J. Schipper¹ · A. Berlis³ · T. Klenzner² · A. Schramm⁴ · N.-C. Gellrich⁴ · S. Rosahl⁵ · W. Maier²

¹ Universitätsklinik für HNO, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

² Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Poliklinik, Universitätsklinikum Freiburg

³ Sektion Neuroradiologie, Neurozentrum, Universitätsklinikum Freiburg

⁴ Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

⁵ Universitätsklinik für Neurochirurgie, Neurozentrum, Universitätsklinikum Freiburg

Navigationsunterstützte tumorfokussierte Chirurgie bei Schädelbasismalignomen

Zusätzlicher chirurgischer Manipulationsraum durch neoadjuvante Tumorverkleinerung

Ziel der neoadjuvanten Tumorverkleinerung („downsizing“) ist nicht, das Tumorstadium abzusenken („downstaging“), sondern das Tumolvolumen präoperativ zugunsten eines größeren chirurgischen Manipulationsraumes für eine navigiert kontrollierte, tumorfokussierte Chirurgie („targeted surgery“) zu reduzieren [10, 11, 12]. Das multimodale Therapiekonzept orientiert sich dabei im Gegensatz zum „Tumor-Downstaging“ ausschließlich am initialen Tumorstadium und dessen Tumorgrenzen.

Anders als bei den Weichteiltumoren des Halses werden an das Nasennebenhöhlensystem angrenzende Schädelbasistumoren nicht ubiquitär von nativem Schleimhaut- und Bindegewebe eingebettet, sondern münden z. T. endständig in einen luftgefüllten Hohlraum. Dieser luftgefüllte Raum bildet abgesehen von Abtropfmetastasen eine natürliche Barriere gegenüber einer Tumorzellmigration und -separation in die unmittelbare Umgebung, weil es den Tumorzellen an dem für die Zelldissoziation und -migration notwendigen biologischen System von Lymph- oder Blutbahnen sowie an der für den Zellmetabolismus erforderlichen nutritiven Gewebematrix fehlt. Somit kann

der onkochirurgische Resektionsabstand unter Berücksichtigung sämtlicher onkochirurgischer Kautelen in diesem ausgewiesenen Bereich bei einer Tumolvolumenreduktion durch ein „Tumor-Downsizing“ neu angepasst werden.

Dies gilt nicht für die „Tumorbasis“ als ernährnde Gewebematrix für den Tumor. In diesem Bereich müssen die eingangs zu bestimmenden onkochirurgischen Kautelen auch nach dem Tumor-Downsizing berücksichtigt bleiben. Mit der Durchführung eines 3D-CT- oder -MR-Datensatzes lassen sich am Navigationssystem im Verlauf einer neoadjuvanten Chemotherapie in jedem Tumorabschnitt die jeweils aktuellen Tumorgrenzen (AT) und das Tumolvolumen bestimmen und durch Matchen mit den ursprünglichen Tumolvolumengrenzen (UT) vergleichen [20].

Das Tumor-Downsizing generiert somit atraumatisch einen Operationskorridor bzw. einen zusätzlichen chirurgischen Manipulationsraum (ZCM) direkt am chirurgischen Zielpunkt („target“). Dieser atraumatisch geschaffene ZCM unmittelbar am chirurgischen Zielpunkt dient dazu, den Tumor ohne Umwege oder Mobilisierung bzw. Transposition vom angrenzenden gesunden Nach-

bargewebe chirurgisch zu entfernen („targeted surgery“).

Patienten und Methoden

Am Freiburger Zentrum für interdisziplinäre Schädelbasis- und Craniofaciale Chirurgie wurde in Zusammenarbeit mit dem Freiburger Tumorzentrum ein multimodales Konzept für ein kontrolliertes, neoadjuvantes Tumor-Downsizing individuell für Patienten mit frontalen Schädelbasismalignomen erarbeitet. Auf die Kontrolle der Therapie mittels virtueller Modelanalyse bei unseren Patienten wurde in Teilen schon in einer vorangegangenen Arbeit eingegangen [20].

Indikationen und Limitationen wurden folgendermaßen definiert: Tumoren, die prognostisch als wenig chemosensibel bzw. als Nonresponder gelten, waren ausgeschlossen (z. B. Adenokarzinome, adenoidzystische Karzinome). Weitere Ausschlusskriterien waren degenerierende konsumierende Begleiterkrankungen der

Auszugsweise vorgetragen anlässlich der 10. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie, 08.11.–09.11.2002, Heidelberg

Tab. 1 Patienten, bei denen ein „Tumordownsizing“ mit einem frontobasalen Malignom präoperativ durchgeführt wurde					
Fall	Patient, Geschlecht	Alter bei Op.	Diagnose präoperativ	Tumor-Downsizing	Operation
1	G.H., w.	37	Ästhesioneuroblastom, Kadish C, Hyams II, cT4bN0M0 (UICC 2002)	4 Zyklen EVAIA-Protokoll: Etoposid, Vincristin, Adriamycin, Ifosfamid, Actinomycin-D)	Kombiniert transnasaler/subfrontaler Zugang nach Raveh, Duraplastik
2	B.S., w.	37	Anaplastisches NNH-Karzinom, cT4bN0M0 (UICC 2002)	4 Zyklen: Cisplatin, Epirubicin, Cyclophosphamid	Kombiniert transnasaler, transfazialer („midfacial degloving“), subfrontaler Zugang nach Raveh, Duraplastik, „split bone graft“
3	B.T., m.	27	Undifferenziertes Karzinom (olfaktorisches Neuroblastom), cT4bN0M0 (UICC 2002)	4 Zyklen VIC-Hochdosis-Chemotherapie: Etoposid, Carboplatin, Ifosfamid; autologe Stammzelltransplantation	Transfrontonasaler Zugang (Level II) nach Derome, Duraplastik, „split bone graft“

Niere, der Leber oder des Knochenmarks sowie ein Patientenalter von mehr als 60 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose. Lokoregionäre oder distale Tumorabsiedlungen waren keine Ausschlusskriterien. Einschlusskriterien waren lokal fortgeschrittene Malignome der frontalen Schädelbasis mit knöcherner Infiltration oder Einbruch in den Subarachnoidalraum.

In einer Qualitätssicherungsanalyse (Cochrane-Level 4) wurden die Ergebnisse retrospektiv analysiert. In diese Auswertung eingeschlossen wurden schließlich 3 Patienten mit lokal fortgeschrittenen, frontobasalen Schädelbasismalignomen (Tab. 1). Diagnosestellung und Tumorstaging erfolgten in unserer Klinik aus klinischer Untersuchung, Histologie und radiologisch gestütztem Tumorstaging. Protokollplanung und Durchführung der neoadjuvanten Chemotherapie (Tab. 1) oblag der Onkologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik.

Das Tumoransprechverhalten auf die neoadjuvante Chemotherapie wurde im Verlauf jeweils anhand eines 3D-CT- oder -MR-Datensatzes dokumentiert. Im Rahmen einer virtuellen Modellanalyse [20] wurden die kontrastmittelanreichernden Tumorgrenzflächen markiert, vermessen und mit den vorangegangenen Datensätzen mit Hilfe eines Navigationssystems (System Stryker-Leibinger oder BrainLab) verglichen. Spätestens nach 4 Zyklen Chemotherapie oder bei radiologischem Nachweis einer Tumorprogression wurde die operative Intervention geplant. Wir führten sämtliche Operationen interdisziplinär sanierend und navigiert kontrolliert durch. Unmittelbar postoperativ schloss sich die perkutane Strahlenthera-

pie als Bestandteil des multimodalen Tumorkonzepts an.

Für die Tumornachsorge wurde innerhalb der ersten 2 Jahre in regelmäßigen halbjährlichen Zeitabständen und zwischen dem 3. und 5. Jahr jährlich postoperativ ein Kontroll-MR oder -CT einschließlich einer eingehenden klinisch-endoskopischen Untersuchung durchgeführt.

Ergebnisse

Im Rahmen einer Qualitätssicherungsanalyse haben wir von 3 Behandlungsfällen mit einem neoadjuvanten Tumor-Downsizing bei frontalen Schädelbasismalignomen am Interdisziplinären Zentrum für Schädelbasis- und Craniofaciale Chirurgie Freiburg die klinisch dokumentierten Untersuchungsergebnisse zusammengefasst. Das Follow-up lag zwischen 6 Monaten und 5 Jahren. In Hinblick auf das limitierte Patientendatenprofil konzentrierte sich die Betrachtung ausschließlich auf eine qualitative Einzelfallbewertung über die chirurgisch-technischen Möglichkeiten durch das neoadjuvante Tumor-Downsizing für die „targeted surgery“.

Fall 1. Bei der klinischen Aufnahmeuntersuchung imponierte bei der 37-jährigen Patientin (Tab. 1) ein die gesamte linke Nasenhöhle komplett verlegender fleischiger, leicht blutender Tumor. Die histologische Untersuchung der Probebiopsie ergab ein Ästhesioneuroblastom, Hyams II. In der Schnittbilddiagnostik war eine Infiltration der frontobasalen Dura nachweisbar. Klassifiziert wurde die Tumorausdehnung als Kadish C (entspre-

chend einem Tumorstadium cT4bNoMo, UICC 2002 [26]).

Nach 4 Zyklen Chemotherapie (EVAIA-Protokoll, Tab. 1) als atraumatisches Tumor-Downsizing ließ sich erstmals die zuvor komplett verlegte linke Nasenhöhle transnasal klinisch-endoskopisch inspizieren. Mit der 30- und 70-Grad-Optik konnte dann erstmals auch die dorsale und mediale Tumorbegrenzung und die Ausdehnung zur Rhinobasis klinisch beurteilt werden (Abb. 1a, b). Erst dann zeigte sich ferner, dass die Septumschleimhaut nur im Bereich der Rhinobasis und weiterhin nur die obere Nasenmuschel vom Tumor infiltriert waren. Intraoperative Schnellschnittuntersuchungen bestätigten schließlich diese Beobachtung.

Bei der Operationsplanung wurde der onkochirurgische Sicherheitsbereich in dieser Region zugunsten eines Schleimhauterhalts entsprechend enger an die neuen Tumorgrenzen angepasst. Der Tumor wurde schließlich kombiniert transnasal und subfrontal (subfrontaler Zugang nach Raveh [18]) komplett entfernt. Der durch das Tumor-Downsizing erzeugte ZCM wurde benutzt, um den Tumor unter endoskopischer bzw. mikroskopischer Sicht von kaudal komplett zu mobilisieren (Abb. 1a, b). Der als nutritive Tumorstammwurzelregion postulierte Rhinobasisbereich wurde über den subfrontalen Zugang mit einem onkochirurgischen Sicherheitsbereich von 1 cm komplett reseziert und mit einer Duraplastik (Kombination aus TachoSil® und einem freien M.-temporalis-Transplantat) versorgt. Die Patientin ist jetzt nach Abschluss der adjuvanten perkutanen Strahlentherapie seit 5 Jahren tumorrezidivfrei.

Fall 2. Die 37-jährige Patientin (■ Tab. 1) klagte bereits über Monate hinweg über wiederholt auftretendes spontanes Nasenbluten ohne Hinweis auf eine digitale Manipulation oder Hypertension. In der Computertomographie der Nasennebenhöhlen zeigte sich ein knochendestruierend wachsender Tumor mit Infiltration der Rhinobasis und Einbruch in die Fossa pterygopalatina (cT4bNoMo, UICC 2002). Histologisch wurde der Tumor als anaplastisches Karzinom klassifiziert.

Für das Tumor-Downsizing folgten auf Empfehlung der Abteilung Onkologie 4 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin, Epirubicin und Cyclophosphamid. Mittels Bildgebung war ein gutes Tumorsprechverhalten nachweisbar, die Patientin litt jedoch erheblich unter den Nebenwirkungen. So entwickelte sie in der Phase der Leukozytendepression eine fulminante Pneumonie und zeigte über einen längeren Zeitraum einen deutlichen Gewichtsverlust infolge entzündlich veränderter exsudativer Schleimhautreaktionen im gesamten Gastrointestinaltrakt. Die zuvor geplanten Zyklusintervalle konnten somit nicht eingehalten werden. Der Beginn des 4. Zyklus verzögerte sich durch die Behandlung der ausgeprägten Nebenwirkungen um mehr als 3 Wochen. Ebenso musste der Zeitpunkt zur Operation um 4 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie verschoben werden, bis eine annähernde Normalisierung der hämatopoetischen Parameter unter Gabe von wachstumstimulierenden Faktoren feststellbar war.

Nach dem Tumor-Downsizing waren bei dieser Patientin die Tumorgrenzen auch transnasal erstmals endoskopisch abgrenzbar. Es zeigte sich, dass die Tumorbasis von der medialen knöchernen Begrenzung der linken Kieferhöhle oberhalb des Infundibulums mit Beteiligung der Lamina papyracea und der vorderen linken Rhinobasis ausging, jedoch ohne Beteiligung des Nasenseptums und der kaudalen Abschnitte der medialen Kieferhöhlenwand. Vom kranialen Abschnitt der medialen Kieferhöhlenwand zog der Tumor weiter unter Beteiligung des Orbitabodens in die Fossa pterygopalatina. Der N. infraorbitalis war komplett tumorinfiltriert (klinisch Hypästhesie N. V_{II} links). Der Canalis opticus sowie die Fissura orbitalis waren tumorfrei.

J. Schipper · A. Berlis · T. Klenzner · A. Schramm · N.-C. Gellrich · S. Rosahl · W. Maier

Navigationsunterstützte tumorfokussierte Chirurgie bei Schädelbasismalignomen. Zusätzlicher chirurgischer Manipulationsraum durch neoadjuvante Tumorverkleinerung

Zusammenfassung

Hintergrund. Lokal fortgeschrittene frontale Schädelbasismalignome (T4-Stadium) haben eine ungünstige Prognose. Zum Erhalt der Lebensqualität sollte bei gleicher Prognose eine therapiebedingte Invalidisierung möglichst vermieden werden. Wegen der geringen Inzidenz liegen keine evidenzbasierten allgemeingültigen Therapiekonzepte vor.

Methoden. Als Fallbeschreibung wurden die Therapieergebnisse von 3 Patienten mit ausgedehnten frontalen Schädelbasismalignomen im T4-Stadium ausgewertet. Berücksichtigt wurden der klinische Verlauf sowie die gewählte Operationstechnik.

Ergebnisse. Bei allen 3 Patienten wurde im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes eine neoadjuvante Hochdosis-Chemotherapie zur Tumorverkleinerung („Tumor-Downsizing“) durchgeführt. Der durch die Tumorremission atraumatisch erzeugte zusätzliche chirurgische Manipulationsraum unmittel-

bar an den Tumorgrenzen erlaubte ein navigiert kontrolliertes, unter endoskopischer oder mikroskopischer Sicht sicheres Resezieren des Tumors („targeted surgery“) über einen patientenschonenden Zugangsweg.

Fazit. Die unmittelbare Nachbarschaft lokal progredient wachsender T4-Frontobasistumoren zum Frontalhirn oder anderen vitalen Strukturen schränkt die chirurgische Radikalität ein. Durch ein kontrolliertes Tumor-Downsizing lassen sich solche Tumoren u. U. über patientenschonende, wenig traumatisierende Zugangswege mittels computerassistierter Chirurgie im Sinne einer „targeted surgery“ entfernen.

Schlüsselwörter

Frontale Schädelbasismalignome · Onkologischer Sicherheitsabstand · Downstaging · Rhinobasis · Tumorverkleinerung

Navigated “targeted surgery” for skull base malignomas. Additional space for surgical manipulation by neoadjuvant tumor downsizing

Abstract

Background. Multimodal strategies are required due to the poor prognosis for locally advanced frontal skull base tumors staged as T4. Therefore, a further increase in the degree of invalidity caused by therapy should be avoided, if possible, to preserve the quality of life. As the incidence of these tumors is low, there are no evidence-based, generally accepted therapeutic strategies.

Methods. We evaluated the clinical results of three patients with extended frontal skull base malignomas staged as T4 tumors. The clinical course as well as the surgical technique were analyzed.

Results. High dose neoadjuvant therapy for tumor downsizing was performed in all three patients within a multimodal therapy concept. The additional space for surgical manipulation close to the tumor borders, non-trau-

matically produced by tumor remission, permitted a safely navigated, controlled resection of the tumor under endoscopic or microscopic viewing using an approach associated with reduced trauma as “targeted surgery”.

Conclusions. Surgical radicality is limited by the direct vicinity of locally progressive T4 tumors to the frontal brain and other vital structures. A controlled tumor downsizing allows the resection of such tumors using a minimally invasive approach assisted by instrumental navigation leading to less traumatization.

Keywords

Frontal skull base tumors · Oncological safety margin · Downstaging · Rhinobase · Tumor downsizing

Abb. 1 ▲ **a** Sagittale Darstellung der konturierten Tumorgrenzen nach 4 Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie in einem 3D-MR-Datensatz (Fall 1). **b** Gleiche Ansicht wie **a** mit Darstellung des zusätzlich gewonnenen chirurgischen Manipulationsraumes (ZCM). Die Pfeile geben die Freiheitsgrade für die chirurgische Manipulation bei einem transnasalen Vorgehen mit geraden Instrumenten an. Der Schnittpunkt stellt einen möglichen Pivotpunkt für die chirurgische Manipulation dar. UT ursprüngliche Tumorgrenzfläche, AT aktuelle Tumorgrenzfläche nach Abschluss der Chemotherapie

Über einen kombinierten transfazialen („midfacial degloving“) und subfrontalen Zugang nach Raveh wurde der Tumor komplett entfernt. Transfazial konnte der Tumor über den ZCM von kaudal nach kranial sowie von anterior nach posterior komplett endoskopisch und mikroskopisch kontrolliert bis hin zur Rhinobasis mobilisiert werden. Die Tumorbasis im Bereich der vorderen Rhinobasis wurde über den subfrontalen Zugang entfernt und nach einer Duraplastik (Kombination aus TachoSil® und einem freien M.-temporalis-Transplantat) mit „split bone grafts“ der Kalotte wieder rekonstruiert. Die frontobasale Tumoroperation wurde ergänzt durch eine beidseitige Neck-Dissection (Region Ia/b, IIa/b, III, Va), jedoch ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen. Die Patientin zeigte 6 Monate postoperativ nach Abschluss

der adjuvanten Strahlentherapie erstmals eine lumbale Fernmetastase, die neurochirurgisch reseziert wurde. Nach einem Jahr zeigten sich klinisch weitere pulmonale Fernmetastasen ohne Hinweis auf ein Lokalrezidiv, die schließlich zum Tod der Patientin führten.

Fall 3. Der 27-jährige junge Mann (■ **Tab. 1**) stellte sich bei uns vor mit einem nach intrakranial ausgedehnten Nasennebenhöhlektumor (■ **Abb. 2a–c**) im Tumorstadium cT4bNoMo (UICC 2002). Histologisch wurde es als undifferenziertes, metaplastisches Karzinom klassifiziert. Bereits vor dem geplanten Termin zur neoadjuvanten Chemotherapie wurde der Patient plötzlich somnolent und war nicht mehr ansprechbar. Der Beginn der Chemotherapie wurde daher kurzfristig vorverlegt. Schon nach dem

Abb. 2 ▲ 3D-MR-Datensatz in axialer (**a**), sagittaler (**b**) und koronarer (**c**) Schichtung (Fall 3). Konturierung der Tumorgrenzen als unterbrochene Linie

1. Zyklus Chemotherapie (VIC-Hochdosis-Chemotherapie, ■ **Tab. 1**) hatte sich der Patient klinisch komplett wieder erholt. Unter der Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation ergab sich eine deutlich sichtbare Tumorremission (■ **Abb. 3a–c**). Die Tumorgrenzen wurde im Verlauf magnetresonanztomographisch anhand von 3D-Datensätzen konturiert, vermessen und miteinander verglichen (■ **Abb. 2a–c, 3a–c**).

Nach Abschluss der Chemotherapie und einer Rekonvaleszenzzeit von 3 Wo-

Abb. 3 ▲ 3D-MR-Datensatz in axialer (a), sagittaler (b) und koronarer (c) Schichtung (Fall 3) nach 4 Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie als atraumatisches Tumor-Downsizing. Konturierung der Tumorgrenzen als unterbrochene Linie

chen mit Rekonstitution des hämatopoetischen Systems erfolgte die chirurgische Sanierung. Der Eingriff erfolgte ausschließlich durch einen transfrontonasalen Zugang (Level II) (bikoronarer Hautschnitt, frontale Kraniotomie nach Derome). In diesem Fall diente der endokraniale ZCM als Operationskorridor (Abb. 4b) für die „targeted surgery“. Durch den hydrostatischen Gewebedruck war der präformierte ZCM als ehemaliges Tumorbett im Epidural- und Intraarachnoidalraum zwar nach Abschluss

Abb. 4 ▲ a Korrespondierendes intraoperatives mikroskopisches Bild zu c und d nach transfrontonasaler Tumorentfernung mit Darstellung des ZCM und Rekonstruktion der knöchernen Rhinobasis durch ein mit 4 Nähten zu fixierendes „split bone graft“ aus der Schädelkalotte. b Gleiche Abbildung wie Abb. 3b mit Darstellung des zusätzlich gewonnenen chirurgischen Manipulationsraumes (ZCM): Die Pfeile geben die Freiheitsgrade für die chirurgische Manipulation bei einem transfrontalen Vorgehen mit geraden Instrumenten an. Der Schnittpunkt stellt einen möglichen Pivotpunkt für die chirurgische Manipulation dar. UT ursprüngliche Tumorgrenzfläche, AT aktuelle Tumorgrenzfläche. c, d Intraoperative Navigation mit Hilfe eines MR-Datensatzes mit Darstellung der Tumorgrenzen vor Durchführung des Tumor-Downsizing (Fall 3), in sagittaler (c) und koronarer (d) Schichtung bei einem transfrontonasalen Operationszugang nach Derome (Level II). Die ursprünglichen Tumorgrenzen vor dem Tumor-Downsizing werden zur Bestimmung der onkochirurgischen Resektionsgrenzen intraoperativ visualisiert. Sie entsprechen nicht den zum Operationszeitpunkt aktuellen Tumorgrenzen nach Abschluss des Tumor-Downsizing (vgl. dazu Abb. 2 und 3)

der neoadjuvanten Chemotherapie wieder verlegt (Abb. 4b), ließ sich aber intraoperativ mit Resektion der Dura ohne sichtbare Adhäsionen stumpf aufspreizen und wieder als solcher nutzen. Über diesen Zugangsweg konnten auch die oberen Nasenseptumanteile sowie die Schleimhaut des oberen Nasenganges beidseits komplett als onkologischer Sicherheitsabstand nachreseziert werden (Abb. 4c, d).

Die Rhinobasis wurde mit „split bone grafts“ der Kalotte rekonstruiert (Abb. 4a) und das Neurokranium nach Einsetzen des frontalen Knochendeckels wieder komplett verschlossen (Duraplastik mit einer Kombination aus TachoSil® und einem freien M.-tempora-

lis-Transplantat). Der Patient ist nach Abschluss der adjuvanten Strahlentherapie seit 6 Monaten klinisch und radiologisch tumorfrei (Abb. 5a, b) und nach eigenen Angaben mit dem kosmetischen Ergebnis (Abb. 5c, d) hoch zufrieden.

Diskussion

Im Gegensatz zum Tumor-Downstaging zur Überführung inoperabler Tumorausdehnungen in ein operables Tumorstadium gilt es beim Tumor-Downsizing, unter Beibehaltung des Tumoreingangsstadiums lediglich einen zusätzlichen chirurgischen Manipulationsraum (ZCM) in unmittelbarer Tumornähe („targeted surgery“) zu schaffen, um dessen komplette

Abb. 5 ▲ **a, b** Kontroll-3D-MR-Datensatz in sagittaler und koronarer Schichtung 6 Monate nach Abschluss der adjuvanten Strahlentherapie ohne klinischen und histologischen Nachweis eines Tumorrezidivs. **c, d** Patient 6 Monate nach Abschluss der adjuvanten Strahlentherapie ohne sichtbare Narben oder postoperative Deformitäten

Resektion über einen kosmetisch günstigen, patientenschonenden Zugang zu ermöglichen. Dazu bieten sich v. a. endoskopisch gestützte Operationstechniken an [1, 3, 5, 21]. Der unmittelbar an den Tumorgrenzen erzeugte ZCM ist v. a. im Bereich der frontalen Schädelbasis von Vorteil, weil er durch Anbindung an das Nasennebenhöhlensystem als Hohlorgan eine weitestgehende atraumatische Freilegung des Tumors zulässt. Der ZCM dient nicht nur als Manipulationsraum, sondern auch als notwendiger optischer Freiraum für die chirurgische Endoskopie und Mikroskopie.

Die ungünstige Prognose lokal fortgeschrittener Malignome (T4-Stadium, UICC 2002) im Bereich der Frontobasis erfordert individuell angepasste multimodale Therapiekonzepte [9, 14, 15, 16, 17]. Dabei sollte aufgrund der im Einzelfall unvorhersehbaren, grundsätzlich jedoch eher ungünstigen Prognose zur Aufrechterhaltung der verbleibenden Lebensqualität eine chirurgisch induzierte Invalidisierung der Patienten vermieden werden.

Wegen der geringen Inzidenz derartiger Malignome gibt es in Hinblick auf möglicherweise prognostisch konkurrierende Behandlungsverfahren keine gesicherten mehrarmigen prospektiven Studien [14]. Die Therapiekonzepte für solch seltene Tumoren sind daher individuell und richten sich nach Studienergebnissen und Erfahrungen histologisch vergleichbarer Tumoren anderer Lokalisationen [2, 4, 14, 24]. Besonders bei jungen Patienten wie in unserer Beobachtungsgruppe stehen daher multimodal ausgerichtete Therapiestrategien im Vordergrund.

Durch die Kombination einer zytostatisch induzierten Tumorzellapoptose als systemische antineoplastische Therapie, der lokalchirurgischen Gewebsentfernung und einer auf den Tumor und das korrespondierende Tumorbett fokussierten ionisierenden Zellapoptose in Form einer perkutanen Strahlentherapie wird versucht, einen ausgedehnten Tumorprogress möglichst selektiv ohne Schädigung des Gesamtorganismus zu entfernen. Die delicate Tumorlokalisation frontaler Schädel-

basismalignome mit unmittelbarer Nachbarschaft zum Frontalhirn schränkt jede Art radikalchirurgischer Therapieverfahren ein, weil sie eine Invalidisierung des Patienten bedeuten würde.

Entsprechend lange gibt es bereits Bemühungen, als Kompromiss zwischen onkochirurgischer Radikalität und Erhalt der funktionellen Integrität patientenschonende Operationstechniken für solche Tumorlokalisationen zu entwickeln [10, 11, 12]. Solche Operationstechniken gewinnen zunehmend an Bedeutung, weil kontrollierte Studien vielfach gezeigt haben, dass bei lokal fortgeschrittenen histologisch vergleichbaren Tumoren anderer Lokalisation radikalchirurgische Therapieverfahren für die Prognose keine Verbesserung erbringen, sondern im Gegenteil ohne nachweisbaren Nutzen durch Verlust wichtiger Organfunktionen die Lebensqualität beeinträchtigen [19].

Die Kombination der in den letzten 10 Jahren weiterentwickelten Operationstechniken der schonenden endoskopischen bzw. mikroskopischen navigierten Nasennebenhöhlenchirurgie [12, 23] einschließlich der Navigation [7, 8, 14] mit einem neoadjuvanten Tumor-Downsizing im Rahmen einer multimodalen Therapiestrategie erweitert die Indikation auch auf lokal weit fortgeschrittene frontobasale Schädelbasismalignome mit Einbruch in den Subarachnoidalraum (T4b-Stadium, UICC 2002). Der durch das neoadjuvante chemotherapeutisch induzierte Absmelzen des Tumors erzeugte ZCM bedingt eine atraumatische Freilegung des Tumors. Dies erleichtert chirurgisch das endoskopisch oder mikroskopisch geführte komplette Umfahren, Mobilisieren und Resezieren des Tumors mit dem Wissen, dass die Prognose chirurgisch nicht zu verbessern ist, aber durch den Zugangsweg ein kosmetisch und funktionell günstiges, deutlich geringeres Operations-trauma resultiert.

Dabei können sowohl natürliche Eingänge zu den Körperhöhlen (Ostium nasale, Rima oris) als auch der Zugang über einen bikoronaren Hautschnitt (nach Unterberger), ein subfrontaler Zugang nach Raveh oder ein transfrontonasaler Zugang nach Derome (Level II) mit einem temporären Knochendeckel genutzt werden. Mit Hilfe der computerassistierten

Modellanalyse lassen sich sowohl neoadjuvant die Tumorremission als auch intraoperativ die Tumorsektionsgrenzen unter Beachtung onkologischer Kautelen dokumentieren [27]. Jedoch ist im frontalen Schädelbasisbereich mit Rücksicht auf die Funktionalität wie beispielsweise die Nachbarschaft zum Frontalhirn oder zum Sinus cavernosus bei solch ausgedehnten Malignomen ein klassischer Sicherheitsabstand von 1 cm und mehr nicht einzuhalten. Die chirurgische Tumorentfernung beschränkt sich daher innerhalb eines multimodalen Therapiekonzepts auf die Entfernung des eigentlichen Tumorgewebes unter teilweiser Schonung des umliegenden Tumorbetts. Im nutritiven Tumorbasisbereich sollte allerdings soweit möglich ein großzügiger Sicherheitsabstand im Gesunden erzielt werden [22, 25].

Ebenso ist dabei zu beachten, dass das hier vorgestellte chirurgische Verfahren der „targeted surgery“ mit Hilfe des Tumor-Downsizing sich ausdrücklich nur auf ausgesprochen seltene, lokal ausgedehnte, progredient wachsende Malignome der frontalen Schädelbasis beschränkt. Denn auch die neoadjuvante Chemotherapie ist zwar chirurgisch nicht invasiv, erzeugt aber, wie im Fall 2 dargestellt, eine „systemische Invalidisierung“, wenn auch nur temporär. Diese ist nicht immer unmittelbar sichtbar, führt jedoch zu einer deutlichen Absenkung des Karnofsky-Index mit Einschränkung der Lebensqualität und zu einer möglichen Verzögerung des geplanten Operationszeitpunktes. Im 3. Untersuchungsfall erfolgte daher in Hinblick auf die Nebenwirkungen auf das hämatopoetische System zusätzlich eine Stammzelltransplantation nach Chemotherapie. Entsprechend sollten solche Therapiekonzepte mit neoadjuvanten Hochdosis-Chemotherapieverfahren [6] auf junge Patienten mit lokal ausgedehnten, progredient gewachsenen frontalen Schädelbasismalignomen beschränkt sein.

Je nach Tumorentität und Aktualität der Behandlungsprotokolle variierte die Wahl der kombinierten Chemotherapeutika nach Empfehlung unserer Onkologen (■ Tab. 1). Die Durchführung der Chemotherapie oblag der Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universitätsklinik aufgrund der dort bestehenden groß-

en Erfahrung im Umgang mit der Durchführung von Chemotherapien, insbesondere in der Behandlung von Neutropenien, nosokomialen Superinfektionen im Rahmen der Leukozytendepression oder begleitender hämorrhagischer Diathesen.

Dennoch zeigen die Ergebnisse unserer 3 Fallbeispiele über den klinischen Verlauf ohne Hinweis auf ein frühes Lokalrezidiv in Übereinstimmung mit der Literatur [1], dass mit Hilfe eines Tumor-Downsizing auch lokal progrediente T4-Tumoren in vital gefährdeten Bereichen wie der frontalen Schädelbasis über wenig traumatisierende Zugangswege resezierbar sind und ein nicht vorhersehbares Auftreten einer systemischen Tumorausbreitung limitierend erscheint.

Fazit für die Praxis

Der Einsatz einer Hochdosis-Chemotherapie als neoadjuvantes Tumor-Downsizing im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes bei lokal progredienten T4 Tumoren der frontalen Schädelbasis kann den Einsatz endoskopischer oder mikroskopischer patientenschonender Operationsverfahren erleichtern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. Schipper

Universitätsklinik für HNO
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
georg.schipper@med.uni-duesseldorf.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Bockmühl U, Minovi A, Kratzsch B et al. (2005) Endonasal micro-endoscopic tumor surgery: State of the art. *Laryngorhinootologie* 84 (12): 884–891
2. Bridger GP, Kwok B, Baldwin M et al. (2000) Craniofacial resection for paranasal sinus cancers. *Head Neck* 22: 772–780
3. Cakmak O, Ergin NT, Yilmazer C et al. (2002) Endoscopic removal of esthesioneuroblastoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 64: 233–238
4. Cantu G, Solero CL, Mariani L et al. (1999) Anterior craniofacial resection for malignant ethmoid tumors – a series of 91 patients. *Head Neck* 21: 185–191
5. Carrau RL, Snyderman CH, Kassam AB, Jungreis CA (2001) Endoscopic and endoscopic-assisted surgery for juvenile angiofibroma. *Laryngoscope* 111: 483–487

6. Hartmann JT, von Vangerow A, Fels LM et al. (2001) A randomized trial of amifostine in patients with high-dose VIC chemotherapy plus autologous blood stem cell transplantation. *Br J Cancer* 84 (3): 313–320
7. Heermann R, Mack KF, Issing PR et al. (2001) Skull base surgery with an opto-electronic navigation system. *HNO* 49 (12): 1019–1025
8. Heermann R, Schwab B, Issing PR et al. (2001) Image-guided surgery of the anterior skull base. *Acta Otolaryngol* 121 (8): 973–978
9. Jackson IT, Bailey MH, Marsh WR, Juhasz P (1991) Results and prognosis following surgery for malignant tumors of the skull base. *Head Neck* 13: 89–96
10. Kassam A, Carrau RL, Snyderman CH et al. (2005) Evolution of reconstructive techniques following endoscopic expanded endonasal approaches. *Neurosurg Focus* 15, 19 (1): E8
11. Kassam A, Gardner P, Snyderman C et al. (2005) Expanded endonasal approach: fully endoscopic, completely transnasal approach to the middle third of the clivus, petrous bone, middle cranial fossa, and infratemporal fossa. *Neurosurg Focus* 15, 19 (1): E6
12. Kassam A, Horowitz M, Welch W et al. (2005) The role of endoscopic assisted micro-neurosurgery (image fusion technology) in the performance of neurosurgical procedures. *Minim Invasive Neurosurg* 48 (4): 191–196
13. Khan M, Ecke U, Mann WJ (2003) The application of an optical navigation system in endonasal sinus surgery. *HNO* 51 (3): 209–215
14. Lund VJ, Howard DJ, Wei WJ et al. (1998) Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses – a 17-year experience. *Head Neck* 20: 97–105
15. McCaffrey TV, Olsen KD, Yohanan JM et al. (1994) Factors affecting survival of patients with tumors of the anterior skull base. *Laryngoscope* 104: 940–945
16. McCombe A, Lund VJ, Howard DJ (1990) Recurrence in juvenile angiofibroma. *Rhinology* 28: 97–102
17. Porceddu S, Martin J, Shanker G et al. (2004) Paranasal sinus tumors: Peter MacCallum Cancer Institute experience. *Head Neck* 26: 322–330
18. Raveh J, Turk JB, Laedrach K et al. (1995) Extended anterior subcranial approach for skull base tumors: long-term results. *J Neurosurg* 82: 1002–1010
19. Rosenman JG, Socinski MA (2005) Does more aggressive therapy improve outcomes in the treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer? *Semin Oncol* 32 [2 Suppl 3]: S13–17
20. Schipper J, Klenzner T, Berlis A et al. (2005) Objektivierung von Therapie-Ergebnissen in der Schädelbasischirurgie durch virtuelle Modellanalyse. *HNO* (e-pub)
21. Schipper J, Maier W, Arapakis I et al. (2005) Informations Assistierte Chirurgie als ein transdisziplinäres Operationsverfahren. *Laryngorhinootologie* 84 (3): 165–170
22. Shah JP, Kraus DH, Bilsky MH et al. (1997) Craniofacial resection for malignant tumors involving the anterior skull base. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 1312–1317
23. Stammberger H, Anderhuber W, Walch C et al. (1999) Possibilities and limitations of endoscopic management of nasal and paranasal sinus malignancies. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 53: 199–205
24. Suarez C, Llorente JL, Fernandez De Leon R et al. (2004) Prognostic factors in sinonasal tumors involving the anterior skull base. *Head Neck* 26: 136–144
25. Walch C, Stammberger H, Unger F et al. (2000) Ein neues Therapiekonzept bei Ästhesioneuroblastom. *Laryngorhinootologie* 79: 743–748
26. Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F (Hrsg) UICC (2002) TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York
27. Wurm J, Bumm K, Steinhart H et al. (2005) Endonasal removal of a large recurrent craniopharyngioma using intraoperative navigation. *HNO* 53 (11): 973–977