Jahre 10 Monate.

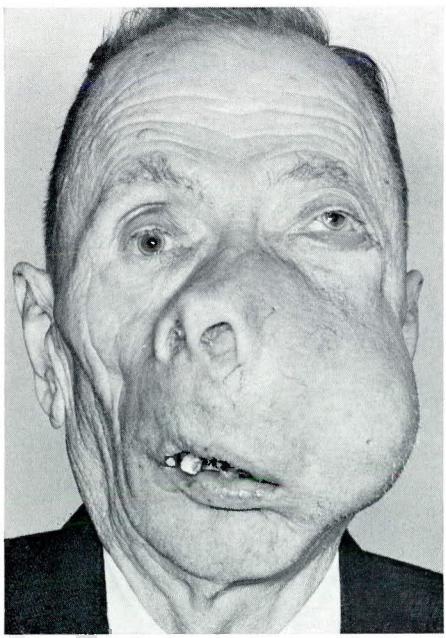


Abb. 6 Patient mit faustgrossem inoperablem Oberkieferkarzinom

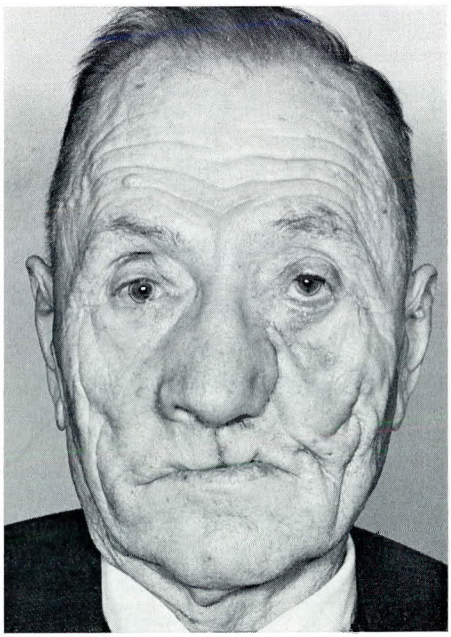


Abb. 7 Postoperativer Zustand nach durchgeführter Vor- und Nachbestrahlung. Überlebenszeit 4 Jahre 10 Monate

3.3 *Behandlung der Mundbodenkarzinome*

Die bösartigsten Karzinome der Mundhöhle sind neben denen der Zunge die des Mundbodens. Laut Statistik erfolgt in 63–70% (*Taylor* und *Nathanson*, 1942; *Sharp*, *Bullock* und *Hazlet*, 1956; *Spiessl*, 1966) die Metastasierung in die regionären Lymphknoten auch schon bei früherem Stadium. Die Prognose verschlechtert sich, je weiter dorsal der Tumor lokalisiert ist. Die gefährlichste Lokalisation ist die im Sulcus glossopalatinus, von wo die Ausbreitung in den Parapharyngealraum und ins Trigonum caroticum erfolgen kann.

Die Therapie muss diese pathomorphologischen Gegebenheiten und statistischen Ergebnisse durch erhöhte Radikalität berücksichtigen: Schon bei Kategorie T1 führen wir im vorderen Abschnitt zusätzlich zur Tumorentfernung entsprechend dem Vorschlag von *Obwegeser* (1974) die linguale Dekortikation durch, im postkaninen Abschnitt mit gleichzeitiger Ausräumung der Submandibularloge. Bei Kategorie T2 erfolgt linguale Dekortikation oder Segmentresektion mit Neck dissection und Nachbestrahlung. Bei Kategorie T3 im distalen Abschnitt kommt eine Vorbestrahlung in Frage, im Sulcus glossopalatinus eventuell die ausschliessliche Radiotherapie. Einen Patienten mit Mundbodenkarzinom im präkaninen Abschnitt mit Knochenbeteiligung, aber ohne tastbare Lymphdrüsen, zeigen die Abbildungen 8–11. Der Patient überlebte 4 Jahre 6 Monate.

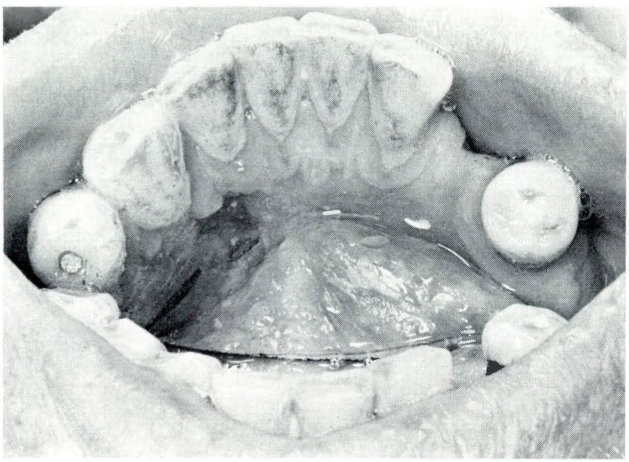


Abb. 8 Spiegelaufnahme des Mundbodens im vorderen Abschnitt von der Grösse 2 × 1 cm mit Infiltration des Alveolarfortsatzes

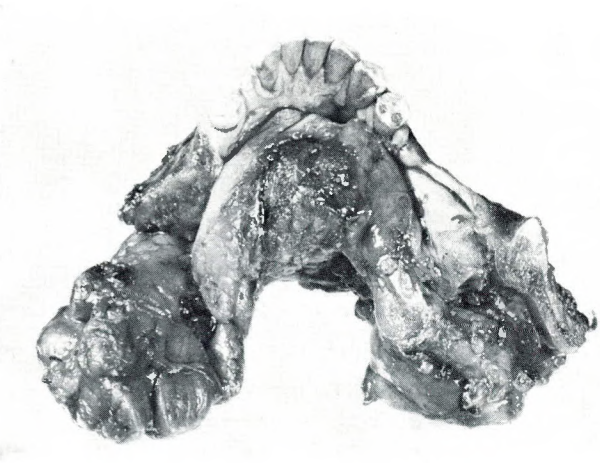


Abb. 9 En-bloc-Unterkieferresektat von 44 bis 37 einschliesslich Mundboden und regionärer Lymphbahnen



Abb. 10 Postoperativer Zustand des Patienten en face



Abb. 11 Postoperativer Zustand des Patienten im Profil

3.4 *Die Behandlung des Zungenkarzinoms*

Das Zungenkarzinom gehört zu den häufigsten Mundhöhlenkarzinomen (40% Häufigkeit nach *Wookey* et al., 1951; 70% nach *Jacobsson*, 1948). Die Prädilektionsstelle mit 50–70% (*Gibbel* et al., 1949; *Catlin*, 1958) ist der Zungenrand. Karzinome der vorderen zwei Drittel der Zunge metastasieren zu rund 40%, die des hinteren Drittels zu 70% (*Shedd* et al., 1958). Relativ häufig treten Lymphknoten nach der Behandlung des Primärtumors auf. Die Prognose ist dann bedeutend schlechter.

Bei Tumoren der Kategorie T 1 ist die Keilexzision oder alleinige Bestrahlung in gleicher Weise erfolgreich. Grössere Tumoren sollten primär bestrahlt werden. Bei Knochenbeteiligung muss eine Kombinationstherapie erfolgen.

3.5 *Behandlung der Karzinome der Wangenschleimhaut*

Die Karzinome der Wangenschleimhaut sind mit 43% 5-Jahres-Heilungen (*Richards* und *Ash*, 1959) die prognostisch günstigsten im Mundhöhlenbereich. Die Tumoren der Kategorie T1 können mit gleich guten Ergebnissen exzidiert oder bestrahlt werden. Bei der Kategorie T2 steht die ausschliessliche Strahlenbehandlung eher im Vordergrund. Bei Knochenbeteiligung ist uns die kombinierte Behandlung im Sinne einer präoperativen Vorbestrahlung die Methode der Wahl.

3.6 *Behandlung der malignen Sulcustumoren*

Eine ähnlich schlechte Prognose wie die Oropharynxtumoren haben die des Sulcus buccinatorius. Bei Kategorie T 1 führen wir die Resektion der anterioren Hälfte des Ramus, zusammen mit dem Tumor, durch. Bei Kategorie T 2 erfolgen die Ramusresektion sowie Neck dissection und Nachbestrahlung. Tumoren der Kategorie T 3 sollten primär bestrahlt werden.

Die Tumoren im Sulcus bucco-mandibularis und -maxillaris werden im Frühstadium entweder rein chirurgisch oder radiologisch, bei fortgeschrittenem Stadium kombiniert behandelt.

4. *Zur Behandlung der regionären Lymphabflusswege*

Oftmals finden sich bei der Diagnosestellung bereits tastbare Lymphknoten im Halsbereich. Beispielsweise finden sich nach *Batsakis* (1974) wie nach *Habermalz* et al. (1972) bei Karzinomen der Wangenschleimhaut in 20%, bei denen im Bereich des Mundbodens und der vorderen zwei Drittel der Zunge in 30–40% sowie bei denen im Bereich des Trigonum retromolare und des weichen Gaumens in 40–50% der Fälle zervikale Lymphknoten.

Andererseits zeigen Untersuchungen von *Cyall* und *Shetlin* (1952), *Kremen* (1967), *Southwick* et al. (1960), *Sako* et al. (1964), dass bei Fällen ohne tastbaren Lymphknotenbefall und durchgeführter sogenannter elektiver Neck dissection histologisch bei 30–60% der Tumoren im Mundhöhlen- und Oropharynxbereich eine Metastasierung festgestellt werden kann.

Aus dem oben Gesagten ergibt sich: Bei tastbaren zervikalen Lymphknoten muss immer eine Neck dissection durchgeführt werden, am besten im Rahmen einer En-bloc-Resektion. Bei nicht tastbaren zervikalen Lymphknoten sollte ab Tumorkategorie T2 ebenfalls eine prophylaktische bzw. elektive Neck dissection erfolgen. Trotz Entfernung des M.sternocleidomastoideus ist der postoperative Zustand kaum entstellend. Ein gewisser Nachteil der Resektion des Kopfnickermuskels ist die gleichzeitige Durchtrennung des N.accessorius, so dass der Arm der betroffenen Seite oft nicht über die Horizontale gehoben werden kann. Eine Nerventransplantation, wie sie *Hausamen* et al. (1974) vorschlagen, halten auch wir für angezeigt.

5. *Sarkome*

Die Sarkome der Weichteile sind wegen ihrer Radioresistenz eine Domäne der Chirurgie. Statistiken (*Fine*, 1972; *Prittchard* et al., 1974), die allerdings alle anatomischen Lokalisationen umfassen, geben die 5-Jahres-Heilungsrate durch Radikaloperation mit etwa 40% an.

Die 5-Jahres-Heilungen bei Osteosarkomen, die ebenfalls nur gering strahlenempfindlich sind, liegen bei 20% (*McKenna* et al., 1966; *Sweetnam* et al., 1971; *Dahlin* und *Coventry* 1967). Auch eine präoperative Hochvolttherapie (*Lee* et al., 1964)

scheint keine wesentliche Verbesserung der Ergebnisse zu bedingen. Ob durch zusätzliche Chemotherapie die kurativen Ergebnisse gesteigert werden können, bleibt abzuwarten. Das Ewing-Sarkom, das meist bei Jugendlichen auftritt, wird wegen seiner hohen Radiosensibilität für radiokurabel gehalten. Dennoch beträgt nach *Johnson* und *Pomeroy* (1972) die Heilungsrate nur etwa 10%, da eine sehr rasche Metastasierung erfolgt. Probebiopsien sind kontraindiziert. Auch die Reticulosarkome gelten als Domäne der Radiotherapie. Auch hier ist jedoch nach *Esser* et al. (1975) die 5-Jahres-Heilung mit Kombinationstherapie 50% gegenüber 36% bei Monoradiotherapie. Einen Patienten mit osteogenem Sarkom zeigen die Abbildungen 12–14. Es handelte sich um einen faustgrossen Tumor des Unterkiefers, der die Weichteile infiltriert hatte. Nach präoperativer Bestrahlung erfolgte Hemimandibulektomie einschliesslich der Wangenweichteile und En-bloc-Drüsenausräumung. Der Patient überlebte nur 10 Monate.

6. *Zur Chemotherapie maligner Tumoren im Kiefer-Gesichts-Bereich*

Neben der intravenösen und gegebenenfalls auch intramuskulären Applikation können Zytostatika im Kiefer-Gesichts-Bereich besonders wirksam arteriell (*Duff* et al., 1961; *Scheunemann*, 1966) verabreicht werden, indem über die Arteria thyreoidea superior oder retrograd die Arteria temporalis superficialis ein Katheter in die Arteria carotis externa geschoben wird. Alle Äste der Arteria carotis externa, die nicht ins Tumorgebiet führen, sollten unterbunden werden (*Bitter*, 1972). Zur



Abb. 12 23jähriger Patient mit faustgrossem osteogenem Sarkom des Unterkiefers mit Infiltration der Wangenweichteile

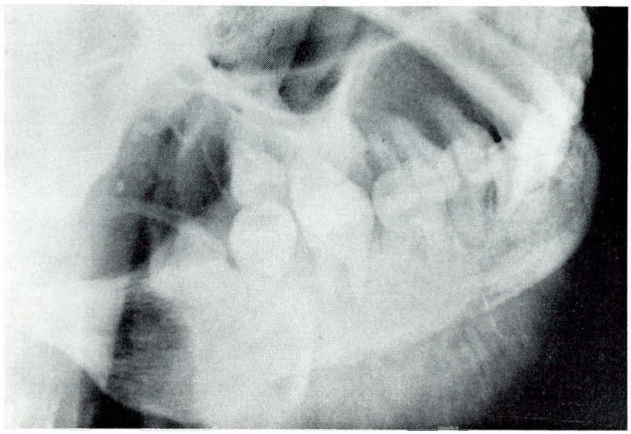


Abb. 13 Röntgenaufnahme der linken Unterkieferseite mit typischem Befund für osteogenes Sarkom

Kontrolle, ob der Tumor im Perfusionsgebiet liegt, können Farbstoffe, z. B. Patentblau-Violett-Lösung, injiziert werden, die die Haut im Versorgungsgebiet der entsprechenden Arterie anfärben.

Aus der Vielzahl vorhandener Zytostatika wollen wir uns in diesem Rahmen nur auf die im Kiefer-Gesichts-Bereich besonders wirkungsvollen, das Methotrexat und das Bleomycin, beschränken. Bei Methotrexat handelt es sich um einen Folsäure-Antagonisten, bei Bleomycin um ein von dem Japaner *Umezawa* 1962 entdecktes zytostatisch wirksames Antibiotikum. Beide Substanzen wirken synergistisch bei ver-

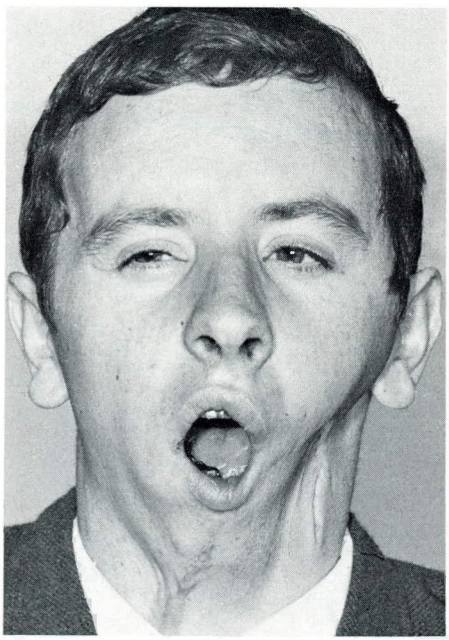


Abb. 14 Postoperativer Zustand nach Hemimandibulektomie samt Wangenweichteilen und zervikaler Abflussbahn und präoperativer Bestrahlung. Überlebenszeit 10 Monate

schiedenen Nebenwirkungen, so dass jedes Zytostatikum in voller Dosierung verabreicht werden kann. Am besten scheinen die verhornenden, mässig differenzierten (*Bitter*, 1973) und gut differenzierten (*Burkhardt* und *Höltje*, 1975) Plattenepithelkarzinome anzusprechen. Die Untersuchungen von *Bitter* (1973) sprechen dafür, dass exophytisch wachsende Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle möglicherweise allein durch die oben beschriebene Kombinationstherapie geheilt werden können.

Meist aber kommt die Chemotherapie zum Zuge, wenn Chirurgie und Radiotherapie versagt haben.

Einen weiteren vielversprechenden Weg eröffnet die Behandlung mit Bleomycin, kombiniert mit Radiotherapie. Über erste Erfahrungen berichten *Wannenmacher* et al. (1975): Bei 11 von 18 inoperablen Karzinomen im Kieferbereich mit regionärer Metastasierung konnte eine 100%ige Remission erzielt werden. Die längste Rezidivfreiheit beträgt bis jetzt 14 Monate. Unter Bleomycin werden die Tumorzellen in einer bestimmten Zellzyklusphase, der G2-Phase, arretiert (*Nagatsu* et al., 1971; *Schumann* und *Göhde*, 1974). In der G2- und der folgenden Mitosephase sind Zellen besonders strahlenempfindlich. *Wannenmacher* et al. (1975) haben im Anschluss an die Bleomycin-Behandlung eine Kobalt-60-Therapie angeschlossen oder am Betatron bestrahlt. Die Behandlung erfolgt zweimal wöchentlich, wird jedoch individuell abgestimmt. Abbildung 15 zeigt die phasenspezifische Wirkung von Chemotherapeutika und Strahlen.

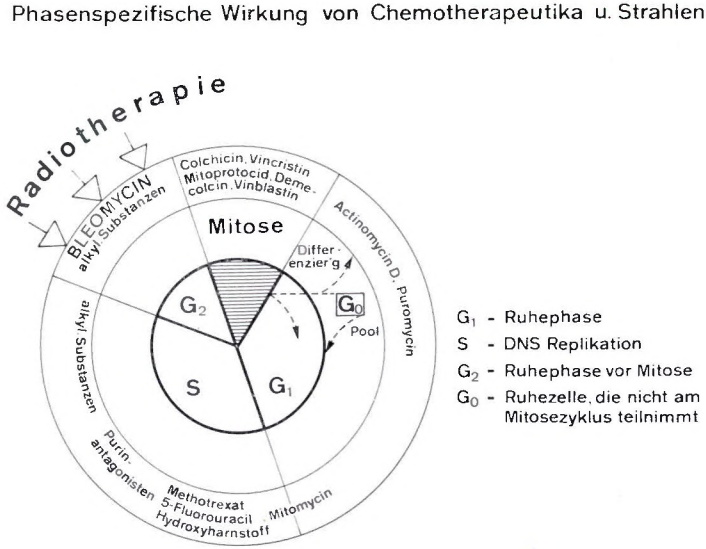


Abb. 15 Phasenspezifische Wirkung einiger Chemotherapeutika. Bleomycin arretiert den Zellzyklus in der G_2-Phase; in dieser und der folgenden Mitosephase sprechen die Zellen besonders auf Bestrahlung an

7. *Immunotherapie*

Der Nachweis von menschlichen Tumorantigenen, eine Voraussetzung einer gezielten Immunotherapie, ist bislang nur bei wenigen Tumoren, nämlich dem Burkitt-Lymphom, dem malignen Melanom, Sarkomen und Tumoren mit fetalen Antigenen, gelungen (*Warnatz*, 1975). Wie In-vitro-Untersuchungen ergaben, kommt der zellbedingten, nicht der humoralen Immunreaktion die wesentliche Bedeutung für die Tumorabwehr zu. Vielmehr scheint es dem Tumor über zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe zu gelingen, inhibierend auf die Effektorlymphozyten, die Träger der spezifischen, zellbedingten Immunreaktion, zu wirken (*Kallis*, 1958; *Baldwin* et al., 1972), und es kommt zu einem Enhancement des Tumorwachstums. Auch durch andere Mechanismen können Tumorzellen der Immunabwehr entgehen, z. B. durch Maskierung antigener Determinanten oder Immunoselektion, d. h. stärker antigene Tumorzellen werden zerstört, schwächer antigene dagegen von der Immunabwehr nicht erkannt (*Currie* und *Bagshawe*, 1968; *Hellström* und *Hellström*, 1969). Generell kommen folgende Möglichkeiten einer Immunotherapie in Frage:

7.1 *Eine aktive, spezifische Immunotherapie*

Sie wird heute am häufigsten versucht. Voraussetzung ist die Immunogenität des Tumors. Das Immunsystem muss intakt sein, weshalb diese Form der Immunotherapie wahrscheinlich bei Tumorkachexie nicht erfolgversprechend ist. Ausserdem sollte die Tumormasse möglichst klein sein. Dies könnte durch eine chirurgische Reduktion erreicht werden. Endgültige Aussagen über den Wert der aktiven Immunotherapie lassen sich noch nicht machen.

7.2 *Die aktive, nicht spezifische Immunotherapie*

Sie wird mit sogenannten Adjuvantien wie BCG (attenuierten Mykobakterien) durchgeführt, wodurch eine Stimulation der zellbedingten Immunreaktion ausgelöst wird. Über Erfolge wurde bei Leukämien im Kindesalter (*Matthé* et al., 1969) und bei malignen Melanomen und seinen Metastasen (*Morton* et al., 1970; *Krementz* et al., 1971) berichtet. Das Auftreten von generalisierter Tuberkulose bei dieser Behandlungsform wurde beschrieben (*Baker* und *Taub*, 1973). Bei Hauttumoren, wie Plattenepithelkarzinomen, Basaliomen, Hautmetastasen des malignen Melanoms, wurden auch Pinselungen mit einem anderen Adjuvans, dem Dinitrochlorbenzol, vorgenommen. Regressionen wurden beschrieben (*Helm* und *Klein*, 1965; *Stjernswärd* und *Levin*, 1971).

7.3 *Der adoptive Transfer von Immunität*

Bei dieser Behandlungsform muss ein Transferfaktor aus Lymphozyten gewonnen werden. Nach Injektion desselben zeigt der Empfänger die zellbedingte Immunabwehr des Spenders. Der Transferfaktor wurde bei Melanomen, Sarkomen und anderem angewendet (*Lawrence*, 1969); Remissionen über längere Zeit konnten erreicht werden.

7.4 *Die prophylaktische Immunotherapie*

Diese ist bei virusbedingten Tumoren möglich. Beim Menschen käme hier das Burkittlymphom in Frage, das von einem speziellen Herpesvirus hervorgerufen werden kann. Eine Immunoprophylaxe, wie sie z. B. bei Mareks Disease bei Hühnern durch attenuierte Viren gelang, scheint beim Burkittlymphom noch nicht zu bestehen.

7.5 *Passive Immunisierung*

Die Versuche, durch passive Immunisierung, also mit Antiseren, eine Tumorregression zu ermöglichen, sind bis jetzt praktisch ineffektiv (*Horn* und *Horn*, 1971).

8. *Folgerungen*

Wenn man die Literatur, die sich mit den Behandlungsmöglichkeiten der Malignome befasst, überblickt, zeigt sich, dass die Wahl der Therapie weitgehend von der Erfahrung der Behandler abhängt. Mit wenigen Ausnahmen besteht keine Therapie der Wahl bei den einzelnen Malignomen und ihren Lokalisationen. In allen Behandlungszentren – auch in der Zürcher Kieferklinik – wird der Behandlungsplan für den einzelnen Tumorpatienten in Zusammenarbeit mit Radio- und Chemotherapeuten aufgestellt. Zusammenfassend und prospektiv lässt sich sagen, dass eine Besserung der Ergebnisse durch chirurgische Massnahmen, die noch immer das Gros der Behandlung der malignen Tumoren im Kiefer-Gesichts-Bereich darstellen, kaum noch erreichbar ist. Es sei denn, die Radikalität gehe auf Kosten eines lebenswerten postoperativen Zustandes. Auf dem Gebiet der Strahlentherapie sind noch Fortschritte zu erwarten: Zwar ist eine Erhöhung der Strahlendosis aus Toleranzgründen nicht mehr möglich, doch kann durch neue Strahlenarten wie negative π-Mesonen oder schnelle Neutronen – letztere bereits in der klinischen Erprobung – möglicherweise eine Verbesserung der Heilungsraten erreicht werden. Die besten Aussichten auf dem Gebiet der Strahlenbehandlung dürfte jedoch die Steigerung der Strahlensensibilität durch Änderung des biochemischen bzw. physikalischen Milieus, z. B. durch Erhöhung der Sauerstoffspannung im Tumorbereich, liefern: Gelingt es nämlich, die Sauerstoffspannung in der tumorbefallenen Gegend zu erhöhen, so bedeutet dies eine Steigerung der Strahlenempfindlichkeit der Tumorzellen, ein Phänomen, das bis jetzt nicht erklärt werden konnte; der biochemische Weg besteht, wie beschrieben, in der Blockade der Tumorzellen in einer Phase des Zellzyklus, in dem die Zelle besonders strahlenempfindlich ist.

Die Chemotherapie hat inzwischen einen festen Platz in der Behandlung der malignen Tumoren im Kiefer-Gesichts-Bereich eingenommen. Die bestehenden Behandlungsschemata können eventuell noch effektiver gehandhabt werden. Probleme ergeben sich allerdings daraus, dass die Dauer des Zellzyklus und seiner Einzelphasen für die meisten Tumoren nicht genau bekannt ist (*Müller* und *Gattiker*, 1975). Demgegenüber befindet sich die Immunotherapie maligner Tumoren mit Aus-

nahme der Behandlung der Leukosen noch in einem experimentellen Stadium. Erfolge verspricht man sich in erster Linie von einer Erhöhung der Immunogenität der Tumorzellen und von maximaler Steigerung der Immunabwehr.

Zusammenfassung

Es wird versucht, einen kurzen Überblick über den derzeitigen Stand der Behandlung der Präkanzerosen und malignen Tumoren im Kiefer-Gesichts-Bereich zu geben. Im Vordergrund der Behandlung der malignen Tumoren steht die Kombination von Chirurgie und Radiotherapie. Neue Aspekte scheinen sich auf dem Gebiete der Strahlenbehandlung sowie der Kombination der Strahlen- und Chemotherapie zu ergeben. Neben den klassischen Methoden Chirurgie und Radiotherapie hat die Chemotherapie einen festen Platz bei der Behandlung maligner Tumoren eingenommen. Die Immunotherapie bösartiger Geschwülste befindet sich, von einigen Ausnahmen abgesehen, noch im experimentellen Stadium.

Summary

A review is given of the present treatment of precancerosis and malignancies in the maxillofacial region. Surgery and radiotherapy are the predominant therapies, but new aspects are developing in their combination, and added to it, chemotherapy. Chemotherapy has acquired an important position in the treatment of malignancies. Immunotherapy of malignant tumors is still in an experimental stage. RHB

Résumé

Dans ce travail est présenté un bref aperçu à propos de l'état actuel de nos connaissances en matière de traitement des précancéroses et des néoplasies malignes de la région maxillo-faciale. Ce traitement consiste principalement en la combinaison de la chirurgie et de la radiothérapie. De nouvelles perspectives résident dans l'association de cette dernière avec la chimiothérapie. Quant à l'immunothérapie, elle se trouve présentement, à quelques exceptions près, encore au stade expérimental. A.-J.H.

Literatur

Baker, M.A. / Taub, R.N.: Immunotherapy of human cancer. Progr.Allergy. *17:* 227, 1973. – *Baldwin, R.W. / Price, M.R. / Robins, R.A.:* Blocking of lymphocyte-mediated cytotoxicity for rat hepatoma cells by Tumour-specific antigen-antibody complexes. Nature New Biol. *238:* 185, 1972. – *Batsakis, J.G.:* Tumours of the head and neck. Clinical and pathological considerations. Williams and Wilkins, Baltimore 1974. – *Berven, E.:* End results of treatment of cancer of the tongue. Amer.J.Roentgenol. *63:* 712, 1950. – *Bitter, K.:* Pharmakokinetische Untersuchungen zur intraarteriellen Applikation von Methotrexat im Kiefer-Gesichts-Bereich. Öst.Z.Stomatol. *7:* 262, 1972. – *Bitter, K.:* Relations between histology, TNM-category and results of treatment with Metrotrexate-Bleomycin-combination in squamous cell carcinomas of the oral cavity. J.max.-fac. Surg. *1:* 113, 1973. – *Burkhardt, A. / Höltje, W.-J.:* The effects of intra-arterial Bleomycin therapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity. J.max.-fac.Surg. *3:* 217, 1975. – *Catlin, D.:* Cancer of the tongue. N.Y.St.J.Med. *58:* 2703, 1958. Zit. n. *B. Spiessl:* Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Thieme, Stuttgart 1966. – *Cooper, J.S. / Gionio, G. / Terry, R.:* The cryogenic lesion. Confin.neurol. (Basel) *26:* 161, 1965. – *Curry, G.A. / Bagshawe, K.D.:* The role of sialic acid in antigenic expression. Further studies of the Landshutz ascites tumour. Brit.J.Cancer *22:* 843, 1968. – *Cyall, D. / Shetlin, C.F.:* Cancer of the tongue. Amer.J.Surg. *135:* 489, 1952. *Dahlin, C.D. / Coventry, M.B.:* Osteogenic sarcoma—a study of 600 cases. J.Bone J.Surg. *49:* 101, 1967. – *Duff, J.K. / Sullivan, R.D. / Miller, E. / Ulm, A.H. / Clarkson, B.D. / Clifford, P.:* Antimetabolite-metabolite cancer chemotherapy using continuous intraarterial methotrexate with intermittent intramuscular citrovorum factor. Cancer, N.Y. *14:* 744, 1961. – *Duffy, J.J.:* Treat-

ment of cervical nodes in intraoral cancer. Surg.Gynec.Obstet. *71:* 664, 1940. – *Esser, E. / Wannenmacher, M. / Becker, R.:* Ergebnisse der Therapie des Retothelsarkoms bei 90 Patienten. Vortrag, geh. an der 25.Jahrestag. d.Dtsch.Ges. Mund-, Kiefer- u. Gesichtschirurgie Hamburg 1975. – *Fine, G.:* Soft tissue sarcomas. In: 7th Nat.Canc.Conf.Proc., Lippincott 1972. – *Gage, A.A. / Koepf, S. / Wehrle, D. / Emmings, F.:* Cryotherapy for cancer of the lip and oral cavity. Cancer (Philad.) *18:* 1646, 1965. – *Gibbel, M.J. / Cross, J.H. / Ariel, J.M.:* Cancer of the tongue. A review of 330 cases. Cancer *2:* 411, 1949. – *Habermalz, H. / Gerstenberg, E. / Kuckuck, A. / Ernst, H.:* Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor: Ausgangsart, Therapie, Prognose, Strahlentherapie *144:* 267, 1972. – *Hausamen, J.-E. / Samii, M. / Schmidseder, R.:* Indication and technique for the reconstruction of nerve defects in head and neck. J.max.-fac. Surg. *2:* 159, 1974.

Hausamen, J.-E.: The basis, technique and indication for cryosurgery in tumours of the oral cavity and face. J.max.-fac.Surg. *3:* 41, 1975. – *Hellström, K.E. / Hellström, J.:* Cellular immunity against tumour antigens. Adv.Cancer Res. *12:* 167, 1969. – *Helm, F. / Klein, E.:* Effects of allergic contact dermatitis on basal cell epitheliomas. Arch.Derm. *91:* 142, 1965. – *Horn, L. / Horn, H.L.:* An immunological approach to the therapy of cancer. Lancet *II:* 466, 1971. – *Jacobsson, F.:* Carcinoma of the tongue. A clinical study of 277 cases treated at Radiumhemmet 1931–1942. Acta Radiol.Suppl. *68:* 9, 1948. – *Johnson, R.E. / Pomeroy, Th.C.:* Integrated therapy for Ewing's sarcoma. Amer.J.Roentgenol. *114:* 532, 1972. – *Kaliss, N.:* Immunological enhancement of tumour homografts in mice. A Review. Cancer Res. *18:* 992, 1958. – *Kremen, A.J.:* The case for elective neck dissection. In: J. Cauley: Cancer of the head and neck. Butterworth, Washington 1967. – *Krementz, E.T. / Samuels, M.S. / Wallace, J.H. / Benes, E.N.:* Clinical experiences in immunotherapy of cancer. Surg.Gynec.Obstet. *133:* 209, 1971. – *Lane, S.L.:* Oral cancer. Oral Surg. *6:* 258, 1953.

Lawrence, H.S.: Transfer factor. Adv.Immunol. *11:* 195, 1969. – *Ledlie, E.M. / Harmer, M.W.:* Cancer of the mouth. A report of 800 cases. Brit.J.Cancer *4:* 6, 1950. – *Lee, E.St. / Mackenzie, D.H.:* Osteosarcoma. A study of the value of preoperative megavoltage radiotherapy. Brit.J.Surg. *51:* 252, 1964. – *Leopard, P.J. / Poswillo, D.E.:* Practical cryosurgery of oral lesions. Brit.dent.J. *136:* 185, 1974. – *Martin, H.E.:* Cancer of the head and neck. J.Amer.med.Ass. *137:* 1306, 1948. – *Martin, H.E. / Sugarbaker, E.L.:* Cancer of the floor of the mouth. Surg.Gynec.Obstet. *71:* 347, 1940. – *Mathé, G. / Amiel, J.C. / Schwarzenberg, L. / Schneider, M. / Cattan, A. / Schlumberger, J.R. / Hayat, M. / De Bassal, F.:* Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Lancet *1:* 697, 1969. – *McKenna, R.J. / Schwinn, Ch.P. / Soong, K.Y. / Higinbotham, N.L.:* Sarcomata of the osteogenic series. An analysis of 552 cases. J.Bone Jt Surg. *48:* 1, 1966. – *Morton, D.L. / Eilber, F.R. / Malmgren, R.A. / Wood, W.:* Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. Surgery *68:* 158, 1970. – *Müller, E. / Gattiker, H.:* Möglichkeiten und Grenzen der internistischen Tumortherapie. Therapiewoche *25:* 738, 1975. *Nagatsu, M. / Okagaki, T. / Richart, R.M. / Lambert, A.:* Effects of bleomycin on nuclear DNA in transplantable VX-2 carcinoma of rabbits. J.Cancer Res. *31:* 992, 1971. – *Obwegeser, H.:* Persönliche Mitteilung 1974. – *Obwegeser, H.:* Persönliche Mitteilung 1975. – *Poswillo, D.E.:* Cryosurgery and electrosurgery compared in the treatment of experimentally induced oral carcinoma. Brit. dent.J. *131:* 347, 1971. – *Pritchard, D.J. / Soule, E.H. / Taylor, W.F. / Ivins, J.C.:* Fibrosarcoma— A clinicopathologic and statistical study of 199 tumours of the soft tissues of the extremities and trunk. Cancer *33:* 888, 1974. – *Richards, G.E. / Ash, C.L.:* Radiation therapy of carcinoma of the buccal mucosa (cheek). In: *Pack, G.T. / Ariel, J.M.:* Treatment of cancer and allied diseases. P.B. Hoeber, New York 1959. – *Sako, K. / Pradiev, R.M. / Marchetta, F.C.:* Fallibility of palpation in the diagnosis of metastasis to cervical nodes. Surg.Gynec.Obstet. *118:* 989, 1964. – *Scheunemann, H.:* Experimentelle und klinische Untersuchungen zur intraarteriellen Chemotherapie inoperabler maligner Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich. Hanser, München 1966. – *Schumann, J. / Göhde, W.:* Die zellkinetische Wirkung von Bleomycin auf das Ehrlich-Karzinom der Maus. Strahlentherapie *147:* 298, 1974. – *Sharp, G.S. / Bullock, W.K. / Hazlet, J.W.:* Oral cancer and tumours of the jaws. McGraw Hill, New York, 1956.

Shedd, D.F. / Schmidt, N.L. / Chang, C.H.: A surgery of tongue cancer over a fifteen year period in a General Hospital. Surg.Gynec.Obstet. *106:* 15, 1958. – *Southwick, H. / Slaughter, D.P. / Trevino, E.T.:* Elective neck dissection for intraoral cancer. Arch.Surg. (Chicago) *80:* 905, 1960. –

Spiessl, B.: Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Grundlagen der Behandlung. Thieme, Stuttgart 1966. – *Stjenswärd, J. / Levin, A.:* Delayed hypersensitivity-induced regression of human neoplasmas. Cancer *28:* 628, 1971. – *Sweetnam, R. / Knowelden, J. / Seddon, H.:* Bone sarcoma: Treatment by irradiation, amputation or a combination. Brit.med.J. *2:* 363, 1971. – *Taylor, G.W. / Nathanson, J.T.:* Lymphnode Metastases. Oxford University Press, New York 1942. – *Tessier, P.:* The conjunctival approach to the orbital floor and maxilla in congenital malformation and trauma. J.max.-fac.Surg. *1:* 3, 1973. – *U.I.C.C.* (Union internationale contre le cancer): TNM classification of malignant tumours. Geneva 1974. – *Umezawa, H.:* Zit. nach: Prospekt der Fa. H. Mack, Illertissen/Bayern: Bleomycin. – *Wannenmacher, M. / Esser, E. / Schumann, J.:* Erste klinische Ergebnisse der Strahlenbehandlung nach Teilsynchronisation mit Bleomycin. Strahlentherapie *149:* 131, 1975.
Warnatz, H.: Tumorimmunologie. Thieme, Stuttgart 1975. – *Wookey, H. / Ash, C. / Welsh, W.K. / Mustard, R.A.:* The treatment of oral cancer by a combination of radiotherapy and surgery. Amer.Surg. *134:* 529, 1951.

Adresse des Verfassers: Dr. med. H.F. Sailer, Zahnärztliches Institut der Universität Zürich, Plattenstrasse 11, 8028 Zürich