

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. A. Berghaus

Aktuelle Therapiekonzepte zur Behandlung des Invertierten Papilloms der Nasennebenhöhlen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Katja Küster
aus
Karlsruhe

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Leunig

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Marc Dellian
Prof. Dr. med. Henning Bier

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Georg Ledderose

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2014

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	5
1.1 Anatomie und Physiologie der Nase und der Nasennebenhöhlen.....	5
1.2 Invertierte Papillome	6
1.2.1 Geschichte des invertierten Papilloms.....	6
1.2.2 Epidemiologie	7
1.2.3 Ätiologie	8
1.2.4 Makroskopisches und mikroskopisches Erscheinungsbild	8
1.2.5 Symptome und Diagnostik.....	10
1.2.6 Therapie.....	11
1.3 Zielsetzung und Fragestellung	14
2 Material und Methodik.....	15
2.1 Patientenauswahl.....	15
2.2 Datenerhebung	15
2.3 Tumorklassifikation	16
2.4 Datenverarbeitung und -auswertung.....	17
3 Ergebnisse.....	17
3.1 Patientenkollektiv.....	17
3.1.1 Altersverteilung	17
3.1.2 Geschlechtsverteilung	17
3.2 Anamnese	17
3.2.1 Präoperative Symptome	17
3.2.2 Frühere Operationen im Hals-, Nasen-, Ohren-Bereich und Nebenfunde	18
3.3 Lokalisation und Ausdehnung des Invertierten Papilloms	19
3.3.1 Staging des Invertierten Papilloms	19
3.4 Präoperative Diagnostik	20
3.5 Operatives Vorgehen	22
3.5.1 Operationszugänge	22
3.5.2 Operationstechniken.....	23
3.6 Komplikationen	28
3.6.1 Intraoperative Komplikationen	28
3.6.2 Postoperative Beschwerden	28
3.7 Histologische Auswertung.....	29
3.7.1 Wachstumsform.....	29
3.7.2 Malignisierung.....	30
3.8 Aufenthaltsdauer.....	30
3.9 Postoperativer Beobachtungszeitraum	31
3.10 Rezidive.....	31
3.10.1 Papillome in der früheren Krankengeschichte	31
3.10.2 Rezidive nach Operation	31
3.10.2.1 Altersverteilung, Geschlechtsverteilung und präoperative Symptome	32
3.10.2.2 Dauer bis zum Rezidiv.....	32
3.10.2.3 Lokalisation und Ausdehnung	32
3.10.2.4 Operatives Vorgehen.....	34
3.10.2.5 Intraoperative Komplikationen	37
3.10.2.6 Postoperative Beschwerden	37

3.11 Kasuistik	38
4 Diskussion.....	41
4.1 Methodik, Datenerhebung und Patientenkollektiv	41
4.2 Ergebnisse	43
4.2.1 Präoperative Symptome	43
4.2.2 Ätiologie und Histologie	44
4.2.3 Diagnostik.....	48
4.2.4 Lokalisation.....	50
4.2.5 Operatives Vorgehen.....	51
4.2.6 Komplikationen	55
4.2.7 Rezidive	56
5 Zusammenfassung	60
6 Abkürzungsverzeichnis.....	62
7 Literaturverzeichnis.....	63
8 Anhang.....	70
8.1 Erfassungsbogen zur Datenerhebung	70
8.2 Publikation - Poster.....	72
9 Lebenslauf	73
10 Danksagung	74

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Nase und der Nasennebenhöhlen

Die Nase und ihre Nebenhöhlen sind mit einem Flimmerepithel ausgekleidet, welches für die Erwärmung, Befeuchtung und Reinigung der eingeatmeten Luft verantwortlich ist. Auch in den Nasennebenhöhlen findet man dieses respiratorische Epithel. Sein Zilienschlag ist zu den jeweiligen Ausführungsgängen, über welche die Nebenhöhlen mit der Nasenhaupthöhle in Verbindung stehen, und dem Nasopharynx gerichtet. Mit Hilfe eines komplexen Transportsystems werden Sekret und Fremdkörper in Richtung Rachen transportiert. Das Nasennebenhöhlensystem setzt sich aus den vorderen und hinteren Siebbeinzellen (Sinus ethmoidalis), der Kieferhöhle (der größten Nasennebenhöhle, Sinus maxillaris), sowie der Stirn- und der Keilbeinhöhle (Sinus frontalis und Sinus sphenoidalis) zusammen. Der Sekrettransport aus der Keilbeinhöhle erfolgt über das hintere Siebbeinzellsystem und den oberen Nasengang in die Nasenhaupthöhle. Die Kiefer- und Stirnhöhle drainieren über die vorderen Siebbeinzellen und den mittleren Nasengang. Der Bereich unter der mittleren Nasenmuschel, an dem sich diese Drainagewege kreuzen, wird nach *Naumann* als sogenannte ostiomeatale Einheit bezeichnet. Ist dieser durch eine Schleimhautschwellung oder Tumor blockiert, so werden die nachgeschalteten Nasennebenhöhlen nicht ausreichend belüftet. Der so entstandene abgeschlossene Raum bietet beste Voraussetzungen für die Vermehrung pathogener Keime. Der aktive Sekrettransport erfolgt immer in Richtung der natürlichen Ostien; somit ist es das operative Ziel Kiefer-, Stirn- und Keilbeinhöhle auf Höhe der natürlichen Ostien freizulegen. Diese Tatsache wurde in der Vergangenheit nicht immer berücksichtigt und führte häufig dazu, dass Patienten auch postoperativ nicht von ihrer Nasennebenhöhlenbeschwerden befreit waren (Leunig et al., 2008; Stammberger, 2009; Naumann et al., 1992).

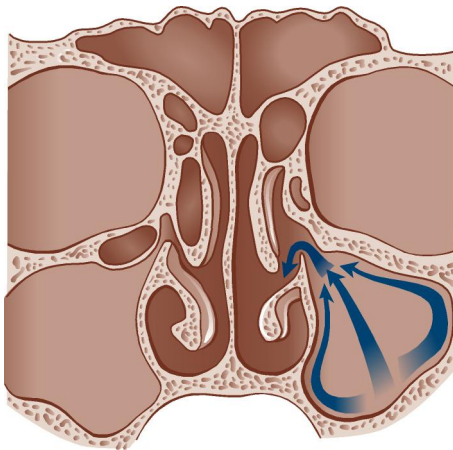


Abb. 1: Sekrettransport aus der Kieferhöhle über die natürlichen Ostien in den mittleren Nasengang (Leunig et al., 2008)

1.2 Invertierte Papillome

Das Invertierte Papillom (IP) ist ein benigner epithelialer Tumor der Nasennebenhöhlenschleimhaut. Im englischsprachigen Raum wird er auch als „Schneider-Papillom“ bezeichnet, da er von der sogenannten Schneider-Membran, welche die Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen auskleidet, ausgeht (Lombardi et al., 2011; Stange & Schultz-Coulon, 2008; Stammberger, 1983; Christensen & Smith, 1986). Makroskopisch imponiert das Invertierte Papillom als polypöser, gelappter Schleimhauttumor, der seinen Ursprung meist in der Kieferhöhle oder der lateralen Nasenwand hat. Mikroskopisch zeigt sich das typische namensgebende Bild der Einstülpungen von Epithelzapfen in das Stroma der Mukosa. Die Therapie der Wahl ist die komplette chirurgische Entfernung. Gekennzeichnet ist das invertierte Papillom durch das lokal aggressive Wachstum in präformierte Knochenspalten, die hohe Neigung zum Rezidiv und der Möglichkeit einer malignen Entartung.

1.2.1 Geschichte des Invertierten Papilloms

In den 50er Jahren des 19. Jahrhunderts wurde das Invertierte Papillom erstmals durch *Ward* (Ward, 1854) und *Billroth* in der Literatur beschrieben. *Billroth* sprach von einer Geschwulst, die sich primär in der Schleimhaut entwickelt (Billroth, 1855).

1938 verwendete *Ringertz* erstmals die Bezeichnung „Invertiertes Papillom“, da dieser Tumor histologisch ein typisch endophytisches Wachstumsverhalten zeigte. Er stellte des Weiteren eine Tendenz zur Rezidivbildung und ein lokal aggressives Wachstum fest (Ringertz, 1938).

Berendes beschrieb 1961 den Tumor als „verdrängend in das Bindegewebe einwachsend“ und wählte aus diesem Grund die Bezeichnung „malignes Papillom“ (Berendes, 1961). 1971 veröffentlichte *Hyams* eine Studie, in der ausführlich die Histologie, die Häufigkeit der malignen Entartung, die Hauptlokalisationen und die klinischen Eigenschaften des Tumors beschrieben werden (Hyams, 1971).

Zuletzt rückte schließlich das operative Vorgehen in den Vordergrund der wissenschaftlichen Diskussion. So propagierten *Myers et al.* 1981 eine möglichst radikale operative Entfernung des Tumors auf Grund der hohen Rezidivrate (Myers et al., 1981).

Auch heute noch wird insbesondere die Wahl der operativen Methode zur Behandlung des Invertierten Papilloms Gegenstand in der Fachliteratur diskutiert (Chin et al., 2012; Lombardi et al., 2010; Nakayama et al., 2012; Zhou et al., 2013).

1.2.2 Epidemiologie

Das Invertierte Papillom tritt mit einer Inzidenz zwischen 0,5 und 1,5/100.000 Einwohner pro Jahr auf. Der Häufigkeitsgipfel liegt in der 5. und 6. Lebensdekade, jedoch werden aus allen Altersschichten Fälle beschrieben. Männer sind bevorzugt betroffen (m:w 2-5:1) (Heathcote & Nair, 2009; Lund et al., 2010; Stange & Schultz-Coulon, 2008). Die Rezidivraten, die in der aktuellen Literatur angegeben werden, variieren sehr stark. So berichten *Lombardi et al.* von 5,7 % (Lombardi et al., 2011) während *Winter et al.* eine Rezidivrate von 22,4% feststellen (Winter et al., 2000). Auch die Angaben zur Malignitätsrate unterscheiden sich auffällig, so berichteten *Lane & Bolger* in ihrem Review von Raten zwischen 5 und 21% (Lane & Bolger, 2006).

1.2.3 Ätiologie

Die Entstehungsursache des Invertierten Papilloms ist bis heute unklar (Lombardi et al., 2011). Es wird vermutet, dass das Humane Papillomavirus (HPV) eine wichtige ätiologische Rolle spielt. 1986 wiesen *Brandsma et al.* erstmals HPV-DNA in histologischen Schnitten Invertierter Papillome nach (Brandsma et al., 1986). Mit Sicherheit ist das Invertierte Papillom überdurchschnittlich häufig mit dem Nachweis von Humanen Papillomaviren in der Läsion vergesellschaftet. Zum jetzigen Zeitpunkt werden jedoch noch umfassendere Studien benötigt, um genaue Aussagen über den Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und der Entstehung eines Invertierten Papilloms treffen zu können (McKay et al., 2005).

Es wurde wiederholt diskutiert, ob Alkohol-, Nikotinkonsum, Allergien oder eine Polyposis nasi eine Rolle bei der Ätiologie des Invertierten Papilloms spielen (Garavello & Gaini, 2006; Arndt et al., 1994; Mortuaire et al., 2007). Signifikante Risikofaktoren konnten jedoch nicht identifiziert werden, lediglich Umwelt- und Industriebelastungen scheinen Einfluss auf die Entstehung zu haben (Sham et al., 2010). Auch eine chronische Entzündung wurde als prädisponierender Faktor vermutet. Allerdings ist es eher naheliegend, dass das Invertierte Papillom eine Obstruktion der Nebenhöhlendrainage und damit eine chronische Sinusitis verursacht, als dass es selbst auf dem Boden einer chronischen Entzündung entsteht (Pasquini et al., 2004; Melroy & Senior, 2006; Banhiran & Casiano, 2005).

1.2.4 Makroskopisches und mikroskopisches Erscheinungsbild

Invertierte Papillome entstehen hauptsächlich im Bereich der lateralen Nasenwand, im Siebbeinzellsystem und in der Kieferhöhle aus der Schleimhaut, welche die Nase auskleidet. Diese Schleimhaut entsteht gegen Ende der vierten Woche der Embryonalentwicklung und ist im Gegensatz zur übrigen respiratorischen Schleimhaut, die sich aus dem Entoderm entwickelt, ektodermaler Herkunft.

Häufig sind primär verschiedene Areale der Nasenhaupthöhle und der Nebenhöhlen gleichzeitig betroffen. Auch ist eine Ausdehnung per continuitatem beispielsweise vom vorderen Siebbeinzellsystem in die Kieferhöhle möglich. Meist findet sich ein unilateraler Befall, nur in 1 bis 9% der Fälle stößt man auf ein bilateral vorliegendes Invertiertes Papillom (Lund et al., 2010; Dolgin et al., 1992). Makroskopisch zeigt sich ein polypöser, gelappter Schleimhauttumor von eher derber Konsistenz (Reiß, 2009). Seine Farbe kann von grau und gelb bis rosa variieren (Melroy & Senior, 2006). In der histopathologischen Begutachtung finden sich typischerweise Einstülpungen (Invertierungen) von Epithelzapfen in das Stroma der Mukosa. Dieses Epithel liegt der Basalmembran auf, ohne diese zu durchbrechen. Es zeigt eine erhöhte Proliferationsrate, ist verdickt und es finden sich vereinzelt entzündliche Veränderungen (Lund et al., 2010; Lane & Bolger, 2006; Melroy & Senior, 2006; Myers et al., 1981).

Die Epithelzellen können sowohl vom squamösen, transitionellen, als auch vom respiratorischen Typ sein. Es zeigen sich eine normale Zellkern-Zytoplasma-Ratio und nur wenige mitotische Figuren. Gelegentlich sind squamöse Metaplasien und hyperkeratotische Zellen zu finden. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zum invasiven Plattenepithelkarzinom ist hier wichtig. Das Invertierte Papillom ist nicht als typische Präkanzerose zu sehen. Es werden zwei Möglichkeiten des Auftretens eines Plattenepithelkarzinoms im Zusammenhang mit einem Invertierten Papillom diskutiert. Im Falle einer synchronen Malignisierung treten das Invertierte Papillom und das Plattenepithelkarzinom zur gleichen Zeit auf, entweder an der selben Lokalisation oder völlig unabhängig von einander. Von metachroner Malignisierung spricht man, wenn sich nach einer vollständigen Entfernung eines Invertierten Papilloms später im Verlauf ein Plattenepithelkarzinom entwickelt. In der Literatur herrscht weitgehend Einigkeit darüber, dass metachrone wesentlich seltener sind als synchrone Karzinome. Warum und ob es überhaupt zu einer malignen Entartung kommen kann, wird jedoch weiterhin diskutiert (Wormald et al., 2003). *Melroy et al.* weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass es keine eindeutigen histologischen Befunde gibt, die auf eine Malignisierung des Invertierten Papilloms hindeuten (Melroy & Senior, 2006).

1.2.5 Symptome und Diagnostik

Das klinische Bild des Invertierten Papilloms ist eher unspezifisch. Die Symptomatik gleicht den Beschwerden einer chronischen Sinusitis und ist abhängig von der Tumorlokalisation (Pasquini et al., 2004). Häufig berichten die Patienten über eine einseitige Nasenatmungsbehinderung durch die entstandene Obstruktion (Lund et al., 2010). Weiterhin typisch ist ein Druckgefühl über den betroffenen Nasennebenhöhlen oder holozephal ausstrahlend Schmerzen. Auch rezidivierende, akute oder chronische Sinusitiden, die durch die Verlegung der Drainagewege der Nasennebenhöhlen entstehen, können auftreten. Hyposmie bzw. Anosmie und Epistaxis werden seltener beobachtet (Reiß, 2009; Melroy & Senior, 2006).

Der erste Schritt in der Diagnostik ist die Nasenendoskopie (Prado et al., 2010). Hier zeigt sich meist im Bereich des mittleren Nasengangs polypöses Gewebe von vergleichsweise derber Konsistenz (Reiß, 2009). Der Tumor wirkt meist stärker durchblutet als eine rein entzündliche Polyposis nasi und blutet bei Berührung leicht. Seine Farbe kann von grau bis pink variieren, während ein Nasenpolyp eher weich und glasig erscheint (Melroy & Senior, 2006). Trotz makroskopischer Unterschiede bleibt die Polyposis nasi eine häufige Fehldiagnose (Lund et al., 2010; Strutz & Mann, 2009).

Präoperativ erfolgt die Beurteilung der genauen Lokalisation und Ausdehnung des Tumors mit Hilfe der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie (Melroy & Senior, 2006). Weitaus am häufigsten wird die Computertomographie der Nasennebenhöhlen durchgeführt (Lund et al., 2010; Karkos et al., 2009). Diese wird als unverzichtbar in der präoperativen Planung angesehen, weil knöcherne Veränderungen hervorragend zur Darstellung kommen (Melroy & Senior, 2006).

Der Knochenumbau, der durch ein Invertiertes Papillom verursacht werden kann, lässt sich durch den beständigen Druck, den der Tumor auf die ihn umgebende Mukosa und knöcherne Struktur ausübt, erklären. Eine fortgeschrittene Knochenarrossion kann auf eine mögliche Malignisierung des Tumors hindeuten. Dies beeinflusst das operative Vorgehen und die postoperative Nachbehandlung des Patienten entscheidend. Die Magnetresonanztomographie wird in der Regel nur als ergänzende Bildgebung durchgeführt. Hiermit lässt sich feststellen, ob die Verlegung der Nasennebenhöhlen durch Mukosa, eingedicktes, retiniertes Sekret oder das Invertierte Papillom entstanden ist. Diese Differenzierung ist hilfreich, da im Bereich des Papilloms häufig begleitende polypöse, chronische Entzündungen der Mukosa zu finden sind. Als besonders hilfreich wird die Magnetresonanztomographie eingeschätzt, falls der Tumor untypisch – beispielsweise in der Stirnhöhle – lokalisiert ist (Lund et al., & Castelnovo, 2010; Lane & Bolger, 2006).

Die endgültige Diagnose kann nur durch eine ausreichend große Probeentnahme mit anschließender histologischer Untersuchung gestellt werden. Dies ist häufig präoperativ nicht möglich, so dass erst während der Operation mithilfe einer mikroskopischen Schnellschnittuntersuchung oder postoperativ mit der endgültigen histopathologischen Beurteilung des Operationspräparates die Diagnose des Invertierten Papilloms bestätigt werden kann.

1.2.6 Therapie

Die drei wichtigsten Hauptmerkmale des Invertierten Papilloms, welche bei der Op-Planung beachtet werden müssen, sind:

1. lokal destruierendes und aggressives Wachstum, das auch auf den Knochen übergreifen kann
2. hohe Rezidivrate
3. Assoziation mit Plattenepithelkarzinom bzw. Gefahr der Malignisierung (Lombardi et al., 2011; Reiß, 2009; Heathcote & Nair, 2009; Myers et al., 1981)

Auf Grund des hohen Rezidiv- und Entartungsrisikos sollte unabhängig von der Operationstechnik die komplette Resektion des Invertierten Papilloms stets das wichtigste Ziel darstellen (Stange & Schultz-Coulon, 2008). Rezidive entstehen nach heutiger Meinung hauptsächlich durch inadäquate oder unvollständige Entfernung (Lawson et al., 2003; Lund et al., 2010). Die Gründlichkeit der Abtragung der betroffenen Mukosa und nicht selten auch des darunterliegenden Knochens mit Hilfe eines Bohrers ist entscheidend. Die Operationsmethode muss dementsprechend gewählt werden, um dieses Ziel gewährleisten zu können (Lawson et al., 2009; Lund et al., 2010).

Bis in die 1980er-Jahre wurde in der Regel ein extranasaler Zugang zur Entfernung eines Invertierten Papilloms gewählt. Die laterale Rhinotomie und das Midfacial Degloving wurden als Goldstandard propagiert (Busquets & Hwang, 2006). Diese beiden Operationstechniken ermöglichten einen weiten Zugang zum Nasennebenhöhlensystem mit guter Übersicht. Damals war man der Auffassung, dass bei einer eher seitenbetonten Lokalisation des Invertierten Papilloms in den Nasennebenhöhlen – beispielsweise den Siebbeinzellen – sich die laterale Rhinotomie als Operationszugang anbietet. Hier erfolgte die Schnittführung von der Augenbraue entlang der Nase bis zur Nasenlippenfalte. Das Midfacial Degloving ermöglicht durch die Verlagerung der gesamten Nasen- und Wangenweichteile nach kranial nach einem Mundvorhofschnitt und Auslösung des Nasenseptums ebenfalls einen guten Zugang zum Nebenhöhlensystem, inklusive der Keilbeinhöhle (Theissing et al., 2006; Lenarz & Keiner, 1992). Ein weiterer typischer extranasaler Zugang, vor allem bei Prozessen des Sinus maxillaris ist die transvestibuläre, osteoplastische Kieferhöhlenoperation, bei der über einen Mundvorhofschnitt und das Anlegen eines Knochendeckels in der Kieferhöhlenvorderwand die Höhle erreicht werden kann. Typische Komplikationen von extranasalen Nebenhöhlenoperationen sind Epiphora, nasale Stenosen, starke Blutungen, Doppelbildern und zu einer atrophischen Rhinitis kommen (Melroy & Senior, 2006; Krouse, 2001).

Mit der Weiterentwicklung des starren Endoskops, den dazu passenden Instrumenten und der zunehmenden operativen Erfahrung verdrängten minimal invasive, endoskopische, transnasale Eingriffe das extranasale Vorgehen. In den Publikationen der letzten Jahre konnte festgestellt werden, dass so eine Reduktion der peri- und postoperativen Komplikationen und Mortalität bei mindestens gleichem Erfolg erreicht werden konnte (Lombardi et al., 2011; Lund et al., 2010; Heathcote & Nair, 2009; Minovi et al., 2006). Weitere Vorteile sind ein in der Regel kürzerer Krankenhausaufenthalt, ein geringerer Blutverlust und ein ästhetisch besseres Ergebnis. Die häufig als Nachteil angeführte Tatsache, dass das Papillom Endoskop-kontrolliert oft nicht en bloc entfernt werden kann (McCary et al., 1994), scheint keinen Einfluss auf die Häufigkeit eines Rezidivs zu haben (Lane & Bolger, 2006).

Mittlerweile wird die endoskopisch kontrollierte Operationstechnik als Methode der Wahl angesehen. Diese kann sich aus mehreren Operationsschritten zusammensetzen. Für ein Papillom in der Nasenhaupthöhle und im vorderen Siebbeinbereich wird eine sogenannte Infundibulotomie und Ethmoidektomie durchgeführt. Bei anderen Lokalisationen bzw. größeren Ausdehnungen spricht man von einer Spheno-Ethmoidektomie für Tumore der Keilbeinhöhle oder einer Fronto-Ethmoidektomie für Tumore mit Ausdehnung in die Stirnhöhle. Diese endoskopischen Operationsverfahren können auch jeweils miteinander verbunden werden. Entspringt das Invertierte Papillom aus der Kieferhöhle, so kann das natürliche Kieferhöhlenostium im Sinne einer maxillären Sinusotomie erweitert werden, um anschließend den Tumor komplett zu entfernen (Simmen & Briner, 2008). Diese Operation kann durch die komplette Wegnahme der medialen Kieferhöhlenwand zur sogenannten Endoskop-kontrollierten medialen Hemimaxillektomie erweitert werden, was die Entfernung auch ausgedehnter und lateral bzw. kaudal gelegener Tumore erlaubt. Lediglich im Falle einer ungünstigen Lokalisation wie z.B. der lateralen Stirnhöhle, die auf endoskopischem Weg selbst mit einer ausgedehnten Stirnhöhlendrainage (modified endoscopic Lothrop procedure = MELP) schlecht oder nicht zu erreichen ist, wird ein extranasaler Zugang bis heute als sinnvoll erachtet. Häufig werden in solchen Situationen ein extranasales und ein endoskopisches Vorgehen kombiniert (Chin et al., 2012; Lund et al., 2010; Stange & Schultz-Coulon, 2008; Lawson & Patel, 2009).

Es ist zu berücksichtigen, dass Rezidive und eine metachrone Malignisierung auch noch nach vielen Jahren auftreten können. Ein entsprechend langer Nachbeobachtungszeitraum ist somit obligat (Lund et al., 2010; Winter et al., 2000; Minovi et al., 2006).

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Patientengut, welches auf Grund eines invertierten Papilloms zwischen Januar 1996 und Dezember 2009 an der Klinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München operiert wurde, zu analysieren. Erfasst wurden die präoperative Symptomatik und Diagnostik sowie die Therapieergebnisse nach operativer Entfernung eines Invertierten Papilloms. Die erfassten Daten und Ergebnisse wurden mit der aktuellen Literatur verglichen.

Folgende Fragen wurden in diesem Zusammenhang formuliert:

- Welches waren die Symptome, die durch das Invertierte Papillom verursacht wurden?
- Welche Diagnostik wurde durchgeführt, was zeigte sich hier?
- Welches operative Verfahren wurde angewandt? Gibt es einen Zusammenhang zwischen der gewählten Operationsmethode und der Ausdehnung bzw. Lokalisation des Invertierten Papilloms?
- Welche intraoperativen und postoperativen Komplikationen traten auf?
- Wie hoch war die Rezidivrate? Kann diese mit der gewählten Op-Technik oder der Ausdehnung des Invertierten Papilloms in Verbindung gebracht werden?
- Wie oft kam es zu einer synchronen oder metachronen Malignisierung? Gab es hierfür prädisponierende Faktoren?

2 Material und Methodik

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie. Ausgewertet wurden die Daten von 139 Patienten mit der Diagnose „Invertiertes Papillom der Nase und Nasennebenhöhlen“.

2.1 Patientenauswahl

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten, die im Zeitraum zwischen Januar 1996 und Dezember 2009 an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern mit der histologisch gesicherten Diagnose „Invertiertes Papillom“ oder mit einem Rezidivtumor behandelt und operiert wurden. Patienten ohne ausreichend dokumentierte Krankengeschichte wurden von der Datenerhebung ausgeschlossen.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand der elektronisch gespeicherten Daten, der Patientenakten sowie der mikroverfilmten Akten der Patienten. Mit Hilfe eines vorher entwickelten standardisierten Erhebungsbogens (siehe Protokoll „Invertiertes Papillom“ im Anhang) wurden die einzelnen Patientenfälle erfasst, auf ihre Vollständigkeit überprüft und ausgewertet.

Die Bestimmung von Größe und Ausdehnung des Invertierten Papilloms erfolgte nach Durchsicht der präoperativ angefertigten CT-Aufnahmen, ausführlichen Operationsprotokollen und den histologischen Befunden. Die Tumore konnten so nach dem Staging-System nach Krouse klassifiziert werden (Krouse, 2000). Ebenfalls registriert wurden die präoperativen Beschwerden, die angewandte Operationstechnik, der Name des Operateurs, die intra- bzw. postoperativen Komplikationen und die Aufenthaltsdauer. Die Rezidivrate wurde erfasst; die aus HNO-ärztlicher Sicht relevanten Risikofaktoren und histologischen Auswertungen wurden soweit möglich berücksichtigt.

2.3 Tumorklassifikation

Die Einteilung der Invertierten Papillome nach Größe und Ausdehnung erfolgte mit Hilfe der Klassifikation nach Krouse, da diese in der Fachliteratur am gebräuchlichsten ist und somit eine bessere Vergleichbarkeit der Daten erreicht wird (Tab. 1) (Krouse, 2000; Tomenzoli et al., 2004; Heathcote & Nair, 2009; Lund et al., 2010).

T-Stadium	
T1	Tumor auf ein einziges Gebiet in Nasenhaupthöhle beschränkt
T2	Tumor im ostiomeatalen Komplex, im Siebbein, in medialer Kieferhöhle; mit oder ohne Beteiligung der Nasenhaupthöhle
T3	Tumor in Kieferhöhle, Keilbeinhöhle und Stirnhöhle; mit oder ohne Beteiligung des Siebbeins oder Nasenhaupthöhle
T4	Ausdehnung des Tumors über die Nasenhaupthöhle und die Nasennebenhöhlen hinaus, Malignome

Tab. 1: Staging-System für das Invertierte Papillom nach Krouse

2.4 Datenverarbeitung und -auswertung

Mithilfe des oben genannten Erhebungsbogens wurden die entsprechenden Patientendaten erhoben und auf ihrer Grundlage erstellen wir eine Datenbank zur weiteren Auswertung und Analyse (Programm Microsoft Excel 2008).

Zunächst wurde mit den so ermittelten Einzeldaten durch Berechnung von Prozent-Zahlen, arithmetischen Mittelwerten und absoluten Werten eine deskriptive Statistik erhoben.

Da es sich bei allen Vergleichen um jeweils zwei unverbundene Stichproben mit rein qualitativen Daten handelte, kam in dieser Arbeit ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Von einer Signifikanz zum Niveau α wird gesprochen, wenn die errechnete Fehlerwahrscheinlichkeit (p-Wert) kleinere Werte als $\alpha = 0,05$ annimmt. In diesen Fällen lässt sich die Nullhypothese (H_0 = die Werte bezüglich eines bestimmten Merkmals unterscheiden sich zwischen zwei unterschiedlichen Gruppen) ablehnen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der operierten Patienten betrug 56 Jahre. Der jüngste Patient mit einem Invertierten Papillom war 24 Jahre alt, der älteste 86 Jahre (Abb. 2).

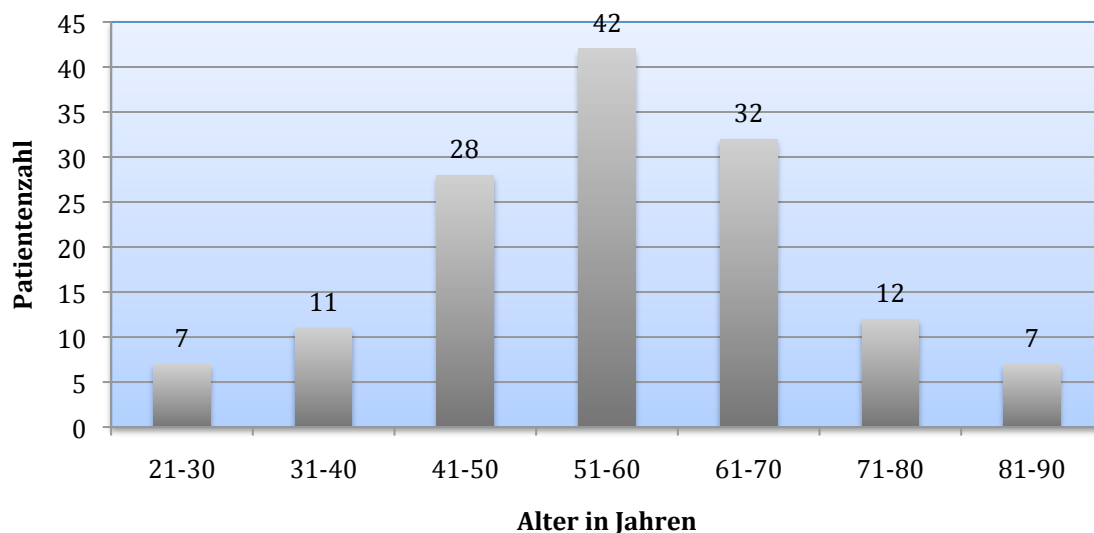


Abb. 2: Altersverteilung der Patienten mit Invertiertem Papillom zum Zeitpunkt der Operation

3.1.2 Geschlechtsverteilung

Der Anteil der männlichen Patienten betrug $n=99$ (71%), der Anteil der weiblichen Patienten $n=40$ (29%) bei einer Gesamtzahl von $n=139$ Patienten.

3.2 Anamnese

3.2.1 Präoperative Symptome

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurden jeweils die Beschwerden der Patienten dokumentiert. Das häufigste Symptom war die erschwerte Nasenatmung ($n=103$ Patienten, 74%).

Nasale Sekretion wurde von n=39 (28%) Patienten angegeben, n=35 (25%) hatten Schmerzen über den jeweiligen Nasennebenhöhlen, n=22 (16%) verspürten ein Druckgefühl über den Nasennebenhöhlen, n=20 (14%) berichteten über Epistaxis, n=18 (13%) litten an einer Hypo- bzw. Anosmie, n=11 (8%) hatten im Vorfeld rezidivierende Sinusitide, n=8 (6%) klagten über Rhonchopathie und n=3 (2%) gaben Verkrustungen der Nase an. Beschwerdefrei waren n=7 (5%) der n=139 Patienten. Weitere Symptome, die jedoch nur selten auftraten, waren Schwindel, Epiphora, Dysphonie, Räusperzwang, Halsschmerzen und Mundtrockenheit (Abb. 3).

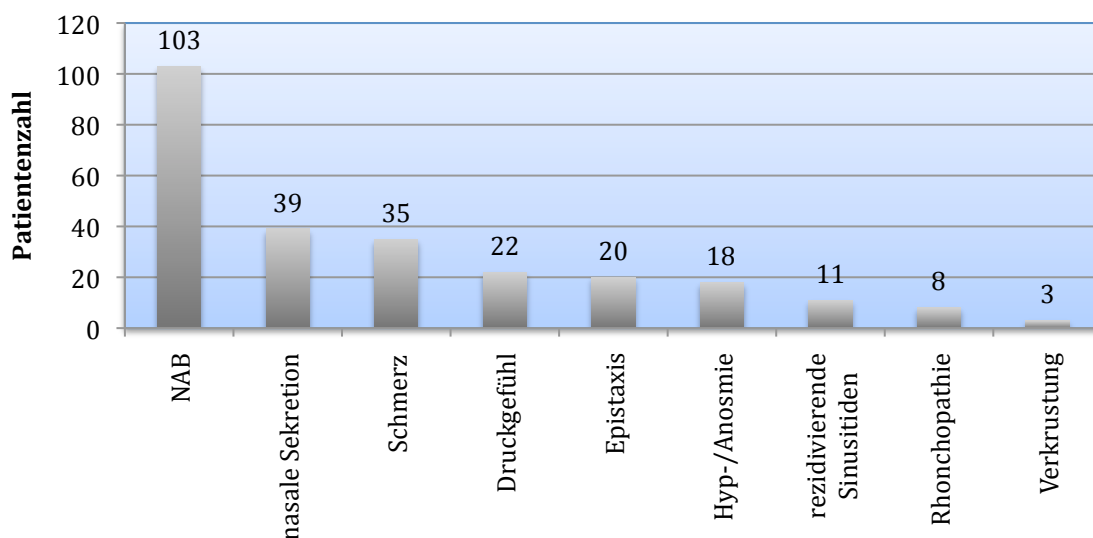


Abb. 3: Häufigkeit der Beschwerden der Patienten mit Invertiertem Papillom

3.2.2 Frühere Operationen im Hals-, Nasen-, Ohren-Bereich und Nebenfunde

Bei n=51 (37%) Patienten waren in der Vergangenheit bereits andere Operationen im Bereich der Nase oder Nasennebenhöhlen durchgeführt worden. Die häufigsten Operationen waren Polypektomien und Septumplastiken. Außerdem waren n=35 (25%) Patienten Allergiker; hierbei fanden sich Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene wie Tierhaare, Baum- und Gräserpollen und Hausstaubmilben. Des Weiteren gaben n=15 (11%) der Betroffenen an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren und n=35 (25%) der Patienten rauchten. Eine genauere Quantifizierung war auf Grund der uneinheitlichen Dokumentation – beispielsweise fehlende Zeit- und Mengenangaben – retrospektiv nicht möglich.

3.3 Lokalisation und Ausdehnung des Invertierten Papilloms

Die Auswertung der präoperativ angefertigten CT-Aufnahmen, der Op-Berichte und der histopathologischen Befunde ergab als häufigste Lokalisation die Kieferhöhle (n=96 Patienten, 69%), gefolgt vom Siebbeinzellsystem (n=79 Patienten, 57%) und der Nasenhaupthöhle (n=63 Patienten, 45%) - hier war bei n=16 (12%) Patienten zusätzlich die mittlere Nasenmuschel und bei n=12 (9%) Patienten die untere Nasenmuschel betroffen. Bei n=12 Patienten (9%) war die Keilbeinhöhle befallen, bei n=8 Patienten (6%) die Stirnhöhle (Abb. 5). Bei n=86 Patienten (62%) waren mehrere Nasenbereiche gleichzeitig betroffen.

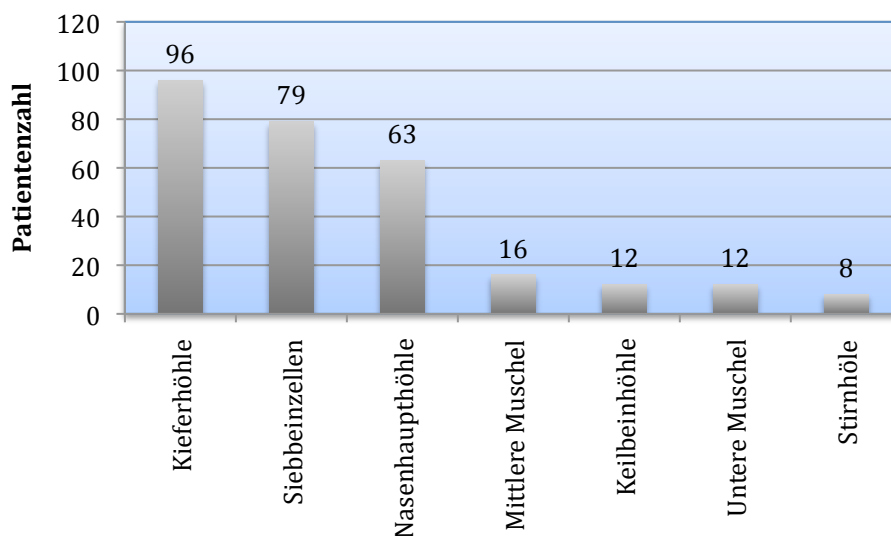


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation des Invertierten Papilloms

Der Großteil der Tumore trat einseitig auf. Das Invertierte Papillom war bei n=77 Patienten (55%) rechts, bei n=53 Patienten (38%) links und bei n=9 (7%) der Betroffenen bilateral zu finden.

3.3.1 Staging des Invertierten Papilloms

Die Klassifikation der Ausdehnung der Tumore erfolgte nach dem von Krouse entwickelten Staging-System (Krouse, 2000).

Der Gruppe T1 wurden n=8 (6%) der Papillome zugeordnet. Dem T2-Stadium waren n=22 (16%) Fälle, n=107 (77%) dem Stadium T3 und n=2 (1%) der Fälle dem Stadium T4 zuzuordnen (Abb. 7).

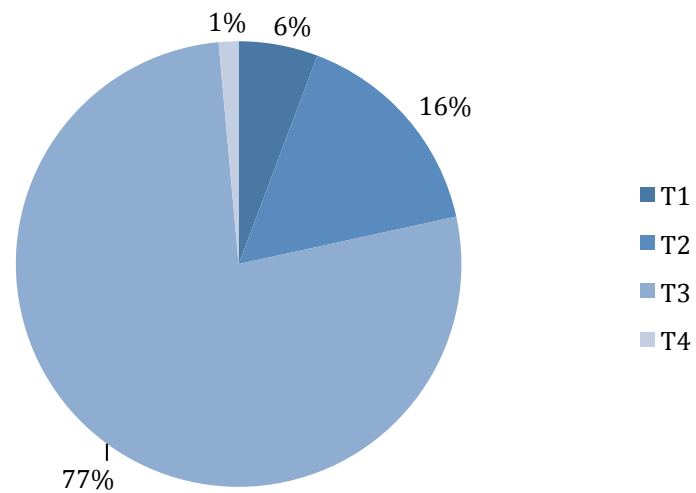


Abb. 5: Klassifikation der Tumorausdehnung nach dem Stagingsystem von Krouse

3.4 Präoperative Diagnostik

Bei allen der n=139 Patienten wurde präoperativ eine Computertomographie angefertigt (Abb. 6).



Abb. 6: Invertiertes Papillom der Kieferhöhle und des Siebbeins rechts (Leunig et al., 2008)

Des Weiteren wurde bei allen Patienten eine anteriore Rhinoskopie und eine Endoskopie der Nase durchgeführt. Auf der folgenden endoskopischen Aufnahme ist ein typischer Befund eines Invertierten Papilloms im mittleren Nasengang rechts gezeigt (Abb. 7).

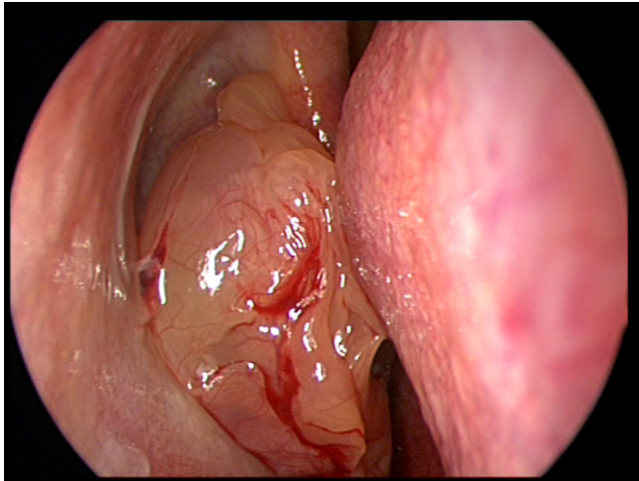


Abb. 7: Verlegung des mittleren Nasengangs rechts durch ein Invertiertes Papillom (Leunig et al., 2008)

Bei n=127 Patienten (91%) war die Raumforderung mit Hilfe des Endoskops endonasal sichtbar. In n=69 (54%) Fällen wurde eine polypöse Schleimhautveränderung beschrieben, bei n=25 Patienten (20%) dokumentierte der Untersucher die Raumforderung als papillomatös und bei n=33 (26%) Patienten wurden andere Bezeichnungen wie zum Beispiel „glasige“, „derbe“ oder „beerenförmige“ Raumforderungen verwendet.

Nebenbefundlich zeigte sich in n=60 (43%) Fällen eine Septumdeviation, n=8 (6%) der Patienten wiesen einen Septumsporn und n=15 Patienten (11%) eine Muschelhyperplasie auf.

3.5 Operatives Vorgehen

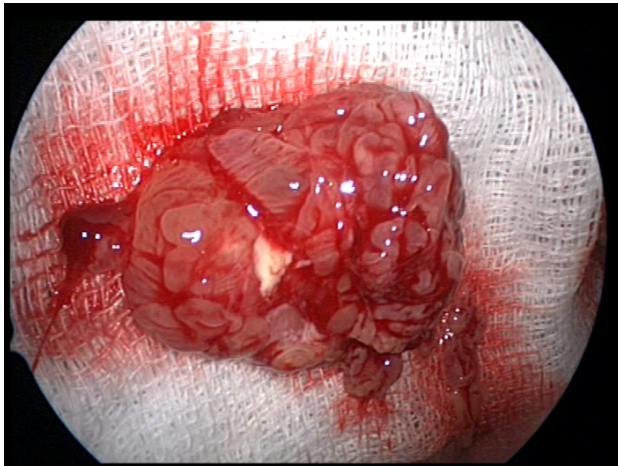


Abb. 8: Resektionspräparat eines Invertierten Papilloms (Leunig et al., 2008)

3.5.1 Operationszugänge

Rein Endoskop-kontrolliert endonasal konnten n=121 (87%) der n=139 Patienten operiert werden. Bei n=15 (11%) Patienten war zusätzlich zum endoskopischen Zugang ein extranasales Vorgehen notwendig. Ausschließlich über einen extranasalen Zugang wurden n=3 (2%) der Papillome entfernt.

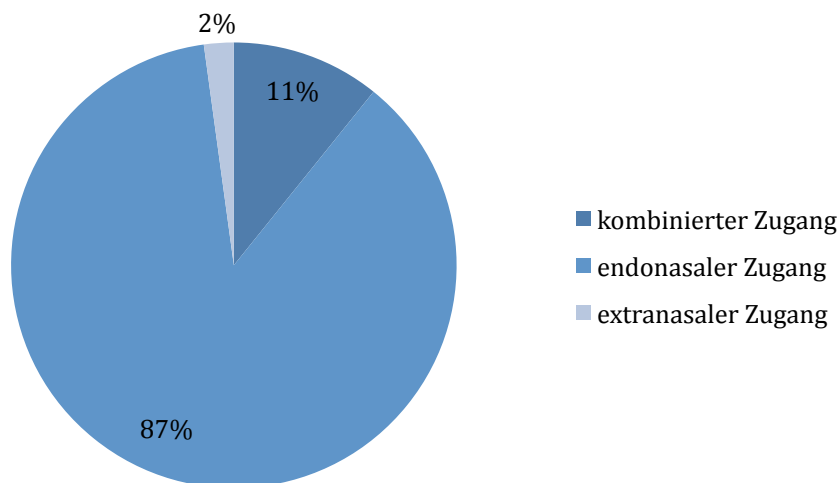


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung des operativen Zugangs

3.5.2 Operationstechniken

Um die endoskopischen Eingriffe einzuteilen, wurde die Terminologie nach Simmen et al. verwendet (Leunig et al., 2008).

Operationstechnik	
Infundibulotomie	Abtragung des Proc. uncinatus mit Freilegung des natürlichen Kieferhöhlenostiums (ggf. Erweiterung), die Drainagezone des Rec. frontalis bleibt unangetastet
Partielle vordere Ethmoidektomie	Infundibulotomie mit Abtragung der Bulla ethmoidalis, ggf. auch Abtragung einer Agger-nasi-Zelle, ohne jedoch die Drainageroute des Rec. frontalis anzutasten
Ethmoidektomie	Erweiterung der partiellen vorderen Ethmoidektomie um die Eröffnung der hinteren Siebbeinzellen
Spheno-Ethmoidektomie	Erweiterung der partiellen vorderen Ethmoidektomie und die Eröffnung der hinteren Siebbeinzellen und der Keilbeinhöhle (ggf. Erweiterung)
Fronto-Ethmoidektomie	Erweiterung der Siebbeinzell- und Kieferhöhleneröffnung um die schleimhautschonende Eröffnung der Stirnhöhle
Fronto-Spheno-Ethmoidektomie	Eröffnung aller Nasennebenhöhlen
Maxilläre, frontale bzw. sphenoidale Sinusotomie	Die aufgeführten Eingriffe an den Nasennebenhöhlen können im Bereich des natürlichen Ostiums der Kiefer-, Stirn- bzw. Keilbeinhöhle in unterschiedlichem Ausmaße erweitert werden.

Tab. 2: Terminologie der endoskopischen Nasennebenhöhleneingriffe (Leunig et al., 2008)

In der HNO-Klinik der LMU München wird eine möglichst optimale blutungsarme Sicht während des endoskopischen Eingriffes über die Einlage von in Adrenalin (Verdünnung 1:5.000) getränkten Watteträger im mittleren Nasengang für acht bis zehn Minuten oder mit Hilfe der Injektion eines Lokalanästhetikums mit Vasokonstriktor (0,5-1 ml Xylonest 1% mit Epinephrin 1:200.000) erreicht. Die Watteträgereinlage ist auch während der Operation bei auftretenden Blutungen wiederholt möglich. Auf diesem Weg lässt sich die Sicht verbessern; dies ermöglicht ein besseres Abgrenzen anatomischer Strukturen und somit ein Vermeiden intraoperativer und postoperativer Komplikationen (Leunig et al., 2008).

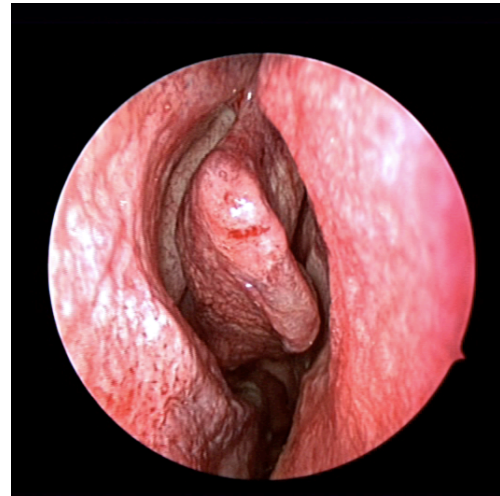
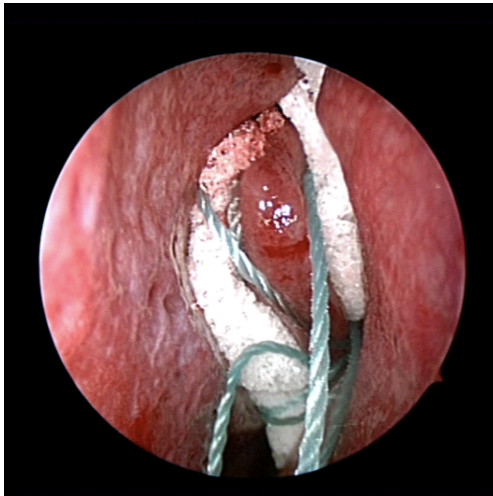


Abb. 10 und 11: Einlage von Watteträgern und Entfernung der Watteträger nach 8 bis 10 Minuten (Leunig et al., 2008)

Eine partielle vordere Ethmoidektomie wurde bei 13 Patienten durchgeführt. Des Weiteren wurden $n=37$ Ethmoidektomien vorgenommen. Eine Spheno-Ethmoidektomie erhielten $n=9$ Patienten und bei $n=28$ erfolgte eine Fronto-Ethmoidektomie. Außerdem wurde bei $n=17$ Patienten eine Fronto-Spheno-Ethmoidektomien vorgenommen. Ferner wurden bei $n=92$ Patienten die Kieferhöhle eröffnet und operiert. Bei $n=5$ Patienten war das Papillom nur in der Nasenhaupthöhle lokalisiert und konnte rein endoskopisch reseziert werden.

Bei einem Teil der Patienten erfolgte ein kombinierter Eingriff wie zum Beispiel eine maxilläre Sinusotomie und eine partielle vordere Ethmoidektomie, so dass die Anzahl der verwendeten endoskopischen Operations-Techniken höher ist als die Patientenzahl ($n=139$).

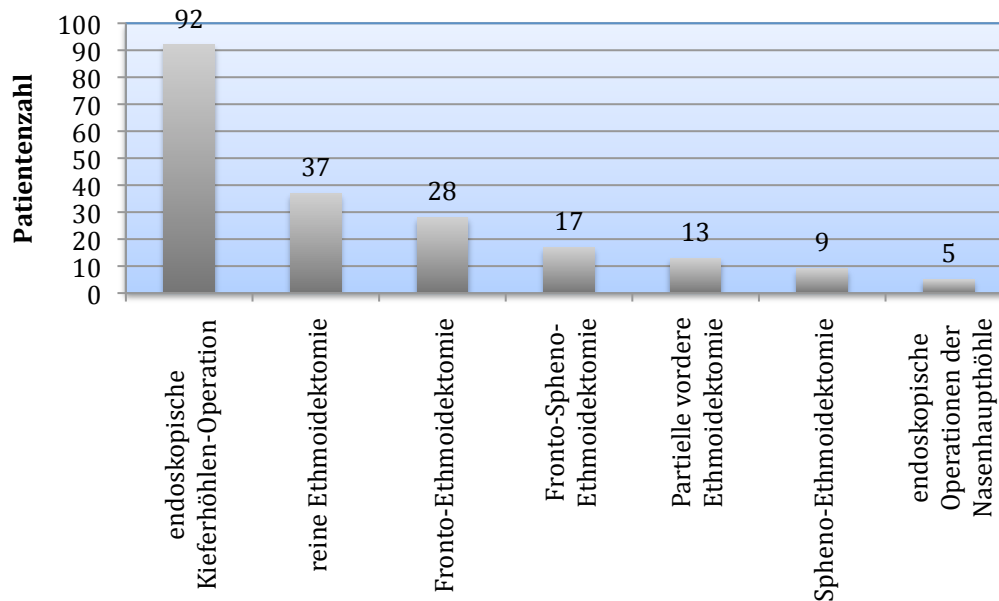


Abb. 12: Operatives Vorgehen – endoskopisch

Es können vier verschiedene extranasale Op-Techniken unterschieden werden, die für die Entfernung des Invertierten Papilloms eingesetzt wurden.

- Kieferhöhlenoperation nach Caldwell-Luc: Hier wird über einen Schnitt im Mundvorhof die Kieferhöhlenvorderwand freigelegt und eröffnet. So ist ein guter Überblick über die Kieferhöhle gewährleistet.

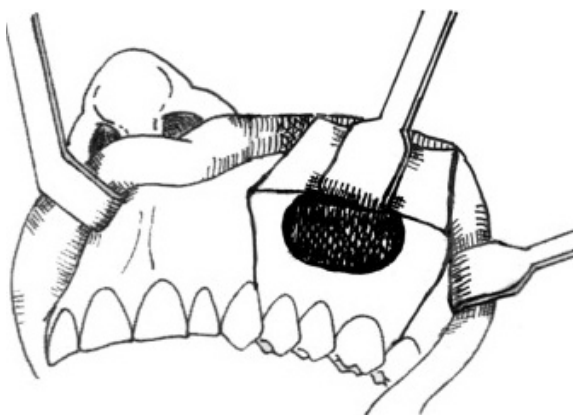


Abb. 13: Technik nach Caldwell-Luc (Huang & Chen, 2012)

- Osteoplastische Kieferhöhlen-Operation: Der Zugang erfolgt ebenfalls transvestibulär. Hier wird ein Teil der Kieferhöhlenvorderwand als Knochendeckel entfernt, der zumeist am Periost gestielt bleibt. Nach der Operation der Kieferhöhle wird der Knochen zurückverlagert.
- Transfaziale Eröffnung des Siebbeinzellsystems oder der Stirnhöhle: Über eine bogenförmige Schnittführung von der Augebraue seitlich zur Nase können vordere und hintere Siebbeinzellen und die Stirnhöhle mit guter Übersicht erreicht werden.
- Laterale Rhinotomie: Der oben angeführte bogenförmige Schnitt kann lateral der Nasenpyramide nach kaudal verlängert werden, um einen ausreichenden Zugang zu Nasenhaupthöhle, Kieferhöhle und den hinteren Nasenabschnitten zu erlangen (Strutz & Mann, 2009; Theissing, Rettinger, & Werner, 2006).

Die Häufigkeit der angewandten extranasalen Operationstechniken ist in Abbildung 14 abzulesen.

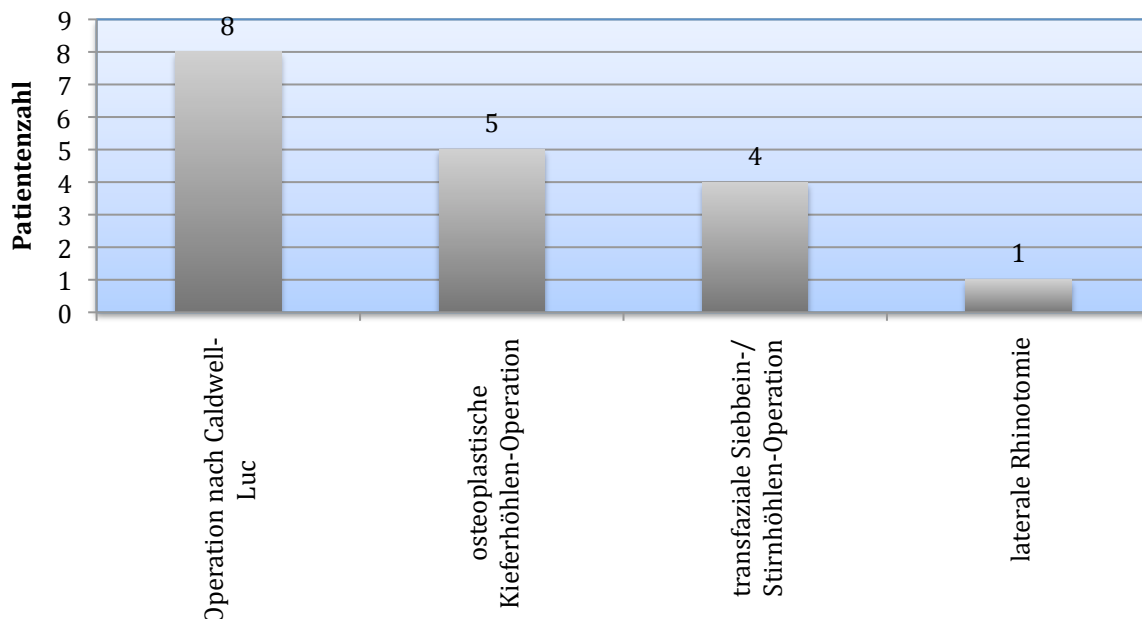


Abb. 14: Operatives Vorgehen – extranasal

Bei n=44 (32%) Patienten wurde begleitend eine Conchotomie durchgeführt. Bei n=40 (29%) Patienten wurde eine Deviation oder ein Sporn des Nasenseptums mit Hilfe einer Septumplastik korrigiert.

Bei endoskopischen Eingriffen kann zur Operations-Unterstützung ein sogenanntes Navigationsgerät eingesetzt werden. Dabei werden im Vorfeld angefertigte CT-Aufnahmen direkt präoperativ durch einen standardisierten Registrierungsvorgang mit dem Patienten korreliert. Anschließend kann der Operateur während des Eingriffes sein Vorgehen mit Hilfe eines zuvor kalibrierten Instrumentes auf dem Navigationsmonitor nachvollziehen (siehe Abb. 15). Hierbei handelt es sich allerdings nur um eine Orientierungshilfe; mangelnde Kenntnisse der Nasennebenhöhlen-Anatomie können nicht ausgeglichen werden (Simmen & Briner, 2008; Leunig et al., 2008; Schipper et al., 2004).

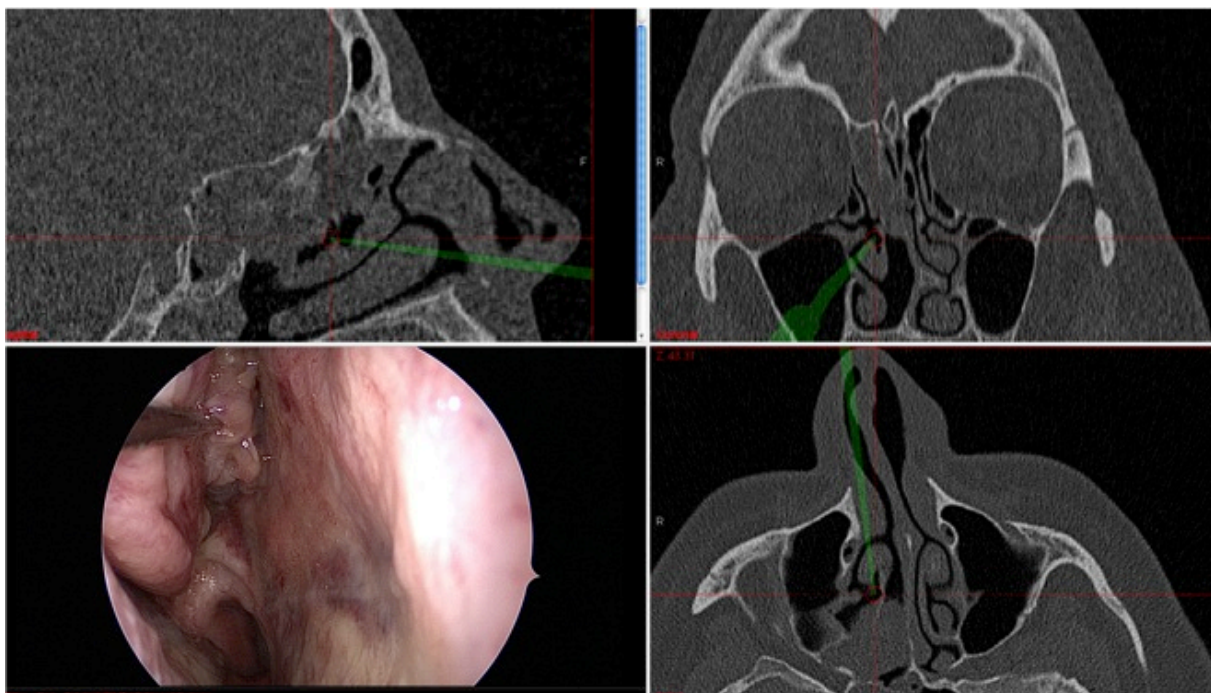


Abb. 15: Monitor eines Navigationssystems (mit freundlicher Genehmigung Prof. Dr. med. A. Leunig, 2013)

Bei n=8 Patienten (6%) kam ein Navigationssystem als zusätzliche Orientierungshilfe zum Einsatz. Außerdem wurde bei n=5 (4%) Patienten ein Bohrer zum Abschleifen der Ursprungsstelle des Papilloms verwendet.

3.6 Komplikationen

3.6.1 Intraoperative Komplikationen

Bei n=7 (5%) Patienten kam es intraoperativ zu einer arteriellen Blutung aus Ästen der Arteria sphenopalatina, n=5 (4%) Patienten bluteten diffus. Die Blutungen konnten jeweils während der Operation gestillt werden.

Bei n=1 (1%) Patient wurde während der Operation die Lamina papyracea perforiert, so dass orbitales Fettgewebe prolabierte. Auch dieser Defekt wurde intraoperativ behoben.

3.6.2 Postoperative Beschwerden

Postoperative Beschwerden gaben n=31 (22%) der insgesamt n=139 Patienten an. Bei n=16 (12%) Patienten kam es zu starken Verkrustungen, was eine intensivere ambulante Nachpflege nötig machte. n=15 (11%) Patienten gaben Schmerzen im Bereich des Operationsgebietes an, n=8 (6%) klagten postoperativ über Rhinorrhoe und n=4 (3%) Patienten gaben eine fortbestehende Nasenatmungsbehinderung an.

In n=4 (3%) Fällen kam es zu Beschwerden im Bereich des Auges, beispielsweise zu Epiphora oder einer periorbitalen Schwellung. Bei n=3 (2%) Patienten entwickelte sich eine Wundinfektion. Zu postoperativen Blutungen kam es in n=2 (1%) Fällen. Dies konnten ambulant gestillt werden. Bei n=1 (1%) Patienten entwickelte sich eine Mukozele, welche operativ saniert werden musste.

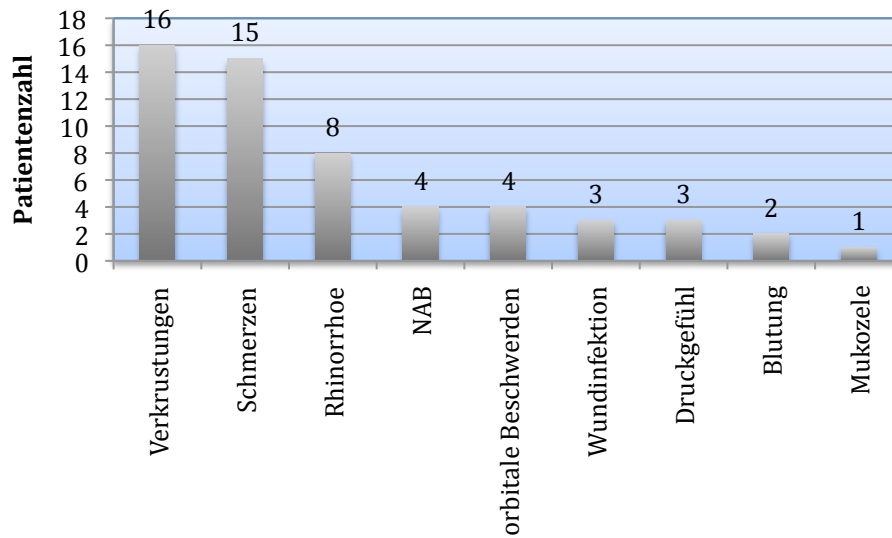


Abb. 16: postoperative Komplikationen und Beschwerden nach operativer Entfernung eines Invertierten Papilloms

3.7 Histologische Auswertung

3.7 Wachstumsform

Bei allen 139 Patienten wurde ein Invertiertes Papillom histologisch gesichert.

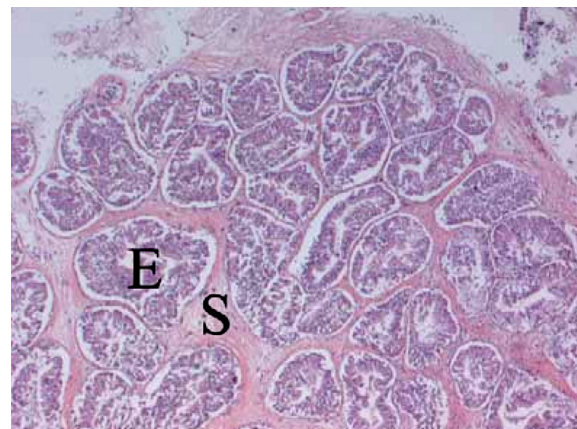
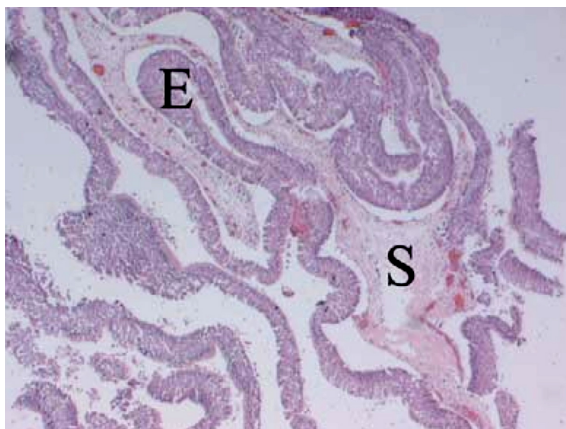


Abb. 17 und 18: Histologische Bilder des Invertierten Papilloms; Epitheleinstülpungen (E) in das darunterliegende Stroma (S) (Melroy & Senior, 2006)

3.7.2 Malignisierung

Bei n=11 (8%) Patienten konnte histologisch eine Plattenepitheldysplasie oder –metaplasie festgestellt werden.

In n=2 (1,4%) Fällen trat eine Malignisierung des Invertierten Papilloms auf. Bei n=1 Patienten zeigte sich diese im Sinne eines metachronen Wachstums. Es bildete sich nach der operativen Entfernung des gutartigen Tumors an der gleichen Stelle ein Plattenepithelkarzinom. Im anderen Fall war gemeinsam mit dem erstmals aufgetretenen Invertierten Papillom ein Plattenepithelkarzinom zu finden. Es handelte sich hierbei also um eine synchrone Malignisierung.

3.8 Aufenthaltsdauer

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer betrug 7,96 Tage. Der kürzeste Aufenthalt belief sich auf zwei Tage, der längste hatte auf Grund von multiplen kardialen Vorerkrankungen des Patienten und nachfolgender kardiologischer Diagnostik eine Dauer von 21 Tagen (Abb. 19).

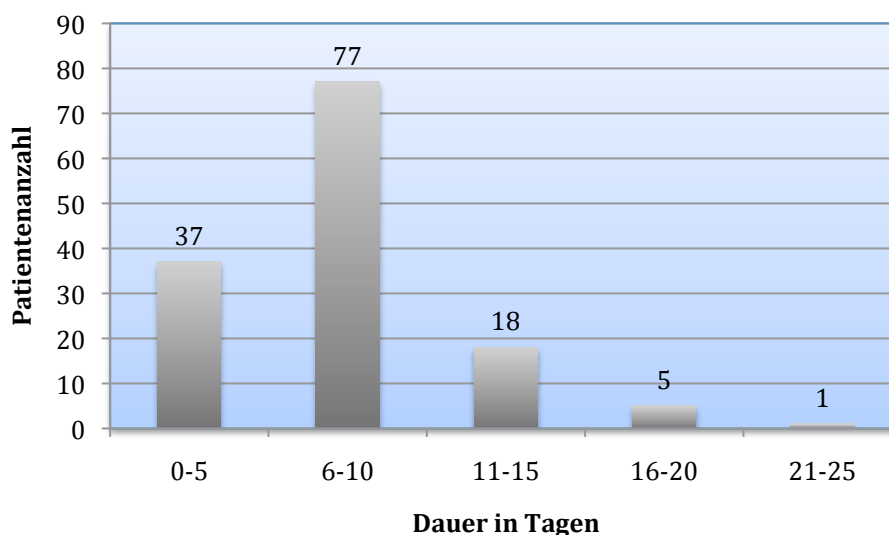


Abb. 19: Verteilung der Aufenthaltsdauer

3.9 Postoperativer Beobachtungszeitraum

Der durchschnittliche postoperative Beobachtungszeitraum betrug 82 Monate. Die kürzeste Spanne belief sich auf zwei, die längste auf 168 Monate. Zur Nachkontrolle stellten sich n=121 (87%) der Patienten vor, lediglich n=18 (13%) erschienen nicht.

3.10 Rezidive

3.10.1 Papillome in der früheren Krankengeschichte

In n=21 (15%) Fällen wurden Patienten mit einem Rezidiv eines zuvor alio loco operierten Invertierten Papilloms von uns betreut. Bei n=4 (3%) dieser Patienten entwickelte sich im späteren Verlauf ein weiteres Rezidiv. Weitere n=4 (3%) Patienten waren bereits vor Studienbeginn 1996 auf Grund eines Invertierten Papilloms an der HNO-Klinik der LMU operiert worden.

3.10.2 Rezidive nach Operation

Insgesamt entwickelten n=31 (Rezidivrate 22,3%) der n=139 Patienten nach der Operation ein Rezidiv.

Bei n=26 (Rezidivrate 21,5%) dieser n=31 Rezidivpatienten war zuvor primär über einen endoskopischen Zugang operiert worden, n=5 (Rezidivrate 27,8%) über einen extranasalen – hierzu werden auch die Patienten gezählt, bei denen ein kombiniert endoskopisch-extranasaler Zugang gewählt wurde.

In n=20 Fällen entstand im Krankheitsverlauf nur ein Rezidiv, n=4 Patienten entwickelten zwei und n=1 Patient drei Rezidive in Folge.

Bezogen auf die Erfahrung der jeweiligen Operateure mit Invertierten Papillomen lassen sich die Fälle in zwei Gruppen einteilen:

Erfahrung des Operateurs	Rezidivrate
≤ 10 Operationen eines IP	42%
> 10 Operationen eines	15%

Tab. 3: Abhängigkeit der Rezidivrate von der Erfahrung mit der Operation eines Invertierten Papilloms

3.10.2.1 Altersverteilung, Geschlechtsverteilung und präoperative Symptome

Das durchschnittliche Alter der Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, betrug 55 Jahre. Der jüngste Patient war 28 Jahre, der älteste 76 Jahre.

Unter den Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, waren mit n=21 (68%) der n=31 Betroffenen deutlich mehr Männer. Im Gegensatz dazu wurden n=10 (32%) weibliche Rezidiv-Patienten dokumentiert.

Von den n=31 Patienten mit Rezidiv klagten n=19 (61%) bei Wiedervorstellung über Schmerzen im Bereich des Tumorrezidivs. In n=15 (48%) Fällen wurde eine erschwerte Nasenatmung angegeben, n=9 (29%) Patienten berichteten über nasale Sekretion. Weitere n=6 (19%) Patienten klagten über ein Druckgefühl in den betroffenen Nasennebenhöhlen, n=5 (16%) gaben an unter Epistaxis zu leiden. Weitere Beschwerden waren jeweils n=1 (3%) rezidivierende Sinusitiden, Rhonchopathie, Verkrustungen der Nasenschleimhaut und Epiphora.

3.10.2.2 Dauer bis zum Rezidiv

Im Mittel betrug die Dauer bis ein Rezidiv diagnostiziert wurde 26 Monate (2 - 96 Monate).

3.10.2.3 Lokalisation und Ausdehnung

Die Tumorrezidive entstanden bevorzugt im Sinus maxillaris (71 %) und in den Siebbeinzellen (42%). Weitere Lokalisationen waren die Nasenhaupthöhle bei sieben (23%) und der Sinus frontalis bei fünf (16%) Patienten. Zwei (6%) Rezidive traten im Sinus sphenoidalis auf.

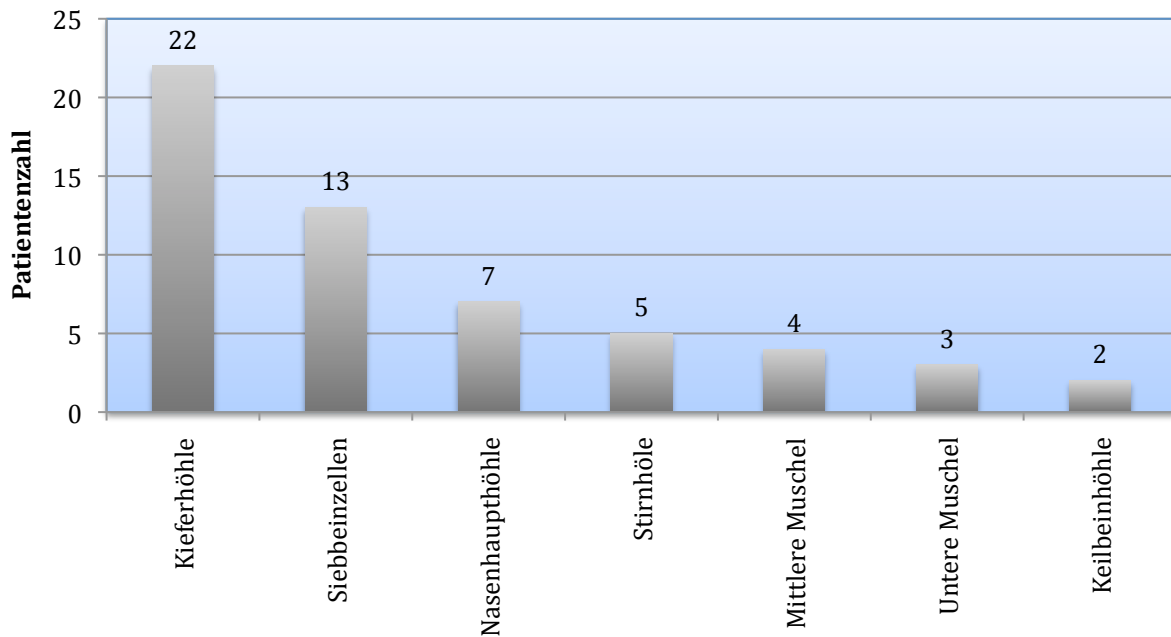


Abb. 20: Lokalisation des Rezidivtumors

Bei $n=17$ (55%) der $n=31$ Rezidive zeigten sich auf der rechten Seite, $n=11$ (35%) links. Wobei der Primärtumor sich immer auf der Seite des Rezidivtumors befand.

In $n=3$ (10%) der Fälle bildete sich bilateral ein Rezidiv. Bei $n=2$ (6%) dieser Patienten war der Primärtumor zunächst unilateral lokalisiert, das Rezidiv entstand jedoch bilateral. Bei $n=25$ (81%) der Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, handelte es sich um ein T3-Stadium nach Krouse, $n=4$ (13%) der Rezidive entsprachen einem T2-Stadium. Jeweils $n=1$ (3%) Patient ließ sich zu Stadium T1 bzw. T4 zuordnen.

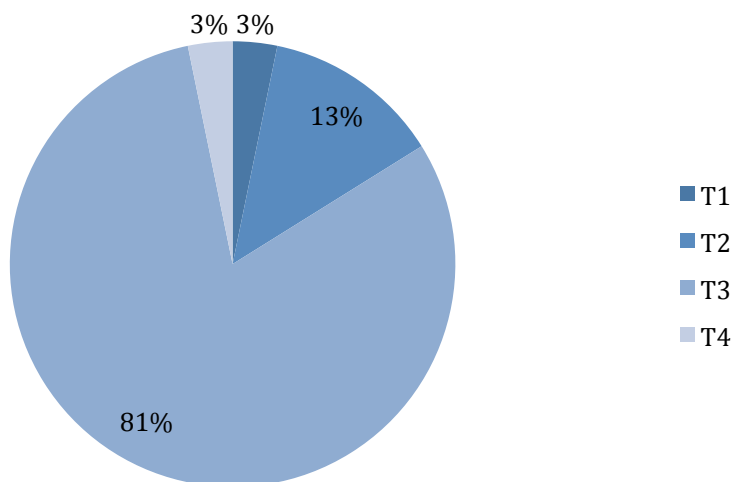


Abb. 21: Tumorklassifikation der Rezidivtumore nach Krouse

3.10.2.4 Operatives Vorgehen

Über eine endoskopische Kieferhöhlen-Operation wurden n=17 (55%) der n=31 Patienten operiert. Eine Ethmoidektomie wählte der Operateur n=8 mal (26%) , n=6 mal (19%) eine Fronto-Ethmoidektomie und n=2 mal (7%) eine Fronto-Spheno-Ethmoidektomie. Jeweils bei n=1 (3%) Patienten konnte das Rezidiv mit Hilfe einer Spheno-Ethmoidektomie bzw. einer partiellen vorderen Ethmoidektomie entfernt werden.

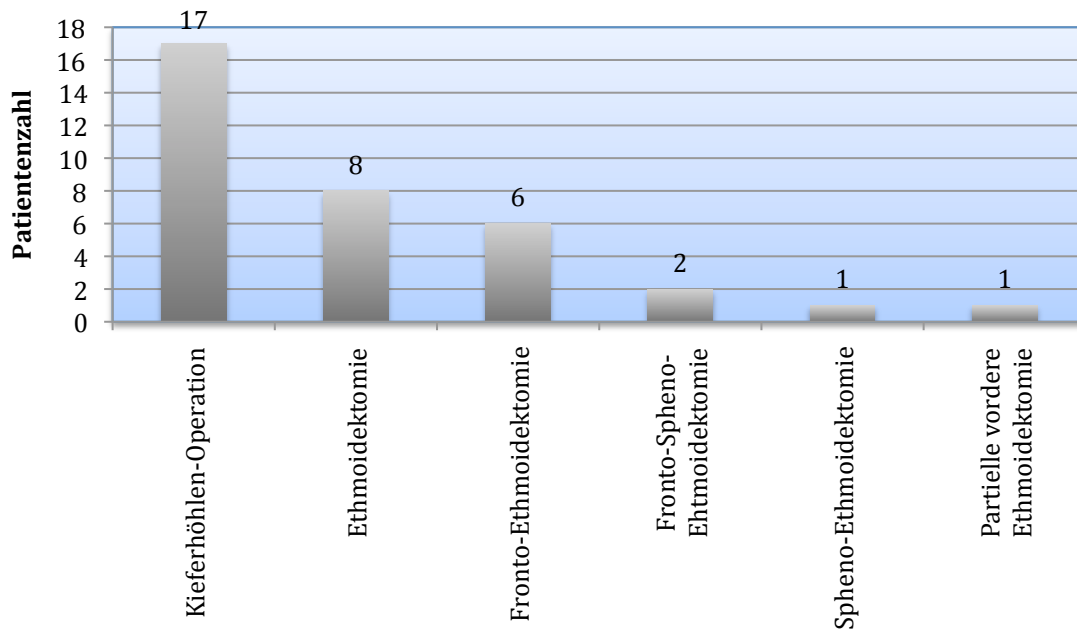


Abb. 22: Endoskop-kontrolliertes operatives Vorgehen bei Vorliegen eines Rezidivs

Das IP-Rezidiv wurde n=6 mal (19%) mittels einer modifizierten Operation nach Caldwell-Luc entfernt. Jeweils in n=2 (7%) Fällen wählte der Operateur eine osteoplastische Kieferhöhlen-Operation bzw. eine extranasale Siebbein-/Stirnhöhlen-Operation, einmal eine laterale Rhinotomie zur Tumorsektion.

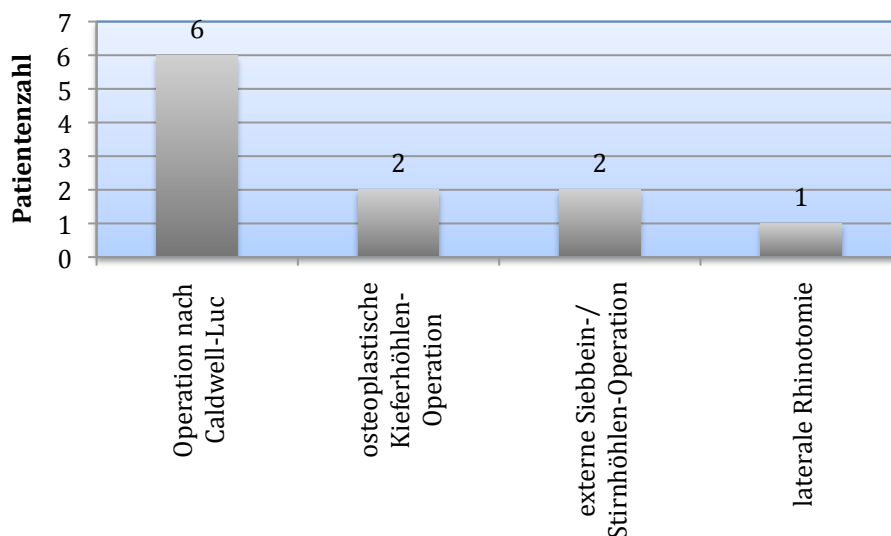


Abb. 23: Extranasales operatives Vorgehen bei Vorliegen eines Rezidivs

In der folgenden Tabelle (Tab. 4) werden die Lokalisation, die Operationstechniken, der Zeitraum bis zur Entstehung des Rezidivs und die Anzahl der Rezidive zusammengefasst.

Patient	Lokalisation Primär-IP	Op des Primär-IP	Dauer bis zu Rezidiv-entstehung (Monate)	Lokalisation Rezidiv	Op des Rezidivs
1	Kieferhöhle Siebbeinzellen	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie	20	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op
2	NHH Siebbeinzellen	Fronto-Spheno- Ethmoidektomie	60	NHH Siebbeinzellen Keilbeinhöhle	Fronto-Spheno- Ethmoidektomie
3	Siebbeinzellen	Fronto- Ethmoidektomie	36	Siebbeinzellen	Partielle Ethmoidektomie
	Siebbeinzellen	Partielle Ethmoidektomie	72	Siebbeinzellen Stirnhöhle	Fronto- Ethmoidektomie
4	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie	10	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie
	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie	26	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op <i>Osteoplastische Kieferhöhlen-Op</i>
5	Kieferhöhle Siebbeinzellen	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie	24	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op
6	NHH Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op	96	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op
7	NHH Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op	6	Kieferhöhle	<i>Laterale Rhinotomie</i>
	Kieferhöhle	<i>Laterale Rhinotomie</i>	20	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op
8	Siebbeinzellen	Fronto- Ethmoidektomie	14	Siebbeinzellen	Fronto- Ethmoidektomie
9	Kieferhöhle Siebbeinzellen	Kieferhöhlen-Op Fronto- Ethmoidektomie	8	Kieferhöhle Siebbeinzellen Stirnhöhle	Kieferhöhlen-Op Fronto- Ethmoidektomie
10	NHH Siebbeinzellen	Fronto- Ethmoidektomie	16	NHH Siebbeinzellen	Ethmoidektomie
11	NHH Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie	14	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie <i>Caldwell-Luc</i>
12	NHH Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op	6	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op
13	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op	48	Kieferhöhle	Ethmoidektomie <i>Caldwell-Luc</i>
14	NHH Siebbeinzellen Stirnhöhle	Fronto- Ethmoidektomie	9	NHH Siebbeinzellen Stirnhöhle	Fronto- Ethmoidektomie
15	NHH Kieferhöhle Siebbeinzellen	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie	96	Kieferhöhle Siebbeinzellen	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie
16	Kieferhöhle Siebbeinzellen	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie	19	Kieferhöhle Siebbeinzellen Stirnhöhle	Kieferhöhlen-Op Fronto- Ethmoidektomie
17	Kieferhöhle Siebbeinzellen Stirnhöhle	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie	2	Kieferhöhle	<i>Ethmoidektomie Caldwell-Luc</i>
	Kieferhöhle	<i>Ethmoidektomie Caldwell-Luc</i>	4	Kieferhöhle	<i>Caldwell-Luc</i>
	Kieferhöhle	<i>Caldwell-Luc</i>	7	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op
18	Kieferhöhle Siebbeinzellen	Kieferhöhlen-Op Fronto- Ethmoidektomie	12	Kieferhöhle	<i>Caldwell-Luc</i>
19	NHH Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op	12	NHH	Endoskopische Papillomresektion

20	NHH Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op	7	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie <i>Osteoplastische Kieferhöhlen-Op</i>
21	NHH Kieferhöhle Siebbeinzellen	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie	3	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op
	Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op	3	NHH Kieferhöhle	Kieferhöhlen-Op
22	NHH Siebbeinzellen	Ethmoidektomie	60	Fronto- Ethmoidektomie	NHH Siebbeinzellen
23	Siebbeinzellen Keilbeinhöhle	Fronto-Spheno- Ethmoidektomie	84	NHH Kieferhöhle Siebbeinzellen Keilbeinhöhle Stirnhöhle	Kieferhöhlen-Op Fronto-Spheno- Ethmoidektomie
24	NHH Kieferhöhle Siebbeinzellen	Kieferhöhlen-Op Fronto-Spheno- Ethmoidektomie	7	Siebbeinzellen	Ethmoidektomie
25	NHH Kieferhöhle Siebbeinzellen	Kieferhöhlen-Op Ethmoidektomie	18	Kieferhöhle Siebbeinzellen	Kieferhöhlen-Op <i>Caldwell-Luc</i>

Tab. 4: tabellarische Darstellung der Rezidiv-Patienten

3.10.2.5 Intraoperative Komplikationen

Bei n=3 (10%) der n=31 Rezidiv-Patienten kam es während der Operation zu Blutungen. In n=2 (6%) Fällen handelte es sich um diffuse Blutungen, n=1 mal (3%) um eine Blutung aus einem Ast der Arteria sphenopalatina. Diese konnten intraoperativ gestillt werden.

3.10.2.6 Postoperative Beschwerden

Unter postoperativen Beschwerden litten n=7 (23%) der insgesamt n=31 Rezidiv-Patienten. Bei n=6 (19%) zeigten sich starke Verkrustungen der Nasennebenhöhlenschleimhaut. Über Schmerzen im Operationsgebiet klagten n=4 (13%) und bei jeweils n=1 (3%) Patienten entwickelte sich eine Rhinorrhoe bzw. eine Wundinfektion im Verlauf.

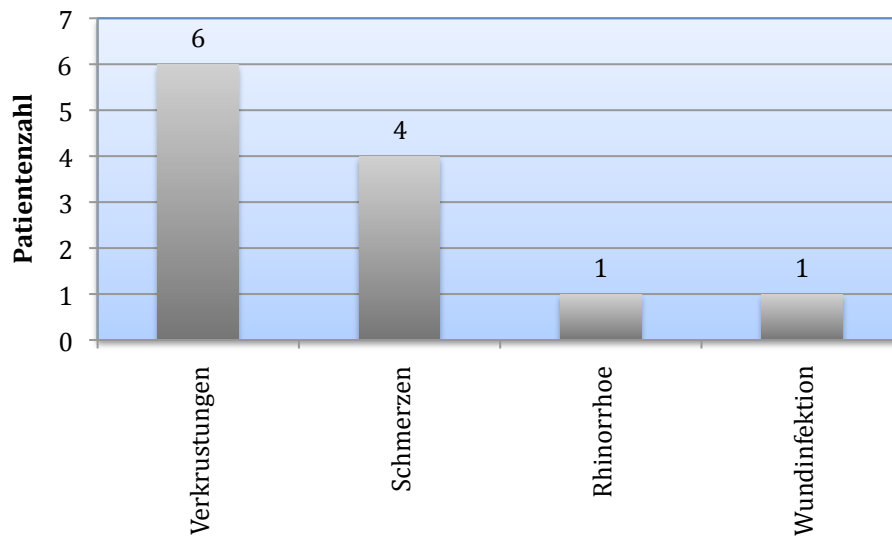


Abb. 24: postoperative Komplikationen und Beschwerden der Rezidiv-Patienten

3.11 Kasuistik

Invertiertes Papillom des Siebbeins links

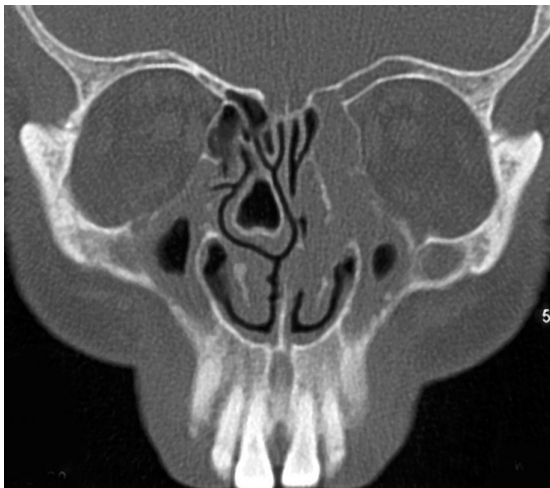


Abb. 25 und 26: im koronaren und axialen CT zeigt sich eine subtotale Verschattung der Nasennebenhöhlen links (Leunig et al., 2008)

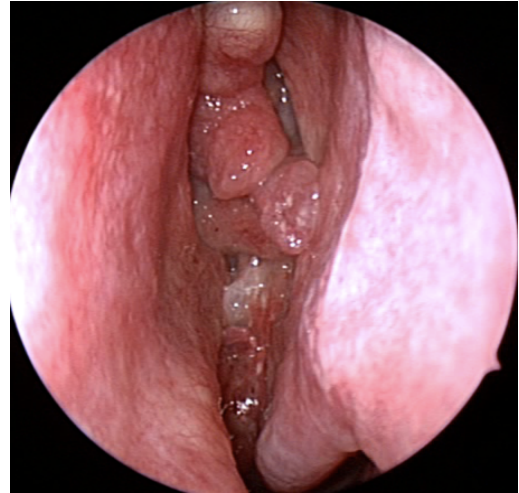
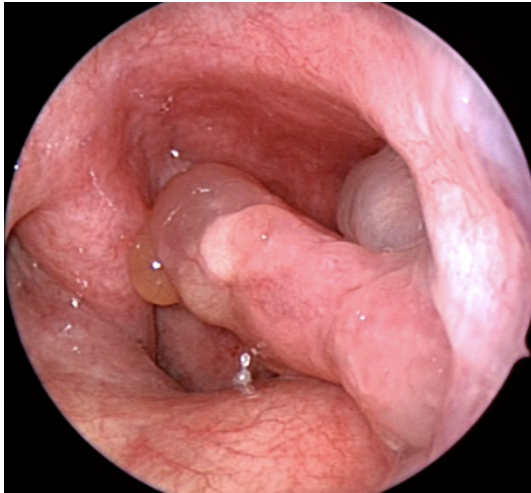


Abb. 27 und 28: Operatives Vorgehen: Endoskop-kontrollierte Fronto-Ethmoidektomie links. Anteile des Invertierten Papilloms im Nasopharynx und linken mittleren Nasengang (Leunig et al., 2008)

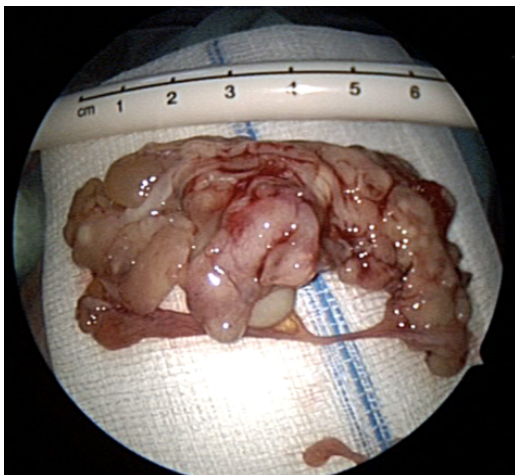


Abb. 29: Resektionspräparat des Invertierten Papilloms (Leunig et al., 2008)

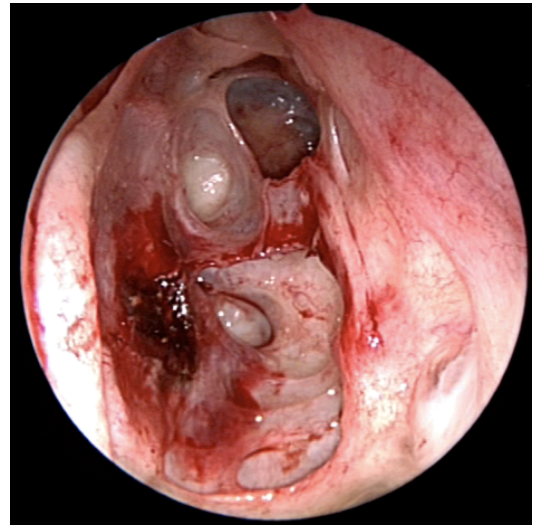
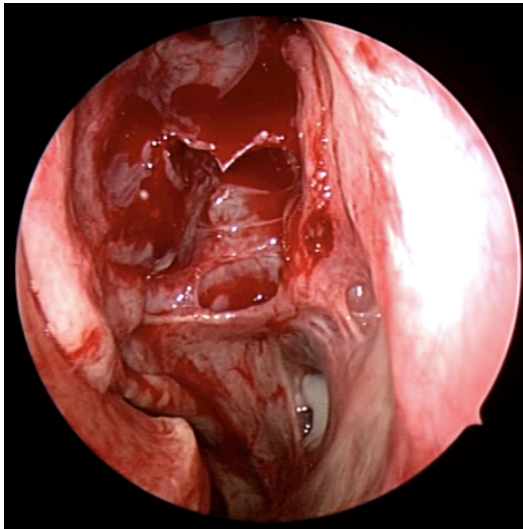


Abb. 30 und 31: intraoperativ: Siebbein und Recessus frontalis links nach Resektion des Invertierten Papilloms (Leunig et al., 2008)

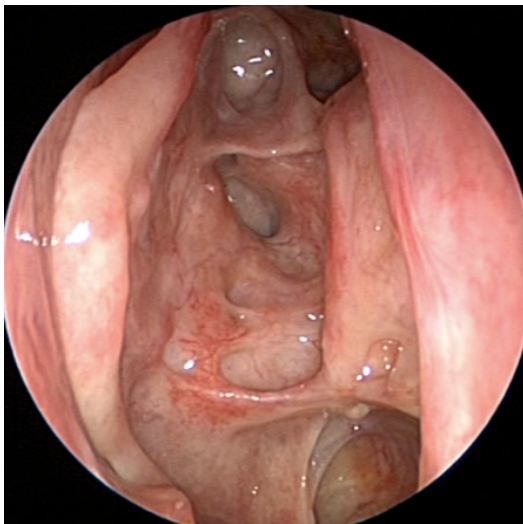


Abb. 32: endoskopische Nachsorgeuntersuchung: Siebbein links 3 Monate postoperativ (Leunig et al., 2008)

4 Diskussion

Das Invertierte Papillom ist ein primär benigner, epithelialer Tumor der Nase und Nasennebenhöhlen. Es stellt den häufigsten gutartigen Schleimhauttumor der Nasennebenhöhlen dar, obwohl es bei einer Inzidenz von 0,6 bis 1,5 pro 100.000 relativ selten ist. Die wichtigsten klinischen Merkmale des Invertierten Papilloms sind das lokal aggressive Wachstum, die Neigung zu lokalen Rezidiven nach operativer Entfernung und die Möglichkeit einer malignen Entartung. Therapie der Wahl ist die komplette chirurgische Entfernung des Tumors.

Die Endoskop-kontrollierten Operationstechniken in der Nasennebenhöhlenchirurgie sind weit verbreitet und werden in der Fachwelt mittlerweile als Therapie der Wahl angesehen. Trotzdem werden auch heute noch teilweise kontroverse Diskussionen über die optimale operative Therapiestrategie des Invertierten Papilloms geführt. Im Zentrum steht hierbei der Vergleich der minimal-invasiven, endoskopischen Techniken mit dem extranasalen Operationsvorgehen.

Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, eine umfassende Analyse des Patientenguts, das mit der Diagnose „Invertiertes Papillom“ zwischen 1996 und 2009 in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt wurde, zu erstellen.

4.1 Methodik, Datenerhebung und Patientenkollektiv

Es existiert bereits eine Reihe von Patientenstudien zur Behandlung des Invertierten Papilloms. Um unsere Untersuchung mit den bereits vorhandenen Analysen zu vergleichen, stehen neben der Patientenzahl insbesondere die angewandten Operationstechniken, der mittlere Nachbeobachtungszeitraum und die Rezidivhäufigkeit im Zentrum des Interesses. Außerdem wurden nur Untersuchungen analysiert, die eine Fallzahl von mindestens 40 Patienten und eine Aufteilung der Rezidivraten in Abhängigkeit von der gewählten Operationstechnik bieten (Tab. 5).

Es wird deutlich, dass die vorliegende Studie bezüglich der Fallzahl und des postoperativen Beobachtungszeitraums mit anderen Arbeiten vergleichbar ist. Die erreichte Fallzahl ist dementsprechend als adäquat anzusehen, ebenso wie der mittlere Nachbeobachtungszeitraum, dem auf Grund der oft späten Rezidivbildung oder sogar der späten Malignisierung besondere Bedeutung zukommt (Lund et al., 2010).

Hinsichtlich der Altersverteilung und der Geschlechtsverteilung entspricht unsere retrospektive Auswertung den vergleichbaren Studien in der Literatur. Das Durchschnittsalter betrug 56 Jahre bei Diagnosestellung. Es war ein deutlich mehr Männer als Frauen betroffen (m:w 71:29) (Lawson & Patel, 2009; Lawson et al., 2003; Lombardi et al., 2011; Mortuaire et al., 2007; Winter et al., 2000).

Zur operativen Therapie des Invertierten Papilloms existieren hauptsächlich retrospektive Untersuchungen (Lombardi et al., 2011). Unter den von Fallzahl und Design her vergleichbaren Studien enthielt lediglich die von *Stange und Schultz-Coulon* einen prospektiven Teil (Stange & Schultz-Coulon, 2008). Die Möglichkeit der besseren Standardisierung der Datenerhebung stehen allerdings der erhebliche organisatorische Mehraufwand, die deutlich größeren Kosten und die zeitliche Problematik entgegen – stellt das Invertierte Papillom und sein Rezidiv doch eine Erkrankung dar, die häufig über viele Jahre hinweg verläuft.

	Gesamt		Endonasal		Extranasal		Kombiniert		Mittlere Nachbeobachtungszeitraum (Monate)
	n	Rezidiv-rate	n	Rezidiv-rate	n	Rezidiv-rate	n	Rezidiv-rate	
Lawson (2003)	160	14,4%	41	12,2%	121	14,9%			64
Lawson (2009)	40	13%	17	6%			23	17%	
Lombardi (2011)	212	5,7%	198	5,7%			14	0%	53,8
Minovi (2006)	64	9,4%	64	9,4%					78
Mortuaire (2007)	65	15%	34	17,6%	19	15,8%	12	8,3%	28
Pasquini (2004)	86	15%	36	3%	50	24%			96
Peng (2006)	98	2,1%			86	2,1%			61,2
Stange (2008)	78	17,9%	63	17,5%	15	20%			43
Winter (2000)	104	20,2%	67	22,4%			37	16,2%	93
Eigene Studie	139	22,3%	121	21,5%	18	27,8%			82

Tab. 5: Studienübersicht zum Invertierten Papillom der Nase und Nasennebenhöhlen

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Präoperative Symptome

Das klinische Beschwerdebild Invertierter Papillome der Nase und Nasennebenhöhlen ist uncharakteristisch und gleicht dem anderer entzündlicher und neoplastischer Erkrankungen der Nasennebenhöhlen. Im Vordergrund steht die obstruierende Wirkung des Tumors, der zur meist einseitigen Blockade der Nasenatmung als häufigstem Symptom führt (Banhiran & Casiano, 2005; Lane & Bolger, 2006; Melroy & Senior, 2006; Reiß, 2009).

Weitere mögliche Beschwerden durch die Verlegung der Drainage- und Belüftungswege der Nase und Nasennebenhöhlen sind Rhinorrhoe, rezidivierende Sinusitiden, Druckgefühl über den betroffenen Nebenhöhlen, Kopfschmerzen und Hyp- bzw. Ansmie. Während die einseitige Epistaxis ebenfalls vergleichsweise häufig als Symptom vorkommt, werden Sehstörungen oder Missempfindungen im Gesichtsbereich seltener genannt (Melroy & Senior, 2006). Kommt es zu einer Obstruktion der abführenden Tränenwege, kann ein Invertiertes Papillom auch Epiphora verursachen (Lund et al., 2010).

Die von uns erhobenen Daten über die präoperativen Symptome bestätigen diese Aussagen. Die Nasenatmungsblockade, nasale Sekretion und Schmerzen bzw. Druckgefühl stehen im Vordergrund der klinischen Symptomatik. Zusätzlich genannte Beschwerden wie Verkrustung der Nase, Halsschmerzen, Dysphonie, und Mundtrockenheit lassen sich in den Symptomenkomplex der chronischen Sinusitis bzw. einer verminderten Belüftung der Nase und Nasennebenhöhlen einordnen. Auch die Rhonchopathie kann mit der Verlegung der nasalen Atemwege erklärt werden.

4.2.2 Ätiologie und Histologie

Die Ätiologie des Invertierten Papilloms konnte bis heute nicht eindeutig geklärt werden und ist weiterhin Gegenstand der Diskussion in der Fachliteratur.

Das Vorhandensein einer chronischen Sinusitis wird als möglicher ätiologischer Faktor angesehen. In unserem Patientenkollektiv gaben nur $n=11$ (8%) der $n=139$ Patienten an, unter rezidivierenden Sinusitiden zu leiden. Zudem muss festgestellt werden, dass eine Obstruktion der Ausführungsgänge des Nasennebenhöhlensystems, wie sie durch ein Invertiertes Papillom ab einer gewissen Größe immer entsteht, stets eine Prädisposition für eine Schleimretention und chronische Sinusitis darstellt. Es ist also nahezu unmöglich retrospektiv zu differenzieren, ob zuerst die chronische Entzündung der Nasenschleimhaut oder der gutartige Schleimhauttumor vorlag (Melroy & Senior, 2006; Banhiran & Casiano, 2005).

Der Konsum von Nikotin und Alkohol, sowie Allergien als Ursache für die Entstehung eines Invertierten Papilloms werden in der Literatur wiederholt kontrovers diskutiert (Mortuaire et al., 2007). *Melroy & Senior* jedoch sehen keinen Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Invertierten Papilloms und Alkohol- bzw. Nikotinkonsum (Melroy & Senior, 2006). In der vorliegenden Studie fanden sich $n=15$ (11%) der $n=139$ Patienten, die angaben regelmäßig Alkohol zu konsumieren, $n=35$ (25%) der Betroffenen rauchten. Außerdem ermittelten wir $n=35$ (25%) Allergiker unter den Patienten. Angesichts zahlreicher Patienten, die keine dieser Kriterien erfüllten, ist aus unserer Studie kein ätiologischer Zusammenhang offensichtlich. Berücksichtigt werden muss jedoch, dass die diesbezüglichen anamnestischen Angaben nicht immer vollständig sind.

Seit mehreren Jahren ist eine Infektion durch das Humanen Papillomavirus (HPV) in der Diskussion um die Ätiologie des Invertierten Papilloms (Weiner et al., 1999; Arndt et al., 1994; Kirdar et al., 2009; Melroy & Senior, 2006; Lund et al., 2010). Es wird vermutet, dass hauptsächlich die HPV Typen 6, 11, 16 und 18 an der Genese beteiligt sind. Die Humanen Papillomaviren vom Typ 6 und 11 sind mit benignen Tumoren des Larynx und des Genitaltrakts assoziiert, wobei die Typen 16 und 18 im Zusammenhang mit Präkanzerosen und malignen Tumoren des Genitaltrakts zu finden sind. *Brandwein et al.* untersuchten in ihrer Studie histologische Schnitte von n=7 Fällen mit der Diagnose Invertiertes Papillom mittels in situ - Hybridisierung auf HPV-DNA. Bei n=3 (43%) zeigte sich eine Übereinstimmung mit HPV6/11, n=2 (29%) mit HPV 16/18 (insgesamt 71%). *Furuta et al.* ermittelten mit dieser Methode nur bei n=4 (15%) Fällen von n=26 HPV-DNA – n=3 (12%) bei Typ 11, n=1 (4%) bei Typ 16. Bei *Kirdar et al.* fanden sich mit Hilfe von PCR in n=2 (33%) von n=6 Fällen HPV-DNA in den histologischen Schnitten Invertierter Papillome (Brandwein et al., 1988; Kirdar et al., 2009). Strittig ist, ob dies ausreicht eine ausschließlich virale Ätiologie unabhängig von weiteren Kofaktoren des Tumors zu beweisen. Aktuell finden sich in der Literatur nur Studien mit relativ geringen Fallzahlen zu diesem Thema (Melroy & Senior, 2006; Lund et al., 2010).

Für die Klärung der Ätiologie des Invertierten Papilloms wäre ein prospektives Studiendesign notwendig. In einer solchen Analyse ließe sich die Untersuchung aller histologischen Schnitte mit Verdachtsdiagnose „Invertiertes Papillom“ auf eine HPV-Infektion realisieren. Dies lag jedoch aus den bereits oben genannten Gründen, die gegen eine prospektive Untersuchung sprechen, nicht im Fokus der vorliegenden Studie.

Zur definitiven Diagnosestellung eines Invertierten Papilloms ist die histopathologische Untersuchung unabdingbar. Die Histologie dieses Tumors ist gekennzeichnet durch in das Stroma der Mukosa einwachsende, unterschiedlich dicke Epithelzapfen. Diese entstehen durch proliferierende Basalzellen des Epithels und durchbrechen die Basalmembran nicht. Den Epithelzapfen aufliegend findet sich eine Schicht metaplastisch entstandenen Plattenepithels (Stammberger, 1983). Des Weiteren geht das Invertierte Papillom histologisch gesehen mit Plattenepitheldysplasien und -metaplasien einher (Lund et al., 2010). In einigen Fällen zeigte sich neben invertiertem Wachstum auch eine oberflächliche, so genannte exophytische Gewebsvermehrung. Die histologische Auswertung der Gewebsschnitte des vorliegenden Patientenkollektivs erbrachte ein weitgehend der Literatur entsprechendes Ergebnis. Zusätzlich zum kennzeichnenden verdickten Epithel und der intakten Basalmembran zeigte sich bei n=11 (8%) der n=139 Patienten eine Plattenepitheldysplasie bzw. -metaplasie. In n=6 (4%) der Fälle kam es darüber hinaus zu einem exophytischen Wachstum des Tumors. Die histologische Begutachtung des Invertierten Papilloms gibt Aufschluss über eine mögliche Malignisierung des zunächst benignen Tumors. In der vorliegenden Arbeit wurde eine solche maligne Entartung bei n=2 (1,4%) der n=139 Patienten dokumentiert. Einmal zeigte sich dies im Sinne eines metachronen Wachstums, im zweiten Fall fand sich bei einem erstmals aufgetretenen Invertierten Papillom an gleicher Stelle ein Plattenepithelkarzinom-Herd. Es handelte sich hierbei also um eine synchrone Malignisierung des Invertierten Papilloms. Die Malignisierungsrate anderer Untersuchungen zeigte teilweise einen wesentlich höheren Prozentsatz der Malignisierung an. Hierbei steht die synchrone zur metachronen Malignisierung etwa im Verhältnis von zwei Drittel zu ein Drittel (Tab. 6) (Eggers et al., 2005; Reiß, 2009).

Worauf die Assoziation des Invertierten Papilloms mit Plattenepithelkarzinomen beruht bzw. warum und ob sich ein Karzinom direkt aus dem Invertierten Papillom entwickeln kann, ist noch nicht abschließend geklärt. *Eggers et al.* stellen in der von Ihnen veröffentlichten Studie fest, dass ein hohes Alter bei Erstdiagnose des Invertierten Papilloms mit einem erhöhten Risiko für eine Malignisierung des Tumors einhergeht. Ebenso soll eine vermehrte Anzahl an zellulären Atypien und Mitosefiguren Hinweis auf ein erhöhtes Risiko sein (Eggers et al., 2005). Einige Autoren bringen die Malignisierung mit einer Infektion durch das Humane Papillomavirus in Verbindung, welches an anderen Lokalisationen wie Oropharynx oder Cervix eine bekannte kanzerogene Wirkung hat (McKay et al., 2005; Katori et al., 2005; Kirdar et al., 2009).

Furtua et al. sehen diesbezüglich hauptsächlich einen Zusammenhang mit den Humanen Papillomaviren vom Typ 16 und 18. Von den insgesamt 26 histologisch untersuchten Fällen zeigte sich in ihrer Arbeit nur bei einem Patienten eine Infektion mit HPV Typ 16, wobei dieses Invertierte Papillom mit einem Plattenepithelkarzinom assoziiert war. Die Studie von *Brandwein et al.* ermittelte zwei von insgesamt sieben Fällen bei denen Humane Papillomaviren vom Typ 16/18 zu finden waren, einmal im Zusammenhang mit einer Epitheldysplasie, im anderen Fall bei Assoziation mit einem Plattenepithelkarzinom (Furuta et al., 1989; Brandwein et al., 1988). Darauf bezieht sich auch die Diskussion, ob eine aggressivere Operationstechnik gewählt werden sollte, falls HPV im Tumor nachgewiesen werden kann (Mirza et al., 1998).

Die geringe Inzidenz an Malignisierung in unserer Studie lässt eine Stellungnahme zu dieser Frage nicht zu.

	n	Malignisierung	Synchrone Malignisierung	Metachrone Malignisierung
Lawson (2003)	160	11 (6,9%)	7 (4,4%)	4 (2,5%)
Lombardi (2011)	212	11 (5,2%)		
Minovi (2006)	64	2 (3%)		
Mortuaire (2007)	65	7 (11%)		
Stange (2008)	80	2 (2,5%)	2 (2,5%)	0
Eigene Studie	139	2 (1,4%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)

Tab. 6: Malignisierungsrate im Literaturvergleich

4.2.3 Diagnostik

Bei n=127 (91%) der n=139 Patienten war in der Nasenendoskopie das Invertierte Papillom sichtbar. Der Untersucher beschrieb bei n=69 (54%) Patienten die betroffene Schleimhaut als polypös. Hier zeigt sich die Schwierigkeit der Abgrenzung zur Polyposis nasi. Ein einseitiges Auftreten (93,5%) ist wesentlicher Hinweis auf ein Invertiertes Papillom, letztendlich jedoch nicht beweisend. Des Weiteren wurde in der präoperativen Nasenendoskopie der Begriff papillomatöse Raumforderung (33%) verwendet. Der Untersucher deutet also die Verdachtsdiagnose „Invertiertes Papillom“ an und hat möglicherweise somit bereits Erfahrung mit der Charakteristik dieses Tumors. Auch Beschreibungen wie glasig, derb oder beerenförmig waren in den Patientenakten zu finden. Diese Bezeichnungen werden ebenfalls in der Literatur verwendet um das Invertierte Papillom zu charakterisieren (Melroy & Senior, 2006; Reiß, 2009; Lund et al., 2010).

Vor jeder geplanten Operation im Bereich der Nasennebenhöhlen ist eine Bildgebung, in der Regel eine Computertomographie (CT), obligat. In ausgewählten Fällen wird in der Regel zusätzlich eine Magnetresonanztomographie (MRI) durchgeführt. Die Bildgebung dient der Operationsplanung und bietet neben der Darstellung der individuell extrem variantenreichen Anatomie der Nasennebenhöhlen die Möglichkeit zur Beurteilung von Lokalisation und Ausdehnung des Tumors. Anders als in der Magnetresonanztomographie kommen im Computertomogramm besonders knöcherne Strukturen exzellent zur Darstellung. Gerade im Falle des Invertierten Papilloms ist dies für die Operationsplanung unabdingbar, da es zum Umbau bzw. zu einer Entzündung des anliegenden Knochens kommen kann (Yousuf & Wright, 2007).

Überwiegend stellt sich das Invertierte Papillom bildmorphologisch als eine einseitige Weichteilvermehrung im mittleren Nasengang dar, welche sich bis in eine oder mehrere Nasennebenhöhlen erstrecken kann (Reiß, 2009; Strutz & Mann, 2009; Lawson et al., 2003). Manche Autoren postulieren, dass das Auftreten von Knochenerosionen ein wichtiger Hinweis für das Vorliegen eines malignen Geschehens ist. Dies kann optimal mittels einer CT-Aufnahme nachgewiesen werden (Savy et al., 2000; Woodruff & Vrabec, 1993). Nachteil der CT ist, dass sich die häufig durch die obstruierende Wirkung des Papilloms entstehende Stauungssinusitis nicht eindeutig vom Tumor selbst unterscheiden lässt. Hier kann die MRI zusätzliche Informationen liefern. Sie gibt Aufschluss darüber, ob die Verschattung der Nasennebenhöhlen auf einen Tumor, ein entzündliches Geschehen oder gestautes Sekret zurückzuführen ist. Invertierte Papillome stellten sich in der T2-Gewichtung isointens dar, die entzündlichen Veränderungen hingegen hyperintens. Somit kann der Operateur im Vorfeld die Ausdehnung des Tumors besser bestimmen und die Radikalität der Operation festlegen (Karkos et al., 2009; Lombardi et al., 2011; Lawson et al., 2003; Minovi et al., 2006). *Ojiri et al.* stellten zudem fest, dass zentrale Nekrosen im MRI bei Patienten mit histologisch gesichertem Invertiertem Papillom trotz negativer Biopsie auf eine Malignisierung hinweisen können (Ojiri et al., 2000).

Aktuell ist eine CT-Aufnahme Mittel der Wahl zur Diagnostik und Operationsplanung. Empfehlenswert ist die Anfertigung von axialen, sagittalen und koronaren Bilderserien (Karkos et al., 2009; Lund & Lloyd, 1984). In besonderen Fällen, wie zum Beispiel bei Verdacht auf Malignisierung oder invasivem Wachstum des Tumors, sollte zusätzlich eine MRI angefertigt werden. Die von *Karkos et al.* angeregte prospektive Studie zum Nutzen einer MRI, einer CT oder einer Kombination beider Verfahren könnte hier eine weitere Entscheidungsgrundlage zur Wahl der optimalen Bildgebung liefern. Ergebnisse stehen jedoch noch aus (Karkos et al., 2009).

4.2.4 Lokalisation

Das Invertierte Papillom entspringt hauptsächlich der lateralen Nasenwand (82%), hier werden die Nasenhaupthöhle sowie Anteile des Sinus ethmoidalis und sphenoidalis zusammengefasst. Weitere Lokalisationen sind der Sinus maxillaris (53,9%) und das Siebbeinzellsystem (31,6%), Stirn- und Keilbeinhöhle (6,5% und 3,9%) sind eher selten betroffen (Melroy & Senior, 2006). Ein ähnliches Verhältnis in der Verteilung zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit (Sinus maxillaris 69%, Sinus ethmoidalis 57%, Nasenhaupthöhle 45%, Sinus sphenoidalis 9% und Sinus frontalis 6%), wobei sich die Abweichungen bezüglich der drei erstgenannten Lokalisationen möglicherweise auf ein unterschiedliches Vorgehen in der Einteilung der Ursprungsstellen zurückführen lassen.

Zumeist tritt das Invertierte Papillom unilateral auf. In der Literatur schwanken die Angaben über einen beidseitigen Befall zwischen 1% und 9% (Lund et al., 2010; Melroy & Senior, 2006; Strutz & Mann, 2009; Reiß, 2009). In unserer Studie fand sich das Invertierte Papillom bei n=9 (7%) der n=139 Patienten bilateral. Dies untermauert erneut die Aussage, dass insbesondere die Einseitigkeit einer möglicherweise als polypös beschriebenen Raumforderung im Nasen- bzw. Nasennebenhöhlenbereich immer die Differentialdiagnose eines Invertierten Papilloms beinhalten muss.

Es ist naheliegend anzunehmen, dass die Größe der Tumore für die Wahl der Operationsmethode und möglicherweise auch für die Rezidivhäufigkeit und die Malignisierung entscheidende Bedeutung hat. Um eine bessere Vergleichbarkeit unseres Patientenkollektivs mit anderen Studien zu erreichen, wurde das vorhandene Patientenkollektiv hinsichtlich der Tumorlokalisation mit Hilfe der Einteilung nach Krouse klassifiziert (Krouse, 2000). Dieses Staging-System ist gut etabliert und wird von den meisten Autoren verwendet (Tab. 7).

	n	T1	T2	T3	T4
Lawson (2009)	40	2 (5,0%)	3 (7,5%)	25 (62,5%)	10 (25,0%)
Lombardi (2011)	212	16 (7,5%)	78 (36,8%)	104 (49,1%)	14 (6,6%)
Minovi (2006)	64	11 (17,2%)	37 (57,8%)	14 (21,9%)	2 (3,1%)
Pasquini (2004)	86	9 (10,4%)	55 (64,0%)	17 (19,8%)	5 (5,8%)
Stange (2008)	80	10 (12,5%)	36 (45,0%)	32 (40,0%)	2 (2,5%)
Winter (2000)	104	12 (11,5%)	25 (24,1%)	39 (37,5%)	28 (26,9%)
Eigene Studie	139	8 (5,8%)	22 (15,8%)	107 (77,0%)	2 (1,4%)

Tab. 7: Tumorklassifikation nach Krouse im Literaturvergleich

Es zeigte sich, dass die Patientenkollektive bezogen auf die Stadieneinteilung nach Krouse untereinander recht inhomogen sind. So fanden sich im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit vergleichsweise viele T3-Tumore, dafür aber deutlich weniger Invertierte Papillome die dem Stadium T1, T2 und T4 zugeordnet wurden. Diese unterschiedlichen Zahlen erschweren die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse bezüglich der gewählten Operationsmethoden und der Rezidivraten.

4.2.5 Operatives Vorgehen

Die Therapie des Invertierten Papilloms ist immer chirurgisch. In der Vergangenheit wurde die operative Entfernung Invertierter Papillome über einen extranasalen Zugang als Goldstandard angesehen. Als Operationszugänge sind hier insbesondere die laterale Rhinotomie und ihre Erweiterung in einen Augenbrauenrandschnitt, die Operation nach Caldwell-Luc und das sogenannte Midfacial Degloving zu nennen. Eine en bloc Resektion des Tumors wurde als obligat angesehen (Heathcote & Nair, 2009; Lund et al., 2010; Stange & Schultz-Coulon, 2008). Mit der Weiterentwicklung endoskopischer Operationstechniken in den 1980 Jahren rückte das schonendere endonasale Vorgehen in den Mittelpunkt der Diskussion über die Wahl des operativen Zugangs. *Waitz und Wigand* veröffentlichten 1992 erstmals eine Studie, die sich mit dem Thema des endoskopischen Vorgehens im Vergleich zu einem extranasalen Zugang bei der Chirurgie des Invertierten Papilloms beschäftigte. Beide Verfahren zeigten nahezu gleiche Rezidivraten (endoskopisch 17% versus extranasal 19%) (Melroy & Senior, 2006; Waitz & Wigand, 1992).

In den folgenden Jahren entwickelte sich die endoskopische Vorgehensweise stetig weiter, so dass sie heute als Goldstandard für die Therapie eines Invertierten Papilloms angesehen werden kann (Lee et al., 2004; Lund et al., 2010; Heathcote & Nair, 2009). Dieser Wandel ist auch im von uns untersuchten Patientenkollektiv deutlich nachzuvollziehen. Zu Beginn dieses Studienzeitraums 1996 wählten die Operateure häufiger den extranasalen Zugangsweg. Ab 2005 wurde dieser nur noch selten und bei spezieller Indikation angewendet, wie zum Beispiel im Falle eines Rezidivtumors oder einer Malignisierung.

Es zeigte sich außerdem, dass im Vergleich zu anderen Studien wesentlich mehr Patienten Endoskop-kontrolliert operiert wurden (Tab. 8).

	n	Endonasal	Extranasal	Kombiniert
Lawson (2003)	160	41 (26%)	121 (74%)	
Lawson (2009)	40	17 (43%)		23 (47%)
Lombardi (2011)	212	198 (93%)		14 (7%)
Mortuaire (2007)	65	34 (52%)	19 (29%)	12 (19%)
Pasquini (2004)	86	36 (42%)	50 (48%)	
Stange (2008)	80	63 (79%)	15 (21%)	
Winter (2000)	104	67 (64%)		37 (36%)
Eigene Studie	139	121 (87%)	15 (11%)	3 (2%)

Tab. 8: Vergleich der Häufigkeit der gewählten Operationsmethoden

In den aktuellen Publikationen wird das endoskopische Vorgehen aus mehreren Gründen dem extranasalen Zugang vorgezogen. Zum Einen sind die postoperativen Beschwerden wie zum Beispiel Schmerzen im Bereich des Operationsfeldes wesentlich geringer. Zum Anderen kommt es seltener zu Dysästhesien und Schwellungen im Gesicht. Sichtbare Narben fehlen. Auch die Aufenthaltsdauer der Patienten ist im Falle einer endonasalen Tumorresektion kürzer (Lund et al., 2010; Kamel, 1995). Patienten, die über einen extranasalen Zugang operiert wurden, waren für durchschnittlich 9,1 Tage im Krankenhaus stationär, während es beim endoskopischen Vorgehen nur durchschnittlich 7,8 Tage waren.

Bestimmte Lokalisationen und Eigenschaften des Invertierten Papilloms stellen eine Herausforderung für den Operateur dar. So bietet der Sinus sphenoidalis auf Grund der engen topographischen Beziehung zu bedeutenden Strukturen wie der Arteria carotis, dem Nervus opticus und der Hypophyse besondere Schwierigkeiten. Laut *Lane et al.* stellt dies jedoch keine Kontraindikation für einen endonasalen Zugang dar. Eine Lokalisation des Invertierten Papilloms im Bereich der lateralen Stirnhöhle und der anterioren, inferioreren oder posterolateralen Kieferhöhlenwand soll dagegen häufig einen extranasalen Zugang erforderlich machen (Lane & Bolger, 2006; Krouse, 2001; Lund et al., 2010; Eweiss et al., 2009; Sautter et al., 2007; Mortuaire et al., 2007).

Früher wurde die en-bloc-Resektion des Tumors als Voraussetzung für eine gute Prognose gefordert (Krouse, 2001; Myers et al., 1981; Tomenzoli et al., 2004). Die Entfernung des Tumors in einem Stück ist jedoch gerade bei größeren Tumoren Endoskop-kontrolliert oft nicht möglich. *Minovi et al.* sowie *Busquets und Hwang* widerlegten in ihren Studien, dass eine Resektion des Tumors in mehreren Anteilen negative Auswirkungen auf das Outcome hat (Minovi et al., 2006; Busquets & Hwang, 2006). Das Vorhandensein eines Plattenepithelkarzinoms, sei es durch synchrone oder metachrone Malignisierung entstanden, stellt in einem Großteil der Publikationen eine Kontraindikation bezüglich der Endoskop-kontrollierten Tumorresektion dar (Tomenzoli et al., 2004; Pasquini et al., 2004; Lawson & Patel, 2009).

Die postoperative Rezidivfreiheit ist als ausschlaggebendes Bewertungskriterium bezüglich der Wahl der Operationstechnik zu sehen (Minovi et al., 2006). Neben der kompletten Tumorentfernung ist es möglicherweise prognostisch von Vorteil, den Knochen an der Ansatzstelle des Tumors mit einem Diamantbohrer abzuschleifen. An dieser Stelle zeigt das Papillom Wachstumstendenzen in knöchernen Spalten und kann eine Osteitis verursachen, welche in einer CT-Aufnahme darstellbar sind (Lane & Bolger, 2006; Yousuf & Wright, 2007; Lawson & Patel, 2009; Lombardi et al., 2011). Zusätzlich sollte darauf geachtet werden, Blutungen im Operationsfeld zum Beispiel mit der oben genannten Einlage von in Adrenalin getränkten Watteträgern zu minimieren, da diese die Sicht und somit das operative Vorgehen positiv beeinflussen.

Bei im Nasennebenhöhlenbereich bereits voroperierten Patienten oder komplizierten anatomischen Verhältnissen ist das operative Vorgehen deutlich erschwert. Hier kann ein Navigationssystem als zusätzliche Unterstützung eingesetzt werden. Ein solches kam im untersuchten Patientenkollektiv lediglich in n=8 (6%) Fällen zum Einsatz. Verwendet wurde ein passives optisches Navigationsgerät nach Registrierung mittels Oberflächenlaser (Ledderose et al., 2007).

Wenn es möglich ist die genannten Maßgaben im Rahmen einer Endoskopkontrollierten Operation einzuhalten, wenn also ausreichend radikal und bei gleichbleibender oder sinkender Rezidivrate operiert werden kann, dann ist das endoskopische Vorgehen auch auf Grund der geringeren postoperativen Morbidität und der geringeren Komplikationsrate als überlegen anzusehen.

Die genannten Ansichten zum operativen Vorgehen beim Invertierten Papillom finden sich auch im von uns untersuchten Patientenkollektiv wieder. Der extranasale Zugang wird nur noch äußerst selten verwendet, wie zum Beispiel bei einem ausgeprägten Befund im lateralen Anteil der Stirnhöhle, der selbst mit einer endonasalen Stirnhöhlendrainage nicht erreicht werden kann. Mit Hilfe von 45°- bzw. 70°- Endoskopen waren zusätzlich auch Tumore, die an der kaudalen und lateralen Kieferhöhle oder sogar der Kieferhöhlenvorderwand entspringen, Endoskopkontrolliert resektabel. Eine ausführliche postoperative Nachsorge ist nach der operativen Entfernung eines Invertierten Papilloms auf Grund der ausgeprägten Rezidivneigung unverzichtbar. Die Verlässlichkeit der klinischen Kontrolluntersuchungen kann durch die intraoperative Anlage von ausreichend weiten Zugängen zu den Nasennebenhöhlen verbessert werden (Reiß, 2009; Strutz & Mann, 2009; Stange & Schultz-Coulon, 2008; Karkos et al., 2006). Den von uns untersuchten Patienten wurde die klinische Kontrolle erstmalig drei Wochen postoperativ empfohlen. Die zu diesem Zeitpunkt vorliegende vollständige histologische Aufarbeitung kann üblicherweise bei dieser Gelegenheit besprochen werden. Es erfolgt eine ausführliche endoskopische Untersuchung und Nasenpflege. Eine HNO-ärztliche Wiedervorstellung des Patienten sollte anschließend drei, sechs und zwölf Monate postoperativ in unserer Ambulanz oder beim niedergelassenen HNO-Arzt stattfinden. Die empfohlene jährliche Tumornachsorge sollte prinzipiell lebenslang, mindestens jedoch für fünf Jahre erfolgen (Minovi et al., 2006). Bei Rezidivverdacht ist die bildgebende Kontrolle mittels CT oder MRI obligat.

4.2.6 Komplikationen

Es treten perioperative und postoperative Komplikationen im Zusammenhang mit der Operation eines Invertierten Papilloms auf. Zu den perioperativen werden solche Komplikationen gezählt, die sowohl intraoperativ also auch unmittelbar nach der Operation entstanden sind. Hier sind insbesondere arterielle und venöse Blutungen, Fetthernien (Prolaps des Orbitafettgewebes in die Nasenhöhle) und ein auf Grund einer Verletzung der Schädelbasis entstandener Duradefekt mit resultierender Liquorrhoe zu nennen (Simmen & Briner, 2008).

	n	Perioperative Komplikationen	Postoperative Komplikationen	Mittlere Nachbeobachtungszeitraum (Monate)
Lombardi (2011)	212	8 (3,8%)	12 (5,7%)	53,8
Mortuaire (2007)	65		18 (27,7%)	28
Pasquini (2004)	86		6 (6,9%)	96
Peng (2006)	98		67 (67,3%)	61,2
Winter (2000)	104		56 (53,8%)	93
Eigene Studie	139	13 (9,4%)	31 (22,3%)	82

Abb. 9: Komplikationsraten und Nachbeobachtungszeitraum nach operativer Therapie eines Invertierten Papilloms im Literaturvergleich

Die weitaus am häufigsten genannten postoperativen Beschwerden waren Verkrustungen und Schmerzen im Bereich der operierten Nasennebenhöhlen. Der Vergleich mit anderen Studien ist erschwert, da ein Teil der Autoren eine starke Borkenbildung als Komplikation wertet (Mortuaire et al., 2007), während ein anderer Teil der Autoren diese gar nicht erwähnt bzw. aus der Statistik nahm (Pasquini et al., 2004), zumal eine gewisse postoperative Verkrustung im Rahmen der Wundheilung eine generelle Folge einer Nasennebenhöhlenoperation darstellt.

Vor diesem Hintergrund ist auch die vergleichsweise hohe Komplikationsrate mit 53,8% bei *Winter et al.* kritisch zu sehen. Hier gaben allein 55 Patienten an nach der Nebenhöhlenoperation unter Verkrustungen zu leiden (Winter et al., 2000). In unserer Studie wurden lediglich Verkrustungen berücksichtigt, die von den Patienten als Beeinträchtigung bzw. als besonders störend empfunden wurden.

Betrachtet man die aktuelle Literatur, so scheint die Wahl des operativen Zugangsweges einen deutlichen Einfluss auf die Komplikationsrate zu zeigen. *Peng et al.* untersuchten in ihrer Arbeit nur Patienten, deren Invertiertes Papillom über ein Midfacial Degloving entfernt wurde. Dies erklärt die hohe Rate (67,8%) an postoperativen Beschwerden und hier vor allem die Hypästhesien im Gesichtsbereich. Bei Mortuaire et al. entstanden allein nach Wahl eines extranasalen Zugangsweges schwerwiegende Komplikationen, wie das Sehen von Doppelbildern und infraorbitale Hypästhesien (Mortuaire et al., 2007; Peng & Har-El, 2006). In der vorliegenden Arbeit lässt sich dieses Muster nicht erkennen. Jedoch muss auch berücksichtigt werden, dass es in unserem Patientenkollektiv beispielweise postoperativ in keinem Fall zu Hypästhesien kam. Ein stichhaltiger Vergleich der perioperativen Komplikationen ist nicht möglich, da solche in den oben genannten Studien ausschließlich bei *Lombardi et al.* beschrieben werden.

4.2.7 Rezidive

Die ausgeprägte Tendenz Invertierter Papillome Rezidive auszubilden, stellt die zentrale Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Die aktuelle Fachliteratur berichtet über Rezidivraten von 0 bis 78% (Lund et al., 2010). Bei den von uns untersuchten Patienten entwickelten insgesamt 22,3% der Patienten ein Rezidiv.

Die große Varianz der Rezidivquoten lässt sich auch auf die stark unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume zurückführen (Peng & Har-El, 2006; Lombardi et al., 2011). Es ist selbstverständlich, dass mit der Länge der Nachbeobachtungszeit die Rate der erfassten Rezidive steigt. So traten im von uns untersuchten Patientenkollektiv auch nach über acht Jahren noch Rezidive auf. Die in Tabelle 9 aufgeführten Studien weisen Zeitspannen von 28 Monaten bis zu 93 Monaten auf.

Unvollständiges Entfernen des Invertierten Papilloms ist der Hauptgrund für das Auftreten eines Rezidivs. Häufig stimmen Lokalisation von Primärtumor und Rezidiv somit überein (Pasquini et al., 2004; Lawson, Kaufman, & Biller, 2003). In unserer Studie bestätigt sich dieser naheliegende Befund. Lediglich bei n=6 (19%) der n=31 Patienten überschritt der Rezidivtumor die primäre Ausdehnung.

Für die optimale Planung und Durchführung der Operation ist es entscheidend, dass bereits prä- oder spätestens intraoperativ mittels Schnellschnitt eine histologisch gesicherte Diagnose vorliegt. Im Vergleich zu einer standardmäßigen Nasennebenhöhlenoperation wird der Eingriff bei histologisch gesichertem Papillom notwendigerweise wesentlich radikaler. Liegt keine eindeutige Diagnose vor, ist ein aggressives operatives Vorgehen nicht gerechtfertigt, was sich negativ auf die Rezidivrate auswirken kann (Lawson et al., 2003; Stange & Schultz-Coulon, 2008).

Einen weiteren Einfluss auf die Rezidivrate hat die Erfahrung des Operateurs. Entscheidend ist, dass die ausreichende Radikalität des Vorgehens die zu erwartenden Komplikationen einkalkuliert. Die operative Entfernung des Papilloms muss gleichzeitig angemessen radikal wie schonend sein, um einerseits die Rezidivwahrscheinlichkeit möglichst gering und andererseits die intra- und postoperative Komplikationsrate möglichst niedrig zu halten. Dies setzt insbesondere bei Anwendung der Endoskop-kontrollierten Technik eine große praktische Erfahrung voraus. Betrachtet man ausschließlich die Quote der Operateure mit mehr als zehn operativen Eingriffen an Patienten mit der Diagnose „Invertiertes Papillom“, so reduziert sich diese auf 15%. Im Gegensatz dazu steht die signifikant ($p=0,03$ mit $\alpha=0,05$) größere Rezidivrate von 42% bei den weniger erfahrenen Operateuren (≤ 10 Operationen).

Interessant ist außerdem, dass sich für die unterschiedlichen operativen Vorgehensweisen auch verschiedene Rezidivquoten ergeben. Betrachtet man allein die endoskopisch operierten Fälle, so zeigt sich in unsere Studie eine Rate von 21,5%, bei extranasalen Operationen sind es hingegen 27,8%. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch gesehen als nicht signifikant ($p=0,55$ mit $\alpha=0,05$) einzuordnen. Auch im überwiegenden Teil der vergleichenden Studien aus Tabelle 5 (S. 41) findet sich dieser Sachverhalt (Lawson 2003, $p=0,67$ und Stange 2008 $p=0,82$ mit $\alpha=0,05$).

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz liefern *Lawson und Patel* in ihrer Arbeit. Es ist davon auszugehen, dass extranasale Zugangswege hauptsächlich bei anspruchsvolleren Fällen, wie zum Beispiel bei einer anatomisch schwierigen Tumorlokalisation, gewählt werden. Diese Problemfälle könnten eine höhere Rezidivrate begründen (Lawson & Patel, 2009). Somit sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durchaus mit denen der Literatur zu vergleichen, es zeigte sich hier statistisch gesehen sogar ein deutlicherer Unterschied zwischen den gewählten Zugangsvarianten.

Der Zusammenhang zwischen Tumorgröße, Lokalisation sowie der Entwicklung eines Rezidivs ist Gegenstand zahlreicher Diskussionen in aktuellen Publikationen (Minovi et al., 2006; Pasquini et al., 2004; Stange & Schultz-Coulon, 2008). In der vorliegenden Arbeit kam es bei T1-Papillomen (Staging nach Krouse) zu keiner Rezidivbildung. Dies ist aber vor dem Hintergrund der geringen Anzahl Invertierter Papillome des Stadiums T1 (n=8), welche sich ausschließlich in der Nasenhaupthöhle befanden, zu sehen. Bei Patienten mit Invertiertem Papillom der Nasennebenhöhlen im Stadiums T2 nach Krouse betrug die Rezidivrate 27,3%, bei T3-Tumoren traten bei 23,4% Rezidive auf. Dieser Unterschied ist als statistisch nicht signifikant zu werten ($p=0,7$ mit $\alpha=0,05$), Gleiches gilt für den Vergleich mit den T1-Rezidivwerten (T1/T2: $p=0,1$ mit $\alpha=0,05$; T1/T3: $p=0,12$ $\alpha=0,05$). *Stange und Schultz-Coulon* hingegen ermittelten eine wesentlich höhere Rezidivrate bei den T3-Tumoren (31,2%) jedoch eine geringere bei T2-Papillomen (11,1%). Patienten mit Invertierten Papillomen des Stadiums T1 entwickelten auch in dieser Studie kein Rezidiv (Stange & Schultz-Coulon, 2008). *Lee et al.* untersuchten in ihrer Studie ebenfalls den Zusammenhang zwischen Tumorstadium nach Krouse und Rezidivrate, allerdings bezogen auf 17 Patienten mit Zweitrezidiv. Es zeigte sich, dass nur drei Patienten mit T3-Tumor ein Rezidiv (27,3%) entwickelten; selbst bei einem Invertierten Papillom des Stadiums 4 bildete sich kein Rezidiv. Diese Beobachtung führen die Autoren darauf zurück, dass der Operateur bereits mit dem Wissen um einen T4-Tumor ein radikaleres Vorgehen wählt (Lee et al., 2004).

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich mit einer Rate von 3% bei T4-Papillomen ein ähnliches Bild. Diese Fälle wurden jedoch in den statistischen Vergleich mit anderen Rezidivraten nicht miteinbezogen, da es sich ausschließlich um Karzinome handelte. Lombardi et al. diskutieren in ihrer Publikation die Abhängigkeit der Rezidiventwicklung von der jeweiligen Lokalisation des Primärtumors. Invertierte Papillome des Sinus frontalis zeigten eine höhere Rate (18%) als die des Sinus maxillaris bzw. nasoethmoidalen Komplexes (6,5% bzw. 4%) (Lombardi et al., 2011). Diese Tendenz ließ sich in unserem Patientenkollektiv nicht feststellen. So ergab sich für den Sinus frontalis eine Rezidivquote von 25%, im Sinus maxillaris (24%) sowie im nasoethmoidalen Komplex (23%) entwickelte sich mit einer ähnlichen Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv. Die vorliegende Arbeit zeigte, dass sowohl die Lokalisation bezogen auf Nasenhaupthöhle oder Nasennebenhöhlen, als auch die Ausdehnung bzw. Größe des Tumors in den Nasennebenhöhlen statistisch gesehen zu keinem signifikanten Unterschied in der Rezidiventstehung führen.

5 Zusammenfassung

Das Invertierte Papillom ist ein gutartiger Schleimhauttumor der Nase und Nasennebenhöhlen. Therapie der Wahl ist die chirurgische Entfernung. Charakteristisch für das Invertierte Papillom ist das lokal destruierende Wachstum, die ausgesprochene Neigung, nach operativer Entfernung Rezidive auszubilden und die seltene Tendenz der malignen Entartung.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Fälle von n=139 Patienten mit der Diagnose „Invertiertes Papillom der Nase und Nasennebenhöhlen“, die im Zeitraum zwischen Januar 1996 und Dezember 2009 an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München operiert wurden, ausgewertet. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Wahl der operativen Methode und ihren Einfluss auf Komplikationen und Rezidivhäufigkeit gelegt.

Die häufigsten präoperativen Symptome, die durch das Invertierte Papillom ausgelöst wurden, waren eine erschwerte Nasenatmung, nasale Sekretion und Schmerzen oder ein Drückgefühl über den betroffenen Nasennebenhöhlen. Als häufigste Tumorlokalisation zeigte sich der Sinus maxillaris, gefolgt von den Cellulae ethmoidales und der Nasenhaupthöhle. Alle Invertierten Papillome waren prä-, intra- oder postoperativ histologisch gesichert. Bei jeweils einem Patienten entwickelte sich eine metachrone bzw. synchrone Malignisierung. 87% der Tumoren wurden Endoskop-kontrolliert entfernt, bei 13 % wurde ein extrasaler Zugang gewählt. Die Rezidivrate lag bei 22,3%. 21,5% der Rezidivpatienten waren Endoskop-kontrolliert voroperiert worden, 27,8% über einen extranasalen Zugang.

Um eine Rezidiventstehung bestmöglich zu verhindern sollte bereits präoperativ, zumindest intraoperativ eine histologische Bestätigung der Verdachtsdiagnose Invertiertes Papillom vorliegen. Im Folgenden kann dann so radikal wie nötig und schonend wie möglich, um die intra- und postoperative Komplikationsrate niedrig zu halten, operiert werden. Im Falle einer malignen Entartung sollte eine interdisziplinäre onkologische sowie chirurgische Behandlung des Patienten eingeleitet werden.

Unserer Beobachtung nach ist die Rezidivrate im Wesentlichen abhängig von der kompletten Entfernung des Tumors – häufig stimmen Lokalisation des Primär- und Rezidiv-Tumors überein – und der Erfahrung des Operateurs ($p < 0,05$). Diese ist in erster Linie bei Verwendung der Endoskop-kontrollierten Technik wichtig, da der Operateur hier ein großes praktisches Geschick aufweisen sollte. Die Tumorgöße und -lokalisation hingegen haben keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Invertierten Papilloms ($p > 0,05$). Es hat sich gezeigt, dass ein endoskopisches Vorgehen, trotz der häufig fehlenden Möglichkeit einer en-bloc-Resektion, im Vergleich zu einem extranasalen Zugang keinen prognostischen Nachteil mit sich bringt ($p > 0,05$). Wichtig allein ist es hierbei die betroffene Mukosa der Nase und Nasennebenhöhle vollständig zu resektieren. Bezüglich der endoskopischen Resektionen dokumentierten wir ein Sinken der Rezidivrate, auch die durchschnittliche Liegezeit im Krankenhaus verkürzte sich. Erfahrungsgemäß sollte lediglich bei Invertierten Papillomen der lateralen Stirnhöhle und bei Malignisierung des Tumors ein extranasales Vorgehen gewählt werden. Ein endoskopisches Vorgehen bei Invertierten Papillomen der Nase und Nasennebenhöhlen ist auf Grund der vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur als das zu favorisierende operative Verfahren zu sehen.

Eine regelmäßige HNO-ärztliche Nachsorge ist auf Grund der Rezidivneigung besonders wichtig. Diese sollte eine Leben lang in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden, da es auch noch nach vielen Jahren zu einer Rezidivbildung kommen kann.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
et al.	et alteri
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
HPV	Humanes Papillomavirus
IP	Invertiertes Papillom
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
m	männlich
MRI	Magnetresonanztomographie
n	numerus = Fallzahl
NHH	Nasenhaupthöhle
NNH	Nasennebenhöhlen
Op	Operation
T	Tumorstadium
Tab.	Tabelle
w	weiblich

7 Literaturverzeichnis

1. Arndt, O., Nottelmann, K., Brock, J., & Neumann, O. (1994). Das invertierte Papillom und seine Assoziation mit dem humanen Papillomvirus (HPV). *HNO* , 670-676.
2. Banhiran, W., & Casiano, R. (2005). Endoscopic sinus surgery for benign and malignant nasal and sinus neoplasm. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* , 50-54.
3. Berendes, J. (1961). Das maligne Papillom der Nasennebenhöhlen. *HNO* , 265-269.
4. Billroth, T. (1855). *Ueber den Bau der Schleimhautpolypen*. Berlin: G. Reimer .
5. Brandsma, J., Steinberg, B., Abramson, A., & Winkler, B. (1986). Presence of human papillomavirus typ 16 related sequences in verrucous carcinoma of larynx cancer. *Cancer Res* , 2185-2188.
6. Brandwein, M., Steinberg, B., Thung, S., Biller, H., Dilenzo, T., & Galli, R. (1988). Human Papillomavirus 6/11 and 16/18 in Schneiderian Inverted Papilloma. *Cancer* , 1708-1713.
7. Busquets, J., & Hwang, P. (2006). Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: A Meta-analysis. *Am J Otolaryngol Head Neck Surgery* , 476-482.
8. Chin, D., Suidvongs, K., Kalish, L., Sachs, R., Harvey, R.J. (2012) The outside-in approach to the modified endoscopic Lothrop procedure. *Laryngoscope* , 1661-1669.
9. Christensen, W. N., & Smith, R. R. (1986). Schneiderian Papillomas: A Clinicopathologic Study of 67 Cases. *Human Pathology* , 393-400.
10. Dolgin, S., Zaveri, V., Casiano, R., & Maniglia, A. (1992). Different Options for Treatment of Inverting Papilloma of the Nose and Paranasal Sinuses: A Report of 41 Cases. *Laryngoscope* , 231-236.

11. Eggers, G., Eggers, H., Sander, N., Kößlinger, F., & Chilla, R. (2005). Histological features and malignant transformation of inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* , 263-268.
12. Eweiss, A., Al Ansari, A., & Hassab, M. (2009). Inverted papilloma involving the frontal sinus: a management plan. *Eur Arch Otorhinolaryngol* , 1895-1901.
13. Furuta, Y., Shinohara, T., Sano, K., Nagashima, K., Inoue, K., Tanaka, K., et al. (1989). Molecular Pathologic Study of Human Papillomavirus Infection in Inverted Papilloma and Squamous Cell Carcinoma of the Nasal Cavities and Paranasal Sinuses. *Laryngoscope* , 79-85.
14. Garavello, W., & Gaini, R. (2006). Incidence of Inverted Papilloma in Recurrent Nasal Polyposis. *Laryngoscope* , 221-223.
15. Heathcote, K., & Nair, S. (2009). The impact of modern techniques on the recurrence rate of inverted papilloma treated by endonasal surgery. *Rhinology* , 339-344.
16. Huang, Y.-C., & Chen, W.-H. (2012). Caldwell-Luc Operation Without Inferior Meatal Antrostomy A Retrospectiv Study of 50 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* , 2080-2084.
17. Hyams, V. (1971). Papillomas of the nasal cavity and the paranasal sinuses: A clinicopathological study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* , 192-206.
18. Kamel, R. (1995). Transnasal Endoscopic Medial Maxillectomy in Inverted Papilloma. *Laryncoscope* , 847-853.
19. Karkos, P., Fyrmpas, G., Carrie, S., & Swift, A. (2006). Endoscopic versus open surgical interventions for inverted nasal papilloma: a systematic review. *Clin Otolaryngol* , 499-503.
20. Karkos, P., Khoo, L., Lewis-Jones, H., & Swift, A. (2009). Computed tomography and/or magnetic resonance imaging for pre-operative planning for inverted nasal papilloma: review of evidence. *J Laryngol Otol* , 705-709.

21. Katori, H., Nozawa, A., & Tsukuda, M. (2005). Markers of malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *EJSO* , 905-911.
22. Kirdar, S., Basak, S., Odabasi, O., Doger, F., & Erpek, G. (2009). Human papillomavirus in rare unilateral benign intranasal tumours. *Rhinology* , 349-353.
23. Krouse, J. (2000). Development of a Staging System for Inverted Papilloma. *Laryngoscope* , 965-968.
24. Krouse, J. (2001). Endoscopic Treatment of Inverted Papilloma: Safety and Efficacy. *Am J Otolaryngol* , 87-99.
25. Lane, A., & Bolger, W. (2006). Endoscopic management of inverted papilloma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* , 14-18.
26. Lawson, W., & Patel, Z. (2009). The evolution of management for inverted papilloma: An analysis of 200 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* , 330-335.
27. Lawson, W., Kaufman, M., & Biller, H. (2003). Treatment Outcomes in the Management of Inverted Papilloma: A Analysis of 160 Cases. *Laryngoscope* , 1548-1556.
28. Ledderose, G., Stelter, K., Leunig, A., & Hagedorn, H. (2007). Surface laser registration in ENT-surgery: accuracy in the paranasal sinuses - a cadaveric study. *Rhinology* , 281-285.
29. Lee, T.-J., Huang, S.-F., Lee, L.-A., & Huang, C.-C. (2004). Endoscopic Surgery for Recurrent Inverted Papilloma. *Laryngoscope* , 106-112.
30. Lenarz, T., & Keiner, S. (1992). Midfacial Degloving: ein alternativer Zugangsweg zur Frontobasis, der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen. *Laryngo-Rhino-Otol* , 381-387.
31. Leunig, A., Betz, C., Janda, P., Ledderose, H., & Sommer, F. (2008). *Endoskopische Chirurgie der lateralen Nasenwand, der Nasennebenhöhlen und vorderen Schädelbasis*. Tuttlingen: Verlag Endo Press.

32. Lombardi, D., Tomenzoli, D., Buttà, L., Bizzoni, A., Farina, D., Sberze, F., et al. (2011). Limitations and Complications of Endoscopic Surgery for Treatment for Sinonasal Inverted Papilloma: A Reassessment after 212 Cases. *Head&Neck* , 1154-1161.
33. Lund, V., & Lloyd, G. (1984). Radiological changes associated with inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *British J Radiol* , 455-461.
34. Lund, V., Stammberger, H., Nicolai, P., & Castelnovo, P. (2010). European Position Paper on Endoscopic Management of Tumours of the Nose, Paranasal Sinuses and Skull Base. *Rhinology Supplement 22* , 25-29.
35. McCary, W., Gross, C., Reibel, J., & Cantrell, R. (1994). Preliminary Report: Endoscopic Versus External Surgery in the Management of Inverting Papilloma. *Laryngoscope* , 415-419.
36. McKay, S., Grégoire, L., Lonardo, F., Reidy, P., Mathog, R., & Lancaster, W. (2005). Human Papillomavirus (HPV) Transcripts in Malignant Inverted Papilloma are from Integrated HPV DNA. *Laryngoscope* , 1428-1431.
37. Melroy, C., & Senior, B. (2006). Benign Sinonasal Neoplasms: A Focus on Inverting Papilloma. *Otolaryngol Clin N Am* , 601-617.
38. Minovi, A., Kollert, M., Draf, W., & Bockmühl, U. (2006). Endonasale mikro-endoskopische Resektion invertierter Papillome der Nase und ihrer Nebenhöhlen. *Laryngo-Rhino-Otol* , 421-425.
39. Mirza, N., Montone, K., Sato, Y., Kroger, H., & Kennedy, D. (1998). Identification of p53 and Human Papilloma Virus in Schneiderian Papillomas. *Laryngoscope* , 497-501.
40. Mortuaire, G., Arzul, E., Darras, J., & Chevalier, D. (2007). Surgical management of sinonasal inverted papillomas through endoscopic approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol* , 1419-1424.
41. Myers, E., Schramm, V., & Barnes, E. (1981). Management of Inverted Papilloma of the Nose and Paranasal Sinuses. *Laryngoscope* , 2071-2084.

42. Nakayama, T., Asaka, D., Okushi, T., Yoshikawa, M., Moriyama, H., Otori, N. (2012). Endoscopic medial maxillectomy with preservation of inferior turbinate and nasolacrimal duct. *Am J Rhinol Allergy* , 405-408.
43. Naumann, H., Helms, J., Herberhold, C., & Kastenbauer, E. (1992). *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis in 3 Bänden* (Vol. 2). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
44. Ojiri, H., Ujita, M., Tada, S., & Fukuda, K. (2000). Potentially Distinctive Features of Sinonasal Inverted Papilloma on MR Imaging. *Am Journal of Roentgenology* , 465-468.
45. Pasquini, E., Sciarretta, V., Farneti, G., Modugno, G., & Ceroni, A. (2004). Inverted Papilloma: Report of 89 Cases. *Am J Otolaryngol* , 178-185.
46. Peng, P., & Har-El, G. (2006). Management of inverted papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Am J Otolaryngol* , 233-237.
47. Prado, F., Weber, R., Romano, F., & Voegels, R. (2010). Evaluation of inverted papilloma and squamous cell carcinoma by nasal contact endoscopy. *Am J Rhinol Allergy* , 201-214.
48. Reiß, M. (2009). *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg: Springer Verlag.
49. Ringertz, N. (1938). Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. *Acta Otolaryngol Supplement 27* , 31-42.
50. Sautter, N., Citardi, M., & Batra, P. (2007). Minimally invasive resection of frontal recess/sinus inverted papilloma. *Am J Otolaryngol* , 221-224.
51. Savy, L., Lloyd, G., Lund, V., & Howard, D. (2000). Optimum imaging for inverted papilloma. *J Laryngol Otol* , 891-893.
52. Schipper, J., Ridder, G., Aschendorff, A., Klenzner, T., Arapakis, I., & Maier, W. (2004). Verbessert die computergestützte Navigation in der endonasalen Nasennebenhöhlenchirurgie die Prozess- und die Ergebnisqualität? *Laryngo-Rhino-Otol* , 298-307.

53. Sham, C., Lee, D., Hasselt, C. v., & Tong, M. (2010). A case-control study of the risk factors associated with sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy* , 37-40.
54. Simmen, D., & Briner, H. (2008). *Endoskopische Chirurgie der Nasennebenhöhlen und der Schädelbasis*. Tuttlingen: Verlag Endo Press.
55. Stammberger, H. (2009). *F.E.S.S. Endoskopische Diagnostik und Chirurgie der Nasennebenhöhlen und der vorderen Schädelbasis*. Tuttlingen: Verlag Endo Press.
56. Stammberger, H. (1983). Neue Aspekte zur Genese des Invertierten Papilloms. *Laryng Rhinol Otol* , 249-255.
57. Stange, T., & Schultz-Coulon, H.-J. (2008). Zum chirurgischen Behandlungskonzept bei invertierten Papillomen der Nase und Nasennebenhöhlen. *HNO* , 614-622.
58. Strutz, J., & Mann, W. (2009). *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf und Halschirurgie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
59. Tanvetyanon, T., Qin, D., Padhya, T., Kapoor, R., McCaffrey, J., & Trotti, A. (2009). Survival outcomes of squamous cell carcinoma arising from sinonasal inverted papilloma: report of 6 cases with systematic review and pooled analysis. *Am J Otolaryngol* , 38-43.
60. Theissing, J., Rettinger, G., & Werner, J. (2006). *HNO-Operationslehre*. Stuttgart. Georg Thieme Verlag.
61. Tomenzoli, D., Castelnovo, P., Pagella, F., Berlucchi, M., Pianta, L., Delù, G., et al. (2004). Different Endoscopic Surgical Strategies in the Management of Inverted Papilloma of Sinonasal Tract: Experience with 47 Patients. *Laryngoscope* , 193-200.
62. Waitz, G., & Wigand, M. (1992). Results of endoscopic sinus surgery for the treatment of inverted papillomas. *Laryngoscope* , 912-922.

63. Ward, N. (1854). A mirror of the practice of medicine and surgery in the hospitals of London: London Hospital. *Lancet* , 480-482.

64. Weiner, J., Sherris, D., Kasperbauer, J., Lewis, J., Li, H., & Persing, D. (1999). Relationship of Human Papillomavirus to Schneiderian Papillomas. *Laryngoscope* , 21-26.

65. Winter, M., Rauer, R., Waitz, G., & Wigand, M. (2000). Invertierte Papillome der Nase und Nasennebenhöhlen. *HNO* , 568-572.

66. Woodruff, W., & Vrabec, D. (1993). Inverted Papilloma of the Nasal Vault and Paranasal Sinuses: Spectrum of CT Findings. *Am J Rhinol* , 419-423.

67. Wormald, P., Ooi, E., van Hasselt, C., & Nair, S. (2003). Endoscopic Removal of Sinusnasal Inverted Papilloma Including Endoscopic Medial Maxilectomy. *Laryngoscope* , 867-873.

68. Yousuf, K., Wright ED. (2007). Site of attachment of inverted papilloma predicted by CT findings of osteitis. *Am J Rhinol* , 32-6.

69. Zhou, B., Han, DM., Cui, SJ., Huang, Q., Wang, CS. (2013). Intransasal endoscopic prelacrimal recess approach to maxillary sinus. *Chin Med J (Engl)* , 1276-1280

8 Anhang

8.1 Erfassungsbogen zur Datenerhebung

1

Protokoll „Invertiertes Papillom“

Patientendaten und Anamnese	Patient: _____					
	Geburtsdatum: _____		Alter: _____		Operationsdatum: _____	
	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>					
	präoperative Symptome:					
	Druckgefühl	<input type="checkbox"/>	Schmerzen/Cephalgien	<input type="checkbox"/>	Nasale Sekretion	<input type="checkbox"/>
	NAB	<input type="checkbox"/>	Hyp-/Anosmie	<input type="checkbox"/>	Rez. akute Sinusitiden	<input type="checkbox"/>
	Epistaxis	<input type="checkbox"/>	Sehstörungen	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
	Frühere NNH-Operationen:					
	Nein	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>	(>1 <input type="checkbox"/> >2 <input type="checkbox"/> >3 <input type="checkbox"/>)	
	Sonstige Befunde:					
	Allergien	<input type="checkbox"/>	Alkohol	<input type="checkbox"/>	Nikotinabusus	<input type="checkbox"/> (pack years: _____)
	Rezidiv: <input type="checkbox"/>					
	Dauer von letzter OP bis zum Rezidiv: _____ Monate			Operation alio loco <input type="checkbox"/>		
	Vorherige Revisionsoperationen bei Rezidiv:					
	Nein	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>	(>1 <input type="checkbox"/> >2 <input type="checkbox"/> >3 <input type="checkbox"/>)	
Befunde	HNO-Befund:					
	Septumdeviation		<input type="checkbox"/>	MHP	<input type="checkbox"/>	Polyposis nasi <input type="checkbox"/> (einseitig <input type="checkbox"/> beidseitig <input type="checkbox"/>)
	Raumforderung endonasal sichtbar		<input type="checkbox"/> (einseitig <input type="checkbox"/> beidseitig <input type="checkbox"/>)			
	Tumor-Lokalisation/CT-Befund:					
	Multilokulär	<input type="checkbox"/>	unilateral	<input type="checkbox"/>	(links <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/>)	bilateral <input type="checkbox"/>
	Nasenhaupthöhle	<input type="checkbox"/>	(Bezug zur UNM <input type="checkbox"/> Bezug zur MM <input type="checkbox"/>)	_____ <input type="checkbox"/>		
	Kieferhöhle	<input type="checkbox"/>	Siebbeinzellen	<input type="checkbox"/>	Keilbeinhöhle	<input type="checkbox"/> Stirnhöhle/Recessus front. <input type="checkbox"/>
Staging nach Krouse:						
T1	<input type="checkbox"/>	T2	<input type="checkbox"/>	T3	<input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/>	
Präoperative Diagnostik:						
CT		<input type="checkbox"/>	MRT	<input type="checkbox"/>	Röntgen <input type="checkbox"/>	

Operation	Operation:			
	Datum: _____		Operateur: _____	
	Endoskopisch <input type="checkbox"/> Navigation <input type="checkbox"/> Extranasal <input type="checkbox"/> Septumplastik <input type="checkbox"/> Conchotomie <input type="checkbox"/> Verwendung Bohrer <input type="checkbox"/>			
	Endoskopisches Vorgehen:			
	Kieferhöhlen-Operation <input type="checkbox"/>	partielle Ethmoidektomie <input type="checkbox"/>	Ethmoidektomie <input type="checkbox"/>	
	Sphenoethmoidektomie <input type="checkbox"/>	Frontoethmoidektomie <input type="checkbox"/>	Fronto-Spheno-Ethmoidektomie <input type="checkbox"/>	
	Extranasales Vorgehen:			
Transvestibuläre Kieferhöhlen-OP (z.B. Caldwell-Luc) <input type="checkbox"/> anderer Zugang: _____				
Komplikationen:				
Blutung <input type="checkbox"/> arteriell <input type="checkbox"/> (Gefäß _____) diffus <input type="checkbox"/>				
Duraleck: <input type="checkbox"/> (intraoperativ <input type="checkbox"/> postoperativ <input type="checkbox"/>) orbitale Komplikation <input type="checkbox"/>				
Stationäre Aufenthaltsdauer:				
_____ Tage				
Histologie:				
exophytisches Wachstum <input type="checkbox"/> Anzahl an Mitosefiguren <input type="checkbox"/>				
Plattenepithelmetaplasie/-dysplasie <input type="checkbox"/> (synchron <input type="checkbox"/> metachron <input type="checkbox"/>)				
Differenzierungsgrad 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> HPV-Assoziation <input type="checkbox"/> Karzinom <input type="checkbox"/> Größe _____				
Nachbeobachtung	Nachbeobachtung:			
	1. Zeitpunkt: _____ (z.B. direkt postoperativ)		Hinweis für Rezidiv <input type="checkbox"/>	
	Beschwerden besser <input type="checkbox"/>	Beschwerden gleich <input type="checkbox"/>	Beschwerden schlechter <input type="checkbox"/>	
	Blutungen <input type="checkbox"/>	Schmerzen <input type="checkbox"/>	Verkrustung <input type="checkbox"/>	Infektion <input type="checkbox"/>
	Sehstörungen <input type="checkbox"/>	Neuralgie <input type="checkbox"/>	Rhinorrhoe <input type="checkbox"/>	Liquorrhoe <input type="checkbox"/>
	2. Zeitpunkt: _____		Hinweis für Rezidiv <input type="checkbox"/>	
	Beschwerden besser <input type="checkbox"/>	Beschwerden gleich <input type="checkbox"/>	Beschwerden schlechter <input type="checkbox"/>	
	Blutungen <input type="checkbox"/>	Schmerzen <input type="checkbox"/>	Verkrustung <input type="checkbox"/>	Infektion <input type="checkbox"/>
	Sehstörungen <input type="checkbox"/>	Neuralgie <input type="checkbox"/>	Rhinorrhoe <input type="checkbox"/>	Liquorrhoe <input type="checkbox"/>
	3. Zeitpunkt: _____		Hinweis für Rezidiv <input type="checkbox"/>	
	Beschwerden besser <input type="checkbox"/>	Beschwerden gleich <input type="checkbox"/>	Beschwerden schlechter <input type="checkbox"/>	
	Blutungen <input type="checkbox"/>	Schmerzen <input type="checkbox"/>	Verkrustung <input type="checkbox"/>	Infektion <input type="checkbox"/>
	Sehstörungen <input type="checkbox"/>	Neuralgie <input type="checkbox"/>	Rhinorrhoe <input type="checkbox"/>	Liquorrhoe <input type="checkbox"/>

„Invertierte Papillome“, V. 1.2, 14.4.2010

8.2 Publikation - Poster

K Küster, GJ Ledderose, CS Betz, K Stelter, A Leunig

Sinonasal Inverted Papilloma: Surgical Management und Treatment Outcomes

1st Congress of the Confederation of European Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, Barcelona, 02.-06. Juli 2011

KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Department of Otorhinolaryngology,
Head and Neck Surgery**

Prof. Dr. med. Alexander Berghaus

Sinonasal Inverted Papilloma: Surgical Management and Treatment Outcomes

K. Küster, G. Ledderose, CS. Betz, K. Stelter, A. Leunig

Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery of the Ludwig Maximilians University Of Munich

Background: Inverted Papilloma is counted among the most common benign tumours of the paranasal sinuses. This mucosal tumour has a expansive growth behaviour and a strong tendency to regional recurrence. A malign transformation into squamous cell carcinoma is rare. Therapy of choice is the complete surgical removal.

Material & Methods: Retrospective study of 139 patients treated due to an IP at the Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery of the Ludwig Maximilians University of Munich from 1996 to 2009. The mean follow-up was 82 months (range 2-168 months) .

preoperative symptoms			localisation						staging *)		
	n	(%)	growth behaviour	n	(%)	affected sinus	n	(%)		n	(%)
blocked nose	103	74	multilocular	86	62	maxillary	96	69	T1	8	6
pain/feeling of pressure	57	41	bilateral	9	7	ethmoid	79	57	T2	22	16
nasal secretion	39	28				cavum nasi	63	45	T3	107	77
nasal bleeding	20	14	malignancy	n	(%)	sphenoid	12	9	T4	2	1
hyp-/anosmia	18	13		2	1,4	frontal	8	6	*)Krouse et al. (2000)		

CT scan of an IP affecting maxillary sinus and ethmoid cells on the left Endoscopic view of the IP in the nasal cavity and the nasopharynx

surgical technique and recurrence			
surgical approach	n	(%)	recurrence rate (%)
endoscopic	121	87	21,5 ¹⁾
extranasal	18	13	27,8 ¹⁾
total	139	100	22,3

¹⁾ p > 0,05
²⁾ p < 0,05

experience in IP's surgery and recurrence	
experience in IP's surgery	recurrence rate (%)
< 10 surgeries of IP	42 ²⁾
> 10 surgeries of IP	15 ²⁾
total	22,3

Intraoperative view before and after IP's endoscopic resection Removed papilloma and follow-up view after three months

Conclusion: The Inverted Papilloma can be removed endoscopically controlled in a large majority of cases. It shows a high rate of recurrence independent of the chosen surgical approach. While the tumour size has no influence (p > 0,05), the experience of the surgeon plays a key role for recurrence rate. Even after several years (range 2-96 months), a local relapse is possible. Malign transformation (1,4%) is very rare.

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Katja Küster, geb. am 07.08.1986 in Karlsruhe

Eltern: Ute Küster und Steffen Küster

Schulbildung

1993-1997	Grundschule Neureut und Stupferich Karlsruhe
1997-2006	Markgrafen-Gymnasium Heisenberg-Gymnasium Karlsruhe

Studium der Humanmedizin

10/2006 – 06/2013	Ludwig Maximilian Universität München
08/2008	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2013	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufstätigkeit

seit 11/2013	Assistenzärztin in der Dermatologie, Städtisches Klinikum München, Schwabing
--------------	---

10 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Berghaus, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Erlaubnis zur Akteneinsicht und Datenauswertung sowie die Möglichkeit, diese wissenschaftliche Arbeit durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. A. Leunig für die stets sehr gute persönliche sowie motivierenden Betreuung während dieser Arbeit und Unterstützung bei der Korrektur des Textes; vielen Dank auch für die Möglichkeit der aktiven Teilnahme am 1st Congress of the Confederation of European Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery in Barcelona.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Dr. med. G. Ledderose für die Hilfe beim Entwerfen eines Auswertungsbogens und Korrekturlesen meiner Arbeit.

Ich möchte mich an dieser Stelle auch bei meinen Eltern und meinem Freund für die stets verständnisvolle Unterstützung bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand