

Epitheliale Malignome der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen

Eine retrospektive Analyse mit besonderem Fokus auf Orbita- und Schädelbasisinfiltration

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Lennard Ludwig Dieter Stöcker

aus Aachen

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Klaus Eichhorn
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Franz-Josef Kramer

Tag der Mündlichen Prüfung: 31.01.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|----|
| | Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 1. | Einleitung | 6 |
| 1.1 | Epidemiologie | 6 |
| 1.2 | Ätiologie | 6 |
| 1.3 | Anatomie aus onkologischer Perspektive | 8 |
| 1.4 | Tumorentitäten | 12 |
| 1.5 | Symptomatik und Diagnostik | 14 |
| 1.6 | Klassifikationen | 16 |
| 1.7 | Therapie | 20 |
| 1.8 | Fragestellung der Arbeit | 27 |
| 2. | Material und Methoden | 29 |
| 2.1 | Datenerhebung | 29 |
| 2.2 | Statistische Auswertung | 31 |
| 3. | Ergebnisse | 33 |
| 3.1 | Epidemiologie | 33 |
| 3.2 | Symptomatik und Diagnostik | 34 |
| 3.3 | Tumorentitäten | 35 |
| 3.4 | Ätiologie | 36 |
| 3.5 | Lokalisation, Wachstum und Klassifikation | 38 |
| 3.6 | Therapie | 44 |
| 3.7 | Nachsorge und Rezidive | 52 |
| 3.8 | Überlebenszeitanalysen | 56 |
| 3.9 | Krankheitsfreies Überleben | 71 |
| 4. | Diskussion | 74 |
| 4.1 | Epidemiologie | 74 |
| 4.2 | Symptomatik und Diagnostik | 74 |
| 4.3 | Ätiologie | 75 |
| 4.4 | Überlebenszeitanalysen und Nachsorge | 77 |
| 4.5 | Tumorentitäten | 78 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 4.6 | Lokalisation, Wachstum und Klassifikation | 80 |
| 4.7 | Therapie | 84 |
| 4.8 | Ausblick | 88 |
| 4.9 | Fehlerdiskussion und Limitationen | 89 |
| 5. | Zusammenfassung | 90 |
| 6. | Abbildungsverzeichnis | 92 |
| 7. | Tabellenverzeichnis | 93 |
| 8. | Literaturverzeichnis | 94 |
| 9. | Danksagung | 113 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|---|
| 5-JÜR | 5-Jahres-Überlebensrate |
| A., Aa. | Arterie, Arterien |
| CI | Konfidenzintervall |
| DFS | disease-free survival, krankheitsfreies Überleben |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| HPV | Humane Papillomviren |
| ICD-10-GM | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10, Deutsche Modifikation |
| IQR | Interquartilsabstand |
| NCDB | National Cancer Database |
| OS | overall survival, Gesamtüberleben |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| SD | Standardabweichung |
| SNUC | Sinunasales undifferenziertes Karzinom |
| UICC | Union For International Cancer Control |

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Unter sinunasalen Malignomen werden bösartige Raumforderungen der Nasennebenhöhlen und Nasenhaupthöhlen verstanden. Sie machen weniger als 1 % aller Malignome und nur 3–5 % der Kopf-Hals-Tumoren aus (Llorente et al., 2014; Lund et al., 2010). Innerhalb der sinunasalen Malignome stellen die epithelialen Läsionen die größte Gruppe dar. Die Inzidenz liegt bei 0,5–1 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner*innen, womit sie als seltene Tumoren gelten (Arens, 2016; van Herpen, 2021). Sie haben einen Häufigkeitsgipfel in der 5 und 6. Lebensdekade und kommen doppelt so häufig bei Männern als bei Frauen vor (Maitra und Singh, 2020; Nayak et al., 2021).

1.2 Ätiologie

Die Entstehung von sinunasalen Malignomen kann in einigen Fällen auf Infektionskrankheiten, Noxen und Vorerkrankungen in Zusammenhang gebracht werden.

1.2.1 Infektionskrankheiten

Bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Nasennebenhöhlen wird seit den 1980er-Jahren über die Rolle der Humanen Papillomviren (HPV) diskutiert (Lund et al., 2010). Einige Studien weisen eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) bei HPV-assoziierten Malignomen auf (Alos et al., 2009; Elgart und Faden, 2020; Weichert et al., 2018) und fordern einen konsequenten HPV-Nachweis: „Da die HPV-positiven Karzinome eine wesentlich bessere Prognose haben [...], ist eine zuverlässige Identifizierung des HPV-Status in der Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region zwingend notwendig“ (Agaimy et al., 2018b). Problematisch sind jedoch die schwankenden Prävalenzwerte von 4 % bis mehr als 30 %, welche durch unterschiedliche technische Nachweismethoden und neu entdeckten HPV-Typen erklärbar sind (Cohen et al., 2020; Kashima et al., 1992; Lund et al., 2010; Syrjänen, 2003). Da die Therapie von sinunasalen Malignomen aktuell nicht vom HPV-Status abhängt, empfiehlt die WHO jedoch keine standardmäßige Testung auf HPV bei Kopf-Hals-Läsionen, die nicht an der Gaumentonsille oder am Zungengrund lokalisiert sind (Weichert et al., 2018).

Das lymphoepitheliale Karzinom ist eine Untergruppe der nicht keratinisierenden Plattenepithelkarzinome. In 90 % der Fälle wurde eine Epstein-Barr-Virus (EBV) Infektion nachgewiesen (Bishop et al., 2017c). Bei den meisten anderen Tumorentitäten wie dem sinunasalen undifferenzierten Karzinom (SNUC) konnte eine Assoziation mit EBV ausgeschlossen werden (Cardesa et al., 2009). Dadurch nimmt der Nachweis einer EBV-Infektion aktuell eine untergeordnete Rolle ein.

1.2.2 Noxen

Weltweit gehen laut Schätzungen der WHO jährlich 334.000 Sterbefälle auf Tumoren zurück, die durch Noxen ausgelöst werden (Wild et al., 2020). Den oberen Atemwegen inklusive der Nase und ihrer Nebenhöhlen kommen dabei eine besondere Bedeutung zu. Eine karzinogene Wirkung haben nach der Internationalen Agentur für Krebsforschung: Radium, Lederstaub, Holzstaub, Nickel, Isopropylalkohol und Zigarettenrauch (Baan et al., 2009; El Ghissassi et al., 2009; Straif et al., 2009). Seit 1988 gilt in Deutschland das Adenokarzinom der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen als Berufskrankheit (Donhuijsen et al., 2004). Berufsgruppen mit Holzstaubexposition haben ein Erkrankungsrisiko, das 500-fach höher ist als das der männlichen Gesamtbevölkerung (Lund et al., 2010). Aktuelle morphologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass vor allem Hartholzstäube, wie Buche und Eiche, das Risiko für Adenokarzinome des intestinalen Typs steigern (Cardesa et al., 2009).

Als nachgewiesen gilt weiterhin, dass Textil- und Lederstäube das Risiko für sinunasale Malignome erhöhen (Lund et al., 2010; Manette et al., 1999). So existiert ein leicht erhöhtes Risiko für die Entstehung von Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen bei weiblichen Textilarbeiterinnen (Luce et al., 1992). Auch der Kontakt zu Formaldehyd kann karzinogen sein und ein Kontakt wurde vermehrt auch in der Holzindustrie nachgewiesen (Luce et al., 2002).

Bereits in den 1970-Jahren fiel eine Häufung von sinunasalen Malignomen in norwegischen Nickelraffinerien auf (Magnus et al., 1982). Stoffe wie Nickel, aber auch Chromate kommen jedoch nicht nur in der Industrie, sondern auch in einigen E-Zigaretten vor (Gaur und Agnihotri, 2019).

Bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im Mundbereich, Pharynx und dem Larynx ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und ihrer

Entstehung seit den 1950er-Jahren bekannt (Boffetta und Hashibe, 2006). Für die Entstehung von sinunasalen Malignomen konnte in einer großen Fallkontrollstudie hingegen kein erhöhtes Risiko bei Menschen mit regelmäßigem Alkoholkonsum festgestellt werden (Brinton et al., 1984). Einige Studien zeigen jedoch ein erhöhtes Risiko für sinunasale Plattenepithelkarzinome bei Raucher*innen. Die Dauer des Tabakkonsums korreliert dabei mit dem Risiko für die Entstehung der Malignome. Auch Schnupftabak gilt als Risikofaktor (Brinton et al., 1984; Hayes et al., 1987). Allerdings gehen die wissenschaftlichen Meinungen für die Bedeutung von Alkohol- und Tabakkonsum in der Tumorentstehung von sinunasalen Malignomen auseinander (Lund et al., 2010). Fest steht, dass Zigarettenrauch in den Nasennebenhöhlen weniger karzinogen für Plattenepithelkarzinome ist als in anderen Bereichen des Aerodigestivtraktes (Bishop et al., 2017b).

1.2.3 Invertierte Papillome

Invertierte Papillome sind gutartige Tumore der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen, die in etwa 10 % der Fälle in Malignome entarten (Ridder et al., 2008). Die Inzidenz dieser fakultativen Präkanzerose liegt bei 0,6–1,5 Fällen pro 100.000 Einwohner*innen pro Jahr und sie werden bei 0,5–4 % aller operativ entfernten Nasentumoren nachgewiesen (Lund et al., 2010). Bisher gibt es keine Hinweise auf ein unterschiedliches Überleben bei Plattenepithelkarzinomen mit oder ohne zugrunde liegendem invertierten Papillom (Lobo et al., 2017). Damit stellt eine maligne Entartung zwar eine wichtige Differenzialdiagnose für Patient*innen mit einem invertierten Papillom dar, jedoch ist die Rolle der invertierten Papillome in der Ätiologie der sinunasalen Malignome weniger entscheidend.

1.3 Anatomie aus onkologischer Perspektive

Die enge Lagebeziehung im Kopf-Halsbereich, die Nachbarschaft zu wichtigen Strukturen wie der Orbita und der vorderen Schädelgrube sowie das destruierende Wachstum einiger Tumoren machen anatomische Kenntnisse der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen für die therapeutische Planung relevant.

1.3.1 Nasenhaupthöhle

Über die Nasenlöcher (Nares) gelangt man in den paarigen Nasenvorhof (Vestibulum nasi) an den sich die Nasenhaupthöhle (Cavitas nasi propria) anschließt. Der Übergang des Vestibulums nasi zur Nasenhaupthöhle wird als Limen nasi bezeichnet und durch den Crus laterale des Flügelknorpels gebildet. Dort geht das mehrschichtige verhornte Plattenepithel mit Talgdrüsen und Haaren des Vestibulums in das mehrreihige Flimmerepithel mit zahlreichen Schleimdrüsen über, das den Großteil der Nasenhaupthöhle auskleidet. Es führen drei paarig angelegte Nasengänge, die durch die Nasenscheidewand (Septum nasi) getrennt werden, in die Choanen, die die Mündung in den Epipharynx darstellt. Die drei Gänge, auch als Meatus nasi inferior, medius und superior bezeichnet, werden durch die Nasenmuscheln (Conchae nasalis inferior, media, superior) gebildet. Das Septum nasi besteht im anterioren Teil aus hyalinem Knorpel und im posterioren Teil aus den knöchernen Anteilen der Lamina perpendicularis des Os ethmoidale sowie Anteilen des Vomers. Insgesamt bildet eine Vielzahl an Knochen das Gerüst der Nasenhaupthöhle. Am Dach befindet sich die Lamina cribrosa des Os ethmoidale, wo die Riechfasern in die Regio olfactoria münden. Der Boden grenzt an den weichen und harten Gaumen und die Seitenwände stehen mit den Nasennebenhöhlen in Verbindung. In die Concha nasalis inferior mündet mit der Hasner-Klappe der Ductus nasolacrimalis, der ableitende Tränenweg der Orbita. Die Stirn- und Kieferhöhlen sowie die vorderen Siebbeinzellen drainieren über den Hiatus semilunaris in die Concha nasalis media. In der Concha nasalis superior enden die hinteren Siebbeinzellen und der Sinus sphenoidalis. (Aumüller und Wennemuth, 2017b; Greess und Kösling, 2010; Hosemann, 2021; Thurnher et al., 2011)

1.3.2 Sinus frontalis

Der Sinus frontalis (die Stirnhöhle) ist dorsal durch die vordere Schädelgrube und kaudal durch die Orbita begrenzt. Er wird durch ein Septum getrennt und steht in einer engen Nachbarschaft zum Foramen supraorbitale und dem dort verlaufenden Nervus supraorbitalis. (Aumüller und Wennemuth, 2017b; Greess und Kösling, 2010)

1.3.3 Sinus maxillaris

Der Sinus maxillaris (die Kieferhöhle) entwickelt sich im Os maxillare und bildet die größte Nasennebenhöhle. Das Dach des Sinus grenzt an die Orbita und wird von dem Nervus maxillaris im Canalis infraorbitalis durchzogen. Medial grenzt der Sinus maxillaris an die Nasenhaupthöhle. Der anteriore und mediale Anteil bilden das knöcherne Gerüst der Wange. (Greess und Kösling, 2010)

1.3.4 Sinus sphenoidalis

Der Sinus sphenoidalis (die Keilbeinhöhle) grenzt kranial an die Hypophyse und die mittlere Schädelgrube. Nach vorn grenzt er an die hinteren Ethmoidalzellen, seitlich an den Sinus cavernosus, nach hinten an den Clivus und nach unten an den Nasopharynx. (Greess und Kösling, 2010)

1.3.5 Cellulae ethmoidales

Die Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales) bestehen aus vielen Knochenzellen mit dünnen Wänden. Sie grenzen medial an die Nasenhaupthöhle und kranial an die vordere Schädelgrube. Die laterale Begrenzung an die mediale Orbitawand wird als Lamina papyracea bezeichnet (Aumüller und Wennemuth, 2017b; Greess und Kösling, 2010; Schünke et al., 2015).

1.3.6 Orbita

Die Orbita ist ein kegelförmiger, knöcherner Raum, in welchem sich das Auge befindet. Die mediale Wand der Orbita wird gebildet vom Proccesus frontalis maxillae, dem Os lacrimale, dem Os frontale, der Ala minor des Os sphenoidale und der Lamina orbitalis des Os ethmoidales. Da diese mediale Wand mit 0,3 mm sehr dünn ist, wird sie auch Lamina papyracea genannt. Sie ist anfällig für den Durchbruch und die Infiltration durch Tumoren oder Entzündungen. Der Orbitaboden wird durch die Facies orbitales des Os maxillare, die Facies orbitalis Ossis zygomatici und den Processus orbitalis ossis palatini gebildet. Das Os frontale bildet das Dach der knöchernen Orbita und das Os zygomaticum und die Ala minor des Os sphenoidale die laterale Wand (Kirsch, 2017; Schmiedl, 2016).

1.3.7 Schädelbasis

Die innere Schädelbasis wird in die absteigenden Räume der vorderen, mittleren und hinteren Schädelgrube unterteilt. Die vordere Schädelgrube bildet das Dach der Nasenhaupthöhle und der Orbita und beinhaltet den Frontallappen sowie den Bulbus olfactorius (Aumüller und Wennemuth, 2017a). Während die knöchernen Anteile des Os frontale stabiler sind, ist die Lamina cribrosa des Os ethmoidale eine häufige Schwachstelle, die das Eindringen von Tumoren in die vordere Schädelgrube ermöglicht (Abu-Ghanem und Fliss, 2013).

1.3.8 Funktion der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen

Die Nase dient nicht nur als funktioneller Raum für die Nasenatmung und das Riechorgan, sondern übernimmt auch Schutz- und Filterfunktionen. Sie und die Nasennebenhöhlen haben eine wichtige Klimatisierungsfunktion und dienen als Raum für die Stimmbildung. Die Nasennebenhöhlen sezernieren Stickstoffmonoxid, welches bakterizid ist, den Pulmonalarteriendruck senkt und zur Ziliarfunktion beiträgt. Durch die Pneumatisation der Knochen wird das Gewicht des Kopfes gesenkt und es entsteht eine „Knautschzone“, die Energie bei Frakturen absorbieren kann (Hosemann, 2021; Thurnher et al., 2011).

1.3.9 Blutversorgung und Lymphdrainage

Der kraniale Teil der Nasenhaupthöhle, der Sinus frontalis und die vorderen Siebbeinzellen werden durch die Ateriae (Aa.) ethmoidales anterior et posterior versorgt. Die Aa. nasales posteriores laterales et septi sind zwei Äste der A. sphenopalatina und durchbluten den kaudalen Teil der Nasennebenhöhlen: den Sinus maxillaris und die hinteren Cellulae ethmoidales. Beide Gefäßstrecken anastomosieren im vorderen Nasenseptum im sogenannten „Locus Kieselbachi“. Über Zahlreiche Venen mündet der Blutfluss in den Plexus venosus pterygoideus (Aumüller und Wennemuth, 2017b).

Die äußere Nase und die vorderen Anteile der Nasenhaupthöhle drainieren die Lymphflüssigkeit in die Nodi lymphoidei submandibulares. Die hinteren Abschnitte fließen in die Nodi lymphoidei retropharyngeales und die tiefen Halslymphknoten ab. „Da sich in ihnen Metastasen von Tumoren aus dem Kopf-Hals-Bereich absiedeln können, sind sie von großem klinischem Interesse“ (Schünke et al., 2015).

1.4 Tumorentitäten

Unter einem Tumor im engeren Sinne versteht man die Ansammlung von abnormer Gewebemasse, die aufgrund überschießender Proliferation eigener Zellen entsteht und sich nicht in die physiologische Gewebestruktur eingliedert. Man kann Tumoren anhand ihres Ursprungsgewebe (z. B. epithelial oder mesenchymal), ihrer Prognose und ihrem Absiedlungsverhalten unterteilen. So wachsen „benigne“ (gutartige) Tumoren lokal, „maligne“ (bösartige) und „semimaligne“ Tumoren können metastasieren, wobei letztere dies sehr selten tun. Unter dem Begriff „Karzinom“ versteht man epitheliale Malignome (Riede et al., 2017). Karzinome können darüber hinaus allgemein in Neoplasien des Deckepithels (Plattenepithelkarzinome), exokriner Drüsen (Adenokarzinome) oder des endokrinen Epithels (neuroendokrine Karzinome) eingeteilt werden (Müller-Hermelink und Papadopoulos, 2010).

1.4.1 Plattenepithelkarzinom

Plattenepithelkarzinome bilden die größte Gruppe aller sinunasalen Malignome und damit auch die größte Gruppe innerhalb der Karzinome. Sie machen 50–80 % aller Malignome der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen aus (Elgart und Faden, 2020; Farina et al., 2021; Greess und Kösling, 2010). Ein regionärer Lymphknotenbefall tritt bei 10–20 % und eine Fernmetastasierung bei 1–2 % der Erstdiagnosen auf (Cardesa et al., 2009; Welkoborsky, 2016). Die Prognose ist schlecht und die 5-JÜR liegt bei ca. 50 %, wobei Karzinome der Nasenhaupthöhle mehrheitlich eine bessere Prognose als die der Nebenhöhlen haben (Al-Qurayshi et al., 2020; Elgart und Faden, 2020; Farina et al., 2021). Histologisch kann zwischen keratinisierenden und nicht keratinisierenden Plattenepithelkarzinomen unterschieden werden. Invertierte Papillome sind eine fakultative Präkanzerose keratinisierender Plattenepithelkarzinome und eine HPV-Infektion gilt als Risikofaktor für nicht keratinisierende Plattenepithelkarzinome (Bishop et al., 2017b; Elgart und Faden, 2020). Eine spezielle Untergruppe bildet das „HPV related multiphenotypic sinonasal carcinoma“, welches sich durch eine obligate HPV-Infektion (meist Typ 33,35) und eine Myoepithel ähnliche Differenzierung und Keratinisierung auszeichnet (Bishop et al., 2017a; Brzezinska und Hammad, 2019; Contrera et al., 2020; Rupp et al., 2019). Eine weitere Untergruppe ist das lymphoepitheliale Karzinom, welches einem nicht

keratinisierenden Plattenepithelkarzinom ähnelt und mit einer EBV-Infektion einhergeht. (Bishop et al., 2017c; Franchi, 2016; Guilmette und Sadow, 2019; Wenig, 2016a).

1.4.2. Adenokarzinom

Adenokarzinome sind wie adenoid-zystische Karzinome Tumoren des Drüsengewebes (Greess und Kösling, 2010). Sie können in Adenokarzinome vom intestinalen und nicht intestinalen Typ unterteilt werden (Stelow et al., 2017).

Adenokarzinome vom intestinalen Typ ähneln ihrem Pendant im Gastrointestinaltrakt. Deswegen muss dort ein Primärbefall ausgeschlossen werden (Cardesa et al., 2009). Viele Adenokarzinome vom intestinalen Typ stehen mit Lederstäuben, Formaldehyd, Textilstäuben und vor allem Holzstäuben in Verbindung (Stelow et al., 2017). Daher ist die Prävalenz in der männlichen Bevölkerung deutlich höher und ein Auftreten in den oberen Siebbeinzellen und der Nasenhaupthöhle häufiger, denn bei Holzstaub-assoziierten Adenokarzinomen wird ein Ursprung in der Regio olfactoria angenommen (Lund et al., 2010). Die Prognose ist mit rund 40 % 5-JÜR schlecht (Wenig, 2016b). Adenokarzinome vom nicht intestinalen Typ sind selten und die Ätiologie ungeklärt. Es wird zwischen „high-grade“ und „low-grade“ Karzinomen unterschieden und die Prognose ist mit einer 5-JÜR von 95 % relativ gut (Bignami et al., 2018). Eine Untergruppe der Adenokarzinome vom nicht intestinalen Typ sind die „renal-cell like Carcinoma“, von denen bisher nur wenige Fälle veröffentlicht wurden (Stelow und Bishop, 2017; Thompson, 2016).

1.4.3 Adenoid-zystisches Karzinom

Adenoid-zystische Karzinome kommen bevorzugt in den Speicheldrüsen und nur zu 10–25 % in der Nasenhaupt- und Nebenhöhle vor. Bemerkenswert ist, dass dort die Prognose mit einer 5-JÜR um 60 % deutlich schlechter ist als im gesamten Kopf-Hals-Bereich, wo die 5-JÜR bei 90 % liegt (Farina et al., 2021; Trope et al., 2019). Adenoid-zystische Karzinome neigen zu perineuralem Wachstum und Knocheninfiltration (Arens, 2016).

1.4.4 Sinunasales undifferenziertes Karzinom

Das SNUC wurde 1986 durch Frierson et al. erstmalig beschrieben und ist eine Ausschlussdiagnose. Es zeichnet sich durch Fehlen von neuroendokriner oder

deckepithelialer Differenzierung sowie schnellem, expansiven Wachstum mit Neigung zu intraorbitaler und intrakranieller Invasion aus (Abdelmeguid et al., 2019; Lewis et al., 2017). Durch die Heterogenität dieser Gruppe sind die Prävalenzen schwer zu interpretieren, in der Literatur wird das SNUC sogar als "wastebasket" bezeichnet (Agaimy et al., 2020). Mittlerweile konnten jedoch einige Subgruppen bestimmt werden, die sich durch Mutationen im SMARCB1 oder SMARCA4-Gen auszeichnen (Agaimy und Weichert, 2017). Auch ein möglicher Zusammenhang mit dem IDH-2 Gen wird diskutiert (Ayyanar et al., 2020; Riobello et al., 2020). Die Prognose ist mit einer 5-JÜR von 35 % schlecht (London et al., 2020).

1.4.5 Neuroendokrines Karzinom

Sinunasale neuroendokrine Karzinome sind selten und werden in groß- und kleinzellig unterteilt. Die kleinzelligen neuroendokrinen Karzinome kommen zu 96 % in der Lunge und zu 4 % extrapulmonal vor (Lund et al., 2010). Eine Häufung scheint es bei jungen Männern zu geben, wobei die Pathogenese noch ungeklärt ist (Agaimy et al., 2018a). Der Tumor wächst sehr aggressiv und hat eine 5-JÜR von 50 bis 65 % (Cardesa et al., 2009; Farina et al., 2021; Thompson et al., 2017).

1.5 Symptomatik und Diagnostik

Zur Diagnostik bei einem Verdacht auf eine sinunasale Raumforderung gehören neben einer ausführlichen Anamnese, die Rhinoskopie mittels Nasenspekula, die starre und flexible Endoskopie, eine Bildgebung und eine Probensicherung mit histologischer Untersuchung. Zusätzlich können Riechtestungen, Diagnostiken des Hörens oder augenärztliche Konsile hinzugezogen werden (Arens, 2016; Hosemann, 2021).

1.5.1 Symptome

Die Symptome können sehr vielfältig sein und vor allem im Anfangsstadium einem Entzündungsgeschehen ähneln. Folgende Symptome treten dabei häufig auf: Nasenatmungsbehinderung, Epistaxis, Rhinorrhoe und Kopf- oder Gesichtsschmerzen (Nayak et al., 2021). Dabei können einseitige Beschwerden sowie orbitale und neurologische Ausfälle als Alarmsignale gesehen werden (Klatt-Cromwell et al., 2018).

Generell gilt jedoch, dass das Tumorwachstum in diesem Bereich häufig lange asymptomatisch und unspezifisch ist und daher oft spät diagnostiziert wird (Arens, 2016).

1.5.2 Bildgebung

Da eine Probenentnahme in den Nasenhaupt- und Nebenhöhlen gut möglich ist, dient die Bildgebung insbesondere der Bestimmung der Tumorgöße und Ausdehnung in das umliegende Gewebe. Schnittbildverfahren mittels MRT und CT nehmen dabei die führende Rolle ein (Greschus et al., 2017; Greess und Kösling, 2010). Der Ultraschall dient zur Beurteilung der Halslymphknoten (Arens, 2016). Das CT zeigt besonders gut die Ausbreitung auf angrenzende knöcherne Strukturen und wird mittels Axialschnitten von maximal 0,5 mm Dicke gefahren. Neben den Nasenhaupt- und Nebenhöhlen sollten auch die Orbita und die mittlere und vordere Schädelgrube komplett erfasst werden. Eine erweiterte Diagnostik mittels CT-Angiographie kann zur präoperativen Bestimmung der Durchblutung eingesetzt werden (Fliss und Gil, 2016).

Das MRT liefert eine hochaufgelöste Darstellung des Weichteilgewebes und hat damit nicht nur in der Abgrenzung zwischen Tumoren und Entzündungen, sondern auch in der Bestimmung der lokalen Ausbreitung in Orbita, Muskeln und perineuralen Strukturen einen hohen Stellenwert. Eine Schichtdicke von 3 mm und die Gabe von Kontrastmitteln, wie Gadolinium, wird empfohlen (Fliss und Gil, 2016; Lund et al., 2010).

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mittels PET-CT oder PET-MRT ist noch kein Standard in der Bildgebung, wird jedoch besonders für die Untersuchung von ungeklärten Tumorloki: „Cancer of unknown primary origin“, für das Staging und die Nachsorge eingesetzt. Der wichtigste Bestandteil für die Nachsorge und den postoperativen Verlauf bleibt jedoch das MRT (Fliss und Gil, 2016; Greess und Kösling, 2010).

1.5.3 Histologische Bestimmung und Diagnosesicherung

Die Tumordiagnostik beinhaltet neben der klinischen Untersuchung und Bildgebung auch die Gewinnung und Bestimmung von Tumorgewebe. Zur Diagnosesicherung wird eine endoskopische Probenexzision durchgeführt und das gewonnene Material auf die Dignität und Histologie untersucht (Haßfeld, 2021). Nach einer Operation wird das entfernte

Gewebe ebenfalls untersucht, um weitere Aussagen über Schnittränder, Klassifikationen und molekulare Eigenschaften treffen zu können (Agaimy et al., 2018b).

1.6 Klassifikationen

Die erste Klassifizierung von Tumoren der Nasennebenhöhlen erfolgte 1906 durch Sébilleau. Er definierte drei anatomische Ebenen mit unterschiedlichem prognostischen Wert. Öhngren definierte 1936 eine Ebene, die parallel zur Schädelbasis verläuft und sprach ihr ebenfalls eine prognostische Bedeutung zu (Öhngren, 1936). Diese historischen und anhand der Anatomie festgelegten Einteilungen wurden jedoch durch die TNM-Klassifikation abgelöst (Welkoborsky, 2016).

1.6.1 TNM-Klassifikation

Die Klassifikation der epithelialen Tumoren erfolgt einheitlich nach der TNM-Klassifikation, die aktuell in der 8. Auflage erhältlich ist (Wittekind, 2016). Die TNM-Klassifikation erfasst seit 2002 neben den Nasennebenhöhlen auch die Tumoren der Nasenhaupthöhlen und wird von der Union for International Cancer Control (UICC) herausgegeben (Cardesa et al., 2009). Neben dem TNM-Status wird histopathologisch die Differenzierung der Zellen mit einem „Grading“ von G1 (gut differenziert) bis G4 (undifferenziert) bestimmt.

1.6.2 T-Kategorie

Das „T“ zeigt die Ausbreitung des Primärtumors und beschreibt das Wachstum in angrenzende Strukturen. Dabei wird ein Carcinoma in situ mit „Tis“ und ein nicht beurteilbarer Tumor mit „Tx“ angegeben. Alle anderen Tumore werden mit steigender Ausbreitung mit „T1“ bis „T4“ beschrieben (Wittekind, 2016). Bei Diagnosestellung sind bereits mehr als ein Drittel der sinunasalen Malignome „T4“ und somit stark fortgeschritten (Blanco et al., 2004; Husain et al., 2019).

Tab. 1: T Stadien der Kieferhöhle nach Wittekind (2016)

| | |
|-----|---|
| T1 | Tumor auf die antrale Schleimhaut begrenzt ohne Arrosion oder Destruktion der Knochen |
| T2 | Tumor mit Arrosion oder Destruktion des Knochens (ausgenommen die posteriore Wand) einschließlich Ausdehnung auf den harten Gaumen und/oder mittleren Nasengang |
| T3 | Tumor infiltrierte eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Knochen der dorsalen Wand der Kieferhöhle, Subkutangewebe, Boden oder mediale Wand der Orbita, Fossa pterygoidea, Sinus ethmoidalis |
| T4a | Tumor infiltrierte eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Wangenhaut, Processus pterygoideus, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa, Keilbeinhöhle, Stirnhöhle |
| T4b | Tumor infiltrierte eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus (V2), Nasopharynx, Clivus |

Tab. 2: T Stadien der Nasenhöhle und Siebbeinzellen nach Wittekind (2016)

| | |
|-----|--|
| T1 | Tumor auf einen Unterbezirk der Nasenhöhle oder Siebbeinzellen beschränkt, mit oder ohne Arrosion des Knochens |
| T2 | Tumor in zwei Unterbezirken eines Bezirkes oder Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk innerhalb des Nasenhöhlen-Siebbeinzellen-Areals, mit oder ohne Arrosion des Knochens |
| T3 | Tumor breitet sich in die mediale Orbita oder den Orbitaboden aus oder in die Kieferhöhle, harten Gaumen oder Lamina cribrosa |
| T4a | Tumor infiltrierte eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Haut von Nase oder Wange, minimale Ausbreitung in vordere Schädelgrube, Processus pterygoideus, Keilbeinhöhle oder Stirnhöhle |
| T4b | Tumor infiltrierte eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus (V2), Nasopharynx, Clivus |

1.6.3 N-Kategorie

Eine Absiedelung des Tumors in die benachbarten Lymphknoten wird mit dem N-Status beschrieben, wobei N0 kein Befall und N1–N3 ein zunehmender Befall bedeutet (Wittekind, 2016). Bei Diagnosestellung haben ca. 2–20 % der sinunasalen Malignome einen positiven N-Befund (Faisal et al., 2020; Li et al., 2020; Shay et al., 2020).

1.6.4 M-Kategorie

Fernmetastasen werden mit dem positiven M-Status „M1“ angegeben (Wittekind, 2016). Ein Auftreten von Metastasen ist in Knochen, Gehirn, Leber, Lunge und Haut beschrieben. Sie kommen bei den sinunasalen Malignomen in nur 1–2 % der Fälle vor (Husain et al., 2019).

1.6.5 Resektionsstatus

Der Erfolg einer chirurgischen Resektion wird mit dem R-Status angegeben (Müller-Hermelink und Papadopoulos, 2010). Auch wenn der R-Status kein obligater Bestandteil der TNM-Klassifikation ist, wird er wegen seiner prognostischen und therapeutischen Konsequenz standardmäßig ermittelt. Nicht standardisiert ist jedoch, ob sich der R-Status nur auf den Primärtumor oder auch auf Fernmetastasen bezieht (Wittekind, 2016). Ein negativer Schnittrand „R0“ verbessert mehrheitlich die Prognose (Jafari et al., 2019).

Tab. 3: R-Klassifikation nach Wittekind (2016)

| | |
|----|-------------------------------|
| R0 | kein Residualtumor |
| R1 | mikroskopischer Residualtumor |
| R2 | makroskopischer Residualtumor |

1.6.6 Tumorstadien

Anhand der TNM-Klassifikation wird das Tumorstadium bestimmt. Dadurch werden homogene Gruppen an Patient*innen gebildet und therapeutische Konsequenzen abgeleitet (Müller-Hermelink und Papadopoulos, 2010).

Tab. 4: Stadien nach Wittekind (2016)

| | |
|-------------|--|
| Stadium 0 | Tis mit N0 und M0 |
| Stadium I | T1 mit N0 und M0 |
| Stadium II | T2 mit N0 und M0 |
| Stadium III | T3 mit N0 und M0 oder T1, T2, T3 mit N1 und M0 |
| Stadium IVA | T4a mit N0, N1 und M0 oder T1-T4a mit N2 und M0 |
| Stadium IVB | Jedes T mit N3 und M0 oder T4b mit jedem N und M0 |
| Stadium IVC | Jedes T mit jedem N und M1 |

1.6.7 Klassifikation einer Orbitainfiltration

Malignome, die in Strukturen der Orbita übergreifen, sind obligat T3 oder T4. Da jedoch laut Suárez et al. (2008) ca. 2/3 aller Malignome der Siebbeinzellen in die Orbita übergreifen und diese eine schlechtere Prognose haben, ist eine genauere Klassifikation der Orbitabeteiligung von Interesse, auch wenn dies im Gegensatz zur TNM-Klassifikation noch kein klinischer Standard ist (Herzog, 2018). Das Fehlen einer einheitlichen Einteilung ist jedoch problematisch: „The lack of an officially recognized classification defining the depth of orbital involvement by the tumor poses some challenges.“ (Castelnuovo et al., 2021). Eine mögliche Klassifikation für den deutschsprachigen Raum wird im Folgenden vorgestellt, alternativ kann eine Orbitabeteiligung auch nach Iannetti et al. (2005) oder Turri-Zanoni et al. (2019) klassifiziert werden.

Tab. 5: Orbitainfiltration nach Welkoborsky (2016)

| | |
|-------------|--|
| Stadium I | <ul style="list-style-type: none"> - Tumor erreicht die Orbitawandungen - Knochenarrosion ohne Beteiligung des Orbitainhalts |
| Stadium II | <ul style="list-style-type: none"> - Tumor verursacht eine Knochenarrosion mit Beteiligung der Orbitabinnenstrukturen - Infiltration der Periorbita, diese ist jedoch intakt |
| Stadium III | <ul style="list-style-type: none"> - Tumor hat die knöchernen Wandungen und die Periorbita durchbrochen - umschriebene Infiltrationen der Orbitabinnenstrukturen (z. B. einzelner Muskeln) |
| Stadium IV | <ul style="list-style-type: none"> - diffuse Infiltration der Orbita |

1.6.8 Klassifikation einer Schädelbasisinfiltration

Pieper et al. (2002) unterteilen Tumoren der vorderen Schädelgrube in solche, die erstens von der vorderen Schädelgrube ausgehen, zweitens aus der Nasenhaupt- oder Nebenhöhle einwachsen oder drittens Metastasen einer anderen Lokalität sind. Karzinome der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen mit einer Schädelbasisinfiltration fallen immer in die zweite Gruppe. Eine Gehirninvasion stellt nach Ganly et al. (2005) einen unabhängigen Prognosefaktor dar. In dieser Erhebung wird eine Schädelbasisinfiltration wie folgt weiter differenziert:

Tab. 6: Klassifikation einer Schädelbasisinfiltration

| | |
|----------|--|
| Grad I | Knochenarrosion der Schädelbasis |
| Grad II | Knochenarrosion + Infiltration der Dura |
| Grad III | Knochenarrosion + Infiltration Dura und des Parenchyms |

1.7 Therapie

1.7.1 Therapieplanung und Tumorboard

Eine Therapie kann entweder ein kuratives Ziel (vollständige Heilung) oder ein palliatives Ziel (die Verzögerung der Tumorprogression) verfolgen (Hosemann, 2021). Bei allen Therapieoptionen steht nicht nur die Tumorkontrolle, sondern auch die Verbesserung

oder Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund. Eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden einer Therapie ist daher zwingend notwendig (Fliss und Gil, 2016).

Die grundlegenden Therapieoptionen sind meist eine chirurgische Resektion, Strahlentherapie und systemische Therapie (hier Chemotherapie), wobei über den Einsatz individuell entschieden werden muss (Schütte und Barth, 2010). „Während ein multimodaler Therapieansatz mittlerweile unverzichtbar ist, stellen sich noch Fragen in Bezug auf die Kombination, den Zeitpunkt und die Reihenfolge dieser Behandlungen“ (Mody und Saba, 2020). Eine optimale Behandlungsmodalität zu finden ist schwer, da es bisher keine großen Studien gibt, die die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten vergleichen (Khoury et al., 2019). Die Gesamtheit der Therapiemöglichkeiten und die individuellen Eigenschaften der jeweiligen Patient*innen werden vornehmlich in einem multidisziplinären Tumorboard zusammengetragen und diskutiert. Dieses findet in 83,1 % der HNO-Kliniken statt (Hildenbrand et al., 2020).

1.7.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie hat den höchsten Stellenwert in der Versorgung von malignen sinunasalen Tumoren. „Eine kraniofaziale Resektion, gefolgt von einer postoperativen adjuvanten Therapie gilt als Goldstandard Therapie solcher [maligner, sinusal] Tumoren“ (Abdelmeguid et al., 2020b).

Neben den klassischen offenen Verfahren etablierten sich seit den 1990er-Jahren endoskopische Zugangswege (Llorente et al., 2014). Fortschritte in diesem Gebiet ermöglichen heute mit kürzeren Operationszeiten und geringeren Nebenwirkungen sowie besseren kosmetischen Resultaten mindestens genauso gute Ergebnisse (Llorente et al., 2014; Mody und Saba, 2020; Wendt et al., 2010). Dass statt einer „en bloc“ Resektion endoskopisch meist eine geteilte „picemeal“ Resektion erzielt wird, wurde in der Vergangenheit häufig als Nachteil angesehen (Abdelmeguid et al., 2020b). Aktuelle Studien widersprechen dem jedoch und zeigen, dass endonasal-endoskopische Operationen in ihren Resultaten mindestens gleichwertig sind und mit einer höheren Lebensqualität einhergehen (Chow et al., 2022; Husain et al., 2019; Shay et al., 2020). Ausschlaggebend bei der Auswahl des Zugangsweges sind die Tumorage, die Tumorausdehnung, die Tumorhistologie, persönliche Faktoren der Patient*innen sowie Kompetenzen des Operationsteams und Krankenhauses (Hosemann et al., 2002;

Bockmühl et al., 2005). In Deutschland finden mittlerweile die Hälfte der Operationen maligner und benigner Tumoren der Nasennebenhöhlen rein endoskopisch, die andere Hälfte kombiniert endoskopisch und offen statt. Ein High Definition Video-System und ein Navigationssystem sind in allen Universitätskliniken vorhanden. Die meisten Krankenhäuser (59,6 %) operieren unter 20 Mal pro Jahr und nur wenige Zentren (2 %) über 50 Mal pro Jahr Malignome der Nasennebenhöhlen (Hildenbrand et al., 2020).

1.7.2.1 Endoskopische Chirurgie

Zur endoskopischen endonasalen Resektion werden starre 0- und 45-Grad Optiken mit Spülsystem, hochauflösende Monitore (HD oder 4K) und evtl. Navigationssysteme, welche durch ein Magnetfeld oder Infrarot die genaue Lage der Operationsinstrumente ermitteln, benötigt (Arens, 2016). Durch einen endonasalen Zugang erreicht man neben den Nasenhaupt- und Nebenhöhlen auch die Tränenwege, die Orbita, die Schädelbasis und über einen transoralen Zugang die hintere Nasenhaupthöhle, den Nasopharynx und die Sinus sphenoidalis (Arens, 2016; Greess und Kösling, 2010). Grenzen erreicht die endoskopische Chirurgie jedoch bei einer starken intrakranieller Ausbreitung und Infiltration des Gehirns, bei einer zu tiefen lateralen Ausbreitung in die Fossa infratemporalis oder einer tiefen Infiltration der Orbita (Bockmühl et al., 2005). Eine endoskopisch begonnene Operation kann im Verlauf mit kraniofazialen Resektionsmethoden erweitert werden.

1.7.2.2 Midfacial Degloving

Ziel des Midfacial Degloving ist das „Aufklappen“ der Haut über der Nase und dem Sinus maxillaris, wodurch ein beidseitiger Operationsraum zur Nasenhaupthöhle, den Nasennebenhöhlen, zum Nasopharynx, zum retromaxillären Raum und zur Schädelbasis geschaffen wird. Die Schnittführung verläuft 5 mm über den Zähnen sublabial vom ersten rechten zum ersten linken Molar (Fliss und Gil, 2016). Anschließend werden Mittelgesichtsweichteile der Oberlippe, der Wange und der Nase von ihrem knöchernen Untergrund abgehoben (Greess und Kösling, 2010). Beschränkungen ergeben sich bei Siebbeintumoren mit Ausdehnung in Richtung Stirnhöhle oder Orbita (Hosemann et al., 2002). Eine Kombination mit weiteren Osteotomien wie zum Beispiel einer Le-Fort-1

Schnittführung ist möglich. Durch den transoralen Zugang verbleiben keine äußeren Narben (Haßfeld, 2021).

1.7.2.3 Laterale Rhinotomie

Bei einer lateralen Rhinotomie wird der Schnitt am seitlichen Nasenabhang geführt. Nach der Osteotomie des Nasenbeines und Teilen des Processus frontalis maxillae ergibt sich ein Zugang zu den Nasenhaupt- und Nebenhöhlen (Hosemann et al., 2002). Durch verschiedene Erweiterungen wie einem Subziliarschnitt, Augenbrauenrandschnitt oder einer Lippenspaltung ist nicht nur ein Zugang zum oberen Mittelgesicht, sondern auch zur Frontobasis und zur Orbita möglich (Arens, 2016).

1.7.2.4 Chirurgie der Orbita

Tumoren mit Ausdehnung in die Orbita stellen eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Chirurgisch kann die Orbita sowohl über endoskopisch-endonasale, transfaziale als auch intrakranielle Zugänge erreicht werden (Welkoborsky und Plontke, 2018). Kleine Läsionen werden meist mittels minimalinvasiver transorbitaler-transsinus Resektion operiert (Radabaugh et al., 2021). Größere Läsionen benötigen jedoch einen externen Zugang, der sowohl von ventral, lateral als auch kranial erfolgen kann. Ein Ablösen des M. temporalis mit Zugang zur Fossa infratemporalis wird zum Beispiel als „laterale Orbitotomie“ bezeichnet (Haßfeld, 2021). Die „ultima ratio“ stellt die Exenteratio orbitae dar, bei der mittels zirkulären Lidschnitt und Abtrennung des Orbitainhalts auf Höhe der Fissura orbitalis superior die Orbita entfernt wird (Emesz et al., 2014). Wenngleich somit ein sichereres onkologisches Ergebnis erzielt werden kann und bei adjuvanten Therapien keine Rücksicht auf die strahlenempfindliche Linse genommen werden muss, ist dieser Eingriff seltener geworden (Castelnuovo et al., 2021; Neel et al., 2017). Mit besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität wird heutzutage die „erhaltende Orbitachirurgie“ bevorzugt (Suárez et al., 2008; Chow et al., 2022).

1.7.2.5 Chirurgie der Schädelbasis

Ein interdisziplinäres Operationsgebiet stellt die Schädelbasis dar. Tumore, die dort einwachsen, werden von einem Team aus HNO und Neurochirurgie mittels endoskopischer und/oder offener Chirurgie operiert (Abu-Ghanem und Fliss, 2013). Dabei

wird ein transfazialer mit einem transkraniellen Zugang kombiniert und nach einer Kraniotomie die befallenen Dura- und Knochenanteile reseziert (Haßfeld, 2021; Mittal et al., 2021). Die häufigste Komplikation ist eine Liquorfistel, welche eine Meningitis verursachen kann und daher einer adäquaten Defektdeckung und Trennung von Sinushöhle und Schädelbasis bedarf (Hendryk et al., 2004; Pieper et al., 2002).

1.7.2.6 Neck Dissection

Unter einer Neck Dissection versteht man die Entfernung von Halslymphknoten zur Behandlung oder Vermeidung einer lymphogenen Metastasierung von Kopf-Hals-Tumoren. Die Entfernung erfolgt entlang einer durch Robbins et al. (1991) definierten Kartierung. Onkologisch hat das lokal destruierende Wachstum der Malignome der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen jedoch einen höheren Stellenwert als der Lymphabfluss (Farina et al., 2021). Eine elektive Neck Dissection ist somit meist nicht oder nur bei radiologischem Verdacht auf einen Lymphknotenbefall indiziert (Hosemann, 2021; Welkoborsky, 2016). Beim SNUC wird hingegen von einigen Autor*innen eine ipsilaterale Neck Dissection Level I-III empfohlen (Faisal et al., 2020; Abdelmeguid et al., 2019).

1.7.2.7 Chirurgische Rekonstruktion

Das destruierende Wachstum der Malignome und die zum Teil notwendigen ausgedehnten Operationen stellen das Behandlungsteam vor die Herausforderung, Funktion und Aussehen der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen, der Orbita und Schädelbasis wiederherzustellen. Studien zeigen, dass eine Sofortdeckung für die Lebensqualität von Vorteil ist, allerdings ist dies bei umfangreichen Rekonstruktionen und vor allem Epithesenversorgungen nicht immer möglich (Herzog, 2018; Hosemann, 2021). „Nachteilig wirkt sich ein Verschluss der Resektionshöhle allerdings im Rahmen der Tumornachsorge aus, da keine direkte Einsicht mehr möglich ist. Daher kann auch eine sekundäre Defektdeckung nach 1–2 Jahren erwogen werden“ (Haßfeld, 2021). Im Bereich der Nasennebenhöhlen ist zu beachten, dass durch die Keimbesiedelung ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht und körperfremde Transplantate mit körpereigenen bedeckt werden sollten (Motiee-Langroudi et al., 2015; Herzog, 2018). Kleine Defekte der Orbita können mit individuell angefertigten Titangittern gedeckt werden (Haßfeld, 2021; Wagner et al., 2018). Größere Defekte benötigen Transplantate wie Radialis-Lappen,

laterale Oberschenkellappen, Latissimus-dorsi-Lappen oder Rectus-abdominis-Lappen (Fliss und Gil, 2016; Herzog, 2018; Neel et al., 2017). Die ästhetische Wiederherstellung des Gesichtes nach einer Exenteratio orbitae kann durch eine Epithese gelingen, die geklebt, mechanisch (über eine Brille) oder mit Schrauben chirurgisch fixiert wird (Herzog, 2018). Kleine Defekte der Dura und Schädelbasis können endoskopisch, größere Defekte mit Kollagen-, Faszien- oder Lappentransplantaten versorgt werden (Snyderman et al., 2020). Rekonstruktionen der Maxilla benötigen einen zusätzlichen Knochen- und Zahnersatz (Okay et al., 2001).

1.7.2.8 Komplikationen

Bei der Operation von sinunasalen Malignomen kann es zur Verletzung von Arterien und Nerven, einhergehenden Blutungen, Fistelbildungen, Stenosen des Ductus nasolacrimalis sowie Narkoseproblemen kommen. Postoperativ können Sensibilitätsstörungen, Sehschwierigkeiten, Nasenatmungsbehinderungen, Epistaxis, Entzündungen und Hämatome auftreten (Arens, 2016; Rettinger, 2021).

Eine unzureichende Rekonstruktion hat neben den ästhetischen auch eine Vielzahl von funktionellen Beeinträchtigungen zur Folge. Durch vergrößerte Nasennebenhöhlen verändert sich die Stimme, Bulbusverlagerungen führen häufig zu Doppelbildern und ein offener Zugang zur Schädelbasis kann einen Liquorfluss, einen Pneumocephalus und Infektionen zur Folge haben (Haßfeld, 2021; Snyderman et al., 2020).

Endonasale Operationen haben mit 6–13 % eine niedrigere Komplikationsquote als offene Operationen (23 %), wobei die offene Chirurgie bei umfangreicheren Tumoren zum Einsatz kommt und ein direkter Vergleich somit nicht möglich ist (Beswick et al., 2021; Welkoborsky, 2016).

1.7.3 Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie ist eine nichtinvasive Therapie, die je nach Zeitpunkt und Kombination als adjuvante Therapie (nach einer Operation), neoadjuvante Therapie (vor einer Operation), als konsolidierende Therapie (nach einer Chemotherapie) oder primär angewendet werden kann (Stöver und Feyer, 2010). Normalerweise werden sinunasale Malignome mit Photonen einer Dosis von 50–60 Gray (adjuvant) oder 60–70 Gray (primär) bestrahlt (Palmer et al., 2020; Arens, 2016). Die Bestrahlung hat Nebenwirkungen und

kann zu Schädigungen der Tränendrüsen, Augenlinsen, Retina, des Sehnervs, des Frontalhirns, sowie allgemein zu Nekrosen führen (Hosemann et al., 2002; Stöver und Feyer, 2010). Um strahlenabhängige Spätfolgen zu vermeiden, werden Grenzdosen für strahlensensible Organe festgelegt und moderne Techniken wie „intensity modulated radiotherapy“ und „volumetric modulated arc therapy“ eingesetzt (Herzog, 2018; Robin et al., 2017). Heutzutage gelten fast alle sinunasalen Malignome als strahlensensibel und die Strahlentherapie hat einen hohen Stellenwert in der adjuvanten Therapie größerer Tumoren eingenommen (Arens, 2016; Mody und Saba, 2020).

1.7.4 Chemotherapie

„Die medikamentöse Tumorthherapie stellt neben lokal wirksamen Behandlungsverfahren wie der chirurgischen/operativen Tumorbehandlung und der Strahlentherapie die dritte wichtige Säule der Tumorbehandlung dar“ (Schütte und Barth, 2010). Auch hier lässt sich eine Einteilung nach Kombination und Zeitpunkt treffen. Unter einer adjuvanten Chemotherapie versteht man eine systemische Therapie nach Operation oder Bestrahlung zur Verbesserung von Gesamt- und krankheitsfreiem Überleben. Eine neoadjuvante oder Induktionschemotherapie beschreibt den Einsatz vor der eigentlichen Bestrahlung oder Operation (Schütte und Barth, 2010). Auch in der palliativen Versorgung kommt die Chemotherapie zum Einsatz (Llorente et al., 2014). Eine adjuvante Chemotherapie wird im Tumorboard bei größeren, lokal invasiven, gestreuten oder chirurgisch inkomplett entfernten Tumoren diskutiert. Medikamentös wird dabei Cisplatin, 5-Fluorouracil oder Carboplatin eingesetzt (Devnani et al., 2021; Lund et al., 2010). Der Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie ist Gegenstand aktueller Forschung. Die Vorteile könnten die Bekämpfung von Metastasen und die Verkleinerung des Tumolvolumens und somit der Erhalt wichtiger Strukturen wie der Orbita sein. Das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie und ihr Erfolg ist jedoch sehr unterschiedlich und sollte den Beginn einer definitiven Therapie wie einer Operation nicht wesentlich verzögern (Abdelmeguid et al., 2021; Amit et al., 2019; Hirakawa et al., 2016; Lehrich et al., 2020). Die Nebenwirkungen einer Chemotherapie sind vielfältig und umfassen Nausea, Haarausfall, Mukositis, Ototoxizität und Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenien und Neutropenien. Diese verschlechtern häufig die Lebensqualität (Amit et al., 2019; Chow et al., 2022).

1.7.5 Neue Verfahren

Wie überall in der Medizin werden auch in der Kopf-Hals-Chirurgie neue Therapieverfahren entwickelt und in Studien erprobt. Chirurgisch galten Navigationssysteme und Roboter-assistierte Operationen als Meilensteine (Ferrari et al., 2021; Llorente et al., 2014). In der Strahlentherapie wird an der Bestrahlungen mit Protonen geforscht, da einige Studien erfolgsversprechende Ergebnisse in Bezug auf lokale Kontrolle und reduzierte Nebenwirkungen liefern (Dagan et al., 2016; Mody und Saba, 2020). Als Neuheiten der systemischen Therapie gelten neben der oben beschriebenen neoadjuvanten Chemotherapie auch die Therapie mit monoklonalen Antikörpern wie Cetuximab und Pembrolizumab. Auch wenn es bereits erste Zulassungen und Erfolge in der Immuntherapie bei Kopf- und Halstumoren gibt, bestehen weiterhin Unklarheiten bezüglich Resistenzen und „non-respondern“ (Pauw et al., 2021; Izreig et al., 2020; Qiu und Yang, 2018).

1.7.6 Therapieerfolg und Nachsorge

Unmittelbar nach Abschluss der primären Therapie wird das Resultat mit einem MRT und einer endoskopischen Untersuchung beurteilt. Diese Nachsorge wird zunächst alle 3 Monate und später alle sechs Monate wiederholt und durch Schleimhautpflege und zahnärztliche Kontrollen ergänzt (Hosemann, 2021; Lund et al., 2010). Der Therapieerfolg wird je nach Intention durch Feststellung einer Remission und durch Bestimmung der Lebensqualität ermittelt, wobei aktuell nur 7,6 % der deutschen Kliniken die Lebensqualität standardmäßig bestimmen (Hildenbrand et al., 2020; Stöver und Feyer, 2010).

1.8 Fragestellung der Arbeit

Die Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Bonn erforscht seit mehr als einem Jahrzehnt seltene Tumoren der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen. Bereits erschienene wissenschaftliche Arbeiten von Frau Sarah Rockemann (2019) und Herrn Thomas Ehrenberg (2012) zeigen eine Bestandsaufnahme aller Malignome in den Jahren 2005–2017 und legen einen Schwerpunkt auf die Epidemiologie, Diagnostik, therapeutische Versorgung und Einflussfaktoren auf das Überleben. Dabei wurde unter anderem festgestellt, dass die vielseitigen Entitäten der

Tumoren einen wissenschaftlichen Vergleich erschwerten. Außerdem wurde ein lokal ausbreitendes Wachstum in die Schädelbasis und Orbita als prognostisch ungünstiger Faktor herausgestellt (Rockemann, 2019).

Durch die hier vorliegende wissenschaftliche Arbeit wird ein Schwerpunkt auf die epithelialen Malignome der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen gesetzt. Diese Gruppe an Malignomen zeichnete sich durch ein häufiges infiltratives Wachstum und eine schlechte Prognose aus. Durch eine Abwägung zwischen der Größe und Homogenität des Patient*innenkollektivs soll eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien geschaffen werden. Ziel ist es, ein Patient*innenkollektiv mit epithelialen Malignomen zusammenzustellen und retrospektiv die Epidemiologie, Ätiologie, Symptomatik, Diagnostik, therapeutische Versorgung und das Überleben zu beschreiben. Dafür wird auch ein aktuelles „Follow-up“ erstellt, um ein möglichst ausführlichen und langjährigen Datensatz zu generieren. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Prognose und Behandlung von Tumorerkrankungen mit Infiltration der Orbita und Schädelbasis. Dabei werden diese als unabhängige Prognosefaktoren geprüft und erstmalig mögliche Klassifizierungen erprobt. Des Weiteren soll die Entwicklung von Behandlung und Therapie der sinunasalen Malignome herausgestellt werden, um zu überprüfen, inwieweit neue Therapieverfahren bereits im Klinikalltag Einzug erhalten haben.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Studie untersucht Fälle von malignen, epithelialen Tumoren der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2020 der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Bonn.

Die Studie beschreibt retrospektiv ein Patient*innenkollektiv und versucht durch explorative Analysen neue Zusammenhänge aufzustellen und konfirmatorisch bestehende zu untersuchen.

Die Diagnosen wurden nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10, German Modification (ICD-10-GM) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information, mit der letzten Aktualisierung vom 11.11.2020 klassifiziert. Es wurde zunächst ein mögliches Kollektiv von Patient*innen erstellt, welches dann auf Ein- und Ausschlusskriterien untersucht wurde.

Die Patient*innen wurden im Krankenhausinformationssystem „ORBIS®“ unter der Version 08.04.34 mittels der von Daniel Günther und Stefan Langeberg entwickelten Diagnosesuche nach ICD-10-GM ermittelt. Dabei wurden Patient*innen mit folgenden Diagnosen nach ICD-10-GM auf Einschluss überprüft:

C30 bösartige Neubildungen der Nasenhöhle und des Mittelohres

C30.0 Nasenhöhle (inkl. Conchae nasales, Naseninnenraum, Nasenknorpel, Nasenseptum, Vestibulum nasi)

C31 bösartige Neubildungen der Nasennebenhöhlen

C31.0 Sinus maxillaris

C31.1 Sinus ethmoidalis

C31.2 Sinus frontalis

C31.3 Sinus sphenoidalis

C31.8 Nasennebenhöhle, mehrere Teilbereiche überlappend

C31.9 Nasennebenhöhle, nicht näher bezeichnet

Ebenfalls wurden Patient*innen mit folgenden Diagnosen gesichtet, um eine Fehlcodierung auszuschließen: C11.0-C11.9, C.39.0, C.39.8, C.39.9, C41.0, C41.01, C41.02, C43.3, C43.9, C44.3, C44.9, C.49.0, C.49.8, C.49.9, C.69.6, C.69.8, C.69.9, C72.2, C72.5, C.76.0, C.72.5, C76.0, C.80.0, C80.9, C81, C.82, C.83, C.84, C.85, C.88, C90, D02, D09, D38, D38.5 und D38.6.

Des Weiteren wurde eine Volltextsuche nach den Stichworten „Ethmoid, Kieferhöhle, Maxilla, Muschel, Nase, Schädelbasis, Sinus, Sphenoid, Stirnhöhle“ in der Datenbank des pathologischen Instituts des Universitätsklinikums Bonn mit Hilfe des Programmes „PathoPro®“ (Version 5.09e) im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2020 durchgeführt. Um die Erstellung des Kollektivs zu erleichtern, konnte dankenswerterweise auf die Datensätze von Frau Rockemann und Herrn Ehrenberg zurückgegriffen werden.

Eingeschlossen in das finale Kollektiv wurden alle Patient*innen, die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2020 in der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Universitätsklinikums Bonn mit einem malignen, epithelialen Tumor in der Nasenhaupt- oder Nebenhöhle stationär aufgenommen wurden. Ausgeschlossen wurden Patient*innen, die bereits an diesem Tumor außerhalb des Universitätsklinikums Bonn voroperiert wurden (mit Ausnahme von Probenentnahmen). Ebenfalls wurden Patient*innen ausgeschlossen, deren Haupttumormasse außerhalb der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen oder im Nasenvorhof (Vestibulum nasi) lag. Die Therapie und Klassifikation von Tumoren im Vestibulum nasi unterscheidet sich mit denen der Nasenhaupthöhle (Koopmann et al., 2018). So werden Plattenepithelkarzinome im Vestibulum nasi auf Grund ihrer Lage meist früher erkannt und haben eine bessere Prognose (Cardesa et al., 2009).

Da die Tumorentitäten der sinunasalen Malignome sehr vielfältig sind, wurde das Kollektiv auf epitheliale, maligne Tumoren beschränkt, um einen besseren Vergleich zu gewährleisten. Semimaligne Tumoren, wie das Basalzellkarzinom, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Zu den malignen, epithelialen Tumoren zählen Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, adenoid-zystische Karzinome, NUT Mittellinien Karzinome, neuroendokrine Karzinome, myoepitheliale Karzinome und SNUC. Die Einteilung wurde mit der 4. Auflage der WHO-Klassifikation der Hals-Kopf Tumoren getroffen (El-Naggar et al., 2017).

Von insgesamt 140 sinunasalen Malignomen in den Jahren 2005 bis 2020 wurden 85 mit epithelialeem Ursprung identifiziert und in die Studie aufgenommen. Die Untersuchung stellt dabei nicht nur eine „Single-Center-Studie“ dar, sondern beleuchtet auch maßgeblich das Wirken von Herrn Prof. Dr. Bootz, der in diesem Zeitraum die Hals-Nasen-Ohrenklinik des Universitätsklinikums Bonn leitete und ein Zentrum für Kopf-Hals-Tumoren und rekonstruktive Versorgungstechniken aufbaute.

Die Karzinome wurden nach der 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation der UICC klassifiziert (Wittekind, 2016). Es wurde, wenn möglich, immer die pathologische Einteilung „pTNM“ verwendet. Der „R-Status“ wurde postoperativ bestimmt, wobei eine R0-Resektion nur bei fehlender Fernmetastase erreicht werden konnte. Zusätzlich wurde eine Orbitainfiltration nach Welkoborsky (2016) und eine Schädelbasisinfiltration in Grad I-III differenziert.

2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde computergestützt mit dem Programm „SPSS Statistics®“ Version 28.0.1.0 der Firma „IBM®“ durchgeführt.

Als Lage- und Streuungsmaße wurde bei verhältnisskalierten Variablen der Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und bei ordinal skalierten Werten der Median mit dem Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Der Zusammenhang zweier kategorialer Variablen wurde mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test untersucht. Bei einer erwarteten Zelhäufigkeit von ≤ 5 wurde der exakte Test nach Fisher angewendet.

Eine zentrale Tendenz der Unterschiede wurden bei zwei unabhängigen Stichproben mit dem Mann-Whitney-Test bestimmt, da die meisten Daten ordinalskaliert und nicht normalverteilt waren. Die asymptotische Signifikanz wurde verwendet, wenn die Stichprobe ausreichend groß war ($n_1 + n_2 > 30$), ansonsten die exakte Signifikanz. Wenn mehrere Stichproben untersucht wurden, wurde der Kruskal-Wallis-Test genutzt.

Um eine möglichst präzise Aussage zur Nachsorge treffen zu können, wurden mithilfe des CIO Tumor-Zentrums Bonn behandelnde Kolleg*innen in Fachkliniken und -praxen sowie Hausarztpraxen angeschrieben. Somit konnten die Zeiträume des krankheitsfreien Überlebens (DFS) ermittelt werden. Das DFS ist hier definiert als Zeit zwischen dem Start der Primärtherapie und Auftreten eines Rezidivs, welches sich lokal, regionär oder als

Fernmetastase präsentieren kann, einem Zweitkarzinom oder des Todes jedweder Ursache. Patient*innen, für die keine Daten vorlagen, wurden zensiert. Ebenfalls wurde bei den Meldeämtern der Status (lebendig oder verstorben) abgefragt und somit der Zeitraum für das Gesamtüberleben (OS) aufgestellt. Als Gesamtüberleben ist der Zeitraum vom Beginn der Primärtherapie bis zum Tod, egal welcher Ursache, definiert. Auch hier wurden Fälle zensiert, die nicht länger beobachtet wurden. Da bei 34,8 % (n = 16) der Tode keine Angabe zur Todesursache vorlag, wurde die Auswertung des OS gegenüber der des tumorspezifischen Überlebens bevorzugt. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um die Überlebenskurven grafisch darzustellen und der log-rank-Test, um verschiedene Gruppen miteinander zu vergleichen. Die mediane Überlebenszeit als Zeitpunkt, wo die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeit erstmals $\leq 0,5$ ist, wurde mit dem 95 % Konfidenzintervall (CI) angegeben. Eine multivariate Cox Regression wurde durchgeführt, um den Effekt mehrerer Variablen auf die Ereigniszeit zu untersuchen. Dabei wurden Risikofaktoren, die im log-rank-Test Unterschiede aufwiesen, als Kovariaten angegeben.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig und mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ durchgeführt. Als Stichtag für alle Daten galt der 31.12.2020, alle später eintretenden Ereignisse wurden nicht berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

Insgesamt wurden 140 Patient*innen in einem Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2020 mit einem sinunasalen Malignom am Universitätsklinikum Bonn behandelt. Davon hatten 85 Patient*innen (60,7 %) einen Tumor epithelialen Ursprungs und fanden Einschluss in diese Studie. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug $64,9 \pm 11,1$ Jahre, der jüngste Patient war 36 und der Älteste 93 Jahre alt. Das mediane Alter lag sowohl bei Männern als auch Frauen bei 66 Jahren (IQR = 15 Jahre). Knapp 70 % des beschriebenen Kollektivs waren männlich ($n = 59$; 69,4 %) und etwa 30 % ($n = 26$; 30,6 %) weiblich.

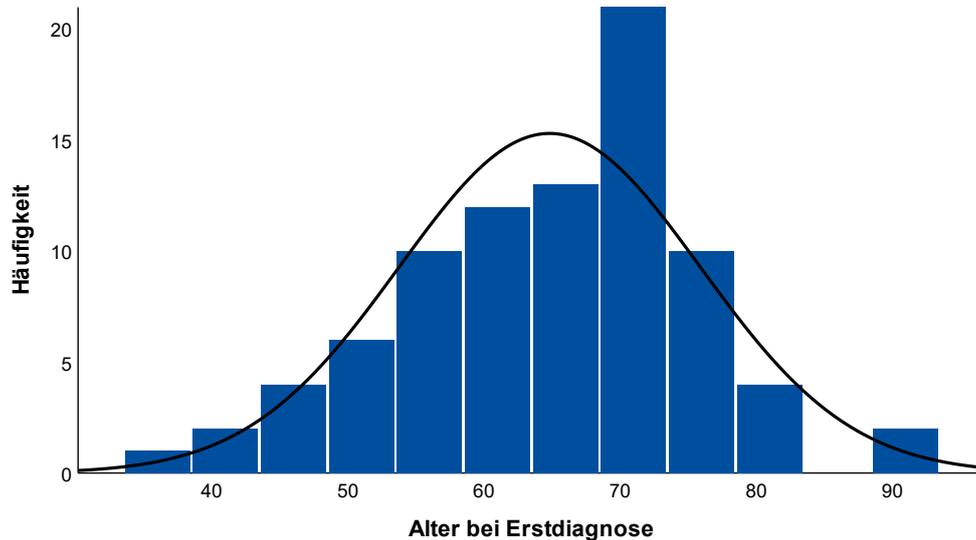


Abb. 1: Balkendiagramm: Alter bei Erstdiagnose

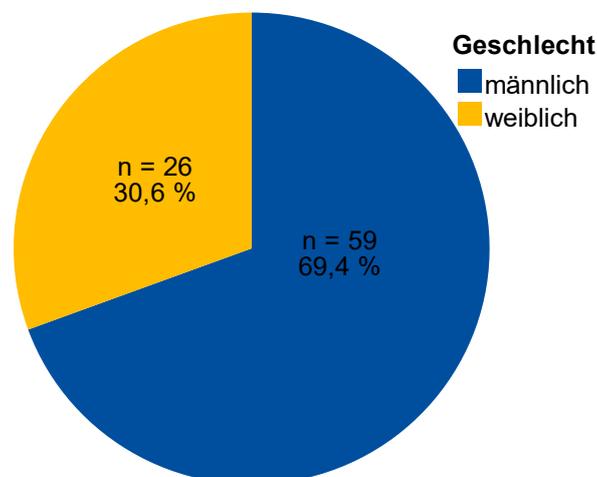


Abb. 2: Kreisdiagramm: Geschlechterverteilung

3.2 Symptomatik und Diagnostik

Die in der Anamnese beschriebene Erstsymptomatik war vielfältig und in 77 Fällen dokumentiert. Mit absteigender Reihenfolge wurden folgende Symptome häufig genannt: Schwellung oder Druckgefühl (n = 30; 39,0 %), Nasenatmungsbehinderung (n = 25; 32,5 %), Schmerzen (n = 22; 28,6 %), Epistaxis (n = 21; 27,3 %), Rhinorrhoe (n = 19; 24,7 %), Sehbeschwerden (n = 14; 9,5 %), Hyposmie (n = 6; 7,8 %), Bulbusverlagerungen (n = 5; 6,5 %), Hörminderung oder Schwindel (n = 2; 2,6 %).

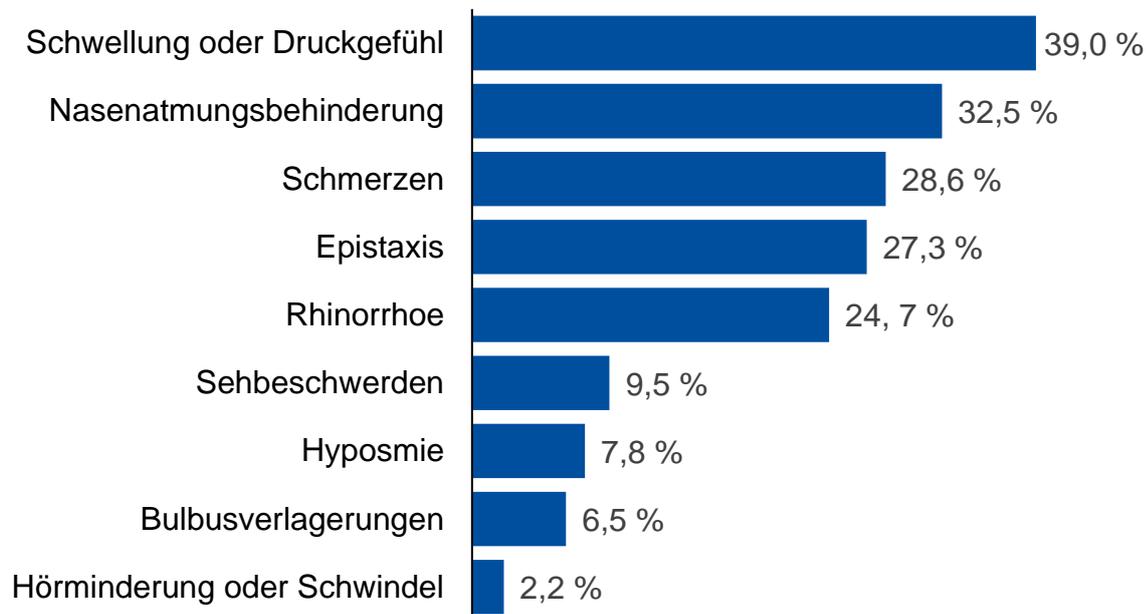


Abb. 3: Balkendiagramm: beschriebene Erstsymptomatik (Mehrfachnennung)

In 33 Fällen wurde eine initiale Verdachtsdiagnose gestellt, welche in 48,5 % (n = 16) ein Tumorgeschehen war. Andere Verdachtsdiagnosen waren unter anderem invertierte Papillome (n = 6) oder Sinusitiden (n = 5). Die Diagnostik umfasste immer eine Inspektion und Bildgebung. Bei der Bildgebung hatten CT-Untersuchungen einen höheren Stellenwert als MRT-Untersuchungen, aber auch Ultraschall- und Röntgendiagnostik kamen zum Einsatz. Insgesamt wurde bei 81 Patient*innen eine Angabe zur Bildgebung gemacht. Bei 86,4 % (n = 70) wurde ein CT Kopf/Hals, bei 55,6 % (n = 45) ein MRT Kopf/Hals, bei 48,1 % (n = 39) ein CT Thorax/Abdomen und bei 18,5 % (n = 15) ein Röntgen Thorax dokumentiert. Ein PET-CT wurde nur in 5 Fällen (6,2 %) gefahren. Die erweiterte Diagnostik umfasste eine Olfaktometrie bei 16, eine Gustometrie bei 9 und eine Audiometrie bei 2 Patient*innen. In allen Fällen wurde eine Probeentnahme durchgeführt.

Diese fand in 89,4 % (n = 76) in domo und in 10,6 % (n = 9) alio loco statt und fiel in 21,2 % (n = 18) mit der therapeutischen Operation zusammen.

3.3 Tumorentitäten

Die Tumorentitäten waren in 49 Fällen (57,6 %) ein Plattenepithelkarzinom, in 13 (15,3 %) ein SNUC, in 12 (14,1 %) ein Adenokarzinom und in 6 (7,1 %) ein adenoid-zystisches Karzinom. Zwei (2,4 %) neuroendokrine Tumoren, zwei (2,4 %) myoepitheliale Karzinome und ein (1,2 %) lymphoepitheliales Karzinom wurden als „Sonstige“ zusammengefasst. Bei den Adenokarzinomen konnte in vier Fällen ein intestinaler und in einem Fall ein nicht intestinaler Typ differenziert werden.

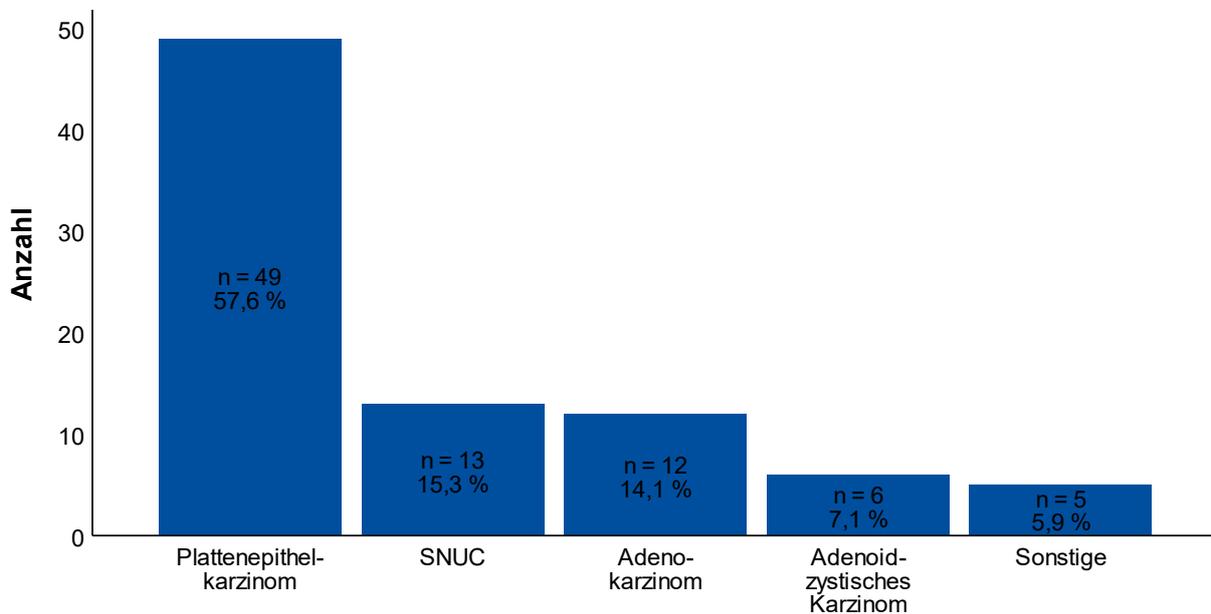


Abb. 4: Balkendiagramm: Tumorentitäten

Das mediane Erkrankungsalter unterschied sich nicht signifikant zwischen den verschiedenen Tumorentitäten (Kruskal-Wallis: $H = 2,8$; $p = 59,7$ %). Auch das Geschlecht hatte keinen Einfluss (Exakter Test nach Fisher: $4,3$; $p = 37,3$ %; $n = 85$), jedoch war eine Häufung von männlichen Patienten bei Adenokarzinomen festzustellen.

Tab. 7: Epidemiologie der Tumorentitäten

| | Anzahl [Anzahl; Prozent] | Geschlecht [Anzahl; Prozent] | Mittleres Alter [Jahre \pm SD] |
|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Plattenepithelkarzinom | 49 57,6 % | ♂: 35; 71,4 % ♀: 14; 28,6 % | 65,5 \pm 10,7 J. |
| SNUC | 13 15,3 % | ♂: 9; 69,2 % ♀: 4; 30,8 % | 61,0 \pm 9,8 J. |
| Adenokarzinom | 12 14,1 % | ♂: 10; 83,3 % ♀: 2; 16,7 % | 66,2 \pm 14,5 J. |
| Adenoid-zystisches Karzinom | 6 7,1 % | ♂: 3; 50,0 % ♀: 3; 50,0 % | 66,7 \pm 10,8 J. |
| Sonstige | 5 5,9 % | ♂: 2; 40,0 % ♀: 3; 60,0 % | 63,0 \pm 11,1 J. |
| Gesamt | 85 | ♂: 59; 69,4 % ♀: 26; 30,6 % | 64,9 \pm 11,1 J. |

3.4 Ätiologie

Um einen möglichen Rückschluss auf die Ätiologie der Malignome zu führen, wurde das berufliche Risiko, der Tabak- und Alkoholkonsum sowie der virale Status bestimmt. In 46 Fällen wurde eine Angabe zum Beruf gemacht und dabei in 22 Fällen ein mögliches berufliches Risiko festgestellt. Darunter fiel ein potenzieller Kontakt mit Industriestäuben (17,4 %), Holzstäuben (23,9 %) und ionisierender Strahlung (6,5 %). Bei 52,2 % war kein berufliches Risiko festzustellen. Das berufliche Risiko war bei den männlichen Patienten höher als bei den weiblichen (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 4,5$; $p = 3,5$ %; $n = 46$). Bei 87,5 % ($n = 7$) der Patient*innen mit Adenokarzinomen wurde ein möglicher Kontakt mit Holzstäuben ausgemacht und nur bei einem Patienten verneint (12,5 %). Auch wenn die anderen Tumorentitäten nicht gehäuft bei einer speziellen Exposition auftraten, war ein Zusammenhang zwischen Tumorentität und Risikoexposition statistisch nachweisbar (Exakter Test nach Fisher: 22,8; $p = 0,3$ %, $n = 46$).

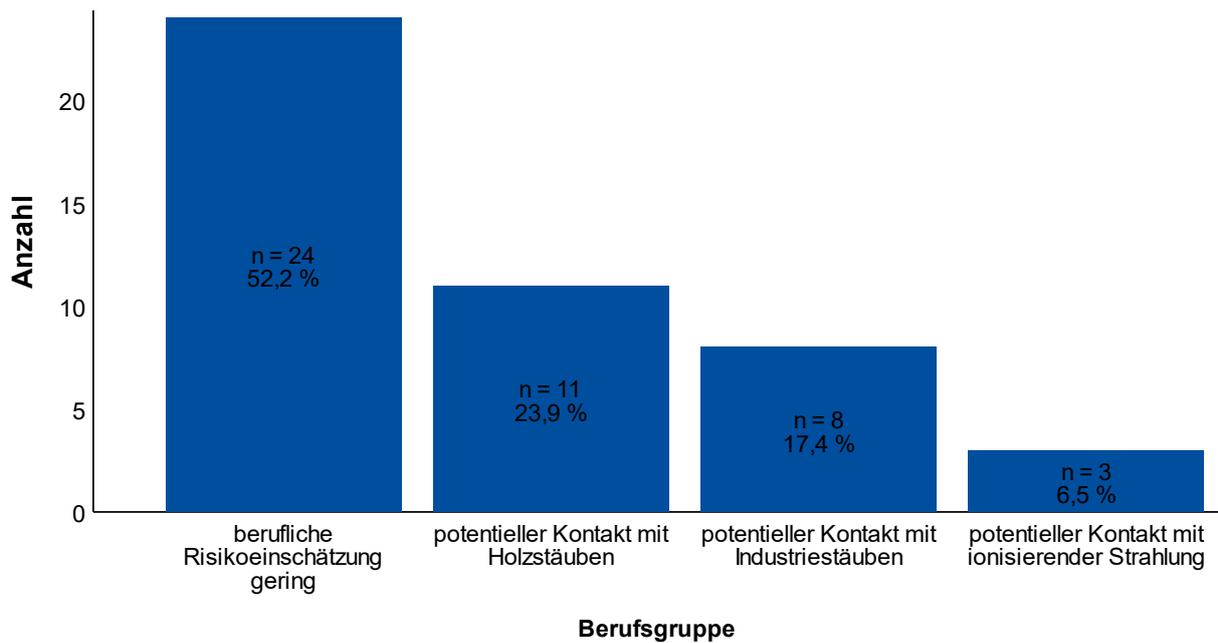


Abb. 5: Balkendiagramm: berufliche Risikoexposition

Tab. 8: Risikoexposition und Tumorentitäten

| | Keine Angabe | Kein Risiko | Holzstaub | Ionisierende Strahlung | Industrie- stäube |
|----------------------------|--------------|-------------|------------|------------------------|----------------------|
| Plattenepithelkarzinom | 27 | 12; 54,5 % | 2; 9,1 % | 2; 9,1 % | 6, 27,3 % |
| SNUC | 4 | 6; 66,7 % | 2; 22,2 % | 1; 11,1 % | 0; 0,0 % |
| Adenokarzinom | 4 | 1; 12,5 % | 7; 87,5 % | 0; 0,0 % | 0; 0,0 % |
| Adenoidzystisches Karzinom | 3 | 3; 100 % | 0; 0,0 % | 0; 0,0 % | 0; 0,0 % |
| Sonstige | 1 | 2; 50,0 % | 0; 0,0 % | 0; 0,0 % | 2; 50,0 % |
| Gesamt | 39 | 24; 52,2 % | 11; 24,0 % | 3; 6,5 % | 8; 17,4 % |

In 60 Fällen wurde eine Angabe zum Nikotinkonsum gemacht. Insgesamt waren 55 % Raucher*innen, davon 16,7 % mit 40 oder mehr Packungsjahren. Es rauchten 30 % der Frauen und 67,5 % der Männer (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 7,6$; $p = 0,6$ %; $n = 60$). Während unter den Patient*innen mit Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen mehr

Raucher*innen als Nichtraucher*innen waren, war es bei den SNUC, adenoid-zystischen- und den sonstigen Karzinomen andersherum. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher: 7,9; $p = 8,0 \%$; $n = 60$). Während das mediane Alter bei den Raucher*innen bei 63,0 (IQR = 12) Jahren lag, war es bei den Nichtraucher*innen mit 69,0 (IQR = 17) Jahren höher. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney: $U = 340,0$; $p = 11,7 \%$). In diesem Kollektiv traten bei Nichtraucher*innen häufiger eine Orbitainfiltration auf (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 4,3$; $p = 3,8 \%$). In 59 Fällen wurde in Eigenanamnese eine Angabe zum Alkoholkonsum gemacht. Dabei wurde die Trinkmenge in der Regel nicht quantifiziert und ein statistischer Vergleich somit erschwert. 67,8 % gaben an „selten oder keinen“, 16,9 % „gelegentlich“ und 6,8 % „regelmäßig“ Alkohol zu trinken. Regelmäßiger Konsum, mit mindestens zwei Flaschen Bier o. ä. pro Tag, wird im Folgenden als schwergradiger Konsum bezeichnet. Alle Patient*innen mit einem schwergradigen Konsum waren männlich und rauchten (Exakter Test nach Fisher: 11,6; $p = 0,1 \%$ $n = 5$), wiesen aber keinen Unterschied in den Tumorentitäten im Vergleich zur Gesamtkohorte auf (Exakter Test nach Fisher: 1,3 $p = 100 \%$; $n = 5$).

Bei vier Plattenepithelkarzinomen wurde das Vorliegen eines invertierten Papilloms beschrieben. Dieses hatte keinen Einfluss auf das T-Stadium, das Auftreten von Rezidiven oder das Erkrankungsalter. Lediglich der Abstand zwischen Diagnostik und Primärtherapie war geringer (Mann-Whitney: $U = 43,5$; $p = 0,9 \%$).

Eine HPV-Testung wurde bei 24 Tumoren durchgeführt und war bei einem Plattenepithelkarzinom positiv. Eine EBV-Testung wurde bei sieben Tumoren veranlasst und war bei einem lymphoepithelialen Karzinom positiv.

3.5 Lokalisation, Wachstum und Klassifikation

Die Tumoren wurden nach der TNM-Klassifikation klassifiziert. Bei Erstdiagnose hatten 11,8 % ein T1 ($n = 10$); 18,8 % ein T2 ($n = 16$); 30,6 % ein T3 ($n = 26$) und 38,8 % ein T4 ($n = 33$) Stadium. Die Mehrheit hatte keine befallenen Lymphknoten oder Fernmetastasen und war somit N0 und M0. Nur in 4,7 % ($n = 4$) wurde ein N1 und in 4,7 % ($n = 4$) ein N2 Stadium festgestellt. In nur einem Fall lag bei Erstdiagnose eine Fernmetastase (M1) in der Leber vor. Somit ergibt sich bei 9,4 % ($n = 8$) ein Stadium I, bei 18,8 % ($n = 16$) ein Stadium II, bei 31,8 % ($n = 27$) ein Stadium III und bei 40,0 % ($n = 34$) ein Stadium IV

nach UICC. Das Grading wurde in 76 Fällen bestimmt und war in 9,2 % (n = 7) G1, in 44,7 % (n = 34) ein G2, in 35,5 % (n = 27) ein G3 und in 10,5 % (n = 8) ein G4 Tumor.

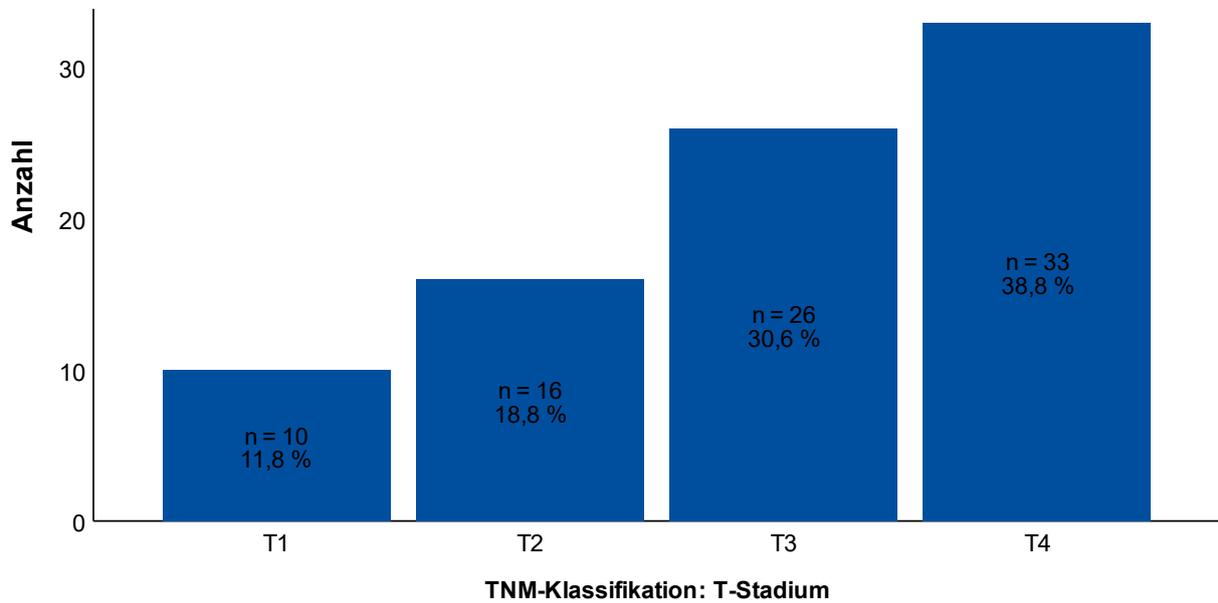


Abb. 6: Balkendiagramm: T-Stadium

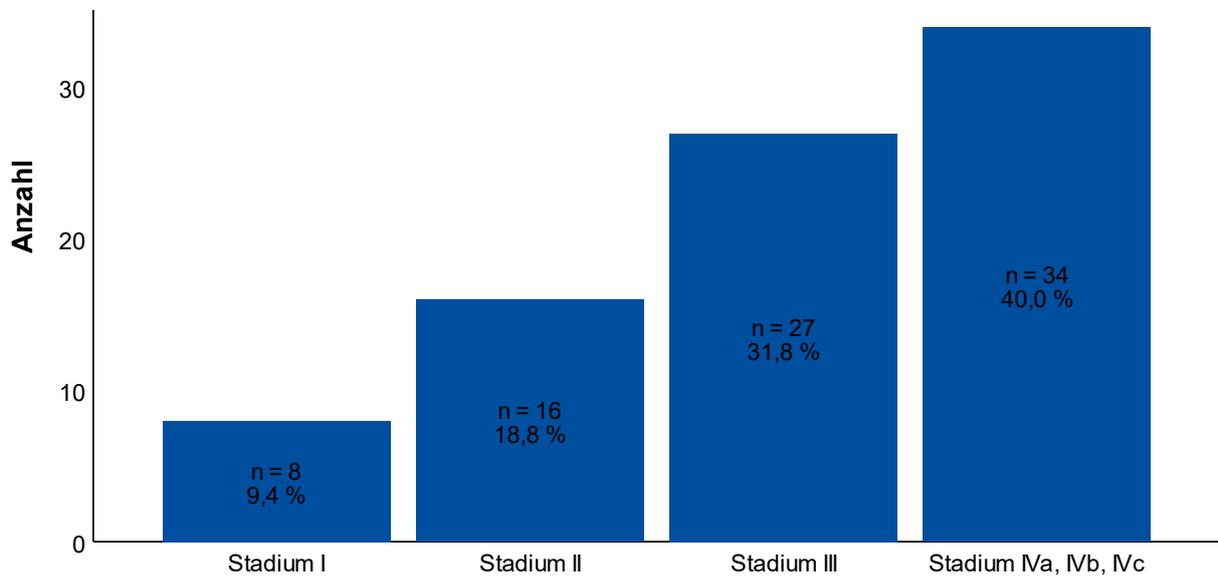


Abb. 7: Balkendiagramm: Tumorstadiums

Tab. 9: Tumorstadien und Tumorentitäten

| | Gesamtanzahl und Gesamtanteil | Tumorstadium nach UICC | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------|
| | | Stadium I | Stadium II | Stadium III | Stadium IV |
| | | <i>Anzahl und Anteil der Tumoren derselben Entität</i> | | | |
| Platten- epithel- karzinom | 49 57,6 % | 6 12,2 % | 10 20,4 % | 16 32,7 % | 17 34,7 % |
| SNUC | 13 15,3 % | 0 0,0 % | 0 0,0 % | 3 23,1 % | 10 78,0 % |
| Adeno- karzinom | 12 14,1 % | 0 0,0 % | 3 25,0 % | 6 50,0 % | 3 25,0 % |
| Adenoid- zystisches Karzinom | 6 7,1 % | 1 16,7 % | 1 16,7 % | 2 33,3 % | 2 33,3 % |
| Sonstige | 5 5,9 % | 1 20,0 % | 2 40,0 % | 0 0,0 % | 2 40,0 % |
| Gesamt | 85 | 8; 9,4 % | 16; 18,8 % | 27; 31,8 % | 34; 40,0 % |

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Tumorentität und Stadium gezeigt werden (Exakter Test nach Fisher: 15,8; $p = 11,3\%$; $n = 85$), jedoch fielen hohe Stadien bei Erstdiagnose der SNUC auf.

Der Ursprung des Tumorwachstums wurde bei 39,5 % ($n = 32$) in der Nasenhaupthöhle und bei 39,5 % ($n = 32$) im Sinus maxillaris vermutet. In den Cellulae ethmoidales entsprangen 16 % ($n = 13$) und im Sinus sphenoidalis 4,9 % ($n = 4$). Bei keinem Tumor wurde der Sinus frontalis als Ursprungsort genannt. Es fehlten Angaben bei vier Patient*innen. Bei Erstdiagnose hatten die Karzinome meist schon ein anatomisch benachbartes Gebiet infiltriert. Am häufigsten befallen war die Nasenhaupthöhle, in die 70,6 % ($n = 60$) der Tumoren einwuchsen, gefolgt vom Sinus maxillaris (56,5 %; $n = 48$) und den Cellulae ethmoidales (54,1 %; $n = 46$). Der Sinus sphenoidalis wurde von 20,0 % ($n = 17$) und der Sinus frontalis von 9,4 % ($n = 8$) der Tumoren infiltriert. Sechs Tumoren befielen ebenfalls die äußere Nase oder das Vestibulum nasi (7,1 %). Eine Infiltration der Schädelbasis oder Hirnstrukturen wurde bei 23 (27,1 %) der Tumoren beobachtet.

Auffällig war ein Wachstum in die Orbita bei 37,6 % (n = 32) der Tumoren. Insgesamt beschränkte sich bei 78,8 % (n = 67) das Tumorwachstum auf eine Gesichtseite (35,4 % rechts und 43,5 % links), während bei 21,2 % (n = 18) beide Gesichtseiten betroffen waren. Letztere wiesen ein höheres T-Stadium auf (Exakter Test nach Fisher: 9,7; $p = 1,6$ %; n = 85) und wuchsen eher in orbitale Strukturen ein (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 5,4$; $p = 2,1$ %; n = 85). Tumoren mit Ursprung in den Nasennebenhöhlen, insbesondere dem Sinus sphenoidalis und den Cellulae ethmoidales, waren mit einer häufigeren Orbitabeteiligung (Exakter Test nach Fisher: 9,0; $p = 2,2$ %) und einem höheren T-Stadium (Exakter Test nach Fisher: 22,8; $p = 0,2$ %) assoziiert.

Tab. 10: Vermuteter Ursprung und Lokalisation der Tumoren

| | vermuteter Ursprung | Lokalisation (Prozent aller Fälle) |
|----------------------|---------------------|------------------------------------|
| fehlende Angabe | n = 2 | n = 0 |
| Nasenhaupthöhle | 39,5 % (n = 32) | 70,6 % (n = 60) |
| Sinus maxillaris | 39,5 % (n = 32) | 56,5 % (n = 48) |
| Cellulae ethmoidales | 16 % (n = 13) | 54,1 % (n = 46) |
| Sinus sphenoidalis | 4,9 % (n = 4) | 20,0 % (n = 17) |
| Sinus frontalis | 0,0 % (n = 0) | 9,4 % (n = 8) |
| Orbita | ausgeschlossen | 37,6 % (n = 32) |
| Schädelbasis | ausgeschlossen | 27,1 % (n = 23) |

Von den 32 Tumoren, die in die Orbita einwuchsen, handelte es sich um 20 Plattenepithelkarzinome, sechs SNUC, drei Adenokarzinome, zwei neuroendokrine Karzinome und ein adenoid-zystisches Karzinom. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorentität und Orbitabeteiligung festgestellt werden (Exakter Test nach Fisher: 2,5; $p = 6,7$ %; n = 85). Die Orbitainfiltration wurde nach Welkoborsky (2016) klassifiziert und war bei 13 Tumoren (15,3 %) ein Grad I, bei acht (9,4 %) ein Grad II, bei sechs (7,1 %) ein Grad III und bei fünf (5,9 %) ein Grad IV Befall. Von den 32 Patient*innen mit Orbitabeteiligung gaben 31 ihre Symptomatik an. Es hatten 13 (42,0 %) zu Beginn orbitale Symptome. Darunter sind Sehstörungen wie Visusverlust, Diplopie und Bulbusverlagerungen mit En- oder Exophthalmus zusammengefasst

worden. Nur drei Patient*innen hatten orbitale Symptome ohne eine nachgewiesene orbitale Beteiligung. Somit waren orbitale Symptome ein möglicher Hinweis auf eine Orbitainfiltration (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 14,1$; $p = 0,1\%$; $n = 77$). Jedoch hatten die Patient*innen mit Orbitabeteiligung mehrheitlich keine solche Symptomatik ($n = 18$; $58,06\%$). Es bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Grad der Orbitainfiltration und dem Auftreten orbitaler Symptome (Exakter Test nach Fisher: $1,6$; $p = 75,9\%$; $n = 31$).

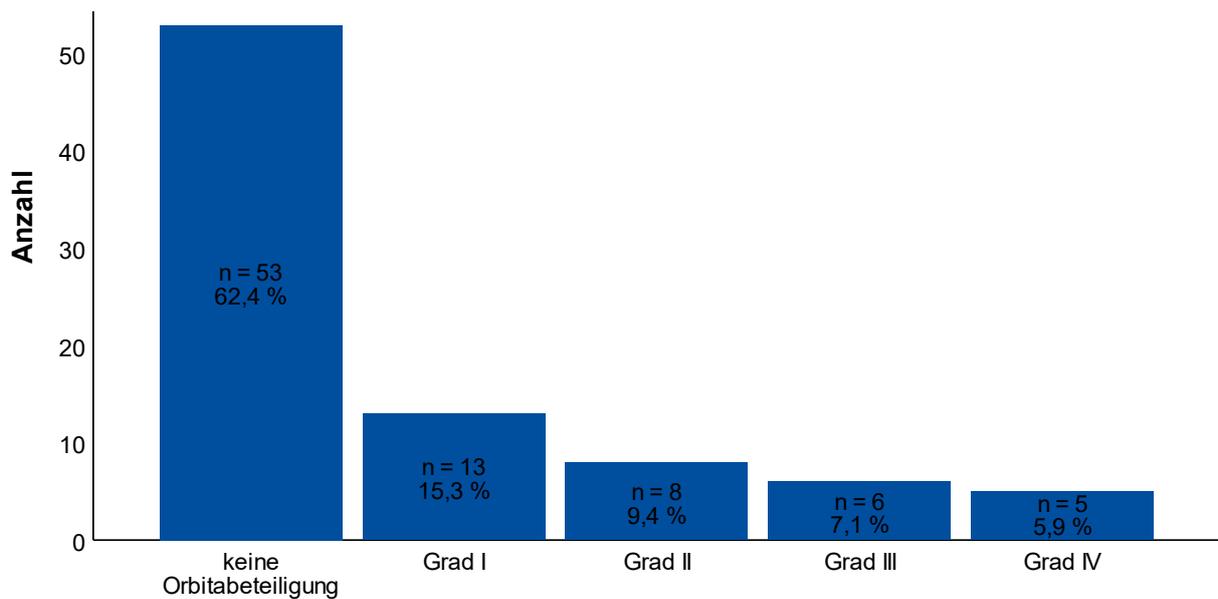


Abb. 8: Balkendiagramm: Orbitainfiltration nach Welkoborsky (2016)

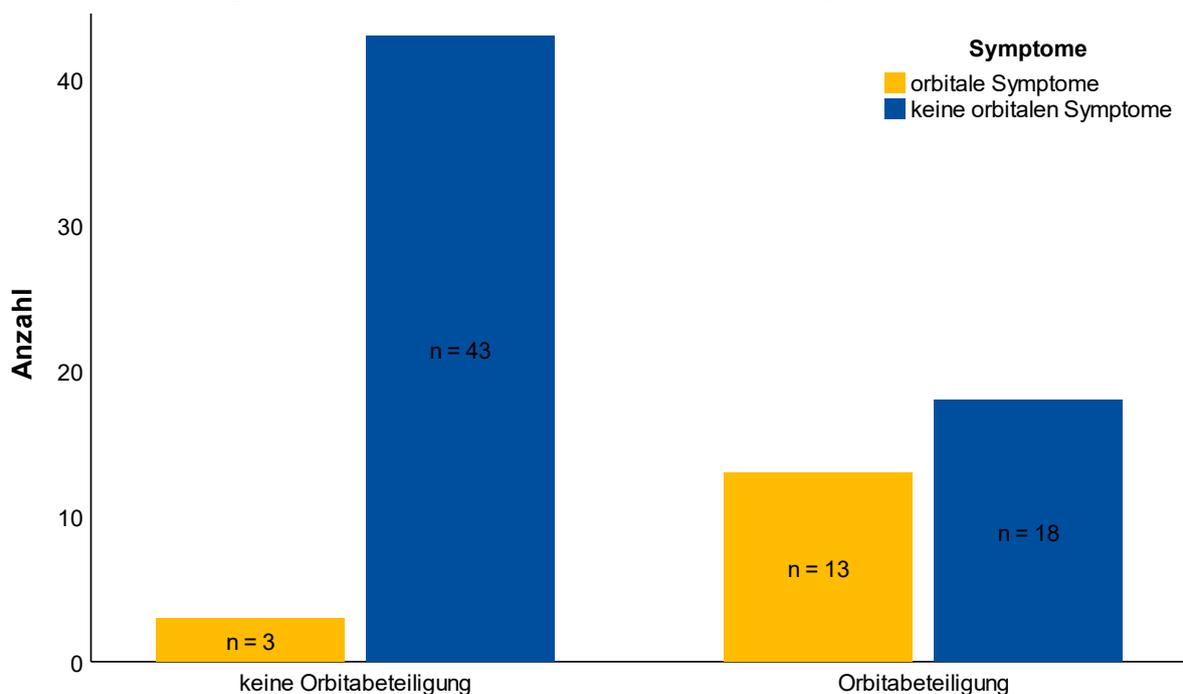


Abb. 9: gruppiertes Balkendiagramm: orbitale Symptome und Orbitabeteiligung

Von allen 85 Tumoren wuchsen 23 (27,1 %) in die Schädelbasis ein. Bei 12 (14,1 %) beschränkte sich die Schädelinfiltration auf eine Arrosion der Schädelkalotte (Grad I), bei vier (4,7 %) wurde zusätzlich die Dura infiltriert (Grad II) und bei sieben (8,2 %) neben der Dura auch das Parenchym (Grad III). Die Tumorentitäten unterschieden sich zur Gesamtkohorte (Exakter Test nach Fisher: 15,1; $p = 0,2$ %, $n = 85$). Insgesamt wuchsen 69,2 % aller SNUC, 33,3 % der Adenokarzinome, 33,3 % der adenoid-zystischen Karzinome, 20 % der sonstigen Karzinome und 14,3 % der Plattenepithelkarzinome in die Schädelbasis ein.

Tab. 11: Entität und invasives Wachstum der Tumoren

| | Orbita- infiltration | Arrosion der Schädelbasis (Grad I) | Infiltration von Knochen und Dura Grad II) | Infiltration von Knochen, Dura und Parenchym (Grad III) | Infiltration von Orbita und Schädel- basis |
|------------------------------------|-------------------------|--|--|---|--|
| Platten- epithel- karzinom | 20 40,8 % | 3 6,1 % | 2 4,1 % | 2 4,1 % | 7 14,3 % |
| SNUC | 6 46,2 % | 4 30,8 % | 1 7,7 % | 4 30,8 % | 4 30,8 % |
| Adeno- karzinom | 3 25,0 % | 3 25,0 % | 0 0,0 % | 1 8,3 % | 2 16,7 % |
| Adenoid- zystisches Karzinom | 1 16,7 % | 2 33,3 % | 0 0,0 % | 0 0,0 % | 1 16,7 % |
| Sonstige | 2 40,0 % | 0 0,0 % | 1 20,0 % | 0 0,0 % | 1 20,0 % |
| Gesamt | 32 37,7 % | 12 14,1 % | 4 4,7 % | 7 8,2 % | 15 17,6 % |

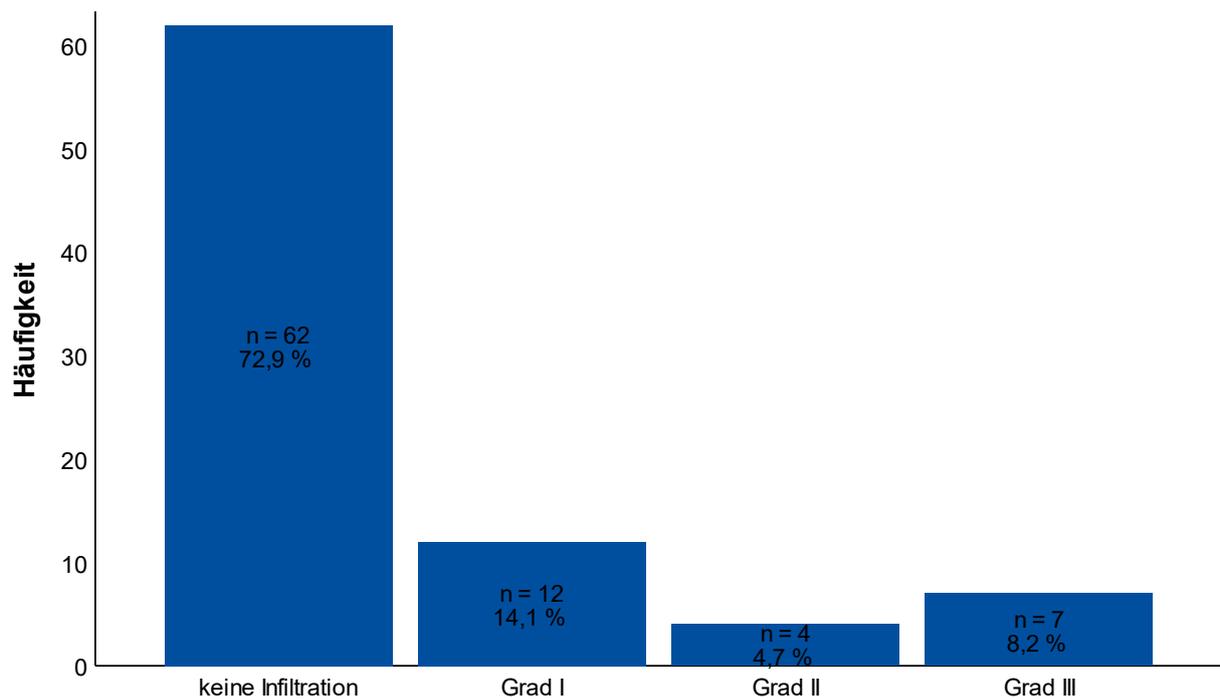


Abb. 10: Balkendiagramm: Schädelbasisinfiltration Grad I bis III

3.6 Therapie

Alle 85 Patient*innen erhielten am Universitätsklinikum Bonn Ihre Ersttherapie. Dabei wurden fünf Patient*innen von Beginn an palliativ therapiert (5,9 %) und 80 kurativ (94,1 %), von denen neun im Verlauf in eine palliative Therapie wechselten.

Alle Patient*innen mit einer palliativen Therapie hatten einen Tumor Stadium IV und waren im Median 75,0 Jahre (IQR = 14 J.) alt. Damit waren sie älter als Patient*innen mit einem initial kurativen Ansatz (Median: 65,5 J; IQR = 15J.; Mann-Whitney: $U = 115,0$; $p = 11,2 \%$; $n = 85$). Zwei Patient*innen wurden primär palliativ bestrahlt und zwei erhielten eine palliative Radiochemotherapie. Ein Patient lehnte jede Art der Behandlung ab.

Die kurative Therapie bestand in 88,8 % ($n = 71$) aus einer primären Operation. Keine Operation wurde bei 9 Patient*innen (11,3 %) durchgeführt. Diese erhielten entweder eine primäre kurative Strahlentherapie ($n = 2$) oder eine primäre kurative Radiochemotherapie ($n = 7$). Nach der primären operativen Therapie wurden adjuvante Therapien oder ggf. weitere Operationen angeschlossen. Zwei Drittel (67,6 %; $n = 48$) der primär operierten Patient*innen erhielten eine adjuvante Therapie. Diese bestand in einem Drittel ($n = 16$)

aus einer Radiochemotherapie und in zwei Dritteln ($n = 32$) aus einer Radiotherapie. Zweimal wurde eine adjuvante Radiotherapie, einmal eine adjuvante Radiochemotherapie und einmal die Chemotherapie im Rahmen einer adjuvanten Radiochemotherapie abgelehnt. Sonstige anschließende Operationen waren Probeentnahmen ($n = 16$), Operationen bzgl. aufgetretener Komplikationen ($n = 12$) oder weitere rekonstruktive Eingriffe ($n = 8$).

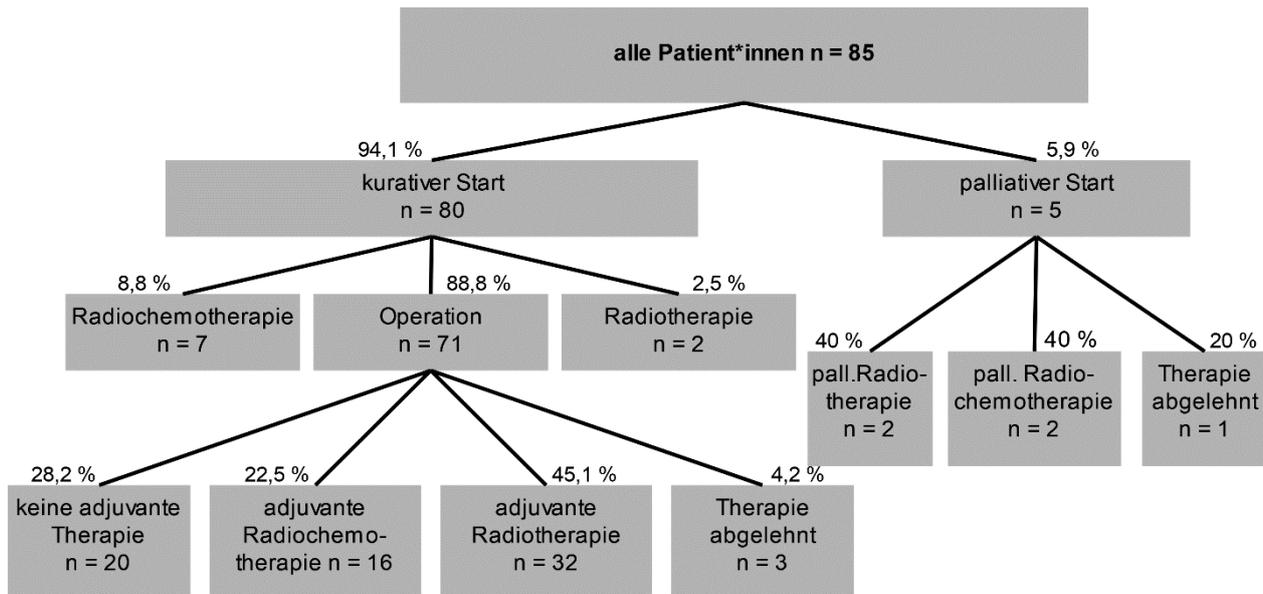


Abb. 11: Flussdiagramm: Therapieformen im Überblick

Während Tumoren des Stadiums I und II meist mit einer alleinigen Operation therapiert wurden, nahm die Anzahl der Operationen mit adjuvanten Therapien bei den Stadien III und IV zu (Exakter Test nach Fisher: 35,0; $p = 0,1\%$; $n = 80$). Auch die Tumorentitäten unterschieden sich in ihrer Therapieform, wenn auch nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher: 16,0; $p = 11\%$; $n = 80$). Alle SNUC erhielten eine Radiochemotherapie oder Radiotherapie, entweder als adjuvante Therapie ($n = 9$; 75,0 %) oder als primäre Therapie ($n = 3$; 25 %). Während alle operierten SNUC adjuvant behandelt wurden, waren es bei den Plattenepithelkarzinomen 67,4 % ($n = 29$), bei den Adenokarzinomen 50,0 % ($n = 5$), bei den adenoid-zystischen Karzinomen 50,0 % ($n = 2$) und bei den sonstigen Karzinomen 60,0 % ($n = 3$).

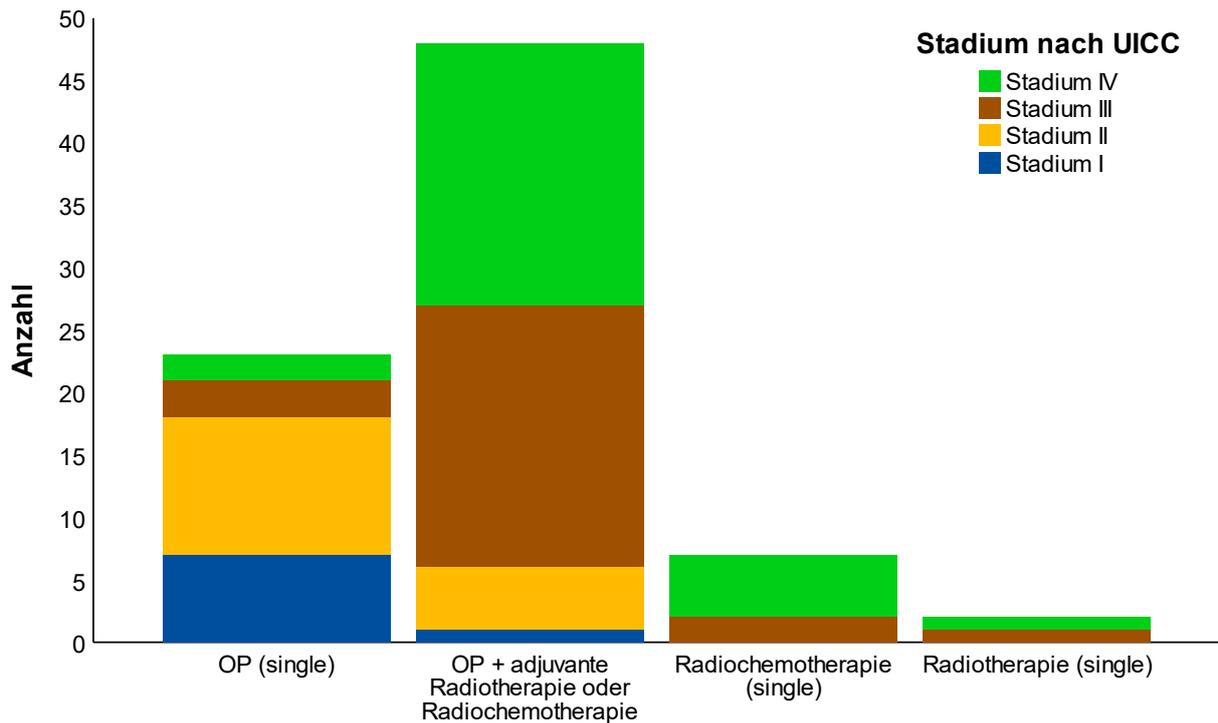


Abb. 12: gruppiertes Balkendiagramm: Therapieformen und Tumorstadien

Der Abstand zwischen dem Diagnosedatum und dem Beginn der Primärtherapie wurde berechnet. Als Diagnosedatum wurde das Datum der histologischen Befundmitteilung festgelegt. Da bei 18 Patient*innen (21,2 %) die Probenentnahme mit der Primärtherapie zusammenfiel, ist ein negativer Abstand möglich. Der Median zwischen histopathologischer Diagnose und Start der Therapie lag bei 11 Tagen (IQR = 24,5 Tage). Das Minimum war ein Beginn der Primärtherapie neun Tage vor der endgültigen Diagnose und das Maximum ein Beginn 76 Tage nach der Diagnosestellung. In 60 % der Fälle (n = 51) wurde ein interdisziplinäres Tumorboard durchgeführt. Dieses fand in 52 % vor und in 48 % nach dem Beginn der Therapie statt. Das erste interdisziplinäre Tumorboard fand im Juni 2010 statt, seit Mitte 2015 wurden alle Fälle in einem Tumorboard besprochen.

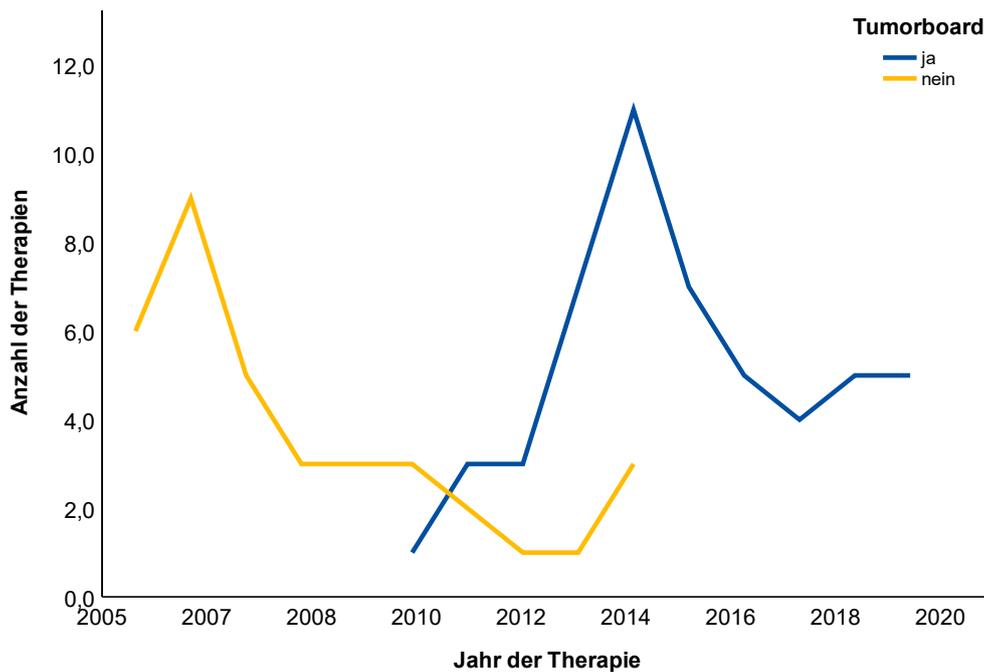


Abb. 13: Anzahl der Therapien mit und ohne Tumorboard im Jahresverlauf

Die operative Therapie, die 71 Patient*innen (83,5 %) erhielten, bestand in 73,2 % aus einer, in 19,7 % aus zwei und in 7,1 % aus drei oder mehr Operationen. Das Maximum waren sechs Operationen, der Mittelwert lag bei $1,4 \pm 0,9$ Operationen. Der Zugang war bei ca. einem Drittel (32,4 %) rein endoskopisch und bei zwei Dritteln (67,6 %) kombiniert endoskopisch und offen. Rein endoskopische Operationen waren bei T1 und T2 Stadien deutlich häufiger (Exakter Test nach Fisher: 10,6; $p = 1,4 \%$, $n = 71$). So wurden 80,4 % ($n = 37$) der T3 und T4 Tumoren kombiniert offen und endoskopisch operiert. Häufige offene Operationszugänge waren das Midfacial Degloving (32,4 % aller Operationen) und der transfaziale Zugang (15,5 %). Seltener waren der transkraniale Zugang, der bei 9,9 % der Operationen vorkam. Ebenfalls selten war der transorale Zugang, der nur bei einer Operation gewählt wurde. Eine Ablatio nasi oder Teilablatio wurde bei 14,1 % aller Operationen durchgeführt. Es fällt auf, dass in den vergangenen Jahren die Anzahl an rein endoskopischen Zugängen zugenommen und die der offenen Zugänge abgenommen hat (Exakter Test nach Fisher: 8,3; $p = 3,6 \%$; $n = 71$). Es wurden 87,0 % ($n = 20$) der Tumoren mit Orbitainfiltration (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 5,8$; $p = 1,6 \%$; $n = 71$) und 75,0 % der Tumor mit Schädelbasisinfiltration (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 0,5$; $p = 47,3 \%$; $n = 71$) kombiniert offen und endoskopisch versorgt.

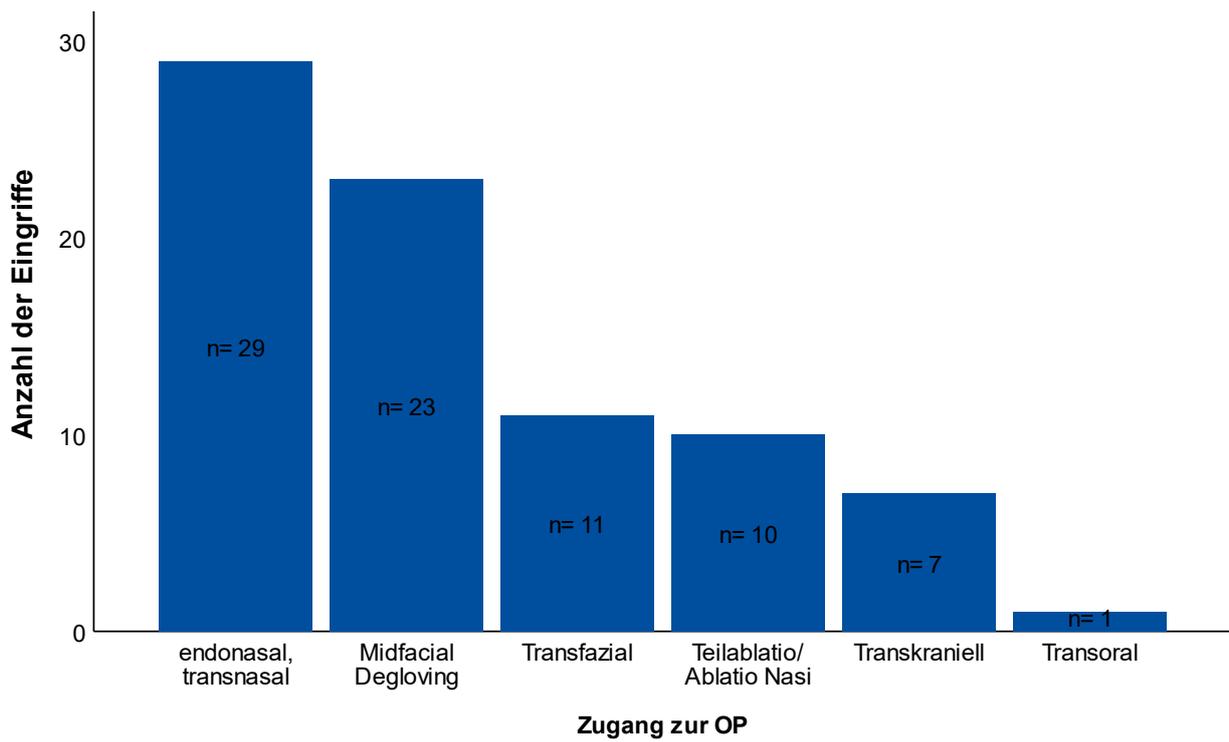


Abb. 14: Balkendiagramm: Zugangsweg bei der Hauptoperation

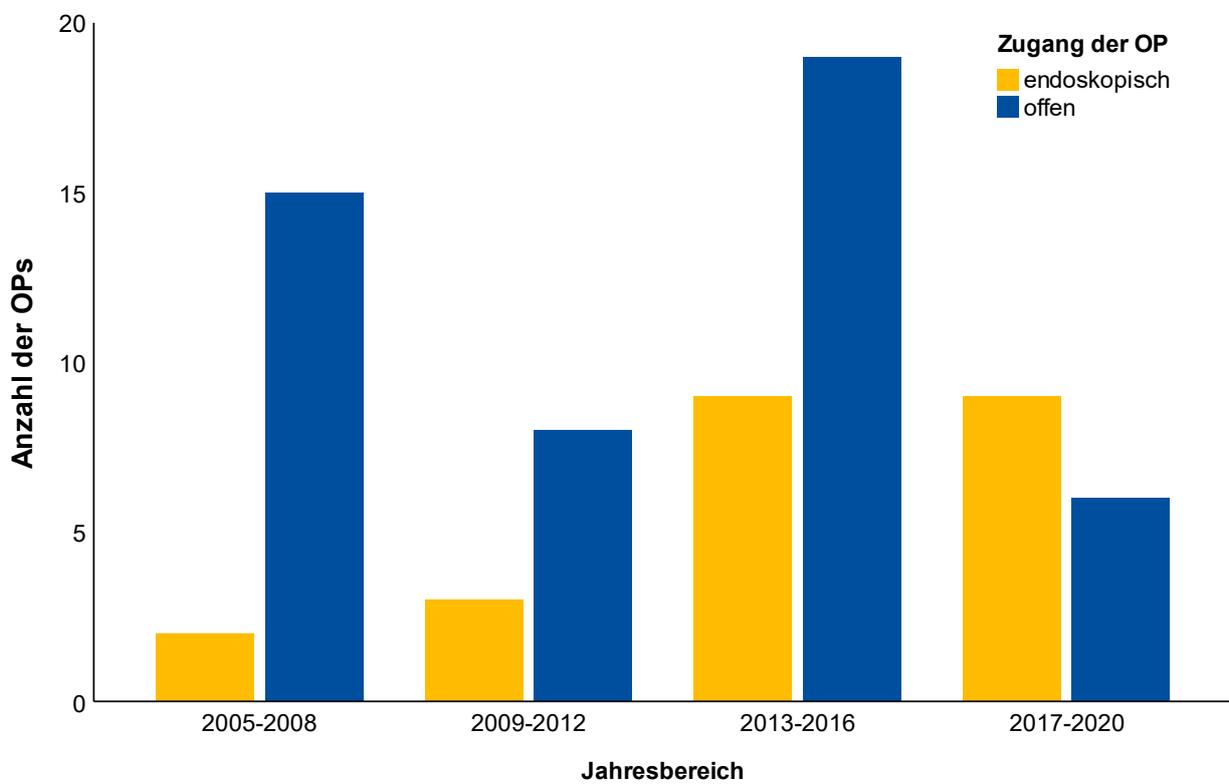


Abb. 15: gruppiertes Balkendiagramm: Zugangsweg im Jahresvergleich

Eine Neck Dissection wurde bei 31,8 % (n = 27) der Patient*innen durchgeführt, diese wurde teilweise mit der Hauptoperation kombiniert oder seltener in einer weiteren Operation durchgeführt. Die Neck Dissection wurde in 40,8 % (n = 11) links, 33,4 % (n = 9) rechts und in 25,9 % (n = 7) beidseits praktiziert. Sie fand bei 48,8 % (n = 21) der primär operierten Plattenepithelkarzinome, 50,0 % (n = 2) der adenoid-zystischen Karzinome, 22,2 % (n = 2) der SNUC, 40,0 % (n = 2) der sonstigen Karzinome und bei keinem Adenokarzinom statt (Exakter Test nach Fisher: 9,5; p = 2,3 %; n = 71). Keine Neck Dissection wurde bei 68,2 % (n = 58) der Patient*innen durchgeführt.

Eine Exenteratio orbitae wurde nur bei zwei Patient*innen durchgeführt. Diese litten unter einem Plattenepithelkarzinom Stadium III mit einer Orbitainfiltration Grad III nach Welkoborsky (2016), bzw. einem SNUC Stadium IV mit einer Orbitainfiltration Grad IV. Beide Defekte wurden mit einem Latissimus-dorsi-Lappen und einer Duraplastik gedeckt und die Patient*innen erhielten nach der Operation eine adjuvante Radiochemotherapie. Nach der Operation wurden die Schnittränder bei 95,8 % (n = 68) bestimmt und dokumentiert („R-Klassifikation“). In 64,7 % (n = 44) lag eine R0, in 27,9 % (n = 19) eine R1 und in 7,4 % (n = 5) eine R2 Resektion vor. Der Schnittrand korrelierte dabei mit der Tumorentität (Exakter Test nach Fisher: 13,2; p = 4,7 %; n = 68). Es fiel besonders ein R1- oder R2-Rand bei den SNUC und ein R0-Status bei Adenokarzinomen auf. Ebenfalls traten positive Schnittränder häufiger bei hohen Tumorstadien, insbesondere beim Stadium IV auf (Exakter Test nach Fisher: 16,1; p = 0,4 %; n = 68). Die Art des Zuganges hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Schnittrand (Exakter Test nach Fisher: 3,4; p = 16,0 %; n = 68).

Tab. 12: Schnittränder nach Tumorentität, -stadium und Operationszugang

| | | R0 | R1 | R2 |
|----------------------------|---|----------------|----------------|------------------|
| Gesamt n = 68 | | n = 44; 64,7 % | n = 19; 27,9 % | n = 5; 7,4 % |
| Tumor- entität | Plattenepithel- karzinom | n = 27; 64,3 % | n = 13; 31,0 % | n = 2; 4,8 % |
| | SNUC | n = 3; 37,5 % | n = 3; 37,5 % | n = 2; 25 % |
| | Adenokarzinom | n = 9; 100 % | n = 0; 0, % | n = 0; 0,0 % |
| | Adenoid-zystisches Karzinom | n = 1; 25,0 % | n = 2; 50,0 % | n = 1; 25,0 % |
| | Sonstige | n = 4; 80,0 % | n = 1; 20,0 % | n = 0; 0,0 % |
| | Exakter Test nach Fisher: 13,2; p = 4,7 %; n = 68 | | | |
| Tumor- stadium | Stadium I | n = 5; 71,4 % | n = 2; 28,6 % | n = 0; 0,0 % |
| | Stadium II | n = 14; 87,5 % | n = 2; 12,5 % | n = 0; 0,0 % |
| | Stadium III | n = 18; 78,3 % | n = 3; 13,0 % | n = 2; 8,7 % |
| | Stadium IV | n = 7; 31,8 % | n = 12; 52,2 % | n = 3; 13,0 % |
| | Exakter Test nach Fisher: 16,1; p = 0,4 %; n = 68 | | | |
| Opera- tions- zugang | endoskopisch | n = 17; 77,3 % | n = 3; 13,6 % | n = 2; 9,1 % |
| | kombiniert offen und endoskopisch | n = 27; 57,4 % | n = 16; 34,0 % | n = 3; 6,4 % |
| | Exakter Test nach Fisher: 3,4; p = 16,0 %; n = 68 | | | |

Ein integraler Bestandteil der operativen Therapie war die rekonstruktive Versorgung. Insgesamt wurden bei 46,5 % (n = 33) der primär Operierten rekonstruktive Maßnahmen ergriffen. Häufig wurden autologe Haut- und Gewebetransplantationen (n = 17), wie Latissimus-dorsi-Lappen (n = 9), Radialis-Lappen (n = 4), lokale Schwenklappen (n = 3) oder auch kleine Spalthauttransplantationen (n = 1) angewendet. Seltener waren künstliche Titangitter-Implantate (n = 1). Ferner kamen auch Duraplastiken (n = 12), Rekonstruktionen des Orbitabodens (n = 2) oder des Oberkiefers (n = 2) und Epithesenversorgungen (n = 6) vor.

Abgesehen von zwei Duraplastiken wurden alle rekonstruktiven Operationen mittels

offener Zugänge durchgeführt. Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Durchführen von rekonstruktiven Maßnahmen gezeigt werden (Exakter Test nach Fisher: 11,5; $p = 0,8 \%$; $n = 71$). Während der Anteil der rekonstruktiven Operationen bei den primär operierten Tumoren des Stadiums I bei 12,5 % lag ($n = 1$), lag er bei Stadium IV bei 69,6 % ($n = 16$). Eine Korrelation mit der Tumorentität konnte hingegen nicht ausgemacht werden (Exakter Test nach Fisher: 2,0; $p = 75,6 \%$, $n = 71$). Das mediane Alter lag bei Patient*innen ohne rekonstruktive Operation bei 68,0 Jahren (IQR = 10,5 J.) und bei rekonstruktiv versorgten Patient*innen bei 61,0 Jahren (IQR = 15,5 J.). Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (Mann-Whitney: $U = 461,0$; $p = 5,5 \%$).

Tab. 13: Rekonstruktive Maßnahmen nach Tumorstadium und Operationszugang

| | | Operation mit rekonstruktiven Maßnahmen | | Operation ohne rekonstruktive Maßnahmen | |
|----------------------|---|--|--------|---|--------|
| | | <i>Anzahl und Anteil rekonstruktiv vs. nicht rekonstruktiv</i> | | | |
| Gesamt | | n = 33 | 46,5 % | n = 38 | 53,5 % |
| Tumor-Stadium | Stadium I | n = 1 | 12,5 % | n = 7 | 87,5 % |
| | Stadium II | n = 4 | 25,0 % | n = 12 | 75,0 % |
| | Stadium III | n = 12 | 50,0 % | n = 12 | 50,0 % |
| | Stadium IV | n = 7 | 30,4 % | n = 16 | 69,6 % |
| | Exakter Test nach Fisher: 11,5; $p = 0,8 \%$; $n = 71$ | | | | |
| Zugang zur Operation | endoskopisch | n = 2 | 8,7 % | n = 21 | 91,3 % |
| | kombiniert offen und endoskopisch | n = 17 | 35,4 % | n = 31 | 64,6 % |
| | Chi-Quadrat: $\chi^2 = 19,5$; $p < 0,1 \%$; $n = 71$ | | | | |

Zu allen 71 Operationen wurden Informationen zu Komplikationen erhoben, wobei bei 71,8 % der Operationen ($n = 51$) keine Komplikationen auftraten. Bei 28,2 % ($n = 20$) kam es zu insgesamt 32 Komplikationen. Diese waren Fistelbildungen oder Liquorrhoe (14,1 % der Operationen; $n = 10$); Nekrosen, Synechien, Wundheilungs- oder Durchblutungsstörungen (7,0 % der Operationen; $n = 5$); kreislaufinstabile Situationen

(8,5 % der Operationen; n = 6); ausgeprägte Blutverluste (4,2 % der Operationen; n = 3); postoperative Komplikationen wie Pneumonien oder Meningitiden (4,2 % der Operationen; n = 3). Bei zwei Operationen (2,8 % der Operationen) kam es zu einem Ektrapium und ebenfalls bei zwei zu einem Pneumocephalus. Bei einer Operation (1,4 % aller Operationen) kam es zu einer Embolie. Die peri- und postoperative Sterblichkeit lag insgesamt bei 0 %. Komplikationen traten nur bei Tumoren des Stadiums III oder IV auf (Exakter Test nach Fisher: 17,0; p = 0,1 %; n = 71) und gingen häufiger mit R1 oder R2 Schnittträgern einher (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 4,8$; p = 2,8 %, n = 68). Operationen mit rekonstruktiven Maßnahmen gingen wiederum nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate einher (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 0,8$; p = 36,7 %; n = 71), wobei ebenfalls kein Zusammenhang mit der Tumorentität festgestellt werden konnte (Exakter Test nach Fisher: 7,6; p = 76 %; n = 71). Bei offenen Zugängen waren die Komplikationen häufiger (35,4 %, n = 17) als bei rein endoskopischen Zugängen (13,0 %, n = 3, Chi-Quadrat: $\chi^2 = 3,8$; p = 5,0 %; n = 71).

3.7 Nachsorge und Rezidive

Insgesamt konnte ein medianer Nachbeobachtungszeitraum von 2,2 Jahren (IQR = 3,9 J.) erreicht werden. Die Spannweite des Nachbeobachtungszeitraumes mit einem Minimum von 4 Tagen und einem Maximum von 14,3 Jahren war groß. Von allen 85 Patient*innen wurden bei 32 (37,6 %) Patient*innen mindestens ein Rezidiv dokumentiert. Insgesamt wurden 54 Rezidive beobachtet. Dabei hatten 56,3 % (n = 18) ein Rezidiv, 28,1 % (n = 9) zwei Rezidive, 9,4 % drei Rezidive (n = 3) und jeweils 3,1 % (n = 1) vier bzw. fünf Rezidive. Bei allen primär palliativen Patient*innen wurde kein Rezidiv dokumentiert.

Die Rezidive zeigten sich bei den 32 Patient*innen lokal (n = 11; 34,4 %); regionär (n = 2; 6,3 %); fern (n = 5; 15,6 %); lokal und regionär (n = 2; 6,3 %); lokal und fern (n = 6; 18,8 %); regionär und fern (n = 3; 9,4 %) oder lokal, regionär und fern (n = 3; 9,4 %).

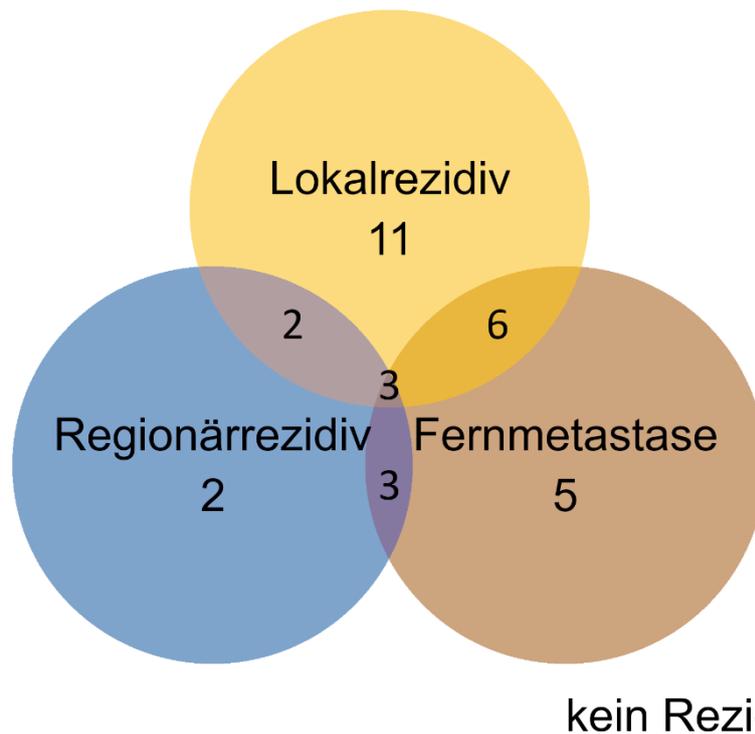


Abb. 16: Schnittmengen der Rezidive (Anzahl bezieht sich auf Patient*innen)

Fernmetastasen entwickelten sich bei sieben Plattenepithelkarzinomen, bei fünf Adenokarzinomen, bei einem adenoid-zystischen Karzinom, bei drei SNUC und bei einem undifferenzierten, kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom. Sie traten in der Lunge (n = 10; 58,8 %); dem Gehirn (n = 10; 58,8 %); der Leber (n = 4; 23,5 %); auf der Haut (n = 2; 11,8 %); im Knochen (n = 2; 11,8 %); im Pankreas (n = 1; 5,9 %) und im Peritoneum (n = 1; 5,9 %) auf. Das Alter der Patient*innen mit und ohne Rezidiv unterschied sich nicht signifikant (Mann-Whitney: U = 799,0; p = 53,1 %; n = 85). Der Ursprung des Tumors (Exakter Test nach Fisher: 3,5; p = 32,7 %; n = 81); das Vorliegen einer Orbitabeteiligung (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 0,0$; p = 98,3 %; n = 85); die Infiltration der Schädelbasis (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 0,2$; p = 74,0 %; n = 85); die Tumorentität (Exakter Test nach Fisher: 4,0; p = 40,7 %; n = 85); das T -Stadium (Exakter Test nach Fisher: 3,3; p = 34,3 %; n = 85); das Tumorstadium (Exakter Test nach Fisher: 1,9; p = 61,2 %, n = 85); der Zugangsweg zur Operation (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 0,2$; p = 63,0 %; n = 71) oder der Schnitttrand (Exakter Test nach Fisher: 1,4; p = 52,6 %; n = 68) hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven.

Das Therapieregime hatte einen Einfluss auf die Rezidive. Patient*innen, die nur operiert wurden, hatten häufiger Rezidive als Patient*innen, die eine Radiotherapie, Chemotherapie oder Radiochemotherapie als primäre oder adjuvante Therapie erhalten haben (Chi-Quadrat: $\chi^2 = 7,2$; $p = 0,7$ %; $n = 85$). Während primär nur operierte Patient*innen zu 60,9 % ($n = 14$) ein Rezidiv bekamen, waren es bei der adjuvant behandelten Gruppe 29,2 % ($n = 14$).

Tab. 14: Rezidive nach Tumorentität und Stadium

| | | Rezidiv dokumentiert | | kein Rezidiv dokumentiert | |
|---|--------------------------------|---|--------|---------------------------|--------|
| | | <i>Anzahl und Anteil Rezidiv dokumentiert vs. nicht</i> | | | |
| Gesamt | | n = 32 | 37,6 % | n = 53 | 62,4 % |
| Tumor- stadium | Stadium I | n = 3 | 37,5 % | n = 5 | 62,5 % |
| | Stadium II | n = 7 | 43,8 % | n = 9 | 56,3 % |
| | Stadium III | n = 12 | 44,4 % | n = 15 | 55,6 % |
| | Stadium IV | n = 10 | 29,4 % | n = 24 | 70,6 % |
| Exakter Test nach Fisher: 1,9; $p = 61,2$ %, $n = 85$ | | | | | |
| Tumor- entität | Plattenepithelkarzinom | n = 17 | 37,4 % | n = 32 | 65,3 % |
| | SNUC | n = 3 | 23,1 % | n = 10 | 76,9 % |
| | Adenokarzinom | n = 7 | 58,3 % | n = 5 | 41,7 % |
| | Adenoid-zystisches Karzinom | n = 3 | 50,0 % | n = 3 | 50,0 % |
| | Sonstige | n = 2 | 40,0 % | n = 5 | 60,0 % |
| Exakter Test nach Fisher: 4,0; $p = 40,7$ %; $n = 85$ | | | | | |

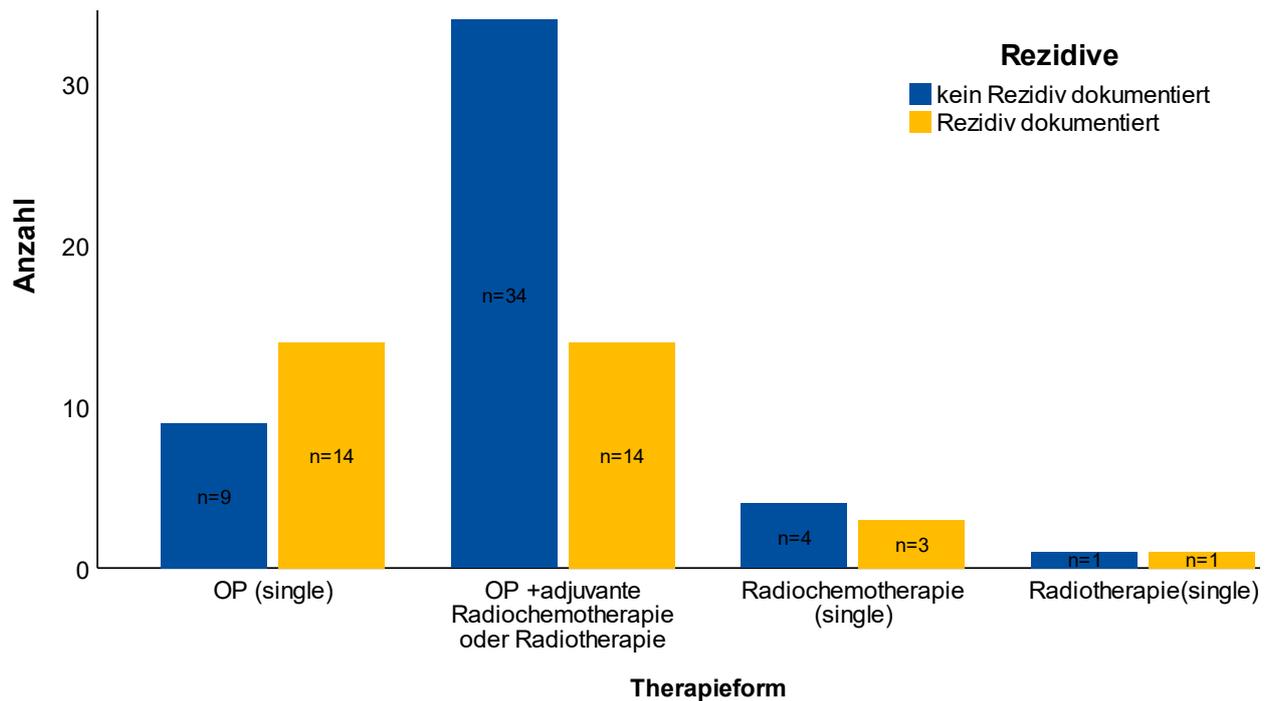


Abb. 17: gruppiertes Balkendiagramm: Rezidiv-Verhalten und Therapieform

Der Abstand zwischen dem Beginn der Primärtherapie und dem Auftreten des ersten Rezidivs lag im Median bei 345 Tagen (IQR = 478 Tage). Bei dreizehn Patient*innen folgte ein zweites Rezidiv nach 250 (IQR = 309,5) Tagen, bei fünf ein Drittes nach 428,0 (IQR = 383,0) Tagen, bei zwei ein viertes nach 96 bzw. 143 Tagen und bei einem Patienten ein fünftes nach 44 Tagen. Bei der Behandlung der Rezidive kamen verschiedene Therapieformen zum Einsatz. Die Therapiestrategie wechselte bei zehn Patient*innen in eine palliative Therapie (31,2 %). Neben chirurgischen Operationen (n = 19) und Lymphknotenentfernungen (n = 6) kamen auch Chemotherapien (n = 12), Radiotherapien (n = 12), Bestrahlungen mit Schwerionen (n = 1), Neutronen (n = 1), Protonen (n = 1) und Immuntherapien (n = 1) vor.

3.8 Überlebenszeitanalysen

Für die Berechnung des Gesamtüberlebens konnte ein medianer Zeitraum von 2,6 Jahren (IQR = 4,6 J.) berücksichtigt werden. Der kürzeste Nachbeobachtungszeitraum endete nach 4 Tagen und der maximale nach 14,3 Jahren. Nach einem Jahr war von 76 (89,4 %) Patient*innen der Status „lebendig“ oder „verstorben“ festgehalten. Es ergab sich somit eine „lost-to-follow-up“ Quote von 10,6 % (n = 9). Nach drei Jahren lag diese bei 20,0 % (n = 17) und nach fünf Jahren bei 25,9 % (n = 22). Es starben 46 (54,1 %) Patient*innen im Nachbeobachtungszeitraum. Die Todesursache war in 22 Fällen primär tumorbedingt, in 8 Fällen nicht hauptsächlich tumorbedingt und in 16 Fällen unklar. Das Alter zum Zeitpunkt des Todes lag im Median bei 71,0 (IQR = 13,5) Jahren. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf das Gesamtüberleben, wobei definitionsgemäß alle Todesfälle berücksichtigt werden. Das Gesamtüberleben aller Patient*innen ergab im Median 4,2 Jahren (95 % CI [2,0; 5,5]). Die 5-JÜR lag bei 43,8 %, die 3-JÜR bei 62,1 % und die 1-JÜR bei 83,6 %.

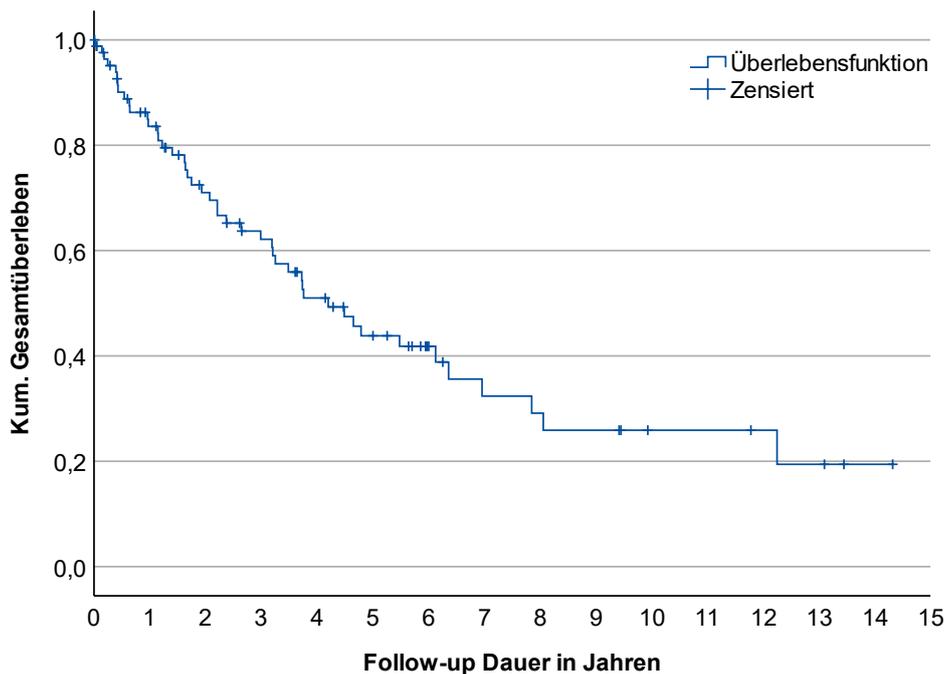


Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberlebens aller Patient*innen

Tab. 15 Gesamtüberleben im Überblick

| | | n | Kaplan-Meier-Schätzer | | | | |
|--|---------------------------------------|----|------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | mediane Überlebenszeit | 95 % CI | 1-JÜR ± SD [%] | 3-JÜR ± SD [%] | 5-JÜR ± SD [%] |
| Intention | Gesamt | 85 | 4,2 J | 2,9; 5,5 | 83,6 ± 4,2 | 62,1 ± 5,7 | 43,8 ± 6,2 |
| | kurativ | 80 | 4,5 J | 2,6; 6,4 | 88,0 ± 3,8 | 65,4 ± 5,8 | 46,1 ± 6,4 |
| | palliativ | 5 | 0,4 J | 0,1; 0,7 | 0 | 0 | 0 |
| | log-rank: $\chi^2 = 48,3$; p < 0,1 % | | | | | | |
| <i>Die folgenden Berechnungen beziehen sich nur auf die kurativen Fälle (n = 80)</i> | | | | | | | |
| Geschlecht | m | 55 | 4,5 J | 2,5; 6,5 | 92,2 ± 1,9 | 68,4 ± 6,8 | 46,4 ± 7,6 |
| | w | 25 | 4,8 J | 1,4; 8,2 | 79,2 ± 8,3 | 59,0 ± 10,3 | 45,9 ± 11,7 |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,1$; p = 79,5 % | | | | | | |
| Alter bei Diagnose | unter 70 J. | 52 | 6,4 J | 3,9; 8,8 | 87,8 ± 4,7 | 71,3 ± 6,8 | 50,6 ± 8,3 |
| | über 70 J. | 28 | 3,5 J | 2,0; 5,0 | 88,1 ± 6,4 | 54,8 ± 10,1 | 32,0 ± 9,8 |
| | log-rank: $\chi^2 = 2,5$; p = 11,2 % | | | | | | |
| Jahr der Therapie | 2005–2012 | 33 | 5,5 J | 2,4; 8,5 | 90,0 ± 5,5 | 69,1 ± 8,6 | 50,9 ± 9,4 |
| | 2013–2020 | 47 | 3,8 J | 2,1; 5,4 | 86,6 ± 5,1 | 62,5 ± 7,8 | 42,1 ± 8,7 |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,3$; p = 58,5 % | | | | | | |
| Berufliches Risiko | nein | 23 | * | * | 94,4 ± 5,4 | 82,2 ± 9,3 | 60,3 ± 12,9 |
| | ja | 20 | 6,1 | 1,4; 10,9 | 95,0 ± 4,9 | 63,5 ± 11,0 | 52,9 ± 11,4 |
| | fehlend | 37 | | | | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 1,7$; p = 20,2 % | | | | | | |
| Rauchen | nein | 25 | 3,7 J | 2,7; 4,8 | 87,6 ± 6,7 | 61,8 ± 10,8 | 38,0 ± 11,5 |
| | ja | 32 | 6,4 J | 3,9; 8,9 | 96,9 ± 3,1 | 82,9 ± 7,0 | 67,1 ± 9,1 |
| | fehlend | 23 | | | | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 3,8$; p = 5,3 % | | | | | | |

| | | n | Kaplan-Meier-Schätzer | | | | |
|--------------------------|---------------------------------------|----|------------------------|-----------|----------------|----------------|----------------|
| | | | mediane Überlebenszeit | 95 % CI | 1-JÜR ± SD [%] | 3-JÜR ± SD [%] | 5-JÜR ± SD [%] |
| Alkoholkonsum | nicht schwergradig | 51 | 6,4 J | 2,8; 10,0 | 92,1 ± 3,8 | 73,8 ± 6,6 | 56,0 ± 7,7 |
| | schwergradig | 5 | 4,7 J | ** | 100 | 75,0 ± 21,7 | 0,0 |
| | fehlend | 24 | | | | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,2$; p = 66,6 % | | | | | | |
| vermuteter Ursprung | Nasenhöhle | 30 | 6,4 | 2,6; 10,2 | 96,7 ± 3,3 | 71,7 ± 9,1 | 51,8 ± 10,8 |
| | Sinus maxillaris | 30 | 4,5 | 3,1; 5,9 | 85,8 ± 6,6 | 70,0 ± 9,0 | 40,1 ± 10,0 |
| | Sinus sphenoidalis | 3 | 1,2 | ** | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| | Cellulae ethmoidales | 13 | 2,2 | 0,0; 8,3 | 75,0 ± 12,5 | 50,0 ± 14,4 | 50,0 ± 14,4 |
| | fehlend | 4 | | | | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 8,1$; p = 4,4 % | | | | | | |
| Orbitainfiltration | nein | 52 | 6,4 J | 4,7; 8,0 | 96,0 ± 2,8 | 73,4 ± 6,6 | 60,2 ± 7,6 |
| | ja | 28 | 3,0 J | 0,6; 5,3 | 72,2 ± 9,0 | 49,6 ± 10,4 | 22,6 ± 8,8 |
| | log-rank: $\chi^2 = 7,5$; p = 0,6 % | | | | | | |
| Schädelbasisinfiltration | nein | 61 | 5,5 J | 3,5; 7,4 | 94,7 ± 3,0 | 72,9 ± 6,0 | 52,6 ± 7,3 |
| | ja | 19 | 1,9 J | 0,6; 3,2 | 66,7 ± 11,1 | 40,9 ± 12,2 | 22,7 ± 12,2 |
| | log-rank: $\chi^2 = 5,7$; p = 1,7 % | | | | | | |

| | | n | Kaplan-Meier-Schätzer | | | | |
|---|---------------------------------------|----|--------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | mediane Überle- benszeit | 95 % CI | 1-JÜR ± SD [%] | 3-JÜR ± SD [%] | 5-JÜR ± SD [%] |
| Orbita- infiltration nach Welkobo- rsky | keine | 52 | 6,4 J | 4,7; 8,0 | 96,0 ± 2,8 | 73,4 ± 6,6 | 60,2 ± 7,6 |
| | Grad I | 12 | 3,2 J | 1,1; 5,2 | 79,5 ± 13,1 | 53,0 ± 17,6 | 26,5 ± 15,9 |
| | Grad II | 8 | 3,0 J | 0,7; 7 | 71,4 ± 17,1 | 42,9 ± 18,7 | 14,3 ± 13,2 |
| | Grad III | 5 | 4,2 J | 0,0; 13,0 | 60,0 ± 21,9 | 60,0 ± 21,9 | 40,0 ± 21,9 |
| | Grad IV | 3 | 0,6 J | 0,0; 2,3 | 66,7 ± 27,2 | 33,3 ± 27,2 | 0,0 |
| | log-rank: $\chi^2 = 12,9$; p = 1,2 % | | | | | | |
| Schädel- basis- infiltration | keine | 61 | 5,5 J | 3,5; 7,4 | 94,7 ± 3,0 | 72,9 ± 6,0 | 52,6 ± 7,3 |
| | Grad I | 8 | 4,7 J | 0,6; 8,8 | 87,5 ± 11,7 | 60,0 ± 18,2 | 30,0 ± 23,1 |
| | Grad II | 4 | 1,2 J | 0,0; 4,5 | 75,0 ± 21,7 | 50,0 ± 25,0 | 25,0 ± 21,7 |
| | Grad III | 7 | 0,4 J | 0,0; 1,1 | 33,3 ± 19,2 | 0,0 | 0,0 |
| | log-rank: $\chi^2 = 24,5$; p < 0,1 % | | | | | | |
| Tumor- entität | Platten- epithel- karzinome | 47 | 3,8 J | 2,0; 5,5 | 86,9 ± 5,7 | 64,0 ± 7,5 | 43,6 ± 8,2 |
| | Adeno- karzinome | 11 | 6,1 J | 1,8; 10,5 | 100,0 | 63,6 ± 14,5 | 50,9 ± 16,3 |
| | Adenoid- zystische Karzinome | 5 | * | * | 100,0 | 80,0 ± 17,9 | 80,0 ± 17,9 |
| | SNUC | 12 | 3,3 J | 0,5; 6,0 | 63,5 ± 16,9 | 50,8 ± 17,7 | 33,9 ± 18,2 |
| | Sonstige | 5 | 4,2 J | 3,5; 5,0 | 100,0 | 100,0 | 33,3 ± 27,2 |
| | log-rank: $\chi^2 = 5,0$; p = 29,3 % | | | | | | |
| T-Status | T 1 | 10 | 6,4 J | 3,8; 9,0 | 100 | 85,7 ± 13,2 | 68,6 ± 18,6 |
| | T 2 | 16 | 3,7 J | 2,4; 5,1 | 100 | 64,9 ± 12,7 | 44,5 ± 14,9 |
| | T 3 | 26 | 6,1 J | 1,3; 11,0 | 84,1 ± 7,3 | 60,1 ± 9,8 | 56,1 ± 9,9 |
| | T 4 | 28 | 3,7 J | 3,0; 4,5 | 79,2 ± 8,3 | 64,9 ± 9,6 | 24,7 ± 10,3 |
| | log-rank: $\chi^2 = 2,8$; p = 42,9 % | | | | | | |

| | | n | Kaplan-Meier-Schätzer | | | | |
|----------------------|--|----|--------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | mediane Überle- benszeit | 95 % CI | 1-JÜR ± SD [%] | 3-JÜR ± SD [%] | 5-JÜR ± SD [%] |
| Tumor- stadium | Stadium I | 8 | 7,0 J | 3,0; 11,0 | 100,0 | 80,0 ± 17,9 | 53,3 ± 24,8 |
| | Stadium II | 16 | * | * | 100,0 | 64,9 ± 12,7 | 55,6 ± 13,9 |
| | Stadium III | 27 | 6,1 J | 3,1; 9,2 | 88,6 ± 6,2 | 65,5 ± 9,3 | 57,8 ± 9,7 |
| | Stadium IV | 29 | 3,7 J | 3,0; 4,5 | 75,8 ± 8,6 | 62,1 ± 10,1 | 23,7 ± 9,9 |
| | log-rank: $\chi^2 = 4,0$; p = 26,4 % | | | | | | |
| Grading | G1 | 7 | 7,8 J | ** | 71,4 ± 17,1 | 71,4 ± 17,1 | 53,6 ± 20,1 |
| | G2 | 33 | 6,1 J | 3,4; 8,3 | 93,7 ± 4,3 | 65,4 ± 8,9 | 56,6 ± 9,7 |
| | G3 | 26 | 4,2 J | 2,4; 6,0 | 86,9 ± 7,1 | 59,7 ± 11,2 | 34,1 ± 11,7 |
| | G4 | 7 | 1,4 J | 0,0; 4,1 | 66,7 ± 19,2 | 50,0 ± 20,4 | 16,7 ± 15,2 |
| | fehlend | 7 | | | | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 5,2$ p = 15,6 % | | | | | | |
| Therapie- form | keine primäre Operation | 9 | 2,6 J | 0,0; 6,0 | 71,4 ± 17,1 | 38,1 ± 19,9 | 19,0 ± 16,8 |
| | primäre Operation | 71 | 4,8 J | 2,2; 7,4 | 89,8 ± 3,7 | 68,0 ± 6,0 | 48,9 ± 6,7 |
| | log-rank: $\chi^2 = 3,8$; p = 5,1 % | | | | | | |
| Therapie- form II | Operation (single) | 23 | 4,2 J | 0,5; 7,9 | 87,0 ± 7,0 | 51,3 ± 11,2 | 44,0 ± 11,7 |
| | Operation und adjuvante RT o. RCT | 48 | 5,5 J | 2,9; 8,0 | 91,1 ± 4,2 | 76,3 ± 6,6 | 51,8 ± 8,1 |
| | RCT (single) | 7 | 4,5 J | 0,0; 10,0 | 60,0 ± 21,9 | 60,0 ± 21,9 | 30,0 ± 23,9 |
| | RT (single) | 2 | 1,2 J | ** | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| | log-rank: $\chi^2 = 5,7$; p = 12,5 % | | | | | | |

| | | n | Kaplan-Meier-Schätzer | | | | |
|--------------------|---------------------------------------|----|------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | mediane Überlebenszeit | 95 % CI | 1-JÜR ± SD [%] | 3-JÜR ± SD [%] | 5-JÜR ± SD [%] |
| adjuvante Therapie | OP + adjuvante Therapie | 48 | 5,5 J | 2,0; 8,1 | 91,1 ± 4,2 | 76,3 ± 6,6 | 51,8 ± 8,1 |
| | OP + keine adjuvante Therapie | 23 | 4,2 J | 0,5; 7,9 | 87,0 ± 7,0 | 51,3 ± 11,2 | 44,0 ± 11,7 |
| | fehlend (keine OP) | 9 | | | | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,4$; p = 52,9 % | | | | | | |
| Radiotherapie | keine Radiotherapie | 23 | 4,2 J | 0,5; 7,9 | 87,0 ± 7,0 | 51,3 ± 11,2 | 44,0 ± 11,7 |
| | Radiotherapie | 57 | 4,8 J | 2,4; 7,2 | 88,4 ± 5,1 | 71,4 ± 6,5 | 47,4 ± 7,6 |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,8$; p = 79,0 % | | | | | | |
| Chemotherapie | keine Chemotherapie | 57 | 4,2 J | 2,7; 5,7 | 89,3 ± 4,1 | 59,5 ± 6,9 | 42,9 ± 7,3 |
| | Chemotherapie | 23 | 6,4 J | 2,3; 10,4 | 83,6 ± 8,7 | 83,6 ± 8,7 | 55,7 ± 12,8 |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,8$; p = 36,4 % | | | | | | |
| Schnitt- rand | R0 | 44 | 6,1 J | 2,5; 9,7 | 95,2 ± 3,3 | 67,4 ± 7,8 | 54,4 ± 8,6 |
| | R1 oder R2 | 24 | 4,7 J | 2,6; 7,0 | 82,6 ± 7,9 | 78,0 ± 8,7 | 46,2 ± 11,3 |
| | fehlend | 12 | | | | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,8$ p = 37,1 % | | | | | | |

| | | n | Kaplan-Meier-Schätzer | | | | |
|----------------------------|---------------------------------------|----|--------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | mediane Überle- benszeit | 95 % CI | 1-JÜR ± SD [%] | 3-JÜR ± SD [%] | 5-JÜR ± SD [%] |
| Opera- tions- zugang | endonasal | 23 | 4,2 J | 3,4; 5,0 | 100,0 | 66,3 ± 11,3 | 44,2 ± 12,9 |
| | kombiniert endonasal/ offen | 48 | 5,5 J | 0,8; 10,1 | 84,7 ± 5,3 | 68,1 ± 7,1 | 50,3 ± 7,8 |
| | fehlend | 9 | | | | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,2$; p = 68,9 % | | | | | | |
| Neck Dis- section | nein | 53 | 4,2 J | 3,0; 5,5 | 87,6 ± 4,7 | 56,9 ± 7,6 | 44,3 ± 8,1 |
| | ja | 27 | 4,8 J | 2,3; 7,3 | 88,3 ± 6,4 | 75,7 ± 8,7 | 49,8 ± 10,3 |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,5$; p = 83,0 % | | | | | | |
| Kompli- kationen | nein | 51 | 6,1 J | 3,3; 8,9 | 92,0 ± 3,9 | 67,0 ± 7,0 | 53,5 ± 7,8 |
| | ja | 20 | 3,8 J | 2,2; 5,3 | 84,1 ± 8,4 | 71,6 ± 10,9 | 38,0 ± 12,5 |
| | fehlend | 9 | | | | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,7$; p = 41,3 % | | | | | | |
| Rekons- truk- tionen | nein | 38 | 7,0 J | 2,1; 11,9 | 100,0 | 71,1 ± 8,2 | 55,5 ± 9,4 |
| | ja | 33 | 4,7 J | 2,8; 6,5 | 77,5 ± 7,5 | 64,0 ± 8,7 | 41,2 ± 9,5 |
| | fehlend | 9 | | | | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 1,6$; p = 20,7 % | | | | | | |
| Rezidiv | nein | 48 | 7,8 | 5,3; 10,4 | 90,6 ± 4,5 | 77,1 ± 6,8 | 63,8 ± 8,3 |
| | ja | 32 | 3,2 | 1,8; 4,6 | 84,4 ± 6,9 | 52,0 ± 9,0 | 27,0 ± 8,3 |
| | log-rank: $\chi^2 = 5,1$; p = 2,4 % | | | | | | |

* konnte nicht berechnet werden, da der Schätzer nicht unter $\leq 0,5$ fiel

** konnte nicht berechnet werden, da die Gruppengröße zu klein war

3.8.1 Gesamtüberleben der palliativen Patient*innen

Die fünf Patient*innen, die primär palliativ behandelt wurden, überlebten im Median 0,4 Jahre (95 % CI [0,1; 0,7]). Der erste Tod trat 6 Tage und der letzte 6,5 Monate nach Beginn der palliativen Therapie auf. Das Überleben war im Vergleich zur Gesamtkohorte schlechter (log-rank: $\chi^2 = 48,3$; $p < 0,1$ %). Im Folgenden werden die palliativen Patient*innen deshalb von den Berechnungen ausgeschlossen.

3.8.2 Gesamtüberleben der kurativen Patient*innen

Der früheste Tod trat im Alter von 37 und der späteste mit 95 Jahren auf. Der geringste Abstand zwischen dem Beginn einer kurativen Therapie und dem Versterben lag bei 54 Tagen. Das mediane Überleben lag insgesamt bei 4,5 (95 % CI [2,6; 6,4]) Jahren. Die 1-JÜR war 88,0 %, die 3-JÜR 65,4 % und die 5-JÜR 46,1 %. Es ergab sich kein geschlechterspezifischer Unterschied im Überleben (log-rank: $\chi^2 = 0,068$; $p = 79,5$ %). Das Alter hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Patient*innen unter 70 Jahren hatten ein medianes Überleben von 6,4 Jahren (95 % CI [3,9; 8,8]), welches 2,9 Jahre über dem der Patient*innen über 70 Jahren lag (log-rank: $\chi^2 = 2,5$; $p = 11,2$ %). Ob die Therapie in den Jahren 2005 bis 2012 oder danach durchgeführt wurde, veränderte das Überleben jedoch kaum (log-rank: $\chi^2 = 0,3$; $p = 58,5$ %).

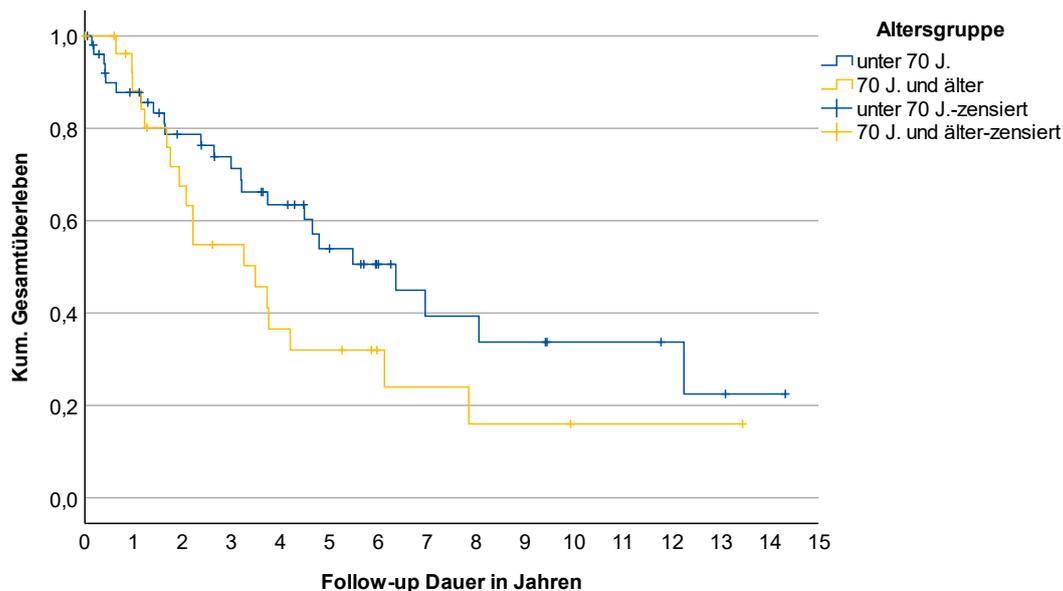


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberlebens und Alter der Patient*innen

Die Betrachtung der ätiologischen Faktoren Beruf, Tabak- und Alkoholkonsum zeigte ein längeres Gesamtüberleben bei Tumoren, die bei einem Risikoberuf auftraten. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch auch zufällig erklärbar (log-rank: $\chi^2 = 1,7$; $p = 20,2\%$), ebenso die Beobachtung, dass Patient*innen, die rauchten, länger lebten (log-rank: $\chi^2 = 3,8$; $p = 5,3\%$). Ein schwergradiger Alkoholkonsum hingegen schien keine Auswirkung auf die Länge des Überlebens gehabt zu haben (log-rank: $\chi^2 = 0,2$; $p = 66,6\%$).

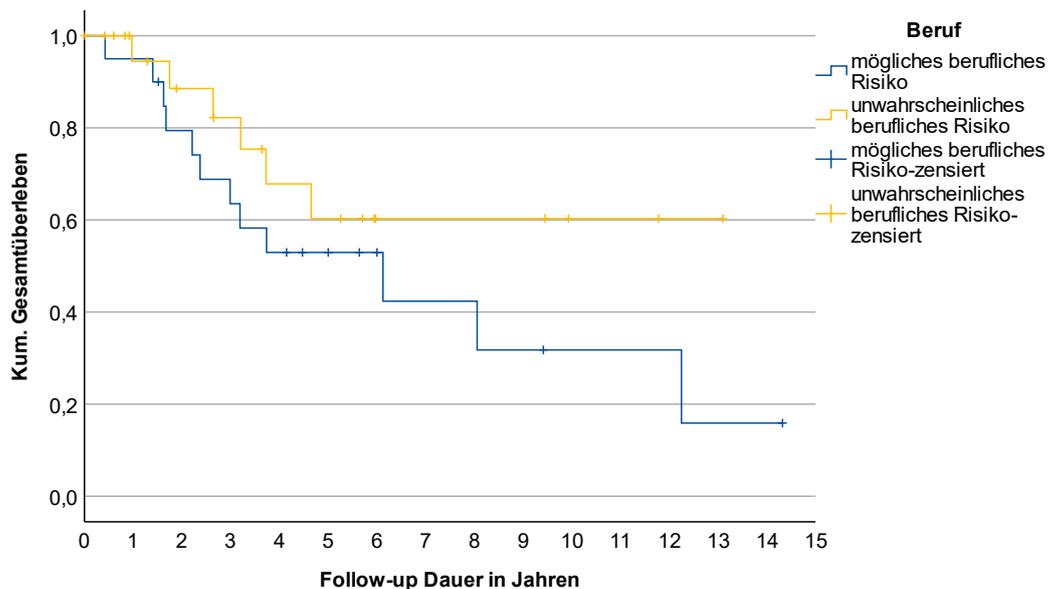


Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Risikoexposition

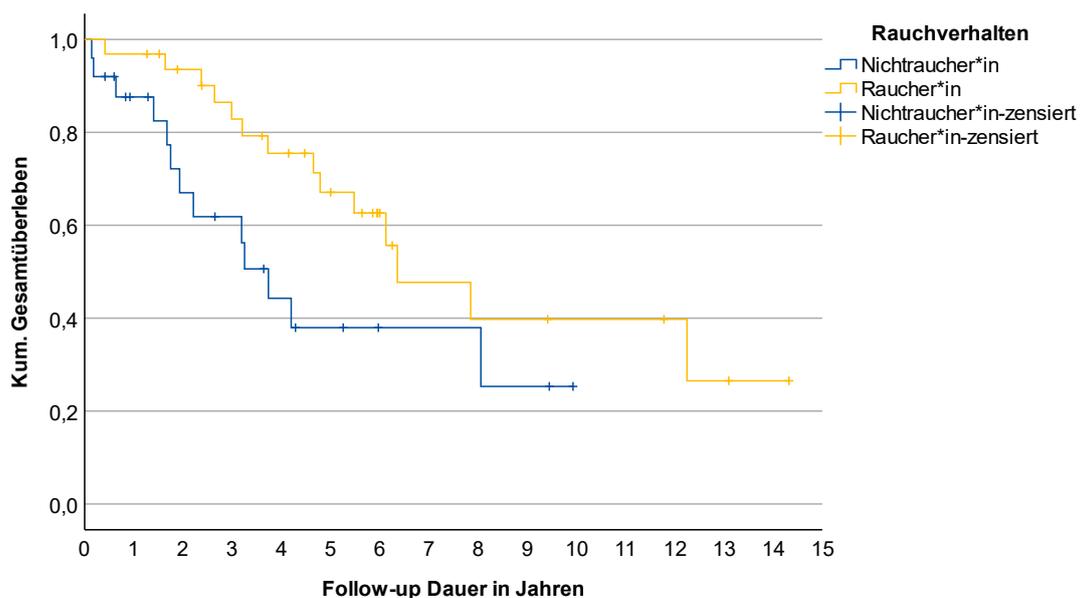


Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Tabakkonsum

Der Ursprung des Tumors und das infiltrative Wachstum in Nachbarstrukturen, wie dem Gehirn oder der Orbita, hatten einen Einfluss auf das Überleben. So hatten Tumoren mit einem vermuteten Ursprung in der Nasenhaupthöhle und im Sinus maxillaris eine bessere Prognose als im Sinus sphenoidalis oder in den Cellulae ethmoidales (log-rank: $\chi^2 = 8,1$; $p = 4,4 \%$). Eine Infiltration der Orbita konnte als Faktor für ein kürzeres Gesamtüberleben identifiziert werden: Tumoren ohne Orbitabeteiligung hatten mit 6,4 Jahren (95 % CI [4,7; 8,0]) ein längeres medianes Überleben als solche mit Beteiligung (3,0 Jahre; 95 % CI [0,6; 5,3]; log-rank: $\chi^2 = 7,5$; $p = 0,6 \%$). Eine Aufteilung nach Grad der Orbitainfiltration nach Welkoborsky (2016) zeigte eine Abnahme des medianen Gesamtüberleben bei fortschreitendem Grad der Infiltration, auch wenn die geringe Fallzahl zu Verzerrungen führte (log-rank: $\chi^2 = 12,9$; $p = 1,2 \%$).

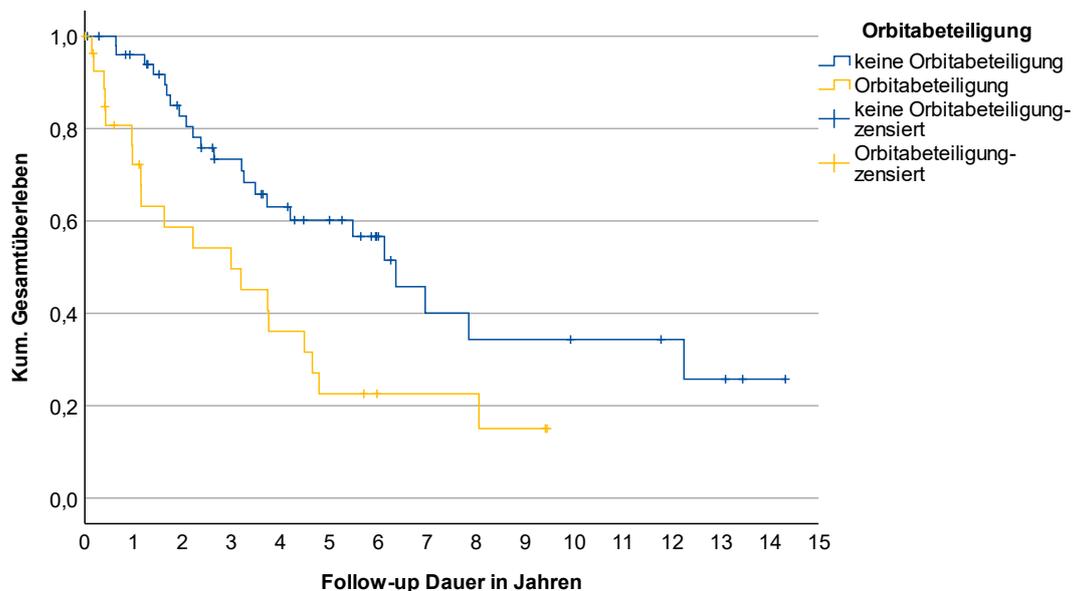


Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Orbitainfiltration

Auch die Schädelbasisinfiltration präsentierte sich als prognostischer Faktor für ein schlechteres Gesamtüberleben. Ein Wachstum in Richtung der Gehirnstrukturen reduzierte die mediane Überlebenszeit um 3,6 Jahre (log-rank: $\chi^2 = 5,7$; $p = 1,7 \%$). Während eine reine Knochenarrosion noch mit einer medianen Überlebenszeit von 4,7 (95 % CI [0,6; 8,8]) Jahren einherging, sank diese bei Infiltration der Dura mater auf 1,2 (95 % CI [0,0; 4,5]) Jahre und bei Infiltration des Parenchyms auf 0,4 (95 % CI [0,0; 1,1]) Jahre. Wenn kein infiltratives Wachstum vorlag, lag sie bei 5,5 (95 % CI [3,5; 7,4]) Jahren.

Der Zusammenhang war nach log-rank Test statistisch signifikant (log-rank: $\chi^2 = 24,5$; $p < 0,1 \%$).

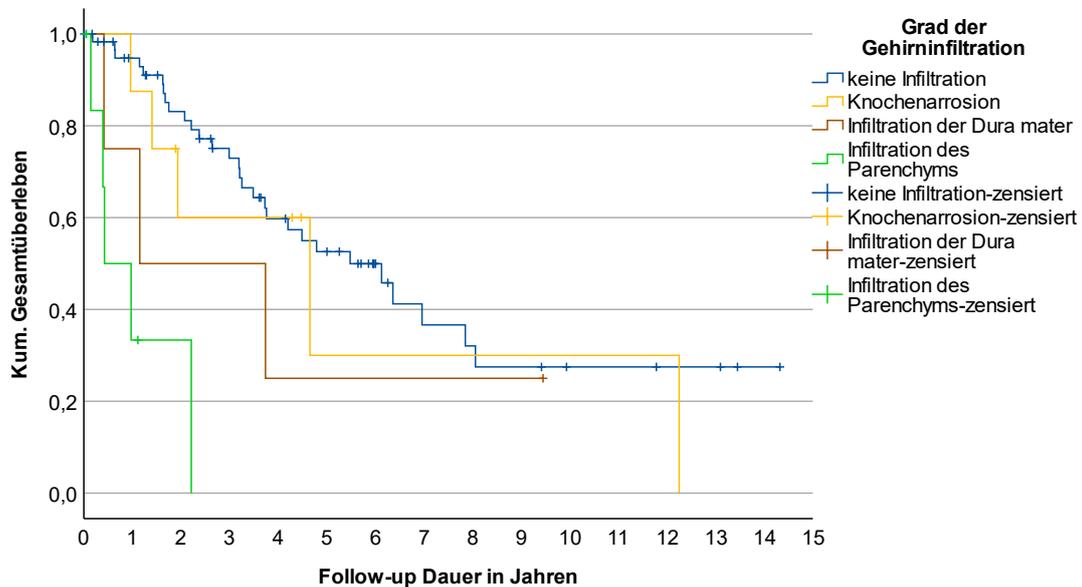


Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Schädelbasisinfiltration

Tab. 16: Schädelbasisinfiltration und Gesamtüberleben

| | Infiltrationsart | Anzahl absolut & relativ | Medianes Überleben und 95 % CI | 5-JÜR |
|--|--|--------------------------|--------------------------------|--------|
| keine | keine Schädelbasisinfiltration | n = 61; 76,2 % | 5,5 Jahre [3,5; 7,4] | 52,6 % |
| Grad I | reine Knochenarrosion | n = 8; 10,0 % | 4,7 Jahre [0,6; 8,8] | 30,0 % |
| Grad II | Knochenarrosion + Dura Infiltration | n = 4; 5,0 % | 1,2 Jahre [0,0; 4,5] | 25,0 % |
| Grad III | Knochenarrosion + Dura Infiltration + Parenchym Infiltration | n = 7; 8,7 % | 0,4 Jahre [0,0; 1,1] | 0,0 % |
| log-rank: $\chi^2 = 24,5$; $p < 0,1 \%$ | | | | |

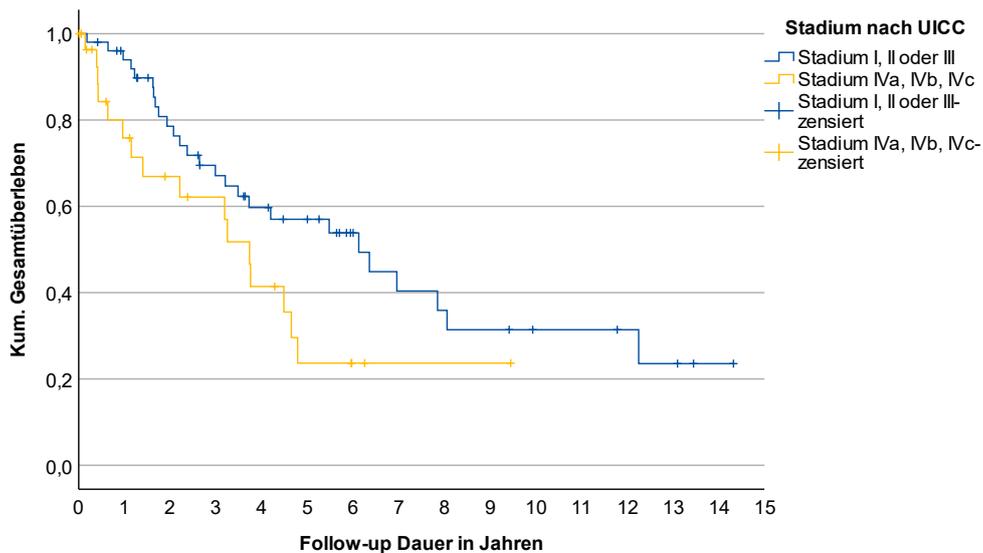


Abb. 24: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Tumorstadien nach UICC

Wird die TNM-Klassifikation zugrunde gelegt, ist die Differenzierung der Gesamtüberlebensrate weniger deutlich. Auch wenn Tumoren mit einem T-Stadium I nach UICC eine längere mediane Überlebenszeit als Tumoren der Stadien II, III und IV hatten, war die Differenzierung innerhalb der Stadien II bis IV weniger prägnant (log-rank: $\chi^2 = 2,8$; $p = 42,9\%$). Tumoren mit einem Stadium I überlebten im Median 7,0 (95 % CI [3,0; 11,0]) Jahre und im Stadium IV 3,7 (95 % CI [3,0; 4,5]) Jahre (log-rank: $\chi^2 = 4,0$; $p = 26,4\%$). Eine schlechte Differenzierung des Gewebes schien das mediane Überleben zu verkürzen (log-rank: $\chi^2 = 5,2$ $p = 15,6\%$).

Eine Unterscheidung nach Tumorentität ergab bei Adenokarzinomen ein medianes Überleben von 6,1 (95 % CI [1,8; 10,5]) und bei den sonstigen Karzinomen von 4,2 (95 % CI [3,5; 5,0]) Jahren. Dieses war höher als das der Plattenepithelkarzinome mit 3,8 (95 % CI [2,0; 5,5]) Jahren und der SNUC mit 3,3 (95 % CI [0,5; 6,0]) Jahren. Auch wenn Plattenepithelkarzinome und SNUC ein verkürztes medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu den anderen Tumoren vorweisen, war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant (log-rank: $\chi^2 = 5,0$; $p = 29,3\%$).

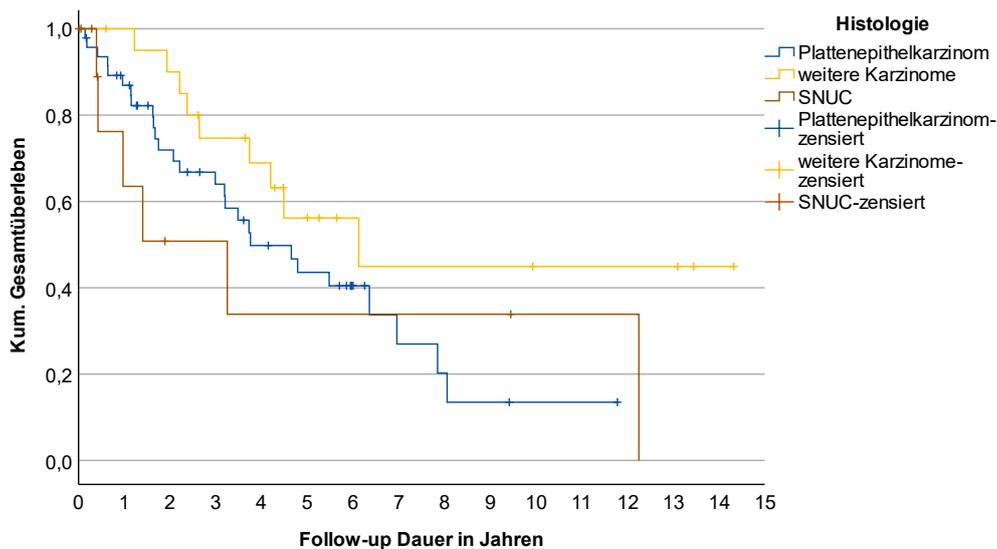


Abb. 25: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Tumorentität

Das Überleben wurde auch unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapieformen untersucht. Während die primär operierten Patient*innen eine mediane Überlebenszeit von 4,8 (95 % CI [2,2; 7,4]) Jahre hatten, war die der primär nicht operierten bei 2,6 (95 % CI [0,0; 6,0]) Jahren (log-rank: $\chi^2 = 3,8$; $p = 5,1$ %). Weiterhin zeigte sich, dass eine adjuvante Therapie nach der Operation mit einer um 1,3 Jahre höheren medianen Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Operation einherging, auch wenn der log-rank Test keinen signifikanten Unterschied darlegte (log-rank: $\chi^2 = 0,4$; $p = 52,9$ %). Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zeigte der Vergleich nach dem Operationszugang (log-rank: $\chi^2 = 0,2$; $p = 68,9$ %), dem Durchführen einer Neck Dissection (log-rank: $\chi^2 = 0,5$; $p = 83,0$ %), dem Auftreten von Komplikationen (log-rank: $\chi^2 = 0,7$; $p = 41,3$ %) oder dem Durchführen von rekonstruktiven Maßnahmen (log-rank: $\chi^2 = 1,6$; $p = 20,7$ %). Ein postoperativ bestimmter R0 Schnittrand zeigte eine längere mediane Überlebenszeit (6,1 Jahre 95 % CI [2,5; 9,7]) als ein R1 oder R2 Schnittrand (4,7 Jahre 95 % CI [2,6; 7,0]). Auch dieser Unterschied könnte rein zufällig aufgetreten sein (log-rank: $\chi^2 = 0,8$ $p = 37,1$ %).

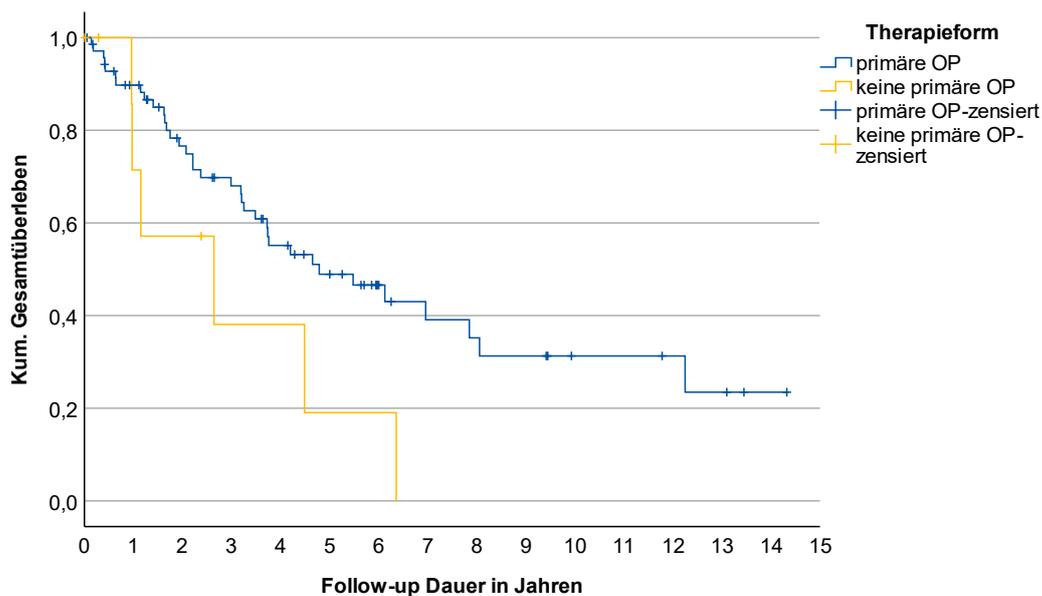


Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Therapieform

Von den 32 Patient*innen mit Rezidiv sind 24 (75,0 %) im Beobachtungszeitraum verstorben. Der mediane Abstand zwischen dem Auftreten des letzten Rezidivs und dem Tod lag bei 207,0 (IQR = 195,3) Tagen. Während der früheste Tod bereits 7 Tage nach Dokumentation des Rezidivs auftrat, war der letzte erst 6,6 Jahre später zu beobachten. Die mediane Überlebenszeit der Patient*innen mit Rezidiv lag bei 3,2 (95 % CI [1,8; 4,6]) Jahren und die der Patient*innen ohne Rezidiv bei 7,8 (95 % CI [5,3; 10,4]) Jahren. Dies stellte im log-rank Test einen signifikanten Unterschied im Überleben dar (log-rank: $\chi^2 = 5,1$; $p = 2,4$ %). Bei 8 Patient*innen wurde zwar ein Rezidiv, jedoch kein Tod dokumentiert. Das längste beobachtete Überleben lag dabei bei 9,8 Jahren nach Auftreten des Rezidivs.

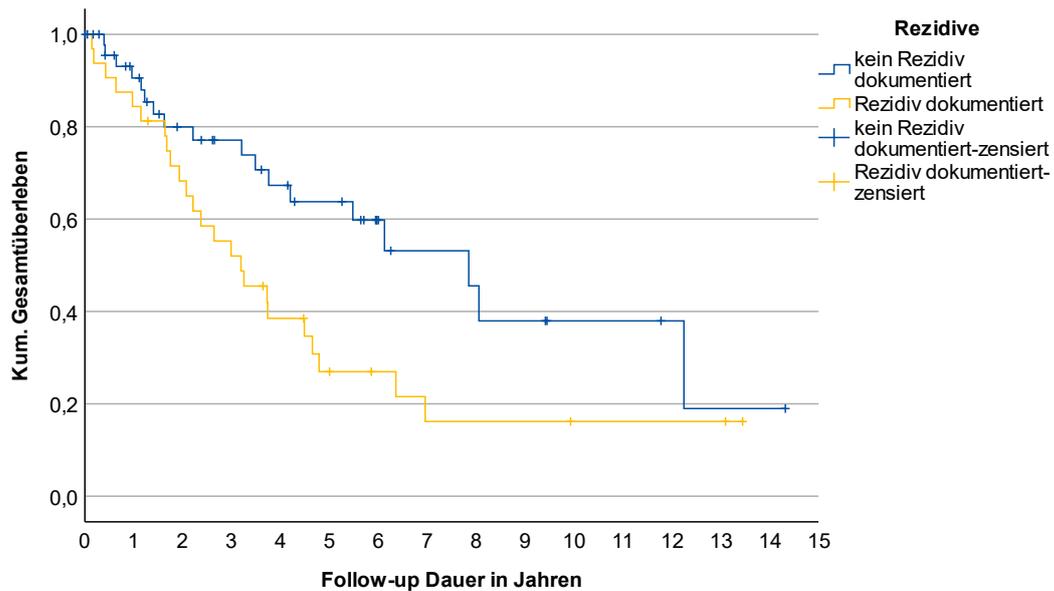


Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Rezidivereignisse

3.8.3 Multivariate Regression

Eine multivariate Cox-Regression wurde durchgeführt, um den Einfluss mehrerer Risikofaktoren zu untersuchen. Dabei wurden Orbitainfiltration, Schädelbasisinfiltration und ein Alter über 70 Jahren als Kovariaten ausgewählt. Das Ergebnis ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tab. 17: Ergebnisse der Cox-Regression

| Variable | Hazard Ratio | 95 % CI | Signifikanz |
|--------------------------|--------------|----------|-------------|
| Alter > 70 J. | 2,1 | 1,1; 4,0 | 2,0 % |
| Orbitainfiltration | 2,1 | 1,0; 4,1 | 5,5 % |
| Schädelbasisinfiltration | 2,0 | 1,1; 4,0 | 2,1 % |

3.9 Krankheitsfreies Überleben

Mithilfe der Daten zu den Rezidivereignissen wurde der Zeitraum des krankheitsfreien Überlebens berechnet. Dieser ist definiert als Zeitraum zwischen Start der Primärtherapie und Auftreten eines Rezidivs, eines Zweitkarzinoms oder des Todes jedweder Ursache. Auch hier wurden die palliativen Patient*innen ($n = 5$) von der Berechnung ausgeschlossen. Es lag ein medianer Nachbeobachtungszeitraum von 2,2 (IQR = 3,9) Jahren mit 50 dokumentierten Rezidiven und Sterbefällen vor. Der Schätzer der medianen krankheitsfreien Überlebenszeit betrug 2,1 (95 % CI [0,1; 4,1]) Jahre. Die krankheitsfreie 1-JÜR betrug $74,9 \pm 5,0$ %, die 3-JÜR $48,0 \pm 6,0$ % und die 5-JÜR $39,1 \pm 6,1$ %. Die Betrachtung des DFS ist insbesondere im Hinblick auf die Untersuchung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten interessant, deren Ziel neben der Überlebenszeitverlängerung auch die Unterdrückung der Tumorprogression ist. Eine Aufteilung des Kollektivs nach primär operierten Patient*innen ($n = 71$) und nicht operierten Patient*innen ($n = 9$) ergab einen Unterschied, der jedoch statistisch nicht signifikant war (log-rank: $\chi^2 = 2,0$; $p = 15,5$ %). Das mediane krankheitsfreie Überleben der Operierten war mit 3,2 (95 % CI [1,2; 5,1]) Jahren um gut 2 Jahre länger als das der nicht Operierten. Vergleicht man das krankheitsfreie Überleben der primär Operierten untereinander in Hinblick darauf, ob sie zusätzlich eine adjuvante Therapie erhalten hatten ($n = 48$) oder nicht ($n = 23$), so ergab sich ein längeres Überleben zugunsten der adjuvant behandelten Patient*innen (log-rank: $\chi^2 = 4,7$; $p = 3,1$ %).

Tab. 18: Krankheitsfreies Überleben im Überblick

| | | Anzahl | Kaplan-Meier-Schätzer | |
|--|---|--------|-----------------------|----------|
| | | | medianes DFS | 95 % CI |
| nach Intention | kurativ | 80 | 2,1 Jahre | 0,1; 4,1 |
| | palliativ | 5 | 0,4 Jahre | 0,2; 0,7 |
| | log-rank: $\chi^2 = 22,1$; $p < 0,1$ % | | | |
| <i>Die folgenden Berechnungen beziehen sich nur auf die kurativen Fälle (n = 80)</i> | | | | |
| Therapie- form | keine primäre Operation | 9 | 1,0 Jahre | ** |
| | primäre Operation | 71 | 3,2 Jahre | 1,2; 5,1 |
| | log-rank: $\chi^2 = 2,0$; $p = 15,5$ % | | | |

| | | | | |
|--------------------|---------------------------------------|----|-----------|-----------|
| Therapieform II | Operation (single) | 23 | 1,2 Jahre | 0,0; 2,4 |
| | Operation + adj. RT o. RCT | 48 | 3,8 Jahre | 0,7; 6,9 |
| | RCT (single) | 7 | 1,0 Jahre | ** |
| | RT (single) | 2 | 1,2 Jahre | ** |
| | log-rank: $\chi^2 = 7,1$; p = 6,8 % | | | |
| Adjuvante Therapie | Operation + adjuvante Therapie | 48 | 1,2 Jahre | 0,0; 2,4 |
| | Operation ohne adjuvante Therapie | 23 | 3,8 Jahre | 0,7; 6,9 |
| | fehlend (keine Operation) | 9 | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 4,7$; p = 3,1 % | | | |
| Radiotherapie | keine Radiotherapie | 23 | 1,2 Jahre | 0,0; 2,4 |
| | Radiotherapie | 57 | 3,5 Jahre | 0,0; 7,5 |
| | log-rank: $\chi^2 = 3,8$; p = 5,0 % | | | |
| Chemotherapie | keine Chemotherapie | 57 | 1,8 Jahre | 1,0; 2,6 |
| | Chemotherapie | 23 | 8,1 Jahre | 1,9; 14,3 |
| | log-rank: $\chi^2 = 3,4$; p = 6,6 % | | | |
| Operationszugang | endonasal | 23 | 1,4 Jahre | 0,3; 2,5 |
| | kombiniert endonasal/ offen | 48 | 3,8 Jahre | 0,0; 7,7 |
| | fehlend | 9 | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 2,9$; p = 8,9 % | | | |
| Neck Dissection | keine oder keine Operation | 53 | 2,1 Jahre | 0,0; 4,5 |
| | Neck Dissection | 27 | 3,2 Jahre | 0,0; 8,1 |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,6$; p = 46,0 % | | | |
| Schnitt- rand | R0 | 44 | 2,1 Jahre | 0,0; 4,7 |
| | R1 oder R2 | 24 | 4,2 Jahre | 1,4; 7,0 |
| | fehlend | 12 | | |
| | log-rank: $\chi^2 = 0,1$; p = 76,3 % | | | |

** konnte nicht berechnet werden, da die Gruppengröße zu klein war

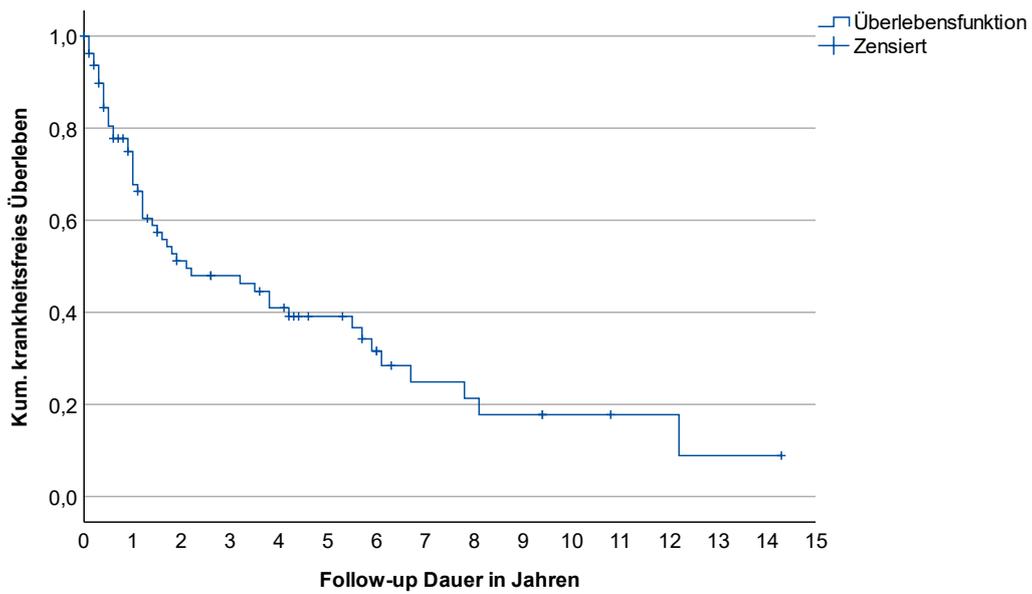


Abb. 28: Kaplan-Meier-Kurve: DFS aller Patient*innen

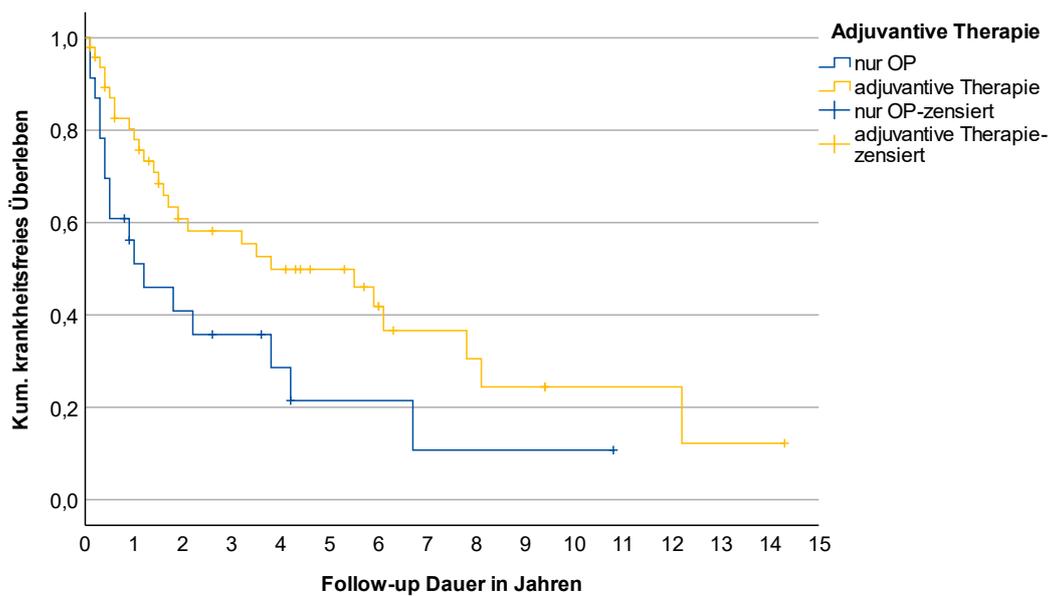


Abb. 29: Kaplan-Meier-Kurve: DFS der primär operierten Patient*innen mit und ohne adjuvante Therapie

4. Diskussion

4.1 Epidemiologie

In einem Zeitraum von 16 Jahren stellten sich 140 Patient*innen mit einem Malignom der Nasenhaupt- oder Nebenhöhlen zur therapeutischen Erstbehandlung am Universitätsklinikum Bonn vor. Diese Studie beschreibt die epithelialen Karzinome, die 60,7 % dieser Malignome ausmachten (n = 85). Das mediane Alter lag bei 66 Jahren, der Anteil männlicher Patienten überwog (n = 59; 69,4 %). Studien aus Europa zeigen eine ähnliche epidemiologische Verteilung. Eine Untersuchung am Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum ermittelte ein medianes Alter von 67 Jahren und einen Anteil männlicher Patienten in Höhe von 54 %. Der Anteil der epithelialen Malignome lag hier bei 63 % (Euteneuer et al., 2004). Eine Studie in Plymouth mit 30 sinunasalen Malignomen wies ein medianes Alter von 65,6 Jahren und einen Anteil von 63,3 % Männern auf (Mahalingappa und Khalil, 2014). Auch Berechnungen mit Daten der National Cancer Database (NCDB) in den USA durch Husain et al. (2019) führten mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren und 61,3 % männlichen Patienten zu ähnlichen epidemiologischen Ergebnissen. Bei Untersuchungen in Nigeria und dem Iran präsentierten sich die Patient*innen mit einem medianen Alter von unter 50 Jahren jünger, die Geschlechterverteilung war hingegen gleich (Ajiya et al., 2020; Danesh-Sani et al., 2016).

4.2 Symptomatik und Diagnostik

Es konnte gezeigt werden, dass die Symptome bei Erstvorstellung unspezifisch und vielseitig waren. Dabei kamen Schwellungen, Druckgefühl, Schmerzen, Nasenatmungsbehinderungen, Epistaxis sowie Rhinorrhoe am häufigsten vor. Durch die unspezifische Symptomatik waren unter den initialen Verdachtsdiagnosen nicht nur Tumoren (48,5 %), sondern auch Sinusitiden und Papillome. Dieses Problem wurde bereits beschrieben: „Die beklagten Beschwerden können eine gewöhnliche Rhinitis mit Rhinorrhoe und Druckgefühl und auch nasaler Obstruktion imitieren“ (Arens, 2016). Auch in anderen Erhebungen waren Probleme der Nasenatmung, Epistaxis und Schmerzen die am häufigsten genannten Symptome (Baier et al., 2005; Blanco et al., 2004; Klatt-Cromwell et al., 2018).

Einen besonderen Stellenwert hatte in der hier vorliegenden Erhebung die Untersuchung von orbitalen Symptomen. Es wurde herausgearbeitet, dass orbitale Symptome ein Warnsignal für eine Orbitainfiltration waren. Auch wenn in 58 % eine orbitale Beteiligung ohne spezifische Symptomatik abgelaufen ist, ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Als orbitale Symptome wurden Visusverlust, Diplopie, En- und Exophthalmus zusammengefasst. Andere Studien berichten darüber hinaus von Chemosis und Epiphora (Castelnuovo et al., 2021; Turri-Zanoni et al., 2019). Auch in anderen Erhebungen kamen Orbitale Symptome auch nur in 50 bis 66 % der Fälle vor (Li et al., 2020; Neel et al., 2017).

In der Diagnostik nahmen neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung das Schädel CT (bei 86,4 %; n = 70) und Schädel MRT (48,1 %; n = 45) den höchsten Stellenwert ein. Eine PET-Untersuchung wurde selten durchgeführt (6,2 %, n = 5). Eine aktuelle Studie von Salfrant et al. (2021) weist darauf hin, dass auch mit MRT und CT Bildern eine Invasion der Orbita und Dura nicht immer gut einschätzbar ist, der positiv prädiktive Wert teilweise bei nur knapp 50 % ist und das lokale Wachstum in 28 % über- und in 8 % unterschätzt wird. Auch andere Autor*innen betonen die Wichtigkeit weiterer Diagnostik wie Biopsien, intraoperative Schnellschnitte und endoskopische Sichtung, da die Voraufnahmen nicht immer hinreichend sind und die Tumorentität nur selten in der Bildgebung allein bestimmbar ist (Arosio et al., 2022; Farina et al., 2021).

Diese Studie untersuchte erstmals die Bedeutung des interdisziplinären Tumorboards für sinunasale Malignome am Universitätsklinikum Bonn. Es konnte dabei gezeigt werden, dass seit 2015 alle Patient*innen im Tumorboard besprochen wurden und das erste Tumorboard im Juni 2010 stattfand. Eine Umfrage des Universitätsklinikums Freiburg aus dem Jahr 2019 zeigte, dass 94,3 % der Unikliniken und 68,4 % aller HNO Kliniken ein Tumorboard nutzten (Hildenbrand et al., 2020). Auch international wurde die Wichtigkeit einer solchen Besprechung betont und gefordert, während einer Pandemie wie der COVID-19 Pandemie dieses nicht auszusetzen (Castelnuovo et al., 2021; Turri-Zanoni et al., 2020).

4.3 Ätiologie

Die Berufsanamnese zeigte hauptsächlich bei männlichen Patienten eine mögliche, vorangegangene berufliche Risikoexposition. Es wurde bei fast allen Patient*innen mit

Adenokarzinomen von einem Kontakt mit Holzstaub berichtet. Auch bei anderen Tumoren konnte eine mögliche Exposition mit Holz, ionisierender Strahlung oder Industriestäuben erfragt werden. Eine Untersuchung des Universitätsklinikums Würzburg konnte bei 30 % der Malignome ein mögliches berufliches Risiko feststellen und brachte vorwiegend Holzstaubexposition mit dem Auftreten von Adenokarzinomen sowie Industriestäube mit Plattenepithelkarzinomen in Verbindung (Baier et al., 2005). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der hier durchgeführten Erhebung, auch wenn der Anteil an Patient*innen mit Risikoexposition mit 47,8 % (n = 22, bei 46 Angaben) im Bonner Kollektiv höher war. Die Interpretation der Ergebnisse ist jedoch nur begrenzt möglich, da bei vielen Patient*innen (n = 39, 45,9 %) keine Angabe zum Beruf gemacht wurde. Außerdem kann ein wirklicher Kontakt mit kanzerogenen Stoffen auch bei positiver Berufsanamnese nicht eindeutig bewiesen werden. So ist es zwar möglich, dass eine Patientin mit dem Beruf der Krankenpflegerin gehäuftem Kontakt zu ionisierender Strahlung hatte, aber nicht zwangsläufig. Eine verbesserte Erfassung der Berufsanamnese mit gezielter Erfragung von Kontakt zu kanzerogenen Stoffen wäre wünschenswert. Auch eine Exposition mit kanzerogenen Stoffen in der Freizeit (z. B. hobbymäßiger Holzbau) sollte genauer erfasst werden.

Die Erhebungen zum Nikotinkonsum waren unvollständig und nicht ausreichend durch die Angabe von Packungsjahren quantifiziert. Es konnte festgestellt werden, dass vor allem die männlichen Patienten rauchten. Eine Betrachtung des Gesamtüberlebens erweckte den Eindruck, dass Raucher*innen im Schnitt 2,7 Jahre länger lebten. Dies steht im Widerspruch zu anderen Studien und ist durch die geringe Fallzahl nur sehr begrenzt aussagekräftig (Wang et al., 2020). Die Tatsache, dass Raucher*innen jünger erkrankten und Tumoren mit weniger Orbitainfiltration aufwiesen, kann entscheidend als Konfundierung die Überlebenszeitanalyse beeinflusst haben.

Auch die Angaben zum Alkoholkonsum waren wenig konkret, so dass eine Quantifizierung nicht sinnvoll erschien. Eine Studie in Washington konnte bei 32 von 47 Patient*innen mit sinusalen Malignomen einen Alkoholkonsum feststellen, der jedoch ebenfalls nicht weiter quantifiziert wurde (Blanco et al., 2004). Auch wenn die kanzerogene Wirkung von Alkohol und Tabak nachgewiesen werden konnte, spielt sie wohl bei der Entstehung von sinusalen Karzinomen eine eher untergeordnete Rolle (Boffetta und Hashibe, 2006; Llorente et al., 2014; Lopez et al., 2022; Lund et al., 2010).

Ein Nachweis einer HPV- oder EBV-Infektion konnte nur in je einem Fall erbracht werden. Es wurde bei weniger als einem Drittel der Tumoren auf eine HPV-Infektion getestet. Somit war der Anteil der HPV-positiven Plattenepithelkarzinome niedriger als in Vergleichsstudien, welche Raten um 4–30 % beschrieben (Alos et al., 2009; Baraban et al., 2020; Cohen et al., 2020). Insgesamt wird die tatsächliche Prävalenz und Bedeutung für die Patient*innen noch diskutiert. Ein Standard für den flächendeckenden Nachweis von HPV bei sinunasalen Malignomen konnte sich noch nicht durchsetzen (Agaimy et al., 2018b; Bishop et al., 2013; Lund et al., 2010). Aufgrund des sehr geringen Anteils an HPV-assoziierten Karzinomen, konnten diese im Gegensatz zu anderen Studien nicht in Korrelation zur Überlebenszeit gesetzt werden (Alos et al., 2009). Eine EBV-Infektion kam nur bei einem lymphoepithelialen Karzinom vor und wurde, wie auch in anderen Studien, nicht mit anderen Entitäten in Verbindung gebracht (Bishop et al., 2017c; Cardesa et al., 2009). Ein invertiertes Papillom wurde bei vier Plattenepithelkarzinomen gefunden. Das entspricht einem relativen Anteil von 4,7 % und ist damit leicht unterhalb der in der Literatur geläufigen Angaben von 11 bis 25 % (Lobo et al., 2017; Ridder et al., 2008).

4.4 Überlebenszeitanalysen und Nachsorge

Für die Beobachtung des Gesamtüberlebens konnte eine mediane Beobachtungszeit von 2,6 Jahren betrachtet werden. Das mediane Gesamtüberleben lag für alle Patient*innen bei 4,2 Jahren und die 1-, 3- und 5-JÜR retrospektiv bei 83,6 %, 62,1 % bzw. 43,8 %. Bei 37,6 % der Patient*innen wurde ein Rezidiv dokumentiert. Mithilfe der Rezidivereignisse wurde auch das krankheitsfreie Überleben berechnet. Es lag median bei 2,1 Jahren, die krankheitsfreien Überlebensraten für 1,3 und 5 Jahre bei 74,9 %; 48,0 % und 39,1 %. Euteneuer et al. (2004) beobachteten alle Malignome der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen und berechneten bei einer medianen Beobachtungszeit von 2,9 Jahren eine mediane Überlebenszeit von 1,8 Jahren und eine 1-JÜR von 75 %. Bei 51 % der Patient*innen wurde ein lokales Rezidiv beschrieben. Dulguerov et al. (2001), die ebenfalls nur die epithelialen Malignome untersuchten, erhoben bei einer medianen Nachbeobachtung von 6 Jahren eine 5-JÜR von 60,0 % und eine Rezidivrate von 52 %. Bockmühl et al. (2005) beschrieben eine mittlere Beobachtungszeit von 5,4 Jahre und eine 5-JÜR von 66,4 % für alle Malignome der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen. Die Rezidivrate der Karzinome lag bei 32,8 %. Insgesamt ist das Überleben der Patient*innen mit Karzinomen der

Nasenhaupt- und Nebenhöhlen schlecht. Rezidive sind häufig und die 5-JÜR bewegt sich um 50 %. Im Folgenden werden die Rezidiv- und Überlebenszeitanalysen in Verbindung zu den Tumorentitäten, der Lokalisation, der Ausbreitung und dem Therapieregime gesetzt.

4.5 Tumorentitäten

Mehr als die Hälfte aller histologischen Diagnosen waren Plattenepithelkarzinome (n = 49, 57,6 %). Danach folgten SNUC (n = 13, 15,3 %), Adenokarzinome (n = 12, 14,1 %) und adenoid-zystische Karzinome (n = 6; 7,1 %). Selten kamen neuroendokrine (n = 2, 2,4 %), myoepitheliale (n = 2; 2,4 %) und lymphoepitheliale Karzinome (n = 1, 1,2 %) vor. Im deutschlandweiten Vergleich unterscheidet sich diese Verteilung nicht wesentlich von bisherigen Beobachtungen (Euteneuer et al., 2004; Bockmühl et al., 2005; Becker et al., 2018). Auch weltweit präsentiert sich das Plattenepithelkarzinom als größte Gruppe, die Prävalenzen der Adenokarzinome und adenoid-zystischen Karzinome schwanken jedoch. So treten in europäischen Ländern vermehrt Adenokarzinome auf, während die meisten Autor*innen global mehr adenoid-zystische Karzinome als Adenokarzinome identifiziert haben (Danesh-Sani et al., 2016; Lund et al., 2010; Rampinelli et al., 2018). Eine Sonderstellung nimmt die Beschreibung des SNUC ein. Durch fehlende molekulardiagnostische und pathologische Nachweismethoden bildeten sie zunächst eine sehr heterogene Gruppe an Malignomen. Erst in letzter Zeit konnten einzelne eigenständige Tumorentitäten benannt und aus dieser Gruppe herausgelöst werden (Franchi, 2016; Lopez et al., 2022). Diese Neubewertung fand jedoch noch nicht überall Einzug und erschwert einen Vergleich über die letzten Jahrzehnte und zwischen verschiedenen Kliniken (Agaimy et al., 2020; Virk et al., 2020). Auch andere Tumorentitäten wurden in den vergangenen Jahren weiter differenziert oder neu beschrieben. So ist eine Unterteilung in intestinale und nicht intestinale Adenokarzinome heutzutage üblich, da Studien eine unterschiedliche Prognose zeigen konnten (Bignami et al., 2018). Die nicht intestinalen Adenokarzinome sind jedoch weiterhin eine sehr heterogene Gruppe und wie das SNUC ein „wastebasket“ (Agaimy et al., 2020; Bell et al., 2020).

Tab. 19: Tumorentitäten im Vergleich mit anderen Autor*innen

| Autor*in | Stöcker | Euteneuer et al. (2004) | Cardesa et al. (2009) | Danesh-Sani et al. (2016) | Dulguerov et al. (2001) |
|--|------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Ort der Untersuchung | Bonn (DE) | Bochum (DE) | Barcelona (ES) | Mashad (IR) | Los-Angeles (US) & Geneva (CH) |
| alle Malignome | n = 140 | n = 46 | n = 200 | n = 111 | k.A. |
| epitheliale Malignome | 60,7 % n = 85 | 63,0 % n = 29 | 71,0 % n = 142 | 82,9 % n = 92 | n = 220 |
| <i>Die nachfolgend relativen Häufigkeiten beziehen sich nur auf die epithelialen Tumoren</i> | | | | | |
| Plattenepithelkarzinome | 57,6 % n = 49 | 62,1 % n = 18 | 52,8 % n = 75 | 52,2 % n = 48 | 57,3 % n = 126 |
| SNUC | 15,3 % n = 13 | 6,9 % n = 2 | 18,3 % n = 24 | k.A. | 13,6 % n = 30 |
| Adenokarzinome | 14,1 % n = 12 | 24,1 % n = 7 | 16,9 % n = 11 | 19,6 % n = 18 | 11,4 % n = 25 |
| Adenoid-zystische Karzinome | 7,1 % n = 6 | 6,9 % n = 2 | 7,7 % n = 11 | 22,8 % n = 21 | 15,9 % n = 35 |
| Sonstige | 5,9 % n = 5 | k.A. | 4,2 % n = 6 | 5,4 % n = 5 | 1,8 % n = 4 |

Bei der Untersuchung des Gesamtüberlebens der verschiedenen Tumorentitäten fiel auf, dass vor allem Plattenepithelkarzinome und SNUC ein kürzeres Überleben hatten. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Tumorentitäten und dem Auftreten von Rezidiven hergestellt werden, dies gelang auch anderen Autor*innen nicht (Dulguerov et al., 2001).

Die Plattenepithelkarzinome wiesen eine 5-JÜR von 43,6 % auf. Untersuchungen am Klinikum Fulda (Bockmühl et al., 2005) und am Universitätsklinikum Würzburg (Baier et al., 2005) berechneten eine 5-JÜR von 53,3 % bzw. 50 %. Eine Untersuchung am Gustave Roussy Cancer Campus in Villejuif (FR) zeigte eine 5-JÜR von 58,1 % (Paré et al., 2017). Eine Studie mit 98 Fällen aus Tianjin (CN) wies mit 31,0 % eine deutlich

geringere 5-JÜR auf (Wang et al., 2020). Größere Metaanalysen und Datenbankuntersuchungen sprechen für eine durchschnittliche 5-JÜR von ca. 50 % (Al-Qurayshi et al., 2020; Beitler et al., 2016; Desai et al., 2017; Farina et al., 2021). Somit ist die Prognose der Plattenepithelkarzinome insgesamt schlecht.

Adenokarzinome hatten in dieser Untersuchung eine 5-JÜR von 50,9 % und ein medianes Überleben von 6,1 Jahren. Diese Ergebnisse stimmen mit denen einer großen Untersuchung der NCDB mit 1288 Patient*innen überein. Dort wurde eine 5-JÜR von 54 % und ein medianes Überleben von 8,2 Jahren berechnet (Shay et al., 2020).

Im Bonner Kollektiv wurde in nur fünf Fällen (41,7 % der Adenokarzinome) eine genaue Typisierung durchgeführt und es konnten deswegen Adenokarzinome vom intestinalen und nicht intestinalen Typ nicht differenziert voneinander betrachtet werden.

Adenoid-zystische Karzinome hatten in dieser Erhebung mit einer 5-JÜR von 80,0 % eine bessere Prognose als Adenokarzinome. Dieses Ergebnis war höher als in einer Arbeit am MD Anderson Cancer Center in Texas (US), wo die 5-JÜR bei 67 % lag (Mays et al., 2018). Eine Untersuchung der NCDB mit 793 adenoid-zystischen Karzinomen berechnete ebenfalls mit 61 % eine niedrigere 5-JÜR (Trope et al., 2019).

Das kürzeste Überleben zeigten in dieser Untersuchung die SNUC, die eine 5-JÜR von 33,9 % und ein medianes Überleben von 3,3 Jahren aufwiesen. Auch wenn eine kleine Studie aus Massachusetts und Boston (US) eine höhere 5-JÜR mit 45,2 % zeigte, verdeutlichen Untersuchungen in großen Datenbanken das schlechte Überleben der SNUC (Gray et al., 2015). Chambers et al. (2015) berechneten bei insgesamt 318 Patient*innen ein medianes Überleben von 1,8 Jahren und eine 5-JÜR von 35 %.

Als sonstige Karzinome wurden neuroendokrine, myoepitheliale und lymphoepitheliale Karzinome zusammengefasst. Allesamt waren selten und zeigten ein medianes Überleben von 4,2 Jahren und eine 5-JÜR von 33,3 %. In der Literatur ist die 5-JÜR mit 50 und 65 % höher angegeben (Abdelmeguid et al., 2020a; Cardesa et al., 2009; Farina et al., 2021).

4.6 Lokalisation, Wachstum und Klassifikation

Die meisten Autor*innen klassifizierten die Tumoren nach der TNM-Klassifikation der UICC (Wittekind, 2016). Seltener kamen ergänzende Stadien wie das Kadish-System vor, welches eigentlich für Ästhesioneuroblastome entwickelt wurde (Kadish et al., 1976; Musy

et al., 2002). Für eine Invasion der Orbita gab es mehrere Klassifikationen, unter anderem die nach Iannetti et al. (2005) oder nach Welkoborsky (2016), die auf Grundlage von Maroldi et al. (1996) entstanden ist und auch hier verwendet wurde.

Es konnte gezeigt werden, dass die Tumoren bei Erstdiagnose in der Regel bereits fortgeschrittene Stadien hatten. So präsentierten sich die meisten Tumoren (38,8 %, n = 33) im T4 Stadium bzw. im Stadium IV (40,0 %, n = 34) nach UICC. Dabei hatten alle SNUC ein Stadium III (23,1 %, n = 3) oder IV (78,0 %, n = 10). Ein lokaler Lymphknotenbefall und Fernmetastasen bei Erstdiagnose waren selten. So wurde bei vier Patient*innen (4,7 %) ein N1-, bei weiteren vier (4,7 %) ein N2-Status und nur bei einem Patienten (1,2 %) eine Fernmetastase (M1) diagnostiziert. Das Tumorstadium und der T-Status hatten in dieser Studie keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Tumoren im Stadium I bis III ein medianes Überleben von 6,1 Jahren und im Stadium IV von nur 3,7 Jahren aufwiesen (log-rank: $\chi^2 = 3,7$; p = 5,5 %).

Diese Beschreibungen der TNM-Klassifikation decken sich mit anderen Untersuchungen. So berichten Dulguerov et al. (2001) von einer Verteilung mit 11,4 % T1; 23,2 % T2; 23,6 % T3 und 41,8 % T4 Tumoren. In der hiesigen Erhebung waren es 11,8 % T1; 18,8 % T2; 30,6 % T3 und 38,8 % T4 Tumoren. Nur 5 von 220 Patient*innen hatten bei Dulguerov et al. (2001) einen N1- oder N2-Status (2,3 %) und 4 Patient*innen (1,8 %) eine Fernmetastase. Diese Ergebnisse werden auch durch eine Untersuchung der NCDB untermauert, in der 7,6 % der Fälle mit N1 oder N2 und 1,8 % mit einem M1-Status registriert waren (Husain et al., 2019).

Auch wenn in der hier vorliegenden Studie kein deutlicher Unterschied im Überleben, differenziert nach T-Stadium, gezeigt werden konnte, weisen Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl darauf hin (Robin et al., 2017). In vorherigen Studien wurde eine schlechte Abgrenzbarkeit im Überleben zwischen T2 und T3 Tumoren bemängelt, was auch in dieser Untersuchung ein Problem darstellte (Dulguerov et al., 2001).

Die Tumorstadien präsentierten sich im hiesigen Kollektiv mit 9,4 % Stadium I; 18,8 % Stadium II; 31,8 % Stadium III und 40,0 % Stadium IV. Eine genauere Differenzierung der Überlebenszeitanalyse konnte mit dieser Einteilung nicht erreicht werden. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die meisten Patient*innen mit einem

fortgeschrittenen T-Stadium, aber meist ohne Lymphknoten- oder Fernmetastase vorstellig wurden.

Der vermutete Ursprung der Karzinome war größtenteils die Nasenhaupthöhle (39,5 %, n = 32) oder der Sinus maxillaris (39,5 %, n = 32). Seltener waren die Cellulae ethmoidales (16,0 %; n = 13) und der Sinus sphenoidalis (4,9 %, n = 4) Ursprungsorte. Dies unterschied sich nicht wesentlich von anderen Untersuchungen, wo ebenfalls die Nasenhaupthöhle und der Sinus maxillaris im Vordergrund standen (Dulguerov et al., 2001; Euteneuer et al., 2004). Viele Tumoren zeigten bereits bei Erstdiagnose ein invasives Wachstum. Während die meisten Tumoren in die Nasenhaupthöhlen (70,6 %, n = 60), die Sinus maxillares (56,5 %, n = 48) und die Cellulae ethmoidales (54,1 %, n = 46) einwuchsen, waren auch die Orbita in 37,6 % (n = 32) und das Gehirn oder die Schädelbasis befallen in 27,1 % (n = 23) der Fälle invasiv befallen.

Das Gesamtüberleben unterschied sich in Abhängigkeit der primären Tumorlokalisation (log-rank: $p = 4,4$ %). Vor allem ein Ursprung im Sinus sphenoidalis (medianes Überleben: 1,2 J.; 5-JÜR: 0 %) war mit einem kürzeren und in den Nasenhaupthöhlen (medianes Überleben: 6,4 J.; 5-JÜR: 51,8 %) mit einem längeren Überleben assoziiert. Dass Patient*innen mit Karzinomen der Nasennebenhöhlen meist früher versterben, begründen andere Autor*innen mit der engen Lagebeziehung zu kritischen Strukturen wie Orbita und Schädelbasis und einem meist späteren Auftreten von Symptomen im Vergleich zur Nasenhaupthöhle (Farina et al., 2021; Trope et al., 2019). Auch in dieser Erhebung hatten Karzinome der Nasennebenhöhlen ein höheres Risiko für eine Orbitainfiltration und ein höheres T-Stadium.

Einen besonderen Stellenwert hatte die Untersuchung der Orbitainfiltration. Es konnte eine homogene Verteilung im Grad I bis IV nach Welkoborsky (2016) gezeigt werden. Insgesamt wiesen 37,6 % (n = 32) der Tumoren eine orbitale Beteiligung auf. Das Überleben der Karzinome mit Orbitainfiltration war deutlich schlechter als derjenigen ohne solche (log-rank: $p = 0,6$ %). Die mediane Überlebenszeit lag bei 3,0 Jahren, die 5-JÜR bei 22,6 % und somit 3,4 Jahre bzw. 37,6 % unter dem der Patient*innen ohne eine solche Beteiligung. Bei einer Einteilung der Orbitainfiltration nach Welkoborsky (2016) wurde keine bessere Differenzierung der Überlebenszeitanalysen erzielt.

Danesh-Sani et al. (2016) beobachteten eine Invasion bei 55,9 % (n = 62) der Malignome. Auch bei Nazar et al. (2004) verringerte sich die 5-JÜR bei einer Orbitainfiltration um 32 %

auf nur noch 17 %. Sie stellten fest, dass eine Exenteratio orbitae keine Verbesserung im Überleben schaffte. Eine Kölner Arbeitsgruppe unter Safi et al. (2017) sah hingegen bei fortgeschrittener Invasion eine Exenteratio orbitae, unter Abwägung der Lebensqualität, indiziert. Generell ist festzuhalten, dass eine tiefe Orbitainvasion, insbesondere des Orbita Apex, eine ausgesprochen schlechte Prognose hat. Castelnovo et al. (2021) berechneten eine 5-JÜR von 0 %.

Eine besondere Betrachtung fanden auch die 23 (27,1 %) Karzinome, die in Richtung Gehirnstrukturen wuchsen. Eine andere Studie mit 68 Plattenepithelkarzinomen beschrieb bei 10,3 % eine Infiltration der Schädelbasis, eine weitere mit 160 adenoid-zystischen Karzinomen bei 35 % (Paré et al., 2017; Mays et al., 2018). Beim SNUC war die Invasion noch häufiger und bei mehr als 50 % der Tumoren beobachtet worden (Abdelmeguid et al., 2019; Desai et al., 2017; Musy et al., 2002). In der hiesigen Untersuchung zeigten 69,2 % der SNUC, 14,3 % der Plattenepithelkarzinome, 33,3 % der Adenokarzinome, 33,3 % der adenoid-zystischen Karzinome und 20 % der sonstigen Karzinome ein solch invasives Wachstum. Somit konnte gezeigt werden, dass besonders SNUC eine Neigung zu einer Invasion der Schädelbasis hatten. Ein Wachstum Richtung Schädelbasis beeinflusste das Überleben deutlich (log-rank: $p = 1,7 \%$). Das mediane Gesamtüberleben verkürzte sich von 5,5 auf 1,9 Jahren und die 5-JÜR von 52,6 % auf 22,7 %. Somit präsentierte sich neben der Orbitainfiltration auch das Vorliegen einer Schädelbasisinfiltration als wichtiger Prognosefaktor. Daher wurde die Infiltration der Schädelbasis in drei Grade differenziert. Diese Unterteilung wurde in der Tab. 6 dargestellt und ermöglichte eine weitere Unterteilung des Gesamtüberlebens. Die Ergebnisse widersprechen Hosemann (2021), der beschreibt: „eine umschriebene Infiltration der Dura verschlechtert die Prognose nicht – wohl aber eine Infiltration von Hirn“. Die Unterscheidung der Schädelbasisinfiltration in Grad I bis III konnte hingegen zeigen, dass bereits eine Knochenarrosion die Prognose deutlich verschlechtert. Ganly et al. (2005) konnte bereits zeigen, dass die intrakranielle Ausbreitung ein unabhängiger Prognosefaktor ist. Die in dieser Untersuchung durchgeführte multivariate Cox-Regression konnte sowohl eine Orbita- als auch eine Schädelbasisinfiltration als unabhängige Prognosefaktoren bestätigen. Salfrant et al. (2021) zeigten jedoch, dass die Bildgebung alleine nicht immer zuverlässig das Vorliegen und die Ausdehnung einer Infiltration der Orbita oder Schädelbasis zeigten. Dementsprechend sollte auch eine

Klassifikation der Orbita- oder Schädelbasisinfiltration nicht alleine auf der Bildgebung beruhen.

4.7 Therapie

Von den 85 anfänglich eingeschlossenen Patient*innen wurden 80 primär kurativ behandelt. Die palliativen Patient*innen wurden meist primär palliativ bestrahlt oder erhielten eine Radiochemotherapie. Ihre Tumoren hatten allesamt ein Stadium IV nach TNM und das mediane Überleben lag bei 0,4 Jahren (95 % CI [0,1; 0,7]). Die palliativ behandelten Patient*innen waren älter als die kurativ behandelten.

4.7.1 Chirurgische Therapie

Die primäre Operation nahm in 88,8 % (n = 71) die Hauptsäule der Therapie ein und fand bei 32,4 % rein endoskopisch und bei 67,6 % kombiniert offen und endoskopisch statt. Als offene Zugangswege wurden vor allem das Midfacial Degloving und transfaziale Zugänge gewählt. Eine deutliche Zunahme der endoskopischen Operationen konnte in den vergangenen Jahren gezeigt werden und im Jahresbereich von 2017 bis 2020 wurden erstmals mehr Patient*innen rein endoskopisch, als kombiniert endoskopisch/ offen versorgt. Das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben unterschieden sich nicht deutlich durch den gewählten Zugangsweg. Eine Untersuchung der NCBD konnte zeigen, dass im Jahr 2010 bis 2015 bei Plattenepithelkarzinomen ebenfalls ca. ein Drittel (28,1 %) rein endoskopisch operiert wurde. Auch dort wurde kein Unterschied in der 5-JÜR abhängig vom Zugangsweg festgestellt (Husain et al., 2019). Abdelmeguid et al. (2020b) beschrieben sogar 70 % rein endoskopische Operationen, wobei sich auch hier das Überleben abhängig vom Zugangsweg nicht signifikant unterschied. Ältere Untersuchungen bis zum Jahr 2015 erfassten einen kleineren Anteil von 12,2 bzw. 23 % endoskopischer Operationen (Al-Qurayshi et al., 2020; Mays et al., 2018). Dies dokumentiert eine Zunahme der endoskopischen Operationen bei der Tumorversorgung der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen in den letzten Jahrzehnten.

Chow et al. (2022) konnte zeigen, dass bei endoskopischen Operationen die postoperative Lebensqualität höher war. Insgesamt ist eine deutliche Zunahme der rein endoskopisch durchgeführten Operationen der Malignome der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen mit gleichwertiger Überlebensprognose festzustellen (Klatt-Cromwell et al.,

2018; Lund et al., 2010). Die Möglichkeiten der endoskopischen Chirurgie sind jedoch limitiert. Ein invasives Wachstum in tief liegende Kompartimente, die Orbita, vorrangig in den Orbita Apex, die Schädelbasis und das Gehirn erfordern eine offene Resektion (Abdelmeguid et al., 2020b; Bockmühl et al., 2005). Auch in der hiesigen Untersuchung wurden 87,0 % (n = 20) der Tumoren mit Orbitainfiltration kombiniert offen/endoskopisch operiert.

Euteneuer et al. (2004) beschrieben bei 75 % der T1 und T2 Tumoren rein endoskopische Operationen, die immer mit einem R0-Status einhergingen. In der hier vorliegenden Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen Schnittrand und Operationszugang hergestellt werden. Insgesamt hatten 64,7 % (n = 44) eine R0 Resektion und vor allem Tumoren der Stadien IV, SNUC und adenoid-zystische Karzinome einen R1- oder R2-Status. Eine Auswirkung auf das Gesamtüberleben oder das krankheitsfreie Überleben konnte nicht gezeigt werden. So hatten R0 Tumoren zwar mit 6,4 Jahren ein längeres medianes Überleben als R1 oder R2 Tumoren (4,7 Jahre), der Unterschied erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant (log-rank: p = 37,1 %). Diese Beobachtung teilen auch andere, meist kleinere Studien (Mays et al., 2018). Im Gegensatz dazu stehen jedoch die meisten größeren Studien, die ein längeres Gesamtüberleben bei negativem Schnittrand „R0“ zeigen konnten und den R-Status als wichtigen Prognosefaktor führen (Ferrari et al., 2021; Jafari et al., 2019; Shay et al., 2020). Insgesamt wurde der Anteil an tumorfreien Schnitträndern bei operierten Plattenepithelkarzinomen in vergleichbaren Studien mit 76,9 % (Al-Qurayshi et al., 2020) bzw. 70,3 % (Giesen, 2012) angegeben. Dieser Wert war dabei leicht über dem der hiesigen Studie, wo er für Plattenepithelkarzinome bei 64,7 % (n = 44) lag. Dass positive Schnittränder bei SNUC und adenoid-zystischen Karzinomen häufiger waren, teilen auch andere Autor*innen (Trope et al., 2019; Chambers et al., 2015).

Eine besondere Stellung in der hiesigen Untersuchung nahm das operative Management von Tumoren mit Orbitainfiltration ein. Eine Exenteratio orbitae wurde nur bei 2,4 % (n = 2) der Patient*innen durchgeführt. Auch andere Studien stellten einen Rückgang der Exenteratio orbitae zugunsten einer höheren Lebensqualität fest (Neel et al., 2017). Castelnovo et al. (2021) zeigten, dass es noch keine Goldstandard-Behandlung von Karzinomen mit Orbitainfiltration gibt. Sie entwickelten eine Therapiestrategie, bei der high-grade Karzinome initial mit einer Chemotherapie behandelt werden. Bei „non-

respondern“ und low-grade Karzinomen wird je nach Invasionsart eine erhaltene, nicht erhaltene oder palliative Therapie angestrebt (Castelnuovo et al., 2021). Es ist jedoch schwierig, den Grad der Orbitainfiltration in der Bildgebung abzuschätzen und auch in der hiesigen Erhebung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Invasionsgrad und Prognose der Karzinome (Salfrant et al., 2021). Letztlich bleibt das therapeutische Vorgehen bei einer Orbitainfiltration aus Sicht der vorliegenden Studie eine Einzelfallentscheidung.

Eine Entfernung der regionären Lymphknoten mittels Neck Dissection wurde bei 38,0 % (n = 27) der 71 Operationen durchgeführt. Eine Neck Dissection hatte weder Einfluss auf das Gesamtüberleben (log-rank: p = 83,0 %), noch auf das krankheitsfreie Überleben (log-rank: p = 46,0 %). Dieser Wert deckt sich mit einer Untersuchung der NCDB, wo 22,4 % der Patient*innen eine Neck Dissection erhielten (Al-Qurayshi et al., 2020). Eine elektive Neck Dissection wird vor allem bei SNUC diskutiert, da sie das Risiko für ein Rezidiv bei dieser Entität um bis zu 80 % senken soll (Abdelmeguid et al., 2019; Faisal et al., 2020). Dies konnte in dieser Studie, auch aufgrund der geringen Fallzahl der SNUC, nicht bestätigt werden.

In dieser Erhebung wurden auch die rekonstruktiven Maßnahmen der chirurgischen Tumorversorgung untersucht. Bei 46,5 % (n = 33) der primär operierten Patient*innen wurden rekonstruktive Maßnahmen ergriffen. Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Ergreifen von rekonstruktiven Maßnahmen, jedoch keine Abhängigkeit von der Tumorentität, hergestellt werden. Die meisten Rekonstruktionen (89,5 %, n = 17) fanden kombiniert offen/ endoskopisch statt. Die Rekonstruktion hatte keine Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Pickhard et al. (2012) empfehlen ein mehrstufiges Therapievorgehen, bei der die definitive Rekonstruktion erst zwölf Monate nach Abschluss der Therapie erfolgte, um eine bessere Tumorkontrolle zu erreichen. Auch dort standen lokale Schwenklappen, Spalthäute und Epithesen Versorgungen im Vordergrund. Andere Autor*innen bevorzugen eine Sofortdeckung zur Steigerung der Lebensqualität, da eine Nachsorge auch durch Bildgebung erreicht werden könne (Hausamen, 2000; Hosemann, 2021).

Komplikationen, die während oder nach den Operationen auftraten, wurden ebenfalls dokumentiert und untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die perioperative Sterblichkeit bei 0 % und Komplikationsrate bei 28,2 % (n = 20) lag. Komplikationen traten

lediglich bei Tumoren der Stadien III und IV auf. Bei Baier et al. (2005) lag die perioperative Letalität ebenfalls bei 0 % und die Komplikationsrate bei 7 %. Ganly et al. (2005) berechneten bei einer großen Fallzahl ($n = 334$) eine Komplikationsrate von 33 %, wobei sie diese in vier Gruppen einteilten: Komplikationen der Wundheilung, des zentralen Nervensystems, der Orbita und systemische Komplikationen. Sie stellten dabei fest, dass Wundkomplikationen (14 %) und Komplikationen des zentralen Nervensystems (12 %) am häufigsten vorkamen. Beswick et al. (2021) stellten einen Zusammenhang mit dem Zugangsweg auf und gaben eine Komplikationsrate von 13,3 % bei endonasalen und 22,7 % bei kombiniert offen/ endonasalen Zugängen an. In der hiesigen Erhebung ist auch ein Zusammenhang festgestellt worden. Die Komplikationsrate der offenen Operationen lag bei 35,4 %, die der endonasalen Operationen bei 13,0 % (Chi-Quadrat: $p = 5,0$ %). Husain et al. (2019) begründen den Unterschied damit, dass offene Zugänge zumeist bei komplexeren Operationen gewählt werden, was auch in dieser Untersuchung beobachtet wurde.

4.7.2 Radio- und Chemotherapie

Bei sieben Patient*innen wurde eine Radiochemotherapie und bei zwei Patient*innen eine Radiotherapie als alleinige kurative Primärtherapie durchgeführt. Dies war vorwiegend bei inoperablen Tumoren und vorerkrankten Patient*innen der Fall. Das Überleben war kürzer und die 5-JÜR lag bei 9,0 %. Im Vergleich war das Gesamtüberleben bei einer primären Operation mit einer 5-JÜR von 48,9 % länger (log-rank: $p = 5,1$ %). Auch Wang et al. (2020) beschrieben ein kürzeres Überleben bei einer nicht chirurgischen Therapie. Sie berechneten ein 5-JÜR von 26,5 % im Gegensatz zu 40,6 % bei einem chirurgischen Eingreifen. Auch wenn die meisten Beobachtungen auf retrospektiven Analysen basieren, hat sich ein multimodaler Ansatz mit chirurgischer Resektion mittlerweile als Therapie der Wahl etabliert (Abdelmeguid et al., 2020b; Khoury et al., 2019; Teitelbaum et al., 2020). Radio- und Chemotherapie haben einen wichtigen Stellenwert als adjuvante, oder neoadjuvante Therapie, wobei noch kein Konsens besteht, bei welchen Tumorstadien und -entitäten sie eingesetzt werden sollten (Hosemann et al., 2002; Hosemann, 2021; Mody und Saba, 2020).

Eine neoadjuvante Chemotherapie wird besonders bei high-grade Karzinomen diskutiert (Castelnuovo et al., 2021). Das Anspringen auf eine solche Therapie ist jedoch nicht

immer einheitlich und liegt je nach Studie bei nur 30–60 % (Amit et al., 2019; Hirakawa et al., 2016). Auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte noch nicht zweifelsfrei gezeigt werden (Khoury et al., 2019; Lehrich et al., 2020)

In der vorliegenden Erhebung erhielten mit 67,6 % (n = 48) der überwiegende Anteil der untersuchten Patient*innen eine adjuvante Therapie. Diese bestand entweder aus einer Radiochemotherapie (22,5 %) oder einer Radiotherapie (45,1 %). Vor allem SNUC, Plattenepithelkarzinome sowie Tumoren der Stadien III und IV wurden adjuvant behandelt. Dieses Therapieregime wird auch von vielen anderen Kliniken durchgeführt. So benannten auch Dulguerov et al. (2001) die chirurgische Resektion mit einer adjuvanten Bestrahlung bei prognostisch ungünstigen Entitäten sowie allen T3 und T4 Tumoren als Standardtherapie.

In der hiesigen Erhebung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den primär operierten Patient*innen mit oder ohne adjuvante Therapie gezeigt werden. Das mediane krankheitsfreie Überleben war jedoch bei den adjuvant Behandelten um 2,6 Jahre höher (log-rank: p = 3,1 %). Dieser Effekt war unabhängig davon, ob eine Radiotherapie, Chemotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt wurde. Dies kann dafürsprechen, dass eine adjuvante Therapie eine sinnvolle Ergänzung ist, um Rezidive zu verhindern. In welchem Verhältnis ein verlängertes Überleben zu den Nebenwirkung von Strahlen- und Chemotherapien steht, muss dabei noch weiter untersucht werden. Chow et al. (2022) konnten zeigen, dass sich vor allem Strahlen- und Chemotherapien negativ auf die Lebensqualität auswirkten.

4.8 Ausblick

Als neue Therapieverfahren gelten bei sinunasalen Malignomen neoadjuvante Chemotherapien, Radiotherapien mit Protonen und systemische Therapien mit monoklonalen Antikörpern (Izreig et al., 2020; Mody und Saba, 2020; Qiu und Yang, 2018). Diese fanden in der hiesigen Retrospektive noch keine Anwendung. Lediglich bei der Behandlung von Rezidiven kamen eine Bestrahlung mit Protonen (n = 1) und eine Immuntherapie (n = 1) vor. Aufgrund der stetigen Entwicklung sollten diese neue Therapieverfahren in zukünftigen Datenerhebungen und -beurteilungen zunehmend eingebunden werden. Auch molekulare Forschungen werden insbesondere die

Diagnostik zukünftig beeinflussen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome eine bessere Prognose haben, jedoch hat sich noch keine HPV-Nachweismethode flächendeckend etablieren können (Agaimy et al., 2018b; Alos et al., 2009). Auch die Daten der hier vorliegende Studie zeigten, dass ein HPV-Nachweis noch nicht standardmäßig durchgeführt wurde. Sowohl in der vorliegenden Untersuchung als auch in vergleichbarer Literatur wird deutlich, dass die Beurteilung der Lokalisation und Infiltration der Karzinome therapieentscheidend ist. Da außerdem gezeigt wurde, dass eine Orbita- und Schädelbasisinfiltration wichtige Prognosefaktoren sind, sollte verstärkt über eine einheitliche Klassifizierung dieser diskutiert werden.

4.9 Fehlerdiskussion und Limitationen

Vor allem bei seltenen Tumorerkrankungen wie den sinunasalen Malignomen ist es aufgrund der geringen Fallzahl schwierig, das Patient*innenkollektiv statistisch aussagekräftig zu beurteilen. Anspruch dieser Studie war es, eine Bestandsaufnahme des Universitätsklinikums Bonn zu machen und die besondere Rolle von Orbita- und Schädelbasisinfiltration zu betrachten. Durch die Begrenzung auf nur epitheliale Malignome sollte ein homogenes Kollektiv und eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien geschaffen werden. Sinnvoller und wünschenswerter wäre eine Betrachtung der einzelnen Tumorentitäten, was jedoch bei der geringen Fallzahl einer „Single-Center-Studie“ nur für Plattenepithelkarzinome möglich erscheint. Kooperationen mehrerer Kliniken und die Nutzung von gemeinsamen Datenbanken sind daher zukünftig empfehlenswert. Eine retrospektive Untersuchung von Daten ermöglicht nur die gezielte Betrachtung und Deskription der Daten vergangener Jahre. Da sich die Einordnung der Tumorentitäten aber stets entwickelt, wird ein Vergleich mit anderen Studien erschwert. Dies konnte in der Neubewertung des SNUC gezeigt werden. Auch die Erneuerungen der TNM-Klassifikation verzerren einen retrospektiven Vergleich.

Eine weitere Limitation entstand durch fehlende Angaben in der Berufs- und Suchtanamnese. Auch die unbekanntes Todesursache bei 45,9 % der Verstorbenen erschwerte die Analyse des tumorspezifischen Überlebens. Zukünftig wären weiterhin detaillierte Angaben zur Strahlen- und Chemotherapien interessant. So wäre eine Erweiterung um Dosisangaben und Nebenwirkungen von Strahlen- und Chemotherapie denkbar. Außerdem wäre die Bestimmung der Lebensqualität wünschenswert.

5. Zusammenfassung

Es konnten in einem Zeitraum von 2005 bis 2021 unter 140 Patient*innen mit Malignomen der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen 85 Malignome epithelialen Ursprungs identifiziert werden. Damit stand eines der größten bekannten Kollektive eines einzelnen Behandlungszentrums im deutschsprachigen Raum zur retrospektiven Analyse zur Verfügung. Die Patient*innen waren zu mehr als zwei Dritteln männlich und das mediane Alter betrug 66 Jahre. Die Tumorentitäten waren dabei sehr vielfältig, es wurden Plattenepithelkarzinome (57,6 %), SNUC (15,3 %), Adenokarzinome (14,1 %), adenoidzystische Karzinome (7,1 %), Neuroendokrine Karzinome (2,4 %), myoepitheliale Karzinome (2,4 %) und ein lymphoepitheliales Karzinom (1,2 %) ermittelt. Vor allem bei den Adenokarzinomen spielte eine Holzstaubexposition eine ätiologische Schlüsselrolle. Ein Nachweis von HPV wurde aufgrund der fehlenden therapeutischen Konsequenz noch nicht flächendeckend durchgeführt. Bei Erstdiagnose standen primär unspezifische Symptome wie Schwellung und Druckgefühl (39,0 %), Nasenatmungsbehinderung (32,5 %), Schmerzen (28,6 %), Epistaxis (27,3 %) und Rhinorrhoe (24,7 %) im Vordergrund. Erstmals wurde auch das Auftreten von orbitalen Symptomen untersucht. Dabei fiel auf, dass die Mehrheit (58 %) der Tumoren mit Orbitainfiltration bei Erstdiagnose noch keine spezifische Symptomatik aufwies. Orbitale Symptome sollten jedoch als Warnzeichen aufgefasst werden, da sie nur selten ohne eine Orbitainfiltration auftraten.

Generell präsentierten sich die überwiegende Anzahl der Karzinome bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (38,8 % T4-Stadium). Ein Lymphknotenbefall (9,4 %) und Fernmetastasen (1,2 %) waren jedoch selten. Der Ursprung der Karzinome lag überwiegend in der Nasenhaupthöhle (39,5 %) und im Sinus maxillaris (39,5 %). Bereits bei Erstdiagnose infiltrierte 37,6 % der Tumoren die Orbita und 27,1 % die Schädelbasis. Sowohl ein Ursprung in den Nasennebenhöhlen, besonders dem Sinus sphenoidalis und den Cellulae ethmoidales sowie ein invasives Wachstum in Orbita und Schädel konnten als ungünstige Prognosefaktoren identifiziert werden. Die Tiefe der Orbitainfiltration wurde klassifiziert und es konnte gezeigt werden, dass nur wenige Karzinome tiefe Strukturen, wie den Orbita Apex, befielen. Eine Exenteratio orbitae wurde selten durchgeführt (n = 2, 2,4 %). Die Schädelbasisinfiltration wurde erstmalig in drei

Grade unterteilt. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl eine Knochenarrosion als auch eine Infiltration der Dura oder des Parenchyms das Überleben verkürzten.

In der Therapie nahm die chirurgische Resektion die Hauptrolle ein (88,8 %). Minimalinvasive Zugänge konnten sich dabei in den vergangenen Jahren etablieren. Bei fortgeschrittenen Tumoren kamen primär kombiniert offen/ endonasale Zugänge zum Einsatz. Eine rekonstruktive Versorgung wurde bei 46,5 % der operierten Patient*innen durchgeführt. Radio- und Chemotherapie kamen adjuvant zum Einsatz und verlängerten das rezidivfreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben. Neue Therapieverfahren wie monoklonale Antikörper kamen in der Rezidivbehandlung zum Einsatz.

Generell war das Überleben mit einer 5-JÜR von 46,1 % und einer medianen Überlebenszeit von 4,5 Jahren auch bei einer kurativen Behandlungsintention niedrig. Da sinunasale Malignome selten sind und sich noch keine einheitliche Therapiestrategie etablieren konnte, bleibt eine weitergehende Forschung unabdingbar. Neben molekular diagnostischen Fortschritten und neuen Therapieoptionen wird dabei auch die Infiltration der Tumoren in sensible Nachbarstrukturen der Schädelbasis und Orbita und deren optimale chirurgische Versorgung eine Hauptrolle spielen.

6. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Balkendiagramm: Alter bei Erstdiagnose | 33 |
| Abbildung 2: Kreisdiagramm: Geschlechterverteilung | 33 |
| Abbildung 3: Balkendiagramm: beschriebene Erstsymptomatik (Mehrfachnennung) | 34 |
| Abbildung 4: Balkendiagramm: Tumorentitäten | 35 |
| Abbildung 5: Balkendiagramm: berufliche Risikoexposition | 37 |
| Abbildung 6: Balkendiagramm: T-Stadium | 39 |
| Abbildung 7: Balkendiagramm: Tumorstadiums | 39 |
| Abbildung 8: Balkendiagramm: Orbitainfiltration nach Welkoborsky (2016) | 42 |
| Abbildung 9: gruppiertes Balkendiagramm: orbitale Symptome und Orbitabeteiligung | 42 |
| Abbildung 10: Balkendiagramm: Schädelbasisinfiltration Grad I bis III | 44 |
| Abbildung 11: Flussdiagramm: Therapieformen im Überblick | 45 |
| Abbildung 12: gruppiertes Balkendiagramm: Therapieformen und Tumorstadien | 46 |
| Abbildung 13: Anzahl der Therapien mit und ohne Tumorboard im Jahresverlauf | 47 |
| Abbildung 14: Balkendiagramm: Zugangsweg bei der Hauptoperation | 48 |
| Abbildung 15: gruppiertes Balkendiagramm: Zugangsweg im Jahresvergleich | 48 |
| Abbildung 16: Schnittmengen der Rezidive (Anzahl bezieht sich auf Patient*innen) | 53 |
| Abbildung 17: gruppiertes Balkendiagramm: Rezidiv-Verhalten und Therapieform | 55 |
| Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben aller Patient*innen | 56 |
| Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberlebens und Alter der Patient*innen | 63 |
| Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Risikoexposition | 64 |
| Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Tabakkonsum | 64 |
| Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Orbitainfiltration | 65 |
| Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Schädelbasisinfiltration | 66 |
| Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Tumorstadien nach UICC | 67 |
| Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Tumorentität | 68 |
| Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Therapieform | 69 |
| Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Rezidivereignisse | 70 |
| Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve: DFS aller Patient*innen | 73 |
| Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve: DFS der primär operierten Patient*innen mit und ohne adjuvante Therapie | 73 |

7. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: T Stadien der Kieferhöhle nach Wittekind (2016) | 17 |
| Tabelle 2: T Stadien der Nasenhöhle und Siebbeinzellen nach Wittekind (2016) | 17 |
| Tabelle 3: R-Klassifikation nach Wittekind (2016) | 18 |
| Tabelle 4: Stadien nach Wittekind (2016) | 19 |
| Tabelle 5: Klassifikation einer Orbitainfiltration nach Welkoborsky (2016) | 20 |
| Tabelle 6: Klassifikation einer Schädelbasisinfiltration | 20 |
| Tabelle 7: Epidemiologie der Tumorentitäten | 36 |
| Tabelle 8: Risikoexposition und Tumorentitäten | 37 |
| Tabelle 9: Tumorstadien und Tumorentitäten | 40 |
| Tabelle 10: Vermuteter Ursprung und Lokalisation der Tumoren | 41 |
| Tabelle 11: Entität und invasives Wachstum der Tumoren | 43 |
| Tabelle 12: Schnittränder nach Tumorentität, -stadium und Operationszugang | 50 |
| Tabelle 13: Rekonstruktive Maßnahmen nach Tumorstadium und Operationszugang | 51 |
| Tabelle 14: Rezidive nach Tumorentität und Stadium | 54 |
| Tabelle 15: Gesamtüberleben im Überblick | 57 |
| Tabelle 16: Schädelbasisinfiltration und Gesamtüberleben | 66 |
| Tabelle 17: Ergebnisse der Cox-Regression | 70 |
| Tabelle 18: Krankheitsfreies Überleben im Überblick | 71 |
| Tabelle 19: Tumorentitäten im Vergleich mit anderen Autor*innen | 79 |

8. Literaturverzeichnis

Abdelmeguid AS, Bell D, Hanna EY. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2019; 21: 26

Abdelmeguid AS, Bell D, Hanna EY. Neuroendocrine Carcinoma and Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. *Adv Otorhinolaryngol* 2020a; 84: 168–184

Abdelmeguid AS, Raza SM, Su SY, Kupferman M, Roberts D, DeMonte F, Hanna EY. Endoscopic resection of sinonasal malignancies. *Head Neck* 2020b; 42: 645–652

Abdelmeguid AS, Teeramatwanich W, Roberts DB, Amit M, Ferraroto R, Glisson BS, Kupferman ME, Su SY, Phan J, Garden AS, Raza SM, DeMonte F, Hanna EY. Neoadjuvant chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer* 2021; 127: 1788–1795

Abu-Ghanem S, Fliss DM. Surgical approaches to resection of anterior skull base and paranasal sinuses tumors. *Balkan Med J* 2013; 30: 136–141

Agaimy A, Franchi A, Lund VJ, Skálová A, Bishop JA, Triantafyllou A, Andreasen S, Gnepp DR, Hellquist H, Thompson LDR, Rinaldo A, Ferlito A. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma (SNUC): From an Entity to Morphologic Pattern and Back Again-A Historical Perspective. *Adv Anat Pathol* 2020; 27: 51–60

Agaimy A, Haller F, Hartmann A. Sinunasale Tumoren: Neues aus der WHO mit besonderem Fokus auf neue mesenchymale Entitäten. *Pathologe* 2018a; 39: 18–26

Agaimy A, Weichert W. SMARCA4-deficient Sinonasal Carcinoma. *Head Neck Pathol* 2017; 11: 541–545

Agaimy A, Weichert W, Haller F, Hartmann A. Diagnostische und prädiktive Molekularpathologie von Kopf-Hals-Tumoren. *Pathologe* 2018b; 39: 42–47

Ajiya A, Abdullahi H, Shuaibu I. Clinicopathologic profile of sinonasal neoplasia in Kano, Northwestern Nigeria: A 10-year single-institution experience. *Ann Afr Med* 2020; 19: 191–197

Alos L, Moyano S, Nadal A, Alobid I, Blanch JL, Ayala E, Lloveras B, Quint W, Cardesa A, Ordi J. Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. *Cancer* 2009; 115: 2701–2709

Al-Qurayshi Z, Smith R, Walsh JE. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma Presentation and Outcome: A National Perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2020; 129: 1049–1055

Amit M, Abdelmeguid AS, Watcherporn T, Takahashi H, Tam S, Bell D, Ferrarotto R, Glisson B, Kupferman ME, Roberts DB, Su SY, Raza SM, DeMonte F, Hanna EY. Induction Chemotherapy Response as a Guide for Treatment Optimization in Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 504–512

Arens C. Sinunasale Tumoren. *Laryngorhinootologie* 2016; 95: 270-291

Arosio AD, Turri-Zanoni M, Sileo G, Tirloni M, Volpi L, Lambertoni A, Margherini S, Mercuri A, Battaglia P, Cherubino M, Castelnuovo P, Bignami M. Maxillary Sinus Floor Infiltration: Results From a Series of 118 Maxillary Sinus Cancers. *Laryngoscope* 2022; 132: 26–35

Aumüller G, Wennemuth G. Kopf – Schädel und mimische Muskulatur. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Hrsg. *Anatomie*. Stuttgart: Thieme, 2017a: 941–972

Aumüller G, Wennemuth G. Nase und Nasennebenhöhlen. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Hrsg. *Anatomie*. Stuttgart: Thieme, 2017b: 1039–1048

Ayyanar P, Mishra P, Preetam C, Adhya AK. SMARCB1/INI1 Deficient Sino-Nasal Carcinoma: Extending the Histomorphological Features. *Head Neck Pathol* 2020; 15: 555–565

Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. A review of human carcinogens—Part F: Chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1143–1144

Baier G, Völter C, Steigerwald I, Müller J, Schwager K. Maligne Nasennebenhöhrentumoren. Diagnostik, Therapie und Ergebnisse. *HNO* 2005; 53: 957–965

Baraban E, Tong CCL, Adappa ND, Cooper K. A subset of sinonasal undifferentiated carcinoma is associated with transcriptionally active high-risk human papillomavirus by in situ hybridization: a clinical and pathologic analysis. *Hum Pathol* 2020; 101: 64–69

Becker C, Lange K, Dahlem KK, Pfeiffer J. Epitheliale sinunasale Karzinome – Tumorcharakteristika, Therapie und Outcome. *Laryngorhinootologie* 2018; 97: 76

Beitler JJ, McDonald MW, Wadsworth JT, Hudgins PA. Sinonasal Cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE, Bogart JA, Hrsg. *Clinical radiation oncology*. Philadelphia: Elsevier, 2016: 673-697

Bell D, Bell A, Ferrarotto R, Glisson B, Takahashi Y, Fuller G, Weber R, Hanna E. High-grade sinonasal carcinomas and surveillance of differential expression in immune related transcriptome. *Ann Diagn Pathol* 2020; 49: 151622–151635

Beswick DM, Hwang PH, Adappa ND, Le CH, Humphreys DO IM, Getz AE, Suh JD, Aasen DM, Abuzeid WM, Chang EH, Kaizer AM, Kindgom TT, Kohanski MA, Nabavizadeh SA, Nayak JV, Palmer JN, Patel ZM, Ramakrishnan VR, Snyderman CH, St John MA, Wild J, Wang EW. Surgical approach is associated with complication rate in sinonasal malignancy: A multicenter study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11: 1617–1625

Bignami M, Lepera D, Volpi L, Lambertoni A, Arosio A, Pistochini A, Nicolai P, Castelnovo P. Sinonasal Non-Intestinal-Type Adenocarcinoma: A Retrospective Review of 22 Patients. *World Neurosurg* 2018; 120: e962-e969

Bishop JA, Andreasen S, Hang J-F, Bullock MJ, Chen TY, Franchi A, Garcia JJ, Gnepp DR, Gomez-Fernandez CR, Ihrler S, Kuo Y-J, Lewis JS, Magliocca KR, Pambuccian S, Sandison A, Uro-Coste E, Stelow EB, Kiss K, Westra WH. HPV-related Multiphenotypic Sinonasal Carcinoma: An Expanded Series of 49 Cases of the Tumor Formerly Known as HPV-related Carcinoma With Adenoid Cystic Carcinoma-like Features. *Am J Surg Pathol* 2017a; 41: 1690–1701

Bishop JA, Bell D, Westra WH. Keratinizing squamous cell carcinoma. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, Hrsg. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017b: 14–15

Bishop JA, Gaulard P, Gillison M. Lymphoepithelial carcinoma. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, Hrsg. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017c: 18

Bishop JA, Guo TW, Smith DF, Wang H, Ogawa T, Pai SI, Westra WH. Human papillomavirus-related carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 185–192

Blanco AI, Chao KSC, Ozyigit G, Adli M, Thorstad WL, Simpson JR, Spector GJ, Haughey B, Perez CA. Carcinoma of paranasal sinuses: long-term outcomes with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 51–58

Bockmühl U, Minovi A, Kratzsch B, Hendus J, Draf W. Stellenwert der endonasalen mikro-endoskopischen Tumorchirurgie. *Laryngorhinootologie* 2005; 84: 884–891

Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 149–156

Brinton LA, Blot W, Becker Jeffrey A., Winn DM, Browder, J. Patterson, Farmer, Joseph C., Fraumeni JF. a case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 896–906

Brzezinska K, Hammad A. Human Papillomavirus-Related Multiphenotypic Sinonasal Carcinoma: A Recent Discovery. A Case Report and Literature Review. *Head Neck Pathol* 2019; 14: 1–7

Cardesa A, Alos L, Franchi A. Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen. In: Cardesa A, Mentzel T, Rudolph P, Sloatweg PJ, Hrsg. *Pathologie*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2009: 47–86

Castelnuovo P, Lambertoni A, Sileo G, Valentini M, Karligkiotis A, Battaglia P, Turri-Zanoni M. Critical review of multidisciplinary approaches for managing sinonasal tumors with orbital involvement. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2021; 41: 76-89

Chambers KJ, Lehmann AE, Remenschneider A, Dedmon M, Meier J, Gray ST, Lin DT. Incidence and Survival Patterns of Sinonasal Undifferentiated Carcinoma in the United States. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015; 76: 94–100

Chow VJ, Tsetsos N, Poutoglidis A, Georgalas C. Quality of life in sinonasal tumors: an up-to-date review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 30: 46–57

Cohen E, Coviello C, Menaker S, Martinez-Duarte E, Gomez-Fernandez CR, Lo K, Kerr D, Franzmann E, Leibowitz J, Sargi Z. P16 and human papillomavirus in sinonasal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2020; 42: 2021–2029

Contrera KJ, Woody NM, Rahman M, Sindwani R, Burkey BB. Clinical management of emerging sinonasal malignancies. *Head Neck* 2020; 42: 2202–2212

Dagan R, Bryant C, Li Z, Yeung D, Justice J, Dzieglewski P, Werning J, Fernandes R, Pirgousis P, Lanza DC, Morris CG, Mendenhall WM. Outcomes of Sinonasal Cancer Treated With Proton Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 377–385

Danesh-Sani S-A, Sarafraz A, Chamani M, Derakhshandeh H. Paranasal sinuses malignancies: A 12-year review of clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21: e626-30

Desai DD, Brandon BM, Perkins EL, Ebert CS, Zanation AM, Thorp BD. Staging of Sinonasal and Ventral Skull Base Malignancies. *Otolaryngol Clin North Am* 2017; 50: 257–271

Devnani B, Bhasker S, Pramanik R, Vadlamani SP, Mani S. Radiotherapy, Chemotherapy, and Quality of Life. In: Verma H, Thakar A, Hrsg. *Essentials of Rhinology*. Singapur: Springer, 2021: 329-342

Donhuijsen K, Hattenberger S, Schroeder HG. Sinunasale Karzinome nach Holzstaubbelastung. *Pathologe* 2004; 25: 14–20

Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W. Nasal and paranasal sinus carcinoma: Are we making progress? *Cancer* 2001; 92: 3012–3029

Ehrenberg T. Dissertationsschrift aus der medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (2012)

El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. A review of human carcinogens—Part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009; 10: 751–752

Elgart K, Faden DL. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Etiology, Pathogenesis, and the Role of Human Papilloma Virus. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2020; 8: 111–119

El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017

Emesz M, Oberascher G, Moser G, Arlt EM, Krall EM, Rasp M, Bachernegg A. Exenteratio Orbitae – chirurgische und rekonstruktive Strategien. Spektrum Augenheilkd 2014; 28: 10–16

Euteneuer S, Sudhoff H, Bernal-Sprekelsen M, Theegarten D, Dazert S. Malignome der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen, Klinik, Therapie und Prognose verschiedener Tumorentitäten. Laryngorhinootologie 2004; 83: 33–39

Faisal M, Seemann R, Lill C, Hamzavi S, Wutzl A, Erovic BM, Janik S. Elective neck treatment in sinonasal undifferentiated carcinoma: Systematic review and meta-analysis. Head Neck 2020; 42: 1057–1066

Farina D, Lombardi D, Palumbo G, Ravanelli M. Neoplasms of the Sinonasal Cavities. In: Hermans R, Hrsg. Head and Neck Cancer Imaging. Berlin - Heidelberg: Springer, 2021: 283–317

Ferrari M, Montalto N, Nicolai P. Novel Approaches in Surgical Management: How to Assess Surgical Margins. In: Vermorken JB, Budach V, Leemans CR, Machiels J-P, Nicolai P, O'Sullivan B, Hrsg. Critical Issues in Head and Neck Oncology. Cham: Springer International Publishing, 2021: 95–110

Fliss DM, Gil Z. Atlas of Surgical Approaches to Paranasal Sinuses and the Skull Base. Berlin - Heidelberg: Springer, 2016

Franchi A. An Update on Sinonasal Round Cell Undifferentiated Tumors. Head Neck Pathol 2016; 10: 75–84

Frierson HF, Mills SE, Fechner RE, Taxy JB, Levine PA. Sinonasal undifferentiated carcinoma. Am J Surg Pathol 1986; 10: 771–779

Ganly I, Patel SG, Singh B, Kraus DH, Bridger PG, Cantu G, Cheesman A, Sa G de, Donald P, Fliss DM, Gullane P, Janecka I, Kamata S, Kowalski LP, Levine PA, Medina Dos Santos LR, Pradhan S, Schramm V, Snyderman C, Wei WI, Shah JP. Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: Report of an International Collaborative Study. *Head Neck* 2005; 27: 575–584

Gaur S, Agnihotri R. Health Effects of Trace Metals in Electronic Cigarette Aerosols-a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res* 2019; 188: 295–315

Giesen CH. Dissertationsschrift aus der medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (2012)

Gray ST, Herr MW, Sethi RKV, Diercks G, Lee L, Curry W, Chan A, Clark J, Holbrook EH, Rocco J, Sadow PM, Lin DT. Treatment outcomes and prognostic factors, including human papillomavirus, for sinonasal undifferentiated carcinoma: A retrospective review. *Head Neck* 2015; 37: 366–374

Greess H, Kösling S. Nasennebenhöhlen (NNH), vordere und zentrale Schädelbasis. In: Kösling S, Bootz F, Czerny C, Hrsg. *Bildgebung HNO-Heilkunde*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2010: 161–290

Greschus S, Albert F, Eichhorn KWG. Bildgebung der Nasennebenhöhlen und der Frontobasis. *HNO* 2017; 65: 490–503

Guilmette J, Sadow PM. High-Grade Sinonasal Carcinoma Classification Through Molecular Profiling. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143: 1416–1419

Haßfeld S. Tumoren der oberen Mundhöhlenetage und vorderen Schädelbasis. In: Eufinger H, Kübler A, Schliephake H, Hrsg. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2021: 581–608

Hausamen JE. *Tumorchirurgie. Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4: 142-154

Hayes RB, Kardaun JW, Bruyn A de. Tobacco use and sinonasal cancer: a case-control study. *Br J Cancer* 1987; 56: 843–846

Hendryk S, Czecior E, Misiótek M, Namysłowski G, Mrówka R. Surgical strategies in the removal of malignant tumors and benign lesions of the anterior skull base. *Neurosurg Rev* 2004; 27: 205–213

Herzog M. Tumoren der Nasennebenhöhlen mit Übergreifen auf die Orbita. *HNO* 2018; 66: 730–742

Hildenbrand T, Knopf A, Ketterer MC. Nasennebenhöhlenchirurgie an deutschen HNO-Kliniken – eine Bestandsaufnahme. *Laryngorhinootologie* 2020; 99: 37–44

Hirakawa H, Hanai N, Ozawa T, Suzuki H, Nishikawa D, Matayoshi S, Suzuki M, Hasegawa Y. Prognostic impact of pathological response to neoadjuvant chemotherapy followed by definitive surgery in sinonasal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016; 38: E1305–E1311

Hosemann W. Tumoren der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen (NNH). In: Reiß M, Hrsg. *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2021: 558-597

Hosemann W, Dammer R, Bloss HG, Fietkau R. Therapie maligner Tumoren im Bereich der Nasennebenhöhlen. *HNO* 2002; 50: 578-592

Husain Q, Joshi RR, Cracchiolo JR, Roman BR, Ganly I, Tabar V, Cohen MA. Surgical Management Patterns of Sinonasal Malignancy: A Population-Based Study. *J Neurol Surg B Skull Base* 2019; 80: 371–379

Iannetti G, Valentini V, Rinna C, Ventucci E, Marianetti TM. Ethmoido-orbital tumors: our experience. *The Journal of craniofacial surgery* 2005; 16: 1085–1091

Izreig S, Alzahrani F, Earles J, Mehra S, Judson BL, Pan Z, Rahmati RW. Hyperprogression of a Sinonasal Squamous Cell Carcinoma Following Programmed Cell Death Protein-1 Checkpoint Blockade. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146: 1176–1178

Jafari A, Shen SA, Qualliotine JR, Orosco RK, Califano JA, DeConde AS. Impact of margin status on survival after surgery for sinonasal squamous cell carcinoma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9: 1205–1211

Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma—A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976; 37: 1571–1576

Kashima HK, Kessis T, Hruban RH, Wu TC, Zinreich SJ, Shah KV. Human papillomavirus in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992; 102: 973–976

Khoury T, Jang D, Carrau R, Ready N, Barak I, Hachem RA. Role of induction chemotherapy in sinonasal malignancies: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9: 212–219

Kirsch J. Auge – Sehorgan. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Hrsg. *Anatomie*. Stuttgart: Thieme, 2017: 1049–1072

Klatt-Cromwell CN, Schuman TA, Thorp BD, Ebert CS, Sasaki-Adams DM, Ewend MG, Zanation AM. Evidence-Based Practice: Endoscopic Skull Base Resection for Malignancy. In: Rudmik L, Hrsg. *Evidence-Based Clinical Practice in Otolaryngology*. Philadelphia: Elsevier, 2018: 149–161

Koopmann M, Rudack C, Weiss D, Stenner M. Das Plattenepithelkarzinom des Naseneingangs – Eine Literaturübersicht. *Laryngorhinootologie* 2018; 97: 379–391

Lehrich BM, Goshtasbi K, Abiri A, Yasaka T, Sahyouni R, Papagiannopoulos P, Tajudeen BA, Kuan EC. Impact of induction chemotherapy and socioeconomics on sinonasal undifferentiated carcinoma survival. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10: 679–688

Lewis JS, Bishop JA, Gillison M, Westra WH, Yarbrough W. Sinonasal undifferentiated carcinoma. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, Hrsg. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017: 18–20

Li R, Tian S, Zhu Y, Zhu W, Wang S. Management of orbital invasion in sinonasal squamous cell carcinoma: 15 years' experience. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10: 243–255

Llorente JL, López F, Suárez C, Hermsen MA. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 460–472

Lobo B, D'Anza B, Farlow JL, Tang D, Woodard T, Ting JY, Sindwani R. Outcomes of Sinonasal Squamous Cell Carcinoma with and without Association of Inverted Papilloma: A Multi-Institutional Analysis. *Am J Rhinol* 2017; 31: 305–309

London NR, Mohyeldin A, Daoud G, Gamez ME, Blakaj D, Bonomi M, Prevedello DM, Carrau RL. Sinonasal undifferentiated carcinoma: Institutional trend toward induction chemotherapy followed by definitive chemoradiation. *Head Neck* 2020; 42: 3197–3205

Lopez DC, Wadley AE, London NR. Emerging concepts in sinonasal tumor research. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 30: 33–39

Luce D, Leclerc A, Bégin D, Demers PA, Gérin M, Orlowski E, Kogevinas M, Belli S, Bugel I, Bolm-Audorff U, Brinton LA, Comba P, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Preston-Martin S, Vaughan TL, Zheng W, Boffetta P. Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 147–157

Luce D, Leclerc A, Morcet JF, Casal-Lareo A, Gérin M, Brugère J, Haguenoer JM, Goldberg M. Occupational risk factors for sinonasal cancer: a case-control study in France. *Am J Ind Med* 1992; 21: 163–175

Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A, Bernal-Sprekelsen M, Braun H, Cappabianca P, Carrau R, Cavallo L, Clarici G, Draf W, Esposito F, Fernandez-Miranda J, Fokkens W, Gardner P, Gellner V, Hellquist H, Hermann P, Hosemann W, Howard D, Jones N, Jorissen M, Kassam A, Kelly D, Kurschel-Lackner S, Leong S, McLaughlin N, Maroldi R, Minovi A, Mokry M, Onerci M, Ong YK, Prevedello D, Saleh H, Sehti DS, Simmen D, Snyderman C, Solares A, Spittle M, Stamm A, Tomazic P, Trimarchi M, Unger F, Wormald P-J, Zanation A. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinology. Supplement* 2010; 22: 1–143

Magnus K, Andersen A, Høgetveit AC. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway second report. *International journal of cancer* 1982; 30: 681–685

Mahalingappa YB, Khalil HS. Sinonasal malignancy: presentation and outcomes. *J Laryngol Otol* 2014; 128: 654–657

Maitra M, Singh MK. A Comparative Study on Clinico-radiological Differentiation of Sinonasal Squamous Cell Carcinoma (SCC) and Sino-nasal Non-Hodgkins Lymphoma (NHL). *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 74: 142–145

Mannetje A, Kogevinas M, Luce D, Demers PA, Bgin D, Bolm-Audorff U, Comba P, Grin M, Hardell L, Hayes RB, Leclerc A, Magnani C, Merler E, Tobias A, Boffetta P. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am. J. Ind. Med.* 1999; 36: 101–107

Maroldi R, Farina D, Battaglia G, Maculotti P, Chiesa A. Magnetic resonance and computed tomography compared in the staging of rhinosinusal neoplasms. A cost-effectiveness evaluation. *Radiol Med* 1996; 91: 211–218

Mays AC, Hanna EY, Ferrarotto R, Phan J, Bell D, Silver N, Mulcahy CF, Roberts D, Abdelmeguid ASA, Fuller CD, Frank SJ, Raza SM, Kupferman ME, DeMonte F, Su SY. Prognostic factors and survival in adenoid cystic carcinoma of the sinonasal cavity. *Head Neck* 2018; 40: 2596–2605

Mittal P, Verma H, Kesari A, Virk RS, Charya K, Panda S, Thakar A, Meena RK, Doddamani RS, Gupta M, Verma R, Gupta V, Behera G, Shanker A, Mahmi N, Sankar MR, Mathialagan A. Extended Procedures. In: Verma H, Thakar A, Hrsg. *Essentials of Rhinology*. Singapur: Springer, 2021: 203–276

Mody MD, Saba NF. Multimodal Therapy for Sinonasal Malignancies: Updates and Review of Current Treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2020; 21: 1–14

Motiee-Langroudi M, Harirchi I, Amali A, Jafari M. Reconstruction of Midface and Orbital Wall Defects After Maxillectomy and Orbital Content Preservation With Titanium Mesh and Fascia Lata: 3-Year Follow-Up. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73: 2447.e1-2447.e5

Müller-Hermelink HK, Papadopoulos T. Einteilung und Klassifikation maligner Erkrankungen. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram CR, Hrsg. *Die Onkologie*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2010: 17–42

Musy PY, Reibel JF, Levine PA. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma: The Search for a Better Outcome. *Laryngoscope* 2002; 112: 1450–1455

Nayak G, Verma H, Kumar R, Mehta R, Singh N, Thakur K, Sikka K, Kakkar A, Jain D. Tumours of Nose and Paranasal Sinuses. In: Verma H, Thakar A, Hrsg. *Essentials of Rhinology*. Singapur: Springer, 2021: 157–202

Nazar G, Rodrigo JP, Llorente JL, Baragaño L, Suárez C. Prognostic factors of maxillary sinus malignancies. *Am J Rhinol* 2004; 18: 233–238

Neel GS, Nagel TH, Hoxworth JM, Lal D. Management of Orbital Involvement in Sinonasal and Ventral Skull Base Malignancies. *Otolaryngol Clin North Am* 2017; 50: 347–364

Öhngren G. Discussion on Malignant Disease of the Upper Jaw. *Proc R Soc Med* 1936; 29: 1497–1514

Okay DJ, Genden E, Buchbinder D, Urken M. Prosthodontic guidelines for surgical reconstruction of the maxilla: a classification system of defects. *J Prosthet Dent* 2001; 86: 352–363

Palmer JD, Gamez ME, Ranta K, Ruiz-Garcia H, Peterson JL, Blakaj DM, Prevedello D, Carrau R, Mahajan A, Chaichana KL, Trifiletti DM. Radiation therapy strategies for skull-base malignancies. *J Neurooncol* 2020; 150: 445–462

Paré A, Blanchard P, Rosellini S, Aupérin A, Gorphe P, Casiraghi O, Temam S, Bidault F, Page P, Kolb F, Janot F, Moya Plana A. Outcomes of multimodal management for sinonasal squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45: 1124–1132

Pauw I de, Boeckx C, an Wouters. Mechanisms of Cetuximab Resistance and How to Overcome It. In: Vermorcken JB, Budach V, Leemans CR, Machiels J-P, Nicolai P, O'Sullivan B, Hrsg. *Critical Issues in Head and Neck Oncology*. Cham: Springer International Publishing, 2021: 21–54

Pickhard A, Durst F, Staudenmaier R, Reiter R. Management und Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen. *Laryngorhinootologie* 2012; 91: 627–632

Pieper DR, LaRouere M, Jackson IT. Operative management of skull base malignancies: choosing the appropriate approach. *Neurosurg Focus* 2002; 12: e6-e8

Qiu X, Yang J. Clinical study of cetuximab combined with radical radiotherapy in the treatment of locally advanced sinonasal squamous cell carcinoma. *J BUON* 2018; 23: 1111–1117

Radabaugh JP, Richani-Riverol K, Luong AU, Yao WC, Ho T, Citardi MJ. Transorbital-transsinus resection of sinonasal malignancy with extraconal orbital extension. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 12: 128–131

Rampinelli V, Ferrari M, Nicolai P. Intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract: an update. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 26: 115–121

Reiß M. Facharztwissen HNO-Heilkunde. Berlin - Heidelberg: Springer, 2021

Rettinger G. Komplikationen der Nebenhöhlenchirurgie und ihre Behandlung. *Laryngorhinootologie* 2021; 100: 415–418

Ridder GJ, Behringer S, Kayser G, Pfeiffer J. Malignome auf dem Boden invertierter Papillome der Nase und Nasennebenhöhlen. *Laryngorhinootologie* 2008; 87: 783–790

Riede U-N, Freudenberg N, Werner M. Neubildung/Neoplasie. In: Riede U-N, Werner M, Hrsg. *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2017: 227-296

Riobello C, López-Hernández A, Cabal VN, García-Marín R, Suárez-Fernández L, Sánchez-Fernández P, Vivanco B, Blanco V, López F, Franchi A, Llorente JL, Hermsen MA. IDH2 Mutation Analysis in Undifferentiated and Poorly Differentiated Sinonasal Carcinomas for Diagnosis and Clinical Management. *Am J Surg Pathol* 2020; 44: 396–405

Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing Neck Dissection Terminology: Official Report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 601–605

Robin TP, Jones BL, Gordon OM, Phan A, Abbott D, McDermott JD, Goddard JA, Raben D, Lanning RM, Karam SD. A comprehensive comparative analysis of treatment modalities for sinonasal malignancies. *Cancer* 2017; 123: 3040–3049

Rockemann S. Dissertationsschrift aus der medizinische Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (2019)

Rupp NJ, Camenisch U, Seidl K, Rushing EJ, Anderegg N, Broglie MA, Holzmann D, Morand GB. HPV-Related Multiphenotypic Sinonasal Carcinoma: Four Cases that Expand the Morpho-Molecular Spectrum and Include Occupational Data. *Head Neck Pathol* 2019; 14: 623–629

Safi A-F, Behn L, Rothamel D, Guntinas-Lichius O, Beutner D, Nickenig H-J, Zöller J, Kreppel M. Therapy of sinonasal malignancies invading the orbit-orbital exenteration versus preservation of the orbit plus radiotherapy. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45: 258–261

Salfrant M, Garcia GCTE, Guichard J-P, Bidault F, Reizine D, Aupérin A, Bresson D, Verillaud B, Herman P, Moya-Plana A. Imaging of Skull Base and Orbital Invasion in Sinonasal Cancer: Correlation with Histopathology. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 4693–4975

Schmiedl A. Topografische Anatomie der Orbita. In: Welkoborsky H-J, Wiechens B, Hinni ML, Hrsg. *Orbita*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2016: 16–35

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus Lernatlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Stuttgart: Thieme, 2015

Schütte J, Barth J. Zytostatische Chemotherapie. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram CR, Hrsg. *Die Onkologie*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2010: 401–436

Shay A, Ganti A, Raman A, Kuhar HN, Auger SR, Eggerstedt M, Patel T, Kuan EC, Batra PS, Tajudeen BA. Survival in low-grade and high-grade sinonasal adenocarcinoma: A national cancer database analysis. *Laryngoscope* 2020; 130: E1-E10

Snyderman CH, Wang EW, Zenonos GA, Gardner PA. Reconstruction after endoscopic surgery for skull base malignancies. *J Neurooncol* 2020; 150: 463–468

Stelow EB, Bishop JA. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base. *Head Neck Pathol* 2017; 11: 3–15

Stelow EB, Franchi A, Wenig BM. Intestinal-type adenocarcinoma. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, Hrsg. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017: 23–24

Stöver I, Feyer P. *Praxismanual Strahlentherapie*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2010

Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. A review of human carcinogens—Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009; 10: 453–454

Suárez C, Ferlito A, Lund VJ, Silver CE, Fagan JJ, Rodrigo JP, Llorente JL, Cantù G, Politi M, Wei WI, Rinaldo A. Management of the orbit in malignant sinonasal tumors. *Head Neck* 2008; 30: 242–250

Syrjänen KJ. HPV infections in benign and malignant sinonasal lesions. *J Clin Pathol* 2003; 56: 174–181

Teitelbaum JI, Issa K, Barak IR, Ackall FY, Jung S-H, Jang DW, Abi Hachem R. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma Outcomes: Does Treatment at a High-Volume Center Confer Survival Benefit? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163: 986–991

Thompson LDR. Sinonasal Renal Cell-Like Adenocarcinoma. In: Thompson LDR, Wenig BM, Müller S, Nelson B, Hrsg. *Diagnostic pathology*. Philadelphia: Elsevier, 2016: 184–186

Thompson LDR, Bell D, Bishop JA. Neuroendocrine carcinomas. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, Hrsg. *WHO classification of head and neck tumours*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017: 21–23

Thurnher D, Grasl MC, Erovic BM, Lercher P. *HNO-Heilkunde*. Wien: Springer, 2011

Trope M, Triantafillou V, Kohanski MA, Kuan EC, Tong CCL, Patel NN, Maina IW, Carey RM, Workman AD, Palmer JN, Adappa ND, Newman JG, Brant JA. Adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract: a review of the national cancer database. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9: 427–434

Turri-Zanoni M, Battaglia P, Karligkiotis A, Locatelli D, Castelnuovo P. Managing care for patients with sinonasal and anterior skull base cancers during the COVID-19 pandemic. *Head Neck* 2020; 42: 1503–1506

Turri-Zanoni M, Lambertoni A, Margherini S, Giovannardi M, Ferrari M, Rampinelli V, Schreiber A, Cherubino M, Antognoni P, Locatelli D, Battaglia P, Castelnuovo P, Nicolai P. Multidisciplinary treatment algorithm for the management of sinonasal cancers with orbital invasion: A retrospective study. *Head Neck* 2019; 41: 2777–2788

van Herpen CML. Patients with Rare Head Neck Cancers: Do They Need a Different Approach? In: Vermorken JB, Budach V, Leemans CR, Machiels J-P, Nicolai P, O'Sullivan B, Hrsg. *Critical Issues in Head and Neck Oncology*. Cham: Springer International Publishing, 2021: 309–318

Virk JS, Chan JKC, Dimitrov L, Williamson A, Sandison A, Weir J, Clarke P. Sinonasal cancer: an overview of the emerging subtypes. *J Laryngol Otol* 2020; 134: 191–196

Wagner MEH, Essig H, Rücker M, Gander T. Rekonstruktive Orbitachirurgie. HNO 2018; 66: 827–833

Wang Y, Yang R, Zhao M, Guo W, Zhang L, Zhang W, Wang X. Retrospective analysis of 98 cases of maxillary sinus squamous cell carcinoma and therapeutic exploration. World J Surg Oncol 2020; 18: 1–8

Weichert W, Ihrler S, Boxberg M, Agaimy A, Mollenhauer M, Hartmann A. Morphologie des nicht-kutanen Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich. Pathologe 2018; 39: 3–10

Welkoborsky H-J. Tumoren der Nasennebenhöhlen mit Übergreifen auf die Orbita. In: Welkoborsky H-J, Wiechens B, Hinni ML, Hrsg. Orbita. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2016: 230–240

Welkoborsky H-J, Plontke SK. Möglichkeiten des chirurgischen Zugangs zur Orbita. HNO 2018; 66: 812–826

Wendt TG, Waldfahrer F, Iro H. Tumoren im Kopf- und Halsbereich. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram CR, Hrsg. Die Onkologie. Berlin - Heidelberg: Springer, 2010: 1300–1334

Wenig BM. Lymphoepithelial Carcinoma. In: Thompson LDR, Wenig BM, Müller S, Nelson B, Hrsg. Diagnostic pathology. Philadelphia: Elsevier, 2016a: 112–114

Wenig BM. Sinonasal Adenocarcinoma, Intestinal Type. In: Thompson LDR, Wenig BM, Müller S, Nelson B, Hrsg. Diagnostic pathology. Philadelphia: Elsevier, 2016b: 114–120

Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World Cancer Report 2020. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020

Wittekind C. TNM. Newark: John Wiley & Sons Incorporated, 2016

9. Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. Klaus Eichhorn für die Möglichkeit und Betreuung dieser Promotion. Neben der stetigen wissenschaftlichen Begleitung hat er auch seine Begeisterung am Fach der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und insbesondere am Themengebiet der Hals-Kopf Tumore mit mir teilen können.

Ebenfalls möchte ich mich herzlich beim allen Mitarbeiter*innen der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Bonn bedanken, die mich freundlichst begrüßt und begleitet haben. Ein besonderer Dank gilt insbesondere dem Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. Sebastian Strieth, sowie Herrn Prof. Dr. Friedrich Bootz, Herrn PD Dr. Thorsten Send und Herrn PD Dr. Dimo Dietrich. Für ausgezeichnete Vorarbeit und die Möglichkeit zur Dateneinsicht bin ich Herrn Dr. Thomas Ehrenberg und Frau Dr. Sarah Rockemann dankbar.

Ein weiterer Dank gilt dem Institut für Pathologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Glen Kristiansen für den fachlichen Austausch und die Kooperation.

Für die großartige Unterstützung beim Erstellen des Follow-ups möchte ich mich beim Centrum für integrierte Onkologie (CIO) der Universität Bonn bedanken. Ein besonderer Dank gilt Herrn Benjamin Funke, Frau Juliane Richter und Frau Sanna-Marie Gast.

Bei der statistischen Auswertung der Arbeit konnte ich dankenswerterweise auf die Hilfe des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie zurückgreifen. Ich bedanke mich für die freundliche Beratung durch Dr. Moritz Berger.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freund*innen für die tatkräftige persönliche Unterstützung und Motivation bedanken.