

Sinunasale Karzinome nach Holzstaubbelastung

Morphologisches Spektrum an 160 Fällen

Karzinome der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen sind selten. Unter den Malignomen der oberen Luftwege nehmen sie etwa 15% der Fälle ein. Ihre Inzidenz wird mit 6–9 Fällen pro 1 Mio. Einwohner pro Jahr angegeben. Vorherrschend handelt es sich um Plattenepithelkarzinome. Der Anteil der Adenokarzinome liegt zwischen 4 und 20% [25, 34].

Klassifikation

Sinunasale Adenokarzinome zeigen ein breites morphologisches Spektrum, das bereits früher zu verschiedenen Klassifikationsvorschlägen führte [3, 16, 24]. Die WHO-Klassifikation [32] listet neben den verschiedenen Varianten von Speicheldrüsenkarzinomen eigene Kategorien für Adenokarzinome, papilläre Adenokarzinome, polymorphe Low-grade-Adenokarzinome und intestinale Adenokarzinome auf.

Im Tumoratlas der AFIP [23] werden den Adenokarzinomen vom Speicheldrüsentyp die vom Nichtspeicheldrüsentyp gegenübergestellt und letztgenannte Tumoren in die größere Gruppe der sinunasalen Adenokarzinome vom intestinalen Typ (SNAIT) und die sehr kleine inhomogene Gruppe der polymorphen Low-grade-Adenokarzinome gegliedert. Diese Einteilung entspricht weitgehend der Kategorisierung von Kleinsasser [15].

Für eine Untergliederung der SNAIT gibt es unterschiedliche Vorschläge, wie

etwa die Abgrenzung tubulärer und papillärer Tumoren [3] oder die Diskriminierung von papillären, soliden, muzinösen und kolonartigen Bildern [2]. Kleinsasser [15] unterscheidet anhand von 79 Fällen mit SNAIT 4 Unterkategorien – nämlich papillär-tubuläre Zylinderepitheladenokarzinome („papillary tubular cylinder cell carcinoma“ – PTCC; 75,9%), alveoläre Becherzelladenokarzinome („alveolar goblet cell carcinoma“ – AGC; 11,4%), Siegelringzelladenokarzinome („signet ring cell carcinoma“ – SRC; 3,8%) sowie schließlich Übergangsformen („transitional type“ – TR; 8,9%). Ein Grading der 60 PTCC-Fälle war prognostisch relevant: Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei 11 Grad-1-Tumoren 81,8%, bei 28 Grad-2-Tumoren 54,2% und bei 21 Grad-3-Tumoren 36,4%. Diese Unterteilung fand bei guter Reproduzierbarkeit und prognostischer Relevanz eine gute Akzeptanz [8]. Die WHO-Klassifikation sieht lediglich muzinöse Adenokarzinome mit mehr als 50% Schleimanteil als Unterkategorie vor ohne ein Grading vorzunehmen [32]. Neuere Untersuchungen halten eine Graduierung entsprechend der WHO-Klassifikation für kolorektale Karzinome auch für SNAIT angemessen [9].

Pathogenese

Die hohe Ähnlichkeit der SNAIT mit kolorektalen Adenokarzinomen ist schon

lange bekannt ([18], Übersicht bei [28]). Auch heute findet man nicht selten Pathologieberichte zu SNAIT mit einem Kommentar an den Kliniker, dass möglicherweise die Metastase eines Kolonkarzinoms vorliege. Diese morphologische Ähnlichkeit hat zu verschiedenen pathogenetischen Hypothesen geführt, die zum einen die Stammzellhypothese auch für diese Tumoren aufgreifen [22, 27] und zum zweiten die besondere intestinale Differenzierung im Zusammenhang mit einer Prädetermination durch eine sequenzielle ascendierende Intestinalisation des Vorderdarmes in Erwägung ziehen [33]. Möglicherweise spielt auch hier, wie bei den kolorektalen Adenokarzinomen, das Konzept der Top-down-Morphogenese eine Rolle [31].

In den Brennpunkt des Interesses gelangte diese besondere Tumorgruppe durch klinische Beobachtungen der Hals-Nasen-Ohren-Ärztin E. Hadfield, die über eine Häufung von Adenokarzinomen der inneren Nase bei Arbeitern in der Holzverarbeitenden Industrie (Stuhlfabrikation) im High-Wycombe-Gebiet bei Oxford, Großbritannien, berichtete [19]. Epidemiologische Studien bestätigten diese Beobachtung [1] und führten bereits 1969 in Großbritannien zu einer Anerkennung von sinunasalen Adenokarzinomen als Berufskrankheit.

Seit den 1970er Jahren häuften sich die Berichte über holzstaubassozierte Adenokarzinome auch aus Ländern wie

Schweden, Finnland, Italien, Frankreich und Deutschland, nicht jedoch aus den USA [4]. Eine Analyse des nationalen Krebsregisters der DDR ergab für die Jahre 1958–1979 unter den Tumoren des oberen Respirationstraktes eine Häufung von Adenokarzinomen nach Holzstaubexposition, und zwar in 22 von 62 Tumorfällen (35%) gegenüber 23 von 561 (4%) Tumoren bei Beschäftigten, die nicht in der Holzindustrie tätig waren [10].

1982 wurde in der BRD in der MAK-Wert-Liste Holzstaub erstmals als Stoff „mit begründetem Verdacht auf krebserzeugendes Potenzial“ gelistet. 1984 wurde der erste Fall wie eine Berufserkrankung nach § 551 Abs. 2 der RVO anerkannt und entschädigt. 1985 stufte die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft „Eichen- und Buchenholzstäube“ in die Gruppe IIIA₁ der MAK-Wert-Liste als „für den Menschen krebserzeugende Stoffe“ ein, nahm aber als Fußnote auf, dass zwar Stäube epidemiologisch eindeutig Krebs erzeugen, allerdings das verursachende krebserzeugende Prinzip derzeit noch nicht identifiziert sei. Am 1. April 1988 trat eine Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung in Kraft, in der unter der Nummer BK4203 „Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- und Buchenholz“ in die Berufskrankheitenliste aufgenommen wurden. Die anderen Holzstäube wurden als „krebverdächtig“ eingestuft [29].

Entschädigt nach der BK 4203 wurden von 1988 bis 2000 in Deutschland 384 Erkrankte. Zur Abgrenzung von Tumoren, für die epidemiologisch kein wesentlich erhöhtes holzstaubassoziertes Risiko nachgewiesen ist, wie Adenokarzinome der Speicheldrüsen, polymorphe Low-grade-Adenokarzinome (WHO) bzw. Adenokarzinome vom terminal-duktalem Typ, Plattenepithelkarzinome oder Transitionalzellkarzinome, strebt die Berufsgenossenschaft eine einheitliche histologische Beurteilung der Tumoren an. Diese wurde bis 1998 für die Mehrzahl der Fälle durch Prof. Kleinsasser, Universitätsklinik Marburg, durchgeführt und erfolgt seitdem vornehmlich in Braunschweig.

Pathologie 2004 · 25:14–20
DOI 10.1007/s00292-003-0668-z
© Springer-Verlag 2003

K. Donhuijsen · S. Hattenberger · H. G. Schroeder

Sinunasale Karzinome nach Holzstaubbelastung. Morphologisches Spektrum an 160 Fällen

Zusammenfassung

Sinunasale Tumoren sind meistens Plattenepithelkarzinome oder Transitionalzellkarzinome. Die seltenen Adenokarzinome der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen zeigen eine Korrelation zu einer Holzstaubbelastung. Dies trifft allerdings nur für Adenokarzinome vom intestinalen Typ zu und nicht für Speicheldrüsenkarzinome oder polymorphe Low-grade-Adenokarzinome. Unter 160 Fällen mit Holzstaubanamnese und Malignomen der inneren Nase fanden sich 134 sinunasale Adenokarzinome vom intestinalen Typ (SNAIT) und 24 andere Karzinome sowie ein malignes Melanom und ein malignes Synovialom. Die SNAIT zeigen verschiedene Subtypen mit hoher morphologischer Ähnlichkeit zu kolorektalen Adenokarzinomen (papillär-tubulär:

72,4%; alveolär-becherzellig 5,2%, siegelringzellig 3,7%, Übergangsformen 18,7%). Hochdifferenzierte Adenokarzinome (G1) sind mit 23,1% und muzinöse Adenokarzinome mit 29,1% relativ häufig. Als kanzerogene Faktoren werden neben Holzstaub auch Holzadditive diskutiert. Bei der Entwicklung von SNAIT ist eine Metaplasie-Dysplasie-Carcinoma-in-situ-Sequenz wahrscheinlich. Bei symptomarmem klinischem Verlauf tritt eine Erstmanifestation der Tumoren häufig im fortgeschrittenen Stadium auf.

Schlüsselwörter

Sinunasale Adenokarzinome · Subtypen · Histologisches Spektrum · Holzstaub · Morphologie

Sinonasal carcinoma after wood dust exposure. Morphological spectrum of 160 cases

Abstract

Sinonasal carcinomas are usually of the squamous cell or transitional cell type. Adenocarcinomas of the inner nose and the paranasal sinus correlate with exposure to wood dust. However, this is only true for adenocarcinomas of the intestinal type and not for salivary gland carcinomas or polymorphous low-grade adenocarcinomas. Of 160 cases with a history of wood dust exposure and malignant tumors of the inner nose, 134 were sinonasal adenocarcinomas of the intestinal type (SNAIT). In addition, there were 24 other carcinomas as well as 1 malignant melanoma and 1 malignant synovial tumor. The SNAIT showed various subtypes with great morphological similarities to colorectal adenocarcinomas (papillary tubular cylinder cell: 72.4%; alveolar

goblet cell: 5.2%; signet ring cell: 3.7%; transitional type: 18.7%). Highly differentiated adenocarcinomas (G1) and mucinous adenocarcinomas were relatively frequent: they accounted for 23.1% and 29.1% of the 134 SNAIT, respectively. Apart from wood dust, wood additives are discussed as a carcinogenic factor. With the development of SNAIT, a metaplasia-dysplasia-carcinoma in situ sequence is probable. If the clinical course shows few symptoms, the first manifestation of such a tumor often occurs in an advanced stage.

Keywords

Sinonasal adenocarcinomas · Subtypes · Histological spectrum · Wood dust · Morphology

Tabelle 1

Gradingssystem für Adenokarzinome vom intestinalen Typ

<i>Glanduläre Komponente</i>	
Score 1	>95%
Score 2	50–95%
Score 3	5–50%
Score 4	<5%
<i>Kernatypien</i>	
Score 1	Gering
Score 2	Mäßig
Score 3	Stark
<i>Histologischer Grad</i>	
Grad 1	Gesamtscore 2
Grad 2	Gesamtscore 3, 4
Grad 3	Gesamtscore 5, 6, 7

Tabelle 2

Sinunasale Malignome ohne Bezug zum Adenokarzinom vom intestinalen Typ (26/160 Fälle; 16,3%), positive Holzstaubanamnese

<i>Tumortyp</i>	<i>Fallzahl</i>
Plattenepithelkarzinom	10
Zylinderepithelkarzinom (Transitionaltyp)	3
Neuroendokrines Karzinom	3
Großzelliges undifferenziertes Karzinom	2
Adenoid-zystisches Karzinom	2
Mukoepidermoides Karzinom	1
Basaloïdes Adenokarzinom	1
Adenokarzinom in pleomorphem Adenom	1
Polymorphes Low-grade-Adenokarzinom (terminal-duktales Adenokarzinom)	1
Malignes Synovialom	1
Malignes Melanom	1

Material und Methoden

Über die Berufsgenossenschaften, vorwiegend die Holzberufsgenossenschaft, erhielten wir zur konsiliarischen Beurteilung des Tumortyps vom 01.01.1999 bis zum 30.06.2003 aus zahlreichen Instituten für Pathologie insgesamt 166 Einsendungen. Den einsendenden Kollegen sei für ihre vertrauensvolle Unterstützung, ihren Aufwand bei der Dearchivierung

von Schnitten und Paraffinblöcken sowie für die Übermittlung von Befundkopien nachdrücklich gedankt.

In allen Fällen lagen histologische Schnittpräparate und Paraffinblöcke vor. Von jedem Fall wurden eigene Schnitte angefertigt und folgendermaßen regelmäßig gefärbt: Hämatoxylin-Eosin, PAS-Diastase und Eisen-Diamin-Alcianblau-Färbung (HID). In zahlreichen Fällen erfolgten immunhistochemische Untersuchungen mit einem tumordifferenzierungsabhängigen Antikörperpanel: CEA, MUC2, CDX2, CA19–9, S-100-Protein, Aktin, Chromogranin, Synaptophysin, NSE, MIB-1. Einzelfälle wurden einer molekularpathologischen Untersuchung unterzogen (p53, K-ras, SYT-SSX). Ein Teil der Fälle wurde im Universitätsinstitut für Pathologie der Charité Berlin mit der CGH-Methode analysiert.

Anhand der histologischen und immunhistochemischen Befunde wurden die Fälle nach der WHO-Klassifikation typisiert. Die SNAIT wurden in vorherrschend muzinöse und nichtmuzinöse Gruppen unterteilt und entsprechend der Klassifikation nach Kleinsasser [15] in 4 Gruppen unterteilt. Zudem erfolgte eine Graduierung der SNAIT in Anlehnung an die Empfehlung der WHO für kolorektale Karzinome [13], wobei allerdings der Grad der Kernatypie als zusätzliches Kriterium berücksichtigt wurde (■ Tabelle 1). Als glanduläre Komponente wurden tubuläre, papilläre und alveoläre Formationen angesehen. Dem Schleimanteil wurde keine Relevanz beigemessen.

Ergebnisse

Von 166 eingesandten Fällen waren 32 Fälle (19,3%) nicht der Gruppe der SNAIT zuzuordnen. Dreimal war kein Tumor nachweisbar (darunter 2 Fälle mit Sialometaplasie). Drei Fälle betrafen eine nicht sinunasale Lokalisation (1-mal Nasenvorhof, 2-mal Epipharynx). 26 Fälle der 160 sinunasalen Tumoren (16,3%) ließen keine histologische Beziehung zu einem SNAIT erkennen (■ Tabelle 2), wenngleich in all diesen Fällen eine berufliche Holzstaubbelastung angegeben war.

134 Tumoren zeigten das histologische Bild eines SNAIT (■ Abb. 1 a). 39 dieser Fälle (29,1%) wiesen in erheblichem Aus-

maß (über 50%) eine Schleimbildung auf und entsprachen damit dem muzinösen Subtyp der WHO (■ Abb. 1c). Diese 39 muzinösen Adenokarzinome entsprachen folgenden Kleinsasser-Kategorien: PTCC 12 Fälle, AGC 7 Fälle, SRC 5 Fälle, TR 15 Fälle. Über die Subtypisierung nach Kleinsasser [15] und ihre Beziehung zum histologischen Malignitätsgrad informiert ■ Tabelle 3.

Sog. Übergangsformen (TR) mit Mischbildern der Subtypen fanden sich in 25 Fällen (18,7%). Hierbei waren die häufigsten Tumoren vom PTCC-Typ (120 Fälle) 16-mal mit einem AGC-Typ vergesellschaftet, 4-mal mit dem SRC-Typ (■ Abb. 1e) und 2-mal sowohl mit dem AGC- als auch mit dem SRC-Typ. Drei Fälle zeigten eine Kombination von AGC- und SRC-Typ. Sieben Fälle (5,2%) wiesen ausschließlich einen AGC-Typ (■ Abb. 1b) und 5 Fälle (3,7%) ausschließlich einen SRC-Typ auf.

Darüber hinaus zeigten einige Adenokarzinome besondere histologische Auffälligkeiten: ein Tumor enthielt reichlich Paneth-Zellen (■ Abb. 1d), ein anderes Adenokarzinom reichlich Psammomkörper. Ein weiteres Adenokarzinom wies ausgesprochen hellplasmatische glykogenreiche Tumorzellen auf. In einem Fall bestand ein kollisionsartiges Nebeneinander von SNAIT und Plattenepithelkarzinom. Bei einem 68 Jahre alten Mann fand sich neben einem SNAIT ein synchrones Auftreten eines Adenokarzinoms des Kolon und bei einem 72-jährigen Mann das eines plattenepithelialen Larynxkarzinoms.

Diskussion**Entstehungsort**

Die Berufskrankheitenbezeichnung nach BK Ziffer 4203 als „Adenokarzinom der Nase und der Nasennebenhöhlen“ suggeriert unterschiedliche Entstehungsorte der holzstaubassoziierten Tumoren. Tatsächlich werden klinisch oft Siebbeinhöhlen oder Kieferhöhlen als Ursprungsort angesehen. Hierbei handelt es sich in der Regel aber um fortgeschrittene Fälle, die keinen exakten Ausgangsort erkennen lassen. So ist eine primäre Tumorentstehung der SNAIT in einer der Nasennebenhöh-

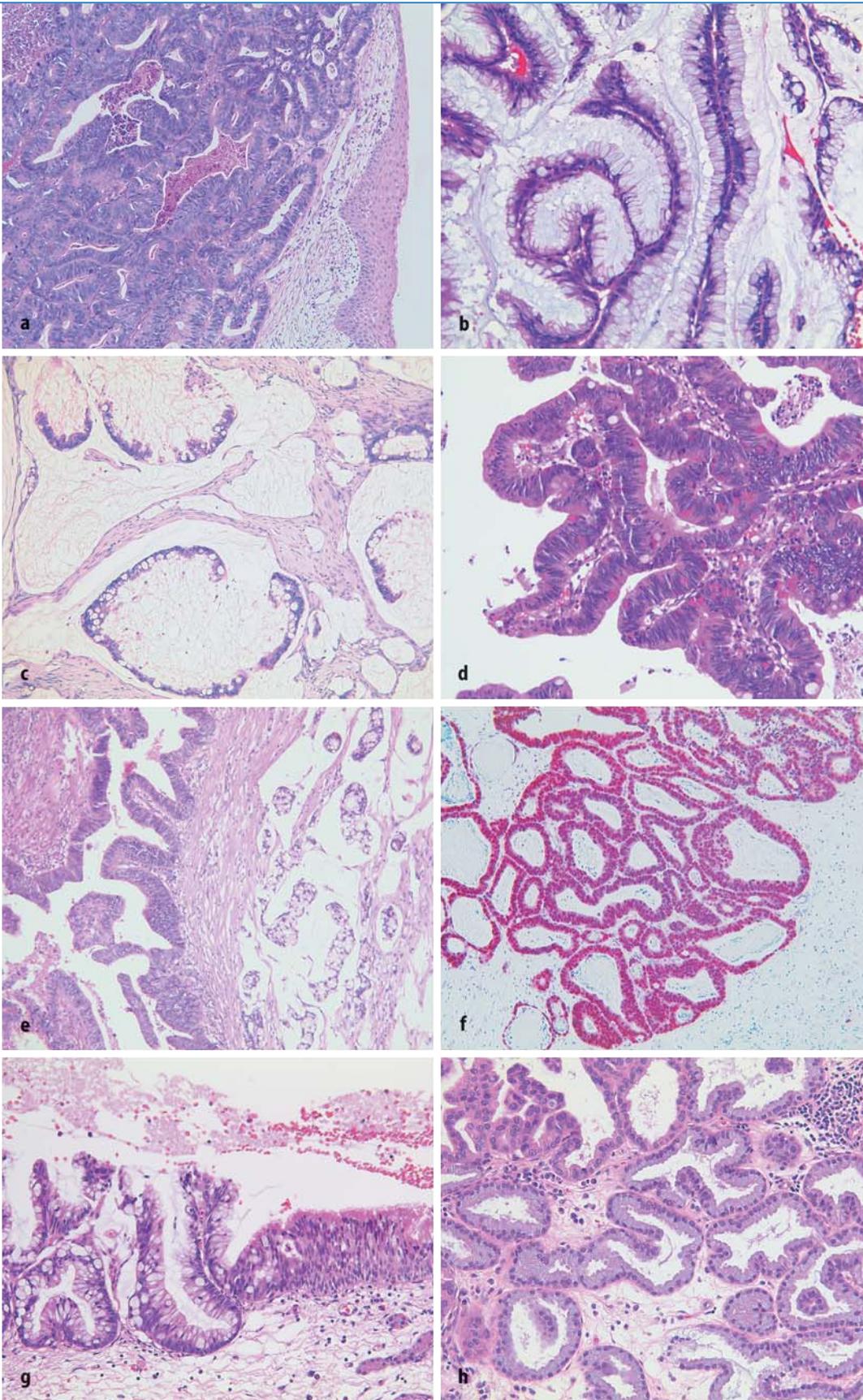


Abb. 1a–h ▲ Adenokarzinome vom intestinalen Typ. a Papillär-tubulärer Typ (Grad 2) unter metaplastischem Plattenepithel (HE-Färbung, Vergr. 100:1). b Alveolär-becherzelliger Typ (Grad 1; HE-Färbung, Vergr. 200:1). c Muzinöses Adenokarzinom bzw. alveolär-becherzelliger Typ (Grad 2; HE-Färbung, Vergr. 100:1). d Papilläres Adenokarzinom mit reichlich Paneth-Zellen (HE-Färbung, Vergr. 200:1). e Übergangsform mit papillärem und siegelringzelligem Typ (HE-Färbung, Vergr. 100:1). f Papillär-tubulärer Typ, (CDX2-positiv, Vergr. 100:1). g Hochdifferenziertes becherzellreiches Oberflächenkarzinom, (HE-Färbung, Vergr. 200:1). h Polymorphes Low-grade-Adenokarzinom, (HE-Färbung, Vergr. 200:1)

len oder auch des Nasenrachens nicht zweifelsfrei belegt. Vielmehr muss man annehmen, dass praktisch alle Tumoren an der mittleren Muschel und im mittleren Nasengang am Übergang zum Siebbein entstehen und sich sekundär bevorzugt in die Sinus ethmoidales und Sinus maxillares ausbreiten. Insofern wäre die Bezeichnung unter der BK 4203 als „Adenokarzinom der inneren Nase“ zutreffender [29].

Für diesen Entstehungsort sprechen auch histologische Untersuchungen zu Schleimhautveränderungen nach Holzstaubeinwirkung [5, 7, 12, 35]. Diese zeigen verschiedenartige Metaplasieformen am Epithel der inneren Nase, wobei besonders häufig zylinderepitheliale Metaplasien auftreten [36]. Die Beobachtung von Dysplasien des Oberflächenepithels und von oberflächlich ausgebreiteten Karzinomen, auch in unserem Untersuchungsgut (■ Abb. 1g), stützt die Annahme einer Metaplasie-Dysplasie-Carcinoma-in-situ-Sequenz [11].

Differenzierungen

Unter Berücksichtigung des Stammzellkonzeptes zur Tumorentwicklung sind grundsätzlich verschiedenartige Differenzierungen möglich. Dies trifft auch für die sinunasalen Karzinome zu, wie das beobachtete morphologische Spektrum zeigt. Allerdings dominieren in unserem Untersuchungsgut mit positiver Holzstaubanamnese der Erkrankten SNAIT außerordentlich stark. Dies lässt darauf schließen, dass für dieses Kollektiv eine Determination zu einer zylinderepitheliale Differenzierung sehr ausgeprägt ist. Dementsprechend zeigen auch epidemiologische Untersuchungen für holzstaubassoziierte Tumoren ein deutlich erhöhtes Risiko für Adenokarzinome, ein gering erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome und kein erhöhtes Risiko für Speicheldrüsenkarzinome [30].

Kausale Pathogenese

Trotz vieler Bemühungen ist bis heute die kausale Pathogenese der holzstaub assoziierten Adenokarzinome nicht geklärt. Da auch nach Verarbeitung von Spanplatten, die besonders reichlich Holzschutzmittel enthalten, SNAIT anzutreffen sind,

Tabelle 3

134 sinunasale Adenokarzinome vom intestinalen Typ					
Grading	Subtypen [15]				Fallzahl n (%)
	Papillär-tubulär (PTCC)	Alveolär-becherzellig (AGC)	Siegelring-(SRC)zellig	Übergangsformen (TR)	
G1	19	6	0	6	31 (23,1)
G2	67	1	0	9	77 (57,5)
G3	11	0	5	10	26 (19,4)
n (%)	97 (72,4)	7 (5,2)	5 (3,7)	25 (18,7)	134 (100)

hat in letzter Zeit die Frage erneut an Bedeutung gewonnen, ob nicht vielleicht doch – wie früher bereits vermutet – Holzadditive (Chromate, Holzschutzmittel, Formalin etc.) eine kanzerogene Rolle spielen [36]. Da sich über Tierversuche bisher allenfalls Hinweise, aber keine hinreichenden Korrelationen an nicht unmittelbar vergleichbaren Modellen finden lassen [14], werden neue Erkenntnisse von subtilen epidemiologischen Untersuchungen in Kombination mit molekularbiologischen Methoden erwartet.

Vor dem Hintergrund dieser Diskussion sind die sporadisch auftretenden SNAIT ohne Holzstaubassoziation von besonderem Interesse. Offenbar sind sie bezüglich Lokalisation und Differenzierung identisch, allerdings so selten, dass ihr Nachweis eine konsequente Berufsanamnese zur Folge haben muss [6, 28].

Eine besondere Eigenschaft der SNAIT ist ihre im Einzelfall außerordentlich hohe Differenzierung. Im Extremfall kann diese so ausgeprägt sein, dass man nur anhand des destruierenden Wachstums die tumorartige Natur erkennen kann [22]. Tatsächlich sind hochdifferenzierte Karzinome an kleinen, oft gequetschten Biopsiepartikeln u. U. nicht einfach zu erkennen, sodass erst auf den zweiten Blick eine Hinwendung zum Karzinom induziert wird. Überdies bleibt der Nachweis von reichlich Schleim nicht der Diagnose Mukozele vorbehalten, sondern kann ein muzinöses Adenokarzinom signalisieren.

Ähnlichkeiten mit Dickdarmkarzinomen

Die SNAIT reflektieren in vielerlei Hinsicht das histologische Spektrum der kolorektalen Adenokarzinome. Das betrifft

das Vorherrschen von tubulopapillären Bildern ebenso wie den hohen Anteil muzinöser Tumoren und einen relativ niedrigen Anteil siegelringzelliger Formen. Mischbilder sind auch bei kolorektalen Adenokarzinomen keine Seltenheit [20]. Überdies ergeben sich histochemisch und immunhistochemisch sehr ähnliche Reaktionsmuster, die für die Definition der SNAIT durchaus hilfreich sein können (■ Abb. 1f). Möglicherweise ist eine endokrine bzw. neuroendokrine Differenzierungstendenz innerhalb der SNAIT etwas häufiger als bei kolorektalen Adenokarzinomen [21]. Überdies zeigen auch nicht-morphologische Befunde, wie CGH-Ergebnisse [17] und K-ras bzw. p-53-Mutationen [26] Ähnlichkeiten zu Dickdarmkarzinomen.

Unterschiede zu Dickdarmkarzinomen

Allerdings ist bei SNAIT eine Adenomkarzinom-Sequenz nicht in gleicher Weise nachweisbar wie beim kolorektalen Adenokarzinom. Ein wesentlicher Grund dürfte der voneinander abweichende Aufbau der normalen Mukosa der verschiedenen Lokalisationen sein. Tatsächlich findet man als Vorläuferläsion zunächst eine kuboidale bzw. zylinderepitheliale Metaplasie und in einem Teil der Fälle die Entwicklung einer intraepithelialen Neoplasie, die mehr oder weniger papillär, aber auch mehr oder weniger becherzellig sein kann (■ Abb. 1g). Auch bei fortgeschrittenen SNAIT sieht man nicht selten großflächige In-situ-Anteile über einem tumorfreien ödematösen polypös wirkenden Stroma, sodass eine Invasion nicht an allen Stellen und nicht an jedem Biopsat evident ist. Bemerkenswerterweise sind

Metastasen auch bei fortgeschrittenen SNAIT eine Rarität.

Bei einem großzelligen undifferenzierten Karzinom ist mit der Möglichkeit einer Entdifferenzierung eines zunächst hochdifferenzierten SNAIT zu rechnen. Eine derartige dedifferenzierende Entwicklung konnten wir an 2 Fällen anhand von Sequenzbiopsien im Verlauf von 2 bzw. 4 Jahren beobachten.

Die Abgrenzung der seltenen polymorphen Low-grade-Adenokarzinome setzt ihre Kenntnis voraus und kann im Einzelfall schwierig sein (■ Abb. 1h). Diese Tumoren haben offenbar keine erhöhte Holzstaubassoziation [15], wenngleich in dem von uns beobachteten Einzelfall eine Holzstaubanamnese vorliegt. Dieser Tumortyp wird den kleinen Speicheldrüsen zugeordnet und tritt primär nicht nur in der inneren Nase, sondern auch in der Mundhöhle auf [23].

Prognose und Graduierung

Prognostisch ist eine histologische Graduierung der SNAIT durchaus relevant [9, 15, 16, 22]. So wird bei hochdifferenzierten und wenig differenzierten PTCC-Karzinomen eine unterschiedliche Überlebenszeit beobachtet. Muzinöse Adenokarzinome sollen wie PTCC-Grad 3-Karzinome und Siegelringzellkarzinome kurze Krankheitsverläufe signalisieren [9]. Bemerkenswerterweise zeigt eine Korrelation von Malignitätsgrad und Berufsanamnese, dass nach alleiniger Hartholzstaubexposition eher ein niedriger Malignitätsgrad und nach Spanplattenverarbeitung mit Holzadditiven eher ein höherer Malignitätsgrad aufzutreten scheint [28]. Konsistente Aussagen sind bisher allerdings aus den wenigen Studien mit nur niedrigen Fallzahlen nicht abzuleiten. Dies gilt auch für die prognostische Vergleichbarkeit der WHO- und Kleinsasser-Klassifikation.

Therapie

Zweifelloos ist der wichtigste prognostische Parameter die Operabilität und damit das Stadium der Tumorerkrankung. Bei primär harmlos erscheinender klinischer Symptomatik kommt es trotz langsamen Wachstums häufig erst im fortge-

schrrittenen Stadium zur Diagnose. Die einzige wirksame Therapie, eine möglichst radikale Operation, stößt bei der infiltrativen Ausbreitung zur Schädelbasis und auch in das Gehirn häufig an ihre Grenzen. Der Effekt einer postoperativen Radiatio ist limitiert. Für eine Chemotherapie ist kein wesentlicher adjuvanter Effekt belegt. So liegt die mittlere 5-Jahres-Überlebenszeit bei Patienten mit SNAIT trotz Vorsorgeuntersuchungen lediglich bei 50% [16, 28, 36].

Auch 40 Jahre nach der Aufdeckung eines Zusammenhanges zwischen Holzstaubexposition und Entwicklung sinu-nasaler Adenokarzinome ist es keine Seltenheit, dass Patienten mit langjähriger Holzstaubanamnese über viele Monate oder sogar Jahre wegen Schnupfen, verstopfter Nase oder Nasenbluten konservativ behandelt werden, bis schließlich oft unter der klinischen Angabe „Nasendpolypen“ eine Probebiopsie erfolgt. Die histologische Detektion auch hochdifferenzierter Tumoren und die Zuordnung der Adenokarzinome als SNAIT bedeutet eine wesentliche Weichenstellung für den weiteren Krankheitsverlauf und die Anerkennung als berufsbedingte Erkrankung.

Fazit für die Praxis

Sinunasale Adenokarzinome zeigen ein breites morphologisches Spektrum, das zum einen die verschiedenen Varianten der Speicheldrüsenkarzinome umfasst und zum anderen dem Adenokarzinom vom intestinalen Typ zuzuordnen ist. Seltene Fälle des polymorphen niedriggradigen Adenokarzinoms sind als Sondergruppe zu berücksichtigen. Nur für die Adenokarzinome vom intestinalen Typ ist epidemiologisch eine Beziehung zu einer Belastung durch Holzstäube, besonders Hartholzstäube gegeben. Vor diesem Hintergrund ist die Kenntnis der Subtypen des Adenokarzinoms vom intestinalen Typ bedeutsam. Der nicht selten hohe Differenzierungsgrad der intestinalen Adenokarzinome kann ihre Detektion erschweren. Die uncharakteristische klinische Symptomatik erfordert bei Entfernung von Nasendpolypen immer eine histologische Untersuchung.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. K. Donhuijsen

Institut für Pathologie, Klinikum Braunschweig,
Celler Straße 38, 38114 Braunschweig
E-Mail: k.donhuijsen@klinikum-braunschweig.de

Literatur

1. Acheson ED, Hadfield EH, Macbeth RG (1967) Carcinoma of the nasal cavity and accessory sinuses in woodworkers. *Lancet* 1: 311–312
2. Barnes L, Verbin RS, Gnepp DR (1985) Adenocarcinoma, „Colonic Type“. *Surgical pathology of the head and neck*, vol 1. Dekker, New York, pp 434–451
3. Batsakis JG, Holtz F, Sueper RH (1963) Adenocarcinoma of nasal and paranasal cavities. *Arch Otolaryngol* 77: 625–633
4. Blot WJ, Chow WH, Mc Laughlin JK (1997) Wood dust and nasal cancer risk. A review of the evidence from North America. *Int Occup Environ Med* 39: 148–156
5. Boysen M, Voss R, Solberg LA (1986) The nasal mucosa in softwood exposed furniture workers. *Acta Otolaryngol* 101: 501–508
6. Böör A, Jurkovic I, Dudrikova K et al. (1996) Intestinal type sinonasal adenocarcinoma: a sporadic case. *Laryngol Otol* 110: 805–810
7. Bussi M, Gervasio CF, Riontino E et al. (2002) Study of ethmoidal mucosa in a population at occupational high risk of sinonasal adenocarcinoma. *Acta Otolaryngol* 122: 197–201
8. Franquemont DW, Fechner RE, Mills SE (1991) Histologic classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Am Surg Pathol* 15: 368–375
9. Franchi A, Gallo O, Santucci M (1999) Clinical relevance of the histological classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinomas. *Hum Pathol* 30: 1140–1145
10. Gibel W, Nischan P, Staneczek W (1985) Zur Frage eines Berufskrebses bei Holzstaubexponierten. *Arch Geschwulstforsch* 55: 279–284
11. Gnepp DR, Heffner DK (1989) Mucosal origin of sinonasal tract adenomatous neoplasms. *Mod Pathol* 2: 365–370
12. Hadfield EH, Macbeth RG (1971) Adenocarcinoma of ethmoids in furniture workers. *Ann Otol* 80: 699–703
13. Hamilton SR, Aaltonen LA (2000) Pathology and genetics of tumours of the digestive system. WHO: 110–111
14. Klein RG, Schmezer P, Schroeder HG et al. (2001) Carcinogenicity assays of wood dust and wood additives in rats exposed by long-term inhalation. *Int Arch Occup Environ Health* 74: 109–118
15. Kleinsasser O, Schroeder HG (1988) Adenocarcinomas of the inner nose after exposure to wood dust. *Arch Otorhinolaryngol* 245: 1–15
16. Klintonberg C, Olofsson J, Hellquist H et al. (1984) Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses. A review of 28 cases with special reference to wood dust exposure. *Cancer* 54: 482–488
17. Korinth D, Donhuijsen K, Pacyna-Gengelbach M et al. (2003) Chromosomal imbalances in wood-dust related adenocarcinomas of the inner nose detected by comparative genomic hybridization (CGH). *Pathol Res Pract* 199: 224 (Abstract)
18. Kümme W (1900) Die bösartigen Geschwülste der Nase. In: Heymann P, Holder A (Hrsg) *Handbuch der Laryngologie und Rhinologie*. Holder, Wien 3: 875–900
19. Macbeth R (1965) Malignant disease of the paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 79: 592–612
20. Mann J (1987) Zur histologischen und immunhistochemischen Inhomogenität kolorektaler Karzinome und ihrer Bedeutung für die Malignitätsgradbestimmung. Dissertation, Universität Essen

21. Mc Kinney CD, Mills SE, Franquemont DW (1995) Sinonasal intestinal-type adenocarcinoma: immunohistochemical profile and comparison with colonic adenocarcinoma. *Mod Pathol* 8: 421–426
22. Mills SE, Fechner RE, Cantrell RW (1982) Aggressive sinonasal lesion resembling normal intestinal mucosa. *Am J Surg Pathol* 6: 803–809
23. Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF (1997) Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. *AFIP*: 107–117
24. Ringertz N (1938) Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. *Acta Otolaryngol Suppl* 27: 405–417
25. Robin PE, Powell DJ, Stansbie JM (1979) Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: incidence and presentation of different histological types. *Clin Otolaryngol* 4: 431–456
26. Saber AT, Nielsen LR, Dictor M et al. (1998) K-ras mutations in sinonasal adenocarcinomas in patients occupationally exposed to wood or leather dust. *Cancer Letters* 126: 59–65
27. Schmidt KO, Auboeck L, Albegger K (1979) Endocrine amphiphilic enteric carcinoma of the nasal mucosa. *Virchows Arch A* 383: 329–343
28. Schroeder HG (1989) Adenokarzinome der inneren Nase und Holzstaubexposition. Habilitationsschrift; Universität Marburg In: Forschungsbericht Holzstaub; Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, St. Augustin
29. Schroeder HG, Kleinsasser O, Wolf J (1989) Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- und Buchenholz. *Dtsch Ärztebl A* 2462–2470
30. SCOEL (2002) Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for wood dust. Letter from health, safety and hygiene at work unit, European Commission: 1–28
31. Shih IM, Wang TL, Traverso G et al. (2001) Top-down morphogenesis of colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 2640–2645
32. Shanmugaratnam K (1991) Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear. sec. ed. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 33–35
33. Vilanova JR, Simon-Marin R, Angulo JC et al. (1988) Genesis and decay of the foregut: development and repair. *Histopathol* 13: 269–279
34. Waterhouse JAH, Muir CS, Correa P et al. (1976) Cancer incidence in five continents III, IARC Scientific Publications, Lyon
35. Wilhelmsson B, Hellquist H, Olofsson J et al. (1985) Nasal cuboidal metaplasia with dysplasia. *Acta Otolaryngol* 99: 641–64836.
36. Wolf J, Schmezer P, Fengel D et al. (1998) The role of combination effects on the etiology of malignant nasal tumours in the wood-working industry. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 535: 3–16

H. J. Kullmann, R. Bischoff, W.-D. Dressler

Arzthaftpflicht-Rechtsprechung (AHRs), Teil II

Bielefeld: Erich-Schmidt 2003, 5 S., (ISBN 3503039821), Loseblattwerk inkl. 37.–39. Lieferung, 148.00 EUR

Der Erich-Schmidt-Verlag legt vier weitere Ordner als Teil II seiner Fallsammlung zur Arzthaftpflicht-Rechtsprechung (AHRs) vor. Teil II enthält in der bewährten Gliederung (Orientierungssätze, ausführliche Sachverhaltsangaben, Entscheidungsgründe) die Entscheidungen des BGHs, der OLGs und – vereinzelt – auch der LGS und AGs in Arzthaftpflichtsachen von 1993 an. Zusammen mit den fünf Ordnern des Teil I mit Entscheidungen bis 1992 füllen die Bände nunmehr ca. 70 cm im Bücherregal aus. Juristen und Ärzte, die die stattliche „rote Reihe“ in ihrer Bibliothek stehen haben verfügen damit über eine exzellente Informationsquelle zur AHRs. Dabei kommt der Reihe – im kaum vermeidbaren Gegensatz zu Lehr- und Handbüchern – der Bonus einer Fallsammlung zugute: Man fühlt sich unterhalten und „liest sich fest“. Der Benutzer, der unter Terminzwang vergleichbare Fälle für eine Expertise sucht, sollte sich disziplinieren, um nicht ein Zeitproblem zu bekommen. Es ist schwer, die Bände wieder aus der Hand zu legen.

Dem vor Gericht als medizinischer Sachverständiger tätigen Arzt ist das Werk uneingeschränkt zu empfehlen. Vor allem was man jeweils „zu den Gründen“ der juristischen Entscheidungen erfährt, ist für den medizinischen Sachverständigen hilfreich. Die Sammlung befördert das Verstehen zwischen entscheidungsbefugten Juristen und sachverständigen Medizinern, im Arzthaftpflichtrecht eine Voraussetzung für das Zustandekommen gerechter Entscheidungen.

Das ausführliche Stichwortverzeichnis umfasst für Teil II 174 Seiten und erlaubt das rasche Auffinden von Entscheidungen, in denen ähnliche medizinische Fragestellungen zu beurteilen waren. Im Übrigen ist die Fallsammlung nach juristischen Rubriken gegliedert: Vertragshaftung, Deliktshaftung, Kausalität und Zurechnung, Arbeitsteilung, Verschulden, Haftungseinschränkung, Behandlungsfehler (das umfangreichste Kapitel, in sich nach medizinischen Fachrichtungen gegliedert), eigenmächtige Behandlung, Pflichten der Parteien,

Pflichten des Gerichts, Beweisfragen, andere prozessuale Fragen. Es ist klar, dass einige Kausistiken unter mehreren juristischen Rubriken auftauchen, worauf jeweils hingewiesen wird.

Ärztliches Handeln unterliegt zunehmend einer kritischen Kontrolle. Die mit der modernen invasiven Diagnostik und Therapie verbundenen Risiken sind beträchtlich. Fast ein Drittel der in rechtsmedizinischen Einrichtungen untersuchten Fälle sind „Arztfälle“. Arzthaftpflichtsachen sind in weit höherem Umfang gutachterlich zu beurteilen und juristisch zu entscheiden als vor Jahren. Die vorgelegte Ergänzung der Fallsammlung zur AHRs ist daher wichtig. Sie ist darüber hinaus – wiederum in der bewährten Manier von Teil I – gelungen und gehört in die Handbibliothek aller als Gutachter tätigen Ärzte und der Arztrechtspezialisten und Juristen.

A. Du Chesne (Münster)