

Herausg

G. Klöppel · H. H. M

# PATHO

Begründet vo

3. A

Kopf-Ha

Weichgew

H

A. Cardesa · T. Mentzel · P. Rudolph · P. J. Slootweg (Hrsg.)

**Pathologie**

Kopf-Hals-Region · Weichgewebstumoren · Haut

Herausgegeben von  
G. Klöppel · H. H. Kreipe · W. Remmele

# Pathologie

Begründet von W. Remmele  
Dritte, neubearbeitete Auflage

## Kopf-Hals-Region Weichgewebstumoren Haut

Bandherausgeber  
A. Cardesa  
Th. Mentzel  
P. Rudolph  
P. J. Slootweg

## Werkherausgeber

Prof. Dr. Günter Klöppel  
Institut für Pathologie  
Universität Kiel  
Michaelisstraße 11  
24105 Kiel

Prof. Dr. Hans H. Kreipe  
Institut für Pathologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover

Prof. em. Dr. Wolfgang Remmele  
Paul-Lazarus-Strasse 5  
65197 Wiesbaden

## Bandherausgeber

Prof. Dr. Antonio Cardesa  
Department of Pathological Anatomy  
Hospital Clinic  
University of Barcelona  
Villarroel 170  
08036 Barcelona  
Spain  
[acardesa@clinic.ub.es](mailto:acardesa@clinic.ub.es)

Priv.-Doz. Dr. Thomas Mentzel  
Dermatopathologische  
Gemeinschaftspraxis  
Siemensstr. 6/1  
88048 Friedrichshafen  
Deutschland  
[tmentzel@w-4.de](mailto:tmentzel@w-4.de)

Prof. Dr. Pierre Rudolph †  
Pathologisches Institut  
Mühlenstr. 31  
45759 Recklinghausen  
Deutschland  
[rudolph@pathologie-re.de](mailto:rudolph@pathologie-re.de)

Prof. Dr. Pieter J. Slootweg  
Department of Pathology  
University Medical Center  
St. Radbound  
HP 437  
P.O. Box 9101  
6500 HB Nijmegen  
The Netherlands  
[p.slootweg@pathol.umcn.nl](mailto:p.slootweg@pathol.umcn.nl)

ISBN 978-3-540-72884-9

e-ISBN 978-3-540-72885-6

DOI 10.1007/978-3-540-72885-6

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2009 Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funk-sendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Gren-zen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten waren und daher von je-dermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Ver-lag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Einbandgestaltung: deblik, Berlin, Deutschland

Herstellung und Satz: le-tex publishing services oHG, Leipzig, Deutschland

Gedruckt auf säurefreiem Papier

9 8 7 6 5 4 3 2 1

[springer.de](http://springer.de)

# Vorwort zur dritten Auflage

In der dritten Auflage des Gesamtwerkes „Pathologie“ wurde die Aufteilung der Themen zum Teil neu gestaltet, und es wurden Autoren hinzugewonnen. Darin spiegelt sich die weitere Entwicklung unseres Faches über die Jahre hinweg wider.

Der vorliegende Band hat drei Schwerpunkte. Der erste Schwerpunkt ist der Pathologie der Erkrankungen der Kopf- und Halsregion gewidmet und umfasst alle in diesem anatomischen Bereich liegenden Organe und ihre Veränderungen (Herausgeber: Professor Antonio Cardesa aus Barcelona und Professor Pieter Sloomweg aus Nijmegen). Der zweite Teil betrifft die Weichgewebstumoren (Herausgeber: PD Dr. Thomas Mentzel aus Friedrichshafen/Bodensee) und der dritte Teil die Dermatopathologie (Herausgeber: Professor Pierre Rudolph aus Recklinghausen). Unser Dank gilt natürlich an erster Stelle allen Autoren der genannten Schwerpunkte, die mit viel Mühe und Zeitaufwand das Zustandekommen des Gesamtwerkes ermöglicht haben. Danken möchten wir außerdem Frau Martina Humberger und Frau Gabriele Schröder für ihren intensiven Einsatz bei der Herstellung dieses Bandes.

Ein Punkt bedarf noch besonderer Erwähnung: Der erste Teil des Bandes, welcher der Pathologie der Kopf- und Halsregion gewidmet ist, wurde als englisches Manuskript eingereicht. Das Original war auf Wunsch der Autoren von Anfang an als getrennte Buchpublikation für den internationalen Buchmarkt geplant und wurde daher in englischer Sprache verfasst. Für die Übernahme in den vorliegenden Band wurde es zwecks einheitlicher Darstellung aller Kapitel ins Deutsche übersetzt. Die Übersetzung übernahm Professor Dr. Wolfgang Remmele, Wiesbaden. Die englische Originalfassung ist in separater Buchform ebenfalls im Springer-Verlag erschienen.

Kiel, Barcelona, Nijmegen, Friedrichshafen, Recklinghausen, Hannover und Wiesbaden, im Februar 2008

**Günter Klöppel**  
**Antonio Cardesa**  
**Pieter Sloomweg**  
**Thomas Mentzel**  
**Pierre Rudolph †**  
**Hans H. Kreipe**  
**Wolfgang Remmele**

# Vorwort

Mit dem vorliegenden Band beginnt die dritte Auflage des Gesamtwerkes „Pathologie“. Im Vergleich zu den beiden ersten Auflagen wurde die thematische Gliederung teilweise neu gestaltet.

Zunächst machte die ständig fortschreitende Entwicklung unseres Faches es notwendig, die mit der Herausgabe verbundene Arbeit auf mehr als zwei Schultern zu verteilen. Ein Einzelner konnte dies nicht mehr übernehmen. Ich habe deswegen die Herren Professor Günter Klöppel und Professor Hans H. Kreipe um ihre Mitwirkung gebeten und bin sehr glücklich darüber, dass ich beide hierfür gewinnen konnte. Natürlich spielte auch mit eine Rolle, dass ich vor zehn Jahren aus dem aktiven Dienst ausgeschieden bin. Um den aktuellen Stand der Technik und Diagnostik sowie der wissenschaftlichen Diskussion auch nur einigermaßen zu überblicken, bedarf es jedoch der täglichen Arbeit am Mikroskop und des ständigen engen Kontaktes zur Klinik. So ist es ganz natürlich, dass ich ins zweite Glied zurückgetreten bin.

Zweitens haben wir auf Vorschlag von Herrn Professor Klöppel für jeden Band zwei oder mehr Kollegen mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der dort dargestellten Organ- und Organsystem-Erkrankungen darum gebeten, als verantwortliche Bandherausgeber tätig zu werden. Die Bandherausgeber haben für diesen Zweck die Auswahl der Autoren übernommen. Die Herausgeber des Gesamtwerkes verstehen sich in erster Linie als Schaltstelle zwischen den Bandherausgebern und dem Verlag. Jeder hat die Federführung für einige Bände übernommen. Die beiden Mitherausgeber des Gesamtwerkes sind zusätzlich auch als Bandherausgeber vertreten.

Drittens bringt es die zeitliche Entwicklung mit sich, dass eine Reihe neuer Autoren an dem Werk beteiligt und andere ausgeschieden sind. Zu den Letzteren zähle auch ich selbst bis auf ein einziges Kapitel, da ich auf diese Weise auch in der dritten Auflage noch einmal als Autor präsent sein konnte. Dass ich ausgerechnet das Appendix-Kapitel im Gastroenterologie-Band ausgewählt habe, beruht nicht nur darauf, dass ich es in den beiden vorangegangenen Auflagen bearbeitet habe und

dass es überschaubar geblieben ist. Mit diesem Kapitel hänge ich mich zum Abschluss meiner Tätigkeit für die „Pathologie“ an die viel umfangreicheren Kapitel aus der Feder anderer Autoren an, und das schien mir, nicht ohne Augenzwinkern, dem Anlass angemessen.

Ich verabschiede mich heute und hier von allen Autoren der beiden ersten Auflagen sowie von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Springer-Verlages, die mir stets hilfsbereit zur Seite standen. Ihnen gilt bei der Rückschau auf die letzten 25 Jahre mein aufrichtiger und herzlicher Dank.

Dass es in unseren Tagen immer schwieriger wird, sich als Autor an einem so umfangreichen Werk zu beteiligen und diese Arbeit mit den Routineaufgaben im Institut, vor allem aber mit der ins Uferlose gewachsenen Belastung durch Verwaltungsaufgaben und immer zahlreichere Klinikkonferenzen unter einen Hut zu bringen, ist mir wohl bekannt. Diese Entwicklung hat auch den Herausgebern die Koordination aller an dem Werk Beteiligten nicht leicht gemacht. So gilt mein herzlicher Dank auch all jenen, die an der dritten Auflage mitgearbeitet haben, in besonderem Maße den Herren Professor Klöppel und Professor Kreipe, den Herausgebern der einzelnen Bände, den vielen Autorinnen und Autoren und den Damen des Springer-Verlages, vorweg Frau Gabriele M. Schröder, Frau Stephanie Benko, Frau Ellen Blasig und Frau Martina Humberger.

Als ich vor nahezu 30 Jahren der Leitung des Springer-Verlages – damals noch den Herren Doktor Heinz Götze und Professor Doktor Dietrich Götze – meine Gedanken über das Projekt eines Kurzhandbuchs der Pathologie vortrug, war ich überrascht, dass ich nur eine gute Stunde brauchte, um sie davon zu überzeugen. Ich freue mich, dass ihr Vertrauen nicht enttäuscht wurde und mein „Kind“ inzwischen erwachsen geworden ist. Ich weiß, dass seine Betreuung auch künftig in guten Händen liegt.

**Wolfgang Remmele**  
im Februar 2008

# Inhalt

## I Kopf/Hals

- 1 **Benigne und potentiell maligne Läsionen des Plattenepithels und Plattenepithelkarzinom** ..... 3  
*Nina Gale, Nina Zidar*
- 2 **Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen** ... 47  
*Antonio Cardesa, Lucia Alos, Alessandro Franchi*
- 3 **Mundhöhle** ..... 87  
*John Wallace Eveson*
- 4 **Maxillofaziales Skelett und Zähne** ..... 125  
*Pieter J. Slootweg*
- 5 **Große und kleine Speicheldrüsen** ..... 159  
*Silvana Di Palma, Roderick H.W. Simpson, Alena Skálová, Ilmo Leivo*
- 6 **Nasopharynx und Waldeyer'scher Rachenring** ..... 207  
*Sigrid Regauer*
- 7 **Larynx und Hypopharynx** ..... 237  
*Nina Gale, Antonio Cardesa, Nina Zidar*
- 8 **Ohr und Os temporale** ..... 283  
*Leslie Michaels*
- 9 **Zervikale Zysten, zystische Tumoren, Paragangliome und Metastasen bei unbekanntem Primärtumor** ..... 317  
*Mario A. Luna, Keyla Pineda-Daboin*

- 10 **Auge und okuläre Adnexe** ..... 341  
*Marijke R. Canninga-Van Dijk*

## II Weichgewebstumoren

- 11 **Weichgewebstumoren** ..... 375  
*Thomas Mentzel, Regine Schneider-Stock*
- 12 **Lipogen differenzierte Tumoren** ..... 385  
*Thomas Mentzel, Regine Schneider-Stock*
- 13 **Fibroblastisch/myofibroblastisch differenzierte Tumoren** ..... 417  
*Thomas Mentzel, Regine Schneider-Stock*
- 14 **Fibrohistiozytäre Tumoren** ..... 471  
*Alfred Beham, Regine Schneider-Stock*
- 15 **Neural differenzierte/neuroektodermale Tumoren** ..... 485  
*Alfred Beham, Regine Schneider-Stock*
- 16 **Glattmuskulär differenzierte Tumoren** 509  
*Cornelius Kuhnen, Regine Schneider-Stock*
- 17 **Tumoren mit Differenzierungsmerkmalen der Skelettmuskulatur** ..... 517  
*Cornelius Kuhnen, Regine Schneider-Stock*
- 18 **Vaskuläre Tumoren** ..... 523  
*Heinz Kutzner, Regine Schneider-Stock*

19	<b>Perivaskuläre Tumoren</b> .....	555	29	<b>Nicht-tumoröse Erkrankungen der Hautanhangsgebilde</b> .....	781
	<i>Heinz Kutzner, Regine Schneider-Stock</i>			<i>Eckart Haneke</i>	
20	<b>Chondroid/Ossär differenzierte Tumoren</b> .....	573	30	<b>Zysten</b> .....	793
	<i>Cornelius Kuhnen, Regine Schneider-Stock</i>			<i>Pierre Rudolph †</i>	
21	<b>Tumoren ohne eindeutige Differenzierungsrichtung</b> .....	581	31	<b>Tumoren der Epidermis</b> .....	803
	<i>Cornelius Kuhnen, Regine Schneider-Stock</i>			<i>Pierre Rudolph †</i>	
<b>III Haut</b>			32	<b>Tumoren des Haarfollikelepithels</b> .....	829
22	<b>Einführung in die Dermatopathologie</b>	607		<i>Pierre Rudolph †</i>	
	<i>Helmut H. Wolff</i>		33	<b>Schweißdrüsentumoren</b> .....	841
23	<b>Entzündliche Hauterkrankungen (nicht infektiös) (Superfizielles, superfizielles und tiefes Infiltrat; Follikulitis und Perifollikulitis; Pannikulitis)</b> .....	613		<i>Arno Rütten</i>	
	<i>Christoph Schubert, Pierre Rudolph †</i>		34	<b>Talgdrüsentumoren</b> .....	859
24	<b>Nicht infektiöse granulomatöse Dermatosen</b> .....	701		<i>Arno Rütten</i>	
	<i>Michael Tronnier</i>		35	<b>Melanozytäre Läsionen</b> .....	869
25	<b>Blasenbildende Dermatosen</b> .....	707		<i>Pierre Rudolph †, Christoph Schubert</i>	
	<i>Markus Vogelbruch, Michael Tronnier</i>		36	<b>Mesenchymale Tumoren der Haut</b> .....	927
26	<b>Infektionen und Parasitosen</b> .....	719		<i>Heino Hügel, Pierre Rudolph †</i>	
	<i>Bernhard Zelger</i>		37	<b>Kutane lymphoproliferative und hämatopoietische Erkrankungen</b> ..	979
27	<b>Nicht entzündliche Veränderungen</b> ....	759		<i>Werner Kempf, Günter Burg</i>	
	<i>Michael Tronnier</i>		38	<b>Histiozytosen und Mastozytosen</b> .....	1003
28	<b>Pigmentstörungen</b> .....	773		<i>Pierre Rudolph †</i>	
	<i>Christoph Schubert</i>		39	<b>Hautmetastasen</b> .....	1011
				<i>Roland Moll, Ingrid Moll</i>	
			<b>Sachverzeichnis</b> .....		1023

# Autorenverzeichnis

**Dr. Lluçia Alos**

Dept. Anatomia Patològica  
Hospital Clinic  
University of Barcelona  
Villarroel 170  
08036 Barcelona  
Spain  
*E-mail: lalos@clinic.ub.es*

**Prof. Dr. Alfred Beham**

Institut für Pathologie  
Universität Graz  
Auenbrugger Platz 25  
A-8036 Graz  
Österreich  
*E-mail: alfred.beham@uni-graz.at*

**Prof. Dr. Günter Burg**

Universitätsspital Zürich  
Gloriastr. 31  
CH-8091 Zürich  
Schweiz  
*E-mail: burg@derm.unizh.ch*

**Dr. Marijke R. Canning-Van Dijk**

UMC-U Department of Pathology  
H04.312  
P.O. Box 85500  
3508 GA Utrecht  
The Netherlands  
*E-mail: m.r.canningavandijk@azu.nl*

**Prof. Dr. Antonio Cardesa**

Department of Pathological Anatomy  
Hospital Clinic  
University of Barcelona  
Villarroel 170  
08036 Barcelona  
Spain  
*E-mail: acardesa@clinic.ub.es*

**Dr. Silvana Di Palma**

University of Surrey  
Dep. of Histopathology  
Royal Surrey County Hospital  
Egerton Road  
Guildford  
GU2 7XX  
UK  
*E-mail: Silvana.dipalma@roysurrey.nhs.uk*

**Dr. John Wallace Eveson**

Division of Oral Medicine, Pathology & Microbiology  
University of Bristol Dental School  
Lower Maudlin Street  
Bristol, BS1 2LY  
UK  
*E-mail: j.w.eveson@bristol.ac.uk*

**Dr. Alessandro Franchi**

Department of Human Pathology and Oncology  
University of Florence  
Viale Morgagni 85  
50134 Firenze  
Italy  
*E-mail: franchi@unifi.it*

**Prof. Dr. Nina Gale**

Institut für Pathologie  
Medizinische Fakultät  
Universität Ljubljana  
Korytkova 2  
1000 Ljubljana  
Slowenien  
*E-mail: nina.gale@mf.uni-lj.si*

**Prof. Dr. Eckart Haneke**

Institut für Dermatologie  
Klinikk Bunæs  
Løkkeåsveien 3  
1337 Sandvika  
Norwegen  
*E-mail: haneke@bunas.no; haneke@gmx.net*

**Dr. Heino Hügel**

Helmsdorfer Weg  
88090 Immenstaad  
Deutschland  
*E-mail: hhuegel@w-4.de*

**Priv.-Doz. Dr. Werner Kempf**

Konsiliararzt  
Dermatologische Klinik  
Universitätsspital Zürich  
Gloriastrasse 31  
CH-8091 Zürich  
Schweiz  
*E-mail: kempf@derm.unizh.ch*

und

Kempf und Pfaltz  
Histologische Diagnostik  
Schaffhauserplatz 3  
CH-8006 Zürich  
Schweiz  
*E-mail: kempf@kempf-pfaltz.ch*

**Prof. Dr. Cornelius Kuhnen**

Institut für Pathologie am Clemenshospital Münster  
Düesbergweg 128  
48153 Münster  
Deutschland  
*E-mail: kuhn@patho-muenster.de*

**Priv.-Doz. Dr. Heinz Kutzner**

Dermatopathologische Gemeinschaftspraxis  
Siemensstrasse 6/1  
88048 Friedrichshafen  
Deutschland  
*E-mail: kutzner@w-4.de*

**Dr. Ilmo Leivo**

Haartman Institute  
Department of Pathology  
University of Helsinki  
P.O.Box 21  
00014  
Finland  
*E-mail: Ilmo.leivo@helsinki.fi*

**Prof. Dr. Mario A. Luna**

The University of Texas  
M.D. Anderson Cancer Center  
1515, Holcombe Blvd, Box 85  
Houston, Texas 77030  
USA  
*E-mail: Mluna@manderson.org*

**Priv.-Doz. Dr. Thomas Mentzel**

Dermatopathologische Gemeinschaftspraxis  
Siemensstr. 6/1  
88048 Friedrichshafen  
Deutschland  
*E-mail: tmentzel@w-4.de*

**Prof. Dr. Leslie Michaels**

Department of Histopathology  
Royal Free and UCL Medical School  
Rockefeller Building  
University Street  
London  
WC1E 6JJ  
UK  
*E-mail: l.michaels@ucl.ac.uk*

**Prof. Dr. Ingrid Moll**

Klinik für Dermatologie und Venerologie  
Universitätskrankenhaus Eppendorf  
Hamburg  
Deutschland

**Prof. Dr. Roland Moll**

Institut für Pathologie  
Philipps-Universität Marburg  
Baldingerstraße  
35033 Marburg  
Deutschland  
*E-mail: mollr@med.uni-marburg.de*

**Dr. Keyla Pineda-Daboin**

Department of Pathology  
Military Hospital Carlos Arvelo  
Universidad Central de Venezuela  
Caracas  
Venezuela

**Prof. Dr. Sigrid Regauer**

Institut für Pathologie  
Karl-Franzens-Universität Graz  
Auenbruggerplatz 25  
A-8036 Graz  
Österreich  
*E-mail: Sigrid.regauer@meduni-graz.at*

**Prof. Dr. Pierre Rudolph**

Pathologisches Institut  
Mühlenstr. 31  
45759 Recklinghausen  
Deutschland  
*E-mail: rudolph@pathologie-re.de*

**Dr. Arno Rütten**

Dermatopathologie Bodensee  
Siemensstraße 6/1  
D-88048 Friedrichshafen  
Deutschland  
*E-mail: ruetten@w-4.de*

**Prof. Dr. Regine Schneider-Stock**

Institut für Pathologie  
Universität Magdeburg  
Leipziger Straße 44  
39120 Magdeburg  
Deutschland  
*E-mail: regine.schneider-stock@medizin.uni-magdeburg.de*

**Dr. Dr. Christoph Schubert**

Institut für Dermatopathologie  
Lindenstraße 12  
21244 Buchholz i. d. Nordheide  
Deutschland  
*E-mail: Chr.-Schubert@t-online.de*

**Dr. Roderick H.W. Simpson**

Department of Pathology  
Church Lane  
Exeter  
EX2 5AD  
UK  
*E-mail: roderick.simpson@virgin.net*

**Dr. Alena Skálová**

Department of Pathology  
Medical Faculty Hospital  
Dr-E. Benese 13  
305 99 Plzen  
Czech Republic  
*E-mail: skalova@fnplzen.cz*

**Prof. Dr. Pieter J. Slootweg**

Department of Pathology  
University Medical Center St. Radbound  
HP 437  
P.O. Box 9101  
6500 HB Nijmegen  
The Netherlands  
*E-mail: p.slootweg@pathol.umcn.nl*

**Prof. Dr. Michael Tronnier**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Klinikum Hildesheim GmbH  
Weinberg 1  
31134 Hildesheim  
Deutschland  
*E-mail: m.tronnier@stk-hildesheim.de*

**Markus Vogelbruch**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Klinikum Hildesheim  
Weinberg 1  
31134 Hildesheim  
Deutschland  
*E-mail: vogelbruch@aol.com*

**Prof. Dr. Helmut H. Wolff**

Thiewall 11  
31840 Hessisch-Oldendorf/Lachem  
Deutschland  
*E-mail: h.h.wolff@T-online.de*

**A. Univ. Prof. Dr. Bernhard Zelger**

Universitätsklinik für Dermatologie und Venereologie  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstr. 35  
A-6020 Innsbruck  
Österreich  
*E-mail: Bernhard.Zelger@uibk.ac.at*

**Dr. Nina Zidar**

Institut für Pathologie  
Medizinische Fakultät  
Universität Ljubljana  
Korytkova 2  
1000 Ljubljana  
Slowenien  
*E-mail: nina.zidar@mf.uni-lj.si*

## I Kopf / Hals

---

# Benigne und potentiell maligne Läsionen des Plattenepithels und Plattenepithelkarzinom

Nina Gale, Nina Zidar

## Inhalt

Plattenepithel-Papillom und verwandte Läsionen	4	Genetische und andere Bio-Marker für die Progression der SIL	15
Plattenepithel-Papillom, Verruca vulgaris, Condyloma acuminatum und fokale epitheliale Hyperplasie	4	Behandlung und Prognose	15
Kehlkopf-Papillomatose	5	<i>Mundhöhle und Oropharynx</i>	15
Intraepitheliale Plattenepithelläsionen	7	<i>Kehlkopf</i>	16
Allgemeine Überlegungen	7	Invasives Plattenepithelkarzinom	16
Terminologische Probleme	7	Mikroinvasives Plattenepithelkarzinom	16
Ätiologie	8	Konventionelles Plattenepithelkarzinom	16
<i>Mundhöhle und Oropharynx</i>	8	Spindelzellenkarzinom	19
<i>Kehlkopf</i>	8	Verruköses Karzinom	20
Klinisches und makroskopisches Bild	8	Papilläres Plattenepithelkarzinom	22
<i>Orale und oropharyngeale Leukoplakie, proliferative verruköse Leukoplakie und Erythroplakie</i>	8	Basaloides Plattenepithelkarzinom	23
<i>Kehlkopf- und Hypopharynx-Leukoplakie, chronische Laryngitis</i>	10	Adenoides Plattenepithelkarzinom	25
Histologische Klassifikation	11	Adenosquamöses Karzinom	26
WHO-Dysplasie-System	11	Lymphoepitheliales Karzinom	27
Ljubljana-Klassifikation	11	Primäre Zweittumoren	29
Vergleich zwischen der Ljubljana- und der WHO-(2005)-Klassifikation	14	Tumorausbreitung und Metastasierung	29
		Molekularpathologie des Plattenepithelkarzinoms	31
		DNA/RNA-Expressionsprofile als Prognosefaktoren	33
		Literatur	33

## 1 Plattenepithel-Papillom und verwandte Läsionen

Benigne exophytische, papilläre oder verruköse Läsionen des Plattenepithels der Mundhöhle, des Oropharynx und des Kehlkopfes können – mit wenigen Ausnahmen – dem Plattenepithel-Papillom (SCP), der *Verruca vulgaris* (VV), dem *Condyloma acuminatum* (CA) oder der fokalen epithelialen Hyperplasie (FEH) zugeordnet werden. Die Mehrzahl der Läsionen stellt einander ähnliche Varianten der Mukosaproliferationen dar, die häufig durch Infektionen mit dem humanen Papillom-Virus (HPV) induziert werden. Sie zeigen mehr oder weniger sich überlappende klinische und morphologische Eigenschaften, jedoch ein unterschiedliches biologisches Verhalten, das von weitgehend biologisch bedeutungslosen bis hin zu potenziell lebensbedrohenden Läsionen reicht. Eine Klassifikation dieser Veränderungen in *infektiöse* (VV, CA, FEH) und *neoplastische* (SCP) Läsionen ist schlecht fundiert. Außer der Kehlkopf-Papillomatose haben papilläre Läsionen generell einen günstigen Verlauf.

### Plattenepithel-Papillom, *Verruca vulgaris*, *Condyloma acuminatum* und fokale epitheliale Hyperplasie

#### ICD-O: 8052/0

**Klinik. Lokalisation.** Das Plattenepithel-Papillom, die häufigste papilläre Läsion der Mundhöhle und des Oropharynx, ist für gewöhnlich eine einzelne, gestielte, weiße oder rosafarbene Läsion, die aus fingerförmigen Mukosaausstülpungen besteht (Abb. 1.1). Vereinzelt kann SCP breitbasig mit granulärer oder verruköser Oberfläche erscheinen. Die Läsion, die im Allgemeinen kleiner als 1 cm ist, wächst schnell und bevorzugt den harten und weichen Gaumen sowie die seitlichen Zungenränder. [2, 285] Multiple breitbasige Veränderungen sind für die VV bei Kindern charakteristisch. Sie entstehen an den Lippen, am Gaumen und in der Gingiva. CA, die normalerweise größer als SCP sind, imponieren als multiple, kuppelförmige noduläre Läsionen, die insbesondere die Lippen und den weichen Gaumen betreffen. Ein Kennzeichen der FEH sind multiple breitbasige oder erhabene Papeln, die in der Regel über die Lippen, Wangen- und Zungenschleimhaut verteilt sind.

**Ätiologie.** Ätiologisch ist es äußerst schwierig, im Hinblick auf die Unterschiede bei der Gewebentnahme auf die ethnische und geographische Herkunft der Patienten sowie auf die Anwendung diverser nicht-molekularer vs. molekularer Methoden die exakte Beziehung zu



Abb. 1.1 Weißliche papilläre Läsion des Gaumens (freundlicherweise überlassen von Dr. J. Fischinger, Ljubljana, Slowenien)

einer HPV-Infektion festzustellen. [285, 374] In oralen papillären Läsionen sind jedoch mehr als 20 HPV-Genotypen entdeckt worden. [285] SCP haben hauptsächlich Beziehung zu den HPV-Genotypen 6 und 11, [386] VV zu den HPV-Genotypen 2, 4, 6, 11 und 16, [142, 244] CA zu den HPV-Genotypen 6, 11, 16 und 18 [100, 201] und FEH zu den HPV-Genotypen 13 und 32 [285, 286].

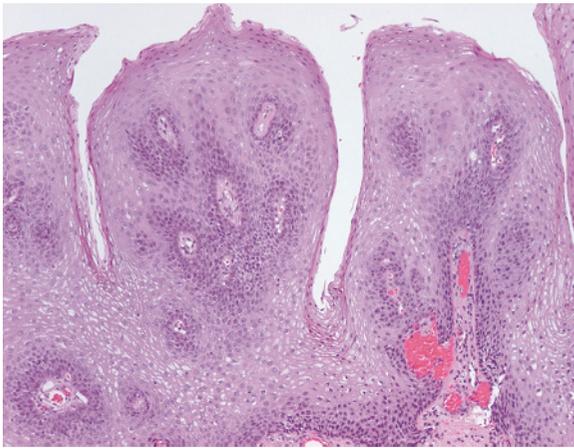
Nur wenige Fälle von VV im Kehlkopf sind bislang beschrieben worden. In einem einzelnen Fall wurden überraschend die HPV-Genotypen 6 und 11 und nicht die für die Schleimhaut-VV charakteristischen Genotypen 2 und 4 [22] gefunden. Nichtinfektiöse ätiologische Faktoren sind für die ovalen papillären Läsionen nicht gesichert worden (Abb. 1.1).

**Morphologie.** Histologisch sind SCP aus schmalen papillären Fortsätzen mit einem von verhornendem oder parakeratotischem Plattenepithel bedeckten weichen bindegewebigen Stroma aufgebaut (Abb. 1.2).

Nur selten findet sich in den SCP eine Koilozytose, der einzige sichtbare zytopathologische Effekt der HPV-Infektion, der durch Virusreplikation in der oberen Intermediär- und Superficial-Zone des Plattenepithels verursacht wird. Die VV zeigt ähnliche histologische Merkmale, allerdings weisen die peripheren papillären Fortsätze für gewöhnlich in Richtung des Zentrums der Läsion. Die Koilozytose und die Granularzellschicht stechen hervor.

Die Charakteristika der CA bestehen in einer deutlichen Koilozytose und knolligen Reteleisten des bedeckenden Epithels. [100, 285] Bei der FEH sind die Koilozytose, die Apoptosekörper und eine Epithelhyperplasie typische Kennzeichen. [61, 285]

**Differenzialdiagnose.** Wichtig ist die Abgrenzung des *verrukösen Karzinoms*. Ein ausgeprägtes Tiefenwachstum der kolbenförmigen Epithelfortsätze favorisiert die



**Abb. 1.2** Orales Plattenepithel-Papillom: Papillen aus fibrovasculären Stroma werden von parakeratoticem Plattenepithel bedeckt

Diagnose eines verrukösen Karzinoms. Orale SCP bei Patienten mit einem erworbenen Immundefizienzsyndrom (AIDS) können ein gewisses Ausmaß von Epitheltypen aufweisen. In diesen Fällen müssen die SCP diagnostisch von *Plattenepithelkarzinomen* abgegrenzt werden. [295]

Die Infektiosität von HPV ist beim SCP sehr gering; Rezidive sind ungewöhnlich, außer bei Läsionen, die mit HIV-Infektionen assoziiert sind. Bei CA sind Rezidive dagegen häufiger.

**Therapie.** Die Behandlung der SCP, VV und CA erfolgt durch chirurgische Entfernung. Die FEH bedürfen keiner speziellen Behandlung, wenn keine ausgedehnte Läsion vorliegt.

## Kehlkopf-Papillomatose

### ICD-O: 8060/0

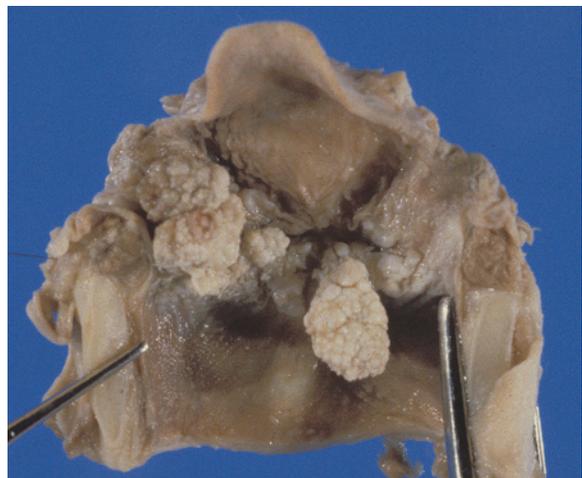
**Definition.** Laryngeale Plattenepithel-Papillome (LSCP) sind klinisch außerordentlich frustrierende benigne Läsionen in der Kopf- und Halsregion. Wegen ihrer klinischen Besonderheiten wie Multiplizität, Rezidive und die Tendenz, sich auf die angrenzenden Bereiche auszubreiten, ist der Vorschlag gemacht worden, sie in (*rezidivierende*) *respiratorische Papillomatose (RRP)* umzubenennen. [34, 89, 91, 187]

**Ätiologie.** Ätiologisch ist die (*rezidivierende*) respiratorische Papillomatose mit einer HPV-Infektion assoziiert, [4, 212, 283, 289, 352] wobei HPV 6 und 11 die häufigsten mit der RRP assoziierten Genotypen sind [4, 16, 212, 284, 289, 330] (Abb. 1.4b).

**Epidemiologie.** Die LSCP zeigen in kennzeichnender Weise eine bimodale Altersverteilung mit einem ersten Gipfel ohne Geschlechtsbevorzugung vor dem 5. Lebensjahr und einem zweiten Gipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr mit einer Bevorzugung der Männer im Verhältnis von 3:2. [34, 87, 91, 189, 216] Die perinatale HPV-Übertragung erfolgt von der infizierten Mutter auf das Kind. [34, 88, 217] Der Modus der HPV-Infektion bei Erwachsenen ist noch unklar. Man diskutiert die Reaktivierung einer perinatal erworbenen latenten Infektion oder eine post-partum-Infektion bei orogenitalen Kontakten. [4, 188] Im Gegensatz zur RRP scheint ein solitäres verhornendes Plattenepithel-Papillom oder eine papilläre Keratose des Erwachsenen nicht mit einer Virusinfektion assoziiert zu sein, obgleich sie rezidivieren oder gelegentlich mit einer malignen Transformation assoziiert sein können. [20]

**Klinik.** Die RRP betrifft fast ausnahmslos den Kehlkopf, vor allem die echten und falschen Stimmbänder, die subglottische Region und die Ventrikel. [4] Eine extralaryngeale Ausbreitung kann sukzessiv auf die Mundhöhle, Trachea und Bronchien übergreifen. Obwohl die RRP traditionell in einen juvenilen und einen Erwachsenen-Typ unterteilt wird, [87, 189, 216, 352] herrscht die Meinung vor, dass die Erkrankung eine einzige biologische Entität mit einem durch die HPV-Genotypen 6 oder 11 verursachten unterschiedlichen klinischen Verlauf darstellt. [28, 126, 189, 218, 321]

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind Papillome exophytische, sich verzweigende, gestielte oder breitbasige Tumoren von rosaner oder rötlicher Farbe und mit einer fein lobulierten Oberfläche; sie können entweder singular oder in Gruppen auftreten (Abb. 1.3).



**Abb. 1.3** Kehlkopf-papillomatose: Zahlreiche gruppierte Papillome verlegen die Kehlkopffaltung

**Histologisch** besteht die RRP aus fingerförmigen Fortsätzen des Plattenepithels, die ein dünnes fibrovaskuläres Stroma bedecken. Am häufigsten wird eine basale und parabasale Plattenepithelhyperplasie beobachtet, die sich für gewöhnlich bis in die mittleren Epithellagen ausdehnt (Abb. 1.4a). Innerhalb dieses Bereiches können zahlreiche Mitosen vorkommen. In den oberen Epithellagen finden sich unregelmäßig eingestreute Gruppen von Koilozyten. Epithelveränderungen wie leichte oder mäßige Kernatypien und Hyperchromasie, eine erhöhte Kern-Plasma-Relation, vermehrte teilweise atypische Mitosen und eine prominente Oberflächenverhornung sind bei der RRP selten. [181]

**Differenzialdiagnose.** Bei *verrukösen Karzinomen* sind die Plattenepithel-Papillen dicker, von einer prominenten Hornschicht bedeckt und wachsen mit kolbenartigen Reteleisten verdrängend („pushing“) in das fibröse Stroma vor.

Eine Koilozytose fehlt normalerweise. Das *papilläre Plattenepithelkarzinom* zeigt meist eine der RRP ähnliche Architektur. Im Gegensatz zur RRP sind die papillären Strukturen beim papillären Plattenepithelkarzinom jedoch von einem eindeutig neoplastischen Epithel mit invasivem Wachstum bedeckt.

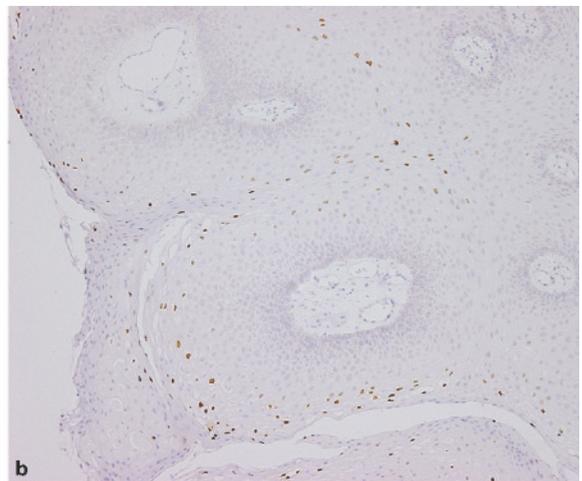
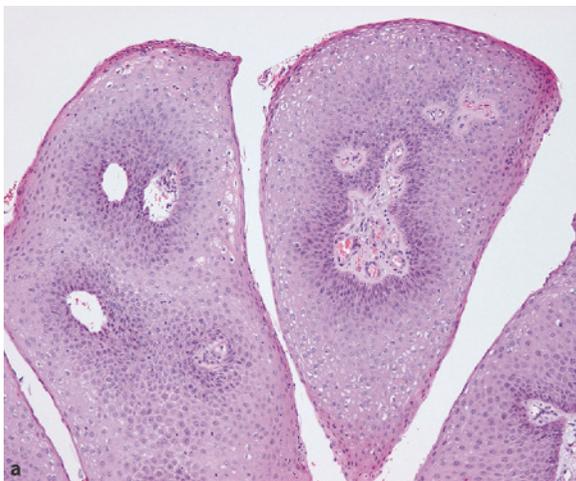
**Verlauf, Prognose.** Bei Kindern ist ein multiples und ausgedehntes Wachstum mit rasch auftretenden Rezidiven nach der Exzision charakteristisch. RRP können wegen des geringen Durchmessers der kindlichen Luftwege gefährliche und sogar tödliche Atemwegsobstruktionen hervorrufen. Der klinische Verlauf bei Erwachsenen ist in aller Regel weniger dramatisch, obgleich multiple Rezidive auftreten können. [43, 284]

Die meisten Kinder zeigen eine Dysphonie und einen Stridor, weniger häufig einen chronischen Husten, eine rezidivierende Pneumonie, Dyspnoe und akute lebensbedrohende Ereignisse. [34, 43, 88] Bei Erwachsenen präsentiert sich die Krankheit meist mit Dysphonie und Heiserkeit. [43, 181]

Der *klinische Verlauf* der RRP lässt sich nicht vorhersagen. Aktive Phasen wechseln mit Remissionen. HPV in offensichtlich normaler Schleimhaut dient als das für wiederholte Papillom-Rezidive verantwortliche Virus-Reservoir. [301, 330] Das Auftreten von RRP in der Neugeborenenperiode ist prognostisch ungünstig und erfordert häufig eine Tracheotomie. [88] Die Meinung, dass die Krankheit vor allem während der Pubertät spontan verschwinden könnte, wird nicht mehr aufrechterhalten. [4] Epitheltypen werden mit einer stärkeren Ausprägung und mit Rezidiven der RRP in Verbindung gebracht. [75, 288] Nach Ansicht anderer Autoren ist die spezielle Histopathologie der RRP kein guter Prognosefaktor für die Vorhersage einer möglichen malignen Transformation. [133]

Eine maligne Transformation erfolgt überwiegend bei Patienten mit vorangegangenen Bestrahlungen oder bei starken Rauchern [290] und lässt nur selten jegliche prädisponierende Faktoren vermissen [143, 296]. Bei Kindern treten Karzinome bevorzugt im pulmonalen Bronchialbaum, bei Erwachsenen im Kehlkopf auf. [141] Der HPV-Genotyp 11 soll am häufigsten mit einer malignen Transformation der RRP assoziiert sein, [70, 206, 218, 290] gefolgt von HPV-16 [92] und HPV-18 [311].

Die Gesamtleblichkeit der Patienten mit RRP liegt bei 4–14%; [20] kausal hängt sie normalerweise mit Asphyxie, Lungenkomplikationen und einer Karzinomentwicklung zusammen. [17, 20, 338]



**Abb. 1.4** Kehlkopfapillomatose: **a** Verzweigungen des Kehlkopfapilloms werden von hyperplastischem Plattenepithel bedeckt. Zahlreiche Koilozyten sind im oberen Teil des Epithels erkennbar. **b** Positives In-situ-Hybridisierungs-Signal für die HPV Genotypen 6 und 11 im Kehlkopfapillom eines Erwachsenen

## Intraepitheliale Plattenepithelläsionen

### Allgemeine Überlegungen

Die histologischen Veränderungen des Plattenepithels, die im Verlauf einer oralen, oro- und hypopharyngealen sowie laryngealen Karzinomentwicklung auftreten, werden als *intraepitheliale Plattenepithelläsionen (SIL)* bezeichnet. Der Begriff umfasst das *gesamte Spektrum* epithelialer Veränderungen von einer *Plattenepithelhyperplasie* bis hin zum *Carcinoma in situ*.

Der Übergang von einer normalen Schleimhaut zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom (SCC) wird als ein umfassender, in mehreren Stufen erfolgender Prozess gesehen, der kausal mit einer progredienten Anhäufung genetischer Veränderungen assoziiert ist, die zu einer Selektion der klonalen Population transformierter Epithelzellen führt. [144] Für die Progression zu einem SCC sind sechs bis zehn voneinander unabhängige genetische Ereignisse erforderlich. [300] Einige Fälle von SIL sind selbstlimitierend und reversibel, einige persistieren, und einige von ihnen schreiten trotz Behandlung bis zu einem SCC fort. [78] Von besonderem Interesse sind die *potenziell malignen* oder *riskanten (präkanzerösen) Veränderungen*. [48, 181, 200, 223] Diese Läsionen sind *definiert* als *histomorphologische Plattenepithelveränderungen, aus denen sich in einem höheren Prozentsatz als aus anderen Epithelveränderungen ein invasives Karzinom entwickelt*. [125, 179, 181, 223] Ein fundamentales Problem der potenziell malignen Läsionen ist, wann und unter welchen Bedingungen sie in ein malignes Wachstum umschlagen. [180, 223]

Verschiedene ätiologische, klinische, histologische und molekulargenetische Aspekte sind für die Bewertung, adäquate Behandlung und Vorhersage des Verhaltens der SIL, besonders von potenziell malignen Veränderungen von Bedeutung.

### Terminologische Probleme

Voraussetzung für die erfolgreiche Zusammenarbeit unter Pathologen und für eine problemlose Verständigung mit den Klinikern ist eine exakte und einheitliche Terminologie der SIL. Eine fehlende Übereinstimmung der klinischen und histologischen Begriffe, die sich auf die SIL beziehen, war in der Vergangenheit infolge inadäquater Definitionen weit verbreitet. In einem Versuch, Missverständnisse auszuräumen, werden im Folgenden die am häufigsten, gegensätzlich verwendeten Bezeichnungen diskutiert. Darüber hinaus wird ihre strikte Anwendung im Rahmen der gegebenen Definitionen empfohlen. Es wurden verschiedene Vorschläge gemacht, die Begriffe „präkanzeröse“, „prämaligne“ oder

„Vorläufer“-Veränderungen durch den Ausdruck „*potenziell maligne*“ zu ersetzen, weil sie nur eine *gesteigerte Möglichkeit* und nicht einen *notwendigen Übergang* zu einem malignen Wachstum bezeichnen. [125, 150, 181, 223, 297]

Die widersprüchlichste Bezeichnung ist immer noch die „*Leukoplakie*“. Die Mundhöhle betreffend hat sie nur *klinische Bedeutung* als *weiße Plaque*, die nicht abgeschabt werden kann und eine spezifische Diagnose ausschließt. [14] Über Jahrzehnte hinweg hat sich die Definition der Leukoplakie wesentlich verändert und wird heute zutreffend als „*wahres Durcheinander*“ [342] bezeichnet. Generell wird die Meinung akzeptiert, dass die Leukoplakie nur als klinischer Begriff ohne spezifische histopathologische Bedeutung verwendet werden sollte. Analog ist auch *Erythroplakie* ein klinischer Begriff, der eine rote Läsion definiert, die nicht als eine bestimmte spezifische Läsion identifiziert werden kann. Beide Begriffe werden auch als ausschließlich *klinische* Bezeichnungen im Pharynx und Kehlkopf benutzt, ohne dass ihre *Ätiologie* oder ihre *histologischen Merkmale* Berücksichtigung fänden. [181]

„*Keratose*“ ist ein *histologischer Begriff* und bezeichnet eine erhöhte Menge von Keratin an der Oberfläche des Plattenepithels (oft auch in der Granularzellschicht). [180, 181] Keratose wurde jedoch auch als ein allgemeiner Begriff verwendet, um verschiedene Grade der SIL zu klassifizieren. Hierfür erscheint er jedoch ungeeignet, weil nicht in allen Fällen von SIL verhornendes Epithel vorkommt.

„*Dysplasie*“ ist ein weithin verwendeter histologischer, von der Cervix uteri direkt auf die orale und Kehlkopf-Pathologie übertragener Begriff, der Störungen der Plattenepithelarchitektur – zusammen mit zytologischen Atypien – bezeichnet. Sie wird in drei Gruppen unterteilt: *leicht*, *mäßig* und *schwer*. [381] „Dysplasie“ wurde in den letzten zwei Jahrzehnten durch neu entwickelte Klassifikationen wie *Keratose*, [20, 78] *intraepitheliale Plattenepithelneoplasie*, [79] *orale intraepitheliale Neoplasie* [200] bzw. *laryngeale intraepitheliale Neoplasie* [122] ersetzt, um hier nur die am häufigsten verwendeten Terminologien aufzuführen. Diese Klassifikationen beinhalten lediglich zusätzliche Synonyma für die Dysplasie. Sie sind für unser Verständnis der Klassifikationsprobleme nicht förderlich, sondern führen weitere verwirrende Bezeichnungen ein, mit denen sich die Kliniker auseinander setzen müssen. [20] Die einzige Klassifikation, die nicht auf der zervikalen Dysplasie oder auf dem anschließend eingeführten CIN-System beruht, ist die *Ljubljana-Klassifikation der Kehlkopf-SIL*. Danach kann man vier Grade unterscheiden: die *einfache Plattenepithelhyperplasie* sowie die *Basal- und Parabasal-Zellhyperplasie (abnorme Hyperplasie)* als benigne Formen sowie die *atypische Hyperplasie* („*Risiko-Epithel*“) als potenziell maligne Form und das *Carcinoma in situ* als faktisch maligne Läsion. [125, 150, 183, 242]

## 1 Ätiologie

### Mundhöhle und Oropharynx

SIL in der Mundhöhle und im Oropharynx sind mit *Tabakgenuss* assoziiert, unabhängig davon, ob der Tabak *geraucht, gekaut* oder als *Schnupftabak* genossen wird. In dieser Region scheint Tabak das wichtigste Karzinogen zu sein. [165, 171, 247, 298, 316, 389] Das Rauchen von 20 oder mehr, vor allem filterlosen Zigaretten pro Tag sowie der *Alkoholgenuss*, besonders von „starken Weinen“ und Branntwein sind in der europäischen Bevölkerung wichtige Risikofaktoren für die Entstehung einer oralen Dysplasie. Tabak ist für orale SIL ein entscheidenderer unabhängiger Risikofaktor als Alkohol. [165] Der Genuss von Kautabak verursacht in der westlichen Welt deutlich weniger orale präkanzeröse und karzinomatöse Läsionen als in Südostasien, wo Kaugewohnheiten einschließlich *Betelnusskauen* stark mit der Entwicklung oraler präkanzeröser Läsionen und Karzinome korrelieren. [298] *Alkohol* ist der *zweitwichtigste Risikofaktor* für eine orale und pharyngeale Karzinomentstehung, [247] und besonders offensichtlich ist sein *synergistischer Effekt mit Tabak* [170, 171]. Das Risiko, eine orale Dysplasie zu erwerben, ist bei Rauchern und starken Trinkern im Vergleich zu Nichtrauchern und Nichttrinkern sechs- bis 15mal höher [371].

Die Bedeutung von *Candida albicans* als möglicher ätiologischer Faktor einer oralen Leukoplakie ist ebenso wie die Rolle von HPV in der oralen Karzinogenese noch immer strittig. [24, 303] Für HPV haben verschiedene Studien eine Prävalenz von HPV in SCC zwischen 0 und 90% ermittelt. [45, 345, 386] Die beobachtete Diskrepanz kann mit der unterschiedlichen Sensitivität der Methoden zur HPV-Erkennung und mit epidemiologischen Faktoren der untersuchten Patientengruppen zusammenhängen. Die Ergebnisse einer aktuellen Studie an 59 oralen SCC lassen die Schlussfolgerung zu, dass das gelegentliche Vorhandensein von HPV-DNA (8,4%) eher die Folge einer zufälligen HPV-Kolonisation der Mundschleimhaut als der Ausdruck einer Virusinfektion sein dürfte. In der gleichen Untersuchung wurde HPV-DNA in 6,6% der Kontrollgruppe gesunder Personen entdeckt, die hinsichtlich verschiedener klinischer Parameter den Personen mit oraler SCC entsprachen. HPV spielt daher wahrscheinlich nur eine begrenzte Rolle in der Ätiopathogenese der meisten oralen SCC. [186] Im Gegensatz hierzu scheint das SCC der Tonsillen ätiologisch mit einer HPV-Infektion eng assoziiert zu sein. [97, 214]

### Kehlkopf

Laryngeale SIL sind wie ihre oralen Gegenstücke sehr wahrscheinlich mit *Zigarettenrauchen* und Alkohol-

abusus sowie insbesondere mit einer *Kombination* dieser beiden Faktoren assoziiert. [38, 55, 86, 115, 138, 228, 249, 252, 351] Das SIL-Risiko erhöht sich mit der Dauer des Rauchens, der Qualität des Tabaks, der Praxis tiefer Inhalation und verteilt sich umgekehrt proportional zum Alter der Patienten bei Beginn des Rauchens.

Weitere ätiologische Faktoren sind: *industrielle Luftverschmutzung, chronische Infektionen, Überbeanspruchung der Stimme, Obstruktion der oberen Atemwege, Vitaminmangel* und *hormonelle Störungen*. [115, 181, 184, 185, 228, 276] Die Rolle einer *HPV-Infektion* in der laryngealen Karzinogenese ist noch ungeklärt. [331] Die Prävalenz von HPV-Infektionen beim Kehlkopfkarcinom schwankt in verschiedenen Studien beträchtlich; sie wechselt zwischen 0 und 54,1%. [346] In neun Studien über SIL [16, 54, 118, 128, 136, 137, 219, 281, 302] lag die Gesamtprävalenz der HPV-Infektion bei 12,4%. HPV-DNA wurde aber auch bei 12–25% der Individuen mit klinisch und histologisch unauffälligem Kehlkopf festgestellt. [267, 302] Zum jetzigen Zeitpunkt fehlt somit der Beweis für eine ätiologische Rolle des HPV für die SIL. Der HPV-Befall bei SIL stellt vielleicht eher eine zufällige HPV-Kolonisation als eine echte Infektion der Kehlkopfschleimhaut dar.

## Klinisches und makroskopisches Bild

### Orale und oropharyngeale Leukoplakie, proliferative verruköse Leukoplakie und Erythroplakie

Sowohl die *orale Leukoplakie (OL)* als auch die *orale Erythroplakie (OE)* wurden auf der Grundlage ihres *klinischen* Erscheinungsbildes allgemein als *prämaligne* Veränderungen definiert. [14, 371] Für die OL ohne Dysplasie sollte jedoch die Bezeichnung „prämaligne“ nicht benutzt werden [200, 297, 342]. Das Risiko, dass eine OL maligne entartet, ist relativ gering und recht gut vorhersehbar. [342] Im Gegensatz zur OL ist die OE eine wesentlich beunruhigendere Veränderung und erfordert stets eine histologische Begutachtung.

*OL ist eine klinische Ausschlussdiagnose.* Wenn irgendein oraler weißer Fleck als eine andere Veränderung definiert werden kann, z. B. als Candidiasis, Leuködem, weißer Schwamm-Nävus, Lichen planus, Friktionskeratose, Nikotinstomatitis etc., dann sollte die Läsion nicht als OL betrachtet werden. [263] Das weiße Aussehen der OL ist oft durch eine Verbreitung der oberflächlichen Hornschicht bedingt.

Die OL betrifft etwa 3% aller weißen Erwachsenen; [46] sie tritt am häufigsten im mittleren Lebensalter und bei älteren Männern mit steigender Prävalenz im Alter auf und erreicht bei Männern über 70 Jahre 8%. [48, 49] Neuere Untersuchungen berichten jedoch über eine Tendenz der OL zu niedrigerer Prävalenz als in der Ver-

gangenheit. Dies könnte auf die gegen den Tabakgenuss gerichtete massive öffentliche Gesundheitserziehung zurückzuführen sein. [314]

Die häufigsten *Lokalisationen* der OL sind die Wangen- und Alveolarschleimhaut sowie die Unterlippe. Läsionen am Mundboden, an den lateralen Zungenanteilen und an der Unterlippe zeigen häufiger Epithelatyphen oder sogar ein malignes Wachstum. [263]

Die OL werden *klinisch* in einen *homogenen* und *inhomogenen* Typ unterteilt. [14] Die homogene OL ist charakterisiert als eine einförmige flache dünne Läsion mit glatter oder gerunzelter Oberfläche und flachen Einrissen, jedoch mit durchgehend gleichmäßiger Textur. (Abb. 1.5)

Der inhomogene Typ ist als eine vorwiegend weiße oder weiß-rote Läsion definiert, die ungleichmäßig flach, nodulär oder exophytisch imponiert. *Noduläre* Läsionen haben leicht erhöhte abgerundete rote und/oder weißliche Exkreszenzen. *Exophytische* Läsionen zeigen ungleichmäßige plumpe oder spitze Erhebungen. [14] Die Bezeichnung *nichthomogen* bezieht sich auf die Farbe (gemischt weiße und rote Veränderungen) und Textur (exophytisch, papillär oder verrukös) (Abb. 1.6).

Bei den *verrukösen* Veränderungen gibt es keine reproduzierbaren Kriterien, um eine *verruköse Hyperplasie*, *proliferative verruköse Hyperplasie* und ein *verruköses Karzinom* *klinisch* voneinander zu unterscheiden. [371] Jede ätiologisch unklare, persistierende Läsion sollte als suspekt angesehen werden. [235] Ein Zeitraum von zwei bis vier Wochen scheint ausreichend zu sein, um nach der Beseitigung möglicher ursächlicher Faktoren die Rückbildung oder das Verschwinden der OL zu registrieren. [371]

Die *proliferative verruköse Hyperplasie* (PVL) ist eine Sonderform der OL mit nachgewiesenem hohem Risiko für eine maligne Entartung. [32, 322] Anfangs ist sie eine relativ benigne aussehende homogene solitäre Plaque, die allmählich in eine exophytische, diffuse

oder multifokale, progressive und irreversible Läsion übergeht. [32, 322, 390] Die *Diagnose* wird retrospektiv in Kenntnis des progressiven klinischen Verlaufes verbunden mit einer deutlichen Verschlimmerung der histologischen Veränderungen gestellt. Frauen sind bei der PVL im Verhältnis 4:1 häufiger betroffen als Männer; das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt 62 Jahre. [322] Die Epidemiologie der PVL zeigt kein hervorstechendes kausales Agens, und die Läsion scheint *multifaktoriell* zu entstehen. [114, 342] Das relativ häufige Fehlen bekannter Risikofaktoren des Mundhöhlenkarzinoms und das vorherrschende Vorkommen bei älteren Frauen könnten auf eine unterschiedliche Pathogenese des PVL-korrelierten Karzinoms im Vergleich zum nicht-PVL-korrelierten Karzinom hinweisen. [32]

Die PVL tritt am häufigsten in der Wangenschleimhaut auf, gefolgt von Gingiva, Zunge und Mundboden. [322] Die Schwere der histologischen Veränderungen korreliert mit der Dauer der Läsion und reicht von einer *benignen keratotischen Läsion* über die *verruköse Hyperplasie* bis hin zu einer der drei Formen des SCC: *verruköser, konventioneller* oder *papillärer Typ*. [32]

Die PVL muss als mögliche Diagnose in Betracht gezogen werden, wenn eine bestimmte Diskrepanz zwischen blanden histologischen Veränderungen einerseits und einem aggressiven klinischen Verlauf andererseits festgestellt wird. [114] Man kann darüber diskutieren, ob die verruköse Hyperplasie ein besonderes Stadium in der Reihe histologischer Veränderungen bei der PVL darstellt, weil eine beträchtliche histologische Überschneidung zwischen dieser Läsion und dem verrukösen Karzinom besteht. So gibt es keine überzeugenden Argumente dafür, dass die verruköse Hyperplasie etwas anderes als eine Variante des verrukösen Karzinoms darstellt. [327, 371, 390]

Bei 70,3% der Patienten betrug das mittlere Zeitintervall zwischen der PVL-Diagnose und der Karzino-



**Abb. 1.5** Leukoplakie des Zungenrückens. Mikroskopische Diagnose: „Basal- und Parabasalzell-Hyperplasie“ (freundlicherweise überlassen von Dr. J. Fischinger, Ljubljana, Slowenien)



**Abb. 1.6** Erythroleukoplakie der Wangenschleimhaut. Mikroskopische Diagnose: „atypische Hyperplasie“ (freundlicherweise überlassen von Dr. D. Dovsak, Ljubljana, Slowenien)

mentstehung 7,7 Jahre. [322] Die *Behandlung* der PVL ist noch immer ein ungelöstes Problem mit hoher Rezidivrate, weil wegen des ausgedehnten Tumorwachstums eine Totalexzision nur selten möglich ist. [32]

Die *OE* ist weit seltener als die *OL*. Sie kommt vorwiegend bei älteren Männern in Form eines recht scharf begrenzten roten Flecks oder einer Plaque mit weicher, samtartiger Beschaffenheit und gleichmäßiger Färbung vor. Die Läsion zeigt offensichtlich keine Geschlechtsbevorzugung und ist im 6. und 7. Lebensjahrzehnt [319] am häufigsten.

Der Mundboden, die ventrale und laterale Zungenfläche, die retromolare Region und der weiche Gaumen sind am häufigsten betroffen. [47, 263] *OE*, die mit weißen Bezirken vermischt sind, werden als *Erythroleukoplakie* oder „gesprenkelte Mukosa“ bezeichnet und sollen sich ähnlich wie die reine *OE* verhalten. Die rote Farbe der *OE* ist vielleicht auf eine Vermehrung subepithelialer Blutgefäße, einen Verlust an Oberflächenkeratin und eine Verschmälerung des Epithels zurückzuführen. Vor der klinischen Diagnose einer *OE* müssen zahlreiche Entitäten *differenzialdiagnostisch* ausgeschlossen werden, z. B. eine *Glossitis rhombica mediana*, alle Formen von *Verletzungen*, *infektiösen* und *allergischen Läsionen*, *Blutungen*, *Gefäßtumoren*, eine *Wegener'sche Granulomatose* usw. [47]

Obgleich die *OE* selten ist, ist es im Vergleich zur *OL* wahrscheinlicher, dass aus ihr eine Dysplasie oder ein Karzinom hervorgeht. Shafer und Waldron berichten zusammenfassend über ihre Biopsieerfahrungen an 65 Fällen von *OE*: 51% der Fälle zeigten ein invasives *SCC*, 40% ein *Carcinoma in situ* oder eine schwere Dysplasie und die verbleibenden 9% eine leichte bis mäßige Dysplasie. [319] Bei allen roten Läsionen der Mund-

schleimhaut, die sich nicht binnen zwei Wochen nach Beseitigung der möglichen Ursachen zurückbilden, ist eine Biopsie zwingend erforderlich.

### Kehlkopf- und Hypopharynx-Leukoplakie, chronische Laryngitis

*SIL* finden sich überwiegend auf den echten Stimmbändern und selten in anderen Teilen des Kehlkopfes wie etwa der Epiglottis. Zwei Drittel der Stimmbandläsionen treten doppelseitig auf. [48, 178, 181] Sie können sich über den freien Rand des Stimmbandes hinaus auf die Subglottis ausbreiten. Ein Ausgang von oder eine Ausbreitung entlang der kranialen Oberfläche des Stimmbandes ist weniger häufig. [181, 194] Die Kommissuren sind nur selten beteiligt. [48] Hypopharynx-Läsionen finden sich selten und sind schlecht begrenzt. [364]

Die laryngealen *SIL* zeigen kein charakteristisches *klinisches Bild* und werden in verschiedener Weise beschrieben: als *Leukoplakie*, *chronische hyperplastische Laryngitis* oder selten als *Erythroplakie*. Eine umschriebene Verdickung der Mukosa, die von weißlichen Flecken bedeckt wird (Abb. 1.7), oder eine ungleichmäßig wachsende, gut begrenzte, warzenförmige Plaque können das Erscheinungsbild bestimmen. Ein gesprenkeltes Aussehen der Läsion kann ebenfalls vorkommen; es wird durch eine ungleichmäßige Verdickung der Hornschicht verursacht.

Die Veränderungen erscheinen jedoch für gewöhnlich als eine eher diffuse Verdickung des Gewebes, die einen Großteil eines Stimmbandes oder beider Stimmbänder betrifft (Abb. 1.8).



**Abb. 1.7** Leukoplakie des linken Stimmbandes. Mikroskopische Diagnose: „Plattenepithel-Hyperplasie“



**Abb. 1.8** Chronische Laryngitis: Beide Stimmbänder sind ungleichmäßig verdickt und von weißen Plaques bedeckt. Mikroskopische Diagnose: „Atypische Hyperplasie“

Einige Leukoplakien sind *ulzeriert* (6,5%) oder mit *einer Erythroplakie kombiniert* (15%). [48] Leukoplakische Veränderungen tendieren im Gegensatz zu erythroplakischen Läsionen dazu, gut begrenzt zu sein. *Makroskopisch* sind die hypopharyngealen und laryngealen SIL nicht so gut begrenzt wie ihre Gegenstücke in der Mundhöhle. Ob dies von relativer Bedeutung ist, ist noch strittig. Bei den meisten Patienten mit SIL bestehen seit einigen Monaten oder länger – im Durchschnitt seit sieben Monaten – *klinische Symptome*. [48] Die Anzeichen hängen von der Lokalisation und der Schwere der Erkrankung ab. Die Patienten können über wechselnde Heiserkeit, Halsentzündung, Halsschmerzen und/oder chronischen Husten klagen.

### Histologische Klassifikation

Die traditionelle *lichtmikroskopische Untersuchung* bleibt trotz einer gewissen subjektiven Komponente bei der Interpretation die *verlässlichste Methode*, um eine SIL exakt zu diagnostizieren. Die klinische Wertigkeit jedes *histologischen Grading-Systems* ist abhängig vom Grad der Übereinstimmung mit dem biologischen Verhalten der Läsionen. Weltweit gibt es *keine allgemein akzeptierten Kriterien für ein histologisches Grading-System in der Kopf- und Halsregion* bezogen auf den Schweregrad der SIL und ihre Tendenz zur malignen Entartung. Es überrascht daher nicht, dass in der Literatur mehr als 20 Klassifikationen der laryngealen SIL verzeichnet sind. [39, 125, 150, 180, 181, 242] Die Mehrzahl der Klassifikationen folgt ähnlichen Kriterien wie sie für epitheliale Läsionen der Cervix uteri allgemein gebräuchlich sind (z. B. *Dysplasie*, System der *zervikalen intraepithelialen Neoplasie*).

Die WHO hat kürzlich das Dysplasiesystem zur Klassifikation der SIL der Mundhöhle und des Kehlkopfes überarbeitet. Wegen unterschiedlicher Standpunkte zu dem wichtigen Problem der oralen und laryngealen Karzinogenese wird das *Dysplasiesystem* gleichzeitig mit zwei weiteren Klassifikationen dargestellt: dem *Intraepithelialen-Neoplasie-System* des Plattenepithels und der *Ljubljana-Klassifikation*. [381] Im Folgenden werden das WHO-Dysplasie-System und die Ljubljana-Klassifikation wiedergegeben.

### WHO-Dysplasie-System

Vorläuferläsionen werden als „*alteriertes Epithel mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eines Fortschreitens bis zum SCC*“ bezeichnet. Das veränderte Epithel zeigt eine Vielzahl struktureller und zytologischer Veränderungen, die unter der Bezeichnung „*Dysplasie*“ zusammengefasst

wurden. *Folgende Veränderungen der Architektur* werden für die Diagnose einer epithelialen Dysplasie gefordert: irreguläre Epithelschichtung, Verlust der Polarität der Basalzellen, tropfenförmige Reteleisten, erhöhte Mitosezahl, oberflächliche Mitosen, Dyskeratose und Hornperlen in den Retezapfen. Die *zytologischen Anomalien* der Dysplasie sind: Anisonukleose, Kernpleomorphie, Anisozytose, erhöhte Kern/Plasma-Relation, atypische Mitosen, Vermehrung und Vergrößerung der Nukleoli und Hyperchromasie.

Das *Dysplasie-System* umfasst folgende Kategorien:

A) *Hyperplasie mit erhöhter Zellzahl*: Sie kann die Stachelzellschicht (*Akanthose*) oder die Basal- und Parabasalzellschicht (*Basalzellhyperplasie*) betreffen. Die Architektur des Epithels ist erhalten, man findet keine Zellatypien.

B) *Dysplasie mit drei Graden*:

1. *Leichte Dysplasie*: Architekturstörung, begrenzt auf das *untere Drittel des Epithels*, begleitet von zytologischen Atypien;
2. *Mäßige Dysplasie*: Architekturstörung, ausgedehnt bis in das *mittlere Drittel des Epithels*, begleitet von zunehmendem Schweregrad zytologischer Atypien;
3. *Schwere Dysplasie*: Architekturstörung in *mehr als zwei Dritteln des Epithels* mit assoziierten zytologischen Atypien, oder Architekturstörung im *mittleren Drittel des Epithels* mit hinreichenden zytologischen Atypien, um eine *mäßige* zu einer *schweren Dysplasie* hochzustufen;

C) *Carcinoma in situ*: Die *ganze oder fast die ganze Breite des Epithels* zeigt Architekturstörungen, begleitet von ausgeprägten Zellatypien. Atypische Mitosen und abnorme oberflächliche Mitosen kommen vor. [381]

### Ljubljana-Klassifikation

Das Ljubljana-Grading-System folgt nicht dem für die zervikalen SIL verwendeten Kriterien, sondern wurde entworfen, um die besonderen klinischen und histologischen Probleme der *laryngealen* Veränderungen zu berücksichtigen. Kurz gefasst, löst eine unterschiedliche Ätiologie der SIL im oberen aerodigestiven Trakt im Vergleich zu den zervikalen Läsionen eine unterschiedliche Folge genetischer Ereignisse aus, die von derjenigen bei zervikalen Läsionen abweicht. Außerdem lieferten unterschiedliche anatomische Besonderheiten, verschiedene klinische Vorgehensweisen zur Gewinnung adäquater Biopsieproben sowie unterschiedliche Behandlungsmodalitäten für Hoch-Risiko-SIL der Cervix uteri und des oberen aerodigestiven Trakts die Grundlage, um vor mehr als drei Jahrzehnten die Ljubljana-Klassifikation zu etablieren und 1997 durch die Working Group on SILs der Europäischen Gesellschaft

für Pathologie fortzuentwickeln. [125, 150, 178, 181, 182, 183, 242]

Grundlage der Ljubljana-Klassifikation bildet die Unterscheidung zwischen folgenden *beiden Gruppen von Läsionen*: auf der einen Seite derjenigen mit einem minimalen Risiko, in ein invasives Karzinom überzugehen (der *Plattenepithel- und Basal-Parabasalzell-Hyperplasie*), und auf der anderen Seite der potenziell malignen Gruppe, d. h. derjenigen Veränderungen (*atypische Hyperplasie* oder *Risiko-Epithel*), deren Wahrscheinlichkeit zur malignen Entartung höher ist. Das *Carcinoma in situ* wird innerhalb des Spektrums der SIL als eine eigenständige Entität betrachtet.

Die allgemeinen Prinzipien dieser Klassifikation, die auf alle ihre Grade zutrifft, sind folgende: Das Epithel ist im Allgemeinen verdickt, obgleich es in einer Minderzahl von Fällen auch Bezirke mit verminderter Dicke aufweisen kann; aber selbst diese Fälle zeigen eine Basal-Parabasalzell-Hyperplasie. Die Basalmembran ist bei allen Graden erhalten, ohne dass ein definitiver Beweis für eine auch nur minimale Invasion vorliegt. Die Anwesenheit einer oberflächlichen Hornschicht, die bei allen Graden der SIL vorhanden sein kann, hat für die Klassifikation keine Bedeutung.

#### A) Gruppe reaktiver Läsionen mit einem minimalen Risiko der Progression in ein invasives Karzinom:

##### 1. Einfache Plattenepithelhyperplasie:

Dies ist ein benigner hyperplastischer Prozess mit Erhaltung der normalen Architektur und Zytologie des Plattenepithels. Als Ergebnis einer verbreiterten Stachelzellschicht ist das Epithel verdickt. Die Zellen der Basalregion und der Parabasalregion, die eine Lage bis drei Lagen umfassen, sind unverändert. Zellatypien fehlen. Nur selten findet man in der Basalschicht reguläre Mitosen (Abb. 1.9).

##### 2. Basal- und Parabasalzellhyperplasie (abnorme Hyperplasie):

Sie kann als eine benigne Vermehrung der Basal- und Parabasalzellen im unteren Teil der Epithelschicht definiert werden, während der obere Teil, der reguläre Stachelzellen enthält, unverändert bleibt. Die Schichtung des durch seine Anordnung in Lagen charakterisierten laryngealen Plattenepithels gibt sich als fließender Übergang der aus *senkrecht* zur Basalmembran angeordneten Basalzellschicht in die oberflächlicheren Lagen, in denen die Stachelzellen *horizontal* zur Basalmembran orientiert sind, zu erkennen. Das verdickte Epithel besteht aus vermehrten Basal- und Parabasalzellen, die bis zur Hälfte der ganzen Epitheldicke (oder einzeln geringfügig mehr) beanspruchen. Diese Zellen zeigen keine nennenswerten Kernveränderungen und sind senkrecht angeordnet, wobei die normale Polarität und Organisation erhalten bleibt. Basal- und Parabasalzellen enthalten mäßig vergrößerte Kerne

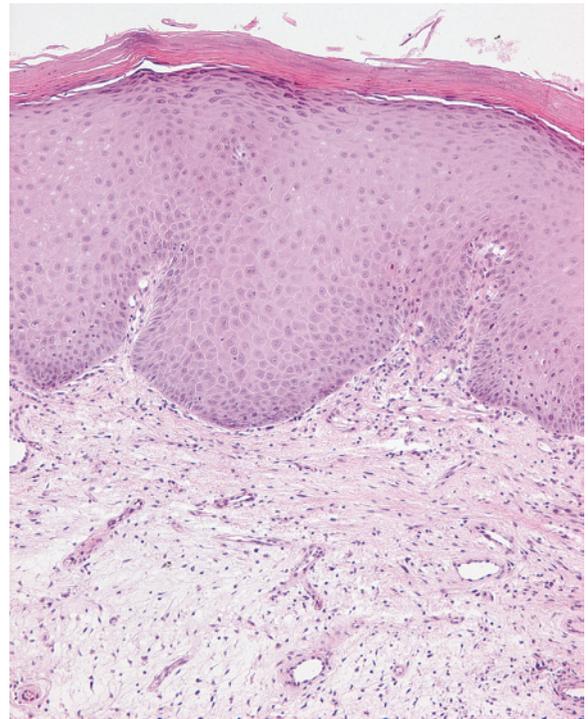
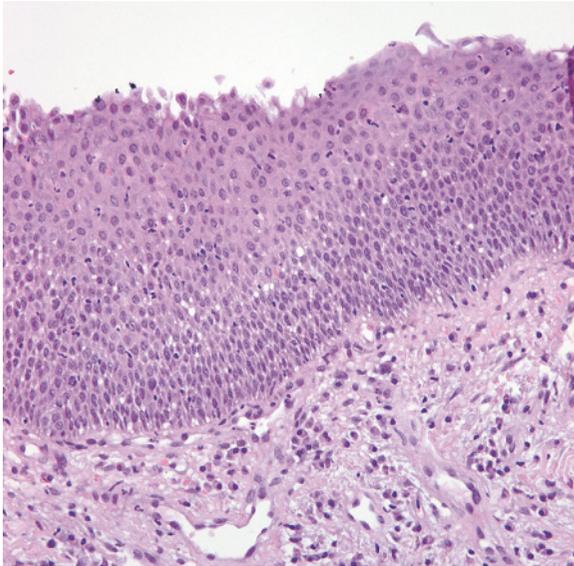


Abb. 1.9 Plattenepithelhyperplasie: Das verdickte Epithel zeigt eine verbreiterte Stachelzellschicht, die Basalschicht ist unverändert

mit gleichmäßig verteiltem Chromatin, etwas mehr Zytoplasma als die der Basalschicht und außerdem einige oder keine interzellulären Stacheln oder Interzellularbrücken. Seltener sieht man reguläre Mitosen, immer innerhalb oder nahe der Basalschicht. Weniger als 5% der Epithelzellen zeigen eine Dyskeratose, eine unreife und abnorme Verhornung einzelner Zellen oder Zellgruppen, die ein stark eosinophiles Zytoplasma und keine Stacheln besitzen (Abb. 1.10).

#### B) Gruppe potenziell maligner Läsionen:

**Atypische Hyperplasie (Risikoepithel):** Dies ist eine potenziell maligne Läsion, d. h. eine Läsion mit eindeutig erhöhtem Risiko, bis zu einem invasiven Karzinom fortzuschreiten. Sie ist charakterisiert durch eine erhaltene Epithelschichtung mit leichten bis mäßigen Zelltypen in der unteren Hälfte der Epitheldicke oder darüber hinaus sowie durch eine erhöhte mitotische Aktivität. Die Epithelschichtung ist noch erhalten. Die Zahl der Epithelzellen, die häufig senkrecht zur Basalmembran angeordnet sind, ist erhöht. Viele ihrer Kerne zeigen eine leichte bis mäßige Atypie, z. B. eine Vergrößerung, unregelmäßige Konturen, eine deutlich schwankende Färbintensität (häufig mit Hyperchromasie) sowie eine Vermehrung, Vergrößerung und verstärkte Anfärbbarkeit der Nukleolen. Die Kern-Zytoplasmarelation ist allgemein erhöht. Dieser Epithelzelltyp kann die untere



**Abb. 1.10** Basale und parabasale Zellhyperplasie: Die vermehrten Zellen der Basal- und Parabasalzelllage erstrecken sich nach oben bis in die mittlere Epithelschicht. Man sieht gelegentliche Mitosen im tieferen Teil des Epithels

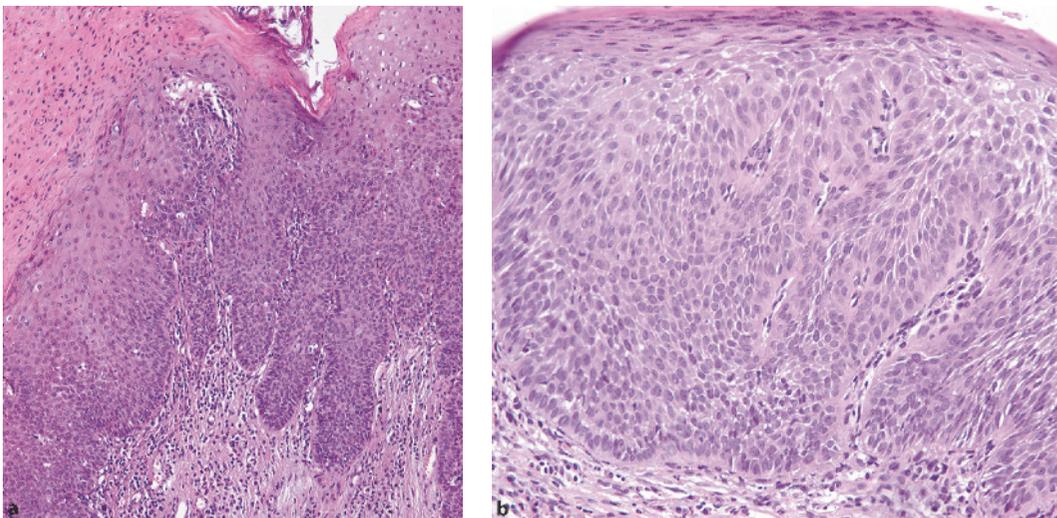
Hälfte (oder mehr) der ganzen Epitheldicke einnehmen. Die Zahl der Mitosen ist mäßig vermehrt. Sie finden sich für gewöhnlich in den unteren zwei Dritteln des Epithels, obgleich sie gelegentlich auch in den höheren Anteilen vorkommen. Atypische Mitosen sind – wenn überhaupt – selten. Häufig enthält das gesamte Epithel dyskeratotische Zellen. Apoptose-Zellen können vor-

kommen, sie sind kleiner, mit einem hyalinen eosinophilen Zytoplasma und einer auffälligen Verdichtung des Kernchromatins oder mit kleineren Fragmenten zerbröckelten Kernen. (Abb. 1.11a–b). Zwei *Unterformen* einer atypischen Hyperplasie werden beobachtet: 1) der häufigere „Basalzelltyp“ ohne interzelluläre Stacheln und ohne Zytoplasma-Eosinophilie mit senkrecht oder im scharfen Winkel zur Basalmembran angeordneten Zellen; 2) der weniger häufige „Stachelzelltyp“ (analog der so genannten „keratinisierenden Dysplasie“ von Crissman und Zarbo [79]) mit Interzellularstacheln und vermehrter Zytoplasmaeosinophilie. Die Zellen können horizontal zur Basalmembran angeordnet sein.

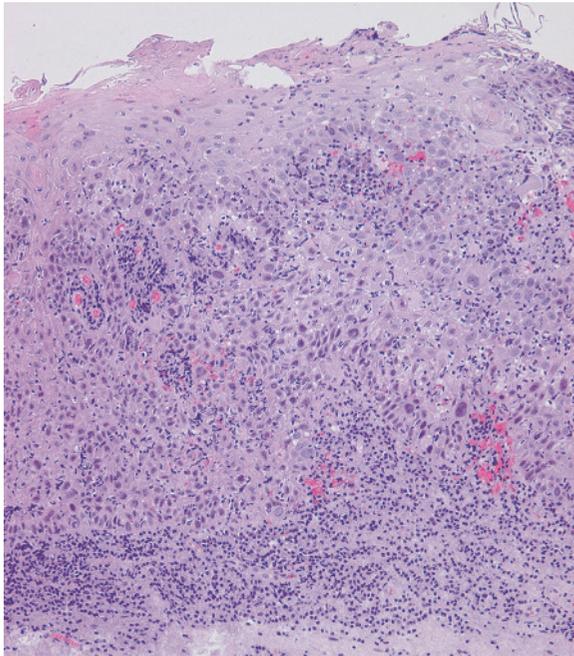
### C) Gruppe der definitiv malignen Läsionen:

Die Bezeichnung *Carcinoma in situ* (CIS) ist für Plattenepithelläsionen reserviert, die die Eigenschaften eines nichtinvasiven Karzinoms aufweisen. Gewöhnlich sind drei morphologische Kennzeichen vorhanden: 1) Verlust der Schichtung oder der Reifung des Epithels insgesamt. Die Oberfläche des Epithels kann jedoch von einer Lage oder meist von einigen Lagen abgeflachter, horizontal gelagerter und manchmal verhornter Zellen bedeckt sein. 2) Die Epithelzellen können alle zytologischen Kennzeichen eines invasiven Plattenepithelkarzinoms aufweisen. 3) Mitosen sind im gesamten Epithel gewöhnlich deutlich vermehrt, oft mehr als fünf pro HPF. Atypische Mitosen sind häufig. Hyaline Körper und dyskeratotische Zellen kommen vor, oft in großer Zahl (Abb. 1.12).

Beim CIS kann die Läsion wie bei der atypischen Hyperplasie einer von zwei *Untergruppen* der atypischen Hyperplasie zugeordnet werden: a) *Basalzelltyp* ohne interzelluläre Stacheln und ohne Zytoplasmaeosinophi-



**Abb. 1.11 a** Atypische Hyperplasie. Die vermehrten Epithelzellen zeigen einen geringen bis mäßigen Atypiegrad, eine erhaltene Schichtung und einige reguläre Mitosen. **b** Vermehrte Epithelzellen mit erhöhter Kern-Plasmarelation und einigen regulären Mitosen. Die Zellen sind senkrecht zur Basalmembran gelagert



**Abb. 1.12** Carcinoma in situ: Die Läsion zeigt einen Schichtungsverlust. Maligne Zellen mit erhöhter Mitoseaktivität ersetzen die gesamte Breite des Epithels

lie, b) *Stachelzelltyp* mit interzellulären Stacheln und erhöhter Zytoplasmacoeosinophilie. [125, 150, 242]

Bei der *Differenzialdiagnose* der SIL können regeneratoische Veränderungen des Plattenepithels nach Trauma, Entzündung oder Strahlentherapie verschiedene Störungen der Zellarchitektur simulieren, die an unterschiedliche Grade der SIL erinnern. Die *klinischen Angaben* sind für gewöhnlich von großer Hilfe, um unterschiedliche Grade der SIL von regeneratoischen Prozessen zu unterscheiden; bei Letzteren sind die Epithelanomalien normalerweise weniger stark ausgeprägt als bei der atypischen Hyperplasie oder beim CIS, und atypische Mitosen kommen fast niemals vor.

## Vergleich zwischen der Ljubljana- und der WHO-(2005)-Klassifikation

Der Vergleich beider Klassifikationen zeigt, dass zwischen der WHO-(2005)- und der Ljubljana-Klassifikation einige Unterschiede bestehen (Tabelle 1.1).

Die Gruppe der *so genannten benignen Läsionen* einschließlich der Plattenepithel- und der abnormen Basal-Parabasalzellhyperplasie weist in beiden Klassifikationen Gemeinsamkeiten auf. Mit der leichten Dysplasie der WHO-Klassifikation geht jedoch die Übereinstimmung mit der Ljubljana-Klassifikation bereits verloren, denn die histologische Definition der leichten Dysplasie, die von der WHO als potenziell maligne angesehen wird, umfasst auch bis zu einem gewissen Grad die Basal-Parabasalzellhyperplasie, die in der *Ljubljana-Klassifikation* nicht als potenziell maligne eingestuft wird. [381] Die mäßige Dysplasie und teilweise auch die schwere Dysplasie der WHO wiederum ähneln der atypischen Hyperplasie der *Ljubljana-Klassifikation*. [150] Das Carcinoma in situ entspricht dem Carcinoma in situ der WHO-(2005)-Klassifikation, allerdings fallen einige Beispiele von schwerer Dysplasie (WHO 2005) in die Kategorie des Carcinoma in situ der Ljubljana-Klassifikation, so dass auch hierfür nur annähernd eine Übereinstimmung besteht. [150]

Die Ljubljana-Klassifikation wurde entwickelt, um den spezifischen klinischen und histologischen Erfordernissen für die Diagnose der *SIL des oberen aerodigestiven Trakts* gerecht zu werden. Jüngst wurde sie erfolgreich auch auf die *oralen SIL* übertragen, die mit den Kehlkopfläsionen die gleiche Ätiologie und ähnliche klinische sowie histologische Besonderheiten teilen. [225]

In den vielen Jahren ihrer praktischen Anwendung hat sich die Ljubljana-Klassifikation für die tägliche diagnostische Arbeit präziser als andere Grading-Systeme erwiesen und liefert Daten, die nachweislich mit dem biologischen Verhalten der Läsionen eng korrelieren. [125]

**Tabelle 1.1** Vergleich zwischen WHO-(2005)- und Ljubljana-Klassifikation bezüglich plattenepithelialer/intraepithelialer Läsionen [381]

Dysplasiesystem der WHO (2005)	Ljubljana-Klassifikation der Intraepithelialen Plattenepithel-Läsionen
Hyperplasie *)	Plattenepithelhyperplasie
Leichte Dysplasie	Hyperplasie der Basal- und Parabasalzellagen
Mäßige Dysplasie	Atypische Hyperplasie-Risikoepithel
Schwere Dysplasie	Atypische Hyperplasie-Risikoepithel
Carcinoma in situ	Carcinoma in situ

\*) Die Hyperplasie kann die Stachelzellschicht oder die Basal-Parabasal-Zellschicht betreffen.

## Genetische und andere Bio-Marker für die Progression der SIL

Es hat sich gezeigt, dass sowohl Onkogene als auch Tumorsuppressorgene in die Tumorprogression involviert sind. Dabei besteht eine klare Reihenfolge der Progression, die mit einem Heterozyositätsverlust (LOH) von 9p21 und 3p21 als frühesten fassbaren Ereignissen beginnt, gefolgt von einem Verlust von 17p13. Weitere zusätzliche genetische Störungen, die dazu tendieren, bei schwerer Dysplasie (atypische Hyperplasie) oder selbst beim SCC vorzukommen, sind eine Zyklin D1-Amplifikation, eine pTEN-Inaktivierung und ein LOH für 11q13, 13q21, 14q32, 6p, 8q, 4q27 und 10q23. [63, 117] Für einige involvierte Chromosomenbereiche wurden die Zielgene wie z. B. die Tumorsuppressorgene p16 für 9p21, p53, für 17p13 und Zyklin D1-Onkogen für 11q13 ermittelt. [60, 117, 381]

Ein vergleichbares genetisches Progressionsmodell wurde auch für die *orale Karzinogenese* entwickelt. Es basiert auf LOH, Genmutationen und Telomerase-Reaktivierung. [231] Jüngste Versuche zur Identifikation genetischer Veränderungen als Prädiktoren des Malignitätsrisikos einer oralen low-grade-Dysplasie haben gezeigt, dass ein LOH für 3p und 9p als Screeningmarker für das Karzinomrisiko von Frühveränderungen dienen kann. [306]

Des Weiteren wurde die Telomerase-Reaktivierung als frühes Ereignis einer *laryngealen* und *oralen Karzinogenese* nachgewiesen. Sie ist bereits im Stadium der atypischen Hyperplasie in 75% bzw. 43% nachweisbar. Für die Progression zum invasiven SCC sind jedoch weitere genetische Ereignisse notwendig. [225, 226] Besondere Aufmerksamkeit wurde jüngst molekulargenetischen Untersuchungen potenziell maligner Läsionen in einem Versuch geschenkt, ihr Progressionsrisiko verlässlicher als durch statische konventionelle histologische Diagnosen zu bestimmen. In Bezug auf den prognostischen Aussagewert gelten genetische Ereignisse wie die LOH für 3p, 9p21 und 17q13 sowie eine DNA-Aneuploidie als substantielle Risiken für eine maligne Umwandlung. [344, 381] Auch die Überexpression von p16, p21<sup>w<sup>af</sup></sup>, p27, p53, EGFR und Zyklin D1-Proteinen wurde daraufhin untersucht, die diagnostische Sensitivität und den Vorhersagewert bei SIL zu erhöhen. [12, 64, 102, 127, 156, 162, 169, 199, 251, 255, 382, 363, 369]

Darüber hinaus werden verschiedene Proliferations- und Differenzierungsmarker einschließlich *Keratinen* und *Kohlenhydrat-Antigenen* weithin als prädiktive Faktoren zur Bestimmung des biologischen Verhaltens oraler und laryngealer SIL verwendet. [297]

Die Bestimmung der *Proliferationsaktivität* etwa durch das Zählen der *nukleären Organizer-Regionen* (AgNOR) und die immunhistochemische Markierung proliferierender nukleärer Zellantigene (*PCNA*, *Ki-67*)

sind nützliche Zusatzmaßnahmen der Lichtmikroskopie und können prognostische Informationen über den klinischen Verlauf von SIL des Kehlkopfes und der Mundhöhle beisteuern. [73, 129, 181, 251, 279, 357, 394]

Die Expression von *Lektinen* und *Zytokeratinen*, vor allem derjenigen mit niedrigem Molekulargewicht, hat sich als guter Marker für die Epithelausreifung normaler und pathologischer Veränderungen erwiesen und kann eine genauere Bewertung der SIL erleichtern. [152, 182, 229, 365]

## Behandlung und Prognose

### Mundhöhle und Oropharynx

Die *chirurgische Exzision*, die entweder klassisch mit dem kalten Messer oder mit dem CO<sub>2</sub>-Laser ausgeführt wird, ist für die oralen SIL die Behandlung der Wahl. Bei hochsuspekten Veränderungen wie bei einer OE am Mundboden wird für eine mikroskopische Diagnose jedoch stets die *Inzisionsbiopsie* bevorzugt. Die chirurgische Behandlung steht nur am Anfang der Therapie dieser Veränderungen; wegen des Risikos der malignen Transformation sind ein Langzeit-follow-up und die Vermeidung einer weiteren Exposition gegenüber bekannten Risikofaktoren von Bedeutung. [347, 263, 334] Rezidive bei „high risk“-SIL sind keine seltenen Ereignisse. Sie treten bei 18% der im Gesunden exzidierten Läsionen auf. [366]

Wenn die Größe oder andere klinische Gegengründe eine chirurgische Behandlung oraler SIL erschweren, sind verschiedene Antioxidantien wie *β-Karotin* und *Retinoide* die gängigsten Mittel für eine *Chemoprävention*. [191]

Das Vorkommen höhergradiger (einer mäßigen und schweren Dysplasie, atypischen Hyperplasie) oraler SIL gilt als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung eines SCC. Die mitgeteilte Häufigkeit der malignen Umwandlung einer OL schwankt zwischen 3,1% [373] und 17,5%. [323]

Einige Lokalisationen der OL sind zusammen mit histologischen Anomalien mit einer höheren malignen Transformationsrate assoziiert. So ist der Mundboden der Ort mit dem höchsten Risiko, gefolgt von Zunge und Lippe. [319] Das klinische Erscheinungsbild nichthomogener oder gesprenkelter OL korreliert mit der Wahrscheinlichkeit, dass die Läsion epitheliale Veränderungen oder eine maligne Umwandlung zeigt. In einer Untersuchung von Silverman et al. betrug die Malignitätsrate der OL insgesamt 17,5%, bei der homogenen Form nur 6,6% bzw. bei der gesprenkelten OL 23,4%. Ein spezieller Subtyp der OL, die PVL, entwickelte bei 70,3% der Patienten ein SCC. [322] Verglichen mit der OL hat die OE eine signifikant schlech-

tere Prognose mit einer malignen Transformationsrate von 51%. [319]

## Kehlkopf

Die Hauptaufgabe des Pathologen, der sich mit laryngealen SIL beschäftigt, besteht darin, risikolose oder risikoarme Befunde von Risikoveränderungen abzugrenzen. Bei Patienten mit benignen hyperplastischen Läsionen (*einfacher Hyperplasie* und *abnormer Basal-Parabasalzell-Hyperplasie*) bedarf es nach einer Probebiopsie einer weniger engmaschigen Verlaufskontrolle als bei Patienten mit einer *atypischen Hyperplasie* und einem *CIS*; die Beseitigung bekannter schädlicher Einflüsse ist jedoch anzuraten. [125, 150] Die Diagnose einer *atypischen Hyperplasie* in laryngealen Läsionen erfordert eine *engmaschige* Verlaufskontrolle und häufig wiederholte histologische Untersuchungen, um jede mögliche Persistenz oder Progression der Krankheit zu erfassen. [125, 150, 178, 181] Bei Patienten mit *CIS* kann eine ausgedehntere chirurgische Behandlung oder eine Strahlentherapie erforderlich sein, obgleich dies kontrovers beurteilt wird. [79, 181, 254, 299, 336]

Der *histopathologische Schweregrad* laryngealer SIL wird noch immer als verlässlicher prädiktiver Faktor verwendet. [39, 125, 150, 178, 181, 239] Die Häufigkeit einer *nachfolgenden malignen Umwandlung* von der (einfachen) plattenepithelialen und der (abnormen) Basal-Parabasalzell-Hyperplasie (0,9%) zur atypischen Hyperplasie (11%) nimmt deutlich zu. [150]

Nach der Literaturübersicht von Barnes erhöht sich das Risiko einer SCC-Entstehung aus einer leichten, mäßigen und schweren Kehlkopfdysplasie um 5,5% auf 22,5% und 28,4%. [20]

## Invasives Plattenepithelkarzinom

### Mikroinvasives Plattenepithelkarzinom

#### ICD-O: 8076/3

**Definition, Morphologie.** Das mikroinvasive Plattenepithelkarzinom (SCC) ist ein SCC, das sich jenseits der epithelialen Basalmembran in das oberflächliche Stroma hinein ausdehnt. Die maximale Tiefeninvasion bei einem mikroinvasiven SCC beträgt im Allgemeinen zwischen 0,5 mm [20] und 2 mm [77]. Die Invasions-tiefe muss von der Basalmembran des angrenzenden (nichtneoplastischen) Oberflächenepithels aus gemessen werden, weil die Epitheldicke stark variiert.

Die Diagnose eines mikroinvasiven SCC kann nur dann mit Sicherheit gestellt werden, wenn die *ganze* Lä-

sion untersucht wird. An kleinen Tangentialschnitten von Probeexzisaten sollte sie nicht gestellt werden.

**Verlauf, Prognose.** Das mikroinvasive SCC ist eine biologisch maligne Läsion mit der Tendenz, Zugang zu Lymph- und Blutgefäßen zu finden und Metastasen zu setzen. Metastasen sind beim mikroinvasiven SCC jedoch selten, und seine *Prognose* ist exzellent. Untersuchungen über SCC *des Mundbodens* haben gezeigt, dass das Metastasierungspotenzial für SCC mit einer Penetration von *weniger als 2 mm* jenseits der Basalmembran niedrig ist oder ganz fehlt, bei SCC dieser Lokalisation mit *tieferer Invasion* jedoch substanziell zunimmt. [74, 77, 246] Auch bei mikroinvasiven SCC der *laryngealen Glottis* ist die *Prognose* exzellent, weil es in diesem Bereich ein nur schwach entwickeltes Lymph- und Blutgefäßnetz gibt. Einige Autoren empfehlen daher eine mehr konservative Behandlung dieser Läsionen wie z. B. die endoskopische Entfernung mit sorgfältigem follow-up. [80, 308, 341]

## Konventionelles Plattenepithelkarzinom

#### ICD-O: 8070/3

**Definition.** Das Plattenepithelkarzinom (SCC) ist ein maligner epithelialer Tumor mit Nachweis einer Plattenepitheldifferenzierung durch Interzellularbrücken und Hornbildung. Es stammt entweder vom Plattenepithel der Oberfläche oder vom respiratorischen Flimmerepithel mit Plattenepithelmetaplasie ab. [242]

**Epidemiologie.** Das SCC der Kopf- und Halsregion ist das weltweit sechsthäufigste Karzinom. Seine Häufigkeit beträgt 5% aller neu entdeckten Karzinome mit einer globalen jährlichen Inzidenz von 500.000 Fällen. [42] Die große Mehrheit der SCC entspricht dem konventionellen Typ, der in mehr als 90% der Fälle diagnostiziert wird. Die verbleibenden Fälle gehören zu den Varianten des SCC, die später in diesem Kapitel erörtert werden.

**Klinik.** Das SCC der Kopf- und Halsregion kommt am häufigsten in der Mundhöhle und an der Lippe, im Oropharynx, Kehlkopf und Hypopharynx vor. Weniger häufig entsteht es im Nasopharynx, in den Nasen- und Nasennebenhöhlen. Die Prädilektionsorte in der *Mundhöhle* sind der Zungenrand und der Mundboden, im *Oropharynx* die Zungenbasis und die Tonsillen. Im *Kehlkopf* gibt es hinsichtlich der topographischen Verteilung geographische Unterschiede, wobei in einigen Ländern die Glottis, in anderen die Supraglottis die häufigste Lokalisation darstellt. [20, 117]

**Ätiologie.** *Rauchen* und *Alkoholabusus* sind die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines SCC der Kopf- und Halsregion. Viel Aufmerksamkeit wurde der möglichen Rolle viraler Infekte für die Entstehung der Kopf- und Hals-Karzinome, speziell durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) und das humane Papillomvirus (HPV) geschenkt. *EBV* ist ätiopathogenetisch eng assoziiert mit dem Nasopharynxkarzinom [265] und mit seltenen Fällen von lymphoepithelalem Karzinom der Speicheldrüsen, [153, 160] das *HPV* mit dem SCC der Tonsille [97, 214]. Abgesehen vom SCC der Tonsillen und des Nasopharynx scheinen EBV und HPV in der Ätiopathogenese des SCC anderer Lokalisationen außerhalb der Kopf- und Halsregion eine – wenn überhaupt – nur geringe Rolle zu spielen. [93, 153, 227, 392]

**Morphologie.** Das *makroskopische* Bild des invasiven SCC ist variabel und umfasst flache Läsionen mit gut begrenzten erhabenen Rändern, polypoide exophytische und papilläre Läsionen sowie endophytische infiltrative Läsionen. Die Oberfläche des Tumors ist häufig ulzeriert.

*Mikroskopisch* ist das SCC durch ein invasives Wachstum und den Nachweis einer plattenepithelialen Differenzierung gekennzeichnet. Das invasive Wachstum manifestiert sich in der Penetration der Basalmembran und in dem Wachstum von Inseln und Strängen von Tumorzellen oder von einzelnen (*dyskohäsiven*) Tumorzellen im subepithelialen Stroma. Größere Tumoren können tiefere Strukturen wie z. B. Muskulatur, Knorpel und Knochen infiltrieren. Eine perineurale Invasion und eine Invasion von Lymph- und Blutgefäßen können vorkommen und sind ein zuverlässiger Beweis für ein invasives Karzinom. Eine plattenepitheliale Differen-

zierung wird durch Interzellularbrücken und/oder eine Verhornung mit Bildung von Hornperlen bewiesen.

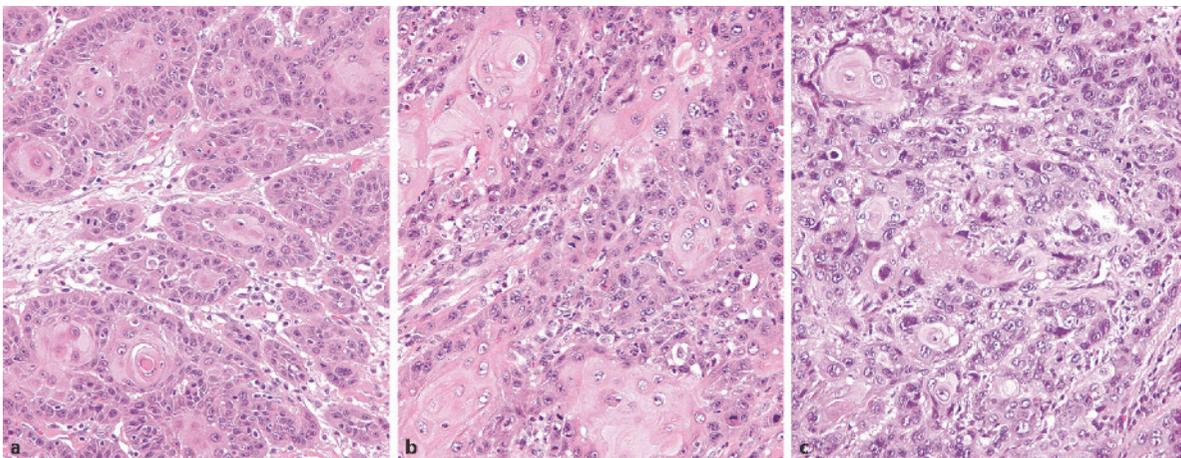
**Grading.** Das SCC wird traditionell in *gut*, *mäßig* und *gering differenzierte SCC* eingeteilt. Die Kriterien für das Grading sind der Differenzierungsgrad, die Kernpleomorphie und die Mitoseaktivität.

Ein *gut differenziertes SCC* erinnert eng an normales Plattenepithel und enthält wechselnde Anteile großer differenzierter keratinozytenähnlicher Plattenepithelien sowie kleine Zellen vom Basalzelltyp, die gewöhnlich in der Peripherie der Tumorinseln anzutreffen sind. Man findet Interzellularbrücken und gewöhnlich das Vollbild einer Verhornung. Mitosen sind selten (Abb. 1.13a).

Ein *mäßig differenziertes SCC* zeigt eine stärkere Kernpleomorphie und zahlreichere einschließlich abnormer Mitosen; für gewöhnlich findet sich eine geringere Verhornung (Abb. 1.13b).

In einem *gering differenzierten SCC* herrschen die Zellen des Basalzelltyps vor, mit hoher Mitoserate einschließlich abnormer Mitosen, mit kaum erkennbaren Interzellularbrücken und – wenn überhaupt – mit nur minimaler Verhornung (Abb. 1.13c). Obwohl die Verhornung bei gut oder mäßig differenzierten SCC wahrscheinlicher ist, sollte sie nicht als ein wesentliches histologisches Kriterium für die Graduierung der SCC betrachtet werden.

**Invasionsfront.** Das Tumorwachstum an der Invasionsfront zeigt ein expansives oder ein infiltratives Bild oder eine Kombination beider Bilder. Ein *expansives* Wachstumsbild ist charakterisiert durch gut begrenzte große Tumorzellinseln, während das *infiltrative* Bild durch verstreute kleine irreguläre Zellstränge oder ein-



**Abb. 1.13** a Gut differenziertes Plattenepithelkarzinom. b Mäßig differenziertes Plattenepithelkarzinom. c Gering differenziertes Plattenepithelkarzinom

zelne Tumorzellen geprägt ist und schlecht begrenzte infiltrierende Ränder aufweist. Es wurde gezeigt, dass das Wachstumsbild an der Invasionsfront *prognostische Bedeutung* hat: Das infiltrative Bild ist mit einem aggressiveren Verlauf und einer schlechteren Prognose assoziiert als das expansive Bild. [57, 58, 76, 382]

**Stromareaktion.** Das invasive SCC ist fast immer mit einer desmoplastischen Stromareaktion assoziiert, die eine Proliferation von Myofibroblasten, eine exzessive Ablagerung von extrazellulärer Matrix und eine Gefäßneubildung (Neovaskularisation) umfasst. [63, 94, 221] Nach unserer Erfahrung findet sich eine desmoplastische Stromareaktion nur beim invasiven SCC und niemals bei einer SIL, unabhängig von deren Grad. Sie kann als ein *zusätzlicher Invasions-Marker* gelten. [395, 396]

Die desmoplastische Stromareaktion ist im Allgemeinen beim gut und mäßig differenzierten SCC deutlich vorhanden, während sie beim gering differenzierten SCC und beim lymphoepithelialen Karzinom nur gering ist oder fehlt. Die Intensität der Desmoplasie korreliert negativ mit der Dichte der lymphozytären Stromainfiltration. Bei SCC mit deutlicher Desmoplasie ist die Lymphozyteninfiltration fokal und spärlich, während bei SCC mit geringer oder ohne Desmoplasie eine dichte Lymphozyteninfiltration beobachtet wird.

**Immunhistochemie.** *Immunhistochemisch* exprimiert das SCC epitheliale Marker wie *Zytokeratine* und *epitheliales Membranantigen (EMA)*. Die Expressionsmuster der Zytokeratin-Subtypen stehen in Beziehung zum Grad der SCC-Differenzierung- und Verhornung. [229]

Das Muster der Zytokeratin-Expression bei *low-grade-SCC* ähnelt demjenigen beim nichtneoplastischen Plattenepithel und ist durch Zytokeratine von mittlerem Molekulargewicht und durch eine mangelhafte Expression von niedrig-molekularen Zytokeratinen gekennzeichnet. Das *high-grade-SCC* tendiert zum Expressionsverlust von mittel- und hochmolekularen Zytokeratinen und exprimiert niedrig-molekulare Zytokeratine. [229]

Unter den verschiedenen Zytokeratin-Subtypen könnten die *Zytokeratine 8, 18 und 19*, die von dem Antikörper CAM 5.2 erkannt werden, als Indikator für eine maligne Transformation verwendet werden. Nach Angaben von Mallofré et al. waren 40% der SCC positiv für CAM 5.2. Nichtneoplastisches Plattenepithel war stets negativ. Gering differenzierte SCC können *Vimentin* exprimieren. [367]

**Differenzialdiagnose.** Die Diagnose eines SCC muss durch eine Biopsie aus dem klinisch verdächtigsten Bezirk bestätigt werden, wobei eine Entnahme aus der zentralen Nekrose zu vermeiden ist. In gut orientierten

adäquaten Biopsieproben ist die Diagnose gewöhnlich kein diagnostisches Problem, weil der Nachweis eines invasiven Wachstums bzw. einer Plattenepitheldifferenzierung daran leicht zu führen ist.

*Gut differenzierte SCC* müssen jedoch vom *verrukösen Karzinom* und von *papillären SCC* sowie von *benignen Veränderungen* wie etwa einer *pseudoepitheliomatösen Hyperplasie* unterschieden werden. Das *verruköse Karzinom* lässt Atypien vermissen, die beim SCC immer vorhanden sind. Das *papilläre SCC* ist gekennzeichnet durch eine Papillenbildung, die beim konventionellen SCC nicht im Vordergrund steht. Die *pseudoepitheliomatöse Hyperplasie* ist eine gutartige Veränderung in Verbindung mit einem Granularzelltumor, einer Pilzinfektion oder einer Tuberkulose. Sie besteht aus tiefen unregelmäßigen Epithelzungen und Retezapfen; Atypien und abnorme Mitosen wie beim SCC fehlen. Die Identifikation der assoziierten Veränderung (Granularzelltumor oder Infektion) kann bei der Diagnose einer pseudoepitheliomatösen Hyperplasie hilfreich sein.

Ein *gering differenziertes SCC* ist abzugrenzen von einem *malignen Melanom*, *malignen Lymphom*, *neuroendokrinen Karzinom*, *Adenokarzinom* und *adenosquamösen Karzinom*. Die richtige Diagnose wird am besten durch geeignete immunhistochemische Reaktionen und Spezialfärbungen zum Nachweis einer Schleimbildung erreicht.

Das *maligne Melanom* wird vom SCC durch die Expression von Protein S-100, HMB45 und Melan-A unterschieden. Das *neuroendokrine Karzinom* exprimiert neuroendokrine Marker (Synaptophysin, Chromogranin) und bietet keine Hinweise auf eine plattenepitheliale Differenzierung.

Das *maligne Lymphom* wird vom SCC durch den Nachweis des Leukozyten-Common-Antigen (LCA) und von Markern für die B- oder T-Zell-Differenzierung abgegrenzt. Das *Adenokarzinom* und *adenosquamöse Karzinom* unterscheiden sich vom SCC durch das Vorkommen von Drüsen und einer Schleimsekretion der Tumorzellen.

**Prognose.** Das SCC der Kopf- und Halsregion hat insgesamt ein *Letalitätsrisiko von 40%*. [328] Der wichtigste *Prognosefaktor* ist das *TNM-Stadium*, gestützt auf die Größe des Primärtumors, das Vorkommen regionärer Lymphknotenmetastasen und von Fernmetastasen. [332]

Weitere wichtige *Prognosefaktoren* sind die *Lokalisation* und *Tiefenausdehnung* des Tumors, [74, 77, 130, 233, 246] das Vorkommen eines *extrakapsulären Tumorstadiums* bei *Lymphknotenmetastasen* [85, 109, 155, 335] und das *Muster des Tumorstadiums an der Invasionsfront* [57, 58, 76, 382]. Der prognostische Wert einiger anderer Parameter, z. B. der *Tumordifferenzierung* [166, 280, 376] und der *DNA-Ploidie* [23, 98, 350, 378] wird widersprüchlich beurteilt.

**Therapie.** Die Therapie der Wahl ist die *vollständige Exzision* des Tumors. Bei kleinen Tumoren einiger Lokalisationen wie z. B. der Glottis besteht die primäre Behandlung in der *Bestrahlung*. Bei großen Tumoren wird gewöhnlich eine Strahlenbehandlung an den chirurgischen Eingriff angeschlossen. Patienten mit fortgeschrittenen nichtresektablen Tumoren mit oder ohne Metastasen werden durch eine gleichzeitige Chemo- und *Strahlentherapie* behandelt. [117]

## Spindelzellenkarzinom

### ICD-O: 8074/3

**Definition, Synonyma.** Das *Spindelzellkarzinom (SpCC)* ist ein biphasischer Tumor, der aus einem konventionellen SCC und einer malignen Spindelzellkomponente besteht. Synonyma für das SpCC sind *sarkomatoides Karzinom, Karzinosarkom, Kollisionstumor* und *Pseudosarkom*.

**Lokalisation.** Der Tumor kommt in verschiedenen Teilen des Körpers einschließlich der oberen und unteren Atemwege, der Brust, der Mamma, des Urogenital- und Gastrointestinal-Traktes und der Speicheldrüse vor. [31] Im Kopf- und Halsbereich tritt das SpCC am häufigsten im Kehlkopf [36, 108, 213, 356] und in der Mundhöhle [13, 96, 304] auf, gefolgt von der Haut, den Tonsillen, dem Sinusaltrakt und dem Pharynx [13, 375].

**Histogenese.** Die Histogenese des Tumors ist umstritten, jedoch häufen sich die Hinweise, dass das SpCC ein monoklonaler Tumor ist, der aus *pluripotenten Stamm-*

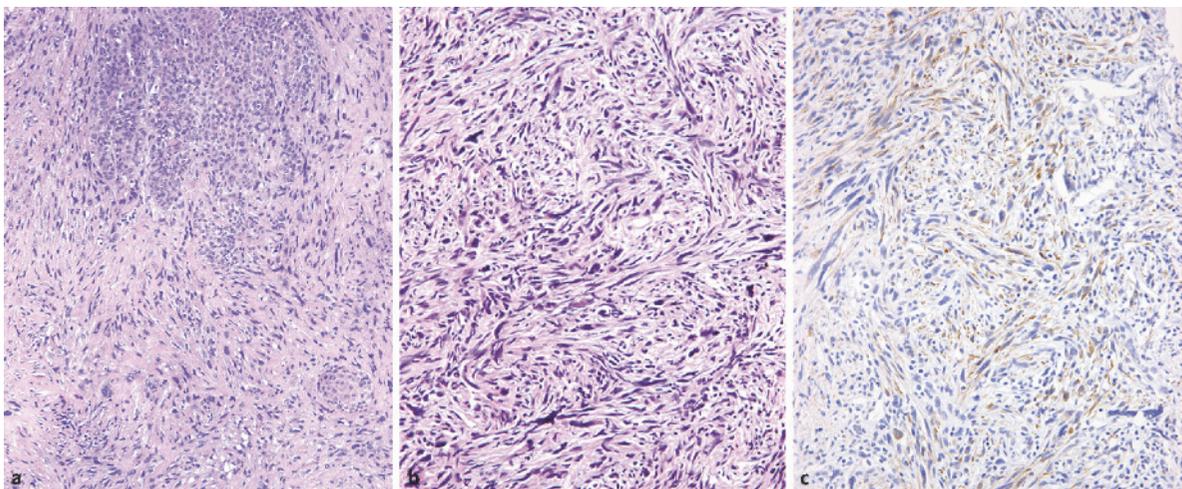
*zellen* hervorgeht und sowohl epitheliale als auch mesenchymale Komponenten hervorbringt. [60, 354]

**Ätiologie.** Ähnlich dem konventionellen SCC ist das SpCC ätiologisch mit *Zigaretten- und Alkohol-Konsum* assoziiert. [356] Es soll auch durch *Strahlenexposition* entstehen, jedoch sehen einige Autoren darin keinen wesentlichen ätiologischen Faktor. [356] Die mitgeteilte Inzidenz strahleninduzierter SpCC der Kopf- und Halsregion liegt zwischen 7,7 und 9,1%; sie entwickeln sich mit einer Latenzzeit von 1,2 bis 16 Jahren nach einer Strahlenexposition. [216, 356]

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind die SpCC gewöhnlich exophytische polypoide oder gestielte Tumoren, die häufig eine oberflächliche Ulzeration aufweisen. Weniger häufig manifestieren sie sich als breitbasige, endophytische oder ulzerös-infiltrierende Tumoren. [31, 356]

*Mikroskopisch* besteht das SpCC aus einer SCC- und einer Spindelzellkomponente. Die *Erstere* wird durch ein Carcinoma in situ oder durch ein invasives SCC verkörpert und ist oft *klein*, so dass ihr Nachweis zahlreiche Schnitte erfordert [210] (Abb. 1.14a).

Die *Spindelzellkomponente* macht gewöhnlich den *größten Anteil* des Tumors aus. Die Spindelzellen sind oft pleomorph mit großen hyperchromatischen Kernen, prominenten Nukleoli und zahlreichen Mitosen (Abb. 1.14b). Sie sind bündel- oder wirbelförmig angeordnet und können zahlreiche histologische Erscheinungsformen annehmen, am häufigsten diejenige eines *malignen fibrösen Histiozytoms* oder *Fibrosarkoms*. [213, 356] Herde einer *osteo-, chondro- oder rhabdomyosarkomatösen Differenzierung* können vorkommen, vor allem bei Patienten, die vorher einer Strahlentherapie



**Abb. 1.14** Spindelzellenkarzinom: **a** Plattenepithelkarzinom in Verbindung mit pleomorphen Spindelzellen. **b** Reine Spindelzellkomponente: pleomorphe Zellen mit großen hyperchromatischen Kernen. **c** Positive Reaktion der Spindelzellen für Zytokeratin

1 unterzogen wurden. [203, 313, 356] Manchmal kann man ausschließlich Spindelzellen beobachten. In solchen Fällen kann das SpCC als ein echtes Sarkom fehlgedeutet werden.

Gelegentliche Fälle von SpCC sind jedoch weniger zellreich und erinnern dann lebhaft an eine reaktive fibroblastäre Proliferation. Sie können als *pseudosarkomatöse Reaktion* bei einem SCC oder als *strahleninduzierte Stromaatypie* fehlinterpretiert werden. [13] Die *Metastasen* enthalten gewöhnlich nur Elemente des SCC oder sowohl eine SCC- als auch eine Spindelzellkomponente oder selten nur eine Spindelzellkomponente. [205, 232, 340]

*Elektronenmikroskopisch* wurde eine epitheliale Differenzierung der Spindelzellen in Form von Desmosomen und Tonofilamenten nachgewiesen. [33, 151, 349, 391]

*Immunhistochemisch* exprimieren die Tumorzellen des SpCC häufig epitheliale und mesenchymale Marker; darüber hinaus wurde in einzelnen Tumorzellen eine Keratin- und Vimentin-Koexpression beobachtet. [241, 391] In 40–85,7% der Fälle kann in den Spindelzellen eine *Zytokeratinexpression* nachgewiesen werden (Abb. 1.14c), abhängig von der Zahl der verwendeten Antikeratin-Antikörper. [96, 241, 329, 349, 360, 391] Die sensitivsten und zuverlässigsten epithelialen (Keratin-)Marker für SpCC scheinen das Keratin (AE1/AE3, K1) K1, K18 und das epitheliale Membranantigen (EMA) [356] zu sein. Die Spindelzellen exprimieren stets *Vimentin* und oft Marker für andere mesenchymale Filamente, z. B. myogene Marker (*glattes Muskelaktin*, *muskelspezifisches Aktin*, *Desmin*). Selten wurde das Vorkommen von *Protein S-100* in SpCC mitgeteilt. [356] Das SpCC exprimiert *nicht* GFAP, Chromogranin und HMB45. [356] Vor kurzem hat sich p63 in die Reihe der Marker für das Spindelzellkarzinom eingeordnet. [213a]

**Differenzialdiagnose.** Die Diagnose eines SpCC stützt sich auf den Nachweis eines invasiven oder In-situ-SCC und einer malignen Spindelzellkomponente. Sie ist jedoch schwieriger, wenn eine SCC-Komponente nicht nachgewiesen werden kann. Dann muss das SpCC von einer Anzahl benigner und maligner nichtepithelialer Prozesse unterschieden werden. Hierher gehören z. B. *Spindelzellsarkome*, die *noduläre Fasziiitis*, der *inflammatorische myofibroblastäre Tumor* und das *maligne Melanom*.

Im Kopf- und Halsbereich sind *echte Sarkome* (mit Ausnahme des Chondrosarkoms) und benigne mesenchymale Tumoren sehr selten. Wenn vorhanden, liegen sie gewöhnlich in tieferen *Bereichen*. [356] Es wird daher allgemein die Ansicht vertreten, ein in der *Mukosa* des oberen aerodigestiven Trakts gelegener maligner Spindelzelltumor entspreche wahrscheinlich einem SpCC und nicht einem Sarkom. Eine negative Reaktion für *Protein S-100* und *HMB45* ist hilfreich für die Unterscheidung eines SpCC von einem *malignen Melanom*. [96]

**Prognose.** Die Prognose ähnelt derjenigen des konventionellen SCC und hängt von der *Lokalisation* und dem *Stadium* des Tumors ab: Das SpCC der *Glottis* hat eine gute Prognose, während sich das SpCC der *Mundhöhle* und der *Nasennebenhöhlen* aggressiver verhält. [29, 31] Auch das *makroskopische* Bild des Tumors hat prognostische Bedeutung: Polypoide Läsionen haben eine bessere Prognose als flache ulzerierte Tumoren. [375] Die *5-Jahres-Überlebenszeit* liegt zwischen 63% und 94%; die Gesamtletalität des Tumors beträgt 30–34%. [29, 356]

**Therapie.** Eine breite chirurgische *Exzision*, entweder allein oder mit einer *radikalen Neck dissection*, ist die erfolgreichste Therapie des SpCC. Eine Strahlentherapie gilt generell als weniger wirksam.

## Verruköses Karzinom

### ICD-O: 8051/3

**Definition.** Das *verruköse Karzinom* (VC, *Ackerman-Tumor*) ist eine Variante des gut differenzierten SCC, die 1948 von Ackerman beschrieben wurde. [5] Sie ist gekennzeichnet durch ein warzenförmiges exophytisches Wachstum, das langsam, aber *lokal invasiv* erfolgt und unbehandelt eine ausgedehnte Gewebsdestruktion bewirken kann. Der Tumor metastasiert – wenn überhaupt – nur selten.

**Lokalisation.** Die meisten VC (75%) betreffen die *Mundhöhle*, 15% den *Kehlkopf*. In der Mundhöhle sind die Wangenschleimhaut und Gingiva, im Kehlkopf die Stimmbänder am häufigsten betroffen. Der Tumor kommt selten in anderen Lokalisationen der Kopf- und Halsregion vor, wie z. B. in der *Nasenhöhle*, den *Nasennebenhöhlen* und den *Nasopharynx*. Er wurde auch an anderen Stellen im Körper beschrieben, z. B. in der Haut, im Analsbereich, in den Genitalien, in der Harnblase und im Ösophagus. [339]

**Ätiologie.** Ätiologisch spielen *Kautabak* und *Schnupftabak* beim VC eine wichtige Rolle. Das gewohnheitsmäßige Kauen von „*pan*“, einem Gemisch aus Betelblättern, Kalk, Betel-Nuss und Tabak, wird mit der hohen Inzidenz des VC der Mundhöhle in Indien in Verbindung gebracht. [197] Tabakgenuss ist jedoch keine brauchbare Erklärung für das VC der Haut, des Urogenitaltrakts und anderer Lokalisationen außerhalb der Atmungs- und Verdauungswege. [107]

Ein möglicher ätiologischer Faktor ist auch das *humane Papillomvirus* (HPV), weil die HPV-Typen 16 und 18, selten auch 6 und 11, in einigen, aber nicht allen Fällen von VC gefunden wurden. [52, 56, 116, 172, 190]

**Morphologie.** *Makroskopisch* imponiert das VC gewöhnlich als ein großer, breitbasiger exophytischer

Tumor mit einer weißen verhornten und warzenförmigen Oberfläche. Auf der Schnittfläche ist der Tumor fest oder hart, bräunlich bis weiß und kann mit Horn gefüllte oberflächliche Spaltbildungen aufweisen. Zum Zeitpunkt der Diagnose hat er gewöhnlich einen beträchtlichen Umfang mit einem maximalen Durchmesser von bis zu 10 cm.

*Mikroskopisch* zeigt das VC eine ausgeprägte verruköse Hyperkeratose bestehend aus breitem, hochdifferenziertem Plattenepithel mit ausgeprägter Oberflächenverhornung („Kirchturmspitzen“-Keratose). Die Plattenepithelien des VC sind groß [71] und lassen die üblichen zytologischen Malignitätskriterien vermissen. Mitosen sind selten und werden nur in der Suprabasalschicht beobachtet, atypische Mitosen fehlen. Das VC infiltriert mit gut begrenzten, expansiv in das darunter liegende Stroma vorwachsenden Reteleisten (Abb. 1.15a–b). Das Stroma ist gewöhnlich lymphoplasmazellulär infiltriert.

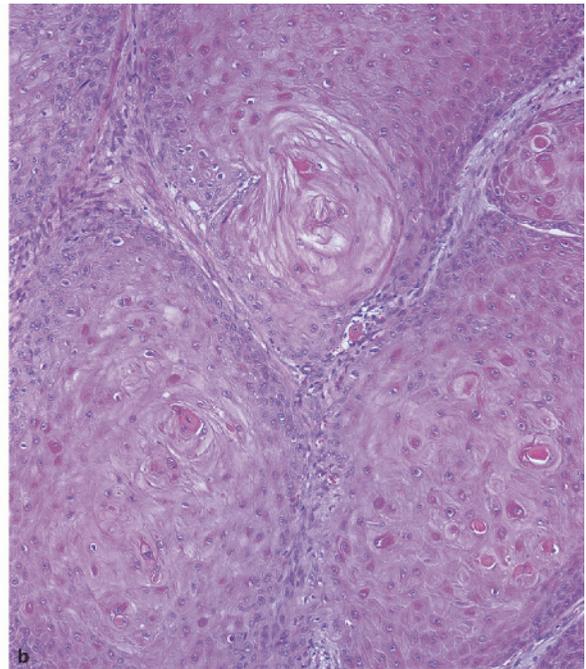
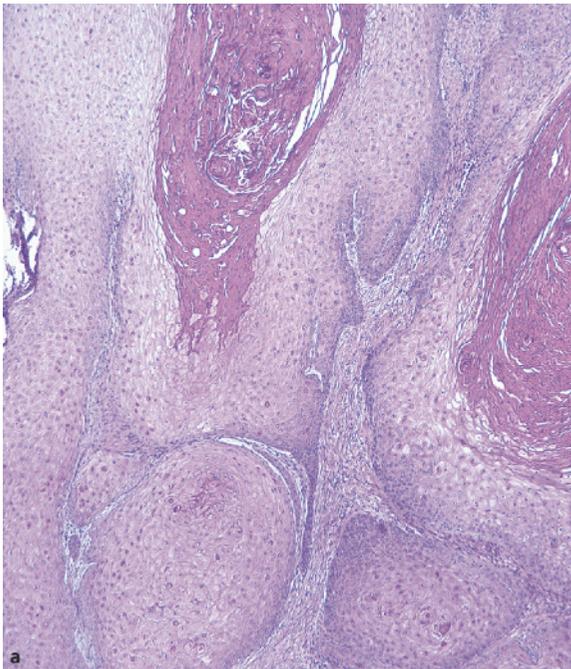
*Hybride (Misch-)Tumoren*, die aus einem VC und einem gut differenzierten konventionellen SCC bestehen, kommen ebenfalls vor. Ihre Häufigkeit in der Mundhöhle und im Kehlkopf wird mit 20 bzw. 10% angegeben. [274] Es ist wichtig, dass Herde eines *konventionellen SCC* in einem sonst *typischen VC* registriert werden, weil sie eine potenzielle Quelle von Metastasen darstellen können. Orvidas et al. berichten, dass ein Patient mit hybridem Karzinom des Kehlkopfes an der

Krankheit verstarb. [274] Patienten mit hybridem Karzinom müssen so aggressiv behandelt werden, als handele es sich dabei um ein konventionelles SCC. [274]

**Differenzialdiagnose.** Das VC ist durch eine große Häufigkeit *initialer Fehldiagnosen* gekennzeichnet. Orvidas et al. untersuchten eine Serie von 53 VC des Kehlkopfes. Bei 16 der 31 Patienten (52%) war anfangs die *Fehldiagnose einer benignen Läsion* gestellt worden. [274] Dies unterstreicht die Notwendigkeit, dass der Pathologe und der Kliniker in der Diagnostik eng zusammenarbeiten müssen und dass eine adäquate, die *gesamte Dicke der Läsion* umfassende Biopsie entnommen werden muss, wenn der Kliniker ein VC vermutet. [274] Darüber hinaus sind *multiple Biopsien* erforderlich, um eine konventionelle SCC-Komponente in einem VC auszuschließen.

Die Differenzialdiagnose schließt die *verruköse Hyperplasie*, das *gut differenzierte SCC*, das *papilläre SCC* und das *Plattenepithel-Papillom* ein.

Eine Invasion unterhalb des Niveaus der Basalzellschicht des benachbarten normalen Plattenepithels unterscheidet das VC von der *verrukösen Hyperplasie*. Ob diese Eigenschaft jedoch in jedem Fall ein VC von einer verrukösen Hyperplasie *adäquat* zu unterscheiden vermag, ist fraglich, weil die verruköse Hyperplasie ebenso gut eine rein exophytische Form des VC sein kann. [327]



**Abb. 1.15** Verruköses Karzinom: **a** Ausstülpungen und Invasionen, die von breitem gut differenziertem Plattenepithel mit deutlicher Verhornung der Oberfläche bedeckt werden. Infiltration des Stromas mit gut differenzierten expansiven Rändern. **b** Die

Plattenepithelzellen sind groß und lassen die üblichen zytologischen Malignitätskriterien vermissen. Man erkennt zahlreiche dyskeratotische Zellen

Das Fehlen von Atypien hilft, das *konventionelle SCC* und das *papilläre SCC* auszuschließen. Das VC lässt auch die gut ausgebildeten breiten Papillen eines *Plattenepithel-Papilloms* vermissen.

Eine weitere Eigenschaft, die die Diagnose eines VC stützt, ist die durch Morphometrie feststellbare Vergrößerung der Stachelzellen. [71]

**Therapie.** Das VC kann mit Laser oder durch chirurgische Exzision und durch Strahlentherapie behandelt werden. Anscheinend ist die Operation beim VC wirksamer. [236, 274] Hagen et al. berichten über eine 92,4%-ige Heilungsrate nach primärer chirurgischer Therapie bei Patienten mit einem Kehlkopf-VC, [145] während Ferlito und Recher eine Heilungsquote von nur 29% bei Strahlenbehandlung des Kehlkopf-VC mitteilen [107]. Einige andere Studien haben ebenfalls gezeigt, dass die primäre Strahlentherapie beim VC häufig (46–57%) versagt. [224, 243, 353] Die Strahlentherapie gilt somit nicht als geeignete Methode zur Therapie des oralen [177] und des Kehlkopf-VC [275].

In früheren Arbeiten wurde darauf hingewiesen, dass nach Strahlentherapie eine *anaplastische Transformation* erfolgen kann. [95, 107, 145, 278, 287, 309] Neuere Studien stützen diese Feststellung jedoch nicht. Wahrscheinlich handelt es sich bei einigen der mitgeteilten Fälle um *hybride (Misch-)Tumoren*. Außerdem kann eine ähnliche Transformation auch nach *chirurgischer Therapie* von VC erfolgen. [237, 240, 275, 353]

**Ausbreitung, Prognose.** In seiner Originalarbeit bezeichnete Ackerman nur bei einem von 31 Patienten Metastasen in den regionären *Lymphknoten*; eine *Fernmetastasierung* wurde nicht beobachtet. [5] Weitere Studien bestätigten seine Beobachtung, dass das reine VC nicht metastasiert; [107, 274] Fälle von VC mit Metastasen waren in Wirklichkeit *hybride Karzinome*, die bei der ersten Biopsie nicht als solche erkannt worden waren.

Das VC hat daher eine *exzellente Prognose*; die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt 77%. [196]

## Papilläres Plattenepithelkarzinom

### ICD-O: 8052/3

**Definition.** Das papilläre Plattenepithelkarzinom (PSCC) ist eine ursprünglich 1988 von Crissman et al. beschriebene seltene Variante des SCC. [75] Seine Hauptkennzeichen sind ein *papilläres Wachstumsmuster* und eine *gute Prognose*.

**Lokalisation.** Im Kopf- und Halsbereich bevorzugt das PSCC den *Oropharynx*, *Hypopharynx*, *Kehlkopf* und *sinnusalen Trakt*. [75, 99, 110, 161, 343, 355] Es findet sich auch in anderen Teilen des Körpers wie in der Haut,

[15] der Cervix uteri, [292] der Konjunktiva [215] und in dem Thymus [209].

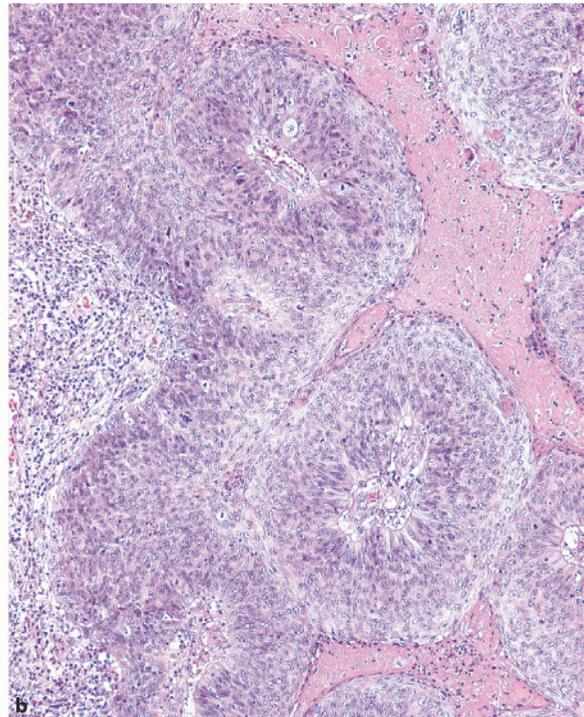
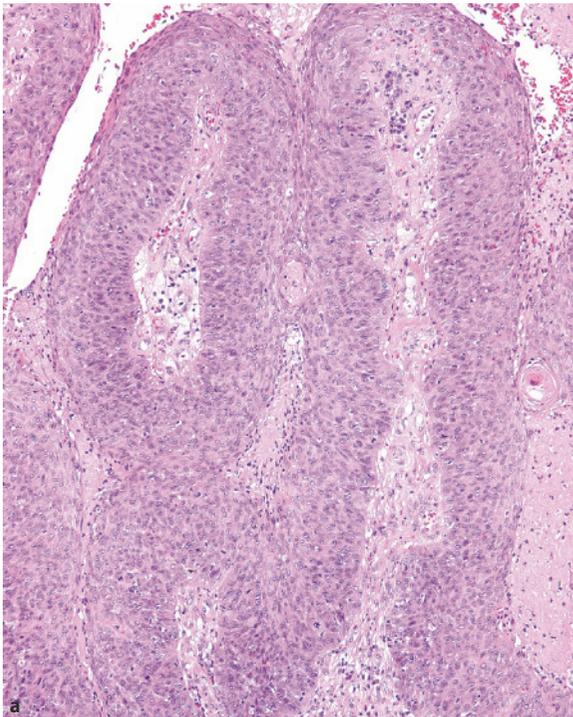
**Ätiologie.** Es wurde postuliert, dass ähnlich wie beim Plattenepithel-Papillom eine Infektion mit humanem Papillomvirus (HPV) ein wichtiger ätiologischer Faktor beim PSCC sein könnte. [343] Die mitgeteilte Prävalenz der HPV-Infektion bei PCSS variiert jedoch zwischen 0 [75] und 48% [30, 343] und weicht damit nicht signifikant von der mitgeteilten Gesamtprävalenz der HPV-Infektion bei Kopf- und Hals-SCC ab [238]. Daher ist die Bedeutung einer *HPV-Infektion* für die Entstehung von PSCC *unklar*.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* imponieren die PSCC als papilläre, bröckelige weiche Tumoren, die zwei Millimeter bis vier Zentimeter groß sind. Das Hauptmerkmal der meisten PSCC ist das *papilläre Wachstum* (Abb. 1.16a). Die Papillen bestehen aus einem zentralen fibrovaskulären Kern, der von neoplastischem Plattenepithel bedeckt wird. Das bedeckende Epithel kann aus unreifen basaloïden Zellen bestehen oder stärker pleomorph sein und an ein Carcinoma in situ erinnern (Abb. 1.16b). Es zeigt gewöhnlich keine oder eine nur minimale Verhornung.

Es gibt *multiple* Läsionen, die aus *einem invasiven PSCC* oder aus *einer papillären Schleimhauthyperplasie* bestehen. Eine Stromainvasion ist in Probeexzisionen gewöhnlich schwer nachzuweisen, und manchmal werden zusätzliche Biopsien benötigt, um die Diagnose eines invasiven PSCC zu stellen. Eine dichte lymphoplasmazelluläre Infiltration findet sich gewöhnlich im Stroma der Karzinombasis; innerhalb der Papillen ist sie jedoch spärlich. Wenn sich keine Stromainvasion findet, bezeichnet man die Läsion als *atypische papilläre Hyperplasie*, *PSCC in situ* oder *nichtinvasives PSCC*. [328]

**Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose umfasst das *Plattenepithel-Papillom*, das *verruköse Karzinom* und das *SCC mit exophytischem oder pilzförmigem Wachstum*. *Papillom* und VC teilen mit dem PSCC eine ähnliche Architektur, aber das PSCC unterscheidet sich sowohl vom VC als auch vom Papillom durch Atypien des Plattenepithels an der Oberfläche der Papillen. Die Unterscheidung zwischen *exophytischem* und *papillärem* SCC kann schwieriger sein, weil die histologischen Kriterien für die Diagnose eines exophytischen SCC nicht klar definiert sind. [30, 355]

**Therapie, Prognose.** Die Behandlung des PSCC ähnelt derjenigen des *konventionellen* SCC. Patienten mit PSCC sollen eine *allgemein bessere Prognose* haben als diejenigen mit konventionellem SCC, obgleich die Literatur auch gegensätzliche Mitteilungen enthält. [343, 355] Es scheint so, als bleibe das PSCC wegen der relativ kleinen Zahl der publizierten Fälle eine Variante des SCC im Kopf- und Halsbereich mit den meisten offenen Fragen. [30]



**Abb. 1.16** Papilläres Plattenepithelkarzinom: **a** Der Tumor besteht aus Papillen mit einem zentralen fibrovaskulären Kern, der von neoplastischem Plattenepithel bedeckt wird. **b** Das bedeckende Plat-

tenepithel besteht aus pleomorphen Zellen, die an ein Carcinoma in situ erinnern

## Basaloides Plattenepithelkarzinom

### ICD-O: 8083/3

**Definition.** Das basaloides Plattenepithelkarzinom (BSCC) ist ein gering differenziertes SCC, das aus *basaloiden Zellen* und einem *Plattenepithelkarzinom* zusammengesetzt ist. Es ist charakterisiert durch einen *aggressiven klinischen Verlauf*. Es wurde erstmals 1986 von Wain et al. [372] beschrieben.

**Lokalisation.** Der Tumor bevorzugt den oberen aerodigestiven Trakt, kommt jedoch auch in anderen Lokalisationen wie in der Cervix uteri, [140] im Ösophagus, [202] in der Lunge [51] und im Anus [90] vor.

Im oberen aerodigestiven Trakt bevorzugt das BSCC den *Hypopharynx (Sinus piriformis)*, den *Zungengrund* und den *supraglottischen Kehlkopf*. [195, 293] Es wurde außerdem im *Oropharynx*, [295, 293] in der *Mundhöhle* [69, 72, 159] und in der *Trachea* [277, 312] beschrieben. Als Vorläufer gilt eine in der Basalzellschicht des Oberflächenepithels oder in den seromuzinösen Drüsen gelegene totipotente primitive Zelle. [293, 372]

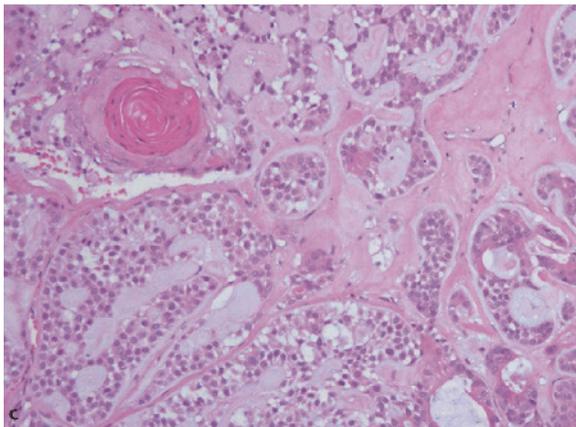
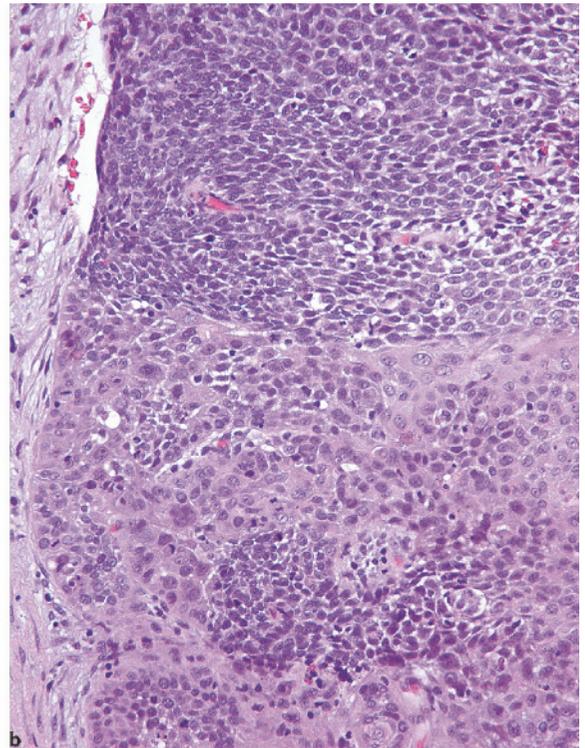
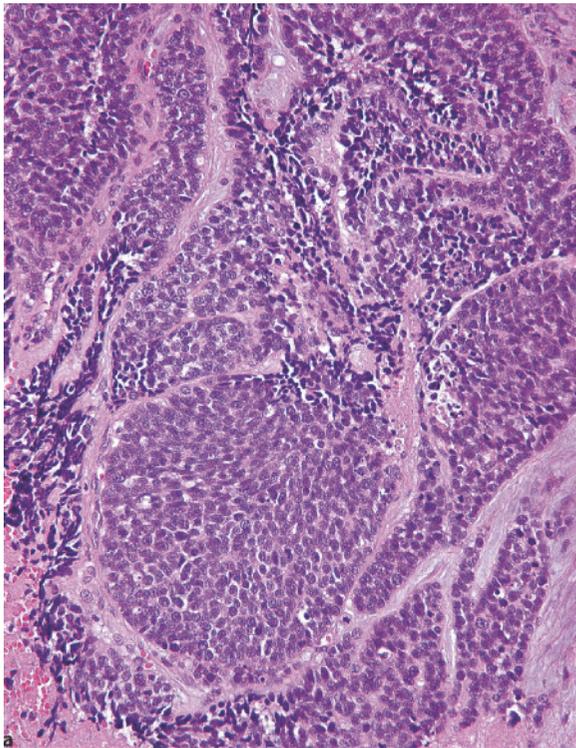
**Ätiologie.** *Tabak* und *Alkohol* stellen die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines BSCC dar. [19]

**Morphologie.** *Makroskopisch* imponiert der Tumor gewöhnlich als weiße, feste, schlecht begrenzte, exophytische, polypoide und zentral ulzerierte Raumforderung mit peripherer submuköser Infiltration. [21]

*Mikroskopisch* besteht das BSCC aus *dicht gelagerten basaloiden Zellen*. Diese sind klein, besitzen hyperchromatische Kerne mit oder ohne Nukleoli und ein spärliches Zytoplasma (Abb. 1.17a). Der Tumor zeigt ein *solides Wachstumsmuster* mit *lobulärem Bau* und einer häufig peripheren Pallisadenstellung der Kerne, ferner oftmals große zentrale *Nekrosen* des Comedotyps. Besondere Merkmale des BSCC, die beim konventionellen SCC fehlen, sind *kleine zystische Hohlräume*, die *PAS- und Alzianblau-positives Material* enthalten, sowie eine *fokale Hyalinisierung des Stromas*. [19, 372]

Das BSCC ist *stets mit einer SCC-Komponente assoziiert*, die entweder als ein In-situ- oder invasives SCC imponiert. Das invasive SCC liegt gewöhnlich oberflächlich und ist in typischer Weise gut bis mäßig differenziert. Es kann sich auch als fokale Plattenepitheldifferenzierung innerhalb der basaloiden Tumoreinseln manifestieren. Der Übergang zwischen dem Plattenepithel und den basaloiden Zellen ist oft abrupt (Abb. 1.17b), oder es findet sich eine schmale Übergangszone.

Wenn eine ausgedehnte *Ulzeration* besteht, können sich lediglich dysplastische Veränderungen im erhal-



**Abb. 1.17** Basaloides Plattenepithelkarzinom: **a** Dichtgelagerte basaloide Zellen mit hyperchromatischen Kernen und spärlichem Zytoplasma. Fokale periphere Palisadenstellung der Kerne. **b** Abrupter Übergang zwischen dem Plattenepithel und den basaloiden Zellen. **c** Fokale plattenepitheliale Differenzierung in einem adenoid-zystischen Karzinom. (freundlicherweise überlassen von Dr. Pieter J. Slootweg)

tenen Oberflächenepithel finden. [19, 21] Selten zeigt das BSCC eine *maligne Spindelzellkomponente*. [21, 250] Die *Metastasen* können ein basaloides Karzinom, Plattenepithelkarzinom oder beide Tumorformen zeigen. [21]

*Elektronenmikroskopisch* wurden sowohl in den basaloiden als auch in den Plattenepithelzellen Desmosomen und Tonofilamente nachgewiesen. Neurosekretorische Granula, Myofilamente oder sekretorische Granula kommen nicht vor. [154, 372]

*Immunhistochemisch* exprimiert BSCC *Keratin* und *epitheliales Membranantigen*, aber in den verschiedenen Berichten variiert der Prozentsatz der positiven Zellen. Es wird empfohlen, einen Cocktail von Keratinantikörpern (z. B. CAM 5.2, AE-1-AE-3) zu verwenden, um

falsch-negative Resultate zu vermeiden. [21] Einige Fälle exprimieren *karzinoembryonales Antigen* und *neuronspezifische Enolase*, [19, 195, 318] während die Expression von *Protein S-100*, *Vimentin* und *muskelspezifischem Aktin* in den verschiedenen Berichten variiert. Vimentin war in einigen Untersuchungen negativ, [69, 195] während Barnes et al. [21] in der Mehrzahl der basaloiden Zellen eine positive Färbung beobachteten. Dabei fand sich ein besonderes Färbemuster mit einem zarten perinukleären Saum. Wechselnde Ergebnisse werden für die *Protein S-100-Immunreaktivität* angegeben. Einige Autoren beschreiben in wenigen Fällen eine fokale Immunreaktion, [19, 21] während andere Protein S-100-positive Tumorzellen nicht nachweisen konnten

[69, 195, 248]. In den meisten Fällen zeigten sich zwischen den Tumorzellen jedoch zahlreiche Protein S-100-positive dendritische Zellen. [9, 21, 195, 248] Chromogranin, Synaptophysin und saures Gliafaser-Protein werden vom BSCC nicht exprimiert. [19, 21, 195]

**Differenzialdiagnose.** Sie umfasst das *neuroendokrine Karzinom*, *adenoid-zystische Karzinom*, *Adenokarzinom* und *adenosquamöse Karzinom*.

Das *neuroendokrine Karzinom* exprimiert verschiedene neuroendokrine Marker. Weil jedoch 60–75% BSCC neuronspezifische Enolase [19, 65, 318] exprimieren, ist die Anwendung mehrerer neuroendokriner Marker einschließlich Chromogranin, CD56 und Synaptophysin notwendig. [19, 65] Das *adenoid-zystische Karzinom*, insbesondere die solide Variante, kann an ein BSCC erinnern, eine plattenepitheliale Differenzierung ist jedoch selten (Abb. 1.17c). *Immunhistochemisch* kann es auch hilfreich sein, dass die Tumorzellen beim adenoid-zystischen Karzinom Protein S-100 und Vimentin exprimieren, während die Tumorzellen beim BSCC für Vimentin negativ und für Protein S-100 ebenfalls negativ oder gelegentlich fokal positiv reagieren. [21, 195]

Das *Adenokarzinom* und *adenosquamöse Karzinom* können durch das Vorkommen einer Drüsenbildung und Schleimsekretion der Tumorzellen gegenüber dem BSCC abgegrenzt werden.

**Therapie, Prognose.** Das BSCC ist ein *aggressiver, schnell wachsender Tumor*, der durch ein fortgeschrittenes Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose und durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet ist. *Metastasen* in den *regionären Lymphknoten* wurden bei zwei Drittel der Patienten beschrieben. [19, 195, 277, 293] *Fernmetastasen* fanden sich bei 37–50% der Patienten in der Lunge, im Skelet, in der Haut und im Gehirn. [19, 195, 293] Es wird allgemein angenommen, dass sich das BSCC aggressiver verhält als das konventionelle SCC. [103, 108, 195, 372, 377] Einige Studien zeigen jedoch, dass das BSCC ein ähnliches Verhalten wie das konventionelle *high-grade-SCC* der Kopf- und Halsregion aufweist. [19, 134, 222, 376]

Die *Therapie* der Wahl ist die *radikale chirurgische Exzision* und wegen früher regionärer Lymphknoten- und viszeraler Fernmetastasen die *radikale Neck dissection* und eine ergänzende *Radio- und Chemotherapie*. [21, 372, 375]

## Adenoides Plattenepithelkarzinom

### ICD-O: 8075/3

**Definition, Synonyma.** Das adenoides Plattenepithelkarzinom (adenoides SCC) ist ein ungewöhnlicher histopathologischer Typ des SCC, der erstmals 1947 von

Lever beschrieben wurde. [211] Es erinnert an das gewöhnliche SCC; infolge einer *Akantholyse* der malignen Plattenepithelien werden jedoch *Pseudolumina* gebildet, die *rein deskriptiv* das Erscheinungsbild einer drüsigen Differenzierung hervorrufen. Es gibt jedoch keinen Beweis für eine *echte* drüsige Differenzierung oder Schleimbildung.

Das adenoides SCC wurde unter einer Vielzahl von Namen wie *pseudoglanduläres SCC*, *akantholytisches SCC*, *SCC mit drüsenähnlichen Zügen* und *Adenoakanthom* beschrieben.

**Lokalisation.** In der Kopf- und Halsregion entsteht es am häufigsten in der Haut (besonders an sonnenexponierten Stellen) [259, 260] und weniger häufig in der Schleimhaut des oberen aerodigestiven Trakts einschließlich Lippe, Mundhöhle, Zunge und Nasopharynx [27, 37, 105, 135, 173, 348, 375, 388].

**Morphologie.** Das adenoides SCC besteht aus Inseln und Strängen eines *verhornenden SCC*. Wegen einer *Akantholyse* der Tumorzellen entstehen jedoch *pseudoglanduläre (adenoides) Strukturen*, mit der Bildung zentraler Lichtungen, die abgeschilferte akantholytische Tumorzellen und nekrotische Zellen enthalten oder auch optisch leer sein können (Abb. 1.18a). Fast immer findet sich eine konventionelle *SCC-Komponente*.

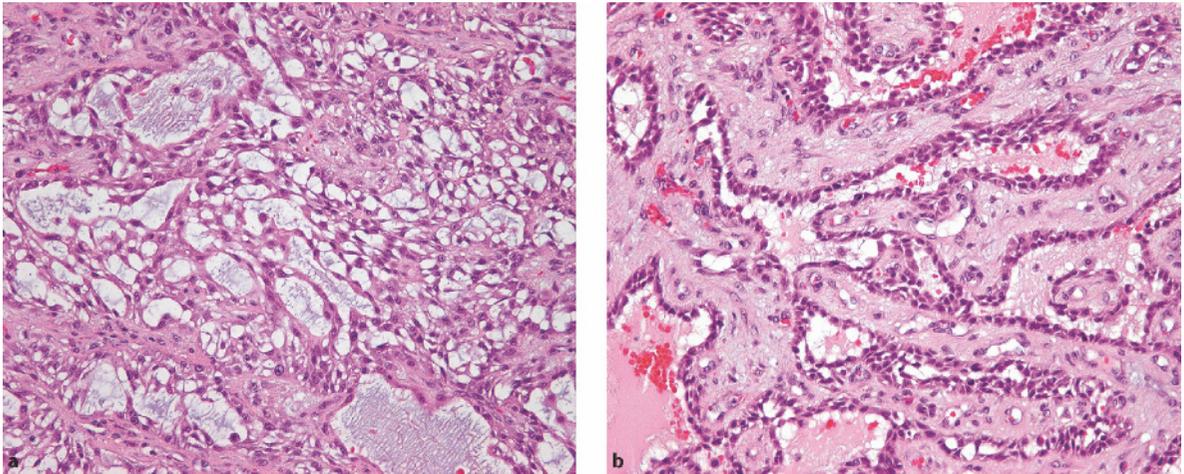
*Immunhistochemisch* ist das adenoides SCC für epitheliale Marker wie *Zytokeratine* und *epitheliales Membranantigen (EMA)* positiv; es kann auch *karzinoembryonales Antigen (CEA)* und *Vimentin* exprimieren. [105]

Bei der *ultrastrukturellen* Untersuchung finden sich Hemidesmosomen und Tonofilamente, aber keine Drüsenbildungen, wodurch die plattenepitheliale Herkunft der adenoiden SCC gestützt wird. [388]

**Differenzialdiagnose.** Das adenoides SCC muss vom Adenokarzinom unterschieden werden, besonders vom *adenoid-zystischen Karzinom*, vom *adenosquamösen Karzinom* und vom *mukoepidermoiden Karzinom*. Dies wird am besten durch den fehlenden Nachweis einer echten Drüsenbildung und Schleimproduktion erreicht.

Die Differenzialdiagnose schließt außerdem das *Angiosarkom* ein, das in typischer Weise *vaskuläre Antigene (CD31, CD34, von Willebrand-Faktor)*, die beim adenoiden SCC negativ sind, exprimiert. Epitheloide Angiosarkome können jedoch *Zytokeratin* exprimieren. [139]

Die *Akantholyse* kann zur Bildung anastomosierender Hohlräume und Kanäle führen, die ein *Angiosarkom* vortäuschen (Abb. 1.18b). Diese Variante des adenoiden SCC wird als *pseudovaskuläres adenoides SCC* oder als *angiosarkomähnliches SCC* bezeichnet und wurde sowohl in der Haut der Kopf- und Halsregion [260] als auch in anderen Organen, z. B. in der Mamma und in der Lunge beschrieben. [18]



**Abb. 1.18** Adenoides Plattenepithelkarzinom: **a** Inseln des Plattenepithelkarzinoms mit pseudoglandulären (adenoiden) Strukturen infolge von Acantholyse der Tumorzellen. **b** Anastomosierende Spalträume und Kanäle, die ein Angiosarkom vortäuschen

**Therapie, Prognose.** Therapie und Prognose des adenoiden SCC ähneln den Verhältnissen beim konventionellen SCC. Einige Autoren glauben jedoch, dass sich das SCC *aggressiv* verhält und eine *schlechtere Prognose* hat als das konventionelle SCC; [27, 105, 348, 388] die Zahl der bis heute mitgeteilten Patienten ist jedoch zu klein, um sichere Schlüsse ziehen zu können. [328]

### Adenosquamöses Karzinom

#### ICD-O: 8560/3

**Definition.** Das *adenosquamöse Karzinom* (ASC) ist ein seltener maligner epithelialer Tumor, der durch das Vorkommen *sowohl eines SCC als auch eines Adenokarzinoms* charakterisiert ist und ein *aggressives Verhalten* zeigt.

**Lokalisation.** Der Tumor kommt an verschiedenen Orten wie im Pankreas, [68] in der Lunge, [262] in der Cervix uteri, [132] in der Prostata, [310] im Magen [44] und in der Mamma [305] vor. In der Kopf- und Halsregion wurde es erstmals von Gerughty et al. [131] anhand einer Serie von zehn Patienten mit ASC der *Nase*, der *Mundhöhle* und des *Kehlkopfs* beschrieben.

**Epidemiologie.** Bisher wurden über 150 Fälle von ASC der Kopf- und Halsregion mitgeteilt; der häufigste Sitz ist der *Kehlkopf*, [8, 83, 124, 192] gefolgt von *Nase* und *Nebenhöhlen*, [8, 245] *Mundhöhle*, [8, 192, 258, 317, 385] *Oberlippe*, [234] *Nasopharynx*, [234] *Oropharynx* [234] und *Hypopharynx*. [83, 234, 313]

**Histogenese des ASC.** Sie ist bis heute nicht vollständig geklärt. Einige Autoren nehmen einen Ausgang von

den Speichel- und/oder mukoserösen *Drüsen* an. [131] Andere favorisieren eine Herkunft aus dem *Oberflächenepithel* oder eine kombinierte Herkunft aus *Drüsen- und Oberflächenepithel*. [83] Im Allgemeinen geht man jedoch zunehmend davon aus, dass die *Basalzellen des Plattenepithels der Oberfläche*, die zu *divergenter Differenzierung* fähig sind, den einzigen Ursprungsort der ASC darstellen. [8, 258, 264, 317]

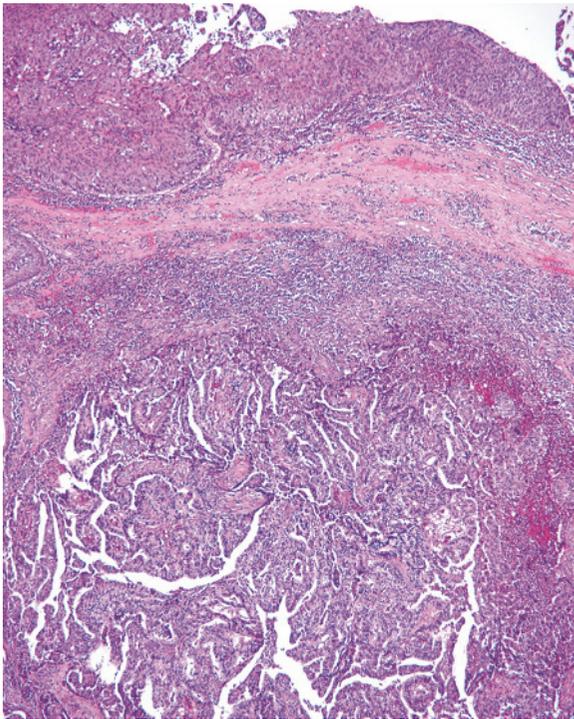
**Ätiologie.** Die Ätiologie ist nicht genau bekannt, aber *Zigarettenrauchen* und *Alkoholgenuss* spielen in der Pathogenese der ASC wahrscheinlich ähnlich wie bei anderen Typen des SCC im oberen aerodigestiven Trakt eine wichtige Rolle. [8, 131, 192]

**Morphologie.** Das ASC unterscheidet sich *makroskopisch* nicht vom konventionellen SCC. *Mikroskopisch* enthält es Anteile sowohl eines Adenokarzinoms als auch eines SCC. Die beiden Komponenten treten in unmittelbarer Nachbarschaft auf, sind aber im Allgemeinen voneinander getrennt und nicht so eng durchmischt wie beim mukoepidermoiden Karzinom.

Die *SCC-Komponente* kann sich als In-situ- oder als invasives SCC manifestieren und zeigt Interzellularbrücken, eine Hornperlenbildung oder Dyskeratose. Die *adenokarzinomatöse Komponente* ist gewöhnlich in den tieferen Anteilen des Tumors lokalisiert und besteht aus tubulären, alveolären oder duktilären Strukturen (Abb. 1.19).

Das Vorkommen von *intrazytoplasmatischem Schleim* kann mit Spezialfärbungen (PAS, Alzianblau, Mayer-Muzikarmin) nachgewiesen werden. Nekrosen und Mitosen gehören zum üblichen Erscheinungsbild. [8, 192]

*Immunhistochemisch* findet sich sowohl in der SCC- als auch in der adenokarzinomatösen Komponente eine positive Reaktion für *hochmolekulare Zytokeratine* und



**Abb. 1.19** Adenosquamöses Karzinom: Plattenepitheliales Carcinoma in situ und adenokarzinomatöse Komponente im tieferen Teil des Tumors. Die beiden Komponenten liegen dicht beisammen, sind jedoch voneinander getrennt

eine positive Reaktion für *karzinoembryonales Antigen* (CEA) sowie für *niedrig-molekulare Zytokeratine* in der adenokarzinomatösen Komponente. [8, 234]

*Elektronenmikroskopisch* sind Merkmale sowohl einer plattenepithelialen als auch einer adenokarzinomatösen Differenzierung vorhanden. [41, 164]

**Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose umfasst das *mukoepidermoide Karzinom*, das *adenoide SCC*, das *konventionelle SCC* mit Infiltration normaler Speicheldrüsen und die *nekrotisierende Sialometaplasie*.

Es ist wichtig, das ASC wegen seiner schlechten Prognose von einem *mukoepidermoiden Karzinom* abzugrenzen. [131, 192, 313] Folgende histopathologische Veränderungen favorisieren die Diagnose eines ASC: die scharf voneinander getrennten Areale der SCC- und der adenokarzinomatösen Komponente und die Beteiligung des Oberflächenepithels, das entweder eine atypische Hyperplasie, ein Carcinoma in situ oder ein invasives SCC aufweist. Das Vorkommen von Schleim in echten Drüsenlichtungen unterscheidet das ASC vom *adenoiden SCC*. Ein *konventionelles SCC*, das normale Speicheldrüsen oder mukoseröse Drüsen infiltriert oder umschließt, kann vor allem in kleinen Biopsien mit einem ASC verwechselt werden. In solchen Fällen verhelfen die Erhal-

tung der lobulären Drüsenarchitektur und das Fehlen nennenswerter Atypien dazu, das konventionelle SCC vom ASC zu unterscheiden. Schließlich muss das ASC von einer benignen Veränderung, der *nekrotisierenden Sialometaplasie*, unterschieden werden. Folgende histopathologische Veränderungen legen die Diagnose einer nekrotisierenden Sialometaplasie nahe: Ulzeration der Oberfläche, Lokalisation in kleinen Speicheldrüsen, lobuläre Architektur, partielle Speicheldrüsennekrose und Plattenepithelmetaplasie der Ausführungsgänge.

**Verlauf, Prognose.** Das ACC nimmt einen *aggressiveren Verlauf* als das konventionelle SCC, [131, 258, 313] wobei eine Tendenz zu *frühen Lymphknotenmetastasen*, häufigen *Lokalrezidiven* und gelegentlicher *hämatogener Streuung* besteht. [192] Die mitgeteilte *5-Jahres-Überlebensrate* liegt zwischen 13 und 25%. [124, 131, 192]

**Therapie.** *Therapie* der Wahl ist die *radikale chirurgische Exzision*. Die alleinige Bestrahlung hatte schlechte Ergebnisse. [124, 192, 313] Einige Arbeiten weisen darauf hin, dass die radikale chirurgische Entfernung in Verbindung mit einer Bestrahlung die Überlebensrate verbessern kann. [6]

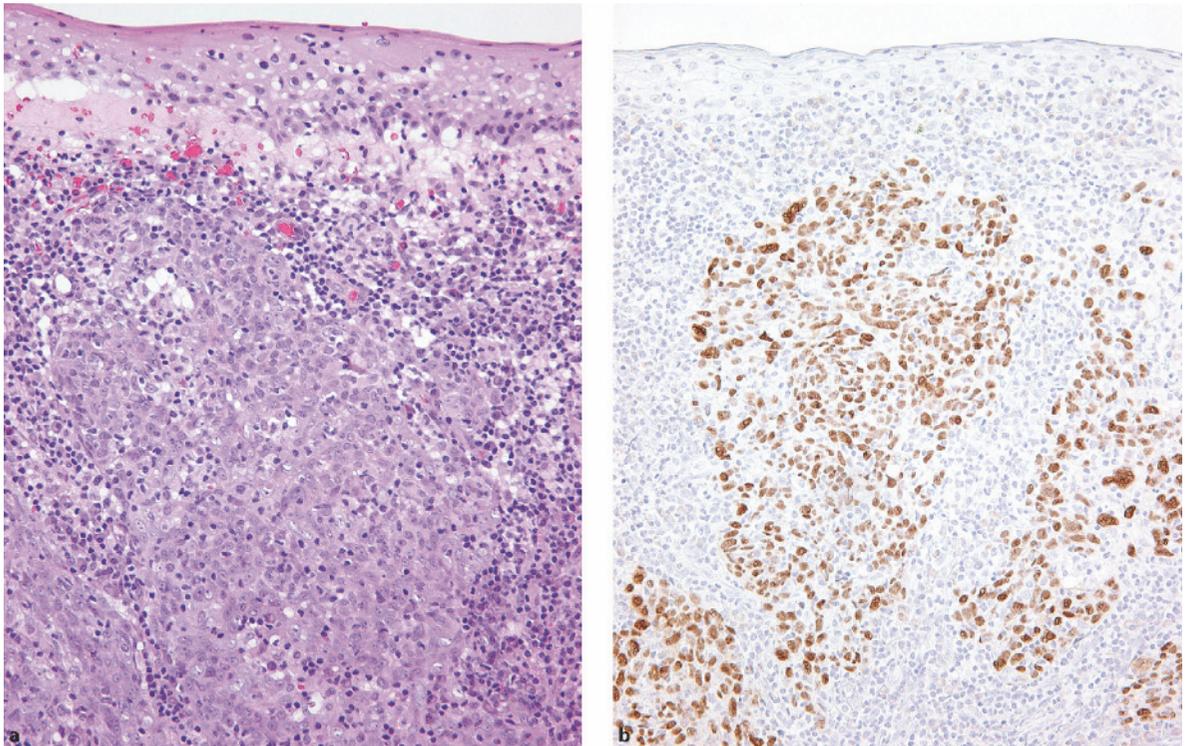
## Lymphoepitheliales Karzinom

### ICD-O: 8082/3

**Definition, Synonyma.** Das *lymphoepitheliale Karzinom* (LEC) ist ein gering differenziertes SCC oder ein undifferenziertes Karzinom, das mit einer dichten lymphozytären Stromainfiltration assoziiert ist. *Morphologisch* lässt es sich von einem Nasopharynxkarzinom des Typs 3 der WHO-Klassifikation [381] nicht unterscheiden. Es wurde ursprünglich 1921 von Regaud und Reverchon [294] im Nasopharynx und unabhängig davon von Schmincke [315] beschrieben. Synonyma für das LEC sind *Lymphoepitheliom*, *Karzinom vom Nasopharynx*typ, *Lymphoepitheliom Typ Regaud* und *Schmincke* sowie *undifferenziertes Karzinom*. Die spezifischen Eigenschaften des Nasopharynxkarzinoms werden in Kapitel 6 ausführlich behandelt.

**Lokalisation.** Abgesehen vom *Nasopharynx* kommt der Tumor selten in anderen Lokalisationen der Kopf- und Halsregion vor: *Oropharynx*, *Speicheldrüsen*, *Tonsillen*, *Zunge*, *weicher Gaumen*, *Uvula*, *Mundboden*, *sinunalsaler Trakt*, *Larynx* und *Hypopharynx*, [67, 93, 120, 227, 392] ebenso auch in anderen Teilen des Körpers unter Einschluss von Lunge, Harnblase, Cervix uteri, Mamma, Haut und Magen. [113]

**Ätiologie.** Das Nasopharynxkarzinom ist ätiopathogenetisch mit dem *Epstein-Barr-Virus* (EBV) (Abb. 1.20b) assoziiert. [265] Darüber hinaus ist EBV auch in die



**Abb. 1.20** Nasopharynxkarzinom: **a** Inseln von gering differenziertem Karzinom unter dem Oberflächenepithel mit dichter lymphozytärer Infiltration des Stroma. **b** Die In-situ-Hybridisierung zeigt Epstein-Barr-Virus-RNA-Transkripte in den Kernen aller Tumorzellen

Ätiologie des LEC der Speicheldrüsen sowie des undifferenzierten Karzinoms in Magen, Lunge und Thymus, [153, 160] involviert. Im Gegensatz hierzu scheint das EBV – wenn überhaupt – eine nur geringe Rolle in der Pathogenese des LEC anderer Lokalisationen zu spielen. [93, 153, 227, 392]

**Morphologie.** Das LEC besteht aus kleinen Nestern oder Gruppen (*Typ Schmincke*) oder großen synzytialen Verbänden (*Typ Regaud*) von Tumorzellen, die ovale oder runde bläschenförmige Kerne und ein bis drei prominente Nukleoli besitzen (Abb. 1.20a). Das Zytoplasma ist spärlich und schlecht begrenzt. Normale und abnorme Mitosen können zahlreich sein, ferner können Nekrosen vorkommen.

Das LEC kann in zwei *histologischen Formen* auftreten: als *reines LEC* und als *Mischtyp* aus *LEC* und *konventionellem SCC*. Eine solche Mischung wurde sowohl in Primärtumoren als auch in deren Metastasen gefunden. [227] Das *Stroma* des LEC zeigt eine *dichte Infiltration mit T-Lymphozyten*; die entzündliche Stromainfiltration kann auch Plasmazellen, follikuläre dendritische Zellen und Eosinophile enthalten.

**Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose umfasst *maligne Lymphome*, insbesondere das *diffuse großzellige*

*B-Zell-Lymphom* sowie das *maligne Melanom* und *Rhabdomyosarkom*. Die Differenzierung erfolgt mittels geeigneter immunohistochemischer Färbungen. Die große Mehrheit der LEC ist positiv für *Zytokeratin* und negativ für *LCA* wie auch für sonstige lymphozytäre Antigene. Nur bei seltenen Lymphomen wird eine Zytokeratin-Positivität mitgeteilt. [123] Eine negative Reaktion für Protein S-100, HMB45 und Melan-A hilft bei der Abgrenzung des LEC von einem malignen Melanom.

**Ausbreitung, Prognose, Therapie.** Das LEC ist aggressiver als das konventionelle SCC. Die Inzidenz *zervikaler Lymphknotenmetastasen* ist höher, und es besteht eine Tendenz zur *Fernmetastasierung*, meist in der Lunge, in der Leber und im Skelet. [93, 227] In einer Serie von 34 Patienten mit LEC hatten 76% zum Zeitpunkt der Diagnose Lymphknotenmetastasen und 36% Fernmetastasen. [93]

Das LEC ist ein *strahlenempfindlicher Tumor*, und die Strahlentherapie eignet sich zur initialen Behandlung von LEC-Patienten. Eine *chirurgische Behandlung* sollte für Patienten mit persistierender Erkrankung nach Abschluss der Radiotherapie reserviert werden.

Für diese Patienten wird auch eine *adjuvante Chemotherapie* empfohlen, um die Rate von Fernmetastasen zu senken. [93]

## Primäre Zweittumoren

Patienten mit SCC des oberen aerodigestiven Trakts haben ein höheres Risiko, an einem zweiten *Primärtumor* (SPT) mit einer von *Indextumor* (*ersten Primärtumor*) abweichenden anatomischen Lokalisation zu erkranken. Das SPT ist *synchron*, wenn es innerhalb von sechs Monaten nach dem Indextumor diagnostiziert wird, oder *metachron*, wenn die Erstdiagnose länger als sechs Monate zurückliegt. Synchroner Tumoren sind *simultan*, wenn sie zur gleichen Zeit wie der Indextumor entdeckt werden.

Die *mittlere Prävalenz* von SPT bei Patienten mit einem Indextumor des oberen aerodigestiven Trakts beträgt 9%. [149, 291, 337] Der *Sitz des Indextumors* beeinflusst die *Lokalisation des SPT*. Bei Patienten mit einem Indextumor in der Mundhöhle, im Pharynx oder Ösophagus besteht die Tendenz, dass ein SPT in den gleichen Regionen entsteht. Bei Patienten mit Indextumoren im Kehlkopf tendiert der SPT zur Lokalisation in der Lunge. [174]

Das Risiko, einen SPT zu entwickeln, korreliert eng mit dem *Tabak- und Alkohol-Konsum* und ist mehr als doppelt so hoch bei Patienten, die rauchen und trinken, verglichen mit Nichtrauchern und Nichttrinkern. [207] Es gibt eine direkte dosisabhängige Beziehung zwischen Tabak- und Alkoholgenuß und dem Risiko eines SPT. Es ist bekannt, dass die Langzeitexposition gegenüber Tabak und/oder Alkohol ausgedehnte und diffuse DNA-Veränderungen verursacht, die zu weitreichenden genetischen Schäden, d. h. zu einer „Feld-Kanzerisierung“ des gesamten Atmungs- und oberen Verdauungstraktes führen. [324]

Die *Prognose der SPT-Patienten* ist schlecht und bei synchronen SPT schlechter als bei metachronen Tumoren. Sie manifestiert sich im Allgemeinen in einem fortgeschritteneren T-Stadium und einer viel niedrigeren 5-Jahres-Überlebensrate als bei den Indextumoren. [291]

Daher ist eine *Panendoskopie* zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Indextumors unerlässlich, nicht nur als Teil des Tumor-Staging, sondern auch zur Früherkennung eines SPT. [291]

## Tumorausbreitung und Metastasierung

Das SCC kann unmittelbar auf *Nachbarstrukturen* übergreifen, über *Lymph- und Blutgefäße* regionale *Lymphknoten-* und *Fernmetastasen* erzeugen oder sich entlang den *Nerven* ausbreiten. Das Verhalten und die Ausbreitung des SCC werden durch verschiedene Faktoren beeinflusst, von denen der *Sitz des Primärtumors* der wichtigste ist. Zurückgeführt wird dies auf das reiche Blut- und Lymphgefäßnetz in bestimmten Bereichen wie

etwa dem Zungengrund, wo die Metastasierungsquote bedeutend höher ist als bei ähnlich großen Tumoren der oralen Zungenabschnitte. In ähnlicher Weise sind gering vaskularisierte Bereiche wie die Glottis mit einer niedrigeren Metastasierungsquote assoziiert. [106]

Andere Faktoren, die für die Ausbreitung und das Verhalten des SCC von Bedeutung sind, umfassen *Größe* und *Differenzierung* des Tumors ebenso wie den Immunstatus und die genetische Empfänglichkeit des Wirts. [130]

**Invasion von Lymph- und Blutgefäßen.** Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass die lokale Invasion eine fortschreitende Metastasierung in Gang setzt. Selektierte Tumorzellen werden aus dem Tumor freigesetzt und finden Anschluss an das Lymphgefäß-System oder an den Blutkreislauf, hauptsächlich durch die Produktion tumoreigener proteolytischer Enzyme und angiogener Faktoren. [220]

Die Karzinomzellen infiltrieren gewöhnlich dünnwandige Lymphgefäße, Kapillaren und Venen (Abb. 1.21), während dickwandigere Arteriolen und Arterien dagegen relativ resistent sind. Das Auftreten einer Gefäßinvasion sollte *nicht als synonym mit einer Metastasierung gleichgesetzt werden*, weil die meisten Tumorzellen, die in das lymphatische System und in den Blutkreislauf gelangen, vom Organismus zerstört werden. [1] Die Penetration von Tumorzellen in die Lymph- und Blutgefäße ist allerdings mit einer hohen Wahrscheinlichkeit regionärer Lymphknoten- und Fernmetastasen assoziiert. Weiterhin ermöglicht sie dem Tumor, sich über seine Grenzen hinweg lokal auszubreiten. Das Vorkommen einer Gefäßinvasion ist daher mit einer erhöhten Rezidivquote und geringen Überlebenschancen assoziiert. [383]

**Perineurale Invasion.** Bei der perineuralen Invasion gelangen die Tumorzellen in den perineuralen Raum und breiten sich sowohl nach proximal als auch nach

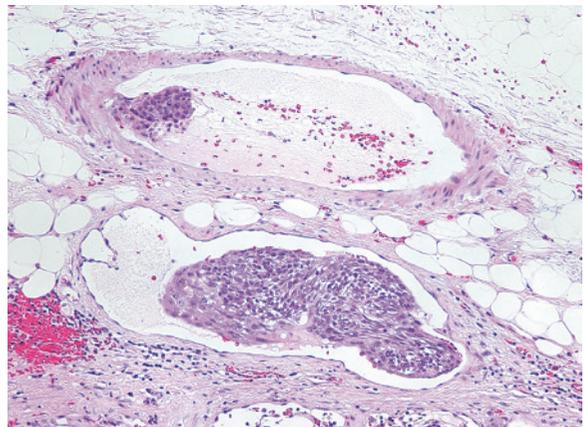


Abb. 1.21 Tumoremboli in einem Lymphgefäß und in einer Vene

1 distal entlang den Nervenfasern aus. Obgleich eine perineurale Ausbreitung über mehr als zwei Zentimeter hinaus ungewöhnlich ist, wurde eine Verschleppung der Tumorzellen bis zu zwölf Zentimeter über den Sitz des Primärtumors hinaus beschrieben. [101, 370] Patienten mit perineuraler Invasion können asymptomatisch sein oder an Schmerzen und Parästhesien leiden. [40] Die perineurale Invasion ist *prognostisch* ein schlechtes Zeichen, assoziiert mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv, regionäre Lymphknotenmetastasen und einer verminderten Überlebenszeit. [101, 233, 333, 383]

**Regionäre Lymphknotenmetastasen.** Das SCC der Kopf- und Halsregion hat eine ausgeprägte Tendenz, in die regionären Lymphknoten zu metastasieren. Die Lokalisation und Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen hängt vom Sitz und von der Größe des Primärtumors ab. Große Metastasen können durch die klinische Untersuchung oder mittels Ultraschall und Röntgenuntersuchung erkannt werden. Kleinere Metastasen entgehen der klinischen Erkennung, werden aber in Gewebeproben oder zytologischen Präparaten lichtmikroskopisch erfasst. [111]

Die Routineuntersuchung von Neck-dissection-Präparaten ist gewöhnlich auf einige HE-gefärbte Schnitte von jedem Lymphknoten beschränkt. Während einer solchen Routineuntersuchung können kleine Metastasen leicht übersehen werden. Es wurde gezeigt, dass bei *sensitiverer Technik* Lymphknoten-Metastasen in 8–20% der Patienten gefunden werden, bei denen die *histologische Routineuntersuchung* keine Metastasen ergab. [11, 146, 147] Die am häufigsten benutzten sensitiven Techniken zur Erfassung kleiner Metastasen sind die Lichtmikroskopie an *Serienschnitten*, die *Immunhistochemie* und die *molekularpathologische Analyse*. [130, 273, 307, 379]

Die *prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen* wurde ausgiebig untersucht. Lymphknotenmetastasen sind bei den Kopf- und Hals-SCC der wichtigste ungünstige Prognosefaktor. Die *5-Jahres-Überlebensrate* sinkt bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu Patienten ohne diese Komplikation um ungefähr 50%. [10, 25, 320] Zahl und Größe der positiven Lymphknoten, ihr Niveau im Halsbereich und das Vorkommen einer extrakapsulären Ausbreitung sind beim Lymphknoten-Status die wichtigsten prognostischen Parameter. [10, 85, 109, 230]

**Extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen.** Die Karzinomzellen siedeln sich anfangs in den Randsinus an und breiten sich von hier aus über den gesamten Lymphknoten aus. Die Metastasen können auf den Lymphknoten beschränkt bleiben oder die Kapsel penetrieren und das perinodale Gewebe infiltrieren; dieses Wachstumsmuster wird als *extrakapsuläre*

*Ausbreitung (ECS)* bezeichnet. Die extrakapsuläre Ausbreitung lässt sich weiterhin in eine *makroskopische* und *mikroskopische ECS* unterteilen. Die *makroskopische ECS* ist bereits während der Dissektion des Operationspräparates mit dem bloßen Auge erkennbar und wird später durch die histologische Untersuchung bestätigt; sie schließt gewöhnlich nicht nur das perinodale Binde- und Fettgewebe, sondern auch die umgebenden Strukturen ein. Die *mikroskopische ECS* ist nur bei histologischer Untersuchung feststellbar und gewöhnlich auf das angrenzende perinodale Binde- und Fettgewebe begrenzt.

Die extrakapsuläre Ausbreitung ist wichtig für die *Vorhersage* sowohl eines regionalen *Rezidivs* als auch der Entwicklung von *Fernmetastasen*, woraus eine *verminderte Überlebenszeit* resultiert. [109, 155, 175, 335, 337] In einigen Untersuchungen war die ECS der bessere Prognosefaktor als es die Resektionsränder sind. Dementsprechend wurde der Vorschlag gemacht, die ECS in das Staging-System für chirurgisch behandelte Patienten aufzunehmen. [380] Einige Untersuchungen haben die extrakapsuläre Ausbreitung als unabhängigen Prognosefaktor jedoch nicht bestätigt. [230, 280]

**Metastasen im Weichteilgewebe der Halsregion.** Bei einigen Patienten findet sich SCC-Gewebe im Weichteilgewebe der Halsregion, ohne dass Lymphknoten vorhanden sind. Diese Weichgewebismetastasen können aus einer totalen Zerstörung des Lymphknotens durch das SCC oder aus einer extralymphatischen Ausbreitung des SCC herrühren. [176] Es wurde gezeigt, dass das Vorkommen von Weichteilmetastasen mit einem aggressiven klinischen Verlauf und vermindelter Überlebenszeit assoziiert ist. [176, 368] In einer Untersuchung an 155 Patienten war die Überlebenszeit bei Patienten mit *Weichteilmetastasen* signifikant kürzer als bei Patienten *ohne Lymphknotenmetastasen* bzw. bei jenen mit *Lymphknotenmetastasen ohne extrakapsuläre Ausbreitung*; sie ähnelte derjenigen bei Patienten mit *Lymphknotenmetastasen und extrakapsulärer Ausbreitung*. [176]

**Fernmetastasen.** Fernmetastasen bei Patienten mit Kopf- und Hals-Karzinomen werden für gewöhnlich als *Metastasen unterhalb des Schlüsselbeins* definiert und können das Ergebnis einer *lymphogenen oder hämatogenen Ausbreitung* sein. Eine *lymphogene* Ausbreitung führt zu entfernten Lymphknotenmetastasen, wobei am häufigsten die mediastinalen, axillären und inguinalen Lymphknoten betroffen sind. [7] Eine *hämatogene* Ausbreitung führt zu Fernmetastasen, am häufigsten in der Lunge, Leber und im Skelettsystem, gefolgt von Haut und Gehirn. [84, 157, 198, 208, 337, 362, 387] Metastasen wurden auch im Dünndarm, [384] in der Milz [3] und im Sinus cavernosus [362] beschrieben.

*Fernmetastasen* bei Kopf- und Hals-SCC sind *selten*, können aber in späten Krankheitsstadien mit einer Inzidenz von 3–8,5% [337, 387] auftreten. *Postmortale* Untersuchungen haben eine höhere Inzidenz von 24–57% Fernmetastasen ergeben. [266, 325, 393]

Die *Inzidenz von Fernmetastasen* hängt sowohl vom *Sitz des Primärtumors* als auch von dessen anfänglicher Größe und dem Vorkommen von *Lymphknotenmetastasen* ab. [59, 198, 253] Sie ist am höchsten beim Hypopharynx-SCC, gefolgt vom SCC der Zunge. [198] Die meisten Fernmetastasen werden zwei Jahre nach der Erstdiagnose des Tumors manifest. Sind Fernmetastasen erst einmal diagnostiziert, liegt die durchschnittliche *Überlebenszeit* zwischen vier und sieben Monaten. [208]

**Mikrometastasen.** *Mikrometastasen* sind definiert als mikroskopische Absiedlungen maligner Zellen mit einer *Größe von weniger als 2 mm*, die *räumlich vom Primärtumor getrennt* sind. [193] Das Schicksal von Mikrometastasen ist ungewiss; viele von ihnen werden wahrscheinlich im Organismus zerstört oder verharren in einem Schlummerzustand, und nur ein kleiner Prozentsatz führt zu größeren Metastasen. [1]

Das fundamentale Merkmal einer Mikrometastase ist das *Fehlen einer spezifischen Blutversorgung*. Mikrometastasen hängen daher von passiver Sauerstoffdiffusion und *Nährstoffzufuhr* ab. Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass ohne die Neubildung von Blutgefäßen (*Neoangiogenese*) das *Wachstum* von Tumorzellen auf 2–3 mm begrenzt ist und dass sie für Monate oder selbst für Jahre in einem Schlummerzustand verharren können.

Während dieses Schlummerzustandes befindet sich die Proliferation in einem *Gleichgewichtszustand* mit dem Zelltod durch Apoptose. Nach Induktion einer *Neoangiogenese* ist die Apoptose signifikant vermindert, die Proliferationsrate bleibt jedoch unverändert, und nunmehr kann wegen der verlängerten Überlebenszeit der Tumorzellen ein weiteres Wachstum der Metastase stattfinden. [158]

Mikrometastasen können *überall im Körper* auftreten, am häufigsten jedoch in den Lymphknoten, in den chirurgischen Resektionsrändern, im Blut und Knochenmark. [112] Ihr Nachweis kann *lichtmikroskopisch* an Serienschnitten, durch *immunhistochemische* und/oder *molekularpathologische Analyse* erfolgen. [35, 112, 130, 146]

Die *klinische* und *prognostische* Bedeutung von Mikrometastasen ist noch unsicher. Es wurde vermutet, dass verbliebene mikrometastatische Tumorzellen das Risiko eines Tumorrezidivs erhöhen und somit zu einem Versagen der Primärtherapie führen können. Weiterhin kann das Vorkommen von Tumorzellen im Blut und/oder Knochenmark einen Indikator für eine *generali-*

*sierte* Erkrankung mit möglicher Ausbreitung auf viele Organe darstellen. [163]

Während vielfach gezeigt wurde, dass bei Patienten mit einem Karzinom der Mamma, des Ösophagus, des Magens, des Kolons und der Lunge [163] lymphonodale Mikrometastasen mit einem hohen Rezidivrisiko und niedriger Überlebensrate assoziiert sind, wurden nur wenige Untersuchungen zur *klinischen Bedeutung von Mikrometastasen bei SCC der Kopf- und Halsregion* durchgeführt. [112, 379] Es scheint so, dass die Erkennung von Mikrometastasen ein vielversprechender Schritt sein könnte, Kandidaten für adjuvante Behandlungsstrategien zu identifizieren. [163] Es sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, um die klinische Bedeutung von Mikrometastasen sowie die am besten geeignete Methode für ihre Erkennung zu definieren.

## Molekularpathologie des Plattenepithelkarzinoms

Maligne Tumoren gehen klonal aus transformierten Zellen hervor, bei denen es zu spezifischen genetischen Veränderungen der Tumor-Suppressor-Gene und Proto-Onkogene [117] ebenso wie eine Reaktivierung der Telomerase [225, 225, 256] gekommen ist. Der Verlust der Chromosomenregion 9p21 mit nachfolgender Inaktivierung des p16-Gens ist die häufigste genetische Veränderung bei der Karzinogenese der Kopf- und Halstumoren. [168, 169] Ein häufiges Ereignis ist auch die Mutation des p53-Gens, das auf 17p13 lokalisiert ist; sie erfolgt bei ungefähr 50% der Patienten mit einem SCC der Kopf- und Halsregion. [255, 257, 270] Weniger als 20% der Fälle zeigen einen Expressionsverlust des Retinoblastom-Gens (Rb1), obwohl ein LOH auf 13q14 bei über 60% der SCC vorkommt. Dies legt die Existenz eines Tumor-Suppressor-Gens oder mehrerer anderer Tumor-Suppressor-Gene in der Nachbarschaft von Rb1 nahe. [256]

Auch eine Aktivierung von Onkogenen findet statt, so etwa die Amplifikation des Zyklin D1, die bei einem Drittel der Patienten mit SCC der Kopf- und Halsregion beobachtet wurde und mit fortgeschrittener Erkrankung assoziiert ist. [167, 272] Die Amplifikation anderer Onkogene wie z. B. von c-myc und des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) wurde bei 6–25% der Patienten mit SCC der Hals- und Kopfreion beschrieben, [119, 121, 269] während *ras*-Mutationen in der Entstehung der SCC wahrscheinlich keine Rolle spielen. Die Molekularpathologie hat unseren Einblick in die *genetischen Alterationen*, die im Rahmen der *Karzinomentstehung* vorkommen und möglicherweise für sie verantwortlich sind, vertieft. Weiterhin bietet sie die Gelegenheit zur *Gewebecharakterisierung* (z. B.

1 Detektion von Tumorzellen, Unterscheidung zwischen multiplen Primärtumoren und Metastasen, Risiko der Progression prämaligener Veränderungen), die über die bisher in der Pathologie üblichen morphologischen Techniken hinausgeht. Derzeit ist jedoch offen, ob diese neuen Techniken für die Diagnose, Prognose und das Management der Tumoren eine praktische Bedeutung haben.

**Erkennung von Tumorzellen.** Die Einführung sensiblerer Methoden als die konventionelle Histologie für die Detektion von Tumorzellen in Resektionsrändern und Lymphknoten könnte zu besseren Behandlungsergebnissen bei Patienten mit SCC der Kopf- und Halsregion führen. [53, 261, 361] Ihre Anwendung erfordert jedoch einige kritische Bemerkungen:

1. Wenn die *Histologie* für eine zuverlässige Beurteilung der *Resektionsränder* nicht geeignet wäre, müssten viele Fälle mit SCC der Kopf- und Halsregion, die *mit dieser Methode* als *tumorfrei* klassifiziert wurden, ein *Rezidiv am Ort der Tumorentfernung* zeigen.
2. Der Nutzen der molekulpathologischen Erkennung von Tumorzellen in *Lymphknoten* sollte dadurch demonstriert werden, dass Patienten von dem histopathologisch ermittelten *N0-Stadium in das N+-Stadium* hochgestuft werden. Bei Patienten, die bereits als *N+* klassifiziert sind, ist es von zweifelhaftem Wert, zusätzliche positive Lymphknoten nachzuweisen.
3. Genetisch veränderte Zellen sind nicht immer Tumorzellen. Die *ganze Epithelauskleidung des oberen aerodigestiven Trakts* trägt die genetische Bürde karzinogener Stoffe, die ein SCC verursachen können, und somit können diese Zellen unabhängig von dem invasiven Tumor entstanden sein. [50, 268] Auch gibt es keine Übereinstimmung darüber, was einen *positiven* oder *negativen chirurgischen Resektionsrand* ausmacht. [26] Zwischen dem normalen Epithel und dem voll entwickelten SCC findet sich ein breites Spektrum histologischer Veränderungen. Wenn genetisch veränderte Zellen in tumorfreien, aber eine *atypische Hyperplasie (schwere Dysplasie)* aufweisenden Bezirken angetroffen werden, liefert die Molekularpathologie im Vergleich zur konventionellen mikroskopischen Untersuchung keinerlei Information. In einer jüngst publizierten Untersuchung wurde der Wert der *Molekularpathologie* mit der *traditionellen Histologie* bei der Beurteilung *chirurgischer Resektionsränder* und der *Halslymphknoten* von Patienten mit SCC der Kopf- und Halsregion verglichen. [326] Es stellte sich heraus, dass 22% der Patienten mit *mikroskopisch positiven Rändern* ein *Rezidiv am Primärsitz des Tumors* erlitten. Im Gegensatz hierzu zeigten aber nur 4% der Fälle mit *histologisch tumorfreien Rändern* ein *Tumorezidiv am Primärsitz des Tumors*. Die Autoren folgerten

daraus, dass die *konventionelle Histologie* Patienten mit SCC der Kopf- und Halsregion, die ein erhöhtes Risiko für ein *Lokalrezidiv* besitzen, *adäquat identifiziert* und dass nur sehr wenig Raum für eine Verbesserung durch anspruchsvollere Methoden bleibt. Bezogen auf die Halsregion wurde ein *Lokalrezidiv* in zwölf von 107 Fällen beobachtet, bei denen eine vorangegangene Neck dissection Tumorfreiheit ergeben hatte. Diese Rezidive im Halsbereich könnten auf *Mikrometastasen* zurückzuführen sein, die durch die mikroskopische Untersuchung nicht erkannt worden waren, und verbesserte Methoden zu ihrer Erkennung könnten diese Zahl vermindern. Es ist jedoch unsicher, ob Mikrometastasen die gleiche klinische Bedeutung haben wie die durch konventionelle Methoden erkannten Metastasen. [104] Die Autoren gelangten zu dem Schluss, dass der zusätzliche klinische *Wert der Molekularpathologie gegenüber der Histologie* bei der Entdeckung von Tumorzellen in *Resektionsrändern* von SCC der Kopf- und Halsregion nicht die Mühe lohnt. Für *Lymphknoten* ist ein solcher zusätzlicher Wert noch in der Diskussion. [326]

**Klonale Analyse.** Bei Patienten mit SCC der Kopf- und Halsregion besteht ein Risiko für die Entwicklung multipler primärer SCC, nicht nur im Kopf- und Halsbereich, sondern auch in der Lunge. Daher ist nicht immer klar, ob ein Patient, der entweder synchron oder metachron multiple SCC entwickelt, an einer *einzigsten disseminierten* Erkrankung oder an *multiplen Primärtumoren* leidet. Hier kann die Molekularpathologie jedoch entscheidend zur Klärung beitragen, denn ein klonaler Marker sollte die genetische Heterogenität multipler SCC erkennen und keinen Alterationen während der Tumorprogression und Metastasierung unterworfen sein. Das p53-Gen erfüllt diese Erfordernisse. Andere Marker wie der Verlust der Heterozygotität (LOH) sind weniger aussagekräftig. [271, 347, 358, 359] Nur bei Tumoren, die dicht beieinander liegen, kann die p53-Mutationsanalyse unzuverlässig sein, weil diese die gleiche p53-Mutation aufweisen können. [50] Dies schmälert jedoch nicht den großen Wert der p53-Genanalyse als eine Methode, um Lungenläsionen als Fernmetastasen eines SCC der Kopf- und Halsregion von einem zweiten Primärtumor der Lunge zu unterscheiden.

**Risikoermittlung der malignen Progression.** Einem SCC der Kopf- und Halsregion können prämaligene Epithelveränderungen verschiedener Grade vorausgehen. Die Molekularpathologie kann dazu beitragen, das Progressionsrisiko prämaligener Läsionen zu ermitteln. *Chromosomenverluste* auf den Loci 3p und 9p wurden bei Schleimhautläsionen gefunden, die sich anschließend zu einem Karzinom fortentwickelt haben. Weil aber nicht alle Läsionen mit diesen genetischen Alterationen fortschreiten, spielen *zusätzliche Chromosomenverluste*,

*chromosomale Polysomien* und *p53-Protein-Expression* ebenfalls eine Rolle. [204, 306] Ebenso sagen die *suprabasale Expression von p53-Protein* und das Vorkommen von *Zellen mit abnormem DNA-Gehalt* – selbst beim Fehlen eindeutiger morphologischer Epithelveränderungen – eine maligne Umwandlung voraus. [82, 344]

### DNA/RNA-Expressionsprofile als Prognosefaktoren

DNA-Alterationen und RNA-Expressionsprofile könnten bei der Unterscheidung von Patienten mit einem SCC der Kopf- und Halsregion *mit* und *ohne* Lymphknoten-Metastasen von Nutzen sein und auf diese Weise die Zahl der elektiven Neck dissections bei N0-Patienten vermindern. Erste Daten zu diesem Thema liegen vor, ihre Anwendung im Rahmen des Patienten-Management steht jedoch noch aus. [81, 148]

### Literatur

1. Abati A, Liotta LA (1996) Looking forward in diagnostic pathology. The molecular superhighway. *Cancer* 78:1–3
2. Abbey LM, Page DG, Sawyer DR (1980) The clinical and histopathologic features of a series of 464 oral squamous cell papillomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 49:419–428
3. Abramson AL, Parisier SC, Zamansky MJ, Sulka M (1971) Distant metastases from carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 81:1503–1511
4. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B (1987) Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 97:678–685
5. Ackerman LV (1948) Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 23:670–678
6. Aden KK, Niehans G, Adams GL, Abdel-Fattah HM (1988) Adenosquamous carcinoma of the larynx and hypopharynx with five new case presentations. *Trans Am Laryngol Assoc* 109:216–221
7. Alavi S, Namazie A, Sercarz JA, Wang MB, Blackwell KE (1999) Distant lymphatic metastasis from head and neck cancer. *Ann Otol Laryngol* 108:860–863
8. Alos L, Castillo M, Nadal A, Caballero M, Mallofre C, Palacin A, Cardesa A (2004) Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. *Histopathology* 44:1–10
9. Altavilla G, Mannara GM, Rinaldo A, Ferlito A (1999) Basaloid squamous cell carcinoma of oral cavity and oropharynx. *ORL* 61:169–173
10. Alvi A, Johnson JT (1996) Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 114:65–70
11. Ambrosch P, Bricbeck U (1996) Detection of nodal micrometastasis in head and neck cancer by serial sectioning and immunostaining. *Oncology* 10:1221–1226
12. Ambrosch P, Schlott T, Hilmes D, Ruschenburg I (2001) p16 alterations and retinoblastoma protein expression in squamous cell carcinoma and neighboring dysplasia from the upper aerodigestive tract. *Virchows Arch* 438:343–349
13. Ansari-Lari MA, Hoque MO, Califano J, Westra WH (2002) Immunohistochemical p53 expression patterns in sarcomatoid carcinomas of the upper respiratory tract. *Am J Surg Pathol* 26:1024–1031
14. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I (1996) Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18–21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med* 25:49–54
15. Azorin D, Rodriguez-Peralto JL, Garcia-Garcia E, Salamanca J (2003) Cutaneous papillary squamous cell carcinoma. Report of three new cases and review of the literature. *Virchows Arch* 442:298–302
16. Azzimonti B, Hertel L, Aluffi P, Pia F, Monga G, Zocchi M, Landolfo S, Gariglio M (1999) Demonstration of multiple HPV types in laryngeal premalignant lesions using polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Med Virol* 59:110–116
17. Balažic J, Mašera A, Poljak M (1997) Sudden death caused by laryngeal papillomatosis. *Acta Otolaryngol* 527:111–113
18. Banerjee SS, Eyden BP, Wells S, McWilliam LJ, Harris M (1992) Pseudoangiosarcomatous carcinoma – a clinicopathological study of 7 cases. *Histopathology* 21:13–23
19. Banks ER, Frierson HF, Mills SE, George E, Zarbo RJ, Swanson PE (1992) Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg Pathol* 16:939–946
20. Barnes L (2001) Diseases of the larynx, hypopharynx, and esophagus. In: Barnes' Surgical pathology of the head and neck, 2<sup>nd</sup> ed, pp 128–237, Marcel Dekker, New York
21. Barnes L, Ferlito A, Altavilla G, MacMillan C, Rinaldo A, Doglioni C (1996) Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:75–82
22. Barnes L, Yunis EJ, Krebs FJ III, Sonmez-Alpan E (1991) Verruca vulgaris of the larynx. Demonstration of human papillomavirus types 6/11 by in situ hybridization. *Arch Pathol Lab Med* 115:895–899
23. Barona de Guzman R, Martorell MA, Basterra J, Armengot M, Montoro A, Montoro J (1993) Analysis of DNA content in supraglottic epidermoid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 108:706–710
24. Barrett AW, Kingsmill VJ, Speight PM (1998) The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions. *Oral Dis* 4:26–31

25. Barzan L, Talamini R (1996) Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122:1299–1302
26. Batsakis JG (1999) Review article. Surgical excision margins. A pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol* 3:140–148
27. Batsakis JG, Huser J (1990) Squamous carcinomas with glandlike (adenoid) features. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99:87–88
28. Batsakis JG, Raymond AK, Rice DH (1983) The pathology of head and neck tumors: papillomas of the upper aerodigestive tracts. *Head Neck Surg* 5:332–344
29. Batsakis JG, Rice DH, Howard DR (1982) The pathology of head and neck tumors: spindle cell lesions (sarcomatoid carcinomas, nodular fasciitis and fibrosarcoma) of the aerodigestive tracts. *Head Neck Surg* 4:499–513
30. Batsakis JG, Suarez P (2000) Papillary squamous carcinomas: will the real one please stand up? *Adv Anat Pathol* 7:2–8
31. Batsakis JG, Suarez P (2000) Sarcomatoid carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Adv Anat Pathol* 7:282–293
32. Batsakis JG, Suarez P, el-Naggar AK (1999) Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol* 35:354–359
33. Battifora H (1976) Spindle cell carcinoma: ultrastructural evidence of squamous origin and collagen production by tumor cells. *Cancer* 37:2275–2282
34. Bauman NM, Smith RJ (1996) Recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Clin North Am* 43:1385–1401
35. Becker MT, Shores CG, Yu KK, Yarbrough WG (2004) Molecular assay to detect metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:21–27
36. Berthelet E, Shenouda G, Black MJ, Picariello M, Rochon L (1994) Sarcomatoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 168:455–458
37. Blackburn TK, Macpherson D, Conroy B (1999) Primary adenoid squamous cell carcinoma of the upper lip associated with locoregional metastasis: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 57:612–616
38. Blackwell KE, Calcaterra TC, Fu YS (1995) Laryngeal dysplasia: epidemiology and treatment outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:596–602
39. Blackwell KE, Fu YS, Calcaterra TC (1995) Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. *Cancer* 75:457–463
40. Boerman RH, Maasen EM, Joonsten J, Kaanders HAM, Marres AM, van Overbeeke J, De Wilde P (1999) Trigeminal neuropathy secondary to perineural invasion of head and neck carcinomas. *Neurology* 53:213–217
41. Bombi JA, Riverola A, Bordas JM, Cardesa A (1991) Adenosquamous carcinoma of the esophagus. A case report. *Pathol Res Pract* 187:514–519
42. Boring CC, Squires TS, Tong T (1991) Cancer statistics, 1991. *CA-Cancer J Clin* 41:19–36
43. Boston M, Derkay CS (2003) Recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Pulm Med* 10:10–16
44. Boswell JT, Helwig EB (1965) Squamous cell carcinoma and adenoacanthoma of the stomach. A clinicopathologic study. *Cancer* 18:181–192
45. Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Giannoudis A, Tsoli E, Danassi-Afentaki D, Foukas P, Kyrouridi A, Laskaris G, Herrington CS, Kittas C (2000) „High risk“ HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod Pathol* 13:644–653
46. Bouquot JE (1994) Oral leukoplakia and erythroplakia: a review and update. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 6:9–17
47. Bouquot JE, Ephros H (1995) Erythroplakia: the dangerous red mucosa. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 7:59–67
48. Bouquot JE, Gnepp DR (1991) Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck* 13:488–497
49. Bouquot JE, Gorlin RJ (1986) Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 61:373–381
50. Braakhuis BJM, Tabor MP, Leemans CR, Waal I van der, Snow GB, Brakenhoff RH (2002) Second primary tumours and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. *Head Neck* 24:198–206
51. Brambilla E, Moro D, Veale D, Brichon PY, Stoeber P, Paramelle B, Brambilla C (1992) Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. *Hum Pathol* 23:993–1003
52. Brandsma JL, Steinberg BM, Abramson AL, Winkler B (1986) Presence of human papillomavirus type 16 related sequences in verrucous carcinoma of the larynx. *Cancer Res* 46:2185–2188
53. Brennan JA, Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Eby YJ, Koch WM, Goodman SN, Sidransky D (1995) Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New Eng J Med* 332:429–435
54. Brito H, Vassallo J, Altmani A (2000) Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous dysplasia and carcinoma. An in situ hybridization and signal amplification study. *Acta Otolaryngol* 120:540–544
55. Browson RC, Chang JC (1987) Exposure to alcohol and tobacco and the risk of laryngeal cancer. *Arch Environ Health* 42:192–196
56. Bryan RL, Bevan IS, Crocker J, Young LS (1990) Detection of HPV 6 and 11 in tumors of the upper respiratory tract using the polymerase chain reaction. *Clin Otolaryngol* 15:177–180
57. Bryne M (1998) Is the invasive front of an oral carcinoma the most important area for prognostication? *Oral Dis* 4:70–77

58. Bryne M, Jenssen N, Boysen M (1995) Histologic grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value. *Virchow Arch* 427:277–281
59. Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA (1994) Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 104:1199–1205
60. Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, Corio R, Lee D, Greenberg B, Koch W, Sidransky D (1996) Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res* 56:2488–2492
61. Carlos R, Sedano HO (1994) Multifocal papilloma virus epithelial hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77:631–635
62. Carter RL, Barr LC, O'Brien CJ, Soo KC, Shaw HK (1985) Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. *Am J Surg* 150:495–499
63. Cazorla M, Hernandez L, Nadal A, Balbin M, Lopez JM, Vizoso F, Fernandez PL, Iwata K, Cardesa A, Lopez-Otin C, Campo E (1998) Collagenase-3 expression is associated with advanced local invasion in human squamous cell carcinomas of the larynx. *J Pathol* 186:144–150
64. Chen YK, Hsue SS, Lin LM (2003) Immunohistochemical demonstration of p63 in DMBA-induced hamster buccal pouch squamous cell carcinogenesis *Oral Dis* 9:235–240
65. Cho KJ, Jang JJ, Lee SS, Zo JI (2000) Basaloid squamous carcinoma of the oesophagus: a distinct neoplasm with multipotential differentiation. *Histopathology* 36:331–340
66. Choi HR, Sturgis EM, Rosenthal DI, Luna MA, Batsakis JG, El-Naggar AK (2003) Sarcomatoid carcinoma of the head and neck. Molecular evidence for evolution and progression from conventional squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 27:1216–1220
67. Chow TL, Chow TK, Lui YH, Sze WM, Yuen NWF, Kwok SPY (2002) Lymphoepithelioma-like carcinoma of oral cavity: report of three cases and literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31:212–218
68. Cihak RW, Kawashima T, Steer A (1972) Adenoacanthoma (adenosquamous carcinoma) of the pancreas. *Cancer* 29:1133–1140
69. Coletta RD, Cotrim P, Almeida OP, Alves VAF, Wakamatsu A, Vargas PA (2002) Basaloid squamous carcinoma of oral cavity: a histologic and immunohistochemical study. *Oral Oncol* 38:723–729
70. Cook JR, Hill DA, Humphrey PA, Pfeifer JD, El-Mofty SK (2000) Squamous cell carcinoma arising in recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement: emerging common pattern of clinical features and human papillomavirus serotype association. *Mod Pathol* 13:914–918
71. Cooper JR, Hellquist H, Michaels L (1992) Image analysis in the discrimination of verrucous carcinoma and squamous papilloma. *J Pathol* 166:383–387
72. Coppola D, Catalano E, Tang CK, Elfenbein IB, Harwick R, Mohr R (1993) Basaloid squamous cell carcinoma of floor of mouth. *Cancer* 72:2299–2305
73. Cör A, Gale N, Kambič V (1997) Quantitative pathology of laryngeal epithelial hyperplastic lesions. *Acta Otolaryngol* 527:57–61
74. Crissman JD, Gluckman JL, Whitely J, Quernelle D (1980) Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Head Neck Surg* 3:2–7
75. Crissman JD, Kessis T, Shah KV, Fu YS, Stoler MH, Zarbo RJ, Weiss MA (1988) Squamous papillary neoplasia of the adult upper aerodigestive tract. *Hum Pathol* 19:1387–1396
76. Crissman JD, Liu MY, Gluckman J, Cummings G (1984) Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 54:2995–3001
77. Crissman JD, Sakr WA (2001) Squamous neoplasia of the upper aerodigestive tract. In: Pilch BZ (ed) *Head and neck surgical pathology*, pp 34–52, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
78. Crissman JD, Visscher DW, Sakr W (1993) Premalignant lesions of the upper aerodigestive tract: pathologic classification. *J Cell Biochem* 17:49–56
79. Crissman JD, Zarbo RJ (1989) Dysplasia, in situ carcinoma, and progression to invasive squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 13:5–16
80. Crissman JD, Zarbo RJ, Drozdowicz S, Jacobs J, Ahmad K, Weaver A (1988) Carcinoma in situ and microinvasive squamous carcinoma of the laryngeal glottis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114:299–307
81. Cromer A, Carles A, Millon R, Ganguli G, Chalmel F, Lemaire F, Young J, Dembélé D, Thibault C, Muller D, Poch O, Abecassis J, Wasyluk B (2004) Identification of genes associated with tumorigenesis and metastatic potential of hypopharyngeal cancer by microarray analysis. *Oncogene* 23:2484–2498
82. Cruz IB, Snijders PJE, Meijer CJ, Braakhuis BJ, Snow GB, Walboomers JM, Waal I van der (1998) P53 expression above the basal cell layer in oral mucosa is an early event of malignant transformation and has predictive value for developing oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 184:360–368
83. Damiani JM, Damiani KK, Hauck K, Hyams VJ (1981) Mucoepidermoid-adenosquamous carcinoma of the larynx and hypopharynx: a report of 21 cases and a review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89:235–243
84. De Bree R, Mehta DM, Snow GB, Quak JJ (2001) Intracranial metastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124:217–221
85. De Carvalho MB (1998) Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 20:16–21

86. De Stefani E, Oreggia F, Rivero S, Fierro L (1992) Hand-rolled cigarette smoking and risk of cancer of the mouth, pharynx and larynx. *Cancer* 70:679–682
87. Derkay CS (2001) Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 111:57–69
88. Derkay CS, Darrow DH (2000) Recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: current diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 33:1127–1142
89. Derkay CS, Rimell FL, Thompson JW (1998) Recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck* 20:418–424
90. Dougherty BG, Evans HL (1985) Carcinoma of the anal canal: a study of 79 cases. *Am J Clin Pathol* 83:159–164
91. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH (1994) Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope* 104:523–527
92. Doyle DJ, Henderson LA, LeJeune FE Jr, Miller RH (1994) Changes in human papillomavirus typing of recurrent respiratory papillomatosis progressing to malignant neoplasm. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120:1273–1276
93. Dubey P, Ha CS, Ang KK, El-Naggar AK, Knapp C, Byers RM, Morrison WH (1998) Nonnasopharyngeal lymphoepithelioma of the head and neck. *Cancer* 82:1556–1562
94. Dvorak HF (1986) Tumors: wounds that do not heal. *N Engl J Med* 315:1650–1659
95. Edstrom S, Johansson SL, Lindstrom J, Sandin I (1987) Verrucous squamous cell carcinoma of the larynx: evidence for increased metastatic potential after irradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 97:381–384
96. Ellis GL, Langloss JM, Heffner DK, Hyams VJ (1987) Spindle-cell carcinoma of the aerodigestive tract. An immunohistochemical analysis of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 11:335–342
97. El-Mofty SK, Lu DW (2003) Prevalence of human papillomavirus type 16 DNA in squamous cell carcinoma of the palatine tonsil, and not the oral cavity, in young patients: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Am J Surg Pathol* 27:1463–1470
98. El-Naggar AK, Dinh M, Tucker S, Luna MA, Goepfert H, Hsu P, Batsakis JG (1996) Genotypic analysis of primary head and neck squamous carcinoma by combined fluorescence in situ hybridization and DNA flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 105:102–108
99. Ereño C, Lopez JL, Sanchez JM, Bilbao FJ (2001) Papillary squamous cell carcinoma of the larynx. *J Laryngol Otol* 115:164–166
100. Eversole LR, Laipis PJ, Merrell P, Choi E (1987) Demonstration of human papillomavirus DNA in oral condyloma acuminatum. *J Oral Pathol* 16:266–272
101. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT (1998) Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:637–640
102. Faridoni-Laurens L, Bosq J, Janot F, Vayssade M, Le Bihan ML, Kaghad M, Caput D, Benard J, Ahomadegbe JC (2001) P73 expression in basal layers of head and neck squamous epithelium: a role in differentiation and carcinogenesis in concert with p53 and p63? *Oncogene* 20:5302–5312
103. Ferlito A, Altavilla G, Rinaldo A, Doglioni C (1997) Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106:1024–1035
104. Ferlito A, Devaney KO, Devaney SL, Rinaldo A, Carbone A (1999) Clinicopathological consultation. Micrometastases: have they an impact on prognosis? *Annals of Otolaryngology and Laryngology* 108: 1185–1189
105. Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A, Milroy CM, Carbone A (1996) Clinicopathological consultation. Mucosal adenoid squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:409–413
106. Ferlito A, Partridge M, Brennan J, Hamakawa H (2001) Lymph node micrometastasis in the head and neck cancer: a review. *Acta Otolaryngol* 121:660–665
107. Ferlito A, Recher G (1980) Ackerman's tumor (verrucous carcinoma) of the larynx: a clinicopathologic study of 77 cases. *Cancer* 46:1617–1630
108. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, Devaney SL, Milroy CM (1998) Impact of phenotype on treatment and prognosis of laryngeal malignancies. *J Laryngol Otol* 112:710–714
109. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, MacLennan K, Myers JN, Petruzzelli GJ, Shaha AR, Genden EM, Johnson JT, de Carvalho MB, Myers EN (2002) Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol* 38:747–751
110. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, Putzi MT (1999) Papillary squamous cell carcinoma versus verrucous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108:318–322
111. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Leemans CR, Shah JP, Shaha AR, Andersen PE, Kowalski LP, Pellitteri PK, Clayman GL, Rogers SN, Medina JE, Byers RM (2003) Changing concepts in the surgical management of the cervical node metastasis. *Oral Oncol* 39:429–435
112. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V (2001) Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL-J Oto-Rhinol-Laryngol* 63:202–207
113. Ferlito A, Weiss CM, Rinaldo A, Carbone A, Devaney KO, MacMillan C, Barnes L (1997) Clinicopathologic consultation. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx, hypopharynx and trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106:437–444
114. Fettig A, Pogrel MA, Silverman S Jr, Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA (2000) Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90:723–730

115. Fiorella R, Di Nicola V, Resta L (1997) Epidemiological and clinical relief on hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol Suppl* 527:77–81
116. Fliss DM, Noble-Topham SE, McLachlin CM, Freeman JL, Noyek AM, van Nostrand AWP, Hartwick WJ (1994) Laryngeal verrucous carcinoma: a clinicopathologic study and detection of human papillomavirus using polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 104:146–152
117. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D (2001) Head and neck cancer. *N Engl J Med* 345:1890–1900
118. Fouret P, Dabit D, Sibony M, Alili D, Commo F, Saint-Guily JL, Callard P (1995) Expression of p53 protein related to the presence of human papillomavirus infection in precancer lesions of the larynx. *Am J Pathol* 146:599–604
119. Fracchiolla NS, Pignataro L, Capaccio P, Trecca D, Bolechini A, Ottaviani A, Polli E, Maiolo AT, Neri A (1995) Multiple genetic lesions in laryngeal squamous cell carcinomas. *Cancer* 75:1292–1301
120. Frank DK, Cheron F, Cho H, DiConstanzo D, Sclafani AP (1995) Nonnasopharyngeal lymphoepitheliomas (undifferentiated carcinomas) of the upper aerodigestive tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:305–310
121. Freier K, Joos S, Flechtenmacher C, Devens F, Benner A, Bosch FX, Lichter P, Hofele C (2003) Tissue microarray analysis reveals site-specific prevalence of oncogene amplifications in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 63:1179–1182
122. Friedmann I, Ferlito A (1993) Precursors of squamous cell carcinoma. In: Ferlito's Neoplasms of the larynx, pp 97–111, Churchill Livingstone, Edinburgh
123. Frierson HF, Bellafore FJ, Gaffey MJ, McCary WS, Innes DJ, Williams ME (1994) Cytokeratin in anaplastic cell large cell lymphoma. *Mod Pathol* 7:317–321
124. Fujino K, Ito J, Kanaji M, Shiomi Y, Saiga T (1995) Adenosquamous carcinoma of the larynx. *Am J Otolaryngol* 16:115–118
125. Gale N, Kambič V, Michaels L, Cardesa A, Hellquist H, Zidar N, Poljak M (2000) The Ljubljana classification: a practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv Anat Pathol* 7:240–251
126. Gale N, Poljak M, Kambič V, Ferluga D, Fischinger J (1994) Laryngeal papillomatosis: molecular, histopathological, and clinical evaluation. *Virchows Arch* 425:291–295
127. Gale N, Zidar N, Kambič V, Poljak M, Cör A (1997) Epidermal growth factor receptor, c-erbB-2 and p53 overexpressions in epithelial hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol* 527:105–110
128. Gallo O, Bianchi S, Giannini A, Boccuzzi S, Calzolari A, Fini-Storchi O (1994) Lack of detection of human papillomavirus (HPV) in transformed laryngeal keratosis by in situ hybridization (ISH) technique. *Acta Otolaryngol* 114:213–217
129. Gallo O, Franchi A, Chiarelli I, Porfirio B, Grande A, Simonetti L, Bocciolini C, Fini-Storchi O (1997) Potential biomarkers in predicting progression of epithelial hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol Suppl* 527:30–38
130. Genden EM, Ferlito A, Bradley PJ, Rinaldo A, Scully C (2003) Neck disease and distant metastases. *Oral Oncol* 39:207–212
131. Gerughty RM, Hennigar GR, Brown FM (1968) Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities: a clinicopathologic survey of ten cases. *Cancer* 22:1140–1155
132. Gluckmann A, Cherry CP (1956) Incidence, histology, and response to radiation of mixed carcinomas (adenocarcinomas) of the uterine cervix. *Cancer* 9:971–979
133. Go C, Schwartz MR, Donovan DT (2003) Molecular transformation of recurrent respiratory papillomatosis: viral typing and p53 overexpression. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112:298–302
134. Goes FCGD, Oliviera DT, Dorta RG, Nishimoto IN, Landman G, Kowalski LP (2004) Prognoses of oral basaloid squamous cell carcinoma and squamous cell carcinoma – a comparison. *Arch Otolaryngol* 130:83–86
135. Goldman RL, Klein HZ, Sung M (1977) Adenoid squamous cell carcinoma of the oral cavity: report of the first case arising in the tongue. *Arch Otolaryngol* 103:496–498
136. Gorgoulis V, Rassidakis G, Karameris A, Giatromanolaki A, Barbatis C, Kittas C (1994) Expression of p53 protein in laryngeal squamous cell carcinoma and dysplasia: possible correlation with human papillomavirus infection and clinicopathological findings. *Virchows Arch* 425:481–489
137. Gorgoulis VG, Zacharatos P, Kotsinas A, Kyroudi A, Rassidakis AN, Ikonomopoulos JA, Barbatis C, Herrington CS, Kittas C (1999) Human papilloma virus (HPV) is possibly involved in laryngeal but not in lung carcinogenesis. *Hum Pathol* 30:274–283
138. Grasl MCH, Neuwirth-Riedl K, Vutuc C, Horak F, Vorbeck F, Banyai M (1990) Risk of vocal cord dysplasia in relation to smoking, alcohol intake and occupation. *Eur J Epidemiol* 6:45–48
139. Gray MH, Rosenberg AE, Dickersin GR, Bhan AK (1990) Cytokeratin expression in epitheloid vascular neoplasms. *Hum Pathol* 21:212–217
140. Grayson W, Cooper K (2002) A reappraisal of „basaloid carcinoma“ of the cervix, and the differential diagnosis of basaloid cervical neoplasms. *Adv Anat Pathol* 5:290–300
141. Green GE, Bauman NM, Smith RJ (2000) Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 33:187–207
142. Green TL, Eversole LR, Leider AS (1986) Oral and labial verruca vulgaris: clinical, histologic and immunohistochemical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 62:410–416

143. Guillou L, Sahli R, Chaubert P, Monnier P, Cuttat JF, Costa J (1991) Squamous cell carcinoma of the lung in a nonsmoking, nonirradiated patient with juvenile laryngo-tracheal papillomatosis. Evidence of human papillomavirus-11 DNA in both carcinoma and papillomas. *Am J Surg Pathol* 15:891–898
144. Ha PK, Califano JA (2002) The molecular biology of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 35:993–1012
145. Hagen P, Lyons GD, Haindel C (1993) Verrucous carcinoma of the larynx: role of human papillomavirus, radiation, and surgery. *Laryngoscope* 103:253–257
146. Hamakawa H, Fukizumi M, Bao Y, Sumida T, Onishi A, Tanioka H, Sato H, Yumoto E (1999) Genetic diagnosis of micrometastasis based on SCC antigen mRNA in cervical lymph nodes of head and neck cancer. *Clin Exp Metastasis* 17:593–599
147. Hamakawa H, Takemura K, Sumida T, Kayahara H, Tanioka H, Sogawa K (2000) Histological study on pN up-grading of oral cancer. *Virchow Arch* 437:116–121
148. Hannen EJM, Macville MVE, Wienk SM, Slootweg PJ, Manni JJ, Hanselaar AGJM, Wilde PCM de (2004) Different chromosomal imbalances in metastasized and non-metastasized tongue carcinomas identified by comparative genomic hybridization. *Oral Oncol* 40:364–371
149. Haughey BH, Gates GA, Arken CL, Harvey J (1992) Meta-analysis of second tumours in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:105–112
150. Hellquist H, Cardesa A, Gale N, Kambič V, Michaels L (1999) Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the Working group on Epithelial Hyperplastic Laryngeal Lesions of the European Society of Pathology. *Histopathology* 34:226–233
151. Hellquist H, Olofsson J (1989) Spindle cell carcinoma of the larynx. *APMIS* 97:1103–1113
152. Hellquist HB, Olofsson J (1988) Expression of low molecular weight cytokeratin proteins in laryngeal dysplasia. *APMIS* 96:971–978
153. Herrmann K, Niedobitek G (2003) Epstein-Barr virus-associated carcinomas; facts and fiction. *J Pathol* 199:140–145
154. Hewan-Lowe K, Dardick I (1995) Ultrastructural distinction of basaloid-squamous carcinoma and adenoid cystic carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 19:371–381
155. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasone Y, Fujisawa T, Syouno N, Hinohara T, Hirabayashi K (1991) Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 101:501–506
156. Hirai T, Hayashi K, Takumida M, Ueda T, Hirakawa K, Yajin K (2003) Reduced expression of p27 is correlated with progression in precancerous lesions of the larynx. *Auris Nasus Larynx* 30:163–168
157. Hoffman GR, Hayter JP (2002) Widespread subcutaneous distant metastases from a head and neck squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 60:954–958
158. Holmgren L, O'Reilly S, Folkman J (1995) Dormancy of micrometastasis: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis. *Nat Med* 1:149–153
159. Ide F, Shimoyama T, Horie N, Kusama K (2002) Basaloid squamous cell carcinoma of the oral mucosa: new case and review of 45 cases in the literature. *Oral Oncol* 38:120–124
160. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM (1995) The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol* 103:308–315
161. Ishiyama A, Eversole LR, Ross DA, Raz Y, Kerner MM, Fu YS, Blackwell KE, Feneberg R, Bell TS, Calcaterra TC (1994) Papillary squamous neoplasms of the head and neck. *Laryngoscope* 104:1446–1452
162. Izawa H, Yonemitsu N, Shin T, Sugihara H (1999) Histopathological analysis of apoptosis, and expression of p53, bcl-2, bax, and Ki-67 in laryngeal squamous cell carcinomas and dysplasia. *Auris Nasus Larynx* 26:317–330
163. Izbicki JR, Pantel K, Hosch SB (2002) Micrometastasis in solid epithelial tumors: impact on surgical oncology. *Surgery* 131:1–5
164. Izumi K, Nakajima T, Maeda T, Cheng J, Saku T (1998) Adenosquamous carcinoma of the tongue – report of a case with histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo* 85:178–184
165. Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C (1999) Risk factors for oral epithelial dysplasia-the role of smoking and alcohol. *Oral Oncol* 35:151–156
166. Janot F, Klijanienko J, Russo, Mamet JP, de Braud F, El-Naggar AK, Pignon JP, Luboinski B, Cvitkovic E (1996) Prognostic value of clinicopathologic parameters in head and neck squamous carcinoma: a prospective analysis. *Br J Cancer* 73:531–538
167. Jares P, Fernández PL, Campo E, Nadal A, Bosch F, Aiza G, Nayach I, Traserra J, Cardesa A (1994) PRAD-1/Cyclin D1 gene amplification correlates with messenger RNA overexpression and tumor progression in human laryngeal carcinomas. *Cancer Res* 54:4813–4817
168. Jares P, Fernández PL, Nadal A, Cazorla M, Hernández L, Pinyol M, Hernández S, Traserra J, Cardesa A, Campo E (1997) p16MTS<sup>1</sup>/CDK4I mutations and concomitant loss of heterozygosity at 9p21-23 are frequent events in squamous cell carcinoma of the larynx. *Oncogene* 15:1445–1453
169. Jares P, Nadal A, Fernandez PL, Pinyol M, Hernandez L, Cazorla M, Hernandez S, Bea S, Cardesa A, Campo E (1999) Disregulation of p16MTS1/CDK4I protein and mRNA expression is associated with gene alterations in squamous-cell carcinoma of the larynx. *Int J Cancer* 81:705–711
170. Johnson NW, Ranasinghe AW, Warnakulasuriya KA (1993) Potentially malignant lesions and conditions of the mouth and oropharynx: natural history-cellular and molecular markers of risk. *Eur J Cancer Prev* 2:31–51

171. Johnson NW, Warnakulasuriy S, Tavassoli M (1996) Hereditary and environmental risk factors; clinical and laboratory risk matters for head and neck, especially oral, cancer and precancer. *Eur J Cancer Prev* 5:5–17
172. Johnson TL, Plieth DA, Crissman JD, Sarkar FH (1991) HPV detection by polymerase chain reaction (PCR) in verrucous lesions of the upper aerodigestive tract. *Mod Pathol* 4:461–463
173. Jones AC, Freedman PD, Kerpel SM (1993) Oral adenoid squamous cell carcinoma: a report of three cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 51:676–681
174. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR (1994) Second primary tumours in patients with head and neck cancer. *Cancer* 95:1343–1352
175. Jose J, Coatesworth AP, MacLennan K (2003) Cervical metastases in upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: histopathologic analysis and reporting. *Head Neck* 25:194–197
176. Jose J, Moor JW, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K (2004) Soft tissue deposits in neck dissections of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:157–160
177. Jyotirmayi R, Sankaranarayanan R, Varghese C, Jacob R, Krishnan Nair M (1997) Radiotherapy in the treatment of verrucous carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 33:124–128
178. Kambič V (1978) Difficulties in management of vocal cord precancerous lesions. *J Laryngol Otol* 92:305–315
179. Kambič V (1997) Epithelial hyperplastic lesions—a challenging topic in laryngology. *Acta Otolaryngol* 527:7–11
180. Kambič V, Gale N (1986) Significance of keratosis and dyskeratosis for classifying hyperplastic aberrations of laryngeal mucosa. *Am J Otolaryngol* 7:323–333
181. Kambič V, Gale N (1995) Epithelial hyperplastic lesions of the larynx, pp 1–265, Elsevier, Amsterdam
182. Kambič V, Gale N, Ferluga D (1992) Laryngeal hyperplastic lesions, follow-up study and application of lectins and anticytokeratins for their evaluation. *Pathol Res Pract* 188:1067–1077
183. Kambič V, Lenart I (1971) Our classification of hyperplasia of the laryngeal epithelium from the prognostic point of view. *J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac* 20:1145–1150
184. Kambič V, Radšel Z, Gale N (1989) Alterations in the laryngeal mucosa after exposure to asbestos. *Br J Ind Med* 46:717–723
185. Kambič V, Radšel Z, Preželj J, Žargi M (1984) The role of testosterone in laryngeal carcinogenesis. *Am J Otolaryngol* 5:344–349
186. Kansky AA, Poljak M, Seme K, Kocjan BJ, Gale N, Luzar B, Golouh R (2003) Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal oral mucosa. *Acta Virol* 47:11–16
187. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH (1993) Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102:580–583
188. Kashima HK, Mounts P, Shah K (1996) Recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 23:699–706
189. Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glackin R, Muhammad N, Turner L, Van Zandt S, Whitt S, Shah K (1992) A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 102:9–13
190. Kasperbauer JL, O'Halloran GL, Espy MJ, Smith TF, Lewis JE (1993) Polymerase chain reaction (PCR) identification of human papillomavirus (HPV) DNA in verrucous carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 103:416–420
191. Kaugars GE, Silverman S Jr, Lovas JG, Thompson JS, Brandt RB, Singh VN (1996) Use of antioxidant supplements in the treatment of human oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 81:5–14
192. Keelawat S, Liu CZ, Roehm PC, Barnes L (2002) Adenosquamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic study of 12 cases and review of the literature. *Am J Otolaryngol* 23:160–168
193. Kell MR, Winter DC, O'Sullivan GC, Shanaha F, Redmond HP (2000) Biological behaviour and clinical implications of micrometastasis. *Brit J Surg* 87:1629–1639
194. Kleinsasser O (1988) Tumors of the larynx and hypopharynx, pp 61–123, Georg Thieme, Stuttgart
195. Klijanienko J, El-Naggar A, Ponzio-Prion A, Marandas P, Micheau C, Caillaud JM (1993) Basaloid squamous carcinoma of the head and neck. Immunohistochemical comparison with adenoid cystic carcinoma and squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119:887–890
196. Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Zhen W, Menck HR (2001) National survey of head and neck verrucous carcinoma: pattern of presentation, care, and outcome. *Cancer* 92:110–120
197. Kolbusz RV, Goldberg LH (1994) Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Int J Dermatol* 33:618–622
198. Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP (1987) Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 154:4389–442
199. Krecicki T, Jelen M, Zaleska-Krecicka M, Szkudlarek T, Szajowski K (1999) Immunohistochemically stained markers (p53, PCNA, bcl-2) in dysplastic lesions of the larynx. *Cancer Lett* 143:23–28
200. Küffer R, Lombardi T (2002) Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncol* 38:125–130
201. Kui LL, Xiu HZ, Ning LY (2003) Condyloma acuminatum and human papilloma virus infection in the oral mucosa of children. *Pediatr Dent* 25:149–153
202. Lam KY, Law S, Luk JM, Wong J (2001) Oesophageal basaloid squamous cell carcinoma: a unique clinicopathological entity with telomerase activity as a prognostic indicator. *J Pathol* 195:435–442
203. Lambert PR, Ward PH, Berci G (1980) Pseudosarcoma of the larynx: a comprehensive analysis. *Arch Otolaryngol* 106:700–708

204. Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, Mao L, Lotan R, Shin DM, Benner SE, Xu XC, Lee JS, Papadimitrakopoulou VM, Geyer C, Perez C, Martin JW, El-Naggar AK, Lippman SM (2000) Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. *Clin Cancer Res* 6:1702–1710
205. Leifer C, Miller AS, Putong PB, Min BH (1974) Spindle cell carcinoma of oral mucosa: a light and electron microscopic study of apparent sarcomatous metastasis to cervical lymph nodes. *Cancer* 34:597–605
206. Lele SM, Pou AM, Ventura K, Gatalica Z, Payne D (2002) Molecular events in the progression of recurrent respiratory papillomatosis to carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 126:1184–1188
207. León X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J (1998) Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 21:204–210
208. León X, Quer M, Orús C, del Prado Venegas M, López M (2000) Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck* 22:680–688
209. Leong AS, Brown JH (1984) Malignant transformation in a thymic cyst. *Am J Surg Pathol* 8:471–475
210. Leventon GS, Evans HL (1981) Sarcomatoid squamous cell carcinoma of the mucous membranes of the head and neck: a clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 48:994–1003
211. Lever WF (1947) Adenoacanthoma of sweat glands: carcinoma of sweat glands with glandular and epidermal elements. Report of 4 cases. *Arch Dermatol Syphilol* 56:157–171
212. Levi JE, Delcelo R, Alberti VN, Torloni H, Villa LL (1989) Human papillomavirus DNA in respiratory papillomatosis detected by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 135:1179–1184
213. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ (1997) Spindle cell carcinoma of the larynx: review of 26 cases including DNA content and immunohistochemistry. *Hum Pathol* 28:664–673
- 213a. Lewis JS, Ritter JH, El-Mofty S (2005) Alternative epithelial markers in sarcomatoid carcinomas of the head and neck, lung, and bladder-p63, MOC-31, and TTF-1. *Mod Pathol* 18:1471–81
214. Li W, Thompson CH, O'Brien CJ, McNeil EB, Scolyer RA, Cossart YE, Veness MJ, Walker DM, Morgan GJ, Rose BR (2003) Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous carcinoma of the tonsil. *Int J Cancer* 106:553–558
215. Li WW, Pettit TH, Zakka KA (1980) Intraocular invasion by papillary squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 90:697–701
216. Lindeberg H, Elbrond O (1989) Laryngeal papillomas: clinical aspects in a series of 231 patients. *Clin Otolaryngol* 14:333–342
217. Lindeberg H, Elbrond O (1990) Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965–1984. *Clin Otolaryngol* 15:125–131
218. Lindeberg H, Elbrond O (1991) Malignant tumours in patients with a history of multiple laryngeal papillomas: the significance of irradiation. *Clin Otolaryngol* 16:149–151
219. Lindeberg H, Krogdahl A (1997) Laryngeal dysplasia and the human papillomavirus. *Clin Otolaryngol* 22:382–386
220. Liotta LA (1992) Cancer cell invasion and metastasis. *Sci Am* 266:54–59, 62–63
221. Liotta LA, Rao CN, Barsky SH (1983) Tumor invasion and the extracellular matrix. *Lab Invest* 49:636–649
222. Luna MA, El Naggar A, Parichatikanond P, Weber SR, Batsakis JG (1990) Basaloid squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Clinicopathologic and DNA flow cytometric analysis. Cancer* 66:537–542
223. Luna MA, Pineda-Daboin K (2001) Upper aerodigestive tract. In: Henson and Albores-Savedra's Pathology of incipient neoplasia, 3<sup>rd</sup> ed, pp 57–85, Oxford, New York
224. Lundgren JAV, van Nostrand AWP, Harwood AR, Cullen RJ, Bryce DP (1986) Verrucous carcinoma (Ackermans's tumor) of the larynx: diagnostic and therapeutic considerations. *Head Neck Surg* 9:19–26
225. Luzar B, Poljak M, Marin IJ, Eberlinc A, Klopčič U, Gale N (2004) Human telomerase catalytic subunit gene re-expression is an early event in oral carcinogenesis. *Histopathology*, in press
226. Luzar B, Poljak M, Marin IJ, Gale N (2003) Telomerase reactivation is an early event in laryngeal carcinogenesis. *Mod Pathol* 16:841–848
227. MacMillan C, Kapadia SB, Finkelstein SD, Nalesnik MA, Barnes L (1996) Lymphoepithelial carcinoma of the larynx and hypopharynx: study of eight cases with relationship to Epstein-Barr virus and p53 gene alterations, and review of the literature. *Hum Pathol* 27:1172–1179
228. Maier H, Tisch M (1997) Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol Suppl* 527:160–164
229. Mallofré C, Cardesa A, Campo E, Condom E, Palacin A, Garin-Chesa P, Traserra J (1993) Expression of cytokeratins in squamous cell carcinomas of the larynx: immunohistochemical analysis and correlation with prognostic factors. *Pathol Res Pract* 189:275–282
230. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J (1994) Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 168:494–498
231. Mao L (1997) Leukoplakia: molecular understanding of pre-malignant lesions and implications for clinical management. *Mol Med Today* 3:442–448
232. Martin MR, Kahn LB (1977) So-called pseudosarcoma of the esophagus: nodal metastases of the spindle cell element. *Arch Pathol Lab Med* 101:604–609
233. Martinez-Gimeno C, Rodriguez EM, Villa CN, Varela CL (1995) Squamous carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 105:107–114

234. Martinez-Madrigal E, Baden E, Casiraghi O, Micheau C (1991) Oral and pharyngeal adenosquamous carcinoma. A report of four cases with immunohistochemical studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 248:255–258
235. Mashberg A, Samit A (1995) Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 45:328–351
236. McCaffrey TV, Witte M, Ferguson MT (1998) Verrucous carcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107:391–395
237. McDonalds JS, Crissman JD, Gluckman JL (1982) Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 5:22–28
238. McKaig RG, Baric RS, Olshan AF (1998) Human papillomavirus and head and neck cancer. *Epidemiology and molecular biology*. *Head Neck* 20:250–265
239. McLaren KM, Burnett RA, Goodland JR, Howatson SR, Lang S, Lee FD, Lessells AM, Ogston S, Robertson AJ, Simpson JG, Smith GD, Tavadia HB, Walker F; The Scottish Pathology Consistency Group (2000) Consistency of histopathological reporting of laryngeal dysplasia. *Histopathology* 37:460–463
240. Medina JE, Dichtel W (1984) Verrucous carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 110:437–440
241. Meijer JW, Ramaekers FC, Manni JJ, Slooff JJ, Aldeweireldt J, Vooyes GP (1988) Intermediate filament proteins in spindle cell carcinoma of the larynx and tongue. *Acta Otolaryngol* 106:306–313
242. Michaels L, Hellquist HB (2001) Ear, nose and throat histopathology, 2<sup>nd</sup> ed, pp 1–551, Springer, London
243. Milford CA, O'Flynn PE (1991) Management of verrucous carcinoma of the larynx. *Clin Otolaryngol* 16:160–162
244. Miller CS, White DK, Royse DD (1993) In situ hybridization analysis of human papillomavirus in orofacial lesions using a consensus biotinylated probe. *Am J Dermatopathol* 15:256–259
245. Minić AJ, Stajčić Z (1994) Adenosquamous carcinoma of the inferior turbinate: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 52:764–767
246. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A (1986) Relation of thickness of floor of mouth stage-I and stage-II cancers to regional metastases. *Am J Surg* 152:351–353
247. Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, Gonzalez-Hernandez MJ, Dominguez-Rojas V (2000) Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol* 36:170–174
248. Morice WG, Ferreiro JA (1998) Distinction of basaloid squamous cell carcinoma from adenoid cystic and small cell undifferentiated carcinoma by immunohistochemistry. *Hum Pathol* 29:609–612
249. Müller KM, Krohn RB (1980) Smoking habits and their relationship to precancerous lesions of the larynx. *J Cancer Res Clin Oncol* 96:211–217
250. Muller S, Barnes L (1995) Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck with a spindle cell component. An unusual histologic variant. *Arch Pathol Lab Med* 119:181–182
251. Munck-Wikland E, Edström S, Jungmark E, Kuylenstierna R, Lindholm J, Auer G (1994) Nuclear DNA content, proliferating-cell nuclear antigen (PCNA) and p53 immunostaining in predicting progression of laryngeal cancer in situ lesions. *Int J Cancer* 56:95–99
252. Muscat JE, Wynder EL (1992) Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer* 69:2244–2251
253. Myers EN, Alvi N (1996) Management of the carcinoma of the supraglottic larynx: evolution, current concepts, and future trends. *Laryngoscope* 106:559–567
254. Myssiorek D, Vambutas A, Abramson AL (1994) Carcinoma in situ of the glottic larynx. *Laryngoscope* 104:463–467
255. Nadal A, Campo E, Pinto J, Mallofre C, Palacin A, Arias C, Traserra J, Cardesa A (1995) p53 expression in normal, dysplastic, and neoplastic laryngeal epithelium. Absence of a correlation with prognostic factors. *J Pathol* 175:181–188
256. Nadal A, Cardesa A (2003) Molecular biology of laryngeal squamous cell carcinoma. *Virchow Arch* 442:1–7
257. Nadal A, Jares P, Cazorla M, Fernández PL, Sanjuan X, Hernández L, Pinyol M, Aldea M, Mallofré C, Muntané J, Traserra J, Campo E, Cardesa A (1997) p21WAF<sup>1</sup>/Cip<sup>1</sup> expression is associated with cell differentiation but not with p53 mutations in squamous cell carcinomas of the larynx. *J Pathol* 183:156–163
258. Napier SS, Gormley JS, Newlands C, Ramsay-Baggs P (1995) Adenosquamous carcinoma. A rare neoplasm with an aggressive course. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79:607–611
259. Nappi O, Pettinato G, Wick MR (1989) Adenoid (acantholytic) squamous cell carcinoma of the skin. *J Cutan Pathol* 16:114–121
260. Nappi O, Wick MR, Pettinato G, Ghiselli RW, Swanson PE (1992) Pseudovascular adenoid squamous cell carcinoma of the skin. A neoplasm that may be mistaken for angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 16:429–438
261. Nathan CAO, Sanders K, Abreo FW, Nassar R, Glass J (2000) Correlation of p53 and the proto-oncogene eIF4E in larynx cancers: prognostic implications. *Cancer Res* 60:3599–3604
262. Naunheim KS, Taylor JR, Skosey C, Hoffman PC, Ferguson MK, Golomb HM, Little AG (1987) Adenosquamous lung carcinoma, clinical characteristics, treatment and prognosis. *Ann Thorac Surg* 44:462–466
263. Neville BW, Day TA (2002) Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 52:195–215
264. Newman J, Antonakopoulos GN, Darnton J, Matthews HR (1992) The ultrastructure of oesophageal carcinoma: multidirectional differentiation. A transmission microscope study of 43 cases. *J Pathol* 167:192–198

265. Niedobitek G, Hansmann ML, Herbst H, Young LS, Dienemann D, Hartmann CA et al. (1991) Epstein-Barr-virus and carcinomas – undifferentiated carcinomas but not squamous-cell carcinomas of the nasopharynx are regularly associated with the virus. *J Pathol* 165:17–24
266. Nishijima W, Takooda S, Tokita N, Takayama S, Sakura M (1993) Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicles at autopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119:65–68
267. Nunez DA, Astley SM, Lewis FA, Wells M (1994) Human papilloma viruses: a study of their prevalence in the normal larynx. *J Laryngol Otol* 108:319–320
268. Oijen MCGT van, Leppers vd Straat FGJ, Tilanus MGJ, Slootweg PJ (2000) The origin of multiple squamous cell carcinomas in the aerodigestive tract. *Cancer* 88:884–893
269. Oijen MG van, Rijkse G, ten Broek FW, Slootweg PJ (1998) Increased expression of epidermal growth factor receptors in normal epithelium adjacent to head and neck carcinomas independent of tobacco and alcohol abuse. *Oral Dis* 4:4–8
270. Oijen MGCT van, Slootweg PJ (2000) Gain-of-function mutations in the tumor suppressor gene *p53*. *Clin Cancer Res* 6:2138–2145
271. Oijen MGCT van, Slootweg PJ (2000) Review. Oral field cancerization. Carcinogen-induced independent events or micrometastatic deposits? *Cancer Epidem Biomar* 9:249–256
272. Oijen MGCT van, Tilanus MG, Medema RH, Slootweg PJ (1998) Expression of p21 (Waf1/Cip1) in head and neck cancer in relation to proliferation, differentiation, p53 status. *J Oral Pathol Med* 27:367–375
273. Onishi A, Nakashiro K, Mihara M, Sumida T, Kawamata H, Shintani S, Aida T, Tachikawa T, Kamakawa H (2004) Basic and clinical studies on quantitative analysis of lymph node micrometastasis in oral cancer. *Oncol Rep* 11:33–39
274. Orvidas LJ, Kerry DK, Lewis JE, Suman VJ (1998) Verrucous carcinoma of the larynx. *Head Neck* 20:197–203
275. O'Sullivan B, Warde P, Keane T, Irish J, Cummings B, Payne D (1995) Outcome following radiotherapy in verrucous carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:611–617
276. Parnes SM (1990) Asbestos and cancer of the larynx: is there a relationship? *Laryngoscope* 100:254–261
277. Paulino AFG, Singh B, Shah JP, Huvos AG (2000) Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 110:1479–1482
278. Perez CA, Kraus FT, Evans JC, Powers WE (1966) Anaplastic transformation in verrucous carcinoma of the oral cavity after radiation therapy. *Radiology* 86:108–115
279. Piattelli A, Rubini C, Fioroni M, Iezzi G, Santinelli A (2002) Prevalence of p53, bcl-2, and Ki-67 immunoreactivity and of apoptosis in normal oral epithelium and in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 60:532–540
280. Pinsolle J, Pinsolle V, Majoufre C, Duroux S, Demeaux H, Siberchicot F (1997) Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:145–148
281. Poljak M, Gale N, Kambič V (1997) Human papilloma viruses: a study of their prevalence in the epithelial hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol Suppl* 527:66–69
282. Poljak M, Gale N, Kambič V, Ferluga D, Fischinger J (1996) Overexpression of p53 protein in benign and malignant laryngeal epithelial lesions. *Anticancer Res* 16:1947–1951
283. Poljak M, Seme K, Gale N (1998) Detection of human papillomaviruses in tissue specimens. *Adv Anat Pathol* 5:216–234
284. Pou AM, Rimell FL, Jordan JA, Shoemaker DL, Johnson JT, Barua P, Post JC, Ehrlich GD (1995) Adult respiratory papillomatosis: human papillomavirus type and viral coinfections as predictors of prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:758–762
285. Praetorius F (1997) HPV-associated diseases of oral mucosa. *Clin Dermatol* 15:399–413
286. Premoli-De-Percoco G, Cisternas JP, Ramirez JL, Galindo I (1993) Focal epithelial hyperplasia: human-papillomavirus-induced disease with a genetic predisposition in a Venezuelan family. *Hum Genet* 91:386–388
287. Proffitt SD, Spooner TR, Kosek JC (1970) Origin of undifferentiated neoplasm from verrucous epidermal carcinoma of oral cavity following irradiation. *Cancer* 26:389–393
288. Quick CA, Foucar E, Dehner LP (1979) Frequency and significance of epithelial atypia in laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 89:550–560
289. Quiney RE, Wells M, Lewis FA, Terry RM, Michaels L, Croft CB (1989) Laryngeal papillomatosis: correlation between severity of disease and presence of HPV 6 and 11 detected by in situ DNA hybridisation. *J Clin Pathol* 42:694–698
290. Rady PL, Schnadig VJ, Weiss RL, Hughes TK, Tyring SK (1998) Malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis associated with integrated human papillomavirus type 11 DNA and mutation of p53. *Laryngoscope* 108:735–740
291. Rafferty MA, O'Dwyer TP (2001) Secondary primary malignancies in head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 115:988–991
292. Randall ME, Andersen WA, Mills SE, Kim JA (1986) Papillary squamous cell carcinoma of uterine cervix: a clinicopathologic study of nine cases. *Int J Gyn Pathol* 5:1–10
293. Raslan WF, Barnes L, Krause JR, Contis L, Killeen R, Kapadia SB (1994) Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic and flow cytometric study of 10 new cases with review of the English literature. *Am J Otolaryngol* 15:204–211

294. Regaud C, Reverchon L (1921) Sur un cas d'epithelioma epidermoide developpé dans le massif maxillaire superieure etendu aux ligaments de la face, aux cavaties buccale, nasale et orbitaire ainsi que aux ganglions du cou gueri par la radiotherapie. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 42:369–378
295. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK (2003) Oral pathology. Clinical pathologic correlations, 4<sup>th</sup> ed, pp 143–156, Saunders, St. Louis
296. Rehberg E, Kleinsasser O (1999) Malignant transformation in non-irradiated juvenile laryngeal papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256:450–454
297. Reibel J (2003) Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 14:47–62
298. Reichart PA (2001) Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Investig* 5:207–213
299. Reid BC, Winn DM, Morse DE, Pendrys DG (2000) Head and neck in situ carcinoma: incidence, trends, and survival. *Oral Oncol* 36:414–420
300. Renan MJ (1993) How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. *Mol Carcinog* 7:139–146
301. Rihkanen H, Aaltonen LM, Syrjanen SM (1993) Human papillomavirus in laryngeal papillomas and in adjacent normal epithelium. *Clin Otolaryngol* 18:470–474
302. Rihkanen H, Peltomaa J, Syrjänen S (1994) Prevalence of human papillomavirus DNA in vocal cords without laryngeal papillomas. *Acta Otolaryngol* 114:348–351
303. Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup P (1994) Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 23:406–411
304. Rizzardi C, Frezzini C, Maglione M, Tirelli G, Melato M (2003) A look at the biology of spindle cell squamous carcinoma of the oral cavity: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 61:264–268
305. Rosen PP, Ernsberger D (1987) Low-grade adenosquamous carcinoma. A variant of metaplastic mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 11:351–358
306. Rosin MP, Cheng X, Poh C, Lam WL, Huang Y, Lovas J, Berean K, Epstein JB, Priddy R, Le ND, Zhang L (2000) Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. *Clin Cancer Res* 6:357–362
307. Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri IG, Robertson AG (2004) Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 11:213–218
308. Rotfield RE, Myers EN, Johnson JT (1991) Carcinoma in situ and microinvasive squamous cell carcinoma of the vocal cord. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 100:793–796
309. Ryan RE, de Santo LW, Devine KD, Weiland LH (1977) Verrucous carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 87:1989–1994
310. Saito R, Davis BK, Ollapathy EP (1984) Adenosquamous carcinoma of the prostate. *Hum Pathol* 15:87–89
311. Sakakura A, Yamamoto Y, Takasaki T, Makimoto K, Nakamura M, Takahashi H (1996) Recurrent laryngeal papillomatosis developing into laryngeal carcinoma with human papilloma virus (HPV) type 18: a case report. *J Laryngol Otol* 110:75–77
312. Saltarelli MG, Fleming MV, Wenig BM, Gal AA, Mansour KA, Travis WD (1995) Primary basaloid squamous cell carcinoma of the trachea. *Am J Clin Pathol* 104:594–598
313. Sanderson RJ, Rivron PR, Wallace WA (1991) Adenosquamous carcinoma of the hypopharynx. *J Laryngol Otol* 105:678–680
314. Scheifele C, Reichart PA, Dietrich T (2003) Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 39:619–625
315. Schmincke A (1921) Über lympho-epitheliale Geschwülste. *Ziegler Beitr z Path Anat u.z. Allg Path* 68:161–170
316. Sciubba JJ (1995) Oral leukoplakia. *Crit Rev Oral Biol Med* 6:147–160
317. Scully C, Porter SR, Speight PM, Eveson JW, Gale D (1999) Adenosquamous carcinoma of the mouth: a rare variant of squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28:125–128
318. Seidman JD, Berman JJ, Yost BA, Iseri OA (1991) Basaloid squamous carcinoma of the hypopharynx and larynx associated with second primary tumors. *Cancer* 68:1545–1549
319. Shafer WG, Waldron CA (1975) Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 36:1021–1028
320. Shah JP (1990) Patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 160:405–409
321. Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK (1998) Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J* 17:372–376
322. Silverman S Jr, Gorsky M (1997) Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84:154–157
323. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F (1984) Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 53:563–568
324. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W (1953) „Field cancerization“ in oral stratified squamous epithelium: clinical implication of multicentric origin. *Cancer* 6:963–968
325. Slootweg PJ, Hordijk GJ, Koole R (1996) Autopsy findings in patients with head and neck squamous cell cancer and their therapeutic relevance. *Oral Oncol Eur J Cancer* 32B:413–415
326. Slootweg PJ, Hordijk GJ, Schade Y, Es RJJ van, Koole R (2002) Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. *Oral Oncol* 38:500–503

327. Slootweg PJ, Muller H (1983) Verrucous hyperplasia or verrucous carcinoma. An analysis of 27 patients. *J Maxillofac Surg* 11:13–19
328. Slootweg PJ, Richardson M (2001) Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive system. In: *Diagnostic surgical pathology of the head and neck*, Gnepp DR (ed), pp 19–78, Saunders: Philadelphia
329. Slootweg PJ, Roholl PJM, Müller H et al. (1987) Spindle cell carcinoma of the oral cavity and larynx. Immunohistochemical aspects. *J Craniomaxfac Surg* 17:234–236
330. Smith EM, Pignatari SS, Gray SD, Haugen TH, Turek LP (1993) Human papillomavirus infection in papillomas and nondiseased respiratory sites of patients with recurrent respiratory papillomatosis using the polymerase chain reaction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119:554–557
331. Smith EM, Summersgill KF, Allen J, Hoffman HT, McCulloch T, Turek LP, Haugen TH (2000) Human papillomavirus and risk of laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109:1069–1076
332. Sobin LH, Wittekind C (2002) *TNM: Classification of Malignant Tumours*. 6<sup>th</sup> ed. John Wiley & Sons, New York
333. Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ (1986) Prognostic implication of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* 96:1145–1148
334. Sood S, O'Hara J, Quraishi HS (2002) The significance of oral leukoplakia. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 10:80–84
335. Souglu Y, Erdamar B, Katircioglu OS, Karatay MC, Sunay T (2002) Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111:447–454
336. Spayne JA, Warde P, O'Sullivan B, Payne D, Liu FF, Waldron J, Gullane PJ, Cummings BJ (2001) Carcinoma in situ of the glottic larynx: results of the treatment with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:1235–1238
337. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KSC, Simpson J, Al Mofty S, Perez CA (2001) Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 111:1079–1087
338. Sperry K (1994) Lethal asphyxating juvenile laryngeal papillomatosis. *Am J Forensic Med Path* 15:146–150
339. Spiro RH (1998) Verrucous carcinoma, then and now. *Am J Surg* 176:393–397
340. Staley CJ, Ujiki GT, Yokoo H (1977) „Pseudocarcinoma“ of the larynx: independent metastasis of carcinomatous and sarcomatous elements. *Arch Otolaryngol* 94:458–465
341. Stutsman AC, McGavran MH (1971) Ultraconservative management of superficially invasive epidermoid carcinoma of the true vocal cord. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80:506–512
342. Suarez P, Batsakis JG, el-Naggar AK (1998) Leukoplakia: still a gallimaufry or is progress being made? A review. *Adv Anat Pathol* 5:137–155
343. Suarez PA, Adler-Storthz K, Luna MA, El-Naggar AK, Abdul-Karim FW, Batsakis JG (2000) Papillary squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic and molecular study. *Head Neck* 22:60–368
344. Sudbo J, Kildal W, Risberg B, Koppang HS, Danielsen HE, Reith A (2001) DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. *N Engl J Med* 344:1270–1278
345. Sugiyama M, Bhawal UK, Dohmen T, Ono S, Miyauchi M, Ishikawa T (2003) Detection of human papillomavirus-16 and HPV-18 DNA in normal, dysplastic, and malignant oral epithelium. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95:594–600
346. Syrjänen K, Syrjänen S (2000) *Papillomavirus infections in human pathology*, pp 1–615, Wiley, Chichester
347. Tabor MP, Houten VMM van, Kummer JA, Vosjan MJWD, Vlasblom R, Snow GB, Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH (2002) Discordance of genetic alterations between primary head and neck tumors and corresponding metastases associated with mutational status of the TP53 gene. *Gene Chromosome Canc* 33:168–177
348. Takagi M, Sakota Y, Takayama S, Ishikawa G (1977) Adenoid squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Report of two autopsy cases. *Cancer* 40:2250–2255
349. Takata T, Ito H, Ogawa I, Miyaguchi M, Iljuhin N, Nikai H (1991) Spindle cell squamous carcinoma of the oral region. An immunohistochemical and ultrastructural study on the histogenesis and differential diagnosis with a clinicopathologic analysis of six cases. *Virchow Arch* 419:177–182
350. Takes RP, Baatenburg de Jong RJ, van Blommestein R, Hermans J, van Krieken HHJM, Cornelisse CJ (2002) DNA ploidy status as a prognostic marker and predictor of lymph node metastasis in laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111:1015–1020
351. Tavani A, Negri E, Franceschi S, Barbone F, La Vecchia C (1994) Attributable risk for laryngeal cancer in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3:121–125
352. Terry RM, Lewis FA, Robertson S, Blythe D, Wells M (1989) Juvenile and adult laryngeal papillomata: classification by in-situ hybridization for human papillomavirus. *Clin Otolaryngol* 14:135–139
353. Tharp ME, Shidnia H (1995) Radiotherapy in the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 105:391–396
354. Thompson L, Chang B, Barsky SH (1996) Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol* 20:277–285
355. Thompson LDR, Wenig BM, Heffner DK, Gnepp DR (1999) Exophytic and papillary squamous cell carcinomas of the larynx: a clinicopathologic series of 104 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120:718–724

356. Thompson LDR, Wieneke JA, Miettinen M, Heffner DK (2002) Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *Am J Surg Pathol* 26:153–170
357. Thomson PJ, Soames JV, Booth C, O'Shea JA (2002) Epithelial cell proliferative activity and oral cancer progression. *Cell Prolif* 1:110–120
358. Tjebbes GWA, Kreijveld PA, Tilanus MGJ, Hordijk GJ, Slootweg PJ (2002) P53 tumor suppressor gene mutations in laryngeal cancer and in recurrent disease following radiation therapy. *Oral Oncol* 38:296–300
359. Tjebbes GWA, Leppers FGJ, Hordijk GJ, Tilanus MGJ, Slootweg PJ (1999) p53 tumor suppressor gene as a clonal marker in head and neck squamous cell carcinoma. p53 mutations in primary tumor and matched lymph node metastases. *Oral Oncol* 35:384–389
360. Toda S, Yonemitsu N, Miyabara S, Sugihara H, Maehara N (1989) Polypoid squamous cell carcinoma of the larynx. An immunohistochemical study for ras p21 and cytokeratin. *Pathol Res Pract* 185:860–866
361. Toorn PP van der, Veltman JA, Bot FJ de Jong JM, Manni JJ, Ramaekers FC, Hopman AH (2001) Mapping of resection margins of oral cancer for p53 overexpression and chromosome instability to detect residual (pre)malignant cells. *J Pathol* 193:66–72
362. Traserra J, Comas J, Conde C, Cuchi A, Cardesa A (1990) Metastatic involvement of the cavernous sinus from primary pharyngolaryngeal tumors. *Head Neck* 12:426–429
363. Uhlman DL, Adams G, Knapp D, Aeppli MM, Niehans G (1996) Immunohistochemical staining for markers of future neoplastic progression in the larynx. *Cancer Res* 56:2199–2205
364. Uzudun AE, Bravo Fernández P, Sánchez JJ, García Grande A, Rabanal Retolaza I, González Baron M, Gavilán Bouzas J (2001) Clinical features of pharyngeal cancer: a retrospective study of 258 consecutive patients. *J Laryngol Otol* 115:112–118
365. Vaidya MM, Sawant SS, Borges AM, Ogale SB, Bhisey AN (1998) Cytokeratin expression in precancerous lesions of the human oral cavity. *Oral Oncol* 34:261–264
366. Vedtofte P, Holmstrup P, Hjorting-Hansen E, Pindborg JJ (1987) Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 16:656–664
367. Velden, van der LA, Schaafsma HE, Manni JJ, Ruiters DJ, Ramaekers FCS, Kuijpers W (1997) Cytokeratin expression in normal epithelium and squamous cell carcinomas of the larynx. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 254:376–383
368. Violaris NS, O'Neill D, Helliwell TR, Caslin AW, Roland NJ, Jones AS (1994) Soft tissue cervical metastases of squamous carcinoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol* 19:394–399
369. Volavšek M, Bračko M, Gale N (2003) Distribution and prognostic significance of cell cycle proteins in squamous carcinoma of the larynx, hypopharynx and adjacent epithelial hyperplastic lesions. *J Laryngol Otol* 117:286–293
370. Vural E, Hutcheson J, Korourian S, Kechelava S, Hanna E (2000) Correlation of neural cell adhesion molecules with perineural spread of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122:717–720
371. Waal, van der I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE (1997) Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 33:291–301
372. Wain SL, Kier R, Volmer RT, Bossen EH (1986) Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx. Report of 10 cases. *Hum Pathol* 17:1158–1166
373. Waldron CA, Shafer WG Leukoplakia revisited (1975) A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer* 36:1386–1392
374. Ward KA, Napier SS, Winter PC, Maw RD, Dinsmore WW (1995) Detection of human papilloma virus DNA sequences in oral squamous cell papillomas by the polymerase chain reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 80:63–66
375. Wenig BM (2002) Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. *Mod Pathol* 15:229–254
376. Wiernik G, Millard PR, Haybittle JL (1991) The predictive value of histological classification into degrees of differentiation of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx compared with the survival of patients. *Histopathology* 19:411–417
377. Winzenburg SM, Niehans GA, George E, Daly K, Adams GL (1997) Basaloid squamous carcinoma: a clinical comparison of two histologic types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119:471–475
378. Wolf GT, Fisher SG, Truelson JM, Beals TF (1994) DNA content and regional metastases in patients with advanced laryngeal squamous carcinoma. *Laryngoscope* 104:479–483
379. Woolgar JA (1999) Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: incidence, histopathological features and clinical implications. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 37:181–186
380. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED (2003) Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 39:130–137
381. World Health Organization Classification of Tumours (2005) Pathology and genetics of tumours of the head and neck. Barnes L, Eveson JW, Reichart PA, Sidransky D (eds) IARC, Lyon, in press
382. Yilmaz T, Hoşal AŞ, Gedikoğlu G, Kaya S (1999) Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256:139–144

383. Yilmaz T, Hoşal AS, Gedikoğlu G, Önerci M, Gürsel B (1998) Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol* 19:83–88
384. Yoshihara T, Yamamura Y (1997) An unusual case of laryngeal carcinoma metastasizing to the small intestine. *J Laryngol Otol* 111:575–577
385. Yoshimura Y, Mishima K, Obara S, Yoshimura H, Maruyama R (2003) Clinical characteristics of oral adenosquamous carcinoma: report of a case and an analysis of the reported Japanese cases. *Oral Oncol* 39:309–315
386. Young SK, Min KW (1991) In situ DNA hybridization analysis of oral papillomas, leukoplakias, and carcinomas for human papillomavirus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71:726–729
387. Yucel OT, Yilmaz T, Unal OF, Turan E (1999) Distant metastases in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 18:285–288
388. Zaatari GS, Santoianni RA (1986) Adenoid squamous cell carcinoma of the nasopharynx and neck region. *Arch Pathol Lab Med* 110:542–546
389. Zain RB (2001) Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer—a brief overview. *Oral Oncol* 37:205–210
390. Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C (1996) Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 82:396–401
391. Zarbo RJ, Crissman JD, Venkat H, Weiss MA (1986) Spindle-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract mucosa. An immunohistochemical and ultrastructural study of 18 biphasic tumors and comparison with seven monophasic spindle-cell tumors. *Am J Surg Pathol* 10:741–753
392. Zbären P, Borisch B, Lang H, Greiner R (1997) Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type of the laryngopharyngeal region. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117:688–693
393. Zbären P, Lehmann W (1987) Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. An analysis of 101 cases at autopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 11:762–764
394. Zidar N, Gale N, Cör A, Kambič V (1996) Expression of Ki-67 antigen and proliferative cell nuclear antigen in benign and malignant epithelial lesions of the larynx. *J Laryngol Otol* 110:440–445
395. Zidar N, Gale N, Kambič V, Fischinger J (2001) Expression of tenascin and fibronectin in benign epithelial hyperplastic lesions and squamous carcinoma of the larynx. *Anticancer Res* 21:451–454
396. Zidar N, Gale N, Kambič V, Fischinger J (2002) Proliferation of myofibroblasts in the stroma of epithelial hyperplastic lesions and squamous carcinoma of the larynx. *Oncology* 62:381–385

## Inhalt

Einführung .....	48	HIV-korrelierte Infektionen .....	54
Embryologie .....	48	Mittellinien-Granulome .....	54
Anatomie .....	48	Wegener'sche Granulomatose .....	54
Histologie .....	48	Lepromatöse Lepra .....	54
Akute und chronische Rhinosinusitis .....	49	Tuberkulose .....	54
Virusinfektionen („common cold“) .....	49	Sarkoidose .....	54
Bakterielle Infektionen .....	49	Rhinosklerom .....	54
Allergische Rhinitis .....	49	Leishmaniose .....	55
Atrophische Rhinitis .....	49	Kokainmissbrauch .....	55
Hypertrophische Rhinitis .....	49	Lokale Steroidinjektionen .....	55
Nichteitrige chronische Sinusitis .....	49	Benigne epitheliale Tumoren .....	55
Sinunasale Polypen .....	50	Sinunasale Papillome .....	55
Allergische Polypose .....	50	<i>Plattenepithel-Papillom</i> .....	55
Polypose bei Mukoviszidose .....	50	<i>Exophytisches Papillom</i> .....	55
Polypose bei immotile cilia-Syndrom und beim Kartagener-Syndrom .....	50	<i>Invertiertes Papillom</i> .....	56
Antrochoanale Polypen .....	51	<i>Onkozytäres Papillom</i> .....	57
Sinunasale hamartomatöse und teratoide Läsionen .....	51	Adenome vom Speicheldrüsentyp .....	57
Hamartome .....	51	Hypophysenadenome .....	57
Teratoide Läsionen .....	51	Benigne sinunasale Weichteiltumoren .....	58
Pseudotumoren .....	51	Hämangiome .....	58
Mukozele .....	51	Hämangioperizytom (Glomangioperizytom) .....	58
Hämatom in Organisation .....	52	Solitärer fibröser Tumor .....	58
Amyloidose .....	52	Desmoid-Fibromatose .....	59
Myosphärule .....	52	Fibröses Histiozytom .....	59
Eosinophile angiozentrische Fibrose .....	52	Leiomyom .....	59
Heterotopes Gehirngewebe .....	52	Schwannom und Neurofibrom .....	59
Pilzerkrankungen .....	53	Meningiom .....	60
Aspergillose .....	53	Paragangliom .....	60
Mukormykose .....	53	Juveniles Angiofibrom .....	60
Rhinosporidiose .....	53	Maligne sinunasale Tumoren .....	60

Verhornendes Plattenepithelkarzinom .....	62
Zylinderzellkarzinom .....	62
Sinunasales undifferenziertes Karzinom .....	64
Kleinzelliges (neuroendokrines) Karzinom .....	65
Primäres sinunasales undifferenziertes Karzinom vom Nasopharynxtyp .....	66
Malignes Melanom .....	66
Olfactorius-Neuroblastom .....	68
Primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET) .....	69
Sinunasale high-grade-Adenokarzinome .....	70
<i>Adenokarzinom vom intestinalen Typ (ITAC)</i> .....	70
<i>High-grade-Adenokarzinome vom Speicheldrüsentyp</i> .....	71
Sinunasale low-grade-Adenokarzinome .....	72

<i>Low-grade-Adenokarzinome vom Nicht-Speicheldrüsentyp</i> .....	72
<i>Low-grade-Adenokarzinome vom Speicheldrüsentyp</i> .....	72
Sinunasale maligne Lymphome .....	73
Extramedulläres Plasmozytom .....	74
Fibrosarkom .....	74
Malignes fibröses Histiocytozom .....	74
Leiomyosarkom .....	74
Rhabdomyosarkom .....	75
Maligner peripherer Nervenscheidentumor .....	75
Sinunasales Teratokarzinom .....	75
Literatur .....	76

## Einführung

### Embryologie

Die *Gesichtsmitte* (der Bezirk zwischen Oberlippe und Stirn) entwickelt sich zwischen der 4. und 8. Schwangerschaftswoche. [220] Der *Stirnfortsatz* bildet sich während der 4. postovulatorischen Woche, aus ihm gehen die oberen und mittleren Anteile des Gesichts hervor. Die *Oberkiefer-* und *Nasenhöhle* entwickeln sich unterhalb des Stirnfortsatzes. Am Ende der 4. Woche bilden zwei oberflächliche Verdickungen der Nasenhöhle die *Riechplakoden*, die ektodermaler Herkunft sind und aus denen der Epithelbelag der Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen hervorgeht. Die Plakoden stülpen sich ein und bilden die Riechgruben, aus denen die *vorderen Choanen (Nasenlöcher)* und weniger oberflächlich die primitiven hinteren Choanen entstehen. Die medialen *Nasen- und Stirnfortsätze* bilden das Nasenseptum, die Stirnknochen, Nasenknochen, die Siebbeinzellen-Komplexe und die oberen Schneidezähne. Die *lateralen Nasen- und Oberkieferfortsätze* vereinigen sich zur Bildung des Philtrum und der Columella. Das *knorpelige Nasenskelet* bildet sich während der 7. und 8. postovulatorischen Woche tief unterhalb der Nasen- und Stirnbeinknochen aus dem *Chondrocranium*. Die *Nasennebenhöhlen* entwickeln sich in der 6. Fetalwoche aus den lateralen Nasenwänden, und ihr Wachstum setzt sich nach der Geburt während des gesamten Kindes- und Jugendalters fort.

## Anatomie

Die Nasenhöhlen werden durch das *Nasenseptum* voneinander getrennt. Ihr Dach wird von der kribriiformen Siebbeinplatte, ihr Boden vom harten Gaumen gebildet. [262] Die seitlichen Wände haben je drei *Muscheln (Conchae)* und drei horizontale *Nasengänge (Meati)* auf jeder Seite. Der *Tränennasengang* öffnet sich in den unteren Meatus, während der mittlere Meatus die Stirnhöhle, die vorderen Siebbeinzellen und die Kieferhöhlen drainiert. Unter der oberen Muschel liegt der Recessus sphenothmoidalis mit den Öffnungen der Keilbeinhöhle und der hinteren Siebbeinzellen. Jede Nasenhöhle kommuniziert hinten durch die Choanen mit dem *Nasopharynx*. Die Nasennebenhöhlen sind eine Gruppe von Höhlenbildungen innerhalb der entsprechenden kraniofazialen Knochen (Oberkiefer, Keilbein, Siebbeinzellen, Stirnbein), die mit den Nasenhöhlen jeweils über ein Ostium kommunizieren.

## Histologie

Der Nasenvorhof ist von verhornendem Plattenepithel ausgekleidet, das in Höhe des *Limen nasi* schrittweise in kubisches oder Zylinderepithel und danach in *respiratorisches Flimmerepithel* übergeht, das den größten Teil der Nasenhöhle mit Ausnahme des Daches und alle Nasennebenhöhlen bedeckt. [262] Zahlreiche *Becherzellen* sind in das respiratorische Epithel eingestreut.

Die Lamina propria enthält einige *seromuköse Drüsen*, Lymphozyten, Monozyten und ein gut entwickeltes *Gefäßnetz*, das im unteren und mittleren Muschelbereich besonders hervortritt. Das *Riechepithel* besteht vorwiegend aus zylindrischen nichtzielentragenden *Sustentakularzellen* mit eingestreuten *bipolaren sensorischen Neuronen* und *Basalzellen*.

## Akute und chronische Rhinosinusitis

### Virusinfektionen („common cold“)

Die infektiöse Rhinitis ist in typischer Weise viraler Natur und wird oft als „*common cold*“ bezeichnet. Sie ist häufiger bei *Kindern* als bei Erwachsenen, und die am häufigsten identifizierten Erreger sind das *Rhinovirus*, *Myxovirus*, *Coronavirus* und *Adenovirus*. [67, 272] Die Schleimhautschwellung kann zur Obstruktion eines Sinus-Ostiums führen, was eine sekundäre bakterielle Infektion (*akute bakterielle Sinusitis*) zur Folge hat.

*Histologisch* sieht man ein deutliches Ödem und ein unspezifisches gemischtes entzündliches Infiltrat in der Lamina propria.

### Bakterielle Infektionen

Die bakterielle Rhinosinusitis folgt gewöhnlich einer viralen Infektion oder allergischen Rhinitis und ist zumeist durch *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* bedingt. [11, 34] Die Lamina propria enthält dann ein dichtes granulozytäres Infiltrat. Die akute bakterielle Rhinosinusitis klingt gewöhnlich unter Antibiotika-Therapie ab. *Komplikationen* sind selten, können aber zu einem kontinuierlichen Übergreifen der Infektion auf die Orbita und das Zentralnervensystem führen.

### Allergische Rhinitis

Die allergische Rhinitis („*Heufieber*“) ist Teil des *erblichen Atopie-Syndroms*, zu dem auch das *atopische Ekzem* und *Asthma* gehören. Bei der allergischen Rhinitis werden mit der Luft übertragene Partikel wie Gräserpollen, Schimmelpilze und tierische Allergene auf der Nasenschleimhaut abgelagert und verursachen eine akute und schließlich chronische Reaktion. Die Allergene verbinden sich mit den von den Plasmazellen der Nasenschleimhaut erzeugten IgE-Antikörpern, die sich an die Fc-Epsilon-Rezeptoren auf den Mastzellen bin-

den. Dies löst eine Degranulation der Mastzellen aus und setzt Entzündungsmediatoren wie Histamin der *Typ I- Hypersensitivitätsreaktion* frei, wodurch es zur Rhinorrhö und obstruierender Schleimhautschwellung der Nase kommt.

*Mikroskopisch* zeigt die Nasenschleimhaut zahlreiche *Eosinophile*, reichlich *Plasmazellen* und manchmal eine erhöhte Zahl von *Mastzellen*. Das respiratorische Epithel enthält vermehrt *Becherzellen*, und die in der akuten Phase zerstörte *Basalmembran* erscheint in der chronischen Phase beträchtlich verdickt.

### Atrophische Rhinitis

Die atrophische Rhinitis ist eine chronische Entzündung der Nasenschleimhaut unbekannter Ätiologie. Sie ist charakterisiert durch eine fortschreitende *Atrophie* der Nasenschleimhaut und eine *starke Sekretion* mit *foetidem Geruch* und *Krustenbildung*. [179] Zahlreiche Faktoren können in die *Pathogenese* involviert sein, einschließlich chronischer bakterieller Infektionen und Nährstoffmangel. Die *Häufigkeit* hat im letzten Jahrhundert beträchtlich abgenommen, und heute sind die meisten Fälle *Sekundärfolge* von Traumen, chirurgischen Eingriffen, granulomatösen Erkrankungen, Infektionen oder einer Strahlenexposition. [179]

*Histologisch* findet man ein unspezifisches chronisches entzündliches Infiltrat, eine Plattenepithelmetaplasie des Oberflächenepithels und der Drüsenausführungsgänge sowie eine Atrophie der mukosären Drüsen. [1, 69]

### Hypertrophische Rhinitis

Diese Bezeichnung wird auf einen Zustand unbekannter Ätiologie angewandt, der durch eine *Verdickung der sinunasalen Schleimhaut* infolge chronischer entzündlicher Erkrankungen charakterisiert ist. [28, 71] Häufig haben diese Patienten einige Nasennebenhöhlen-Operationen hinter sich, jedes Mal mit nur begrenztem Erfolg und anschließendem *Rezidiv*. Oft ist die Krankheit mit einer *rezidivierenden Nasenpolypose* assoziiert.

### Nichteitrige chronische Sinusitis

Die chronische Sinusitis ist eine *komplexe multifaktorielle Erkrankung*, die aus einer persistierenden akuten Entzündung oder aus wiederholten Episoden einer

akuten oder subakuten Sinusitis hervorgeht. Gewöhnlich finden sich *begünstigende Faktoren* wie enge Sinusostien, wiederholte Episoden einer banalen Erkältung, eine Allergie oder eine akute Sinusitis mit Obstruktion der Sinusostien, eine Verminderung der Zilienaktivität (*immotile cilia-Syndrom*) oder eine Zystische Fibrose.

Die beobachteten *mikroskopischen* Schleimhautveränderungen sind variabel und schließen eine *Verdickung der Basalmembran*, eine *Becherzellhyperplasie*, ein wechselnd starkes *Ödem*, eine zumeist *lymphoplasmazelluläre Entzündung* und *polypoide* Schleimhautveränderungen ein. [243]

## Sinunasale Polypen

### Allergische Polypose

Allergische sinunasale Polypen bestehen im Wesentlichen aus *myxoidem ödematösem Gewebe* mit *Pseudozysten*, die eine eosinophile eiweißreiche Flüssigkeit und Entzündungszellen enthalten. [115] Sie werden von *respiratorischem Epithel* bedeckt, das eine *Ulzeration*, *Becherzellhyperplasie*, *Plattenepithelmetaplasie* und *Verdickung der Basalmembran* zeigen kann (Abb. 2.1a). Auch seromuköse Drüsen und *schleimhaltige Zysten* kommen vor.

In einigen Fällen findet sich eine epitheliale Dysplasie. Die Behandlung mit intranasaler Applikation von Steroiden oder anderen öligen Medikamenten kann zu einer *Granulombildung* führen. Atypische Fibroblasten mit reichlich Zytoplasma, unscharfen Zellgrenzen und großen pleomorphen Kernen finden sich bei einem kleinen Teil der Fälle, [184] die am häufigsten in der Nähe von Blutgefäßen (Abb. 2.1b) oder nahe der Epitheloberfläche auftreten. Derartige *Stromaatypien* sind ein *reaktives Phänomen* und *dürfen nicht mit einem Sarkom verwechselt werden*.

Die Polypen entstehen am häufigsten in den *Siebbeinzellen* und im oberen Teil der *Nasenhöhle*.

### Polypose bei Mukoviszidose

Nasenpolypen bei der *Mukoviszidose* zeigen mit *eingedicktem schleimigem Material* gefüllte *zystische Drüsen*, die von einer verdickten *Basalmembran* umgeben werden. [22, 190] Einige Polypen haben infektiöse oder chemische Ursachen. Das *histologische* Bild der Nasenpolypen korreliert nicht immer mit ihrer Ätiologie.

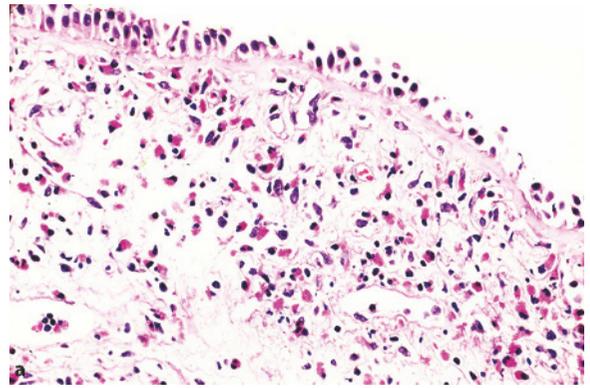


Abb. 2.1a Allergischer Polyp mit deutlichem Stromaödem und dichter Infiltration durch Eosinophile

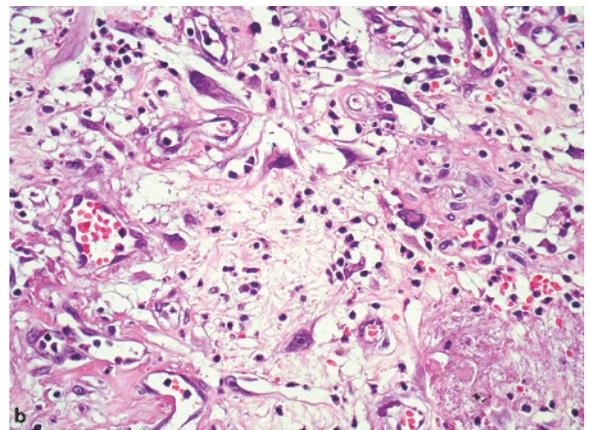


Abb. 2.1b Atypische Fibroblasten in einem entzündlichen allergischen Polypen: vergrößerte Fibroblasten mit bizarren Kernen und gelegentlichen prominenten Nukleoli, eingestreut in das Granulationsgewebe

### Polypose bei immotile cilia-Syndrom und beim Kartagener-Syndrom

Das *immotile Cilia-Syndrom* (oder die *primäre ziliäre Dyskinesie*) ist eine genetische Erkrankung, die die Bewegung der Flimmerhärchen beeinträchtigt und zu Atemwegsinfektionen und *männlicher Infertilität* führt. Mit ihm kann ein *Situs inversus* verknüpft sein (*Kartagener-Syndrom*).

Ungefähr 15% der Patienten entwickeln Nasenpolypen, die *histologisch* von anderen Nasenpolypen nicht unterscheidbar sind. *Ultrastrukturelle* Untersuchungen der Nasenbiopsien sind erforderlich, um die Veränderungen der Zilien-Architektur zu erfassen. [178]

## Antrochoanale Polypen

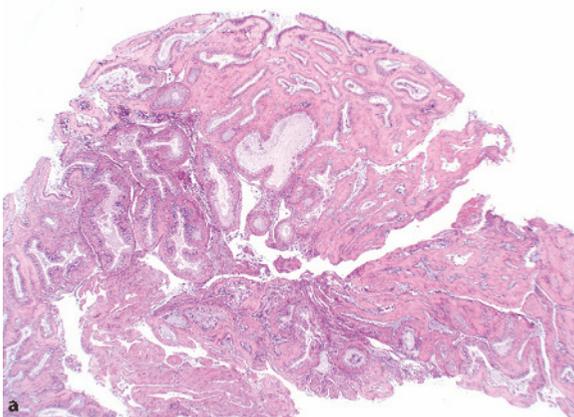
Antrochoanale Polypen entstehen in der *Kieferhöhle* und dehnen sich in den mittleren Meatus hinein aus, um hinten durch die ipsilaterale Choane auszutreten. [106]

*Histologisch* zeigen sie in typischer Weise ein *prominentes fibröses Stroma*, das dickwandige Blutgefäße umgibt. [7] Zusätzlich können verstreut liegende vergrößerte Stromazellen mit hyperchromatischen Kernen auftreten. [236]

## Sinunasale hamartomatöse und teratoide Läsionen

### Hamartome

Sinunasale Hamartome sind *benigne polypoide Läsionen* mit gut entwickelten verzweigten Drüsen und/oder einem Stroma mit variabler Beteiligung verschiedener mesenchymaler Komponenten. [267] Diese Läsionen können aus einer ausufernden hyperplastischen Reaktion im Zusammenhang mit einem entzündlichen Polypen hervorgehen. Wenn die Drüsen hauptsächlich von respiratorischem Flimmerepithel bedeckt werden, heißt die Läsion „*Adenomatoides Hamartom des respiratorischen Epithels*“ (Abb. 2.2a). Wenn die Drüsenkomponente aus seromukösen Drüsen besteht, bezeichnet man sie als „*glanduläre Hamartome*“ (Abb. 2.2b). „*Mesenchymale Hamartome*“ sind durch das Vorherrschen von Skelettmuskulatur oder anderen mesenchymalen Elementen ausgezeichnet.



**Abb. 2.2a** Adenomatoides Hamartom des respiratorischen Epithels: drüsenähnliche Spalten, ausgekleidet von respiratorischem Epithel und umgeben von fibrösem Stroma

## Teratoide Läsionen

*Dermoidzysten* der Nase stellen 5,5–12% dieser Veränderungen in der Kopf- und Halsregion. Mehr als die Hälfte wird bei *Kindern unter sechs Jahren* beobachtet, und ungefähr ein Drittel ist bei der *Geburt* vorhanden. Sie entstehen am häufigsten in der *Nasenbrücke* und immer in der Mittellinie. [33, 63, 88, 255, 279]

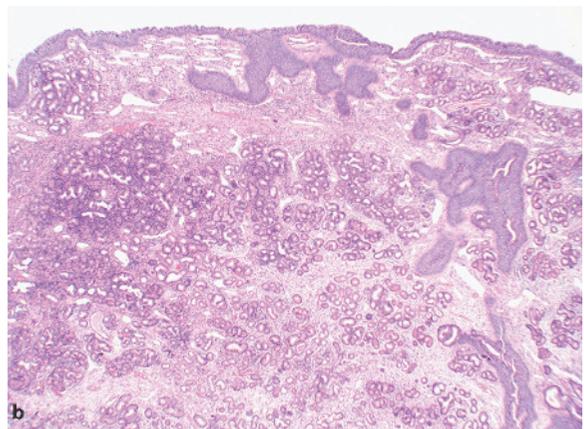
*Mikroskopisch* werden Dermoidzysten von *reifem verhornendem Plattenepithel* ausgekleidet und enthalten in der Zystenwand *Hautanhangsgebilde*, aber keine entodermalen Strukturen. Das Lumen ist angefüllt mit käseartigem, gelb-weißem Material.

Die Dermoidzyste wird von dem sehr seltenen *Teratom* durch die begrenzte Vielfalt der Gewebetypen und das Fehlen entodermaler Komponenten abgegrenzt. [100] *Dermoidzysten* der Nase müssen auch von *Enzephalozelen* unterschieden werden. *Haarpolypen* („*behaarte Polypen*“, *hairy polyps*) sind in der Nase unbekannt. *Epidermale Einschlusszysten* enthalten keine Adnexe.

## Pseudotumoren

### Mukozele

Die Mukozele ist eine *schleimgefüllte Zyste*, die sich als Ergebnis eines *Ostiumverschlusses* in einer Nebenhöhle entwickelt. Am häufigsten beruht sie auf einer *Infektion*, kann aber auch *Traumafolge* oder *kongenital* entstanden sein. [109] Retiniertes Sekret erzeugt eine Erweiterung der Nebenhöhle mit Knochenarrosion. Am häufigsten



**Abb. 2.2b** Glanduläres Hamartom: reichlich noduläre Ansammlungen modifizierter seromuköser Drüsen, gestützt von einem leicht ödematösen Stroma

kommen die Mukozelen in der Stirn- und Keilbeinhöhle vor.

*Mikroskopisch* werden sie von *respiratorischem Epithel* mit ausgeprägter *Becherzellhyperplasie* ausgekleidet. [158, 185] Die Expansion der Zyste kann eine *Atrophie* und *Metaplasie des Epithels* verursachen.

### Hämatom in Organisation

Ein Hämatom in Organisation, das auch als „*Cholesteringranulom*“ oder „*Rhinitis caseosa*“ bezeichnet wird, ist zumeist das Ergebnis einer *okkulten submukösen Blutung* in die Kieferhöhle infolge eines *externen Traumas* oder einer *Zahnextraktion*. [147] Die Auflösung des Hämatoms erzeugt Cholesteringranulome und eine Fibrose, wodurch eine Fremdkörperreaktion vorgetäuscht wird.

### Amyloidose

Eine *isolierte Amyloidablagerung* in der sinusalen Schleimhaut ist selten, die englischsprachige Literatur enthält nur etwa 20 Fälle. [181, 259]

*Makroskopisch* erscheint die Läsion als krümelige tumorähnliche Masse, die zu Blutungen tendiert. *Histologisch* findet sich eine *Ablagerung von intensiv eosinophilem Material* im Stroma, um die Blutgefäße und um die Ausführungsgänge der mukosären Drüsen herum, häufig assoziiert mit einer diffusen chronischen Entzündung und granulomatösen Fremdkörperreaktion. Bei *Kongorotfärbung* erscheint das Amyloid orange, und im polarisierten Licht *doppelbrechend apfelgrün*. Bei der Identifikation des abgelagerten *Amyloid-Typs* kann die *Immunhistochemie* hilfreich sein.

### Myosphäroulose

Die Myosphäroulose ist charakterisiert durch das Vorkommen zystenähnlicher Hohlräume, die von abgeflachten Histiozyten ausgekleidet werden und gruppenförmig gelagerte *bräunliche Kügelchen* enthalten, die an Pilze erinnern. [199, 218, 231] Sie liegen lose verteilt oder innerhalb von sackförmigen Gebilden, die aus lichtbrechenden Membranen bestehen. Die bräunlichen Kügelchen färben sich nicht mit der PAS- oder Gomori-Methaminsilberfärbung, und ihre Morphologie entspricht nicht irgendeinem bekannten Pilz. [229] Sie liegen innerhalb von fibrösem Granulationsgewebe, das eine Fremdkörperreaktion aufweist.

Die Läsion findet sich gewöhnlich nach vorangegangenen Operationen. [145] Die Kügelchen gelten heute als *Extravasate*, d. h. als *Erythrozyten*, die aus den Gefäßen ausgetreten sind und durch *Interaktion* mit traumatisiertem Fett, mit *Salben auf Paraffingrundlage* sowie durch den bei chirurgischen Maßnahmen verwendeten *Verbandmull* alteriert sind.

### Eosinophile angiozentrische Fibrose

Die eosinophile angiozentrische Fibrose ist eine *seltene, chronische, gutartige, idiopathische* Veränderung der oberen Atemwege, die vorwiegend bei erwachsenen Frauen vorkommt. [215, 249]

*Anfangs* ist das *histologische Bild* gekennzeichnet durch eine *nichtnekrotisierende eosinophile Vaskulitis der Kapillaren und Venolen* der sinusalen Schleimhaut, begleitet von einem *entzündlichen Infiltrat* aus Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten und vereinzelt Neutrophilen. [215] Die *Spätveränderungen* sind durch eine obliterative perivaskuläre *zwiebelschalenähnliche Fibrose* charakterisiert, während das entzündliche Infiltrat an Dichte abnimmt und *Eosinophile* vorherrschen. [215]

Die *Differenzialdiagnose* umfasst reaktive Veränderungen der sinusalen Mukosa wie die *Wegener'sche Granulomatose*, das *Churg-Strauss-Syndrom*, die *Kimura'sche Krankheit* und die *angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie*.

### Heterotopes Gehirngewebe

Diese Läsion findet sich am häufigsten bei *Kleinkindern* und ist gewöhnlich das Ergebnis einer *kongenitalen Anomalie*, die als Variante einer Meningoenzephalozele angesehen wird. [136, 197] Gebräuchliche Synonyma sind *gliöse Heterotopie* und *nasales Gliom*, obgleich die Letztere eine Fehlbezeichnung darstellt. Die Läsion entsteht am häufigsten im Bereich der *Nasensbasis* oder im oberen Teil der *Nasenhöhle* und kann *makroskopisch* polypoid erscheinen.

*Mikroskopisch* besteht sie meist aus einem Gemisch von Astrozyten, Gliafasern und fibrösem Bindegewebe. Nicht selten kommen vielkernige Gliazellen vor. Einige Gliazellen können große Kerne besitzen und an Nervenzellen erinnern. Die *immunhistochemische Reaktion* für saures *Gliafaserprotein (GFAP)* hilft bei der Diagnose. Gelegentlich sind einige echte Nervenzellen oder selbst ependymale Elemente nachweisbar. Mitosen finden sich nicht.

## Pilzkrankungen

### Aspergillose

Die Aspergillose wird von *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* und sonstigen *Aspergillus*-Species verursacht. Bei der PAS- oder Gomori-Methaminsilberfärbung erscheinen die Pilze als *dichotom verzweigte septierte Hyphen* von 6–8 µm Breite. Die Aspergillose kann als *nichtinvasive Krankheit* vorkommen, wobei eine Nebenhöhle eine Ansammlung von Pilzhyphen enthält (*Pilzball*) (Abb. 2.3a). Die *invasive Aspergillose* sieht man am häufigsten bei *immungeschwächten Patienten*, assoziiert mit einer destrukturierenden Entzündung der sinunasalen Gewebe. [224] Die Krankheit kann auch als eine *allergische muzinöse Sinusitis* auftreten, bei der die Nebenhöhlen eingedickte Schleimmassen mit reichlich Eosinophilen, Charcot-Leyden Kristallen (Abb. 2.3b), nekrotischem Zellschutt und spärlichen Pilzhyphen (Abb. 2.3c) enthalten. [137, 173] Die *Nebenhöhlenschleimhaut* zeigt *entzündliche Veränderungen ohne Pilzinvasion*.

### Mukormykose

Die Mukormykose wird durch Pilze der Klasse *Zygomycetes* und der Ordnung *Mucorales* verursacht. [73] Die häufigsten Spezies, die eine sinunasale Infektion verursachen, sind *Rhizopus arrhizus* und *Rhizopus oryzae*. Die Infektion ist üblicherweise *opportunistisch* und verursacht bei *schlecht eingestellten Diabetikern* und *immungeschwächten Patienten* eine rasch fortschreitende Krankheit.

Bei PAS- oder Gomori-Methaminsilberfärbung zeigen die Pilze in den Schnittpräparaten 10–20 µm breite, *nicht septierte Hyphen*, die sich gewöhnlich *rechtwinklig verzweigen*. Der Pilz tendiert dazu, *Blutgefäße zu infiltrieren* und eine *Thrombose* zu erzeugen. Die betroffenen Gewebe können eine *Koagulationsnekrose* und *Blutungen* aufweisen.

### Rhinosporidiose

Die Rhinosporidiose wird durch den Endosporen bildenden Pilz *Rhinosporidium seeberi* verursacht. Die Läsionen sind *polypoid* und kommen hauptsächlich in der *Nasenhöhle* vor. [21, 162] Sie sind durch das Vorhandensein *dickwandiger Sporenbhälter (Sporangien)* mit einem Durchmesser von 50–350 µm und zahlreichen Muzikarmin-positiven Sporen gekennzeichnet. Beglei-

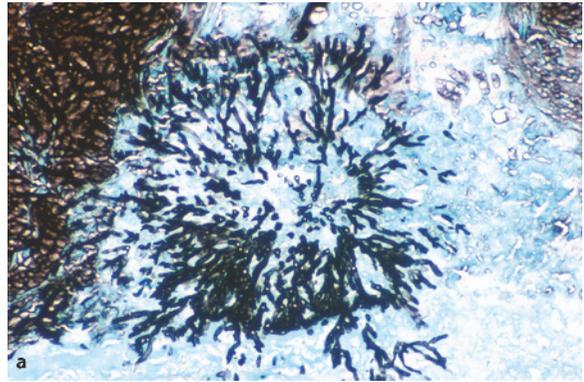


Abb. 2.3a Sinusales Aspergillom: dicht gelagerte verzweigte Hyphen von Aspergillus, die einen Pilzball bilden (Gomori-Methamin-Silberfärbung)

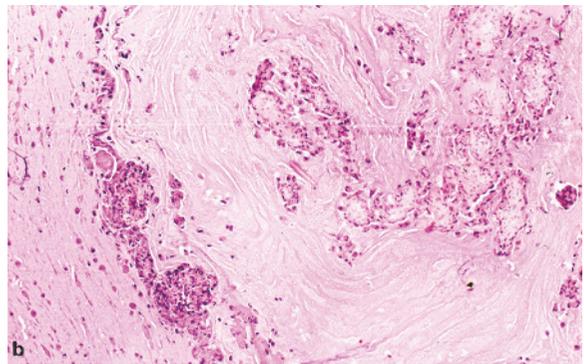


Abb. 2.3b Sinusale allergische Muzinose: dichte Ansammlungen eosinophiler Leukozyten zwischen Schleimseen. In der Mitte ein Charcot-Leyden'scher Kristall

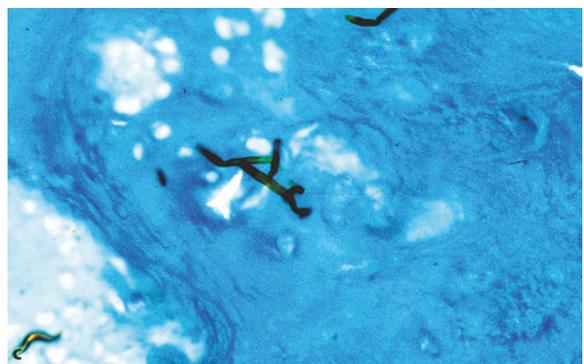


Abb. 2.3c Allergische Pilz-Sinusitis: spärliche Pilzhyphen, die sich erst bei sorgfältiger Suche in einem Schleimsee finden (Gomori-Methamin-Silberfärbung)

tet werden sie von einer schweren chronischen entzündlichen Reaktion mit gelegentlichen Eiterherden und einer riesenzelligen Fremdkörperreaktion.

## HIV-korrelierte Infektionen

*Sinunasale Infektionen* sind bei HIV-Patienten häufig, oft asymptomatisch und neigen zum Rezidiv oder zur Resistenz. [282] Sie sind die Folge verschiedener Pathogene einschließlich des *Zytomegalievirus*, [165] von *Staphylococcus aureus*, von Pilzen (*Aspergillus*) [171] und Parasiten (*Microsporidium*, *Kryptosporidium*) [66].

## Mittellinien-Granulome

### Wegener'sche Granulomatose

Die Wegener'sche Granulomatose ist eine *immunologisch verursachte entzündliche Erkrankung*, gekennzeichnet durch eine *granulomatöse Vaskulitis der oberen und unteren Atemwege* in Verbindung mit einer *Glomerulonephritis*. Variable Grade einer *disseminierten Vaskulitis*, die sowohl kleine Arterien als auch kleine Venen beteiligt, können ebenfalls auftreten.

Die Veränderungen im oberen Respirationstrakt sind *ulzerös-destruktiv* und treten gewöhnlich in der *Nasenhöhle* und in den *Nasennebenhöhlen* auf. Die Kennzeichen der Wegener'schen Granulomatose sind *landkartenförmige Nekrosen*, umgeben von palisadenförmig angeordneten *Histiozyten*, *Granulomen* und verstreuten Riesenzellen, ferner eine *Vaskulitis* mit fibrinoider Nekrose oder einer Infiltration der Gefäßwände durch Entzündungszellen, neutrophile *Mikroabszesse* und eine gemischtzellige entzündliche Infiltration mit wechselnd starker *Fibrose*. [57, 166] Färbungen für säurefeste Bakterien und Pilze sind negativ. Zytologische Atypien fehlen. *In kleinen Biopsien* (Probeexzisaten) ist das *klassische histologische Bild* der Wegener'schen Granulomatose oft *nicht vorhanden*.

Für die *Frühdiagnose* sind wiederholte Biopsien und *klinische Angaben* von Bedeutung. Die Krankheit kann in der Frühphase auf den oberen Respirationstrakt beschränkt sein. Ein hoher Prozentsatz der Patienten entwickelt cANCA.

Für weitere Einzelheiten siehe Kapitel 3.

### Lepromatöse Lepra

Am häufigsten tritt die *lepromatöse Lepra* in den Nasenhöhlen auf. [101] Sie ist gekennzeichnet durch noduläre

Ansammlungen von Schaumzellen (*Leprazellen*), die bei der Ziehl-Neelsen-Färbung zahlreiche säurefeste Bakterien (*Mycobacterium leprae*) enthalten. Die *tuberkuloide Lepra* ist dagegen durch nicht verkäsende Granulome und die *indeterminierte Lepra* durch eine unspezifische chronisch-entzündliche Reaktion charakterisiert. Bei diesen Typen sind säurefeste Bakterien nur selten nachweisbar.

## Tuberkulose

Die Tuberkulose der Kopf- und Hals-Region ist nicht häufig, und die Beteiligung der Nase ist selten. In den meisten Fällen tritt sie als *sekundäres Ereignis* nach einer Lungentuberkulose auf. [232] In den meisten Fällen findet sich ein *Polyp des Nasenseptums* oder eine *ulzerierte granuläre Läsion*. Eine intrakranielle Ausbreitung kann zur klinischen Fehldiagnose eines malignen Tumors führen. [19]

*Mikroskopisch* finden sich *verkäsende riesenzellhaltige Granulome*, in denen gelegentlich säurefeste Stäbchen nachweisbar sind. Die endgültige Diagnose wird durch die *Isolierung von Mycobacterium tuberculosis* aus biotisch gewonnenem Gewebe gestellt.

## Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine chronische granulomatöse *Multisystemerkrankung*, die die Lunge und die Schleimhaut der oberen Atemwege bevorzugt. Die sinunasale Schleimhaut ist nur selten beteiligt, und die meisten Patienten leiden an einer generalisierten Krankheit. [143]

*Mikroskopisch* finden sich in der Schleimhaut einzelne *nichtverkäsende Granulome*, die hauptsächlich aus epitheloiden Histiozyten mit vielkernigen Riesenzellen und einem peripheren Saum aus Lymphozyten aufgebaut sind. Färbungen für säurefeste Bakterien sind negativ.

Die *Differenzialdiagnose* schließt *andere granulomatöse Erkrankungen* (Tuberkulose, Lepra, Wegener'sche Granulomatose und Cholesteringranulom) ein. [57]

## Rhinosklerom

Das Rhinosklerom wird von *Klebsiella rhinoscleromatis* hervorgerufen, einem gekapselten *Gram-negativen Bazillus*. [21] Große knotige *tumorähnliche Massen* finden sich in der *Nasenhöhle* und weniger häufig in anderen Teilen des oberen Respirationstrakts. Sie enthalten große Makrophagen mit reichlich hellem oder vakuolisiertem Zytoplasma (*Mikulicz-Zellen*). Der Erreger kann mit der

*Warthin-Starry-Färbung* oder durch die *immunhistochemische Reaktion* für *Klebsiella-Kapsel-Antigen* identifiziert werden. Man findet eine *dichte Infiltration* mit chronischen Entzündungszellen, hauptsächlich Plasmazellen, die zahlreiche *Russell-Körper* enthalten.

### Leishmaniose

Die Leishmaniose der Nasenregion imponiert in den Mittelmeerländern meist in Form der *Orientbeule*, die durch *Leishmania tropica* verursacht wird. In Zentral- und Südamerika sieht man meistens die Form der *mukokutanen Leishmaniose*, die durch *Leishmania brasiliensis* verursacht wird. [153, 198]

Der zu den Protozoen gehörende Parasit findet sich im Zytoplasma der Histiozyten oder extrazellulär, misst 1,5 bis 3 µm im maximalen Durchmesser und hat einen Kern und einen stabförmigen *Kinetoplasten*, der sich mit der *Giemsa-Färbung* positiv darstellt. In Giemsa-gefärbten *Ausstrichen* von Exsudaten oder in Abstrichpräparaten ist er *leichter nachzuweisen* als in Paraffinschnitten. Die Veränderungen, die in der Nasenschleimhaut und in der Gesichtshaut auftreten, sind mit einer *chronischen entzündlichen Reaktion* und *Granulombildung* verknüpft. Bei der *Orientbeule* sind sie im Allgemeinen umschrieben und bilden sich von selbst zurück, bei der *mukokutanen Leishmaniose* verhalten sie sich deutlich destruktiv.

### Kokainmissbrauch

Kokainmissbrauch kann mit einer schweren *nekrotisierenden Entzündung* der Nasenschleimhaut einhergehen. [226] *Endoskopisch* sieht man eine *Atrophie* der unteren und mittleren Muschel und eine *Ulzeration des Nasenseptums*.

*Histologisch* finden sich akute und chronische entzündliche Veränderungen, eine *Vaskulitis* ist jedoch nur minimal entwickelt oder fehlt, Granulome können vorkommen. Die Läsion kann mit einer Wegener'schen Granulomatose verwechselt werden.

### Lokale Steroidinjektionen

Eine granulomatöse Läsion der nasalen Schleimhautmembranen wurde nach *Injektionen von Steroidpräparaten* beobachtet. [273] Man sieht eine zentrale Ablagerung von *amorphem Material*, das von *Histiozyten* und *Fremdkörperriesenzellen* umgeben wird. Gelegentlich kommen Partikel aus *doppelbrechendem kristallinem*

*Material* vor. Zum Ausschluss von Mikroorganismen sind Spezialfärbungen erforderlich.

## Benigne epitheliale Tumoren

### Sinunasale Papillome

Sinunasale Papillome können in *Platteneithelpapillome des Nasenvorhofs* und *Nasenschleimhaut-Papillome der Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen* unterteilt werden. [121]

Die Ersteren werden von Epithel der Hautoberfläche, die Letzteren von gut differenziertem respiratorischem Epithel der Nasenschleimhaut (das im Englischen auch als *Schneiderian membrane* bezeichnet wird) bedeckt.

Letztere umfassen drei *histopathologische* Typen: *exophytisch*, *invertiert* und *onkozytär*. Die histopathologischen Eigenschaften, die eine eindeutige Unterscheidung dieser drei Typen von Nasenschleimhaut-Papillomen erlauben, sind gut dokumentiert. [174]

Die Typen 6 und 11 des humanen Papillomvirus (HPV) sind in die Ätiopathogenese der exophytischen Papillome involviert, nicht jedoch in diejenige der beiden anderen Varianten der Nasenschleimhaut-Papillome. [35, 89, 128] Alle untersuchten onkozytären Papillome waren HPV-negativ. [35, 128, 222]

### Platteneithel-Papillom

#### ICD-O: 8052/0

Platteneithel-Papillome sind im *Nasenvorhof* lokalisiert und werden von verhornendem geschichtetem Platteneithel der Hautoberfläche bedeckt. [122] Sie sind *exophytisch* und bestehen aus einer *verbreiterten Lage aus differenziertem Platteneithel* ohne Hinweis auf Atypien oder Mitosen, die durch das baumartig verzweigte bindegewebige Grundgerüst aus fibrovaskulärem Stroma gestützt wird. Man findet *verschiedene Verhornungsgrade* und entweder eine *Hyperkeratose*, *Parakeratose* oder beide Veränderungen. Diese Papillome sind *gutarig und rezidivieren* nach einfacher Exzision nur selten. Ihre wichtigste *Differenzialdiagnose* ist das exophytische Nasenschleimhaut-Papillom.

### Exophytisches Papillom

#### ICD-O: 8121/0

**Epidemiologie.** Das männliche Geschlecht ist bevorzugt. Die Patienten sind im Vergleich zu anderen Typen der Nasenschleimhaut-Papillome gewöhnlich jünger.

Die exophytischen Papillome treten fast immer einseitig auf. [54] Eine Seitenbevorzugung fehlt, und doppelseitiges Vorkommen ist die Ausnahme.

**Morphologie.** Das exophytische Papillom, das auch als „*evertiertes*“ oder „*fungiformes*“ Papillom bezeichnet wird, stellt *makroskopisch* einen einzelnen warzigen Tumor dar, der mit einem Durchmesser bis zu 1,5 cm am häufigsten im *Nasenseptum* und nur sehr selten in den *lateralen Nasenwänden* oder in den *Nasennebenhöhlen* vorkommt. [122]

*Mikroskopisch* besteht der Tumor aus verzweigten papillären Strukturen mit Papillen, die von geschichtetem, nichtverhornendem Plattenepithel bedeckt sind, das mit intermediären oder Transitionalzellen sowie respiratorischen Flimmerepithelien vermischt ist. Letztere enthalten eingestreute schleimsezernierende Zellen. Im Plattenepithel findet sich nicht selten eine Koilozytose. Wenn die darunter liegende Submukosa entfernt wird, finden sich in reichem Maße seromuzinöse Drüsen.

**Differenzialdiagnose.** Die beiden wichtigsten *Differenzialdiagnosen* sind das *invertierte Papillom* und das *onkozytäre Papillom*. Beim exophytischen Papillom ist weder das invaginierte Wachstumsmuster des invertierten Papilloms noch das onkozytäre Zylinderepithel des onkozytären Papilloms nachweisbar. [174] Ein *Zylinderepithelkarzinom* lässt sich wegen des Fehlens von Atypien und einer Invasion leicht ausschließen.

**Therapie, Prognose.** Eine breite chirurgische *Exzision* ist die beste Therapie der Wahl, um Rezidiven vorzubeugen. *Rezidive* treten in 20–40% der Fälle auf; diese Zahl ist geringer als beim invertierten Papillom. Eine *maligne Umwandlung* ist beim exophytischen Papillom nahezu unbekannt.

## Invertiertes Papillom

### ICD-O: 8121/0

**Lokalisation.** Das invertierte Papillom ist der *häufigste Typ des Nasenschleimhaut-Papilloms*. Es findet sich fast ausschließlich in der *Seitenwand der Nasenhöhle* und in den *Nasennebenhöhlen*. [227]

**Morphologie.** *Makroskopisch* bieten die invertierten Papillome häufig ein *polypoides* Erscheinungsbild, aber sie unterscheiden sich von den Nasenpolypen des gewöhnlichen Typs durch ihre *histologischen* Merkmale.

*Mikroskopisch* bestehen invertierte Papillome aus *invaginierten Krypten*, *Strängen* und *Nestern*, die von nichtverhornendem *Plattenepithel* bedeckt werden.

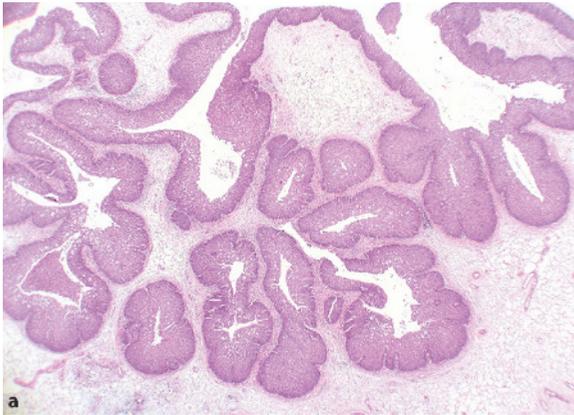
Dieses alterniert mit zylindrischem respiratorischem *Flimmerepithel* und mit intermediärem oder *Übergangsepithel* (Abb. 2.4a). Diese Struktur ähnelt der embryonalen Entwicklung der Nasenschleimhaut. [241] Das vielschichtige Epithel enthält in typischer Weise *schleimbildende Zellen* und *schleimgefüllte Mikrozysten*. Die Invagination der Schleimhaut führt zur Bildung scheinbar diskontinuierlicher Zellansammlungen, die tief unter der epithelialen Oberfläche liegen; die *Basalmembran* ist *jedoch intakt* und steht in Kontinuität mit derjenigen des Oberflächenepithels. [227]

Das *invertierte* Wachstum ist zwar das Kennzeichen des invertierten Papilloms, jedoch sind an der Oberfläche auch verschiedene Grade eines *papillären* Wachstums zu beobachten. [54] Die Oberfläche wird in charakteristischer Weise von respiratorischem Epithel bedeckt, nichtsdestoweniger kommt gelegentlich auch eine herdförmige Verhornung vor. [122] Die *Basal-* und *Parabasalzellschichten* können einige *reguläre Mitosen* enthalten. Obgleich die Kerne geringe Unregelmäßigkeiten und eine Hyperchromasie aufweisen, finden sich keine Störungen der Zellpolarität.

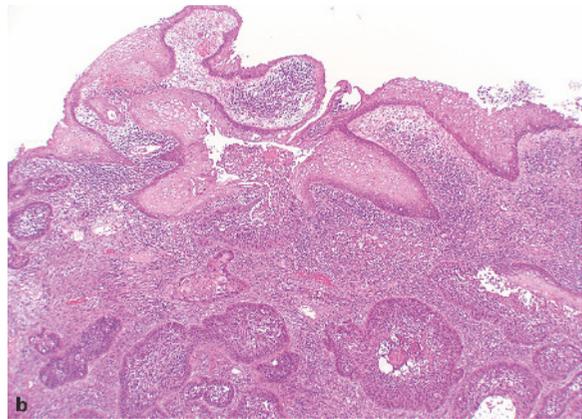
Gemeinsames Merkmal der invertierten Papillome ist ein reichlich entwickeltes *ödematöses bindegewebiges Stroma*. Es enthält gewöhnlich Makrophagen und Neutrophile, auch Eosinophile können vorhanden sein. Dieses *entzündliche Infiltrat* kann auch zwischen den Epithelzellen, in den erweiterten Lichtungen der invaginierten Krypten und in den zahlreichen Mikrozysten des respiratorischen Epithels vorkommen. Seromuzinöse Drüsen fehlen, aber oft sind verzweigte Drüsengänge nachweisbar. Das *Tumorwachstum* erfolgt durch *Ausbreitung auf das benachbarte sinunasale Epithel*.

**Therapie, Prognose.** Wenn der Tumor nur durch *lokale chirurgische Exzision* behandelt wird, kommt es in bis zu 75% der Fälle zum *Rezidiv*. Bei Tumoren der lateralen Nasenwand ist daher eine *laterale Rhinotomie* und *mediale Maxillektomie* anzuraten. [237]

In ungefähr 10–15% der invertierten Papillome entwickelt sich ein *Karzinom*. [122, 212, 237] Das Karzinom kann zusammen mit dem invertierten Papillom an der Stelle dessen ursprünglicher Manifestation liegen, oder es kann sich *später* entwickeln. [122, 274] Nach den Angaben von Michaels und Hellquist [172] entwickelt sich das Karzinom gewöhnlich nicht im Zuge eines Rezidivs des invertierten Papilloms. Das Vorkommen einer *schweren Atypie* oder deutliche *Verhornungszeichen* in einem invertierten Papillom sind stets *suspekt auf eine maligne Transformation* (Abb. 2.4b). Bei diesen Fällen sollte die gesamte Probe gründlich untersucht werden, um ein assoziiertes Karzinom auszuschließen. Die meisten *assoziierten Karzinome* sind *plattenepithelialer Natur*, [205] obgleich auch andere Typen wie ein *verruköses Karzinom* vorkommen können. [193]



**Abb. 2.4a** Invertiertes Papillom: prominente eingestülpte Krypten, ausgekleidet von hyperplastischem respiratorischem Epithel und umgeben von ödematösem Bindegewebe



**Abb. 2.4b** Plattenepithelkarzinom, hervorgegangen aus einem invertierten Papillom: Reste benigner eingestülpter Krypten finden sich zwischen invasiven Plattenepithelsträngen

## Onkozytäres Papillom

### ICD-O: 8121/1

**Epidemiologie.** Das onkozytäre Papillom, das auch als „Zylinderzellpapillom“ [227] bezeichnet wird, ist der seltenste Typ der Nasenschleimhaut-Papillome. Es stellt weniger als 5% aller sinunasalen Papillome. [18, 122, 174, 263] Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Doppelseitiges Auftreten ist nicht bekannt.

**Morphologie.** Die Tumoren sind im Allgemeinen klein, nur gelegentlich sind sie einige Zentimeter groß. Sie bestehen aus *exophytischen Papillen* und *endophytischen Einstülpungen*, die von pseudogeschichteten oder vielschichtigen *onkozytären Zylinderepithelien* ausgekleidet werden. Die Zellen besitzen uniforme hyperchromatische Kerne und reichlich eosinophiles, gelegentlich granuläres Zytoplasma, das zahlreiche Mitochondrien enthält und eine positive Färbereaktion für das mitochondriale Enzym *Cytochrom C-Oxidase* aufweist. [59] Auch *Becherzellen* kommen vor. Das Oberflächenepithel weist gelegentlich Zilien auf. Gewöhnlich finden sich intraepitheliale *Mikrozysten*, die Schleim und neutrophile Granulozyten enthalten. Diese Mikrozysten sind größer als die Mikrozysten beim invertierten Papillom. Der Tumor erinnert aufgrund seines Entstehungsortes, der lateralen Nasenwand und der Kieferhöhle, an ein invertiertes Papillom.

**Verlauf, Prognose.** Die *Rezidivrate* wird mit 36% angegeben. Sie ist damit geringfügig niedriger als beim invertierten Papillom. Die geringe Häufigkeit dieser Tumoren macht es schwierig, ihr tatsächliches *malignes Potenzial* zu bestimmen. Es scheint ähnlich demjenigen

des invertierten Papilloms zu sein. [263] Gelegentlich finden sich eine *atypische Hyperplasie* und Veränderungen eines *Carcinoma in situ* (Abb. 2.5).

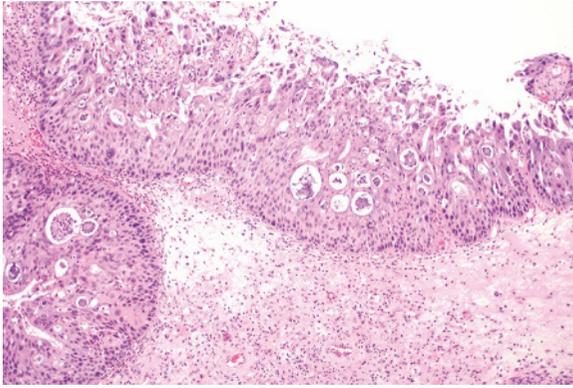
**Therapie.** Die *Therapie* der Wahl besteht in der chirurgischen *Exzision* mit breiten Rändern. Als *assoziierte Tumoren* wurden das invasive *Plattenepithelkarzinom*, das *high-grade-mukoepidermoide Karzinom* und das *undifferenzierte Karzinom* beschrieben. [18, 122, 135, 266, 275]

## Adenome vom Speicheldrüsentyp

Das *pleomorphe Adenom* ist der häufigste gutartige Drüsentumor der sinunasalen Region. In den meisten Fällen entsteht es auf dem *Nasenseptum*, ferner im Bereich der lateralen *Nasenwand* oder auf den *Muscheln*. Ein Ausgang von der Kieferhöhle ist selten. Die *Rezidivquote* des sinunasalen pleomorphen Adenoms ist viel geringer als diejenige seines Gegenstücks in den großen Speicheldrüsen. [56, 110] Die Literatur enthält wenige Beispiele von *sinunasalem Onkozytom*, *Myoepitheliom* und *Basalzellenadenom* [27, 55, 103, 278] sowie einen Fall von sinunasalem Myoepitheliom, das nach verschiedenen Rezidiven in ein *myoepitheliales Karzinom* überging [9].

## Hypophysenadenome

Die *selteneren* Hypophysenadenome der sinunasalen Region kommen zumeist durch die *Ausbreitung intrasellärer Tumoren* zustande. Sehr selten gehen sie aus *ekto-*



**Abb. 2.5** Onkozytäres Papillom mit atypischen Zellen: Papillen bedeckt von Zylinderepithelien mit häufig atypischen Kernen und mikrozystenbildendem onkozytärem Zytoplasma

*pem Hypophysengewebe* in der Keilbeinhöhle oder der Nasenhöhle hervor. *Histologisch* ähneln sie den Tumoren in der Sella. [61, 152]

## Benigne sinunasale Weichteiltumoren

### Hämangiome

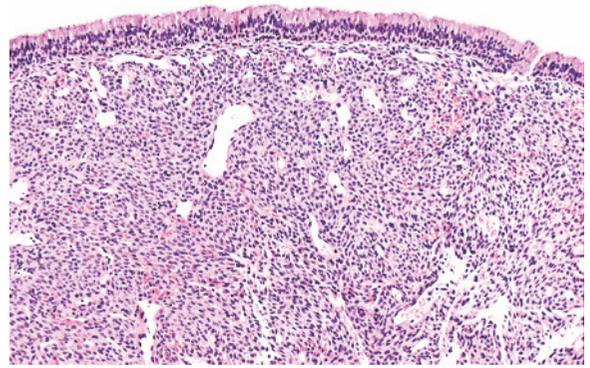
Hämangiome der oberen Atemwege können dem *kapillären, kavernösen* oder *venösen* Typ entsprechen. [90] Der *häufigste Typ* ist das *kapilläre Hämangiom*, das aus läppchenförmig angeordneten blutgefüllten Kapillaren besteht, die durch lockeres Bindegewebe voneinander getrennt sind. Die Läsion muss von *Granulationsgewebe* und von den *Gefäßektasien* beim *M. Rendu-Weber-Osler* abgegrenzt werden.

### Hämangioperizytom (Glomangioperizytom)

#### ICD-O: 9150/1

**Definition.** Das Hämangioperizytom ist gekennzeichnet durch die *Proliferation ovaler, polyedrischer* oder *spindelförmiger Zellen*, die von *Kollagentyp-IV-Fasern umhüllt* werden und um *Gefäßkanäle herum* angeordnet sind, die von einer *einzelnen Endothelzell-Lage* ausgekleidet werden.

**Morphologie.** *Makroskopisch* enthält der Tumor *zahlreiche dünnwandige Blutgefäße*. *Mikroskopisch* sind die typischerweise um die Blutgefäße herum angeordneten *Tumorzellen* einformig groß mit gleichmäßigen ovalen oder elongierten Kernen und einem blassen Zytoplasma



**Abb. 2.6** Hämangioperizytom: untereinander zusammenhängende dünnwandige Blutgefäße, umgeben von einformigen Spindelzellen mit ovalen oder elongierten Kernen

(Abb. 2.6). Die Zellen können auch in Form kurzer, willkürlich angeordneter Bündel oder in dichter Lagerung angeordnet sein und komprimierte Kapillaren enthalten. Areale mit *niedrigem Zellgehalt, myxoiden Veränderungen* und *Fibrose* sind nicht ungewöhnlich. Die *Tumorzellen* liegen insgesamt *außerhalb der Kapillaren*, die von einer einzelnen Lage unauffällig erscheinenden Endothels ausgekleidet werden.

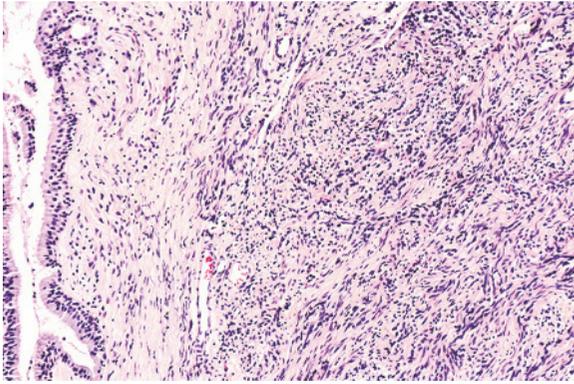
**Differenzialdiagnose.** Dieses Bild, das sich in *Retikulinfärbungen* oder mit *Anti-Kollagen IV-Antikörpern* darstellen lässt, hilft, den Tumor *differenzialdiagnostisch* vom *Angiosarkom* zu unterscheiden. Die Unterscheidung von anderen hochvaskularisierten mesenchymalen Tumoren erfolgt gewöhnlich *per exclusionem*.

**Verlauf, Prognose.** Die *Hämangioperizytome der Nasenhöhle* sind im Allgemeinen weniger aggressiv als diejenigen anderer Lokalisationen. Sie zeigen eine gleichmäßige Struktur mit minimaler Mitosefrequenz, tendieren aber nach der Entfernung zum *Rezidiv* und können selten *metastasieren*. [250]

### Solitärer fibröser Tumor

#### ICD-O: 8815/0

Der solitäre fibröse Tumor der Nase, der Nasennebenhöhlen und des Nasopharynx ist in den meisten Fällen eine *benigne fibroblastäre Proliferation* mit wechselndem Zellgehalt und wechselnder Vaskularisation (Abb. 2.7). Seine Eigenschaften decken sich mit denjenigen des *solitären fibrösen Tumors der Pleura*. [8, 169, 280] Die wichtigste *Differenzialdiagnose* betrifft das *sinunasale Hämangioperizytom* und das *nasopharyngeale Angiofibrom*.



**Abb. 2.7** Solitärer fibröser Tumor: Fibroblastenproliferation, Kollagenbildung und erweiterte Blutgefäße. Die Veränderungen sind identisch mit denjenigen des Gegenstücks in der Pleura

### Desmoid-Fibromatose

#### ICD-O: 8821/1

Die Desmoid-Fibromatosen sind eine Gruppe *nicht-metastasierender, nicht gekapselter Bindegewebsproliferationen*, die zur *lokalen Invasion* und zum *Rezidiv* tendieren und selten in der sinusalen Schleimhaut auftreten. [96]

*Mikroskopisch* bestehen sie aus einander durchflechtenden Bündeln unauffälliger spindelzelliger *Fibroblasten* vor einem *kollagenen oder myxoiden Hintergrund*. Die wichtigste *Differenzialdiagnose* betrifft das *Fibrosarkom* und die *reaktive Fibrose*. Die Desmoid-Fibromatose des sinusalen Trakts zeigt eine *geringere Rezidivrate* als die Desmoid-Fibromatosen in anderen Lokalisationen.

### Fibröses Histiozytom

#### ICD-O: 8830/0

Das benigne fibröse Histiozytom stellt sich *makroskopisch* als ein gelb-bräunliches Knötchen oder Polyp dar, der am häufigsten eine Obstruktion der Nase oder eine Blutung verursacht. [202] Er besteht *mikroskopisch* aus spindelförmigen Zellen, die ein storiformes Bild erzeugen und mit histiozytären Zellen und vielkernigen Riesenzellen durchsetzt sind. Die *Differenzialdiagnose* gegenüber anderen benignen sinusalen Spindelzellproliferationen beruht hauptsächlich auf den *immunohistochemischen* Befunden. Das gutartige fibröse Histiozytom kann *rezidivieren*, falls es nur unvollständig entfernt wurde.

### Leiomyom

#### ICD-O: 8890/0

Das sinusal Leiomom ist ein *seltener Tumor* bei *Erwachsenen*, der bevorzugt die *Nasenhöhlen* betrifft und unspezifische Symptome einer *Nasenobstruktion* auslöst. [91] Sein *morphologisches* und *immunohistochemisches* Profil entspricht demjenigen der Leiomyome anderer Lokalisationen. Seine *Herkunft aus Blutgefäßwänden* wurde postuliert.

Die Unterscheidung vom *sinusalen Leiomyosarkom* beruht auf dem Fehlen von Atypien und Mitosen. Huang und Antonescu haben vorgeschlagen, eine Kategorie glatter *Muskeltumoren* mit *unsicherer maligner Potenz* abzugrenzen, die durch das Vorkommen von *ein bis vier Mitosen pro 10 HPF* gekennzeichnet sind und dazu tendieren, *aggressiver* als das Leiomyom zu verlaufen. [119]

### Schwannom und Neurofibrom

#### ICD-O: 9560/0, 9540/0

**Lokalisation, Klinik.** Ungefähr 4% der *Schwannome* der Kopf- und Halsregion entstehen im *sinusalen Trakt* [203] und präsentieren sich gewöhnlich als *polypoide* Läsionen in der *Nasenhöhle* und/oder einer *Nasennebenhöhle*. Sie erzeugen *unspezifische Symptome* einer Obstruktion, Kompression oder Ausbreitung in die umgebenden Strukturen. [203]

**Morphologie.** *Histologisch* besteht der Tumor aus eiförmigen elongierten wellenförmigen *Spindelzellen* mit eosinophilem Zytoplasma und ovalen Kernen. Gewöhnlich kommen im gleichen Tumor Bezirke vom *Antoni-Typ A* und *Antoni-Typ B* vor, und eine Palisadenstellung der Kerne kann vorhanden sein. Beschrieben sind auch *fokale degenerative Kernatypien*, [108] während Mitosen fehlen oder nur spärlich vorkommen. Bekannt ist das Fehlen einer Tumorkapsel, wodurch scheinbar ein infiltratives Wachstum erzeugt wird. [36, 108]

*Immunohistochemisch* ist das sinusal Schwannom intensiv positiv für *Protein S-100*. [108]

**Differenzialdiagnose.** Sie umfasst andere Spindelzell-Läsionen der sinusalen Mukosa wie das *juvenile Angiofibrom*, den *solitären fibrösen Tumor* und das *Leiomyom*. Besonderes Augenmerk verdient die Beurteilung *zellreicher Schwannome mit vorherrschenden Antoni-Typ A-Arealen*, die nicht mit *malignen Spindelzelltumoren*, einem *Fibroleiomyosarkom*, *malignen peripheren Nerven-scheidentumor* und *spindelzelligem Melanom* verwechselt werden dürfen. *Neurofibrome* der sinusalen Schleim-

haut sind gewöhnlich nicht mit dem v.Recklinghausen-Syndrom assoziiert und imponieren als nichtgekapselte Läsionen aus einem Gemisch von *Schwann'schen Zellen* und *Fibroblasten*, die in ein überwiegend *myxoides Stroma* eingebettet sind. [117, 203] Die Überlappung der histologischen Veränderungen macht es bisweilen schwierig, ein *Neurofibrom* von einem Schwannom der sinusalen Schleimhaut zu unterscheiden. Das Neurofibrom sollte weiterhin vom *Myxom*, das Protein S-100-negativ ist, unterschieden werden.

## Meningiom

### ICD-O: 9530/0

Meningiome des sinusalen Trakts können direkt vom *Zentralnervensystem* her übergreifen oder aus *ektopem extrakraniellm Gewebe* hervorgehen. Obgleich sie insgesamt selten sind, sieht man sie häufiger in der *Orbita*, im *Ohr* und in der *Haut der Kopf- und Halsregion* als im sinusalen Trakt. *Histologisch* ähneln sie den Meningiomen anderer Lokalisationen, wobei der *meningotheliale Typ* am häufigsten ist. *Sinusal* Meningiome tendieren stärker als intrakranielle Meningiome dazu, bei *jüngeren Patienten* aufzutreten. [118, 204]

## Paragangliom

### ICD-O: 8680/1

Es gibt nur wenige Berichte über nasale Paragangliome. Die Tumoren entstehen im Bereich der *mittleren Muscheln* und in den *Siebbeinzellen*. *Histologisch* gleichen sie den Paragangliomen anderer Lokalisationen. [12, 98, 188]

## Juveniles Angiofibrom

### ICD-O: 9160/0

**Lokalisation, Epidemiologie.** Das juvenile nasopharyngeale Angiofibrom entsteht am Ort des Überganges der posterolateralen Nasenwand in dem lateralen Nasopharynx. Es entsteht fast ausschließlich bei Männern im jugendlichen Alter. [90, 125]

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist der Tumor *breitbasig* oder *polypoid* (Abb. 2.8a), und *histologisch* ist er gutartig, tendiert aber zu *Rezidiven* und wächst lokal destrukturierend, wodurch er eine *Drucknekrose* des angrenzenden *Weichteil- und Knochengewebes* verursacht. Er kann gelegentlich auf die *Nasennebenhöhlen*, die *Orbita* und die *Schädelgruben* übergreifen.

*Mikroskopisch* besteht er aus *vaskulären* und *fibrösen Elementen* in wechselndem Mengenverhältnis. Die *Gefäße* in den oberflächlichen Tumoranteilen sind hauptsächlich Kapillaren, von denen viele durch die *zunehmende Stromafibrose* komprimiert sein können. *Dickwandige Gefäße* ohne elastische Membranen und mit ungleichmäßigen, unvollständigen oder fehlenden Muskelschichten sowie fokaler Intimaverdickung sind gewöhnlich in den *tieferen Anteilen des Tumors* vorhanden. Diese Gefäße erinnern an solche, die normalerweise in der Submukosa der Nasenmuscheln vorkommen. Die vaskulären Elemente sind eingebettet in fibröses Gewebe, dessen Zellgehalt und Kollagenisierung variieren. Sternförmige fibroblastenähnliche Zellen liegen dicht neben den Blutgefäßen. Die fibroblastären Zellen des nasopharyngealen Angiofibroms sind stark positiv für *Testosteron-Rezeptoren*. [120]

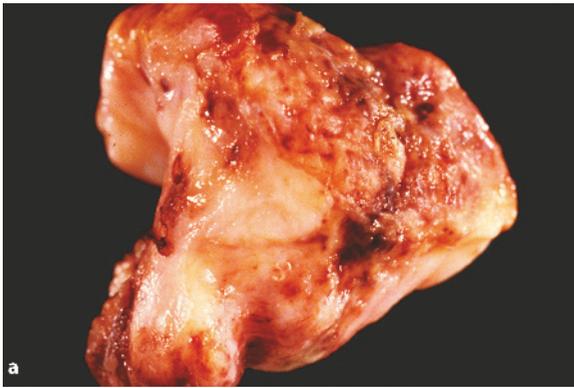
*Ultrastrukturell* enthalten die Zellkerne des Angiofibroms charakteristische dichte Granula. [252] Gelegentlich können die Fibroblasten *zytologische Atypien* aufweisen, und einige dieser Zellen können *vielkernig* sein, Mitosen sind jedoch selten. *Mastzellen* kommen manchmal zahlreich vor. Ferner finden sich *fokale Thrombosen, Blutungen* und eine *chronische entzündliche Reaktion*. Seit Einführung der präoperativen selektiven Embolisation trifft man in den resezierten Läsionen in zunehmendem Maße auf *iatrogene Emboli* (Abb. 2.8b). [233]

Hinsichtlich weiterer Einzelheiten zu diesem Tumor siehe auch Kapitel 6.

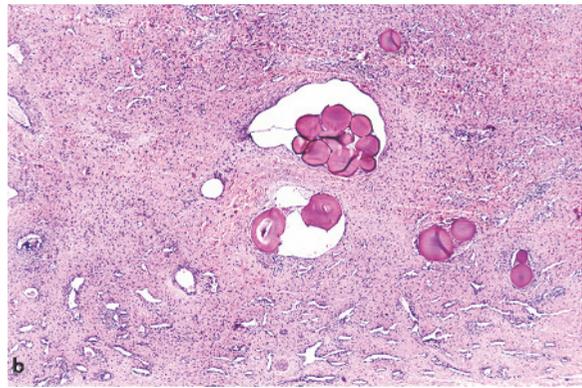
## Maligne sinusal Tumoren

**Epidemiologie.** Maligne sinusal Tumoren stellen *weniger als 1% aller Karzinome des Menschen* und ungefähr *3% aller malignen Tumoren der Kopf- und Halsregion*. [159, 161] Trotz der niedrigen Rate maligner Tumoren, die aus dem sinusalen Trakt hervorgehen, findet sich eine *große Vielfalt histologischer Tumortypen*. [217, 227] Die Anwendung der *Elektronenmikroskopie* und neuere Fortschritte in der *Immunhistochemie* und *Molekularbiologie* haben es ermöglicht, die Kriterien für ihre korrekte Erkennung zu verfeinern.

**Klassifikation.** Geographische Unterschiede in der *relativen Häufigkeit bestimmter histologischer Typen maligner sinusal Tumoren* können mit *unterschiedlicher Exposition gegenüber Umwelt-Karzinogenen* in Verbindung stehen (siehe unten bei Ätiologie). In Tabelle 2.1 sind die histologischen Typen maligner sinusal Tumoren aus der Universitätsklinik Barcelona nach abnehmender Häufigkeit dargestellt. Die *häufigsten histologischen Typen* sind das verhornende Plattenepithelkarzinom, un-



**Abb. 2.8a** Juveniles Angiofibrom: polypoider Tumor mit weiß-roter Schnittfläche und gummiartiger Konsistenz



**Abb. 2.8b** Juveniles Angiofibrom: vaskuläre Elemente, eingebettet in fibröses Bindegewebe mit intravaskulären Mikroemboli (nach präoperativer Behandlungsmaßnahme)

**Tabelle 2.1** Epidemiologische Daten zu malignen sinusalen Tumoren (Universitätsklinik Barcelona, Spanien)

Histologischer Tumortyp	Häufigkeit		Männer		Frauen		Mittleres Alter	Altersbereich
	n	%	n	%	n	%		
Plattenepithelkarzinome	54	27	38	70	16	30	64	39–87
Undifferenziertes Karzinom	26	13	19	73	7	27	60	41–87
Zylinderzellkarzinom	19	9,5	15	79	4	21	59	26–84
Malignes Lymphom	19	9,5	15	79	4	21	59	9–89
Malignes Melanom	14	7	7	50	7	50	69	56–89
High-grade-Adenokarzinom	13	7	10	77	3	23	59	16–81
Adenoid-zystisches Karzinom	11	5	7	64	4	36	58	22–69
Low-grade-Adenokarzinom	10	5	4	40	6	60	64	28–92
Olfactorius-Neuroblastom	7	3	3	43	4	57	36	2–67
Mukoepidermoides Karzinom	4	2	3	75	1	25	55	50–61
Malignes fibröses Histiozytom	4	2	3	75	1	25	56	35–65
Plasmozytom	4	2	3	75	1	25	51	50–65
Rhabdomyosarkom	4	2	2	50	2	50	30	8–51
Malignes Schwannom	3	1,5	1	33	2	67	57	27–70
Adenosquamöses Karzinom	2	1	2	100	–	–	66	61–71
Myoepitheliales Karzinom	2	1	2	100	–	–	47	29–66
Kaposi-Sarkom	2	1	2	100	–	–	37	34–40
Teratokarzinom	1	0,5	1	100	–	–	76	–
Ewing Sarkom (PNET)	1	0,5	–	–	1	100	23	–
Gesamt	200	100	137	69	63	31	58	2–92

differenzierte Karzinom, Zylinderzellkarzinom, maligne Lymphom, maligne Melanom, Adenokarzinom vom intestinalen Typ, adenoid-zystische Karzinom, low-grade-Adenokarzinom und Olfactorius-Neuroblastom.

Ein praktischer Weg, um mit der Klassifikation maligner sinunasaler Tumoren zu beginnen, besteht darin, sie zu Anfang in *groß- und kleinzellige Kategorien* zu trennen. Unter den *großzelligen* malignen Tumoren sind die häufigsten Typen das Plattenepithelkarzinom, Zylinderzellkarzinom, maligne Melanom, Adenokarzinom vom intestinalen Typ und low-grade-Adenokarzinom. Zu den häufigsten *kleinzelligen* Tumoren gehören das undifferenzierte sinunasale Karzinom, maligne Lymphom, adenoid-zystische Karzinom und Olfactorius-Neuroblastom. *Großzellige Tumoren stellen etwa 75%, kleinzellige Tumoren 25% der malignen sinunasalen Tumoren.* [41]

Zum *Staging* der malignen sinunasalen Tumoren wird die neue TNM-Klassifikation von 2002 empfohlen, die nunmehr auch die Tumoren der *Nasenhöhle* umfasst. [238, 272a]

## Verhornendes Plattenepithelkarzinom

### ICD-O: 8071/3

**Epidemiologie.** Im *Vestibulum nasi* ist das verhornende Plattenepithelkarzinom der häufigste maligne Tumor. [130, 168, 246] Infolge frühzeitiger Erkennung und des leichten Zugangs für die Behandlung hat es gewöhnlich eine *bessere Prognose* als sein Gegenstück in der sinunasalen Region. Das *sinunasale verhornende Plattenepithelkarzinom* stellt in verschiedenen Serien [93, 260] etwa 45–50% der malignen Tumoren dieser Region. In der Universitätsklinik Barcelona, wo das *nichtverhornende Plattenepithelkarzinom* (siehe unten: *Zylinderzellkarzinom*) *separat vom verhornenden Plattenepithelkarzinom* eingeordnet wird, stellt das Letztere nur 27% der sinunasalen malignen Tumoren. Das verhornende Plattenepithelkarzinom herrscht bei *Männern* vor und findet sich vor allem bei Patienten *jenseits des 50. Lebensjahres*.

**Lokalisation.** Die Kieferhöhle, die laterale Nasenwand und die Keilbeinhöhlen sind die häufigsten Lokalisationen, während die Stirnhöhle nur selten betroffen ist.

**Ätiologie, Pathogenese.** Unter den *berufsbedingten Ursachen* besteht eine starke Korrelation zwischen dem sinunasalen Plattenepithelkarzinom und der Exposition gegenüber *Nickel* [141, 244, 253, 254] und in geringerem Ausmaß gegenüber *Chrom, Isopropylalkohol und Radium* [219]. Wie in anderen Bereichen der Atemwege wurde eine eindeutige Assoziation zwischen dem sinunasalen Plattenepithelkarzinom und *Zigarettenrauchen* dokumentiert. [26, 146] Eine *chronische sinunasale Ent-*

*zündung* wird als *prädisponierender Faktor* betrachtet. Eine *Thorotrast-Exposition* wurde bei einem Fall von Kieferhöhlenkarzinom mitgeteilt. [97] Nitrosamine und in geringerem Umfang Formaldehyd sind starke nasale Karzinogene im Tierexperiment. [44, 155]

**Morphologie, Differenzialdiagnose. Mikroskopie.** Verhornende Plattenepithelkarzinome der respiratorischen sinunasalen Schleimhaut gehen aus Arealen einer prä-existenten *Plattenepithelmetaplasie* hervor und bieten die gleiche Breite histologischer Veränderungen wie die entsprechenden Tumoren in anderen Lokalisationen. Sie sind charakterisiert durch die *Proliferation maligner Epithelzellen mit plattenepithelialer Differenzierung und Interzellularbrücken*.

Die *Malignität* wird anhand der Differenzierung, der Zellpolymorphie und der Mitoseaktivität in Grade eingeteilt. Man unterscheidet *gut differenzierte, mäßig differenzierte* und *gering differenzierte* Formen. Gut differenzierte Karzinome sind in diesem Bereich ungewöhnlich; wenn sie vorkommen, müssen sie von der pseudoepitheliomatösen *Hyperplasie* und vom *verrukösen Karzinom* abgegrenzt werden. Die meisten konventionellen verhornenden Plattenepithelkarzinome des sinunasalen Trakts präsentieren sich als mäßig oder gering differenzierte Tumoren. Auch besondere Typen wie das *verruköse Karzinom*, [104] *Spindelzellenkarzinom*, [206, 277] *basaloide Plattenepithelkarzinom* [16, 270] und *adenosquamöse Karzinom* [10, 94] werden gelegentlich im sinunasalen Trakt beobachtet.

**Ausbreitung.** Eine regionäre *Lymphknotenbeteiligung* findet sich bei etwa 17% der sinunasalen Plattenepithelkarzinome, *Fernmetastasen* kommen bei etwa 1,5% vor. [216] Für Tumoren, die nur umschrieben die *Nasenhöhle* betreffen, liegt die *5-Jahres-Überlebensrate* gering über 50%, [30] während sie bei Tumoren der *Kieferhöhle* nur 25% betragen kann [146].

## Zylinderzellkarzinom

### ICD-O: 8121/3

**Definition, Histogenese.** Das *Zylinderzellkarzinom*, das auch als *nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom*, als *Transitionalzellkarzinom* oder im angloamerikanischen Sprachgebrauch als *Non-keratinizing carcinoma* oder *Schneiderian carcinoma* bezeichnet wird, besteht aus malignen proliferierenden Zellen, die aus dem *sinunasalen respiratorischen (Schneiderian) Epithel* stammen. Der Name Zylinderzellkarzinom wurde zuerst 1938 von Ringertz [213] geprägt und von Shanmugaratnam in der WHO-Klassifikation von 1991 als bevorzugter Name empfohlen [227]. Ätiologisch scheinen humane Papillomviren eine Rolle zu spielen. [69a] (Abb. 2.9b)

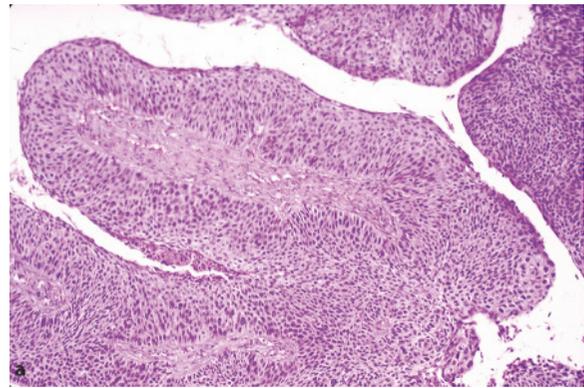
**Morphologie.** *Makroskopisch* wachsen die Tumoren zu meist als exophytische Gebilde, die entweder eine runzelige oder glatte Oberfläche zeigen. Sie können in der *Nasenhöhle*, der *Kieferhöhle*, in der *lateralen Nasenwand* oder in den *Siebbeinzellen* entstehen, wobei die *Nasenhöhle* der häufigste Sitz ist. [194, 195] Sie können auch gleichzeitig mit anderen nichtneoplastischen Polypenbildungen vorkommen.

*Mikroskopisch* besteht das Zylinderzellkarzinom aus *papillären Aufzweigungen* (Abb. 2.9a), *dicken Bändern* und *vielschichtigen Zellansammlungen*, die oft zu *Einstülpungen des Oberflächenepithels* führen. Diese können bei schwacher Vergrößerung ein *invertiertes Papillom vortäuschen*. Die *Tumorzellen* sind gewöhnlich zylindrisch und neigen zu palisadenförmiger Anordnung senkrecht zu der darunter liegenden Basalmembran. Die *Kerne* sind *atypisch* und zeigen eine *erhöhte Mitoserate* sowie *abnorme Mitosen*. Das *Invasionsmuster* ist gewöhnlich *expansiv* und durch *expansive* („pushing“) Ränder mit *fokaler Stromainfiltration* charakterisiert. Herde einer *Plattenepithelmetaplasie* mit Übergang von Zylinder- in Plattenepithelien sind nicht ungewöhnlich. Wenn sie ausgeprägt vorhanden ist, ist die Unterscheidung dieses Tumors von einem *Plattenepithelkarzinom* schwierig. Dies führte zur Bezeichnungen wie „*Transitionalzellkarzinom*“ und „*nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom*“, die Verwirrung stiften: die erste, weil die Bezeichnung „transitional“ auch für den lymphoepithelialen Typ angewandt wurde, und die zweite, weil Tumoren, die als „nichtverhornende Plattenepithelkarzinome“ bezeichnet werden, dennoch eine fokale Verhornung aufweisen können.

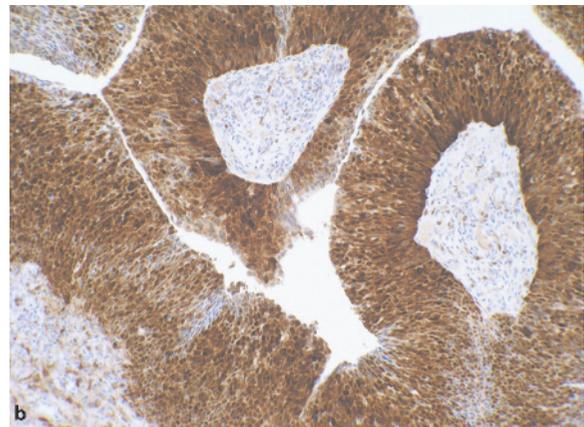
**Verlauf, Prognose, Therapie.** Außerdem sollte die Bezeichnung „Zylinderzellkarzinom“ derjenigen als „nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom“ deswegen vorgezogen werden, weil „reine“ Zylinderzellkarzinome ohne jede Plattenepithelkomponente eine *bessere Prognose als konventionelle Plattenepithelkarzinome* haben. [84] Sie verhalten sich als *lokal aggressive* Tumoren, und die empfohlene *Behandlung* besteht in kompletter chirurgischer Exzision mit anschließender *Radiotherapie*.

**Mischtypen.** Aggressivere Karzinomtypen wie das *sinunasale undifferenzierte Karzinom (SNUC)* oder *high-grade-Adenokarzinom* können gelegentlich mit einem Zylinderzellkarzinom vermengt sein. [227] Ferner wurden zwei Fälle von Zylinderzellkarzinomen mit Eigenschaften ähnlich einem *endodermalen Sinustumor* mitgeteilt. [163] Die *vollständige* Untersuchung der rezezierten Proben ist daher zwingend erforderlich, bevor ein Tumor mit der Bezeichnung „reines Zylinderzellkarzinom“ versehen werden kann.

**Differenzialdiagnose.** Die beiden wichtigsten *Differenzialdiagnosen* des Zylinderzellkarzinoms sind die



**Abb. 2.9a** Zylinderzellkarzinom: papilläre Strukturen, bedeckt von malignen Zellen mit zylindrischem Zytoplasma und basalen, palisadenförmig angeordneten Kernen



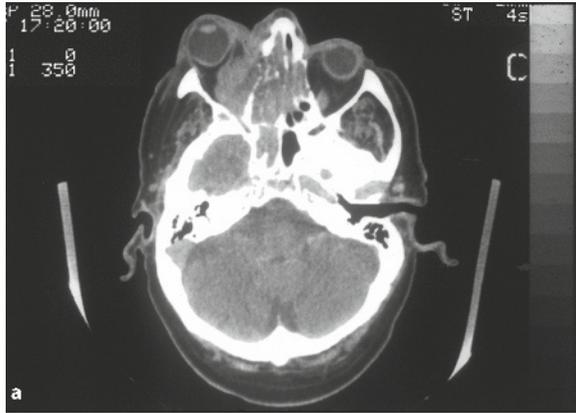
**Abb. 2.9b** Zylinderzellkarzinom: starke Reaktivität des neoplastischen Epithels für p16, das in Zusammenhang mit Hochrisiko-Papillomviren steht

*Nasenschleimhaut-Papillome des invertierten und des onkozytären Typs*, insbesondere wenn sie von karzinomatösen Veränderungen begleitet werden. Beiden Papillomtypen fehlt das atypische Zellbild, das beim Zylinderzellkarzinom konstant vorhanden ist. Wenn *Nasenschleimhaut-Papillome* mit einem Zylinderzellkarzinom oder mit anderen Karzinomtypen gemeinsam auftreten, sind die beiden Komponenten gewöhnlich voneinander abgesetzt, obgleich sie aneinander grenzen. Wenn die invaginierenden Krypten eines invertierten Papilloms Strukturen eines verhornenden oder nichtverhornenden Plattenepithelkarzinoms enthalten, stellt die Läsion ein *konventionelles Plattenepithelkarzinom* dar, das in einem invertierten Papillom entstanden ist. Dies impliziert eine schlechtere Prognose als bei einem Zylinderzellkarzinom.

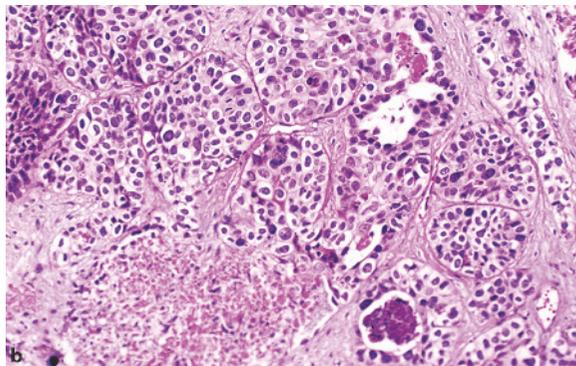
## Sinunasales undifferenziertes Karzinom

### ICD-O: 8020/3

**Definition, Ätiologie, Epidemiologie.** Das undifferenzierte sinunasale Karzinom (SNUC) ist als ein *high-grade-Karzinom* der Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen definiert, zusammengesetzt aus kleinen bis mittelgroßen Zellen, denen eine plattenepitheliale oder glanduläre Differenzierung sowie eine Rosettenbildung fehlt. [48, 86, 114] *Zigarettenrauchen* [86] und *Nickelexposition* [253] wurden mit SNUC ursächlich in Verbindung gebracht. Das Epstein-Barr-Virus (EBV) und die Deletion des Retinoblastom-Gens wurden als Faktoren bei der Entwicklung dieses Tumors ausgeschlossen. [127] *Ionisierende Strahlen* sind ein weiterer ätiologischer Faktor, denn SNUC wurden als Sekundärtumoren nach Radiotherapie sowohl des Retinoblastoms als auch des Nasopharynxkarzinoms beobachtet. [127]



**Abb. 2.10a** SNUC: ausgedehntes Tumorwachstum mit Infiltration der Siebbeinzellen, der Orbita und des Keilbeins auf der linken Seite sowie der Siebbeinzellen rechts (freundlicherweise überlassen von Prof. Dr. J. Traserra, Barcelona, Spanien)



**Abb. 2.10b** SNUC: Nester kleiner bis intermediärer Epithelien mit deutlich atypischen Kernen und Nekrosebezirken

Das SNUC kommt bei beiden Geschlechtern über einen *weiten Altersbereich* hinweg vor, das Durchschnittsalter liegt in der 6. Lebensdekade.

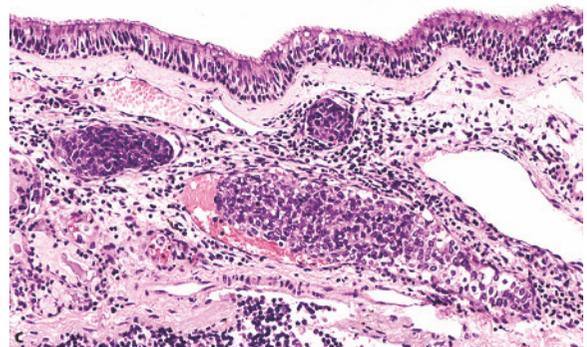
**Morphologie.** *Makroskopisch* handelt es sich häufig um *ausgedehnte Läsionen*, die die Nasenhöhle entweder *ein- oder doppelseitig* obstruieren und die angrenzenden sinunasalen Strukturen (Abb. 2.10a) sowie *Orbita, Schädelbasis* und *Gehirn* infiltrieren können. Gewöhnlich geht das SNUC als *großer pilzförmiger Tumor* von den Siebbeinzellen aus.

*Mikroskopisch* besteht das SNUC aus kleinen bis mittelgroßen undifferenzierten Zellen, die auf dem Wege über dysplastische Veränderungen aus den Basalzellen des Oberflächenepithels hervorgehen. Die Zellen sind polygonal mit scharfen Zellgrenzen, zeigen runde bis ovale hyperchromatische oder bläschenförmige Kerne mit entweder unauffälligen oder leicht prominenten Nukleoli, umgeben von mäßig reichlich amphophilem oder eosinophilem Zytoplasma (Abb. 2.10b). Der Tumor bildet Nester, Stränge und Verbände von Zellen, die häufig *zentral nekrotische Areale* mit einer Neigung zu *vaskulärer* (Abb. 2.10c) und *perineuraler Invasion* aufweisen.

*Immunhistochemisch* reagieren die SNUC positiv für epitheliale Marker wie *Zytokeratine 7, 8 und 18*, aber nicht *Zytokeratin 5/6* oder *14* und *EMA*. Eine unterschiedliche Reaktivität ist mit *neuronspezifischer Enolase (NSE)* zu beobachten, während die Reaktion für *Synaptophysin*, *Chromogranin* und andere neuroendokrine Marker immunhistochemisch negativ ausfällt. Auch EBV ist negativ. [48, 127]

*Ultrastrukturelle* Untersuchungen zeigen in zahlreichen Zellen gering entwickelte Desmosomen, während winzige Bündel von Tonofilamenten sehr selten sind. Auch neurosekretorische Granula finden sich sehr selten.

**Differenzialdiagnose.** Die zwei hauptsächlichen *Differenzialdiagnosen* des SNUC sind das *kleinzellige (neuro)*



**Abb. 2.10c** SNUC: häufiges Vorkommen von Herden mit intravasculärer Invasion

*endokrine* Karzinom (SCC) und das *high-grade-Olfactorius-Neuroblastom* (ONB).

Alle drei Entitäten teilen einige klinische und lichtmikroskopische Eigenschaften. SNUC und SCC weisen jedoch eine deutliche Immunreaktivität für Zytokeratine auf, die dem ONB fehlt, und auf der anderen Seite fehlt dem SNUC die neuroendokrine Immunreaktivität der neuroendokrinen SCC und ONB. Die meisten Tumoren, die in der Vergangenheit als Grad IV-ONB eingruppiert wurden, werden heute entweder als SNUC oder als SCC betrachtet. Dies ist wichtig, weil die SNUC und SCC eine schlechtere Prognose haben als die ONB.

Weiterhin muss das SNUC von anderen sinusalen Primärtumoren unterschieden werden. Hierher gehören das *solide adenoid-zystische Karzinom*, das *mikrozytäre maligne Melanom*, das *Zylinderzellkarzinom*, das *primäre sinusale undifferenzierte Karzinom vom nasopharyngealen Typ*, *Lymphome* und andere (Tabelle 2.2).

**Therapie.** SNUC sind *sehr aggressive Tumoren*. In den meisten Fällen ist der *Tumor zu groß* und die *Infiltration zu ausgedehnt*, als dass eine *komplette chirurgische Resektion* bewerkstelligt werden könnte. *Strahlen- und Chemotherapie* – entweder einzeln oder kombiniert – sind zusätzliche Optionen. Eine *Hochdosis-Chemotherapie* und *autologe Knochenmarkstransplantation* wurde als Behandlungsform in Betracht gezogen. [242]

**Prognose.** Die Prognose der SNUC ist *äußerst schlecht*, die *mittlere Überlebenszeit* beträgt vier Monate bis ein

Jahr. [86, 114] Nach unserer Erfahrung überleben weniger als 40% der Patienten die 2-Jahresgrenze.

### Kleinzelliges (neuroendokrines) Karzinom

#### ICD-O: 8041/3

**Definition, Lokalisation.** Hierbei handelt es sich um ein *high-grade-Karzinom* mit *histologischen* Kennzeichen ähnlich denen des kleinzelligen Lungenkarzinoms. [227] Bevor ein Tumor dieser Kategorie zugeordnet wird, muss ein primärer Lungentumor ausgeschlossen werden.

Der Tumor ist in *verschiedenen Kopf- und Halsbereichen* gut dokumentiert, vor allem in der *Gl. parotis* und im *Kehlkopf*. Im *sinusalen Trakt* ist er selten. Kleinzellige neuroendokrine Karzinome sind bisher nur unpräzise charakterisiert, und es besteht keine Übereinstimmung darin, auf welchem Weg sie von anderen (entweder rundzelligen oder undifferenzierten) kleinzelligen Tumoren dieser Region abzugrenzen sind. [51, 132, 151, 192, 209, 211, 230, 265] Tabelle 2.2 gibt die für diese Einstufung die am weitesten akzeptierten Kriterien wieder.

**Morphologie.** Das kleinzellige (neuroendokrine) Karzinom der sinusalen Region gilt als *Abkömmling neuroendokriner differenzierter Zellen*, die gelegentlich in *seromukösen Drüsen* zu finden sind. In einigen Fällen

**Tabelle 2.2** Immunhistochemische Profile und genetische Veränderungen in undifferenzierten sinusalen Tumoren

	CK	NSE	S-100	CG	SYN	NF	EBV	L	MIC-2	t11;22	Ampl N-myc
SNUC	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SCC	+	+	-	±	+	-	-	-	-	-	-
PSNPC	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
SNML	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
PNET	-	+	+	±	+	-	-	-	+	+	-
ONB	-	+	(+)	+	+	+	-	-	-	-	-
MNB	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+

SNUC: sinusales undifferenziertes Karzinom. SCC: kleinzelliges (neuroendokrines Karzinom). PSNPC: primäres sinusales Karzinom vom nasopharyngealen Typ. SNML: sinusales malignes Lymphom. PNET: primitiver neuroektodermaler Tumor. ONB: Olfactorius-Neuroblastom. MNB: metastasierendes Neuroblastom. CK: Zytokeratin. NSE: neuronenspezifische Enolase. S-100: Protein S-100. CG: Chromogranin. SYN: Synaptophysin. NF: Neurofilamente. EBV: Epstein-Barr-Virus. L: Lymphom-Marker. MIC-2: CD99. t(11;22): EWS-FLI1. Ampl: Amplifikation. (+): positiv nur in den Sustentakularzellen.

umgibt der Tumor die seromukösen Drüsen der Lamina propria, so als würde er aus ihnen heraus entstehen. Der Tumor besteht aus Nestern, Strängen und Verbänden kleiner undifferenzierter Zellen, die runde bis ovale Kerne ohne Nukleoli und ein spärliches Zytoplasma aufweisen.

So findet sich *immunhistochemisch* eine positive Reaktion für *Zytokeratine*, vor allem 8 und 18, und *EMA* sowie eine Positivität für *Synaptophysin*, *Chromogranin*, *neuronspezifische Enolase* und *CD56*. *Wenigstens zwei neuroendokrine Marker sollten positiv sein.* [200] Bei sorgfältiger Suche und mit entsprechender Erfahrung des Untersuchers sind neurosekretorische Granula gewöhnlich elektronenmikroskopisch nachweisbar. [177]

**Verlauf, Prognose.** Obwohl die *Prognose* etwas besser zu sein scheint als beim SNUC oder bei ähnlichen Lungentumoren, ist das kleinzellige *neuroendokrine* Karzinom ein high-grade-Karzinom. Die *Behandlung* sollte aus einer Kombination von *Chirurgie* und *Radiotherapie* plus *Chemotherapie* bestehen.

### Primäres sinusales undifferenziertes Karzinom vom Nasopharynxtyp

#### ICD-O: 8082/3

Oggleich das Nasopharynxkarzinom (NPC), das auch als „*Lymphoepitheliom*“ bezeichnet wird, fast ausnahmslos im *Nasopharynx* entsteht, wurden kürzlich primäre *sinusale* undifferenzierte Karzinome vom Nasopharynx-Typ (PSNPC) mitgeteilt. [127] Wegen des undifferenzierten Aussehens der Zellen des NPC und PSNPC können diese Tumoren mit den SNUC verwechselt werden. [48, 80, 127] SNUC entstehen zwar nicht im Nasopharynx, umfangreiche Läsionen können sich jedoch in diese Region hinein ausbreiten. Außerdem können sich NPC aus dem Nasopharynx in die sinusale Region ausbreiten.

Die *Differenzialdiagnose* zwischen diesen Tumoren kann im Allgemeinen auf rein histologischer Grundlage erfolgen, weil den SNUC die lymphoplasmazelluläre Infiltration der meisten Fälle von NPC und PSNPC fehlt. In schwierigen Fällen helfen die *Immunhistochemie* und die *In situ-Hybridisierung* weiter. Alle drei Tumoren – NPC, PSNPC und SNUC – reagieren positiv für *niedrigmolekulare Zytokeratine* und *EMA*. Dagegen sind NPC und PSNPC positiv für *EBV*, während SNUC negativ ist. Bis vor kurzer Zeit führte die Verwechslung von NPC und PSNPC mit SNUC zu der Annahme, dass einige Fälle von SNUC mit einer EBV-Infektion verbunden seien.

Die *scharfe Unterscheidung dieser Entitäten* ist von Bedeutung, weil NPC und PSNPC eine *bessere Prognose* haben und besser auf Strahlentherapie ansprechen als SNUC.

## Malignes Melanom

#### ICD-O: 8720/3

**Epidemiologie, Histogenese.** Sinusale Melanome stellen zwischen 0,5 und 1,5% aller Melanome [25, 82, 157] und zwischen 3 und 20% der sinusalen malignen Tumoren [25, 74]. Sie entwickeln sich am häufigsten nach dem 5. Lebensjahrzehnt [25, 42, 251] und scheinen aus *Melanozyten in der Schleimhaut der Atemwege* hervorzugehen. Nach unserer Erfahrung ist es nicht ungewöhnlich, die Entstehung eines Melanoms *im Areal einer Plattenepithelmetaplasie* zu beobachten. Im Gegensatz zu Angehörigen der *weißen Rasse* zeigen *Schwarzafrikaner* häufig eine Pigmentierung an Stellen, die den üblichen bevorzugten Lokalisationen intranasaler Melanome entsprechen. [148] Obgleich es keine signifikante Geschlechtsbevorzugung gibt, scheinen *Männer* häufiger als Frauen betroffen zu sein. [25, 29, 42]

**Klinik.** Die *Symptome* sinusaler Melanome sind unspezifisch. Bei Lokalisation in der Nasenhöhle sind *Epistaxis* und eine *Obstruktion der Nase* häufige Krankheitszeichen.

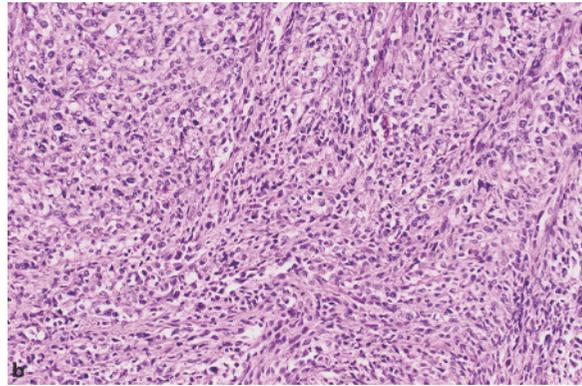
**Morphologie.** *Makroskopisch* sind sinusale maligne Melanome entweder *pigmentierte* (schwarz-braune) oder *nichtpigmentierte* rosafarbene bis bräunliche Läsionen. In der Nasenhöhle gehen sie gewöhnlich vom *vorderen Teil des Septums* aus und imponieren als bräunlich-braune polypoide Gebilde, die gelegentlich ulzerieren und hämorrhagische Bezirke aufweisen. Wenn sie in den *Nebenhöhlen* entstehen, stellen sie ausgedehnte und breit infiltrierende Tumoren dar. Es gibt Berichte über die Entwicklung intranasalen malignen Melanoms in einem invertierten Papillom. [99]

Das *histologische* Bild sinusaler Melanome kann ebenso polymorph sein wie dasjenige ihres Pendantes in der Haut. Eine Metastase muss ausgeschlossen werden, bevor ein Tumor als Primärtumor klassifiziert werden kann. *Primäre* Melanome sind am Vorkommen einer *junktionalen Aktivität* (Abb. 2.11b) oder einer *intraepithelialen Komponente* in der angrenzenden Schleimhaut zu erkennen. Allerdings verlieren sich diese Merkmale in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

*Zytologisch* bestehen Melanome aus *mittelgroßen bis großen Zellen*, die polyedrisch, rund, spindelförmig, pleomorph oder mikrozytär sein können oder ein Gemisch aus diesen Typen darstellen. Gewöhnlich haben sie ein feingranuläres Zytoplasma und Kerne mit einem oder mehreren eosinophilen Nukleoli. Sie zeigen eine *ausgeprägte Mitoseaktivität*. Eine seltene *Ballonzellvariante* mit hellem Zytoplasma kann verschiedene Typen hellzelliger Tumoren imitieren (Siehe Kapitel 5). Beobachtet wurde auch eine *osteokartilaginöse Differenzierung*. [245] Die Zellen der sinusalen Melanome wachsen in soliden, locker kohäsiven, storiformen, pseudoalve-



**Abb. 2.11a** Sinusales malignes Melanom: dunkel pigmentierte polypoide Läsion der vorderen Nasenhöhle in direkter Verbindung mit einer pigmentierten Läsion der Nasenhaut (freundlicherweise überlassen von Prof. Dr. J. Traserra, Barcelona, Spanien)



**Abb. 2.11b** Sinusales malignes Melanom: nichtpigmentierte spindelzellige maligne Melanozyten



**Abb. 2.11c** Sinusales malignes Melanom: pigmentierte maligne Melanozyten unterhalb von respiratorischem Flimmerepithel

olären oder organoiden Mustern. [25] Zwei Drittel der sinusalen Melanome enthalten intrazytoplasmatisch braunes Pigment (Abb. 2.11c), [25] das durch eine Masson-Fontana- oder Grimelius-Silberfärbung als Melanin bestätigt werden muss. Im sinusalen Trakt sind nichtpigmentierte Melanome jedoch nicht ungewöhnlich; in unserer Serie aus Barcelona sind bis zu 40% der sinusalen Melanome amelanotisch. Wenn Melanin

nur spärlich oder überhaupt nicht vorkommt, kann die Diagnose schwierig sein und besondere Techniken sind erforderlich.

*Immunhistochemisch* sind die Zellen amelanotischer Melanome negativ für Zytokeratin und positiv für *Vimentin*, *Protein S-100* und *HMB45* [65, 82, 210] sowie für *Anti-Tyrosinase* und sonstige in neuerer Zeit beschriebene Marker [208]. *Elektronenmikroskopisch* lassen sich Prämelanosomen und/oder Melanosomen nachweisen.

**Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose des sinusalen amelanotischen malignen Melanoms umfasst eine lange Liste von Tumoren. *Epitheloide* Melanome müssen vor allem vom *nichtverhornenden Plattenepithelkarzinom* unterschieden werden, aber auch von *großzelligen Karzinomen* und vom *epitheloiden malignen Neurinom (Schwannom)* [76] sowie von *Metastasen*. Das *mikrozytäre Melanom* kann ein *SNUC* und *andere kleine rundzellige Tumoren* imitieren (Tabelle 2.2). Das *spindelzellige Melanom* kann mit einer Vielzahl *spindelzelliger Sarkome* verwechselt werden (Abb. 2.11b) (siehe Abschnitt über Weichteiltumoren).

**Verlauf, Prognose, Therapie.** Die besondere Biologie des Tumors beeinflusst seine *Prognose* und sein *Management*. Die prognostische Bedeutung des Levels der lokalen Invasion, wie er für die kutanen Melanome etabliert ist, lässt sich nicht auf die Schleimhautmelanome übertragen, weil die histologischen Merkmale einer papillären und retikulären Dermis fehlen; nichtsdeweniger ist eine *Invasionstiefe über 0,5 mm* mit einer *verkürzten Überlebenszeit* assoziiert. [25]

Obwohl viele Patienten keine initiale *Lymphknotenbeteiligung* oder *Fernmetastasen* [25, 83, 107] und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Krankheitsstadium I aufweisen, ist die *Prognose* wegen der *hohen Rezidivrate* schlecht [251]. Letztere scheint mit der Multizentrität

der Tumoren und den anatomischen Gegebenheiten der Region zusammenzuhängen, die eine adäquate Resektion als Therapie der Wahl ausschließen. [29, 257] Der Wert einer *Strahlentherapie* ist strittig, sie kann aber bei nichtresektablen Fällen oder bei der Behandlung von Rezidiven nützlich sein. [29, 95] Bei metastasierenden Melanomen werden auch eine *Immun-* und *Chemotherapie* angewandt. [257] Die *5-Jahres-Überlebenszeit* des sinusalen Melanoms wird mit weniger als 35% angegeben. [29, 251, 257] Die mittlere Überlebenszeit hat sich in den vergangenen 15 Jahren nicht gebessert. [32] In unserer Serie aus Barcelona ist die *5-Jahres-Überlebensrate* von 35% ähnlich derjenigen des sinusalen Plattenepithelkarzinoms. Patienten mit primären *nasalen Melanomen* hatten eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebenszeit als solche mit Melanomen in *anderen Kopf- und Hals-Lokalisationen*. [154]

## Olfactorius-Neuroblastom

### ICD-O: 9522/3

**Definition, Histogenese.** Das Olfactorius-Neuroblastom (ONB) ist ein maligner Tumor der Neuroblasten, die der Riechschleimhaut entstammen. [14, 176, 247, 258] Zu den *Synonyma* zählen ältere Bezeichnungen wie *Ästheseuroepitheliom*, *Ästheseurozytom* und *Ästheseuroblastom*. Der Ursprungsort der ONB ist auf die Riechschleimhaut begrenzt, die den oberen Teil der Nasenhöhle auskleidet. [182] In *seltenen* Fällen beteiligt das ONB den oberen Teil der Siebbeinplatte und wächst als *intrakranieller* Tumor. [15,187] Bevor die Diagnose eines extrem seltenen „ektopen“ ONB gestellt wird, die eine fehlende Beteiligung der Riechschleimhaut impliziert, müssen andere sinusalen kleinzelligen Tumoren sorgfältig ausgeschlossen werden (Tabelle 2.2).

**Epidemiologie, Klinik.** Das ONB zeigt eine bimodale *Altersverteilung* mit Gipfeln in der 2. und 6. Dekade. [70] Dies unterscheidet den Tumor eindeutig vom Nebennieren-Neuroblastom, das meist bei Kindern unter vier Jahren auftritt. Beide *Geschlechter* sind in gleichem Maße betroffen. Nasenobstruktion, Rhinorrhö und Epistaxis sind die häufigsten *Symptome*.

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist der Tumor oft *einseitig* und manifestiert sich als glatte polypoide oder pilzförmige Raumforderung mit *fleischiger Konsistenz* und *gelber bis rötlicher Farbe* (Abb. 2.12a).

*Mikroskopisch* zeigt das ONB bei schwacher Vergrößerung ein oder zwei hauptsächliche Wachstumsmuster. [177] Am häufigsten findet sich eine *lobuläre Anordnung* mit gut begrenzten Gruppen von Tumorzellen, die von reichlich ödematösem Stroma voneinander getrennt werden. Weniger häufig wächst der Tumor in

Form *diffuser Zellverbände* mit spärlichem, aber gefäßreichem Stroma. Die neoplastischen Neuroblasten sind in typischer Weise klein und zeigen runde bis ovale Kerne mit getüpfeltem Chromatin, fehlenden oder kleinen Nukleoli und minimalem Zytoplasma. Sie sind gewöhnlich durch eine *neurofibrilläre*, von neuronalen Zellfortsätzen gebildete *Matrix* voneinander getrennt; in diesen Zellfortsätzen lassen sich mit konventionellen Silberfärbungen *Axone* nachweisen. Dieser Hintergrund, der sich bei etwa 85% der ONB findet, ist das diagnostisch wichtigste Merkmal (Abb. 2.12b). Obwohl sie weniger häufig vorkommen, sind *Homer-Wright-Rosetten* für ein ONB sehr charakteristisch. Sie bilden

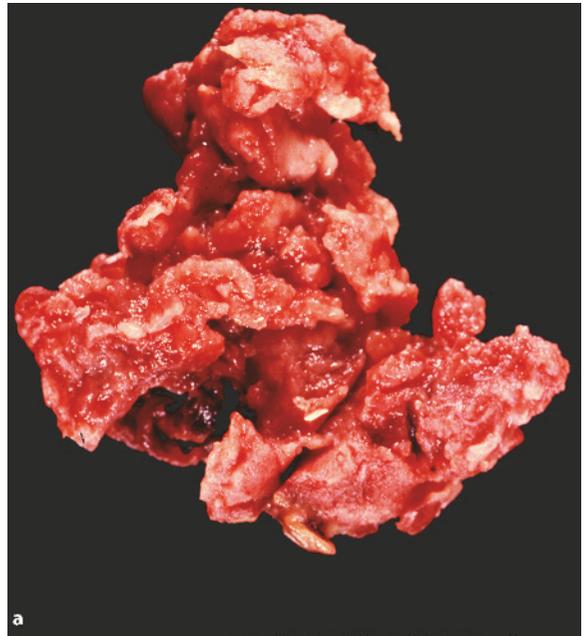


Abb. 2.12a Olfactorius-Neuroblastom: polypoide rosafarbener Tumor von fleischiger Konsistenz

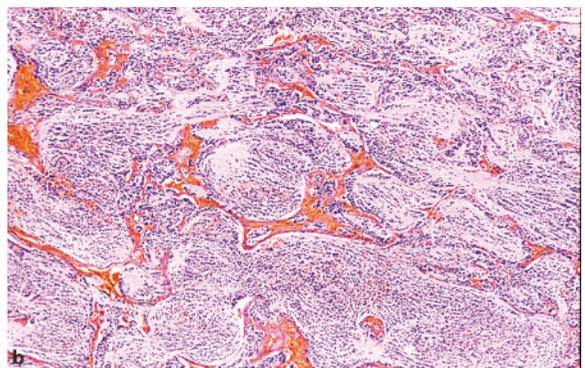


Abb. 2.12b Gut differenziertes Olfactorius-Neuroblastom: Nester kleiner runder Neuroblasten, eingebettet in eine neurofibrilläre Matrix und umgeben von einem zarten Netzwerk kapillärer Blutgefäße

sich, wenn die Tumorzellen die neurofibrilläre Matrix kragenförmig umgeben. Noch seltener sind echte *Olfactorius-Rosetten* vom *Flexner-Wintersteiner-Typ*, die gut begrenzte, von Zylinderepithelien ausgekleidete, an Olfactorius-Epithelien erinnernde Lichtungen darstellen. Diese Zellen besitzen basal liegende Kerne und gehen ohne eine dazwischenliegende Basalmembran fließend in die angrenzenden Neuroblasten über. Perivaskuläre *Pseudorosetten*, die von dem um die Kapillaren herum angeordneten Tumorzellen gebildet werden, haben keine diagnostische Bedeutung, weil sie bei verschiedenen Tumortypen auftreten können.

Das von Hyams [122] vorgeschlagene Schema zur *Gradierung der ONB in vier Gruppen* hat diagnostische und prognostische Bedeutung (Tabelle 2.3).

*Immunhistochemisch* ist das ONB diffus positiv für NSE und *Synaptophysin*. *Chromogranin* ist weniger häufig positiv. Bei Tumoren mit einem nestförmigen Bild sind die *Sustentakularzellen* positiv für *Protein S-100*. Zytokeratine fehlen zumeist, obgleich bei ONB mit einem nestförmigen Muster manche Tumoren eine fokale Reaktion für niedermolekulare Zytokeratine zeigen können. EMA ist negativ. Tumoren mit solidem Wachstumsmuster exprimieren häufiger *Neurofilamentprotein* und andere Marker einer neuralen Differenzierung. [53, 87, 247, 269]

*Elektronenmikroskopisch* ergeben sich Hinweise auf eine neuroblastäre Differenzierung in Form von Neuriten-Fortsätzen, Neurotubuli und elektronendichten membrangebundenen Granula mit dichtem Kern. [131, 160, 248] Das menschliche Analogon des Achaetescutegens, das HASH 1, das von unreifen Olfactorius-Neuronen exprimiert wird, wird auch vom ONB exprimiert. [45] Umgekehrt ist das Olfactorius-Markerprotein, [183] das ausschließlich von reifen Olfactorius-Neuronen exprimiert wird, im ONB nicht nachweisbar. Im ONB fehlt ferner die Expression von CD99 (MIC-2) sowie die für PNET charakteristische t(11;22) Translokation. [13, 264] Ihm fehlen auch die *molekulargenetischen Veränderungen* von *Sympathicus-Neuroblastomen*, die

bei Kindern in die sinunasale Region metastasieren können.

**Differenzialdiagnose.** Sie umfasst eine breite Vielfalt klein- und rundzelliger Tumoren, die in der sinunasalen Region entstehen (Tabelle 2.2).

**Staging, Prognose.** Das *Staging von ONB* beruht auf dem *Kadish-System*, [129] bei dem das *Stadium A* auf die Nasenhöhle, das *Stadium B* auf die Nasenhöhle und Nasennebenhöhle begrenzt ist und das *Stadium C* lokale oder Fernmetastasen jenseits der Nasenhöhle oder der Nasennebenhöhlen aufweist. Diese Klassifikation korreliert mit der *Prognose*. [70] Eine *Nekrose* ist das einzige histologische Kennzeichen, das mit einer *niedrigen Überlebenszeit* zu korrelieren scheint. [176] Ungefähr zwei Drittel der *Rezidive* erfolgen *lokal*, während *loko-regionale* Rezidive mit intrakranieller Ausbreitung oder Beteiligung zervikaler Lymphknoten ca. 20% der Fälle stellen, *Fernmetastasen* sind für den Rest verantwortlich, [70] sie können Skelet und Lungen beteiligen [68].

**Therapie.** Die vollständige chirurgische *Exzision*, oft gefolgt von einer *Strahlen- und/oder Chemotherapie*, scheint die Behandlung der Wahl zu sein. [14, 180] Bei fortgeschrittenem ONB wird auch eine *Hochdosis-Chemotherapie* und *autologe Knochenmarkstransplantation* angewandt. [68, 189]

### Primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET)

#### ICD-O: 9364/3

Ungefähr 9% der *extraossären Ewing-Sarkome/PNET* entstehen in der Kopf- und Halsregion. [177] Dieser Tumor besteht aus *uniformen, kleinen, undifferenzierten, primitiven neuroektodermalen Zellen* (Abb. 2.13a) [149] (für weitere Einzelheiten siehe Abschnitt über Weichteiltumoren).

**Tabelle 2.3** Olfactorius-Neuroblastom, Grading-Schema nach Hyams [122]

Histologische Grade	1	2	3	4
Lobuläre Architektur	vorhanden	vorhanden	±	±
Mitoseaktivität	fehlt	vorhanden	prominent	deutlich
Kernpleomorphie	fehlt	mäßig	prominent	deutlich
Fibrilläre Matrix	prominent	mäßig	gering	fehlt
Rosetten	H-W ±	H-W ±	Flexner ±	fehlt
Nekrosen	fehlen	fehlen	gelegentlich	häufig
Kalzifikation	±	±	fehlt	fehlt

H-W: Homer-Wright-Rosetten, ± vorhanden oder fehlt

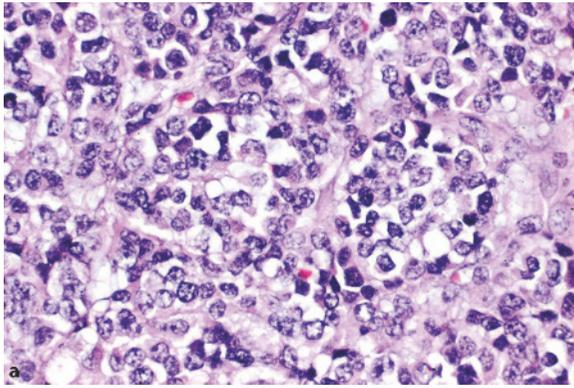


Abb. 2.13a PNET: monotone Proliferation kleiner runder undifferenzierter Zellen

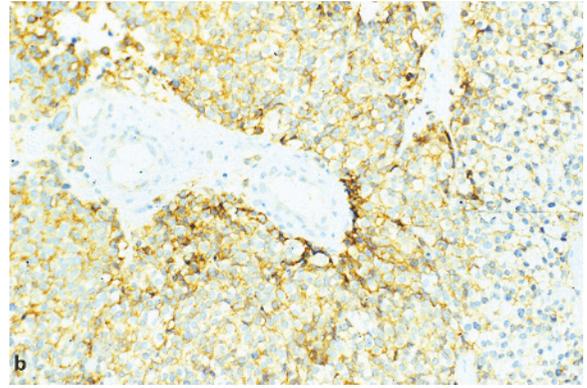


Abb. 2.13b CD-99-positive Immunreaktion im Bereich der Zellmembran

Die große Mehrzahl dieser Tumoren reagiert stark mit Antikörpern gegen das *MIC-2 (CD99)-Proteinprodukt* (Abb. 2.13b). Dieser Marker ist oft sehr wertvoll, aber in keiner Weise spezifisch. Man kennt eine wachsende Zahl anderer Tumoren, die dieses Protein exprimieren. Unter diesen sind auch T-Zell-Lymphome [264]. Die *Standard-Translokation t(11;22)(q24;q12)* der PNET [261] resultiert in der Fusion der *EWS-FLI1*-Gene. Die Detektion des chimären Transskripts durch molekularbiologische Techniken bestätigt die Diagnose. [239]

Wir haben einen Fall von PNET gesehen, bei dem der Tumor aus der *Kieferhöhle* hervorging [39] und *ultrastrukturrell* eine rudimentäre neuritische Differenzierung sowie eine spärliche Bildung von Mikrotubuli aufwies. Dieser Fall warf das *differenzialdiagnostische* Dilemma eines „*ektopen ONB*“ auf, allerdings waren die Tumorzellen *MIC-2*-positiv und zeigten die *t(11;22)(q24;q12)* Translokation, Befunde, die beim ONB in charakteristischer Weise *negativ* sind. [13]

## Sinunasale high-grade-Adenokarzinome

### Adenokarzinom vom intestinalen Typ (ITAC)

#### ICD-O: 8144/3

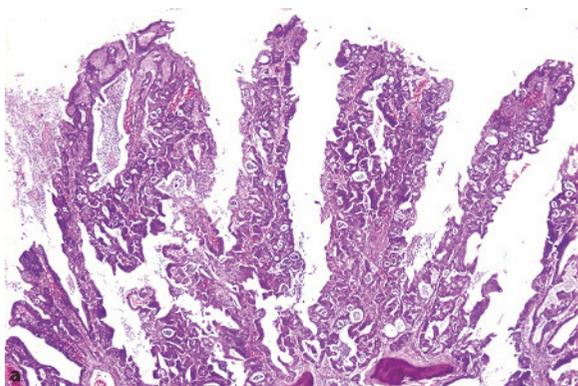
**Histogenese, Ätiologie, Epidemiologie.** Die histologischen Kennzeichen dieses Tumors erinnern an ein kolorektales Adenokarzinom. [126, 221] Man nimmt an, dass er auf dem Wege über eine *intestinale Metaplasie* aus den *respiratorischen Flimmerepithelien* der Nasenschleimhaut hervorgeht. Dieser Tumor ist der *häufigste Typ des sinunasalen Adenokarzinoms*, er stellt etwa 6–13% der malignen Tumoren dieser Region. [41, 105, 217] Bevor ein Primärkarzinom angenommen werden kann, muss die Metastase eines gastrointestinalen *Adenokarzinoms* ausgeschlossen werden.

**Ätiologie.** Für die ITAC besteht eine enge Beziehung zu einer Exposition gegenüber verschiedenen *Staubtypen*, vor allem von *Hart-*, aber auch von *Weichhölzern* sowie von *Lederstaub*. [4, 5, 47, 102, 123, 124, 142] Etwa 20% der sinunasalen Adenokarzinome vom intestinalen Typ scheinen *sporadisch* vorzukommen, ohne dass Hinweise auf eine Exposition gegenüber industriellen Stäuben bestehen. [4]

**Morphologie.** *Makroskopisch* zeigen die Tumoren ein pilzförmiges Aussehen mit entweder polypoiden oder papillären Zügen. Gelegentlich können sie eine gallertige Beschaffenheit aufweisen und an eine Mukozele erinnern. Die häufigste *Lokalisation* sind die Siebbeinzellen. [17]

*Histologisch* besteht der Tumor hauptsächlich aus *schleimbildenden Zylinderepithelien* und *Becherzellen*. [17] Einige gut differenzierte Tumoren können auch Resorptionszellen, argentaaffine Zellen und Panethzellen enthalten. Gelegentlich findet sich eine *endokrin-amphikrin-enterale Differenzierung*. [223] *Metaplastische* und *atypische Veränderungen* wurden im angrenzenden präneoplastischen Epithel beobachtet. [271]

Die Tumoren zeigen verschiedene *histologische Muster*, die vorwiegend *papillär, glandulär, kompakt, muzinös* oder *gemischt* sind. [17, 23] *Papilläre Tumoren* bestehen hauptsächlich aus langen Papillen, die von Zellen vom intestinalen Typ mit deutlich atypischen pseudomehrschichtigen Kernen bedeckt werden (Abb. 2.14a). Obwohl die meisten von ihnen high-grade-Tumoren sind, kommen selten auch low-grade-Formen vor (Abb. 2.14b), die ein villöses Kolonadenom imitieren. [175] Das *glanduläre Muster* erinnert an das gewöhnliche intestinale Adenokarzinom. *Kompakte* oder *solide* Formen zeigen gering differenzierte Zellnester, in denen nur selten eine Drüsenbildung vorkommt. Bei *muzinösem* Wachstumsmuster bestehen mehr als 50% des Tumors aus *erweiterten schleimgefüllten Drüsen*,



**Abb. 2.14a** Adenokarzinom vom intestinalen Typ: papilläres Wachstum malignen Epithels vom intestinalen Typ. Unten: Destruktion des sinusalen Knochens



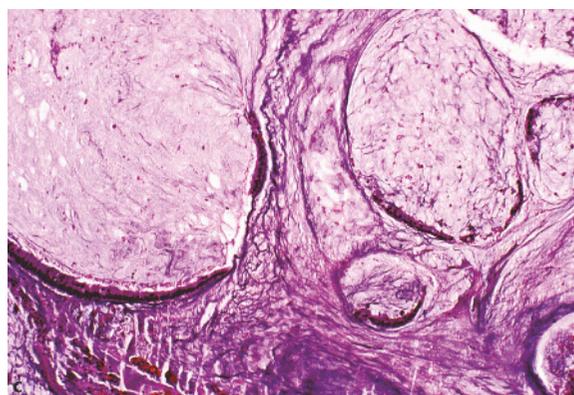
**Abb. 2.14b** Adenokarzinom vom intestinalen Typ: low-grade-Variante, die ein villöses Adenom des Kolon imitiert

die von schleimsezernierendem Epithel ausgekleidet werden, und aus *Schleimseen*, die Fragmente epithelialer Elemente enthalten (Abb. 2.14c). Andere muzinöse Tumoren zeigen schleimgefüllte Zellen unter dem Bild eines *Siegelringzellenkarzinoms*. Es gab verschiedene Versuche, das histopathologische *Grading* und *Typing* mit dem klinischen Verhalten zu korrelieren. [78, 81, 140]

*Immunhistochemisch* und *elektronenmikroskopisch* wurde die enterale Differenzierung der Tumorzellen bestätigt. [24] *Breitspektrum-Zytokeratine* sind in diesen Tumoren positiv, wohingegen *CEA* nur gelegentlich positiv ausfällt. [167] *Zytokeratin 7* ist häufig, aber nicht konstant positiv, während die meisten ITAC die *Zytokeratine 20* und *CDX-2* exprimieren, zwei Marker, die zu einer intestinalen Differenzierung in Beziehung stehen. [79]

**Differenzialdiagnose.** Bestimmte Eigenschaften wie zytologische Atypien, eine hohe Mitoserate und Nekroseherde, die bei den meisten Adenokarzinomen vom intestinalen Typ häufige Befunde darstellen, helfen bei der *Unterscheidung der high-grade-Varianten* von den seltenen *low-grade-Adenokarzinomen vom intestinalen Typ* und von den *Mukozelen*. Das Fehlen einer epidermoiden und plattenepithelialen Differenzierung grenzt diese Tumoren von *Mukoepidermoid-* und *adenosquamösen Karzinomen* ab.

**Prognose.** Die *Prognose* der high-grade-Adenokarzinome vom intestinalen Typ ist schlecht, *Rezidive* und ein nachfolgendes, in die Tiefe reichendes lokales Tumorstadium sind häufig. *Lymphknoten-* und *Fernmetastasen* jedoch selten. [17, 78, 142] Die *Therapie* der Wahl ist die vollständige *chirurgische Entfernung*, gefolgt von einer *Strahlentherapie*.



**Abb. 2.14c** Adenokarzinom vom intestinalen Typ: muzinöse Variante, die eine Mukozele imitiert

## High-grade-Adenokarzinome vom Speicheldrüsentyp

### Adenoid-zystisches Karzinom

**ICD-O: 8200/3**

Das *adenoid-zystische Karzinom* (siehe Kapitel 5) ist der häufigste maligne Tumor vom Speicheldrüsentyp der oberen Atemwege und stellt 5–10% *aller sinunasalen malignen Tumoren*. [43, 105, 207] Es kommt häufig in der *Kieferhöhle* vor, gefolgt von der *Nasenhöhle*, [60] obwohl auch die *Siebbeinzellen*, die *Keilbein-* und *Stirnhöhlen* beteiligt sein können. [110, 170, 256]

### Sonstige high-grade-Adenokarzinome vom Speicheldrüsentyp

Mit Ausnahme des adenoid-zystischen Karzinoms sind diese Tumoren in der sinunasalen Region *recht selten*. Obwohl die meisten *Karzinome der Speichelgänge (SDC)*

aus den *großen Speicheldrüsen* hervorgehen, kann die Entstehung dieses *hochaggressiven Tumors* gelegentlich auch in den *seromukösen Drüsen der oberen Atemwege* erfolgen. Wir haben einen Fall von SDC der Kieferhöhle beobachtet, bei dem das charakteristische duktales Muster mit *Nekrosen vom Comedo-Typ* nur in den *submandibulären Lymphknotenmetastasen* sichtbar war. Der Primärtumor war infolge des Fehlens überzeugender diagnostischer Merkmale ursprünglich als ein nicht weiter spezifiziertes (NOS) Adenokarzinom klassifiziert worden. [40] Auch aus einem *pleomorphen Adenom* kann ein Karzinom hervorgehen. [110]

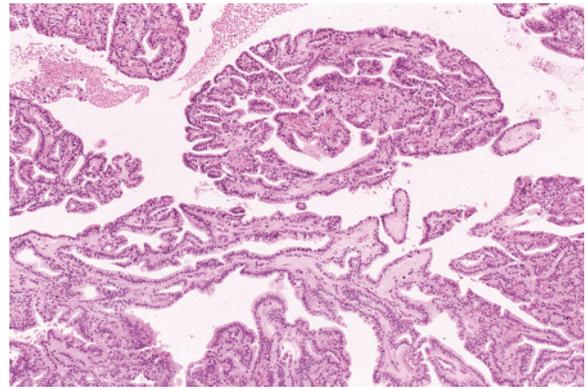
### Sinunasale low-grade-Adenokarzinome

Low-grade-Adenokarzinome, die primär im sinusalen Trakt entstehen, sind eine *ungewöhnliche und heterogene Tumorgruppe*. [23, 113, 139, 150] Einige von ihnen stehen offensichtlich mit dem *Oberflächenepithel* der sinusalen Schleimhaut in kontinuierlichem Zusammenhang, während andere aus *Speicheldrüsen* hervorgehen. Alle haben eine bessere Prognose und eine andere klinische Symptomatik als ihr high-grade-Pendant. Mit Ausnahme der gut differenzierten low-grade-Adenokarzinome des intestinalen Typs ist bei diesen Tumoren noch *keine Beziehung zu bekannten beruflichen Tätigkeiten* gefunden worden.

### Low-grade-Adenokarzinome vom Nicht-Speicheldrüsentyp

Low-grade-sinunale Adenokarzinome vom Nicht-Speicheldrüsentyp sind eine besondere Gruppe von Tumoren, die aus *gut differenzierten tubulären oder papillären Strukturen* oder aus einer *Kombination beider* bestehen. Diese werden ausgekleidet kubischer oder zylindrischer Zellen. Sie wachsen *lokal infiltrierend* und tendieren zum *lokalen Rezidiv*. [113]

**Mikroskopie, Differenzialdiagnose.** Die Tumoren weisen verschiedene histologische Muster auf: *papillär, glandulär, muzinös, trabekulär, kribriform* und *hellzellig*. Das *papilläre Bild* ist charakterisiert durch komplexe papilläre Strukturen, die von einer einzelnen Lage *blander Zylinderepithelien*, die gleichförmige runde oder ovale Kerne, unauffällige Nukleoli, minimale Zellatypien und spärliche Mitosen aufweisen, bedeckt werden; Letztere können gelegentlich onkozytäre (Zylinderzellpapillome) imitieren. Ganz ähnliche Tumoren entwickeln sich auch im Nasopharynx. [268] Das *glanduläre Bild* kann ein Adenom imitieren, jedoch zeigt das Vorkommen dichtgelagerter Drüsen in *dos-à-dos-Stellung* die

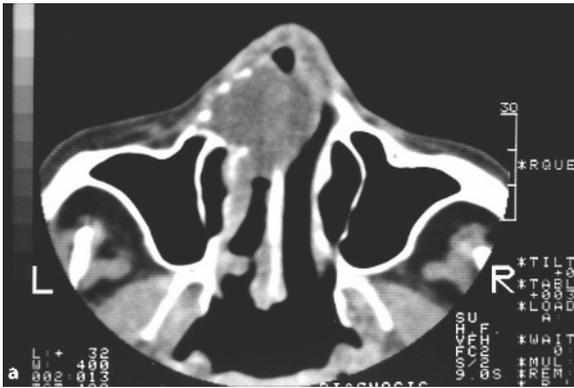


**Abb. 2.15** Tubulopapilläres Karzinom: low-grade-Proliferation kubischer bis zylindrischer Epithelzellen, die im Zentrum Tubuli und an der Oberfläche Papillen bilden

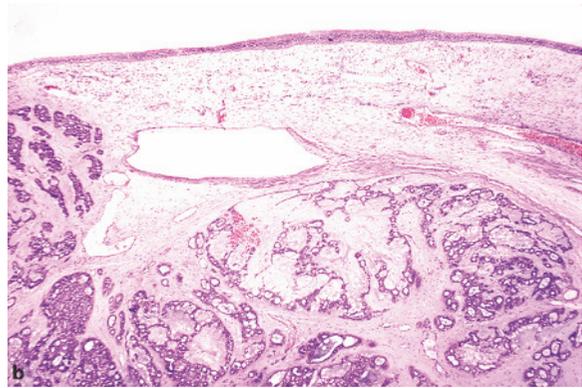
wahre maligne Natur des Tumors an. *Muzinöse Tumoren* müssen von Mukozelen und von muzinösen Adenokarzinomen des intestinalen Typs oder des Speicheldrüsentyps unterschieden werden. [20, 225] Das *trabekuläre* Muster erinnert an ein Azinuszellkarzinom. [201] Die *kribriformen* Strukturen müssen vom low-grade-Speichelgangkarzinom der Speicheldrüsen unterschieden werden. [62] Der *hellzellige* Typ ist vom Speicheldrüsentyp mit Klarzellen und von einem metastasierenden Nierenzellkarzinom abzugrenzen. [31, 281] Eine *tubulopapilläre Variante* wurde kürzlich mitgeteilt (Abb. 2.15); [235] sie muss vom terminalen Tubulus-Adenokarzinom der nasalen seromukösen Drüsen unterschieden werden. [139]

### Low-grade-Adenokarzinome vom Speicheldrüsentyp

Das *mukoepidermoide Karzinom*, das *polymorphe low-grade-Adenokarzinom* (Abb. 216a–b) und das *Azinuszellkarzinom* entstehen nur selten aus den *seromukösen Drüsen der sinusalen Schleimhaut*. [43, 110, 150, 191, 201, 240]. Die meisten Mukoepidermoidkarzinome des sinusalen Traktes gehören dem low-grade-Typ an. Manche großzelligen onkozytären Tumoren des sinusalen Traktes können sich lokal aggressiv verhalten und werden besser als low-grade-Adenokarzinome klassifiziert. [55, 103, 110] Alle diese Tumoren werden im Kapitel über die Speicheldrüsen im Einzelnen abgehandelt. Ihre hauptsächliche *Differenzialdiagnose* sind andere Adenokarzinome vom Speicheldrüsen- oder Nicht-Speicheldrüsen-Typ.



**Abb. 2.16a** Polymorphes low-grade-Adenokarzinom: CT-Bild einer ungleichförmigen nodulären Läsion, die das vordere Nasenseptum zerstört (freundlicherweise überlassen von Prof. Dr. J. Traserria, Barcelona, Spanien)



**Abb. 2.16b** Polymorphes low-grade-Adenokarzinom: bunte glanduläre Anordnung von Tubuli mit blassen Zellen unterhalb des respiratorischen Epithels

## Sinunasale maligne Lymphome

**Epidemiologie.** Maligne Lymphome der sinunasalen Region stellen *etwa 6% aller sinunasalen malignen Tumoren*. [134] In unserer Serie aus Barcelona sind sie für 9,5% verantwortlich (Tabelle 2.1). In den *westlichen Ländern* gehören ungefähr 50% der sinunasalen Lymphome dem B-Zell-Typ an, während die übrigen 50% zumeist der NK/T-Zell-Linie entsprechen. [38] Andere Berichte weisen auf variablere Quoten hin. [3, 72, 77, 85] Umgekehrt fallen in *orientalischen Ländern* die meisten primären Lymphome der Nasenhöhle und des Nasopharynx in die NK/T-Zell-Linie. [49, 50, 52, 92, 234]

**Morphologie. Sinunasale B-Zell-Lymphome** bestehen *mikroskopisch* im Allgemeinen aus einer diffusen Proliferation großer lymphoider Zellen oder aus einem diffusen Mischbild kleiner und großer Zellen. Sie infiltrieren und verbreitern das *subepitheliale Weichteilgewebe*, und können auf den darunter liegenden *Knochen übergreifen*. Den sinunasalen B-Zell-Lymphomen fehlen eine Epitheliotropie, ein polymorphes Zellinfiltrat, die Angiozentrität, prominente Nekrosen und eine Fibrose.

*Immunhistochemisch* sind sie gewöhnlich positiv für B-Zell-Marker (*CD20* und *CD79a*) und negativ für NK/T-Zell-Marker. Eine *kappa-Leichtkettenrestriktion* wird öfter beobachtet als eine *lambda-Restriktion*. EBV-Marker sind oft negativ. *Standardtherapie* ist die Radio- und Chemotherapie fortgeschrittener Tumoren. [214]

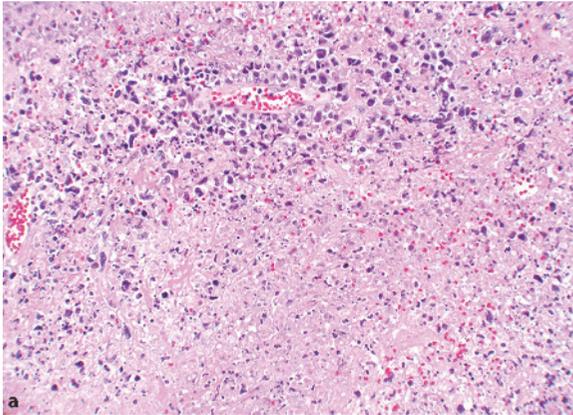
**Sinunasale NK/T-Zell-Lymphome** wurden in den letzten Jahrzehnten u. a. mit Namen wie „*lethal midline granuloma*“ (= *Granuloma gangraenescens nasi*), „*polymorphe Retikulose*“ und „*angiozentrisches T-Zell-Lymphom*“ belegt. Bis vor kurzem wurden die sinunasalen

Lymphome vom Nicht-B-Zell-Typ als andere Formen der T-Zell-Lymphome – häufig mit *angiozentrischem Wachstum* – angesehen. Die Patienten können sich entweder mit einem obstruktiven Tumor oder mit destruktiven Läsionen in der Mittellinie des Gesichts präsentieren. *Histologisch* sieht man häufig ein *angiozentrisches* und *angiodestructives Infiltrat* mit ausgedehnter Nekrose (Abb. 2.17a). Beim NK/T-Zell-Lymphom können die Zellen klein, mittelgroß, groß oder anaplastisch sein, und sie können eine auffallende Beimischung von *Entzündungszellen* aufweisen. Das bedeckende Epithel kann *pseudoepitheliomatös-hyperplastisch* sein. [49]

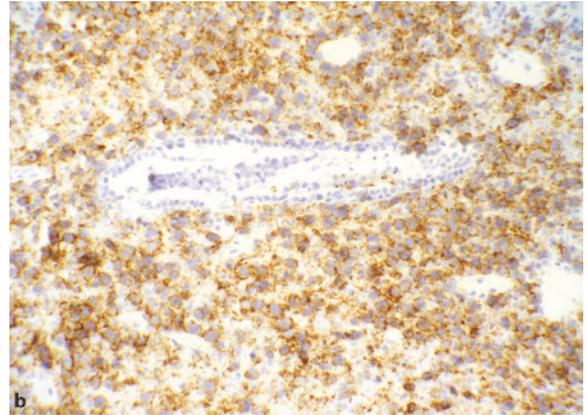
*Immunhistologisch* sind NK/T-Zell-Lymphome immer *EBV-positiv*. Der häufigste Immunphänotyp ist *CD2+*, *CD56+* (Abb. 2.17b), *Oberflächen CD3-* und *zytoplasmatisches C3epsilon+*. Die meisten Fälle sind auch positiv für zytotoxische Granula-assoziierte Proteine (*granzyme B*, *TIA-1* und *Perforin*). Andere T- und NK-Zell-assoziierte Marker sind gewöhnlich negativ. Sinunasale Lymphome, die *CD3epsilon+*, *CD56-*, *zytotoxisches Molekül+* und *EBV+* sind, werden ebenfalls in die NK/T-Kategorie eingeordnet. Die häufigste *zytogenetische Anomalie*, die beim NK/T-Zell-Lymphom gefunden wird, ist die *6q-22-23 Deletion*. [234]

Die *Prognose* der *nasalen NK/T-Zell-Lymphome* ist unterschiedlich. Manche Patienten sprechen gut auf die Therapie an, während andere trotz aggressiver Therapie der Krankheit erliegen. [52]

**Differenzialdiagnose.** Sinunasale maligne Lymphome der B- oder T-Zellen erfordern eine sorgfältige *Differenzialdiagnose* gegenüber *anderen klein- und rundzelligen Tumoren* (Tabelle 2.2) und dem *extramedullären Plasmozytom* [6, 46] sowie gegenüber *extramedullären Tumoren* aus *myeloischen* oder *lymphatischen Blasten*. [133]



**Abb. 2.17a** Sinusales NK/T-Zell-Lymphom: angiozentrisches Infiltrat atypischer Lymphozyten mit ausgedehnten Nekrosebezirken



**Abb. 2.17b** Sinusales NK/T-Zell-Lymphom: stark positive CD56-Immunreaktion

### Extramedulläres Plasmozytom

#### ICD-O: 9731/3

Das Plasmozytom des sinusalen Trakts imponiert als *diffuse Infiltration der Schleimhaut durch reife Plasmazellen*; gelegentlich sind die Tumorzellen *weniger gut differenziert*, und die Diagnose allein auf histologischer Grundlage kann dann schwierig sein. [2, 6, 46, 186] Hier sind die *immunhistochemischen Färbungen* für CD138 und für die kappa- und lambda-Ketten hilfreich. Zum *Ausschluss einer disseminierten Erkrankung* ist eine Ganzkörperuntersuchung des Patienten erforderlich.

### Fibrosarkom

#### ICD-O: 8810/3

Das Fibrosarkom des sinusalen Trakts weist ein *breites Altersspektrum* auf. Am häufigsten erzeugt es eine Obstruktion oder Epistaxis. Das *histologische Bild* entspricht einer Spindelzell-Läsion mit Faszikeln oder Bündeln neoplastischer Zellen, die sich in verschiedenen Winkeln überschneiden, so dass manchmal ein *Fischgrätenmuster* entsteht. Die meisten sinusalen Fibrosarkome zeigen das Bild eines low-grade-Tumors mit mäßigem Zellgehalt und einer niedrigen Mitoserate. [111] In Übereinstimmung hiermit ist das Verhalten zwar häufig durch wiederholte *Lokalrezidive* charakterisiert, *Fernmetastasen* sind jedoch selten. Die *Differenzialdiagnose* umfasst die *Desmoidfibromatose*, das *Leiomyosarkom*, *Nervenscheidentumoren*, das *Spindelzellkarzinom* und maligne *Melanom*.

### Malignes fibröses Histiozytom

#### ICD-O: 8830/3

Das maligne fibröse Histiozytom ist ein *high-grade-Sarkom des Erwachsenenalters*. *Histologisch* besteht es aus einer Proliferation von Spindelzellen, die in einem storiformen Muster angeordnet und von atypischen pleomorphen, oft vielkernigen Riesenzellen durchsetzt sind. Im sinusalen Trakt imponiert es als eine *hochaggressive und destruierende Läsion* mit Knocheninvasion und Ausbreitung auf angrenzende Strukturen. [202] Bevor die Diagnose eines malignen fibrösen Histiozytoms gestellt wird, müssen andere pleomorphe maligne Tumoren wie das *Leiomyosarkom*, *Osteosarkom* und *sarkomatoide Karzinom* mittels immunhistochemischer oder elektronenmikroskopischer Untersuchungen ausgeschlossen werden.

### Leiomyosarkom

#### ICD-O: 8890/3

Das Leiomyosarkom des sinusalen Trakts ist ein *extrem seltener Tumor*, der ein identisches histologisches Bild und Immunprofil wie sein Pendant in den Weichteilen aufweist. [91] Wenn der Tumor auf die *Nasenhöhle* begrenzt ist, ist die *Prognose gut*; nach Kuruvilla et al. [144] kann das sinusale Leiomyosarkom als ein *lokal aggressiver Tumor mit begrenztem metastatischem Potenzial* betrachtet werden, der allein *operativ behandelt* werden sollte. Die Unterscheidung von einem sinusalen Leiomyom stützt sich auf die Mitoseaktivität und die Zelltypen.

## Rhabdomyosarkom

### ICD-O: 8900/3

Das Rhabdomyosarkom ist der *häufigste sinu- nasale maligne Tumor des Kindesalters*, wird aber auch bei Erwachsenen beobachtet. [37, 116] Die häufigsten *histologischen Subtypen* sind das *embryonale* und das *alveoläre Rhabdomyosarkom*. [37] Die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate beträgt ungefähr 40%; das Erwachsenenalter und der alveoläre Subtyp sind ungünstige *Prognosefaktoren*. Die *Behandlung* umfasst eine Kombination von Strahlen- und Chemotherapie; die chirurgische Resektion ist für den Residualtumor reserviert. Häufig findet man eine *Halsinfiltration* und eine Beteiligung der Hals-Lymphknoten.

## Maligner peripherer Nervenscheidentumor

### ICD-O: 9560/3

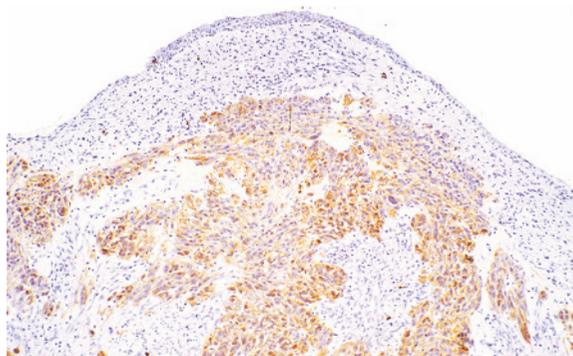
Der maligne periphere Nervenscheidentumor (MPNST) des sinu- nasalen Trakts ist ein *sehr seltener* Tumor, [164] der wahrscheinlich wegen des Mangels an reproduzierbaren histologischen Kriterien und wegen der Tendenz dieser Tumoren, bei den üblichen immunhistochemischen Markern einer Nervenscheidendifferenzierung negativ zu reagieren, *nur selten erkannt* wird. Nur in einigen Fällen kann die Diagnose auf die *Identifikation eines präexistierenden Neurofibroms* gestützt werden.

*Histologisch* ist das MPNST eine *Spindelzellproliferation* mit mäßigem bis hohem Zellgehalt, variabler Mitoseaktivität und Nekrosebezirken. Eine aus *epitheloiden Zellen* bestehende Variante wurde in den Nasennebenhöhlen beschrieben (Abb. 2.18). [76] Einige Tumoren können morphologische und histochemische Züge einer *Skelettmuskel-Differenzierung* aufweisen und werden als „*maligner Triton-Tumor*“ bezeichnet. [138]

## Sinu- nasales Teratokarzinom

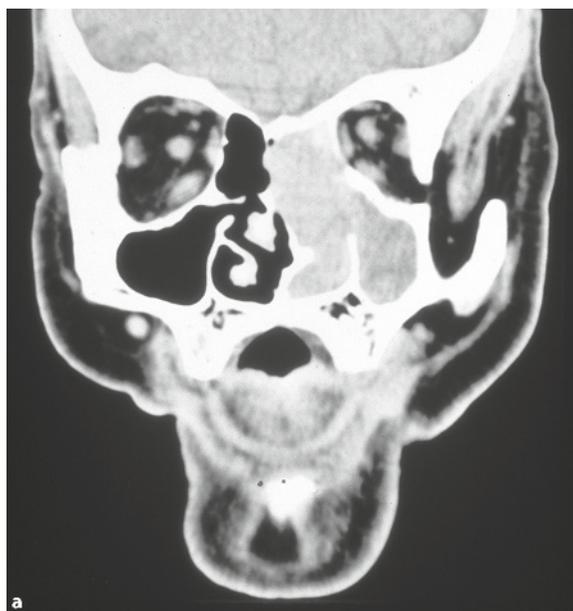
### ICD-O: 8980/3

**Definition. Epidemiologie.** Der Terminus „Teratokarzinom“ bezeichnet eine ungewöhnliche Entität, in der ein maligner sinu- nasaler *teratomatöser Tumor* gleichzeitig Züge eines *Karzinoms* aufweist. [112] An diesem Tumor erkranken *ausschließlich Erwachsene* (Altersbereich 18–79 Jahre, Mittel: 60 Jahre). [64, 75, 112, 156, 196, 228] Das *männliche Geschlecht* herrscht vor. Die *Symptome* Nasenobstruktion und Epistaxis sind unspezifisch, hervorgerufen durch eine Raumforderung in der Nasenhöhle (Abb. 2.19a). [112]

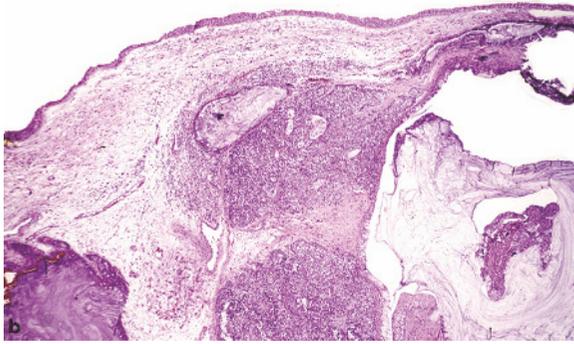


**Abb. 2.18** Sinu- nasales malignes epitheloides Neurofibrom (Schwannom): ausgeprägte S-100-Protein-Positivität in einem großzelligen malignen Tumor, der ein amelanotisches Melanom imitiert

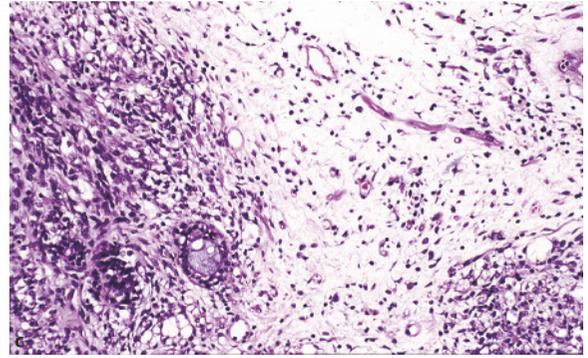
**Morphologie.** *Histologisch* enthält das sinu- nasale Teratokarzinom (SNTCS) eine Vielzahl von Zelltypen wechselnden Reifegrades (Abb. 2.19b). Die *epitheliale Komponente* umfasst verhornendes Plattenepithel, Flimmerepithel und glanduläre Strukturen, die von kubischen oder zylindrischen Zellen einschließlich schleimbildender Zellen ausgekleidet werden. Häufig finden sich Ansammlungen unreifer epithelialer Zellen, von denen einige Glykogen oder Muzin enthalten. Ein an die Fetalzeit erinnerndes hellzelliges Plattenepithel ist ein häufiger Befund und nach Ansicht einiger Autoren



**Abb. 2.19a** Teratokarzinom: CT-Bild mit massiver destruierender Infiltration der Nasenhöhle und Kieferhöhle links (freundlicherweise überlassen von Prof. Dr. J. Traserra, Barcelona, Spanien)



**Abb. 2.19b** Teratocarcinosarkom: schleimgefüllte zystische Räume werden teilweise durch benignes Zylinderepithel ausgekleidet und von unreifem blastomatösen Gewebe umgeben



**Abb. 2.19c** Teratocarcinosarkom: unten links: unreife Drüsen, umgeben von blastomatösen Elementen; oben rechts und Mitte: Vorkommen unreifer quergestreifter Muskelzellen

sehr bedeutsam für die Diagnose. [112] *Neuroepitheliale Elemente* mit Rosetten und neuroblastom-ähnlichen Bezirken sind in den meisten Fällen vorhanden. Diese epithelialen und neuroepithelialen Elemente kommen in enger Beziehung zueinander und zu *mesenchymalen Elementen* vor, unter denen unreife Zellen mit ovalen oder elongierten Kernen am meisten hervortreten. Die *mesenchymalen Zellen* können eine Differenzierung zu quergestreifter Skelettmuskulatur zeigen (Abb. 2.19c). Herde von Knorpelgewebe, glattem Muskelgewebe, Fett und fibrovaskulärem Gewebe können ebenfalls vorkommen. Obgleich Bezirke mit einer Vielzahl *reifer* Gewebe häufig vertreten sind, finden sich auch *undifferenzierte* Bezirke, in denen sowohl die epithelialen als auch die mesenchymalen Elemente *vermehrt Mitosen* und *zytologische Malignitätskriterien* aufweisen. [75]

**Differenzialdiagnose.** Um die korrekte Diagnose eines SNTCS zu stellen, muss die benötigte Probe umfassend und gründlich aufgearbeitet werden. Ungenügende Aufarbeitung kann zur *Fehldiagnose* eines Ästhesioneuroblastoms, Plattenepithelkarzinoms, undifferenzierten Karzinoms, Adenokarzinoms, malignen Kraniopharyngeoms, malignen Mischtumors vom Speicheldrüsentyp, mukoepidermoiden Karzinoms, adenosquamösen Karzinoms und anderer Tumoren führen. [105]

**Histogenese.** Im Gegensatz zu malignen Keimdrüsen-teratomen, die häufig bei jüngeren Patienten vorkommen, enthält das sinunasale Teratocarcinosarkom keine Strukturen eines *embryonalen Karzinoms*, *Choriokarzinoms* oder *Seminoms*, wie sie in vielen Keimzelltumoren beobachtet werden. Dies macht eine *Herkunft der SNTCS aus Keimzellen unwahrscheinlich*. [112] Die *Histogenese* des sinunasalen Teratocarcinosarkoms ist *strittig*. Das Vorkommen von neuralem Gewebe in diesen Tumoren lässt daran denken, dass die Herkunft des

Tumors in irgendeiner Form mit der *Riechschleimhaut* oder alternativ in irgendeiner Form mit der *sinunasalen Schleimhaut als Ganzes* in Verbindung stehen könnte, weil auch die Riechschleimhaut aus dieser hervorgeht. [112]

**Prognose.** Die Histogenese der SNTCS sind *lokal aggressive Tumoren* mit rascher Invasion der Weichteilgewebe und Knochen sowie regionären *Lymphknoten* und *Fernmetastasen*, z. B. in die Lunge. Die durchschnittliche *Überlebenszeit* der SNTCS beträgt 1,7 Jahre. 60% der Patienten überleben nicht das dritte Jahr. Die *Behandlung* der SNTCS ist umstritten, aber ein aggressiver Beginn mit einer Kombination von chirurgischer *Resektion*, *Strahlen-* und *Chemotherapie* wird gewöhnlich empfohlen. [112]

## Literatur

1. Abdel-Latif SM, Baheeg SS, Aglan YI, Babin RW, Giltman LI (1987) Chronic atrophic rhinitis with fetor (ozena): a histopathologic treatise. *Rhinology* 25:117–120
2. Abemayor E, Canalis RF, Greenberg P, Wortham DG, Rowland JP, Sun NC (1988) Plasma cell tumors of the head and neck. *J Otolaryngol* 17:376–381
3. Abbondanzo SL, Wenig BM (1995) Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. A clinicopathologic and immunophenotypic study of 124 cases *Cancer* 75:1281–1291
4. Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, Macbeth RG (1968) Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. *Br Med J* 2:587–596
5. Acheson ED, Cowdell RH, Jolles B (1970) Nasal cancer in the Northhamptonshire boot and shoe industry. *Br Med J* 1:385–393

6. Aguilera NS, Kapadia SB, Nalesnik MA, Swerdlow SH (1995) Extramedullary plasmacytoma of the head and neck: use of paraffin sections to assess clonality with *in situ* hybridization, growth fraction, and the presence of Epstein-Barr virus. *Mod Pathol* 8:503–508
7. Aktas D, Yetiser S, Gerek M, Kurnaz A, Can C, Kahramanyol M (1998) Antrochoanal polyps: analysis of 16 cases. *Rhinology* 36:81–85
8. Alobid I, Alos L, Blanch JL, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J (2003) Solitary fibrous tumour of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol* 123:71–74
9. Alos L, Cardesa A, Bombi JA, Mallofré C, Cuchi A, Trasserra J (1996) Myoepithelial tumours of salivary glands: A clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural and flow-cytometric study. *Sem Diag Pathol* 13:138–147
10. Alos L, Castillo M, Nadal A, Caballero M, Mallofré C, Palacin A, Cardesa A (2004) Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. *Histopathology* 44, 1–10
11. Anon JB (2003) Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 5 (Suppl 1):25–33
12. Apple D, Kreines K (1982) Case report. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH production by a nasal paraganglioma. *Am J Med Sci* 283:32–35
13. Argani P, Perez-Ordóñez B, Xiao H, Caruana SM, Huvos AG, Ladanyi M (1998) Olfactory neuroblastoma is not related to the Ewing family of tumours. Absence of EWS/FLI1 gene fusion and MIC2 expression. *Am J Surg Pathol* 22:391–398
14. Bailey BJ, Barton S (1975) Olfactory neuroblastoma Management and prognosis. *Arch Otolaryngol* 101:1–5
15. Banerjee AK, Sharma BS, Vashista RK, Kak VK (1992) Intracranial olfactory neuroblastoma: evidence for olfactory epithelial origin. *J Clin Pathol* 45:299–302
16. Banks ER, Friener HF, Mills SE et al. (1992) Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 16:939–946
17. Barnes L (1986) Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 10:192–202
18. Barnes L, Bedetti C (1984) Oncocytic Schneiderian papilloma: a reappraisal of cylindrical cell papilloma of the sinonasal tract. *Hum Pathol* 15:344–351
19. Batra K, Chaudhary N, Motwani G, Rai AK (2002) An unusual case of primary nasal tuberculosis with epistaxis and epilepsy. *Ear Nose Throat J* 81:842–844
20. Batsakis JG (1970) Mucous gland tumors of the nose and paranasal sinuses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 79:557–562
21. Batsakis JG, el-Naggar AK (1992) Rhinoscleroma and rhinosporidiosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:879–882
22. Batsakis JG, el-Naggar AK (1996) Cystic fibrosis and the sinonasal tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:329–330
23. Batsakis JG, Holtz F, Sueper RH (1963) Adenocarcinoma of the nasal and paranasal cavities. *Arch Otolaryngol* 77:625–633
24. Batsakis JG, Mackay B, Ordóñez NG (1984) Enteric-type adenocarcinoma of the nasal cavity. An electron microscopic and immunocytochemical study. *Cancer* 54:855–860
25. Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, Rice DH (1982) The pathology of head and neck tumors: Mucosal melanomas. *Head Neck Surg* 4:404–418
26. Beatty CW, Pearson BW, Kern EB (1982) Carcinoma of the nasal septum: experience with 85 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 90:90–94
27. Begin LR, Rochon L, Frenkel S (1991) Spindle cell myoepithelioma of the nasal cavity. *Am J Surg Pathol* 15:184–190
28. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, Lanza DC, Marple BF, Osguthorpe JD, Stankiewicz JA, Anon J, Denneny J, Emanuel I, Levine H (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129:S1–32
29. Berthelsen A, Andersen AP, Jensen S, Hansen HA (1984) Melanomas of the mucosa in the oral cavity and the upper respiratory passages. *Cancer* 54:907–912
30. Bosch A, Vallecillo L, Frias Z (1976) Cancer of the nasal cavity. *Cancer* 37:1458–1463
31. Brandwein M (2002) Renal cell-like carcinoma of the sinonasal tract. XXIV International Congress of the International Academy of Pathology. Amsterdam. The Netherlands 2002. Slide Seminar 9, „Unusual Head and Neck Lesions“. Case 6
32. Brandwein MS, Rothstein A, Lawson W, Bodian C, Urken ML (1997) Sinonasal melanoma. A clinicopathologic study of 25 cases and literature meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:290–296
33. Brarsman FA (1980) The median nasal sinus and dermoid cyst. *Arch Otorhinolaryngol* 226:107–113
34. Brook I, Frazier EH (2004) Microbiology of recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 114:129–131
35. Buchwald C, Franzmann MB, Jacobsen GK, Lindeberg H (1995) Human papillomavirus (HPV) in sinonasal papillomas: a study of 78 cases using *in situ* hybridization and the polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 105:66–71
36. Buob D, Wacrenier A, Chevalier D, Aubert S, Quinchon JF, Gosselin B, Leroy X (2003) Schwannoma of the sinonasal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 5 cases. *Arch Pathol Lab Med* 127:1196–1199
37. Callender TA, Weber RS, Janjan N, Benjamin R, Zaher M, Wolf P, el-Naggar A (1995) Rhabdomyosarcoma of the nose and paranasal sinuses in adults and children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112:252–257
38. Campo E, Cardesa A, Alos L, Palacin A, Cobarro J, Trasserra J, Montserrat E (1991) Non-Hodgkin's Lymphomas of Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. An Immunohistochemical Study. *Am J Clin Pathol* 96:184–190

39. Cardesa A (1998) Peripheral primitive neuroectodermal tumour, left maxillary sinus. XXII International Congress of the International Academy of Pathology. Nice. France 1998. Slide Seminar 18, „Head and Neck Pathology“. Case 12
40. Cardesa A (1998) Sinonasal salivary duct carcinoma metastatic to right cervical lymphnodes. XXII International Congress of the International Academy of Pathology. Nice. France 1998. Slide Seminar 18, „Head and Neck Pathology“. Case 6
41. Cardesa A, Alos L (2002) Special Tumours of the Head and Neck Region: Characterization of Undifferentiated Sinonasal Tumours. *Histopathology* 41 (Suppl 2):473–477
42. Cardesa A, Alos LL, Bombi JA, Palacin A, Traserra J (1991) Relative frequency and diagnoses of sinonasal malignant melanoma (SNMM). *Lab Invest* 64:63A
43. Cardesa A, Bombi JA, Alos L (1993) The classification of tumours of the minor salivary glands. *Arquivos de Patologia. Univ. Coimbra, Portugal* 25:75–85
44. Cardesa A, Pour P, Haas H, Althoff J, Mohr U (1976) Histogenesis of tumors from the nasal cavities induced by diethylnitrosamine. *Cancer* 37:346–355
45. Carney ME, O'Reilly RC, Sholevar B et al. (1995) Expression of the human Achaete-scute 1 gene in olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) *J Neurooncology* 26:35–43
46. Castro EB, Lewis JS, Strong EW (1973) Plasmacytoma of paranasal sinuses and nasal cavity. *Arch Otolaryngol* 97:326–329
47. Cecchi F, Buiatti E, Kriebel D, Nastasi L, Santucci M (1980) Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses in shoemakers and woodworkers in the province of Florence, Italy (1963–77). *Br J Ind Med* 37:222–225
48. Cerilli LA, Holst VA, Brandwein MS, Stoler MH, Mills SE (2001) Sinonasal undifferentiated carcinoma. Immunohistochemical profile and lack of EBV association. *Am J Surg Pathol* 25:156–163
49. Chan JK (1998) Natural killer cell neoplasms. *Anat Pathol* 3:77–145
50. Chan JK, Ng CS, Lau WH, Lo ST (1987) Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 11:418–429
51. Chaudry MR, Aktar S, Kim DS (1994) Neuroendocrine carcinoma of the ethmoid sinus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 251:461–463
52. Cheung MM, Chan JK, Lau WH et al. (1998) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 16:70–77
53. Choi HS, Anderson PJ (1986) Olfactory neuroblastoma: an immuno-electron microscopic study of S-100 protein-positive cell. *J Neuropathol Exp Neurol* 45:576–587
54. Christensen WN, Smith RL (1986) Schneiderian papillomas: a clinicopathologic study of 67 cases. *Hum Pathol* 17: 393–400
55. Cohen MA, Batsakis JG (1968) Oncocytic tumors ( oncocytomas) of minor salivary glands. *Arch Otolaryngol* 88: 97–99
56. Compagno J, Wong RT (1977) Intranasal mixed tumours (pleomorphic adenomas). A clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Clin Pathol* 68:213–218
57. Coup AJ, Hopper IP (1980) Granulomatous lesions in nasal biopsies. *Histopathology* 4:293–308.
58. Cove H (1994) Melanosis, melanocytic hyperplasia, and primary malignant melanoma of the nasal cavity. *Cancer* 44:1424–1433
59. Cunningham MJ, Brantley S, Barnes L, Schramm VL (1987) Oncocytic Schneiderian papilloma in a young adult: a rare diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 97:47–51
60. Da-Quan M, Guang-Yan Y (1987) Tumours of the minor salivary glands. A clinicopathologic study of 243 cases. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 103:325–331
61. Davis JM, Weber AL (1980) Pituitary adenoma presenting as a sphenoid sinus lesion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89:883–884
62. Delgado R, Klimstra D, Albores-Saavedra J (1996) Low grade salivary duct carcinoma. A distinctive variant with low grade histology and a predominant intraductal growth pattern. *Cancer* 78:958–967
63. Denoyelle F, Ducroz V, Roger G, Garabedian EN (1997) Nasal dermoid sinus cysts in children. *Laryngoscope* 107:795–800
64. Devgan BK, Devgan M, Gross CW (1978) Teratocarcinoma of the ethmoid sinus: review of literature plus a new case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 86:689–695
65. Drier JK, Swanson PE, Cherwitz DL, Wick MR (1987) S-100 protein immunoreactivity in poorly differentiated carcinomas. Immunohistochemical comparison with malignant melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 111:447–452
66. Dunand VA, Hammer SM, Rossi R, Poulin M, Albrecht MA, Doweiko JP, DeGirolami PC, Coakley E, Piessens E, Wanke CA (1997) Parasitic sinusitis and otitis in patients infected with human immunodeficiency virus: report of five cases and review. *Clin Infect Dis* 25:267–272
67. Dykewicz MS (2003) 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 111:S520–529
68. Eden BV, Debo RF, Lerner JM et al. (1994) Esthesioneuroblastoma. Long term outcome and patterns of failure- the University of Virginia experience. *Cancer* 73:2556–2562
69. El-Barbary AE-S, Yassin A, Fouad H, Shennawy ME (1976) Histopathological and histochemical studies in atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol* 84:1103–1111
- 69a. El-Mofly SK, Lu DW (2005) Prevalence of high risk human papillomavirus DNA in non-keratinising (cylindrical cell) carcinoma of the sinonasal tract. A distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Ann J Surg Pathol* 29:1367–1372
70. Elkon D, Hightower SI, Lim ML, Cantrell RW, Constable WC (1979) Esthesioneuroblastoma. *Cancer* 44:1087–1094

71. Fang SY, Shen CL (1998) Neuropeptide innervation and neuroendocrine cells in allergic rhinitis and chronic hypertrophic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 28:228–232
72. Fellbaum C, Hansmann ML, Lennert K (1989) Malignant lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Virchows Archiv [A]* 414:399–405
73. Ferguson BJ (2000) Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 33:349–365
74. Fernandez PL, Cardesa A, Alos L (1995) Malignant melanoma of the sinonasal tract. *Check Sample. APII. Am Society of Clin Pathol* 19:45–58
75. Fernandez PL, Cardesa A, Alos L, Pinto J, Traserra J (1995) Sinonasal teratocarcinosarcoma: an unusual neoplasm. *Path Res Pract* 191:166–171
76. Fernandez PL, Cardesa A, Bombi JA, Palacin A, Traserra J (1993) Malignant sinonasal epithelioid schwannoma. *Virchows Arch* 423:401–405
77. Ferry JA, Sklar J, Zukerberg RL, Harris NL (1991) Nasal lymphoma. A clinicopathologic study with immunophenotypic and genotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 15:268–279
78. Franchi A, Gallo O, Santucci M (1999) Clinical relevance of the histological classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinomas. *Hum Pathol* 30:1140–1145
79. Franchi A, Massi D, Palomba A, Biancalani M, Santucci M (2004) CDX-2, cytokeratin 7 and cytokeratin 20 immunohistochemical expression in the differential diagnosis of primary adenocarcinomas of the sinonasal tract. *Virchows Arch: in press*
80. Franchi A, Moroni M, Massi D, Paglierani M, Santucci M (2002) Sinonasal undifferentiated carcinoma, nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma, and keratinizing and nonkeratinizing squamous cell carcinoma express different cytokeratin patterns. *Am J Surg Pathol* 26:1597–1604
81. Franquemont DW, Fechner RE, Mills SE (1991) Histologic classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 15:368–375
82. Franquemont DW, Mills SE (1991) Sinonasal malignant melanoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 14 cases. *Am J Clin Pathol* 96:689–697
83. Freedman HM, DeSanto LW, Devine KD, Weiland LH (1973) Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol* 97:322–325
84. Friedmann I, Osborn DA (1982) Carcinoma of the surface epithelium (including ameloblastoma). In: *Pathology of Granulomas and Neoplasms of the Nose and Paranasal Sinuses*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 118–132
85. Frierson HF Jr, Innes DJ Jr, Mills SE, Wick M (1989) Immunophenotypic analysis of sinonasal non-Hodgkin's lymphomas. *Human Pathol* 20:636–642
86. Frierson HF, Mills SE, Fechner RE, Taxy JB, Levine PA (1986) Sinonasal undifferentiated carcinoma. An aggressive neoplasm derived from Schneiderian epithelium and distinct from olfactory neuroblastoma. *Am J Surg Pathol* 10:771–779
87. Frierson HF Jr, Ross GW, Mills SE, Frankfurter A (1990) Olfactory neuroblastoma. Additional immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol* 94:547–553
88. Frodel JL, Larrabee WF, Rasis J (1989) The nasal dermoid. *Head Neck Surg* 101:392–396
89. Fu YS, Hoover L, Franklin M, Cheng L, Stoler MH (1992) Human papillomavirus identified by nucleic acid hybridization in concomitant nasal and genital papillomas. *Laryngoscope* 102:1014–1019
90. Fu YS, Perzin KH (1974) Non-epithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx: a clinicopathologic study. I. General features and vascular tumors. *Cancer* 33:1275–1288
91. Fu YS, Perzin KH (1975) Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx: a clinicopathologic study. IV. Smooth muscle tumors (leiomyoma, leiomyosarcoma) *Cancer* 35:1300–1308
92. Gaal K, Sun NCJ, Hernandez AM, Arber DA (2000) Sinonasal NK/T-cell Lymphomas in the United States. *Am J Surg Pathol* 24:1511–1517
93. Gadeberg CC, Hjelm-Hansen M, Sögaard H et al. (1984) Malignant tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. A series of 180 patients. *Acta Radiol Oncol* 23:181–187
94. Gerughty RM, Hennigar GR, Brown FM (1984) Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities. A clinicopathologic survey of ten cases. *Cancer* 22:1140–1155
95. Ghamrawi KAE, Glennie JM (1974) The value of radiotherapy in the management of malignant melanoma of the nasal cavity. *J Laryngol Otol* 88:71–75
96. Gnepp DR, Henley J, Weiss S, Heffner D (1996) Desmoid fibromatosis of the sinonasal tract and nasopharynx. A clinicopathologic study of 25 cases. *Cancer* 78:2572–2579
97. Goren AD, Harley N, Eisenbud L, Levin S, Cohen N (1980) Clinical and radiobiologic features of Thorotrast-induced carcinoma of the maxillary sinus. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 49:237–242
98. Gosavi DK, Moidekar AT (1978) Chemodectoma of the nose and sphenoid sinus. *J Laryngol Otol* 92:813–816
99. Goulesbrough DR, Martin-Hirsch DP, Lannigan F (1992) Intranasal malignant melanoma arising in an inverted papilloma. *Histopathology* 20:523–526
100. Guarisco JL, Butcher RB (1990) Congenital cystic teratoma of the maxillary sinus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 103:1035–1038
101. Gupta A, Seiden AM (2003) Nasal leprosy: case study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129:608–610
102. Hadfield EH, Macbeth RG (1971) Adenocarcinoma of ethmoids in furniture workers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80:699–703
103. Handler SD, Ward PH (1979) Oncocytoma of the maxillary sinus. *Laryngoscope* 69:372–376
104. Hanna GS, Ali MH (1987) Verrucous carcinoma of the nasal septum. *J Laryngol Otol* 101:184–187

105. Harbo G, Grau C, Bundgaard T, Overgaard M, Elbrond O, Sogaard H, Overgaard J (1997) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinico-pathological study of 277 patients. *Acta Oncol* 36:45–50
106. Hardy G (1957) The choanal polyp. *Ann Otol Laryngol Rhinol* 66:306–326
107. Harrison DFN (1976) Malignant melanomata arising in the nasal mucous membrane. *J Laryngol Otol* 90:993–1005
108. Hasegawa SL, Mentzel T, Fletcher CD (1997) Schwannomas of the sinonasal tract and nasopharynx. *Mod Pathol* 10:777–784
109. Heffner DK (1983) Problems in pediatric otorhinolaryngic pathology. I. Sinonasal and nasopharyngeal tumors and masses with myxoid features. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 5:77–91
110. Heffner DK (1991) Sinonasal and laryngeal salivary gland lesions. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR (eds) *Surgical pathology of salivary glands*. WB Saunders, Philadelphia, pp 544–559
111. Heffner DK, Gnepp DR (1992) Sinonasal fibrosarcomas, malignant schwannomas, and „Triton“ tumors. A clinico-pathologic study of 67 cases. *Cancer* 70:1089–1101
112. Heffner DK, Hyams VJ (1984) Teratocarcinosarcoma (malignant teratoma?) of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 53:2140–215
113. Heffner DK, Hyams VJ, Hauck KW, Lingeman C (1982) Low-grade adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 50:312–322
114. Helliwell TR, Yeoh LH, Stell PM (1986) Anaplastic carcinoma of the nose and paranasal sinuses. Light microscopy, immunohistochemistry, and clinical correlation. *Cancer* 58:2038–2045
115. Hellquist HB (1996) Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy Asthma Proc* 17:237–242
116. Herrmann BW, Sotelo-Avila C, Eisenbeis JF (2003) Pediatric sinonasal rhabdomyosarcoma: three cases and a review of the literature. *Am J Otolaryngol* 24:174–180
117. Hillstrom RP, Zarbo RJ, Jacobs JR (1990) Nerve sheath tumors of the paranasal sinuses: electron microscopy and histopathologic diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 102:257–263
118. Ho KL (1980) Primary meningioma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 46:1442–1447
119. Huang HY, Antonescu CR (2003) Sinonasal smooth muscle cell tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 12 cases with emphasis on the low-grade end of the spectrum. *Arch Pathol Lab Med* 127:297–304
120. Hwang HC, Mills SE, Patterson K, Gown AM (1998) Expression of androgen receptors in nasopharyngeal angiofibroma: an immunohistochemical study of 24 cases. *Mod Pathol* 11:1122–1126
121. Hyams VJ (1971) Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathologic study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80:192–206
122. Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L (1988) Tumors of the upper respiratory tract and ear. *Atlas of Tumor Pathology, 2<sup>nd</sup> series. Fascicle 25*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.
123. Imbus HR, Dyson WL (1987) A review of nasal cancer in furniture manufacturing and woodworking in North Carolina, the United States, and other countries. *J Occup Med* 29:734–740
124. Ironside P, Matthews J (1975) Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses in woodworkers in the state of Victoria, Australia. *Cancer* 36:1115–1124
125. Jacobsson M, Petruson B, Svendsen P, Berthelsen B (1988) Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A report of eighteen cases. *Acta Otolaryngol* 105:132–139
126. Jarvi O (1945) Heterotopic tumors with an intestinal mucous membrane structure in the nasal cavity. *Acta Otolaryngol* 33:471–85
127. Jeng YM, Sung MT, Fang CL, Huang HY, Mao TL, Cheng W, Hsiao CH (2002) Sinonasal undifferentiated carcinoma and nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma. Two clinically, biologically, and histopathologically distinct entities. *Am J Surg Pathol* 26:371–376
128. Judd R, Zaki SR, Coffield LM, Evatt BL (1991) Sinonasal papillomas and human papillomavirus: human papillomavirus 11 detected in fungiform schneiderian papillomas by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 22:550–556
129. Kadish S, Goodman M, Wang CC (1976) Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 37:1571–1576
130. Kagan AR, Nussbaum H, Rao A, Chan P, Gilbert H, Hintz B, Ryoo M, Miles J, Rice D (1981) The management of carcinoma of the nasal vestibule. *Head Neck Surg* 4:125–128
131. Kahn LB. Esthesioneuroblastoma (1974) A light and electron microscopic study. *Hum Pathol* 5:364–371
132. Kameya T, Shimosato Y, Adachi I, Abe K, Ebihara S, Ono I (1980) Neuroendocrine carcinoma of the paranasal sinus. A morphological and endocrinological study. *Cancer* 45:330–339
133. Kapadia SB (1985) Hematologic diseases: malignant lymphomas, leukemias, plasma cell dyscrasias, histiocytosis X, and reactive lymph node lesions. In: Barnes L (ed) *Surgical pathology of the head and neck, vol 2*. Marcel Dekker, New York.
134. Kapadia SB, Barnes L, Deutsch M (1981) Non-Hodgkin's lymphoma of the nose and paranasal sinuses: a study of 17 cases. *Head Neck Surg* 3:490–499
135. Kapadia SB, Barnes L, Pelzman K, Mirani N, Heffner DK, Bedetti C (1993) Carcinoma ex oncocyctic Schneiderian (cylindrical cell) papilloma. *Am J Otolaryngol* 14:332–338
136. Karma P, Rasanen O, Karja J (1977) Nasal gliomas. A review and report of two cases. *Laryngoscope* 87:1169–1179

137. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA (1983) Pathologic findings in allergic aspergillus sinusitis. A newly recognized form of sinusitis. *Am J Surg Pathol* 7:439–443
138. Kim ST, Kim CW, Han GC, Park C, Jang IH, Cha HE, Choi G, Lee HM (2001) Malignant triton tumor of the nasal cavity. *Head Neck* 23:1075–1078
139. Kleinsasser O (1985) Terminal tubulus adenocarcinoma of the nasal seromucous glands. A specific entity. *Arch Otorhinolaryngol* 241:183–193
140. Kleinsasser O, Schroeder HG (1988) Adenocarcinoma of the inner nose after exposure to wood dust. Morphological findings and relationships between histopathology and clinical behavior in 79 cases. *Arch Otorhinolaryngol* 245:1–15
141. Klein-Szanto AJ, Boysen M, Reith A (1987) Keratin and involucrin in preneoplastic and neoplastic lesions. Distribution in the nasal mucosa of nickel workers. *Arch Pathol Lab Med* 111:1057–1061
142. Klintonberg C, Olofsson J, Hellquist H, Sokjer H (1984) Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses. A review of 28 cases with special reference to wood dust exposure. *Cancer* 54:482–488
143. Krespi YP, Kuriloff DB, Aner M (1995) Sarcoidosis of the sinonasal tract: a new staging system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112:221–227
144. Kuruvilla A, Wenig BM, Humphrey DM, Heffner DK (1990) Leiomyosarcoma of the sinonasal tract. A clinicopathologic study of nine cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:1278–1286
145. Kyriakos M (1977) Myospherulosis of the paranasal sinuses, nose and middle ear. A possible iatrogenic disease. *Am J Clin Pathol* 67:118–130
146. Larsson LG, Martensson G (1972) Maxillary antral cancers. *JAMA* 219:342–345
147. Lee BJ, Park HJ, Heo SC (2003) Organized hematoma of the maxillary sinus. *Acta Otolaryngol* 123:869–872
148. Lewis MG, Martin JAM (1967) Malignant melanoma of the nasal cavity in Ugandan Africans: Relationship of ectopic pigmentation. *Cancer* 20:1699–1705
149. Llombart-Bosch A, Terrier-Lacombe J, Peydro-Olaya A, Contesso G (1989) Peripheral neuroectodermal sarcoma of soft tissue (peripheral neuroepithelioma): a pathologic study of ten cases with differential diagnosis regarding other small, round-cell sarcomas. *Hum Pathol* 20:273–280
150. Lloreta J, Serrano S, Corominas JM, Ferrer-Padro E (1995) Polymorphous low-grade adenocarcinoma arising in the nasal cavities with an associated undifferentiated carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 19:365–370
151. Lloreta-Trull J, Mackay B, Troncoso P, Ribalta-Farres T, Smith T, Khorana S (1992) Neuroendocrine tumors of the nasal cavity: an ultrastructural study of 24 cases. *Ultrastruct Pathol* 16:165–175
152. Lloyd RV, Chandler WF, Kovaks K, Ryan N (1986) Ectopic pituitary adenomas with normal anterior pituitary glands. *Am J Surg Pathol* 108:546–552
153. Lohuis PJ, Lipovsky MM, Hoepelman AI, Hordijk GJ, Huizing EH (1997) Leishmania braziliensis presenting as a granulomatous lesion of the nasal septum mucosa. *J Laryngol Otol* 111:973–975
154. Loree TR, Mullins AP, Spellman J, North JH Jr, Hicks WL Jr (1999) Head and Neck mucosal melanoma: a 32-year review. *Ear Nose Throat J* 78:372–375
155. Luce D, Gerin M, Leclerc A, Morcet JF, Brugere J, Goldberg M (1993) Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *Int J Cancer* 53:224–231
156. Luna MA (1995) Critical commentary to „Sino nasal teratocarcinoma“. *Path Res Pract* 191:172
157. Lund V (1982) Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 96:347–355
158. Lund VJ, Milroy CM (1991) Fronto-ethmoidal muco-coeles: a histopathological analysis. *J Laryngol Otol* 105:921–923
159. Macbeth R (1965) Malignant disease of the paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 79:592–612
160. Mackay B, Luna MA, Butler J J (1976) Adult neuroblastoma. Electronmicroscopic observations in nine cases. *Cancer* 37:1334–1351
161. Majumdar B, Kent S (1983) Malignant neoplasms of the nose and paranasal sinuses. A survey of cases treated in a regional centre. *Clin Otolaryngol* 8:97–102
162. Makannavar JH, Chavan SS (2001) Rhinosporidiosis. A clinicopathological study of 34 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 44:17–21
163. Manivel C, Wick MR, Dehner LP (1986) Transitional (cylindric) cell carcinoma with endodermal sinus tumor-like features of the nasopharynx and paranasal sinuses. Clinicopathologic and immunohistochemical study of two cases. *Arch Pathol Lab Med* 110:198–202
164. Mannan AA, Singh MK, Bahadur S, Hatimota P, Sharma MC (2003) Solitary malignant schwannoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: report of two rare cases. *Ear Nose Throat J* 82:634–646
165. Marks SC, Upadhyay S, Crane L (1996) Cytomegalovirus sinusitis. A new manifestation of AIDS. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122:789–791
166. McDonald TJ, DeRemee RA, Kern EB, Harrison EG Jr (1974) Nasal manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 84:2101–2112
167. McKinney CD, Mills SE, Franquemont DW (1995) Sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. Immunohistochemical profile and comparison with colonic adenocarcinoma. *Mod Pathol* 8:421–426
168. Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Mendenhall NP (1999) Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Head Neck* 21:385–393
169. Mentzel T, Bainbridge TC, Katzenkamp D (1997) Solitary fibrous tumour: clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of 12 cases arising in soft tissues, nasal cavity and nasopharynx, urinary bladder and prostate. *Virchows Arch* 430:445–453

170. Mesara BW, Batsakis JG (1966) Glandular tumors of the upper respiratory tract. A clinicopathologic assessment. *Arch Surg* 92:872–878
171. Meyer RD, Gaultier CR, Yamashita JT, Babapour R, Pitchon HE, Wolfe PR (1994) Fungal sinusitis in patients with AIDS: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 73:69–78
172. Michaels L, Hellquist HB (2001) Ear, nose and throat histopathology. Springer-Verlag, Berlin
173. Michaels L, Lloyd G, Phelps P (2000) Origin and spread of allergic fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *Clin Otolaryngol* 25:518–525
174. Michaels L, Young M (1995) Histogenesis of papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Arch Pathol Lab Med* 119:821–826
175. Mills SE, Fechner RE, Cantrell RW (1982) Aggressive sinonasal lesion resembling normal intestinal mucosa. *Am J Surg Pathol* 6:803–809
176. Mills SE, Frierson HF (1985) Olfactory neuroblastoma. A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 9:317–327
177. Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF (2000) Atlas of tumor pathology. Third Series. Fascicle 26. Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC
178. Min YG, Shin JS, Choi SH, Chi JG, Yoon CJ (1995) Primary ciliary dyskinesia: ultrastructural defects and clinical features. *Rhinology* 33:189–193
179. Moore EJ, Kern EB (2001) Atrophic rhinitis: a review of 242 cases. *Am J Rhinol* 15:355–361
180. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM (1993) Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 32:706–715
181. Mufarrrij AA, Busaba NY, Zaytoun GM, Gallo GR, Feiner HD (1990) Primary localized amyloidosis of the nose and paranasal sinuses. A case report with immunohistochemical observations and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 14:379–383
182. Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB Jr (1984) Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium. *Arch Otolaryngol* 110:641–646
183. Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB Jr (1985) Olfactory marker protein in the human olfactory pathway. *Arch Otolaryngol* 111:294–297
184. Nakayama M, Wenig BM, Heffner DK (1995) Atypical stromal cells in inflammatory nasal polyps: immunohistochemical and ultrastructural analysis in defining histogenesis. *Laryngoscope* 105:127–134
185. Natvig K, Larsen TE (1978) Mucocele of the paranasal sinuses. A retrospective clinical and histological study. *J Laryngol Otol* 92:1075–1082
186. Navarrete ML, Quesada P, Pellicer M, Ruiz C (1991) Extramedullary nasal plasmacytoma. *J Laryngol Otol* 105:41–43
187. Ng HK, Poon WS, Poon CY, South JR (1988) Intracranial olfactory neuroblastoma mimicking carcinoma: report of two cases. *Histopathology* 12:393–403
188. Nguyen QA, Gibbs PM, Rice DH (1995) Malignant nasal paraganglioma: a case report and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113:157–161
189. O'Connor GT Jr, Drake CR, Johns ME, Cail WS, Winn HR, Niskanen E (1985) Treatment of advanced esthesioneuroblastoma with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. A case report. *Cancer* 55:347–349
190. Oppenheimer EH, Rosenstein BJ (1979) Differential pathology of nasal polyps in cystic fibrosis and atopy. *Lab Invest* 40:455–449
191. Ordoñez NG, Batsakis JG (1986) Acinic cell carcinoma of the nasal cavity: electron-optic and immunohistochemical observations. *J Laryngol Otol* 100:345–349
192. Ordoñez NG, Mackay B (1993) Neuroendocrine tumors of the nasal cavity. *Pathol Annu* 28:77–111
193. Orvidas LJ, Lewis JE, Olsen KD, Weiner JS (1999) Intranasal verrucous carcinoma; relationship to inverting papilloma and human papillomavirus. *Laryngoscope* 109:371–375
194. Osborn DA (1956) Transitional cell growths of the upper respiratory tract. *J Laryngol Otol* 70:574–587
195. Osborn DA (1970) Nature and behavior of transitional tumors in the upper respiratory tract. *Cancer* 25:50–60
196. Pai SA, Naresh KN, Masih K, Ramarao C, Borges AM (1998) Teratocarcinosarcoma of the paranasal sinuses: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Human Pathol* 29:718–722
197. Patterson K, Kapur S, Chandra RS (1986) „Nasal gliomas“ and related brain heterotopias: a pathologist's perspective. *Pediatric Pathol* 5:353–362
198. Patuano E, Carrat X, Drouet Y, Barnabe D, Vincey P, Berthelot B (1993) Mucocutaneous leishmaniasis in otorhinolaryngology. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 110:415–419
199. Paugh DR, Sullivan MJ (1990) Myospherulosis of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 103:117–119
200. Perez-Ordoñez B, Caruana SM, Huvos AG, Shah JP (1998) Small cell neuroendocrine carcinoma of the of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Human Pathol* 29:826–832
201. Perzin KH, Cantor JO, Johannessen JV (1981) Acinic cell carcinoma arising in the nasal cavity: report of a case with ultrastructural observations. *Cancer* 47:1818–1822
202. Perzin KH, Fu YS (1980) Non-epithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx: a clinico-pathologic study XI. Fibrous histiocytomas. *Cancer* 45:2616–2626
203. Perzin KH, Panyu H, Wechter S (1982) Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. A clinicopathologic study. XII: Schwann cell tumors (neurilemoma neurofibroma, malignant schwannoma). *Cancer* 50:2193–2202

204. Perzin KH, Pushparaj N (1984) Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. A clinicopathologic study. XIII: Meningiomas. *Cancer* 54:1860–1869
205. Phillips PP, Gustafson RO, Facer GW (1990) The clinical behavior of inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses; report of 112 cases and review of the literature. *Laryngoscope* 100:468–469
206. Piscioli F, Aldovini D, Bondi A, Eusebi V (1984) Squamous cell carcinoma with sarcoma-like stroma of the nose and paranasal sinuses: report of two cases. *Histopathology* 8:633–639
207. Pitman KT, Prokopakis EP, Aydogan B, Segas J, Carrau RL, Snyderman CH, Janecka IP, Hanna E, D'Amico F, Johnson JT (1999) The role of skull base surgery for the treatment of adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract. *Head Neck* 21:402–407
208. Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K, Huvos AG, Busam KL (2001) Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa. *Am J Surg Pathol* 25:782–787
209. Raychowdhuri RN (1965) Oat cell carcinoma and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 79:253–255
210. Regauer S, Anderhuber W, Richtig E, Schachenreiter J, Ott A, Beham A (1998) Primary mucosal melanomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathologic analysis of 14 cases. *APMIS* 106:403–404
211. Rejowski JE, Campanella RS, Block LJ (1982) Small cell carcinoma of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 90:516–517
212. Ridolfi RL, Liberman PH, Erlandson RA, Moore OS (1977) Schneiderian papillomas; a clinicopathologic study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1:43–53
213. Ringertz N (1938) Pathology of malignant tumours arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. *Acta Otolaryngol* 27:1–405
214. Robbins KT, Fuller LM, Vlasak M et al. (1985) Primary lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 56:814–819
215. Roberts PF, McCann BG (1985) Eosinophilic angiocentric fibrosis of the upper respiratory tract: a mucosal variant of granuloma faciale? A report of three cases. *Histopathology* 9:1217–1225
216. Robin PE, Powell DJ (1980) Regional node involvement and distant metastases in carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 94:301–309
217. Robin PE, Powell DJ, Stassbie JM (1979) Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: incidence and presentation of different histological types. *Clin Otolaryngol* 4:431–456
218. Rosai J (1978) The nature of myospherulosis of the upper respiratory tract. *Am J Clin Pathol* 69:475–481
219. Rousch GC (1979) Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses: current concepts. *Head Neck Surg* 2:3–11
220. Sadler TW (1985) Langman's medical embryology 5<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins, Baltimore.
221. Sanchez-Casis G, Devine KD, Weiland LH (1971) Nasal adenocarcinomas that closely simulate colonic carcinomas. *Cancer* 28:714–729
222. Sarkar FH, Visscher DW, Kintanar EB, Zarbo RJ, Crissman JD (1992) Sinonasal schneiderian papillomas: human papillomavirus typing by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 5:329–332
223. Schmid KO, Aubock L, Albegger K (1979) Endocrine-amphicrine enteric carcinoma of the nasal mucosa. *Virchows Arch (A)* 383:329–343
224. Schwartz S, Thiel E (1997) Clinical presentation of invasive aspergillosis. *Mycoses* 40 (Suppl 2):21–24
225. Seifert G (1991) WHO Histological Typing of Salivary Gland Tumours. Springer-Verlag, Berlin.
226. Seyer BA, Grist W, Muller S (2002) Aggressive destructive midfacial lesion from cocaine abuse. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94:465–470
227. Shanmugaratnam K (1991) WHO Histological Typing of Tumours of the Upper Respiratory Tract and Ear. Springer-Verlag, Berlin.
228. Shanmugaratnam K, Kunaratnam N, Chia KB, Chiang GS, Sinniah R (1983) Teratoid carcinosarcoma of the paranasal sinuses. *Pathology* 15:413–419
229. Shimada K, Kobayashi S, Yamadori I, Ohmori M (1988) Myospherulosis in Japan. A report of two cases and an immunohistochemical investigation. *Am J Surg Pathol* 12:427–432
230. Silva EG, Butler JJ, Mackay B, Goepfert H (1982) Neuroblastomas and neuroendocrine carcinomas of the nasal cavity. A proposed new classification. *Cancer* 50:2388–2405
231. Sindwani R, Cohen JT, Pilch BZ, Metson RB (2003) Myospherulosis following sinus surgery: pathological curiosity or important clinical entity? *Laryngoscope* 113:1123–1127
232. Singhal SK, Dass A, Mohan H, Venkataramana Y (2002) Primary nasal tuberculosis. *J Otolaryngol* 31:60–62
233. Siniluoto TM, Luotonen JP, Tikkakoski TA, Leinonen AS, Jokinen KE (1993) Value of pre-operative embolization in surgery for nasopharyngeal angiofibroma. *J Laryngol Otol* 107:514–521
234. Siu LL, Chan V, Chan JK, Wong KF, Liang R, Kwong YL (2000) Consistent patterns of allelic loss in natural killer cell lymphoma. *Am J Pathol* 157:1803–1809
235. Skalova A, Cardesa A, Leivo I, Pfaltz M, Ryska A, Simpson R, Michal M (2003) Sinonasal tubulopapillary low grade adenocarcinoma. Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural features of a poorly recognized entity. *Virchows Arch* 443:152–158
236. Smith CJ, Echevarria R, McLelland CA (1974) Pseudo-sarcomatous changes in antrochoanal polyps. *Arch Otolaryngol* 99:228–230
237. Smith O, Gullane PJ (1987) Inverting papilloma of the nose: analysis of 48 patients. *J Otolaryngol* 16:154–156
238. Sobin LH, Wittekind Ch (2002) UICC TNM classification of malignant tumours, sixth ed. Wiley-Liss, New York

239. Sorensen PH, Liu XF, Delattre O et al. (1993) Reverse transcriptase PCR amplification of EWS/FLI-1 fusion transcripts as a diagnostic test for peripheral primitive neuroectodermal tumors of childhood. *Diagn Mol Pathol* 2:147–157
240. Spiro RH, Koss LG, Hajdu SI, Strong EW (1973) Tumors of minor salivary gland origin: a clinicopathologic study of 492 cases. *Cancer* 31:117–129
241. Stammberger H (1983) Neue Aspekte zur Genese des Invertierten Papilloms. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 62:249–255
242. Stewart FM, Lazarus HM, Levine PA, Stewart KA, Tabbara IA, Spaulding CA (1989) High-dose chemotherapy and autologous marrow transplantation for esthesioneuroblastoma and sinonasal undifferentiated carcinoma. *Am J Clin Oncol* 12:217–221
243. Stierna P, Carlsoo B (1990) Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 110:450–458
244. Sunderman FW Jr, Morgan LG, Andersen A, Ashley D, Forouhar FA (1989) Histopathology of sinonasal and lung cancers in nickel refinery workers. *Ann Clin Lab Sci* 19:44–50
245. Takeshita H, Miwa T, Furukawa M (2002) Osteocartilaginous differentiation of mucosal melanoma in the sinonasal cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111:1112–1115
246. Taxy JB (1997) Squamous carcinoma of the nasal vestibule. An analysis of five cases and literature review. *Am J Clin Pathol* 107:698–703
247. Taxy JB, Bharani NK, Mills SE, Frierson HF Jr, Gould VE (1986) The spectrum of olfactory neural tumors. A light-microscopic, immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol* 10:687–705
248. Taxy JB, Hidvegi DF (1977) Olfactory neuroblastoma: an ultrastructural study. *Cancer* 39:131–138
249. Thompson LD, Heffner DK (2001) Sinonasal tract eosinophilic angiocentric fibrosis. A report of three cases. *Am J Clin Pathol* 115:243–248
250. Thompson LD, Miettinen M, Wenig BM (2003) Sinonasal-type hemangiopericytoma: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 104 cases showing perivascular myoid differentiation. *Am J Surg Pathol* 27:737–749
251. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M (2003) Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol* 27:594–611
252. Topilko A, Zakrzewski A, Pichard E, Viron A (1984) Ultrastructural cytochemistry of intranuclear dense granules in nasopharyngeal angiofibroma. *Ultrastruct Pathol* 6:221–228
253. Torjussen W, Haug FM, Andersen I (1978) Concentration and distribution of heavy metals in nasal mucosa of nickel-exposed workers and of controls, studied with atomic absorption spectrophotometric analysis and with Timm's sulphide silver method. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 86:449–463
254. Torjussen W, Solberg LA, Hogetvit AC (1979) Histopathologic changes of the nasal mucosa in nickel workers. A pilot study. *Cancer* 44:963–974
255. Torske KR, Benson GS, Warnock G (2001) Dermoid cyst of the maxillary sinus. *Ann Diagn Pathol* 5:172–176
256. Tran I, Sidrys J, Horton D et al. (1989) Malignant salivary gland tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. The UCLA experience. *Am J Clin Oncol* 12:387–392
257. Trapp TK, Fu YS, Calcaterra TC (1987) Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Head Neck Surg* 113:1086–1089
258. Trojanowski JQ, Lee V, Pillsbury N, Lee S (1982) Neuronal origin of human esthesioneuroblastoma demonstrated with anti-neurofilament monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 307:159–161
259. Tsikoudas A, Martin-Hirsch DP, Woodhead CJ (2001) Primary sinonasal amyloidosis. *J Laryngol Otol*: 115:55–56
260. Tufano RP, Mokadam NA, Montone KT, Weinstein GS, Chalian AA, Wolf PE, Weber RS (1999) Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: hospital of the University of Pennsylvania experience 1990–1997. *Am J Rhinol* 13:117–123
261. Turc-Carel C, Aurias A, Mugneret F, Lizard S, Sidaner I, Volk C, Thiery JP, Olschwang S, Philip I, Berger MP (1988) Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases of remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet* 32:229–238
262. Walike JW 1973 Anatomy of the nasal cavities. *Otolaryngol Clin North Am* 6:609–621
263. Ward BE, Fechner RE, Mills SE (1990) Carcinoma arising in oncocytic Schneiderian papilloma. *Am J Surg Pathol* 14:364–369
264. Weidner N, Tjoe J (1994) Immunohistochemical profile of monoclonal antibody O13: antibody that recognizes glycoprotein p30/32MIC2 and is useful in diagnosing Ewing's sarcoma and peripheral neuroepithelioma. *Am J Surg Pathol* 18:486–494
265. Weiss MD, deFies HO, Taxy JB, Braine H (1983) Primary small cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol* 109:341–343
266. Weissler MC, Montgomery WW, Montgomery SK, Turner PA, Joseph MP (1986) Inverted papilloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 95:215–221
267. Wenig BM, Heffner DK (1995) Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the sinonasal tract and nasopharynx: a clinicopathologic study of 31 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:639–645
268. Wenig BM, Hyams VJ, Heffner DK (1988) Nasopharyngeal papillary adenocarcinoma. A clinicopathologic study of a low-grade carcinoma. *Am J Surg Pathol* 12:946–953
269. Wick MR, Stanley SJ, Swanson PE (1988) Immunohistochemical diagnosis of sinonasal melanoma, carcinoma, and neuroblastoma with monoclonal antibodies HMB-45 and antisynaptophysin. *Arch Pathol Lab Med* 112:616–620

270. Wieneke JA, Thompson LD, Wenig BM (1999) Basaloid squamous cell carcinoma of the sinonasal tract. *Cancer* 85:841–854
271. Wilhelmsson B, Hellquist H, Olofsson J, Klintonberg C (1985) Nasal cuboidal metaplasia with dysplasia. Precursor to adenocarcinoma in wood-dust exposed workers? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 99:641–648
272. Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Hendley JO (1998) Viral-induced rhinitis. *Am J Rhinol* 12:17–20
- 272a. Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, Klimpfinger M, Sobin LH (2004) UICC TNM atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours. 5<sup>th</sup> edn. Springer, Berlin
273. Wolff M (1974) Granulomas in nasal mucous membranes following local steroid injections. *Am J Clin Pathol* 62:775–782
274. Woodson GE, Robbins KT, Michaels L (1985) Inverted papilloma. Considerations in treatment. *Arch Otolaryngol* 111:806–811
275. Yang YJ, Abraham JL (1997) Undifferentiated carcinoma arising in oncocytic Schneiderian (cylindrical cell) papilloma. *J Oral Maxillofac Surg* 55:289–294
276. Zak FG, Lawson W (1974) The presence of melanocytes in the nasal cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 83:515–519
277. Zarbo RJ, Crissman JD, Venkat H, Weiss MA (1986) Spindle-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract mucosa. *Am J Surg Pathol* 10:741–753
278. Zarbo RJ, Ricci A, Kowalczyk PD, Kartun RW, Knibbs DR (1985) Intranasal dermal analogue tumor (membranous basal cell adenoma). *Arch Otolaryngol* 111:333–337
279. Zerris VA, Annino D, Heilman CB (2002) Nasofrontal dermoid sinus cyst: report of two cases. *Neurosurgery* 51:811–814
280. Zukerberg LR, Rosenberg AE, Randolph G, Pilch BZ, Goodman ML (1991) Solitary fibrous tumor of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 15:126–130
281. Zur KB, Brandwein M, Wang B, Som P, Gordon R, Urken ML (2002) Primary description of a new entity; Renal cell-like carcinoma of the nasal cavity. Van Meegeren in the house of Vermeer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:441–447
282. Zurlo JJ, Feuerstein IM, Lebovics R, Lane HC (1992) Sinusitis in HIV-1 infection. *Am J Med* 93:157–162

## Inhalt

Embryonale Reste und Heterotopien .....	88	Raucherkeratose .....	103
Fordyce'sche Krankheit (Granula/Flecken) .....	88	Stomatitis nicotinică .....	103
Chievietz'sches juxtaorales Organ .....	88	„Haarzunge“ .....	104
Vesikulo-bullöse Erkrankungen .....	88	Haar-Leukoplakie („hairy leukoplakia“) .....	104
Herpes-simplex-Infektion .....	88	Lingua geographica .....	104
Windpocken und Zoster (Herpes zoster) .....	89	Friktionskeratose .....	105
Hand-, Fuß- und Mundkrankheit-Exanthem („falsche Maul- und Klauenseuche“) .....	90	Pigmentierungen .....	105
Herpangina .....	90	Amalgam-Tätowierung .....	105
Pemphigus vulgaris .....	90	Lokalisierte melanotische Pigmentierung .....	106
Pemphigus vegetans .....	91	Orale melanotische Flecken .....	106
Paraneoplastischer Pemphigus .....	91	Melanoakanthom .....	106
Schleimhaut-Pemphigoid .....	92	Pigmentnävi .....	107
Dermatitis herpetiformis .....	93	Prä maligne orale Melanosen und orales Melanom ...	107
Lineare IgA-Krankheit .....	93	Morbus Addison .....	108
Erythema multiforme .....	94	Peutz-Jeghers-Syndrom .....	108
Ulzeröse Läsionen .....	94	Rassenbedingte Pigmentierung .....	109
Aphthöse Stomatitis (rezidivierende aphthöse Ulzeration) .....	94	Laugier-Hunziker-Syndrom .....	109
M.Behcet .....	95	Raucher-Melanose .....	109
Reiter'sche Krankheit (Reiter-Syndrom) .....	96	Medikamenten-assoziierte Pigmentierung der Mundschleimhaut .....	109
Glossitis rhombica mediana .....	96	Hyperplastische Läsionen .....	110
Eosinophiles Ulkus (traumatisches ulzerierendes Granulom mit Stromaeosinophilie; TUGSE) .....	96	Fibröse Hyperplasien .....	110
Akute nekrotisierende ulzeröse Gingivitis .....	97	Papilläre Hyperplasie .....	110
Wegener'sche Granulomatose .....	98	Generalisierte fibröse Gingiva-Hyperplasie .....	110
Tuberkulose .....	99	Morbus Crohn .....	111
„Weiße Läsionen“ .....	99	Orofaziale Granulomatose .....	112
Candidose (Soor) .....	99	Chronische marginale Gingivitis und lokalisierte fibröse Gingiva-Hyperplasie .....	112
Lichen planus .....	100	Peripheres Riesenzellengranulom (Riesenzelleneupolis) .....	113
Lupus erythematoses (Erythematoses) .....	102	Pyogenes Granulom (Granuloma pyogenicum) .....	114
Epitheliale Nävi der Mundhöhle .....	103		

Zerealien-(Gemüse/Hülsenfrüchte-) Granulom (Pulse (vegetable) granuloma) .....	114
Benigne Pseudotumoren .....	114
Riesenzellenfibrom .....	114
Zungengrundschilddrüse .....	114
Verrukiformes Xanthom .....	115
Hämangiome .....	115
Lymphangiom .....	116
Benigne Nervenscheidentumoren .....	116
<i>Neurofibrom</i> .....	116

<i>Schwannom</i> .....	116
<i>Neurofibromatose</i> .....	116
<i>Multiple Neurome bei endokrinem Neoplasie-</i> <i>Syndrom</i> .....	117
Granularzelltumor (Granularzellmyoblastom) .....	117
Plattenepithelkarzinom .....	117
Einführung .....	117
Klinik .....	117
Staging .....	118
Literatur .....	118

## Embryonale Reste und Heterotopien

### Fordyce'sche Krankheit (Granula/Flecken)

*Fordyce'sche Granula* sind *ektope Talgdrüsen* in der *Mundschleimhaut*. [39, 119] Sie erscheinen als weiche cremefarbene oder gelbliche Flecken oder Nester, die in typischer Weise einige Millimeter im Durchmesser groß sind. Sie sind *symmetrisch* verteilt und neigen dazu, sich im Alter zu vergrößern und an Zahl zuzunehmen.

Die *Hauptlokalisation* ist die *Wangenschleimhaut*; sie können aber auch das Lippenrot beteiligen und in der Lippenschleimhaut vorkommen, vor allem an der *Oberlippe*. Seltener können die *Zunge*, die *palatoglossale Falte*, die *Tonsille* und andere intraorale Lokalisationen betroffen sein; die Veränderung kann dann mit anderen Läsionen verwechselt werden.

*Mikroskopisch* finden sich typische Talgdrüsen, die sich mit kurzen, von verhornendem Epithel ausgekleideten Gängen direkt zur Oberfläche hin öffnen. Haarfollikel fehlen.

### Chievitz'sches juxtaorales Organ

**Definition.** Das *Chievitz'sche Organ* (oder *bukkotemporale Organ*) wird als *rudimentäre neuroepitheliale Struktur* betrachtet. Es wurde auch diskutiert, dass es eine Anlage der Gl. parotis darstelle oder dass es aus Schwannschen Zellen mit einer Plattenepithelmetaplasie hervorgehe. [132] Es kommt bei *Neugeborenen* und *Kindern* vor und kann bis in das Erwachsenenalter hinein persistieren. [16]

**Lokalisation.** Das Organ liegt gewöhnlich *zwischen dem M.temporalis und der bukkotemporalen Faszie oder pterygomandibulären Naht* und tritt meist *doppelseitig* auf; gewöhnlich stellt es einen *Zufallsbefund* in chirur-

gischen Gewebeproben dar. Wichtig ist, dass es als ein Plattenepithelkarzinom fehlgedeutet werden kann (s. u.). Sehr seltene Fälle imponieren als Tumoren in der Fossa infratemporalis. [83] Gewöhnlich ist die Läsion nur einige Millimeter groß.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* imponiert sie als gelapptes tumorähnliches Gebilde aus einzelnen Zellnestern, die an *Plattenepithel* erinnern, aber keine eindeutige Verhornung zeigen. Gelegentlich besitzen die *Zellen* ein helles Zytoplasma und bilden gangähnliche Strukturen, die muzinnegatives Kolloid enthalten können.

*Immunhistochemisch* sind die zentralen Anteile der Epithelzellnester positiv für *Zytokeratin 19*; die meisten Zellnester außerdem für *Vimentin* und schwach positiv für *epitheliales Membranantigen (EMA)*. Sie sind negativ für Protein S-100, saures Gliafaserprotein und neuroendokrine Marker wie Chromogranin, Synaptophysin und neuronspezifische Enolase. [132]

**Differenzialdiagnose.** Vor allem in der Peripherie sind die Zellnester mit Nervenfasern assoziiert, und dieser Befund kann als ein *Plattenepithelkarzinom* mit perineuralem Wachstum *fehlinterpretiert* werden, manchmal auch als *mukoepidermoides* oder *Schilddrüsenkarzinom*. [103]

*Ähnliche Strukturen* wie das juxtaorale Organ wurden selten auch an *anderen Stellen der Mundhöhle* einschließlich *intraossärer Lokalisationen* beschrieben. [47]

## Vesikulo-bullöse Erkrankungen

### Herpes-simplex-Infektion

**Ätiologie.** Das Herpes-simplex-Virus ist weit verbreitet und verursacht oft *subklinische Infektionen*. Bei *immungeschwächten Patienten* kann es jedoch zu einer *ernsten* und manchmal tödlichen Erkrankung führen. In den

orofazialen Geweben können *klinisch manifeste Infektionen* sowohl *primär* als auch *rezidivierend* auftreten. Die Mehrzahl der oralen Infektionen kommt durch *Herpes-simplex-Virus Typ 1* zustande; ein zunehmender Anteil wird jedoch dem *Herpes-simplex-Virus Typ 2* zugeschrieben, das in typischer Weise mit *Genitalinfektionen* eng assoziiert ist. Das Virus wird durch engen Kontakt übertragen. Obgleich in der Vergangenheit der primäre Herpes am häufigsten *Kinder betraf*, wird er nun in westlichen Ländern zunehmend bei *Erwachsenen* jungen und mittleren Alters beobachtet.

**Klinik.** Die primäre Herpesinfektion (*primäre Herpes-Gingivostomatitis*) ist gekennzeichnet durch ausgedehnte *Bläschenbildungen* in der Mundschleimhaut. [184] Jede Lokalisation kann betroffen sein, aber der *harte Gaumen* und der *Zungenrücken* sind die häufigsten Lokalisationen. Die Bläschen rupturieren rasch und hinterlassen flache schmerzhafte scharf begrenzte *Ulzera*, die 1–2 Millimeter im Durchmesser groß sind und einen geröteten Hof besitzen. Die Ulzera konfluieren häufig zu unregelmäßigen Läsionen. Die *Gingivitis* ist ein sehr charakteristisches Merkmal des primären Herpes. Die Gingiva ist geschwollen und oft stark gerötet, selbst wenn eine offene Ulzeration fehlt. Oft sieht man eine auffällige *Lymphknotenschwellung*, verbunden mit leichtem Fieber und Unpässlichkeit. Die oralen Läsionen verschwinden gewöhnlich spontan binnen ein bis zwei Wochen.

Ungefähr ein Drittel der mit Herpes simplex infizierten Patienten ist klinisch oder subklinisch für *rezidivierende Infektionen* empfänglich. Das Herpes-simplex-Virus kann in latenter Form im *Trigeminus-Ganglion* (Ggl. Gasseri) persistieren und bei Reaktivierung rezidivierende Infektionen verursachen. Diese Infektionen sieht man in typischer Weise an den Haut- Schleimhautgrenzen des Mundes und der Nasenhöhle. Am häufigsten betroffen sind die Lippen (*Herpes labialis*). Eine Vielzahl verschiedener Faktoren kann die *Reaktivierung auslösen*, darunter eine gewöhnliche Erkältung („*Fieberbläschen*“), die Exposition gegenüber *Sonnenlicht*, die *Menstruation*, *Stress* und *andere Faktoren*. Gewöhnlich gibt es eine *kurze Prodromie* mit einem brennenden oder prickelnden Gefühl in der betroffenen Region, gefolgt von einer gruppenförmigen Bläschenbildung. Diese brechen rasch auf, ulzerieren und verkrusten. Die Läsionen heilen gewöhnlich spontan innerhalb von ein bis zwei Wochen.

Gelegentlich kommt es zu *intraoralen Rezidiven*, vor allem am *harten Gaumen*. Sie können durch Injektionen von Lokalanästhetika ausgelöst werden. Ein persistierender, ständig rezidivierender intraoraler Herpes sollte jedoch an die Möglichkeit einer *Immunsuppression* denken lassen. Atypische und oft sehr schwere Formen intraoraler Herpes-simplex-Infektionen kann man bei *immungeschwächten Patienten* beobachten. [21]

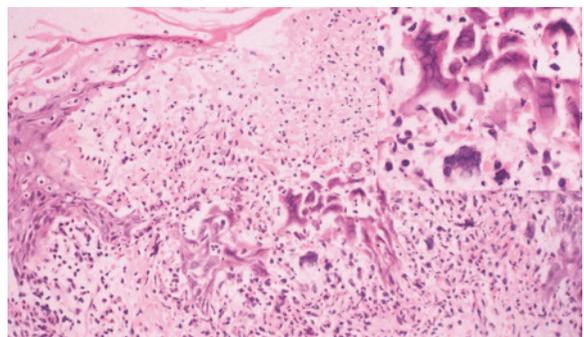
**Morphologie.** *Mikroskopisch* sieht man in den *Frühstadien* ein *interzelluläres Ödem* und eine *Ballonierung* sowie *Vakuolisierung der Keratinozyten* infolge eines intrazellulären Ödems (Abb. 3.1). Dies führt zu intraepithelialer Bläschenbildung. Die Kerne vergrößern sich, und gelegentlich kann man basophile oder eosinophile Kerneinschlüsse mit einem hellen Hof (*Lipschütz-Körperchen*) erkennen. Die Zellen können zu *vielkernigen epithelialen Riesenzellen* fusionieren. Die Bläschenbildung wird rasch gefolgt von einer *Epithelnekrose*, die zur *Ulzeration* und einer starken entzündlichen Infiltration führt.

### Windpocken und Zoster (Herpes zoster)

Die Windpocken (Varizellen) sind eine *hochkontagiöse Infektion* mit einer Inkubationszeit von zwei bis drei Wochen. Sie wird durch das Herpesvirus *Varicella zoster* hervorgerufen und tritt in typischer Weise bei *Kindern* auf. Leichtes Fieber, Unwohlsein und Kopfschmerzen gehen den Hautmanifestationen oft voraus.

Die multiplen Hautläsionen beginnen als *juckender fleckförmiger Ausschlag*, der progredient in *Bläschen* und *Pusteln* übergeht, bis diese aufbrechen und eine fokale *Krustenbildung* erzeugen. Häufig sieht man alle Entwicklungsstadien *nebeneinander*. *Rücken* und *Thorax* sind oft zuerst betroffen, aber später erscheinen die Läsionen auch im *Gesicht*, im *Halsbereich* und an den Gliedmaßen. Sie können *Nase*, *Ohren*, *Konjunktiva* und *Genitalbereich* beteiligen. Im *Mund* bilden sich einzelne kleine Ulzera. Die Symptome halten einige Tage bis zu zwei Wochen an. In vielen Fällen bleibt das Virus latent in den *dorsalen Spinalganglien* liegen.

**Zoster (Herpes zoster, Gürtelrose).** Die Krankheit beruht auf einer *Reaktivierung des Varicella zoster-Virus*. In der orofazialen Region ist sie durch *Schmerzen*, einen vesikulären *Ausschlag* und eine *Stomatitis* im ent-



**Abb. 3.1** Primäre herpetische Stomatitis mit interzellulärer Vakuolisierung und vielkernigen epithelialen Zellen

sprechenden Dermatom gekennzeichnet. Im Gegensatz zum Herpes labialis sind wiederholte *Rezidive* des Zoster *sehr selten*. Gelegentlich liegt der Erkrankung eine *Immundefizienz* zugrunde. Der Zoster ist ein *Risiko bei Organtransplantations-Patienten* und kann eine frühe Komplikation *hämatolymphatischer* Erkrankungen und von *HIV-Infektionen* darstellen. Er betrifft gewöhnlich *Erwachsene* im mittleren oder höheren Alter, gelegentlich aber auch *Kinder*. Die ersten Anzeichen sind oftmals Schmerzen, eine Reizung oder Empfindlichkeit in *einem Ast oder in mehreren Ästen des N.trigeminus*. Der Schmerz kann stark sein und als *Zahnschmerz fehlinterpretiert* werden, so dass es zu nicht indizierten zahnärztlichen Eingriffen kommt. Unwohlsein und leichtes Fieber sind häufige *Allgemeinsymptome*. Gewöhnlich findet sich ein *strikt einseitiges*, bläschenförmiges, auf das betroffene Dermatom beschränktes Exanthem. Intraoral kann es auch zu einer ausgedehnten einseitigen Ulzeration im Verteilungsgebiet der betroffenen Nerven kommen. Gewöhnlich besteht eine schmerzhafte *regionäre Lymphknotenschwellung*. Die *akute Phase* dauert etwa sieben bis zehn–Tage, aber die Schmerzen können so lange, u. U. einige Wochen, fortbestehen, bis die Läsionen ulzerieren und Krusten bilden, insbesondere dann, wenn es zur Eiterbildung und nachfolgender Vernarbung kommt. Unter diesen Umständen entwickelt eine beträchtliche Zahl der Patienten die äußerst unangenehme Folge einer *postherpetischen Neuralgie*.

### Hand-, Fuß- und Mundkrankheit-Exanthem („falsche Maul- und Klauenseuche“)

**Ätiologie.** Dies ist eine *häufige* und gewöhnlich *leicht verlaufende Virusinfektion*, die oft unter *jungen Kindern* lokale gruppenförmige Infektionsherde erzeugt. Sie ist ausgezeichnet durch *orale Ulzerationen* und einen *bläschenförmigen Ausschlag* an den Extremitäten. Verursacht wird sie durch eine Vielfalt von Stämmen des *Coxsackie-A16-Virus*; sie ist *hochinfektiös*. Sporadische Fälle sind auch mit einer *Coxsackie A4-7, A9, A10, B1-B3* und *B5-Infektion* assoziiert.

**Klinik.** Häufig breitet sich die Krankheit *epidemisch* in Klassenräumen, Schulen und anderen Gemeinschaftseinrichtungen aus. Die *Inkubationszeit* beträgt drei bis zehn –Tage. Die Krankheit präsentiert sich *klinisch* als kleine verstreute *Ulzera der Mundschleimhaut*, die oft nur geringe Symptome erzeugen. Obgleich die initialen Läsionen *vesikulär* sind, trifft man sie nur selten in intakter Form. Anders als bei primären Herpesinfektionen ist die *Gingiva* *nur selten* beteiligt. Eine Beteiligung der *regionären Lymphknoten* ist ungewöhnlich, ausgenommen in schweren Fällen; *Allgemeinsymptome* sind gering oder fehlen. Das *Hautexanthem* besteht aus kleinen

Bläschen oder gelegentlich auch größeren Blasen, die sich hauptsächlich an der Basis der Finger und Zehen bilden, jedoch auf jeden anderen Teil der Gliedmaße übergreifen können. Manchmal sind nur der *Mund* oder die *Extremitäten* betroffen. Obgleich serologische Untersuchungen die Diagnose bestätigen können, werden sie wegen des relativ leichten und passageren Krankheitsverlaufs nur selten ausgeführt.

**Verlauf, Prognose.** Es ist typisch, dass die Krankheit binnen sieben bis zu zehn Tagen *spontan verschwindet* und *nicht rezidiviert*. Bei einigen Epidemien wurden jedoch Patienten mit *schweren Komplikationen* einschließlich einer *interstitieller Pneumonie, Myokarditis* und *Enzephalitis mit tödlichem Ausgang* beschrieben. [36]

### Herpangina

**Ätiologie.** Die Herpangina wird ebenfalls durch eine Variante der *Coxsackie-Viren der Gruppe A einschließlich A1 bis 6, 8, 10 und 22* verursacht. Andere Ursachen sind *Coxsackie-Viren der Gruppe B (Stämme 1–4), Echoviren* und sonstige *Enteroviren*. [162]

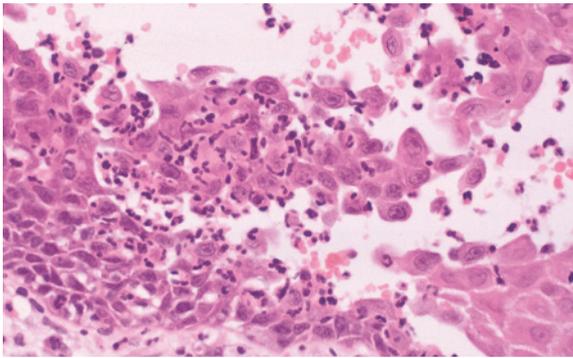
**Klinik.** Die Krankheit ist *hochkontagiös* und tendiert dazu, im Sommer und im Frühherbst junge Kinder zu befallen. Wie bei der Hand-, Fuß- und Mundkrankheit breitet sie sich rasch in Schulen und anderen Gemeinschaftseinrichtungen aus und äußert sich in einer akuten Pharyngitis, Anorexie und Dysphagie, mit oder ohne zervikale Lymphknotenschwellung.

**Morphologie.** Es ist typisch, dass die Läsionen auf den *weichen Gaumen*, die *Uvula*, die vorderen Rachenpfeiler und die *Gaumenmandeln* beschränkt sind. Sie bestehen aus multiplen kleinen *Bläschen*, die rasch *rupturieren* und oberflächliche, manchmal konfluierende *Ulzera* bilden. Zusätzlich findet sich oft ein generalisiertes oropharyngeales *Erythem*.

**Verlauf.** Die Krankheit dauert gewöhnlich ein bis zwei Wochen und wird symptomatisch behandelt.

### Pemphigus vulgaris

**Definition, Ätiologie, Pathogenese.** Der Pemphigus vulgaris ist eine ungewöhnliche, aber *potenziell letale mukokutane Störung*, die manchmal auch die *Augen* beteiligt. Es handelt sich um eine *Autoimmunkrankheit* infolge zirkulierender Antikörper gegen die interzellulären Haftpunkte des geschichteten Plattenepithels. [164] Die spezifische *Zielstruktur* scheint *Desmoglein*



**Abb. 3.2** Pemphigus vulgaris mit suprabasaler Spaltbildung und akantolytischen Zellen in einer intraepithelialen Blase

(Dsg) 3 zu sein. [2] 50% der Patienten mit einem Pemphigus vulgaris besitzen auch Autoantikörper gegen Dsg 1, Fälle mit vorwiegend oraler Erkrankung haben jedoch nur Dsg 3-Antikörper. [70]

**Epidemiologie, Klinik.** Der Pemphigus ist häufiger bei Asiaten und bei askenasischen Juden als bei anderen Rassen, und die meisten Patienten gehören der 4. oder 5. Lebensdekade an. Häufigster Sitz der Initialerkrankung ist der Mund, und er bleibt bei ungefähr der Hälfte der Patienten die einzige betroffene Lokalisation. Die Wangenschleimhaut, die Gingiva und der weiche Gaumen sind die häufigsten Lokalisationen. Die oralen Veränderungen sind sehr variabel. Selten trifft man auf Blasen, häufig dagegen auf schmerzhaft oberflächliche Ulzera mit unregelmäßigen Rändern oder ödematöse und aufgerissene Schleimhaut. In der Zunge können sich tiefe, nichtheilende Fissuren bilden. Die Flüssigkeit aus intakten oder frisch rupturierten Blasen kann akantolytische (Tzanck-)Zellen enthalten, obgleich dieser Befund nur selten diagnostisch genutzt wird.

Beschrieben ist die Assoziation des Pemphigus vulgaris mit einer Myasthenia gravis, einem Thymom und einer Vielzahl von Medikamenten, einschließlich Penicillamin, Rifampicin und Captopril. Außerdem gibt es einige Fälle, die mit malignen Tumoren der inneren Organe assoziiert sind, besonders mit solchen des hämatolymphatischen Systems. Man spricht dann von einem „paraneoplastischen Pemphigus“ (siehe unten).

**Morphologie.** Mikroskopisch zeigt sich eine suprabasale Spaltbildung des Epithels infolge des Verlustes der Interzellularbrücken und der Acantholyse (Abb. 3.2). Eine einzelne Lage von Keratinozyten kann durch ihre Hemidesmosomen am Corium haften bleiben, aber die Zellen sind seitlich voneinander getrennt und bieten ein charakteristisches „Grabstein“-Bild.

Die akantolytischen, in der Bläschenflüssigkeit flotierenden Zellen sind abgerundet, das Zytoplasma ist

verdichtet und umgibt die hyperchromatischen Kerne. Die Blasen können akute und chronische Entzündungszellen sowie zahlreiche Eosinophile enthalten. In vielen Fällen geht das Blasendach infolge eines positiven Nikolsky-Phänomens während der Biopsie verloren, aber eine Reihe von Keratinozyten haftet dem Blasengrund weiterhin an.

Die direkte Immunfluoreszenz an Gefrierschnitten zeigt maschendrahtähnliche interzelluläre Grundläsionen Ablagerungen von IgG und weniger häufig von IgM und IgA.

**Verlauf.** Die Krankheit kann relativ leicht verlaufen oder sich sogar zurückbilden. In einigen Fällen (vor allem bei ausgedehnter Hautbeteiligung) kann sie jedoch – entweder als Folge der Krankheit selbst oder als Komplikation der Behandlung – fulminant verlaufen.

### Pemphigus vegetans

Der Pemphigus vegetans ist in der Mundhöhle beträchtlich seltener als der Pemphigus vulgaris. [15] Er zeigt sich klinisch gewöhnlich als serpiginöse Ulzera, die am häufigsten auf dem Zungenrücken und den Lippen vorkommen. [188] Die Zungenveränderungen erinnern stark an ein Erythema migrans. Die papillomatös-proliferativen Läsionen, die den kutanen Pemphigus vegetans kennzeichnen, sind gelegentlich in den Mundwinkeln zu sehen. Wie beim Pemphigus vulgaris werden Medikamente, insbesondere ACE-Hemmer in einigen Fällen als mögliche Verursacher angeschuldigt. [12, 137]

Mikroskopisch tendiert das Epithel zur Proliferation und zur Ausbildung warzenförmiger Strukturen. Acantholytische Zellen sind wenig auffällig, und eosinophile Mikroabszesse gelten als die typischste histologische Veränderung. Die Läsionen erinnern jedoch häufig an eine Pyostomatitis vegetans, und die konventionelle Histologie reicht nicht immer diagnostisch aus. Das Vorkommen typischer Hautveränderungen hilft oft bei der Diagnostik weiter und kann durch das klinische Bild und durch geeignete immunzytochemische Untersuchungen (siehe Pemphigus vulgaris) von der Pyostomatitis abgegrenzt werden. [73]

### Paraneoplastischer Pemphigus

**Definition, Epidemiologie.** Obgleich gelegentlich eine Assoziation zwischen Pemphigus und malignen Tumoren beobachtet wird, ist der paraneoplastische Pemphigus erst seit 1990 als eine eigene klinische, histologische und immunzytochemische Entität anerkannt. [5] Er ist am

häufigsten zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr und scheint das männliche Geschlecht zu bevorzugen. Man beobachtet ihn vorwiegend zusammen mit lymphoproliferativen Erkrankungen der B-Zellen, insbesondere bei Non-Hodgkin-Lymphomen, bei chronischer lymphatischer Leukämie, beim M.Castleman, beim Thymom oder bei der Makroglobulinämie Waldenström. [92] Weniger häufig ist er mit nichtlymphatischen Neoplasien einschließlich von Karzinomen des Bronchus, der Mamma und des Pankreas assoziiert. Bei einigen Fällen, die im Übrigen typische Züge der Erkrankung aufweisen, ist ein zugrunde liegender maligner Tumor nicht auffindbar.

**Klinik, Lokalisation.** Der paraneoplastische Pemphigus ist durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet:

- schmerzhafte mukokutane vesikulo-bullöse Ausschläge
- histopathologische Veränderungen eine intraepitheliale Akantholyse und vakuoläre Grenzflächenveränderungen
- Nachweis interzellulärer epithelialer IgG und von C3, mit oder ohne granuläre lineare Ablagerung von Komplement entlang der Basalmembran
- Vorkommen zirkulierender Autoantikörper, die sich an die Oberfläche des geschichteten Plattenepithels sowie des Zylinder- und Übergangsepithel binden
- Vorkommen eines charakteristischen Proteinkomplexes, der von Keratinozyten und Serumantikörpern hergeleitet wird und durch Serum-Immunpräzipitation nachgewiesen werden kann. Dieser umfasst die Desmoplakine I und II, das bullöse Pemphigoid-Antigen I, Envoplakin und Periplakin. [92]

Weiterhin tendiert der paraneoplastische Pemphigus dazu, gegenüber den zur Therapie des Pemphigus vulgaris verwendeten üblichen immunsuppressiven Medikamenten extrem refraktär zu sein. Fast immer ist der Mund beteiligt, und orale Läsionen zeigen sich als schmerzhafte unbehandelbare Stomatitis, die sich auf den Oropharynx und oft bis zu der Hautseite der Lippen ausbreitet. Die Krankheit erzeugt Blasen und unregelmäßige Ulcera mit ausgefransten Rändern. Die Wangenschleimhaut und die Lippen sind die häufigsten Lokalisationen; es kann aber auch nahezu jeder Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx, des Nasopharynx betroffen sein. Bei ungefähr zwei Drittel der Patienten ist die Bindehaut beteiligt und zeigt häufig eine schwere pseudomembranöse Konjunktivitis und ein Symblepharon.

**Morphologie.** Histologisch findet sich eine intraepitheliale Akantholyse mit suprabasaler Spaltbildung, dyskeratotischen Keratinozyten, einer Verflüssigung der Basalzellen und epithelialer entzündlichen Exozytose. [78] In vielen Fällen ist die Krankheit jedoch nicht von einem konventionellen Pemphigus zu unterscheiden. [89] Das Gesamtbild legt nahe, dass es eine Überlappung

zwischen dem paraneoplastischen Pemphigus und dem Erythema multiforme gibt.

Die indirekte immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung des Übergangsepithels der Ratten-Harnblase scheint einem hochspezifischen Test für den paraneoplastischen Pemphigus zu sein. [100]

## Schleimhaut-Pemphigoid

**Definition, Lokalisation.** Das Schleimhaut-Pemphigoid ist eine ungewöhnliche, chronische blasenbildende Erkrankung der Mundhöhle. [186] Andere Lokalisationen sind die Augen, die Haut und die Schleimhaut des Nasopharynx, die Anogenitalregion, der Ösophagus und der Kehlkopf. [32] Die Krankheit wurde als eine Gruppe mutmaßlicher chronisch-entzündlicher Autoimmunerkrankungen mit subepithelialer Blasenbildung definiert, die hauptsächlich die Schleimhäute betreffen und durch die lineare Ablagerung von IgG, IgA und C3 entlang der epithelialen Basalmembran gekennzeichnet sind. [33]

**Synonyma.** Die Krankheit wurde auch als benignes Schleimhaut-Pemphigoid und als vernarbendes Pemphigoid bezeichnet. Sie kann als eine die körperliche Verfassung schwer beeinträchtigende Erkrankung in Erscheinung treten, erzeugt aber selten Narben außer im Auge und im Ösophagus/Larynx.

**Epidemiologie, Klinik.** Das Schleimhaut-Pemphigoid ist häufiger bei Frauen als bei Männern und kommt am häufigsten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr vor. Die Mundhöhle ist oft der erste und einzige Sitz der Erkrankung. Orale Läsionen können aus intakten Blasen bestehen, die klare oder serös-blutige Flüssigkeit enthalten, oder aus erythematösen Flecken oder oberflächlichen Ulzera. Am häufigsten trifft man die Läsionen in der periodontalen Gingiva, gewöhnlich bukkal und labial sowie in der Gaumenschleimhaut. Weniger häufige Lokalisationen sind die Lippen, die Zunge und die Wangenschleimhaut. Augenläsionen zeichnen sich durch eine Bindehautentzündung, Ulzeration und ein Symblepharon aus, das durch die Fusion der Lid- und Bulbuskonjunktiva zustande kommt. Es kann zu schwerer Narbenbildung, zum Entropion und zur Erblindung kommen. Hautveränderungen sind selten und betreffen gewöhnlich die Kopfhaut und den oberen Rumpfbereich.

In den Blutseren von Patienten mit Schleimhaut-Pemphigoid werden einzige mögliche Zielantigene identifiziert. Diese umfassen die bullösen Pemphigoid-Antigene 1 und 2, die Laminine 5 und 6, das Typ VII-Kollagen und die  $\beta$ 4-Integrin-Untereinheit. [32]

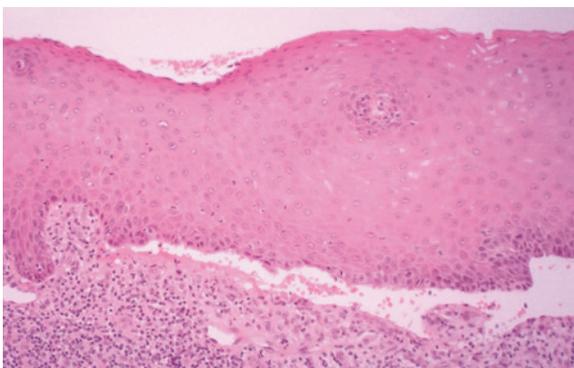
**Morphologie.** Histologisch finden sich subepitheliale Blasenbildungen mit scharfer Trennung der gesamten Epithelschicht vom darunter liegenden Bindegewebe

(Abb. 3.3). Gewöhnlich enthält das Corium ein *dichtes gemischtes entzündliches Infiltrat*. Infolge des beim Schleimhaut-Pemphigoid stark positiven *Nikolsky-Phänomens* fehlt gewöhnlich in der Biopsie das meiste oder das gesamte Epithel oder ist vollständig vom Bindegewebe abgelöst. Die Probe besteht dann nur aus unspezifisch entzündetem Bindegewebe und lässt einen oberflächlichen Fibrinschorf, der für unspezifische Mundschleimhautgeschwüre typischer wäre, vermissen. Dieses Erscheinungsbild ist, wenn auch nicht diagnostisch, so doch hochverdächtig auf ein Schleimhaut-Pemphigoid.

**Differenzialdiagnose.** Die direkte *Immunfluoreszenz* von Schleimhautbiopsien aus der unmittelbaren Umgebung zeigt in ungefähr 80% der Fälle eine kontinuierliche Ablagerung von IgG, IgA oder C3, entweder einzeln oder in Kombination, entlang der Zone der Basalmembran (BMZ). Wenn vorhanden, helfen diese Ablagerungen bei der Unterscheidung des Schleimhaut-Pemphigoids von einigen *anderen häufigen entzündlichen Veränderungen* der Mundschleimhaut. Zum Beispiel hat der *Lichen planus* keine linearen Immunglobulinablagerungen, sondern lineare und zottige Fibrinablagerungen entlang der BMZ, und dem *Erythema multiforme* fehlen lineare BMZ-Ablagerungen. Diese Ablagerungen unterscheiden jedoch das Schleimhaut-Pemphigoid nicht vom *bullösen Pemphoid*, von der *Epidermolysis vullosa acquisita* oder von der *linearen bullösen IgA-Dermatose*. Hier muss die *Differenzialdiagnose* auf der Grundlage *klinischer Befunde* getroffen werden.

### Dermatitis herpetiformis

**Epidemiologie, Klinik.** Die Dermatitis herpetiformis ist eine mit intensivem Juckreiz assoziierte *mukokutane Krankheit*, die *Beziehungen zur Zöliakie* bzw. zur *glutensensitiven Enteropathie* aufweist und nur selten die Mundhöhle betrifft. [126] *Orale Läsionen* zeigen sich



**Abb. 3.3** Schleimhaut-Pemphigoid mit scharf begrenzter subepithelialer Blase

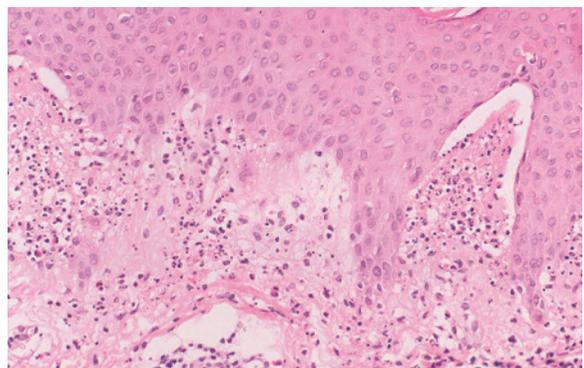
als gerötete Bezirke mit Gruppen kleiner, leicht verletzlicher Bläschen oder oberflächlicher schmerzhafter Geschwüre. Die Läsionen können sowohl die verhornende als auch die nichtverhornende Schleimhaut betreffen, und die Hautläsionen im Kopf- und Halsbereich tendieren dazu, den Skalp und die periorbitalen Regionen zu befallen. Die Dermatitis herpetiformis wird am häufigsten bei *Teenagern* und *jungen Erwachsenen*, vorwiegend bei Männern, beobachtet und bevorzugt *Personen angelsächsischer und skandinavischer Herkunft*. Zwischen der Dermatitis herpetiformis und der glutensensitiven Enteropathie gibt es eine starke Assoziation. Die Histo-kompatibilitätsantigene HLA-B8 und HLA-DR3 finden sich bei nahezu 95% der Patienten.

*Klinisch* zeigt die Dermatitis herpetiformis ein fleckförmiges *Schleimhauterythem*, Gruppen kleiner *Bläschen*, herpetiforme *Ulzera* oder ausgedehntere Bezirke *nichtheilender Geschwüre*.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* zeigen die Läsionen der Dermatitis herpetiformis polymorphkernige leukozytäre *Mikroabszesse* in den Spitzen der Corium-Papillen (Abb. 3.4). Anfangs prädominieren *Neutrophile*, aber bei der Vergrößerung der Mikroabszesse treten *Eosinophile* stärker hervor. Die Mikroabszesse vereinigen sich schließlich zu sichtbaren *Blasen*, die häufig rupturieren und oberflächliche *Ulzera* hinterlassen. Die *direkte Immunfluoreszenz* zeigt sowohl in der betroffenen als auch in der angrenzenden normalen Schleimhaut *granuläre IgA-Ablagerungen* in der Basalmembran-Zone (BMZ) der dermalen Papillen.

### Lineare IgA-Krankheit

**Definition, Klinik.** Die lineare IgA-Krankheit ist eine schlecht definierte *heterogene Gruppe mukokutaner blasenbildender Erkrankungen*, die dem Schleimhaut-Pemphigoid klinisch und mikroskopisch sehr ähnlich sind.



**Abb. 3.4** Dermatitis herpetiformis mit polymorphkernigen Leukozyten in den Spitzen der Coriumpapillen

[161, 192] Wie beim Pemphigoid können die *Augen* mitbeteiligt sein. Die lineare IgA-Krankheit beim *Erwachsenen* wurde von ähnlichen Veränderungen in der *Kindheit* – wie der bullösen Dermatose des Kindesalters und dem vernarbenden Pemphigoid des Kindesalters – abgegrenzt.

Die *kutane* lineare IgA-Krankheit der Erwachsenen zeigt *anamnestisch* enge Beziehungen zu einer *Darmerkrankung*. Bei Patienten mit *oralen* Läsionen ist diese Assoziation viel weniger deutlich. Bei Patienten mit *oraler* linearer IgA-Krankheit scheint jedoch ein höheres Risiko für *schwere Augenläsionen* zu bestehen. Manchmal sind orale Läsionen mit *Medikamenten* assoziiert. [51] Die Krankheit ist häufiger bei *Frauen* als bei Männern und äußert sich gewöhnlich in einer *desquamativen Gingivitis* mit oder ohne Ulzeration.

**Morphologie.** *Mikroskopisch* findet sich eine *subepitheliale Blasenbildung* der ganzen Breite des Epithels. Die *direkte Immunfluoreszenz* zeigt eine *lineare IgA-Ablagerung* entlang der Basalmembran und einen niedrigen Titer zirkulierender IgA gegen BMZ. Obgleich kleine Mengen von *IgA, IgM* und *C3* beobachtet werden können, ist die Diagnose eines *Schleimhaut-Pemphigoids* *viel wahrscheinlicher*, wenn *mehr als Spuren dieser Substanzen* nachweisbar sind. Die lineare IgA-Krankheit tendiert dazu, gegen systemische *Steroidbehandlung* *refraktär* zu sein, kann aber auf das Antibiotikum Dapson oder Sulfonamide ansprechen.

## Erythema multiforme

**Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie.** Das Erythema multiforme ist eine *mukokutane entzündliche Erkrankung*, manchmal jedoch ist die *Mundhöhle* der einzige beteiligte Ort. [1, 8] Die Krankheit kann *relativ leicht* verlaufen oder sich mit Fieber, Unwohlsein und *ausgedehnten Haut-, Schleimhaut- und Augenläsionen* manifestieren, wobei sie manchmal als *Stevens-Johnson-Syndrom* oder *Erythema multiforme maior* bezeichnet wird. Sie gilt als Krankheit auf *immunologischer Grundlage*, aber in vielen Fällen findet man keinen ursächlichen Faktor. Als auslösende Faktoren kommen u. a. Infektionen mit dem *Herpes-simplex-Virus* [7] und *Mycoplasma pneumoniae* [99] infrage, ferner zahlreiche *Medikamente* einschließlich Sulfonamiden, Antikonvulsiva, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Antibiotika. Obgleich die Patienten eine *einzelne* Episode durchmachen können, rezidiert die Krankheit häufig. Das Erythema multiforme beobachtet man gewöhnlich bei *jungen Erwachsenen* (20–40 Jahre) und vor allem bei *Männern*.

**Klinik.** Orale Veränderungen sind entweder die einzige Manifestation der Krankheit, oder eine Hautbeteiligung kann sich an einige Attacken anschließen. Am häufigs-

ten sind die *Lippen* betroffen und zeigen in typischer Weise eine Schwellung und ausgedehnte hämorrhagische Krustenbildung. Innerhalb der *Mundhöhle* finden sich gewöhnlich diffus gerötete Bezirke und oberflächliche *Ulcera* der *Wangenschleimhaut*, des *Mundbodens*, der *Zunge*, des *weichen Gaumens* und im *Rachen*. Die *Gingiva* ist nur selten betroffen, und diese Tatsache hilft bei der *Unterscheidung des Erythema multiforme* von der *primären herpetischen Gingivostomatitis*, bei der die *Gingivaentzündung* das hervorstechende Merkmal ist. Aus den beteiligten Schleimhautbezirken gehen manchmal schmerzhafte flache irreguläre *Ulzera* vor dem Hintergrund eines generalisierteren Erythems hervor. Selten finden sich in der Mundhöhle intakte Blasen. Die *klassische Hauptmanifestationen* des Erythema multiforme ist die Entstehung der so genannten *Schiefscheiben- oder Bullaugen-Läsionen*. Diese beginnen als *dunkelrote Flecken*, deren Durchmesser gewöhnlich 1–3 cm beträgt. Sie sind leicht erhaben und entwickeln ein charakteristisches bläuliches Zentrum. Diese Läsionen sieht man am häufigsten an den *Händen* und *unteren Gliedmaßen*.

**Morphologie.** *Histologisch* sieht man verschiedenartige Veränderungen, und häufig maskiert ein frühzeitiger Epithelverlust der oralen Veränderungen alle anderen charakteristischen Züge. [25] In den Frühstadien findet sich eine Apoptose und Nekrose der Keratinozyten, ein intrazelluläres Ödem und eine entzündliche Infiltration des Epithels. Dies führt zu einer intra- und subepithelialen Bläschenbildung und letztlich zum Verlust des Blasen-daches, so dass sich ein Ulkus bildet. Die lymphohistiozytäre und polymorphkernige Infiltration des oberflächlichen Corium – oft in perivaskulärer Anordnung – kann auf die Tiefe übergreifen. Fleckförmige *Ablagerungen von C3 und IgM* können sich in den *Blutgefäßwänden* finden, man sieht jedoch keine eindeutige Vaskulitis, und die Immunkomplex-Ablagerung scheint unspezifisch zu sein.

**Verlauf.** Beim Erythema multiforme maior können *okuläre und genitale Beteiligungen* zusammen mit *Allgemeinsymptomen* auftreten. Eine sehr schwere und potenziell tödliche Variante ist die *toxische epidermale Nekrolyse*, wobei es zu einer weit verbreiteten Haut- und Schleimhautbeteiligung mit *extensiver Blasenbildung* und *Epidermisverlust* kommt, die zu *Flüssigkeits- und Elektrolytverlust* sowie zu *Sekundärinfektionen* führt.

## Ulzeröse Läsionen

### Aphthöse Stomatitis (rezidivierende aphthöse Ulzeration)

**Klinik.** Die aphthöse Stomatitis ist die *häufigste ulzeröse Erkrankung der Mundschleimhaut* und kann bis