

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Martin Canis

**Retrospektive Studie zum Langzeit-Überleben von Patienten mit malignen
Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jana Rösner

aus München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Betz

Mitberichterstatter: PD Dr. Caroline Jung-Sievers

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Jan Hagemann

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2023

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung	12
1.1 Bösartige Neubildungen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen	12
1.1.1 Ätiologie.....	14
1.1.2 Klinik	15
1.1.3 Histologie.....	15
1.1.4 Anatomie und Physiologie	20
1.1.5 Tumorklassifikation.....	23
1.2 Diagnostik	26
1.3 Therapieverfahren sinunasaler Malignome	27
1.3.1 Offen-kraniofaziale Tumorresektion.....	28
1.3.2 Transnasal-endoskopische Tumorresektion	31
1.3.3 Radiatio und Chemotherapie	33
1.3.4 Aktuelle Therapieempfehlungen.....	35
1.4 Prognose	36
1.5 Problem- und Fragestellung	37
2 Methoden	39
2.1 Patienten	39
2.1.1 Einschlusskriterien	39
2.1.2 Ausschlusskriterien	39
2.2 Datenauswertung	40
2.2.1 Erfasste Parameter.....	40
2.2.2 Statistische Auswertung	42
2.3 Ethikvotum	42
3 Ergebnisse	43
3.1 Patientenkollektiv	43
3.2 Onkologisches Outcome	48

3.2.1	Univariate Analyse	48
3.2.2	Überleben nach Histologie.....	48
3.2.3	Überleben nach Tumorausdehnung.....	49
3.2.4	Überleben nach Adjuvanz	52
3.3	Outcome nach operativem Zugang	54
3.3.1	Epitheliale und Nicht-epitheliale Malignome	58
3.3.2	Überleben nach Resektionsstatus.....	60
3.3.3	Adjuvante Therapie.....	60
3.4	Rezidive.....	61
3.4.1	Rezidivfälle	61
3.4.2	Rezidiv-freies Überleben	62
3.5	Multivariate Analyse.....	63
4	<i>Diskussion</i>.....	66
4.1	Onkologisches Outcome	66
4.2	Überleben je nach Therapieform	70
4.3	Rezidiv-freies Überleben.....	76
4.4	Bedeutung der Ergebnisse für zukünftige Studien.....	77
4.5	Schwächen der Studie.....	78
5	<i>Literaturverzeichnis</i>	79
6	<i>Anhang</i>.....	85
7	<i>Danksagung</i>.....	94
8	<i>Affidavit</i>.....	95
9	<i>Publikationsliste</i>.....	96

Zusammenfassung

Malignome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen zeichnen sich durch Seltenheit und Heterogenität aus. Fallzahlen sind häufig klein und Untersuchungszeiträume kurz. In der vorliegenden Studie wurden 225 Patientenfälle, die aufgrund eines malignen Nasen- oder Nasennebenhöhlen-Tumors oder invertierten Papilloms an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des LMU-Klinikums München vom 29.04.1993 bis 27.04.2017 therapiert wurden, retrospektiv untersucht.

Im Durchschnitt waren die Patienten 61,87 Jahre alt. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1,5:1. Von den neun eingeschlossenen Entitäten machten die Plattenepithelkarzinome knapp die Hälfte (45,8%) der Fälle aus. Die Ausdehnung des Tumors nach TNM-Klassifikation betrug im Durchschnitt 3,14. Mit steigendem T, positivem N- und/oder M-Status nahm das OS und DSS signifikant ab. Außerdem verschlechterte die Infiltration vulnerabler Strukturen (Orbita, Dura oder Gehirn) das OS signifikant und das DSS im Falle der Orbita-Infiltration ebenfalls signifikant.

Der Primärtumor wurde bei allen Patienten entweder transnasal-endoskopisch oder offenkraniofazial reseziert. Der endoskopische Zugangsweg ging mit einem signifikant besseren OS und DSS einher, allerdings wurden kleinere Tumoren eher endoskopisch und größere eher über einen offenen Zugang entfernt. Unterteilt nach T-Stadien fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der endoskopischen Resektion nur bei T3-Tumoren. Da dies eine sehr heterogene Gruppe an Tumorausdehnungen darstellt, könnte vermutet werden, dass die verbesserten Ergebnisse nach endoskopischer Resektion eher durch Tumoren mit begrenzter Ausdehnung bedingt sind. Bei Befall von Dura oder Gehirn zeigte sich eine Tendenz zu längerem OS und DSS nach offenkraniofazialer Resektion. Rezidive entstanden bei 48,4% der Patienten. Signifikant schlechter war es bei Patienten mit Tumor-positivem Resektionsrand (R1 und R2). Ein häufigeres Auftreten von Rezidiven nach dem einen oder anderen Zugangsweg gab es nicht. Das onkologische Outcome (OS und DSS) wurde signifikant negativ von einem Alter über 60, der orbitalen Fettkörper-Infiltration und Fernmetastasen beeinflusst. Das OS nach Therapie wurde nur von einer orbitalen Fettkörper-Infiltration, das DSS zusätzlich durch einen R2-Status negativ beeinflusst.

Diese Studie deutet vergleichbare onkologische Ergebnisse der endoskopischen Resektion im Vergleich zur offenen Resektion bei der Behandlung von bestimmten malignen sinusalen

Tumoren an. Außerdem scheinen bestimmte Faktoren, wie die Ausdehnung und Histopathologie des Tumors, einen großen Einfluss auf das Outcome zu haben. Weitere Studien zu der Erfahrung mit exakt definierten Patientenkollektiven sind notwendig, um weiterführende Therapieempfehlungen für maligne sinunasale Tumore erarbeiten zu können.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: HISTOLOGISCHE EINTEILUNG DER SINUNASALEN TUMORE ÜBERSETZT NACH WHO (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2005)	16
ABBILDUNG 2: ANATOMIE DER NASE UND NASENNEBENHÖHLEN (PROBST,2008)	21
ABBILDUNG 3: ANATOMIE DER SCHÄDELBASIS (SCHÜNKE, 2012)	22
ABBILDUNG 4: TNM-KLASSIFIKATION NACH 8TH AJCC CANCER STAGING MANUAL (BRIERLEY, GOSPODAROWICZ, & WITTEKIND, 2017)	24
ABBILDUNG 5: UCLA-KLASSIFIKATION FÜR ÄSTHESIONEUROBLASTOME NACH DULGUEROV UND CALCATERRA (DULGUEROV & CALCATERRA, 1992).....	25
ABBILDUNG 6: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER EINGESCHLOSSENEN ENTITÄTEN	46
ABBILDUNG 7: ANGEWANDTE OPERATIONSTECHNIK NACH ZEIT	47
ABBILDUNG 8: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVEN DES OS UND DSS NACH TNM-STADIEN STRATIFIZIERT	50
ABBILDUNG 9: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVEN DES OS UND DSS NACH ORBITALER UND INTRAKRANIELLER AUSDEHNUNG STRATIFIZIERT	52
ABBILDUNG 10: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVEN DES OS UND DSS NACH ADJUVANZ STRATIFIZIERT	53
ABBILDUNG 11: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE DES OS UND DSS NACH OP-TECHNIK STRATIFIZIERT	54
ABBILDUNG 12: ANGEWANDTE OPERATIONSTECHNIK ABHÄNGIG VOM T-STADIUM.....	55
ABBILDUNG 13: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVEN DES OS UND DSS DER OP-TECHNIK NACH T-STADIEN STRATIFIZIERT	56
ABBILDUNG 14: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVEN DES OS UND DSS DER OP-TECHNIK BEI ORBITAKNOCHEN-INFILTRATION UND DES OS DER OP-TECHNIKEN NACH ENDOKRANIELLER BETEILIGUNG STRATIFIZIERT	58
ABBILDUNG 15: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE DES OS UND DSS DER OP-TECHNIK NACH HISTOLOGIE STRATIFIZIERT	59
ABBILDUNG 16: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVEN NACH ADJUVANZ STRATIFIZIERT	61

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: UNIVARIANTE ANALYSE ALLER BERÜCKSICHTIGTEN KOVARIABLEN.....	44
TABELLE 2: COX-REGRESSION DES OS DES KOLLEKTIVS OHNE INVERTIERTE PAPILLOME, LYMPHOME UND FERNMETASTASIERUNG	65
TABELLE 3: COX-REGRESSION DES DSS DES GESAMTKOLLEKTIVS	65

Abkürzungsverzeichnis

3

3D-CRT.....*Dreidimensionale-konformale Radiotherapie*

A

AJCC.....*American Joint Comitee on Cancer*

B

BRD-S.....*Bundesrepublik Deutschland-Standard*

C

CT.....*Computertomographie*

D

DFS.....*Rezidiv-freies Überleben*

DSS.....*krankheitsspezifische Überleben*

E

EBV.....*Epstein-Barr-Virus*

ES.....*Europastandard*

F

FESS.....*functional endoscopic sinus surgery*

H

HNO.....*Hals-Nasen-Ohren*

HPV.....*Humanes Papillomavirus*

HR.....*Hazard Ratio*

I

ICD.....*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*

IMRT.....*Intensity modulated Radiotherapy*

ITAC.....*intestinal-type adenocarcinoma*

J

JÜR.....*Jahres-Überlebensrate*

K

KI*Konfidenzintervall*

M

MR*Magnetresonanz*

N

NCDB*National Cancer Data Base*

O

OS*Gesamtüberleben*

P

PEC*Plattenepithelkarzinom*

PET*Positronen-Emissions-Tomographie*

S

SCCNET*small cell carcinoma neuroendocrine type*

SEER*Surveillance, Epidemiology, and End Results*

SNEC*sinonasal neuroendocrine carcinoma, Sinonasal neuroendocrine carcinoma*

SNUC*Sinunasales undifferenziertes Karzinom*

U

UCLA*University of California Los Angeles*

UICC*International Union Against Cancer*

USA*Vereinigte Staaten von Amerika*

V

vs.*versus*

W

WHO*World Health Organisation*

1 Einleitung

1.1 Bösartige Neubildungen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen

Tumoren, die von der Nasenhaupt- und den Nasennebenhöhlen ausgehen, können unter dem Oberbegriff "sinunasale Tumoren" zusammengefasst werden. Grundsätzlich wird zwischen bösartigen (malignen) und gutartigen (benignen) Tumoren unterschieden. Sinunasale Malignome sind selten und werden aufgrund von geringer und unspezifischer Klinik meist erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert. Häufig haben sie zu diesem Zeitpunkt bereits Nachbarorgane infiltriert. Dies macht den Umgang mit solchen Karzinomen besonders schwierig. Es besteht eine breite histopathologische Vielfalt, grob kann zwischen epithelialen und nicht-epithelialen Karzinomen unterschieden werden. Die Ursache ihrer Entstehung ist in den meisten Fällen noch ungeklärt, vereinzelte Risikofaktoren können benannt werden. Eine charakteristische Klinik gibt es nicht und Symptome treten meist erst in sehr fortgeschrittenen Stadien auf. Ein standardisiertes Therapieschema ist nicht vorhanden. Viele Faktoren spielen hier eine Rolle und ein Konzept wird interdisziplinär gestellt. Die Prognose wird multifaktoriell beeinflusst und kann nicht valide übergreifend für die gesamte Tumorklasse angegeben werden.

Maligne Tumoren der Nasenhaupt- und der Nasennebenhöhlen machen etwa 0.2% aller bösartiger Erkrankungen beim Mann und 0.1% bei Frauen aus (Youlden et al., 2013). Innerhalb der Kopf-Hals-Tumore gehören nur etwa 3-5% der Fälle zu dieser Gruppe (Robbins et al., 2011). Die Inzidenz hat sich über Jahrzehnte hinweg kaum, bzw. mit leicht abnehmender Tendenz verändert und beträgt ca. 0,55 Fälle pro 100000 Personen/Jahr. Unterscheidet man zwischen Männern und Frauen betrug die Inzidenz für Männer 0,6-0,7/100000 und für Frauen 0,3-0,4/100000 Personen/Jahr mit einem Geschlechterverhältnis von 1,3:1 in Norwegen bis 2,5:1 in Italien und Finnland (Cancer incidence in Five Continents, Vol. X, 2013; Turner & Reh, 2012; Youlden et al., 2013). Die am häufigsten betroffene Population sind Männer mit einem Alter von über 65 Jahren (Youlden et al., 2013). In den letzten Jahrzehnten galt bei der Lokalisation der sinunasalen Primärtumore folgende Häufigkeitsverteilung: Sinus maxillaris (60%), gefolgt von der Nasenhaupthöhle (20-30%), dem Sinus ethmoidalis (10-15%) und die Sinus frontalis und sphenoidalis mit nur 1% der Fälle (International Agency for Research on Cancer, 2005). Neueren Studien zur Folge scheint die Nasenhaupthöhle die Kieferhöhle an erster Stelle abzulösen (Turner & Reh, 2012; Youlden et al., 2013). Es muss generell beachtet werden, dass die exakte

Ursprungslokalisierung der Neoplasie nicht immer genau zu identifizieren ist, da die Diagnose häufig in weit fortgeschrittenen Stadien erfolgt und die Tumore zu diesem Zeitpunkt bereits mehrere Bereiche der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen infiltriert haben.

In München beträgt die Inzidenz aus dem Jahre 2015 je 100000 Personen für Männer roh 0.8. Bezogen auf einen geschätzten Bevölkerungsaufbau (der Welt-, Europa- und Deutschlands) ergeben sich folgende Werte für die männliche Bevölkerung: auf den Weltstandard gerechnet (WS) 0.4 den Europastandard (ES) 0.6 und auf den Bundesrepublik Deutschland-Standard (BRD-S) 0.7. Für Frauen gelten Inzidenzwerte von roh 0.4, WS 0.2, ES 0.2 und BRD-S 0.3. Im Verlauf von 1998 bis 2016 lag die Inzidenz nach Welt-Standard bei Männern bei 0.7 und bei Frauen bei 0.3 pro 100000 Personen. Der Median der Altersverteilung bei Diagnosestellung betrug in diesem Zeitraum insgesamt 66.7 Jahre, allein das Jahr 2015 zeigte einen Altersmedian von 70.4 Jahre. Unterteilt nach Geschlecht waren die Männer im gesamten Beobachtungszeitraum durchschnittlich 64.7 Jahre alt, im Jahr 2015 69.3 Jahre. Die Frauen hatten ein mittleres Alter von 69.8 Jahren bei Diagnosestellung, nur im Jahre 2015 waren sie durchschnittlich 74.7 Jahre alt. Zu beachten ist, dass der hier verwendete ICD-10-Kode „C30-31“ auch das Mittelohr miteinschließt und dieses somit in den Werten berücksichtigt wird. Außerdem hat sich das Einzugsgebiet während des Beobachtungszeitraums im Jahre 2002 und 2007 massiv erweitert, welches ebenfalls bei der Interpretation berücksichtigt werden muss (Tumorregister München, 2018).

Über die letzten Jahrzehnte hinweg haben sich die Überlebensraten für sinunasale Malignome kaum verändert. In den USA (2006) lag die Mortalität für Männer bei 0.2 und für Frauen bei 0.1 pro 100000 Personen pro Jahr (Franchi, Miligi, Palomba, Giovannetti, & Santucci, 2011). Seit einigen Jahren kann eine etwas abnehmende Tendenz bei den Mortalitätsraten beobachtet werden (Turner & Reh, 2012).

In München betrug der Anteil der Verstorbenen des Gesamtkollektivs im Zeitraum von 1998-2016 54,8%. Der Anteil der wahrscheinlich tumorbedingt verstorbenen lag bei 70,7%. Das mittlere Sterbealter von wahrscheinlich tumorbedingt Verstorbenen betrug bei Männern 70,9 Jahre, bei Frauen 77,3 Jahre. Die Mortalität betrug bei Männern roh 0.6, auf den Welt-Standard bezogen (WS) 0.3, auf den Europa-Standard (ES) 0.5 und den BRD-Standard (BRD-S) 0.6. Der Mortalitäts-Index lag bei roh 0.51, WS 0.45, ES 0.49, BRD-S 0.6. Frauen hatten eine Mortalität von roh 0.3, WS 0.1, ES 0.2 und BRD-S 0.2. Der Mortalitätsindex betrug roh 0.46, WS 0.38, ES 0.40 und BRD-S 0.43. Wie in obigem Absatz bereits erwähnt, muss bei der Interpretation der Werte die Erweiterung des Einzugsgebiets von 2002 und 2007, sowie der

Miteinschluss von Mittelohrkarzinomen berücksichtigt werden (Tumorregister München, 2018).

1.1.1 Ätiologie

Es sind Risikofaktoren bekannt, die mit der Entstehung eines Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen-Tumors assoziiert werden, darunter die berufliche Exposition gewisser Noxen. Nach dem Pleuramesotheliom gilt das sinunasale Adenokarzinom sogar als zweithäufigste Lokalisation berufsassoziierter maligner Erkrankungen (Youlden et al., 2013). In vielen Ländern wurde es bereits als Berufskrankheit anerkannt. Allen voran ist hier die Holzstaubexposition zu erwähnen. Die Häufigkeit der Entwicklung eines sinunasalen Adenokarzinoms (vom intestinalen Typ) gegenüber der normalen Bevölkerung wird hierdurch deutlich erhöht. Auch die Entstehung weiterer Tumorentitäten durch Holzstaub sind denkbar. Holzstaubpartikel der Hartholze Ebenholz, Birke und Eiche scheinen dabei das höchste Risiko zu haben. Aus diesem Grund sind hiervon vor allem Arbeiter in der Möbel- und Teppichindustrie betroffen. Es wird von einer Dosis-Risiko-Steigerung ausgegangen. Die Latenzzeit wird mit durchschnittlich 40 Jahren angegeben (Lund et al., 2010).

Weitere Chemikalien, die mit einem erhöhten Risiko für sinunasale Karzinome einhergehen sind Nickel, Chrom, Formaldehyd, Diisopropylsulfat und Dichlordiethylsulfid (International Agency for Research on Cancer, 2005). Den folgenden Berufssektoren wird ein erhöhtes Risiko zugesprochen: Kernraffinerie, Leder-Manufakturen, Verchromungsarbeiten, Metall- und Textilindustrie, Bauwirtschaft, Bäckerei- und Müllereibranche und den Agrarbetrieben. Thoriumdioxid wird mit Plattenepithel- und mucoepidermoiden Karzinomen assoziiert.

Tabak und Alkohol werden nicht zu den Hauptrisikofaktoren bei der Ausbildung eines Nasennebenhöhlenkarzinoms gezählt. Starke Raucher haben allerdings ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome (Bernier, 2016). Tabakrauch könnte auch bei der Entstehung des mukosalen malignen Melanoms von Bedeutung sein (International Agency for Research on Cancer, 2005).

Das humane Papillomavirus (HPV) wurde in vielen sinunasalen Plattenepithelkarzinomen detektiert, vor allem dort, wo ein invertiertes Papillom der malignen Entartung vorausging. Als Risikofaktor bestätigt werden konnte es bisher jedoch nicht (International Agency for Research on Cancer, 2005). Neuere Studien zeigen, dass vor allem der karzinogene HPV-Typ 16 eine hohe Prävalenz im nicht-keratinisierenden Typ zeigt. Ein HPV-positiver Tumor wird mit einer verbesserten Prognose in Zusammenhang gebracht (Franchi et al., 2011).

Insbesondere für die Gruppen der Sarkome und Lymphome ist die Ursache ungeklärt.

1.1.2 Klinik

Die Tumore entstehen entweder in der Nasenhaut- oder Nebenhöhle und infiltrieren die Umgebung. Vor allem die Tumoren der Nasennebenhöhlen führen erst zu einem sehr späten Zeitpunkt und damit in bereits fortgeschrittenem Stadium zu Symptomen. Sie können lange unbemerkt in den luftgefüllten Höhlen wachsen. Zu den Symptomen zählen ein- oder beidseitige Obstruktion, Riechminderung, Epistaxis, Schmerz und rezidivierende Sinusitiden. Diese sehr unspezifische Klinik führt häufig zu Fehldiagnosen wie z.B. der einer chronischen Rhinosinusitis. Unterstützt werden diese fehlerhaften Diagnosen durch den zeitweiligen Rückgang von Symptomen durch eine Antibiotika- oder Cortison-Gabe. Erst bei Strukturübergreifenden Tumoren kommt es zu spezifischeren Symptomen wie Schwellungen im Mund-, Augen- oder Gesichtsbereich, orbitalen (Epiphora, Exophthalmus, Diplopie, Ophthalmoplegie, Anopsie) oder neurologischen Auffälligkeiten, sowie Kopf- und Zahnschmerzen, Zahnlockerungen oder Kieferklemme (Dulguerov, Jacobsen, Allal, Lehmann, & Calcaterra, 2001; Lund et al., 2010).

1.1.3 Histologie

Der sinunasale Bereich gehört zu den histologisch vielfältigsten Bereichen des Körpers, sodass unter den Tumoren zahlreiche histopathologische Varianten und Subtypen existieren (Lewis, 2016). Auch hinsichtlich der geographischen Verteilung gibt es deutliche Unterschiede (Youlden et al., 2013). Insgesamt scheint aber folgende Häufigkeitsverteilung der histologischen Typen zu gelten: Plattenepithelkarzinome (50%), Adenokarzinome (22%), Non-Hodgkin-Lymphome (11%), adenoidzystische Karzinome (10%), olfaktorische Ästhesioneuroblastome (3%), Sarkome (3%), mukosale maligne Melanome (2%).

75% aller sinunasalen Malignome sind epithelialen Ursprungs (Betz & Auberger, 2014). Dazu zählen laut der WHO: das Plattenepithelkarzinom, das lymphoepitheliale Karzinom, das undifferenzierte Karzinom (SNUC), das Adenokarzinom, die speicheldrüsenartigen Karzinome und die neuroendokrinen Karzinome. Der restliche Anteil teilt sich auf in die Weichteiltumoren, die Knochen- und Knorpeltumoren, hämatolymphoide Tumore, die neuroektodermalen und die Keimzelltumoren. In Abbildung 1 ist die exakte weitere Unterteilung dieser genannten Hauptgruppen aufgeführt (International Agency for Research on Cancer, 2005).

WHO Histologische Klassifikation von Tumoren der Nasen- und Nasennebenhöhlen

Maligne epitheliale Tumoren

- Plattenepithelkarzinom
 - verruköses Karzinom
 - papilläres Plattenepithelkarzinom
 - basaloides Plattenepithelkarzinom
 - Spindelzellkarzinom
 - adenosquamöses Karzinom
 - akantholytisches Plattenepithelkarzinom
- Lymphoepitheliales Karzinom
- Sinunasal undifferenziertes Karzinom Adenokarzinom
 - Intestinaler Typ
 - Non-intestinaler Typ
- Karzinome vom Speicheldrüsentyp
 - adenoidzystisches Karzinom
 - Azinuszellkarzinom
 - Mucoepidermoidkarzinom
 - Epithelial-myoepitheliales Karzinom
 - Klarzellkarzinom (N.O.S.)
 - myoepitheliales Karzinom
 - Karzinom in pleomorphem Adenom
 - Polymorphes niedriggradiges Adenokarzinom
- Neuroendokrine Tumoren
 - Typisches Karzinoid
 - Atypisches Karzinoid
 - Kleinzelliges Karzinom, neuroendokriner Typ

Benigne epitheliale Tumoren

- Sinunasale Papillome
 - Invertiertes Papillom, (Schneider-Papillom, invertierter Typ)
 - Onkozytäres Papillom (Schneider-Papillom, onkozytischer Typ)
 - Exophytisches Papillom (Schneider-Papillom, exophytischer Typ)
- Adenome vom Speicheldrüsentyp
 - Pleomorphes Adenom
 - Myoepitheliom
 - Onkozytom

Weichgewebetumoren

- Maligne Tumoren
 - Fibrosarkom
 - Malignes fibrinöses Histiozytom
 - Leiomyosarkom
 - Rhabdomyosarkom
 - Angiosarkom
 - Maligner peripherer Nervenscheidentumor
- Tumoren mit Borderline-Malignität und Tumoren mit niedrig-malignen Potenzial
 - Fibromatose vom Desmoidtyp
 - Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor
 - Glomangioperizytom (Hämangioperizytom vom sinusalen Typ)
 - Extrapleuraler solitärer fibröser Tumor

Gutartige Tumore

- Myxom
- Leiomyom
- Hämangiom
- Schwannom
- Neurofibrom
- Meningeom

Knochen- und Knorpeltumoren

- Maligne Tumore
 - Chondrosarkom
 - Mesenchymales Chondrosarkom
 - Osteosarkom
 - Chordom
- Benigne Tumore
 - Riesenzellläsion
 - Riesenzelltumor
 - Chondrom
 - Osteom
 - Chondroblastom
 - Chondromyxoides Fibrom
 - Osteochondrom (Exostosis)
 - Osteoidosteom
 - Osteoblastom
 - Ameloblastom
 - Nasales chondromesenchymales Hamartom

Hämatolymphoide Tumoren

- Extranodales NK/T-Zell Lymphom
- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
- Extramedulläres Plasmozytom
- Extramedulläres myeloisches Sarkom
- Histiozytisches Sarkom
- Langerhans-Zell-Histiozytose

Neuroektodermale Tumoren

- Ewing-Sarkom
- Primitiver neuroektodermaler Tumor
- Olfaktoriussarkom
- Melanotischer neuroektodermaler Tumor der Kindes
- Malignes Melanom der Schleimhaut

Keimzelltumoren

- Unreifes Teratom
- Teratom mit maligner Transformation
- Sinusaler Dottersacktumor (Endodermalsinustumor)
- Sinuales Teratokarzinom
- Reifes Teratom
- Dermoidzyste

Sekundäre Tumoren

Abbildung 1: Histologische Einteilung der sinusalen Tumore übersetzt nach WHO (international Agency for Research on Cancer, 2005)

Den größten Anteil der sinusalen Malignome mit etwa der Hälfte der Fälle bildet das Plattenepithelkarzinom. Es geht vom Plattenepithel aus und beinhaltet einen verhornenden und einen nicht-verhornenden Typ. Die WHO definiert neben diesen weitere sechs Varianten des Plattenepithelkarzinoms, die allerdings sehr selten im Bereich der Nase- und der Nasennebenhöhlen auftreten. Hierzu zählen: das verruköse Karzinom, das papilläre Plattenepithelkarzinom, das basaloide Plattenepithelkarzinom, das Spindelzellkarzinom, das adenosquamöse Karzinom und das akantolytische Plattenepithelkarzinom. Plattenepithelkarzinome der Nasen- und Nasennebenhöhlen metastasieren relativ selten und Rezidive treten, wenn überhaupt meist früh auf (Ansa et al., 2013; International Agency for Research on Cancer, 2005). Am häufigsten entstehen sie im Sinus maxillaris, gefolgt von der Nasenhaupthöhle und den Ethmoidalzellen.

Adenokarzinome gelten als zweithäufigste Entität unter den sinusalen Malignomen (N. N. Patel et al., 2020). Sie zählen ebenfalls zu den epithelialen Karzinomen und können unterteilt werden in speicheldrüsenartige (5-10%) und nicht-speicheldrüsenartige (90-95%) Tumore (Betz & Auberger, 2014). Die nicht-speicheldrüsenartigen Adenokarzinome lassen sich grob unterteilen in einen intestinalen und einen nicht-intestinalen Typ. Der nicht-intestinale Typ wird nochmals nach seinem Differenzierungsgrad in einen low-grade (gut differenziert) und einen high-grade (schlecht differenziert) Subtypen unterteilt. Der low-grade Typ präsentiert sich mit einem indolenteren Verlauf, während der high-grade Typ zu der Infiltration von Nachbarsstrukturen neigt. Man findet den low-grade Typen vor allem im Sinus ethmoidalis, den high-grade Typ im Sinus maxillaris. Der intestinale Typ (intestinal-type adenocarcinoma, ITAC) wird weiter in fünf histologische Kategorien aufgegliedert. Diese sind der gut differenzierte papilläre (18%), der mittelgradig differenzierte koloniale (40%), der schlecht differenzierte solide (20%), der muzinöse (14%) und der gemischte Typ (8%). Hiervon sind der papilläre und der koloniale Typ am häufigsten unter den sporadisch auftretenden und Holzstaub-assoziierten Adenokarzinomen. ITACs gelten als lokal aggressiv, eine Metastasierung in regionäre Lymphknoten kommt in 10% der Fälle vor, eine Fernmetastasierung in 20% (International Agency for Research on Cancer, 2005).

Zu den speicheldrüsenartigen Adenokarzinomen zählen das adenoidzystische, das Azinuszell-, das mucoepidermoidale, das epithelial-myoepitheliale, das klarzellige und einige weitere sehr seltene Karzinome. Das adenoidzystische Karzinom bildet die größte Gruppe dieses histologischen Typus und entsteht aus den speicheldrüsenartigen muzinösen Drüsen der Nase- und Nasennebenhöhlen. Es zeigt ein infiltratives Wachstum mit meist

ausgedehntem Befund bei Diagnosestellung. Am häufigsten entsteht es in der Kieferhöhle (60%) oder der Nasenhaupthöhle (25%). Die restlichen Untergruppen sind sehr selten. Zusammengefasst sind im sinunasalen Bereich die drüsigen Tumore in folgender Häufigkeitsverteilung vertreten: schlecht differenziertes Adenokarzinom (30%), gut differenziertes Adenokarzinom (21%), adenoidzystisches Karzinom (17%), mucoepidermoides Karzinom (5%) und die benignen drüsenartigen Adenome (25%) (International Agency for Research on Cancer, 2005).

Bei dem Lymphoepithelialen Karzinom handelt es sich um ein gering differenziertes Plattenepithelkarzinom oder histologisch gesehen um ein undifferenziertes Karzinom mit reaktiven lymphoplasmazellulären Infiltraten. Es kommt nur sehr selten in der Nase- und den Nasennebenhöhlen vor, bisher wurden hier nur um die 40 Fälle beschrieben. Da diese Entität vor allem im Nasopharynx auftritt, sollte eine regionale Ausbreitung dieses Karzinoms ausgeschlossen werden. Es ist vor allem im südasiatischen Raum zu finden. In den meisten Fällen wird es mit EBV assoziiert (Rytkönen, Hirvikoski, & Salo, 2011).

Das undifferenzierte Karzinom (*sinusal undifferentiated carcinoma*; SNUC) macht einen Anteil von 3-5% aller sinunasalen Karzinome aus. Es hat weder Eigenschaften der Plattenepithel- noch der drüsenartigen Karzinome, noch kann es einer anderen Kategorie zugeteilt werden. Es gilt als hoch aggressiv und befällt meist mehrere Nebenhöhlen. Auch die Infiltration von Nachbarorganen wie Auge und Gehirn kommen hier mit bis zu 80% häufig vor. Die Histogenese ist unbekannt, klinikopathologisch ist es jedoch durch spezifische Charakteristika eindeutig als solches erkennbar (International Agency for Research on Cancer, 2005; López et al., 2017). Männer sind häufiger betroffen, das mittlere Alter bei Diagnose liegt zwischen 50-60 Jahren und die 5-Jahres-Überlebensrate wird in der Literatur zwischen 6,25 und 74% angegeben (Chambers et al., 2015).

Neuroendokrine Karzinome (*sinonasal neuroendocrine carcinoma*, SNEC) können in typisch (gut differenziert) und atypisch (moderat differenziert), sowie in den klein- (und großzelligen) Subtyp (schlecht differenziert) unterteilt werden. Ob der großzellige Typ hier allerdings vorkommt, ist nicht ganz klar. Am häufigsten ist der kleinzellige Typ (small cell carcinoma, neuroendocrine type, SCCNET), der zumeist in der Nasenhaupthöhle entsteht und sich oftmals auf die Kieferhöhle oder Ethmoidalzellen ausbreitet. In 45% der Fälle findet man es dort auch ohne Nasenhaupthöhlenbeteiligung. Beim SCCNET handelt es sich um einen sehr aggressiven *high-grade* Tumor, bestehend aus Zellen, die denen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms gleichen. (International Agency for Research on Cancer, 2005). Die

Krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate des SCCNET ist mit 46% deutlich schlechter als die der gut differenzierten neuroendokrinen Karzinome (70%) (van der Laan et al., 2016). Die Häufigkeit von Rezidiven wird mit 45% angegeben und eine Fernmetastasierung kann in 35% der Fälle gefunden werden (Bell et al., 2016).

Das olfaktorische Neuroblastom (Synonym: Ästheseuroblastom) gehört zu der Gruppe der malignen neuroektodermalen Tumoren. Aktuell geht man davon aus, dass es den basalen Stammzellen des Riechepithels entstammt. Sonstige mögliche Entstehungsorte sind das Jacobson-Organ, das Ganglion pterygopalatinum, die Riechplakode, das Ganglion Loci und die autonomen Ganglien der Nasenschleimhaut. Man findet es vor allem in der oberen Nase, sowie in den oben genannten möglichen Ursprungsorten. Gekennzeichnet sind sie durch ein zumeist langsames Wachstum (International Agency for Research on Cancer, 2005). Sie machen etwa 5% der sinunasalen Malignome aus (Lund et al., 2010).

Das sinunasale maligne Melanom gehört ebenfalls in die Gruppe der neuroektodermalen Tumore und ist mit 1% aller Melanome und 2,4% der nasalen Karzinome eine sehr seltene Gruppe (Bernier, 2016). Es entsteht durch die Entartung von Melanozyten, die in Haut und Schleimhaut in hohen Mengen zu finden sind. Im sinunasalen Bereich findet man häufig amelanotische Melanome (Regauer et al., 1998). Das maligne Melanom ist sehr aggressiv und neigt zu Rezidiven sowie zur schnellen Metastasierung (International Agency for Research on Cancer, 2005). Die Prognose ist mit einer 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 30%, sowie einer Rezidivrate von 32% ungünstig (López et al., 2017; Pontes et al., 2019). Am häufigsten ist es an der Nasenscheidewand, der seitlichen Nasenwand und an dem mittleren und unteren Nasengang zu finden (Bernier, 2016).

Nur 1,5% aller Lymphome wachsen in der sinunasalen Region (Peng, Kita, Suh, Bhuta, & Wang, 2014). Hierbei handelt es sich meist um Non-Hodgkin Lymphome (35% B-Zell-Lymphome, 20% T-Zell-Lymphome, 45% T-Zell-/Natürliche-Killer-Zell-Lymphome). Epidemiologisch können im Westen eher B-Zell-Lymphome und in Asien eher T-Zell-Lymphome beobachtet werden (Reiß, 2009). Ätiologisch scheint EBV eine große Rolle zu spielen (Lund et al., 2010).

Zu den sinunasalen Sarkomen zählen diverse histopathologische Untergruppen. Zu 80% sind es Weichgewebesarkome. Nur 4-10% davon entstehen im Kopf-Hals-Bereich, sie sind somit sehr selten (Stavrakas et al., 2016). Das Überleben dieser Gruppe scheint mit der Histologie zu korrelieren. Während Chondro- und Fibrosarkome ein 5 Jahres-Überleben von ca. 60-70%

aufweisen, kommen Rhabdomyosarkome, Osteosarkome und Angiosarkome nur auf unter 45% (Wanebo et al., 1992).

Aufgrund ihres unlimitierten aggressiven Wachstums und der hohen Entartungstendenz wird hier außerdem die Hauptgruppe der „Schneider-Papillome“ mit aufgeführt. Sie zählen zu den benignen Tumoren und machen 0.4-4.7% aller sinunasalen Tumoren aus. Maligne entarten soll ein Anteil von 10-15% (Betz & Auberger, 2014). Unterteilt wird diese Gruppe in den invertierten, den exophytischen und den onkozytischen Typ. Das invertierte Papillom macht mit etwa 60% aller Papillome den größten Anteil aus. Die Inzidenz liegt bei 0.6-1.5 Fällen/100000 Personen mit einem erhöhten männlichen Anteil von 2 bis 5 zu 1. Die Ätiologie bleibt weiterhin ungewiss. Histologisch entsteht es aus der sogenannten „Schneider-Membran“, respiratorisches Epithel, das embryologisch von den Riechplakoden abstammt und somit, im Gegensatz zur restlichen Respirationsschleimhaut, ektodermalen Ursprungs ist (International Agency for Research on Cancer, 2005; Lund et al., 2010).

1.1.4 Anatomie und Physiologie

Als Zusammenschluss und Einheit verschiedener mit Schleimhaut ausgekleideter, luftgefüllter Hohlräume stellt die Nase mit ihren Nebenhöhlen einen besonderen anatomischen Raum dar. Die natürlichen internen und externen Begrenzungen aus Schleimhaut und Knochen haben oft besondere Bedeutung für die Therapie der sinunasalen Tumoren, weshalb ein anatomisch-physiologischer Exkurs essenziell ist. Den Zugang zur Nasenhöhle (Cavitas nasi) bilden zwei Nasenlöcher (Nares), die in den rechten und linken Nasenvorhof führen. Getrennt werden diese durch das Nasenseptum (Septum nasi). Sie besteht aus einem knöchernen und einem knorpeligen Anteil. An der lateralen Nasenwand bilden Nasenmuscheln (Conchae nasalis inferior, media und superior) drei Nasengänge (Meatus nasi inferior, media und superior). Dorsal münden sie jeweils durch zwei hintere Öffnungen (Choanae) in den Pharynx. Einen weiteren Zugang zur Nasenhaupthöhle bildet der Recessus sphenothmoidalis, der aus der Siebbeinplatte und dem vorderen Teil des Keilbeinkörpers gebildet wird.

Die Nasennebenhöhlen (Sinus paranasales) sind luftgefüllte Hohlräume, die seitlich und dorsal von der Nasenhaupthöhle abgehen. Sie setzen sich zusammen aus drei, jeweils paarig angelegten Höhlen: Stirnhöhle (Sinus frontalis), Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidalis), Kieferhöhle (Sinus maxillaris) und aus den Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidalis), ehemals Siebbeinhöhle genannt. Unter den Siebbeinzellen werden eine variable Anzahl an unterschiedlich großen pneumatisierten Knochenzellen verstanden, die in eine vordere

(Cellulae ethmoidalis anterior) und eine hintere Gruppe (Cellulae ethmoidalis posterior) unterteilt werden. Bei einer erwachsenen Person beinhaltet die vordere Gruppe in der Regel drei bis sieben Zellen und die hintere Gruppe zwei bis vier etwas größere Hohlräume. Begrenzt werden sie durch die Augenhöhle (Orbita), das Stirn- und Nasenbein, die vordere Schädelgrube (Fossa cranialis anterior), die Kiefer- Keilbein- und Nasenhöhle. Die größte der Nasennebenhöhlen ist die Kieferhöhle. Sie hat die Form einer vierseitigen Pyramide, dessen Boden sich nach medial richtet. Kranial wird sie von der Orbita, kaudal von dem Processus alveolaris der Maxilla begrenzt. Die Ausdehnung der Stirn- und Keilbeinhöhle variiert etwas von Mensch zu Mensch, die linke und rechte Seite entwickeln sich unabhängig voneinander. Die Stirnhöhle liegt hinten an der Fossa cranialis anterior und unten an der Orbita an. Die Keilbeinhöhle grenzt an die vordere, mittlere und hintere Schädelgrube, die Sella turcica und die Nasenhöhle.

Wie im vorrausgehenden Abschnitt bereits erwähnt, liegt die Augenhöhle (Orbita), anatomisch in direkter Nachbarschaft zu der Nasen- und den Nasennebenhöhlen. Es handelt sich hierbei um einen kegelförmigen Raum, der von sieben Knochen gebildet wird: Os frontale, Os zygomaticum, Maxilla, Os ethmoidale, Os sphenoidale, Os lacrimale und Os palatinum. Von innen wird dieser knöchern begrenzte Raum von Periost überzogen. Dieses wird aufgrund der besonderen Zusammensetzung aus kollagenen und elastischen Fasern auch Periorbita genannt. Die Wände zwischen den benachbarten Nasennebenhöhlen (vor allem Sinus maxillaris und Cellulae ethmoidales) sind mit nur ca. 0,5mm sehr dünn. Außerdem grenzt die Orbita an die vordere und mittlere Schädelgrube, sowie die Stirnhöhle. Zahlreiche Öffnungen stellen eine Verbindung mit benachbarten Strukturen/ Räumen her. Zum Inhalt der Orbita zählen der Augapfel (Bulbus oculi), sechs äußere Augenmuskeln, der Musculus levator palpebrae, Fettgewebe und zahlreiche Leitungsbahnen.

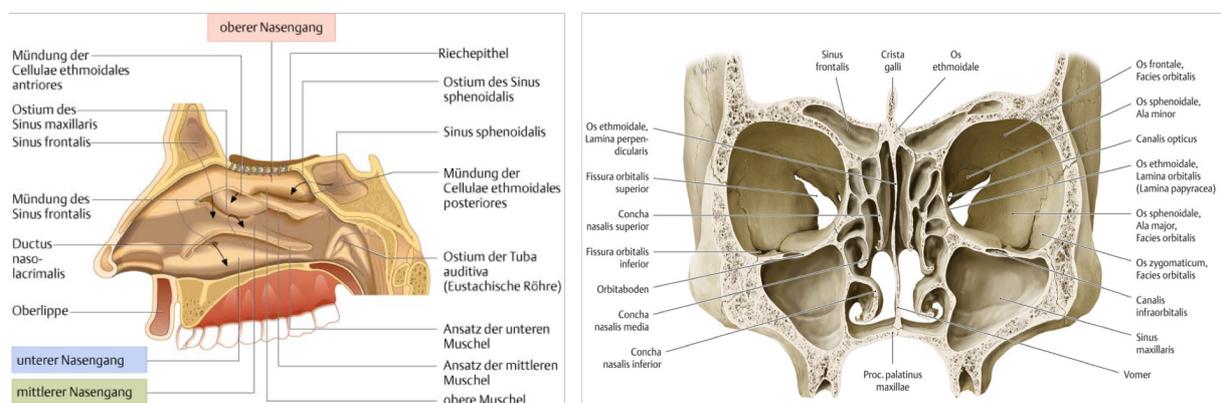


Abbildung 2: Anatomie der Nase und Nasennebenhöhlen (Probst, 2008)

Eine weitere wichtige Struktur, die im Rahmen von Nasen- und Nasennebenhöhlen-Tumoren genannt werden muss, ist die Schädelbasis (Basis cranii). Man kann sie in eine innere und äußere Fläche unterteilen. Verbunden werden diese durch Öffnungen, wodurch zahlreiche Leitungsbahnen hindurch ziehen. Die innere Schädelbasis wird weiter in drei treppenförmig absteigende, hintereinander liegende Abschnitte unterteilt: die Fossa anterior, media und posterior. Der vordere Teil bildet das Dach von Nasen- und Augenhöhle und beinhaltet den Frontallappen des Gehirns. In der mittleren Schädelgrube liegen Hypophyse und Temporallappen, in der hinteren das Kleinhirn, Pons und Medulla oblongata. Auch die Basis cranii externa wird in einen vorderen, mittleren und hinteren Abschnitt aufgliedert. Der vordere Teil bildet den Boden der Nasenhöhle, sowie das Dach der Mundhöhle. Dorsal des Gaumenbeins beginnt der mittlere Abschnitt. Dort befinden sich der Processus pterygoideus des Keilbeins, sowie dessen lamina medialis und lateralis, das Os sphenoidale und das Os temporale. Der hintere Abschnitt wird vom Os occipitale gebildet, wovon Teile das Foramen magnum begrenzen (Aumüller, 2007; Schünke, 2012).

Der Sekrettransport aller Nasennebenhöhlen erfolgt über die natürlichen Ostien in die Nasenhaupthöhle. Stirn- und Kieferhöhle, sowie die vorderen Siebbeinzellen drainieren in den mittleren Nasengang, die hinteren Siebbeinzellen in den oberen und die Keilbeinhöhle in den Recessus sphenothmoidalis. In den unteren Nasengang mündet der Tränen-Nasen-Gang (Ductus nasolacrimalis) (Alsaied, 2017; Aumüller, 2007; Schünke, 2012).

Die Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen sind hauptsächlich mit respiratorischem

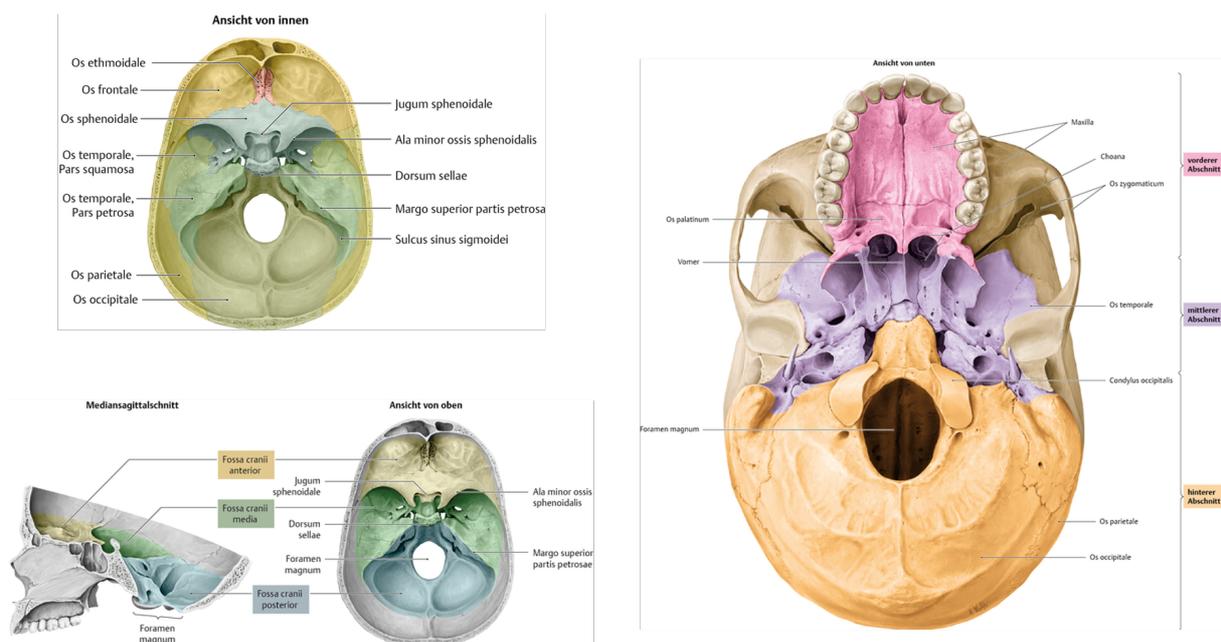


Abbildung 3: Anatomie der Schädelbasis (Schünke, 2012)

Flimmerepithel ausgekleidet. An bestimmten Stellen der Nasenhaupthöhle befindet sich stattdessen die Riechschleimhaut. Die jeweiligen Aufgaben unterscheiden sich leicht. Die Nase dient der Geruchswahrnehmung, der immunologischen Abwehrfunktion, der Reinigung (mukoziliäre Clearance), der Erwärmung und dem Anfeuchten der Atemluft, der Dynamik der Luftzirkulation, der Reflexfunktion (z.B. Nies-, Tränen-, Husten- und Atemreflex), der Entgiftung von Gasen und als Resonanzraum bei der Sprachbildung (Boenninghaus & Lenarz, 2007). Auch den Nasennebenhöhlen werden zahlreiche Funktionen zugeschrieben: Reduktion des Schädelgewichts, Wärmeregulation von Augen und Gehirn, Resonanzraum, Klimatisierung der Atemluft, Stoßdämpfung beim Kauen, Regulation des intranasalen Drucks. Unverzichtbare Funktionen zur Aufrechterhaltung ihrer Homöostase sind die Drainage und Ventilation. Außerdem werden ihnen seit Anfang der 90er Jahre die Funktionen Produktion und Aufbewahrung von Stickstoffmonoxid zugeschrieben (Jankowski et al., 2016).

1.1.5 Tumorklassifikation

Das erstbeschriebene Klassifikationssystem von sinunasalen Karzinomen geht auf Sébilleau zurück (1906). Er teilte den Oberkiefer mit zwei gedachten horizontalen Linien in drei Ebenen (Infra-, Meso- und Suprastruktur), wobei die oberste mit der schlechtesten Prognose einherging. Von Ledermann wurde dieses System um zwei vertikale Linien erweitert (Le et al., 1999). Im Jahre 1933 entwickelte Öhngren ein Klassifikationssystem, indem er das Schädelskelett mit einem imaginären Flugzeug (*“malignancy plane”*) teilte. Dies ging von dem medialem Kanthus durch das Foramen infraorbitale zum ipsilateralen äußeren Kieferwinkel und teilte das Schädelskelett in einen postero-superioren (Suprastruktur) und einen antero-inferioren (Infrastruktur) Abschnitt. Letzterer soll mit einer besseren Prognose einhergegangen sein (Ahuja, Evans, King, & van Hasselt, 2003; Hong, Research, Hait, Kufe, & Pollock, 2010). Öhngren's Einteilung orientierte sich hierbei an den chirurgischen Resektionsgrenzen von Tumoren. Überschritt der Tumor diese Linie in Richtung Orbita, Sinus ethmoidalis oder Fossa pterygopalatina, war er nicht mehr resektabel. Diese Grenzen bildeten auch die Grundlage für die erste Einteilung der Kieferhöhlen-Karzinome durch die Organisationen: American Joint Committee on Cancer (AJCC) und International Union Against Cancer (UICC), die auch die aktuellen Klassifikationen definieren (American Joint Committee on Cancer, 2010; Chandler, Guillaumondegui, Sisson, Strong, & Baker, 1976; Waldron & Witterick, 2003). Im Jahre 1977 wurde das erste TNM-System der AJCC vorgestellt. Durch das kontinuierliche Voranschreiten des chirurgischen, sowie radiologischen Wissens, wurde diese Einteilung regelmäßig überarbeitet, auch um die prognostische

Primärtumor (T)		T4a	Tumor infiltriert: anterioren Augenhöhleninhalt, Haut der Nase oder Wange, minimale Ausdehnung in vordere Schädelgrube, Processus pterygoidei, Sinus sphenoidalis, Sinus frontalis
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	T4b	Tumor infiltriert Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven außer Nervus maxillaris, Nasopharynx oder Clivus
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
Kieferhöhle (Sinus maxillaris)			
T1	Tumor auf Schleimhaut begrenzt, keine Arrosion oder Destruktion des Knochens	Regionale Lymphknoten (N)	
T2	Tumor mit Arrosion oder Destruktion von Knochen und Infiltration des harten Gaumens und/oder mittleren Nasengangs, ausgenommen Ausdehnung auf posteriore Wand des Sinus maxillaris und Processus pterygoideus	NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
T3	Tumordinfiltration von: Hinterwandknochen der Kieferhöhle, subkutanes Gewebe, Boden oder mediale Wand der Orbita, Fossa pterygopalatina oder Sinus ethmoidalis	N0	Keine regionale Lymphknoten-Metastasierung
T4a	Tumordinfiltration von: anterioren Orbitainhalt, Wangenhaut, Processus pterygoidei, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa, Sinus sphenoidalis oder Sinus frontalis	N1	Metastasen in einem ipsilateralen Lymphknoten, Durchmesser <3cm
T4b	Tumor infiltriert: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven außer Nervus maxillaris (V2) des Nervus trigeminus, Nasopharynx, Clivus	N2a	Metastasen in einem ipsilateralen Lymphknoten, Durchmesser >3cm, aber <6cm, ohne extranodalen Befall
		N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mit Durchmesser >6cm, ohne extranodalen Befall
		N2c	Metastasen in bi- oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mit Durchmesser >6cm, ohne extranodalen Befall
		N3a	Metastasen in Lymphknoten mit Durchmesser >6cm ohne extranodalen Befall
		N3b	Metastasen in einem oder mehreren Lymphknoten mit klinisch extranodalem Befall (= Beteiligung der Haut oder Schleimhaut mit tiefer Fixierung/Bindung an darunterliegenden Muskel oder benachbarte Strukturen oder klinische Zeichen einer Nerventeiligung)
Nasenhaupthöhle und Siebbeinzellen (Sinus ethmoidalis)			
T1	Tumor ist auf Nasenhöhle oder Siebbeinzellen begrenzt, mit oder ohne Beteiligung von Knochen	Fernmetastasen (M)	
T2	Tumor infiltriert zwei Bereiche in einer Region oder breitet sich auf benachbarte Regionen innerhalb des nasoethmoidalen Komplexes aus, mit oder ohne Beteiligung von Knochen	M0	Keine Fernmetastasen
T3	Tumor infiltriert mediale Wand und/oder Boden der Orbita, Kieferhöhle, Gaumen oder Lamina cribiformis	M1	Fernmetastasen

Abbildung 4: TNM-Klassifikation nach 8th AJCC Cancer Staging Manual (Brierley, Gospodarowicz, & Wittekind, 2017)

Aussagekraft genau zu halten. Seit der fünften Überarbeitung im Jahre 1997 wird nicht mehr nach der "Ohngren line" unterteilt, sondern nach Infiltrationstiefe Ausdehnung und Beteiligung von benachbarten Strukturen (Le et al., 1999). Die neueste Überarbeitung stammt aus dem Jahre 2016 und ist die achte Edition des „*cancer staging manuals*“.

Die Abkürzung "TNM" besteht aus "T" für Primärtumor, "N" für regionäre Lymphknotenmetastasen und "M" für Fernmetastasen. Für jeden Buchstaben gibt es verschiedene Abstufungen (s. Abbildung 4). Die Tumoren der Kieferhöhle, der Nasenhaupthöhle und der Siebbeinzellen können nach der TNM-Klassifikation von AJCC unterteilt werden. Hierfür werden sie in rechts und links, die Nasenhaupthöhle zusätzlich in vier Sektoren unterteilt: Septum, Nasenboden, Seitenwand, Vestibulum. Die Metastasierung von Lymphknoten durch Karzinome aus dem sinunasalen Bereich ist eher untypisch. Eine hämatogene Fernmetastasierung kann in die Lunge, selten auch in den Knochen erfolgen.

Die Einteilung des AJCC gilt für epitheliale Tumoren. Für nicht-epitheliale Tumoren gibt es keine etablierten Staging-Systeme (American Joint Committee on Cancer, 2010). Das Ästhesioneuroblastom stellt eine Besonderheit dar. Es kann nach dem Kadish-System

klassifiziert werden. Dies unterteilt es in die Stadien A (Tumor auf Nasenhöhle beschränkt), B (Ausdehnung auf Nase- und Nasennebenhöhle) und C (Tumorausbreitung über die Grenzen der Nase- und Nasennebenhöhlen hinaus). Als moderneres und größtenteils akzeptiertes Klassifikationssystem ist das UCLA (University of California Los Angeles) in Abbildung 5 zu nennen (Dulguerov & Calcaterra, 1992).

Die Klassifikation von malignen Melanomen in diesem Bereich beginnt erst ab Stadium T3, da selbst kleine Läsionen als sehr aggressiv gelten. Stadium T4 wird erreicht, wenn der Tumor entweder tiefes Weichteilgewebe, Knorpel, Knochen oder darüber liegende Haut infiltriert (T4a) oder Hirngewebe, Dura, Schädelbasis, Hirnnerven IX-XII, Mastikatorraum, Arteria carotis, prävertebraler Raum oder mediastinale Strukturen betroffen sind (T4b) (American Joint Committee on Cancer, 2010).

UCLA-Klassifikationssystem für Ästhesioneuroblastome

- T1** Tumor betrifft Nasenhaupthöhle und / oder Nasennebenhöhlen (ausgenommen Keilbeinhöhle und obersten Siebbeinzellen)
- T2** Tumor betrifft Nasenhaupthöhle und / oder Nasennebenhöhlen und Arrosion / Infiltration der Lamina cribrosa
- T3** Tumorausdehnung in die Orbita oder vordere Schädelgrube
- T4** Tumorinfiltration von Hirngewebe

Abbildung 5: UCLA-Klassifikation für Ästhesioneuroblastome nach Dulguerov und Calcaterra (Dulguerov & Calcaterra, 1992)

1.2 Diagnostik

Auf dem Weg zu der Diagnose eines sinunasalen Tumors steht zu Beginn die klinische Diagnostik. Hierzu zählen eine ausführliche Anamnese und die körperliche Untersuchung. Je nach Ausdehnung der Raumforderung können die Symptome sehr unspezifisch sein. Vor allem einseitige und andauernde Beschwerden sind ein Warnhinweis. Somit gilt jede persistierende einseitige „Sinusitis“ als verdächtig auf ein sinunasales Karzinom. Um Personen mit erhöhtem Risiko (z.B. langjährige Holzstaub Exposition) zu detektieren, sollte anamnestisch nach dem beruflichen und familiären Feld gefragt werden. Inspektorisch können Gesichtsasymmetrien und Weichteilschwellungen auffallen. Palpatorisch sollten das Kiefergelenk, die Parotis und die Halslymphknotenstationen genau untersucht werden. Auch die Mundhöhle sollte gründlich inspiziert und palpiert, sowie ein Zahnstatus erhoben werden. Eine Otoskopie mit Hörprüfung und eine neurologische Untersuchung der Hirnnerven, insbesondere der Äste des Nervus trigeminus, sollten ebenfalls erfolgen. Bei der Inspektion der Orbita können Lidschwellung, Epiphora und/oder Exophthalmus auffallen.

Die Fossae nasi und Sinus paranasales können durch eine Rhinoskopie mittels Nasenendoskop beurteilt werden. Bei Darstellung eines Tumors sollte auf Malignitätsmerkmale wie Irregularität, Granulationen, Kontaktblutungen und Schmerzlosigkeit geachtet werden. Ansonsten können Sekretstraßen, Blut, Polypen oder Verlegungen Hinweis auf einen nasalen Tumor geben. Im Zuge der Tumordiagnostik sind vor allem starre und flexible, hochauflösende Videoendoskope gut geeignet. Sie können sowohl für die anteriore als auch für die posteriore Rhinoskopie verwendet werden. Zusätzlich kann eine Chromoendoskopie zur verbesserten Differenzierung der Oberfläche und von vaskulären Veränderungen eingesetzt werden (Arens, 2016).

Bildgebend stellen die multiplanare, kontrastmittelverstärkte Computer-Tomographie (CT) und Neuroradiologische Magnetresonanz-Untersuchungen (NMR) den Standard in der Differenzialdiagnostik und dem Staging von Tumoren der Nase oder der Nasennebenhöhlen dar. Vor allem die Kombination beider Techniken gibt sehr genaue Informationen bezüglich Lokalisation, Größe, Ausdehnung des Primarius und des Halslymphknotenstatus. Zeichen der Malignität sind Osteolyse, einseitige oder heterogene Verschattungen der Hohlräume und heterogenes Enhancement (Jegoux, Metreau, Louvel, & Bedfert, 2013). Bei bestimmten Fragestellungen können weitere bildgebende Verfahren zur besseren Therapieplanung in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen unter anderem das Orthopantomogramm für Panoramaschichtaufnahmen dentaler Strukturen, die klassische oder MR-Angiographie bei

stark vaskularisierten Tumoren und Tumoren in Nähe der Carotiden und der Balloonokklusionstest als Vorsichtsmaßnahme vor Tumorresektionen in der Nähe der Arteria carotis interna. Für dynamische und hochauflösende Schnittbilder in der Wangenregion und der Parotis, sowie für einen Halslymphknotenstatus stellt die Sonographie eine gute Option dar. Zum Ganzkörper-Staging wird stets eine CT-Untersuchung des Hals, Thorax und Abdomens durchgeführt. In speziellen Fällen kann auch ein PET indiziert sein.

Biopsien geben Aufschluss über die Histopathologie des Tumorgeschehens. Sobald der Verdacht auf ein Karzinom besteht, sollte diese, bei Abwesenheit von Kontraindikationen, durchgeführt werden. Die Kenntnis der Histopathologie des Tumors ist essenziell für die weitere Therapieplanung. Sie kann entweder endonasal, transoral oder endoskopisch/transmaxillär durchgeführt werden (Betz & Auberger, 2014).

1.3 Therapieverfahren sinusalen Malignome

Die Auswahl des Therapieverfahrens sinusalen Karzinome wird multifaktoriell beeinflusst und ein Konzept interdisziplinär erstellt. Ob ein kurativer Therapieansatz verfolgt werden kann, hängt zum Beispiel von der lokalen Ausdehnung und der Metastasierung-Situation ab. Zervikale Lymphknotenmetastasen können häufig im Rahmen eines kurativen Therapiekonzepts beherrscht werden. Fälle mit Fernmetastasen sind meist nicht mehr in kurativer Intention zu behandeln. Die Therapiekonzepte können auch multimodal sein, sodass Operation, Radiatio und Chemotherapie sequenziell miteinander kombiniert werden. Der kurative Ansatz enthält meist die chirurgische, radikale und in sano-Resektion des Tumors. Selten wird vor Erstlinientherapie eine Induktionschemotherapie zur Verringerung der Tumorzellzahl als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes durchgeführt. In der Theorie sorgt eine noch intakte Blutversorgung des Tumors für ein besseres Anschlagen der Zytostatika und eine meist nur transiente Toxizität. Dem gegenüber steht eine Verzögerung der definitiven Therapie (Mody & Saba, 2020). Derzeit wird dieses Therapieregime insbesondere bei high-grade Tumoren mit Infiltration in Orbita und/oder Schädelbasis wieder häufiger angewandt (Ferrari, Orlandi, & Bossi, 2021; Ock et al., 2016). Postoperativ wird in den meisten Fällen eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie angeschlossen. Bei sehr weit fortgeschrittenem oder inoperablem Befund kann auch eine primäre Radiatio oder Radiochemotherapie erfolgen. Eine operative Verkleinerung des Tumors ohne in sano-Resektion (Debulking) kann in seltenen Fällen Anwendung finden, um Funktionserhalt von

Nachbarorganen zu ermöglichen. Derartige, meist palliative Konzepte sollten ohne kosmetisch mutilierende Operationen erfolgen. Es stehen verschiedene Bestrahlungsformen zur Auswahl: die konventionelle 3D-konformale Radiotherapie (3D-CRT), die modulierbare Radiotherapie (IMRT), die Protonentherapie und die intraoperative Hochdosis-Brachytherapie. Für eine alleinige Chemotherapie wird sich eher in der palliativen Therapie oder der Behandlung von inoperablen Rezidiven entschieden.

1.3.1 Offen-kraniofaziale Tumorresektion

Unter einem offen-kraniofazialen Zugangsweg wird die Eröffnung sowohl des Neurokraniums als auch des Viszerokraniums verstanden. Erstmals von so einem kombinierten transkranialen und transfazialen Zugang bei Tumoren der vorderen Schädelbasis wurde im Jahre 1963 von Ketcham berichtet (Bernier, 2016). Bleibt der Hautschnitt auf die Gesichtshaut beschränkt, spricht man von einem transfazialen Zugang. Als klassischer Vertreter der rein transfazialen Variante sind die laterale Rhinotomie und ihre Variationen zu nennen (s. unten). Sie wurde durch das „*midfacial degloving*“ erweitert, wodurch zum Beispiel die Region der hinteren Schädelbasis und der Fossa pterygopalatina erreicht werden können. Der große Vorteil ist hier das Fehlen von Gesichtsschnitten und eine damit einhergehende geringere Morbidität. Als kraniofazialer Zugang wird meist der bikoronare Bügelschnitt (Zugang nach Unterberger) angewandt. Dieser verläuft hinter der Haarlinie von einem Ohransatz zum anderen. Unter subperiostealer Präparation nach anterior werden Supraorbitalränder, Nasenpyramide und knöcherne Mittelgesichtsstrukturen freigelegt. Je nach Ausmaß der Operation kann es zu intrakraniellen Infektionen, Pneumozephalus, Liquorfisteln, dem Frontallappen-Syndrom und ausgedehnten Rekonstruktionsmaßnahmen kommen. Die kraniofaziale Resektion gilt als Goldstandard für die Therapie von bösartigen sinunasalen Tumoren (Gershwin & Incaudo, 2012).

Zu den häufigsten transfazial durchgeführten Resektionen zählen die inferiore, die mediale, die subtotale und die totale Maxillektomie. Die inferiore Maxillektomie erfolgt bei Tumoren, die sich basal in der Kieferhöhle, am Hartgaumen oder am Oberkieferalveolarfortsatz befinden. Reseziert wird transoral mit transversalem Sägeschnitt. Bei lokal begrenzten Tumoren der lateralen Nasen- oder medialen Kieferhöhlenwand wird die mediale Maxillektomie angewandt. Über eine laterale Rhinotomie oder *midfacial degloving* werden die unteren und mittleren Nasenmuscheln, die Siebbeinzellen und die Lamina papyracea reseziert. Je nach Befund werden auch die Tränenabflusswege, die inferomediale Orbitawandung und die Fossa lacrimalis mit entfernt. Eine subtotale Maxillektomie kommt

bei Tumorbefall bis in kraniale Kieferhöhlenabschnitte oder über die Kieferhöhle hinaus zum Einsatz. Füllt der Tumor die gesamte Kieferhöhle aus oder infiltriert Nachbarstrukturen bleibt nur noch die totale Maxillektomie. Diese erfolgt in einem Block anhand des Verlaufs der anatomischen Grenzen der Maxilla. Zugang wird durch eine laterale Rhinotomie mit Erweiterung nach lateral (Dieffenbach) und kaudal (Weber-Ferguson) geschaffen. Infraorbitalrand und Fascia orbitalis der Maxilla werden durch Ablösen der Periorbita freigelegt. Um den Bulbus an Ort und Stelle zu halten ist am Ende noch die Rekonstruktion der Orbitawand mit Hilfe von Titanmesh erforderlich.

Bei Infiltration des orbitalen Weichteilgewebes kann eine Entfernung des Orbitainhaltes (Exenteratio orbitae) notwendig werden. Hierfür müssen eine kurative Absicht und ein funktionsfähiges kontralaterales Auge vorliegen. Dieser Eingriff bedarf einer strengen Indikationsstellung, da er mit funktionaler Dysfunktion und ästhetischer Entstellung, sowie einer enormen emotionalen Belastung verbunden ist (Betz & Auberger, 2014). Vor allem bei Befall des orbitalen Weichteilgewebes wird seit Jahren diskutiert, ab wann die Entfernung des Orbitainhaltes Überleben und Entstehung von Rezidiven positiv beeinflusst und damit trotz der großen Einschränkungen, die dieser Eingriff mit sich bringt, einen Vorteil darstellt. Therapieempfehlungen diesbezüglich sind limitiert und werden kontrovers diskutiert. Außerdem fehlt ein offizielles einheitliches Klassifikationssystem zu dem genauen Ausmaß bzw. der Tiefe des Befalls der Orbita, was den Vergleich von Studien erschwert. (Reyes, Mason, Solares, Bush, & Carrau, 2015; Safi et al., 2017; Suarez et al., 2008). Castelnovo et al. gibt in seiner Review von 21 Studien zwischen 1995-2020 folgende Faktoren als aktuell geltende Indikation zur Exenteratio orbitae an: grobe Infiltration orbitaler Inhalte, exzessive Infiltration des extrakonalen Fettgewebes, extraokulären Muskelgewebes; intrakonalem und retrobulbären Fettgewebe; Beteiligung des Bulbus oder Nervus opticus; Infiltration der Konjunktiva oder Sklera, des Augenlids und/oder der proximalen Tränengänge. Bei Infiltration des Apex orbitae geht die Tendenz aufgrund der sehr schlechten Prognose trotz maximaler Therapieeskalation in Richtung Schonung des Auges. Auch die Lebensqualität spielt bei Tumorerkrankungen eine große Rolle und muss in die Entscheidung mit einfließen (Castelnovo et al., 2021).

Kommt es im Rahmen der Tumorresektion zu einem Defekt der Dura bzw. muss diese teilweise reseziert werden, ist ein anschließend suffizienter Verschluss obligat. Zur Rekonstruktion kommen sowohl körpereigenes als auch körperfremdes Material zum Einsatz. Für frische und kleinere Defekte stehen für die Versiegelung avitales autologes (z.B. Fett,

Muskel, Faszie, Knochen, Schleimhaut), allo- oder xenogenes oder alloplastisches Material zur Auswahl. Aufgrund von möglichen Virusinfektionen wird allogenes Material nicht mehr verwendet. Alloplastische Transplantate gibt es in resorbierbarer und nicht resorbierbarer Form. Letzteres birgt die Gefahr für verzögerte Fremdkörperreaktionen oder Blutungskomplikationen. Bei größeren Defekten oder Rezidiv-Eingriffen wird vorzugsweise vaskularisiertes Gewebe verwendet. Hierzu kommen lokale Lappen, wie beispielsweise der nasoseptale Lappen nach Haddad in Frage. Stehen diese nicht zur Verfügung kann auch mitunter freie Schleimhaut der unteren Nasenmuschel, der temporoparietalen Faszie oder des Musculus temporalis verwendet werden. Vor allem nach kraniofazialem Zugang wird vorzugsweise der Galea-Periost-Lappen mit oder ohne Knochenanteil verwendet. Ist dies nicht möglich, gibt es die Option einer freien Lappenplastiken mit Gefäßanastomosierung. Hierzu werden z.B. ein Radialis-, ein Latissimus dorsi- oder Rectus abdominis-Lappen verwendet (Hoffmann, Scheithauer, Koenig, & Schuler, 2014).

Zu der Rekonstruktion des Gesichts/der Nase zählen einerseits die prothetische bzw. epithetische Versorgung, sowie rekonstruktive Verfahren. Große Defekte im äußeren Mittelgesicht können mit freien, anterolateralen Oberschenkellappen oder Latissimus dorsi Lappen versorgt werden. Nach einem tumorfreien Intervall kann sekundär die Rekonstruktion mit autologem Gewebe erfolgen. Hierzu kommen lokale Lappenplastiken (Wangenrotation nach Esser oder Stirnlappen), regionale Lappen (z.B. Musculus temporalis) oder der Transfer von freiem revaskularisiertem Gewebe als Material in Frage. Nach Entnahme von großen Resektaten kann das entstandene Loch mit einem reanastomosierten, myokutanen Latissimusdorsi-Lappen oder einem faszio- oder muskulokutanen anterolateralen Oberschenkellappen, ggf. inklusive der Fascia lata, gefüllt werden. Das Gesichtsskelett kann in mehrzeitigen operativen Schritten durch Teile der Schädelkalotte oder kortikospongiösen Knochenspänen vom Beckenkamm rekonstruiert werden. Für die Nachbildung der zahntragenden Maxilla bieten sich osteomyokutane, freie Lappentransplantate zur anschließenden prothetischen Versorgung an. Ist bereits vor der Resektion absehbar, dass Rekonstruktionsmaßnahmen notwendig werden, können Knochentransplantate des lateralen Skapularrands, der Fibula oder des Beckenkamms in situ vorbereitet und nach einigen Monaten an die entsprechende Stelle versetzt werden (Betz & Auberger, 2014; Kühnel & Hosemann, 2017).

1.3.2 Transnasal-endoskopische Tumorresektion

Beschreiber des ersten Endoskops war der in Mainz geborene Philipp Bozzini (1773-1809). Er nannte seine Erfindung „Lichtleiter“. Dieser hatte die Form einer Vase und bestand aus dem „Lichtbehälter“ und den „Lichtleitungen“. Die Lichtquelle, eine Kerze, befand sich im mittleren Teil der Apparatur direkt unter der zweilumigen Öffnung, auf die, je nach zu untersuchendem Organ, verschiedene Spektula aufgesetzt werden konnten. Die Bildgebung erfolgte durch diese zweilumige Beobachtungstube, die von der einen Seite mit abgewinkelten Spiegeln besetzt war, um damit das Organinnere zu beleuchten. Dieser „Lichtleiter“ wurde im Februar 1805 erstmalig offiziell in einer deutschen Zeitung erwähnt. Schlussendlich fiel sie aber dem Absolutismus und den Rivalitäten zweier medizinischen Fakultäten zum Opfer. Alle Experimente und somit auch die Weiterentwicklung des „Lichtleiters“ wurden vom Kaiser beendet (Davis, 1992; Kutner, Weinrich, Nitze, Schultze-Seemann, & Jahr, 2013; Ramai, Zakhia, Etienne, & Reddy, 2018). Erstmals als Endoskopie bezeichnet wurde dieses Verfahren von Jean Desormeaux (1815-1894). Klinisch relevant wurde das Endoskop erst in den Jahren 1879 und 1880, als Max Nitze (1849-1906) den Vorreiter des heutigen Zystoskops vorstellte. Sein Zystoskop beinhaltete eine Lichtquelle, die mit in das zu untersuchende Organ eingeführt werden konnte und eine durch Vergrößerungslinsen verbesserte Optik. Außerdem entwickelte er einen Instrumentenzugang mit der Möglichkeit der endovesikalen Intervention (Kutner et al., 2013; Rathert, Lutzeyer, & Goddwin, 1974). Zur Jahrhundertwende hatte sich nebst der Zystoskopie auch die Laryngo-, Ösophago- und Proktoskopie etabliert (Davis, 1992; Kutner et al., 2013).

Anfang des 20. Jahrhunderts modifizierte Hirschmann das Zystoskop, um die Kieferhöhle zu inspizieren und gilt damit als Pionier der endoskopischen Nasennebenhöhlenchirurgie. Mit der Erfindung von fiberoptischen Systemen und Glasfaser-Lichtleitkabeln erfuhr die Endoskopie einen entscheidenden Aufschwung. Es war nun möglich kleinere Eingriffe bildgesteuert durchzuführen. Messerklinger wandte dieses verbesserte Endoskop sowohl zu diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken der Nasennebenhöhlen an. Reynolds und Brandow verfeinerten die Technik der Antrotomie. Weitere wichtige Namen, die zur Verbreitung der endoskopischen Nasennebenhöhlenchirurgie beigetragen haben, sind David Kennedy, Heinz Stammberger und Wolfgang Draf. Sie erweiterten das Spektrum auf die Stirn- und Keilbeinhöhle. David Kennedy prägte außerdem den Begriff FESS („functional endoscopic sinus surgery“) worunter die funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation zusammengefasst wird. Diese gilt heutzutage als Goldstandard

bei chronischen Nasennebenhöhlenentzündungen (Cuevas & Zahnert, 2015; Doglietto, Prevedello, Jane, Han, & Laws, 2005).

Seit den 1990er Jahren entwickelte sich die Endoskopie stetig weiter, sodass sie heute immer häufiger als mögliche Alternative zu Operationen mit offenen Zugängen in Frage kommt. Der generelle Fortschritt zusammen mit intraoperativer Bildsteuerung haben dazu geführt, dass auch tiefsitzende Pathologien endoskopisch erreicht werden können. Es ist bereits möglich die gesamte vordere Schädelbasis transnasal zu erreichen. Die Keilbeinhöhle dient hierbei als Schnittpunkt und häufig auch Ausgangspunkt für Operationen. Zu den Zugangswegen der sagittalen Ebene gehören der transfrontale, der transcribriforme, der transplane, der transsellare, der transclivale und der transodontoide Zugang. In der koronaren Ebene können die Zugangswege in einen vorderen (trans- und supraorbital), mittleren (mediale Felsenbeinspitze, petroclival, Sinus cavernosus inferior oder superior und infratemporal) und hinteren (unterhalb des Felsenbeins, transkondylär, transhypoglossal und parapharyngeale Lücke) Teil gegliedert werden (Lund et al., 2010). Für die aggressiven gutartigen sinunasalen Tumore (invertiertes Papillom, juveniles Angiofibrom) ist es bereits als zuverlässige Alternative zu offenen Verfahren etabliert (Higgins, Thorp, Rawlings, & Han, 2011). Es wird meist in Drei- oder Vierhandtechnik operiert (Hals-Nasen-Ohren-Arzt und Neurochirurg). Die Tumorentfernung erfolgt dann in der sogenannten „*piece meal*“-Technik. Diese scheint gegenüber der in der Tumorchirurgie meist verwendeten „*en bloc*“- Resektion nicht nachteilig zu sein. Die definitive Entfernung des Tumors mit freien Schnittträgern scheint für das onkologische Outcome im Vordergrund zu stehen (Betz & Auberger, 2014).

Zu den Vorteilen der Endoskopie zählen: potenziell geringere Schädigung des Hirnparenchyms, Vermeidung einer Hirnrektion bei notwendiger intraduraler Resektion, minimalinvasiver Zugang zu tiefsitzenden Läsionen mit geringem Flurschaden, frühzeitige Devaskularisierung des Tumors, schnelle Dekompression des Auges und Schonung neurovaskulärer Strukturen. Das Endoskop ermöglicht eine detaillierte Sicht auf den Tumor, auch „um die Ecke“. Für den Patienten wird der Komfort durch die verkürzte Operations- und Krankenhausaufenthaltsdauer (Hagemann et al., 2019; Kılıç et al., 2018; Povolotskiy et al., 2020), sowie dem Fehlen von großen Gesichtsnarben deutlich erhöht (Rawal et al., 2016). Außerdem geht sie möglicherweise mit einem erhöhten Gesamtüberleben einher (Nicolai et al., 2008; Rajendran, 2020). Zu den möglichen Komplikationen zählt bei entsprechender Tumorlokalisation die Ausbildung eines postoperativen Duralecks mit Liquoraustritt und Epiphora. Nach kleineren Defekten hat sich zur Deckung der nasoseptale Lappen oder Teile

der Nasenmuschel bewährt, es gibt jedoch vielfältige weitere Alternativen (Arens, 2016; Higgins et al., 2011).

Die Indikation für einen endoskopisch-transnasalen Zugangsweg wurde in den letzten Jahrzehnten stetig erweitert. Er wird teilweise bereits dem offenen Zugang vorgezogen, z.B. wenn sich die Pathologie nasalwärts von neurovaskulären Strukturen gelegen befindet, da dann die Manipulation derselben bei der Resektion möglichst klein gehalten werden kann. Die Endoskopie wird permanent weiterentwickelt und liefert innerhalb ihres Einsatzbereiches vielversprechende Ergebnisse mit geringerer Morbidität gegenüber den offenen Zugängen (Lund et al., 2010). Bestimmte Bereiche können aufgrund der Lage wichtiger neuraler oder vaskulärer Strukturen endoskopisch nicht oder nicht gut erreicht werden. Kontraindiziert ist die Endoskopie als alleiniger Zugang, wenn das orbitale Weichgewebe infiltriert ist, der Nervus opticus auf direktem Weg liegt, die Schädelbasis lateral der Mitte des Orbitadaches befallen ist, die äußere Haut mitbeteiligt ist oder die Stirn- oder Kieferhöhlenvorderwände betroffen sind (Betz & Auberger, 2014). Die endoskopische endonasale Chirurgie kann mit verschiedenen kraniofazialen Zugängen kombiniert werden.

1.3.3 Radiatio und Chemotherapie

Die Radiotherapie der sinunasalen Tumore wird durch die anatomischen Gegebenheiten des Schädels erschwert. Viele Strukturen liegen auf engstem Raum, sodass bei der Bestrahlung tieferliegender Strukturen, zwangsläufig auch funktionell wichtiges, nicht betroffenes Gewebe (z.B. vitale Strukturen wie Auge, Gehirn oder Hypophyse) mit betroffen ist. Dies führt häufig dazu, dass die notwendige Strahlendosis herabgesetzt werden muss und damit auch der Therapieerfolg abnimmt. Die stetige Optimierung radiologischer Techniken führt zur Steigerung der Zielgenauigkeit und verbessertem Schutz von umliegendem gesundem Gewebe. Zu den neusten Entwicklungen zählen die drei-dimensionale konformale Radiotherapie (3D-CRT), die modulierbare Radiotherapie (intensity modulated Radiotherapy, IMRT) und die Protonen- oder Schwerionentherapie.

Das IMRT ist eine Weiterentwicklung der 3D-CRT. Es kann zwischen den Bestrahlungsdosen von pathologischem und umliegendem Gewebe variiert werden, ohne dass es zu Einbußen im Outcome kommt (Hoppe et al., 2007). Das IMRT erlaubt höhere Strahlungsdosen im Tumorgebiet, während umliegende Strukturen durch geringere Dosen geschont werden können. Verglichen mit der 3D-CRT kommt es also trotz höheren Bestrahlungsdosen im Tumorgebiet zu weniger Strahlenschäden der umliegenden Strukturen. Einige Studien

konnten bereits signifikante Verbesserungen im Outcome feststellen (Dirix, Vanstraelen, Jorissen, Vander Poorten, & Nuyts, 2010; Duprez et al., 2012).

Die Protonen- oder Schwerionentherapie bietet durch optimierte Dosisverteilung vor allem für Tumoren inmitten von vulnerablen Strukturen einen Vorteil. Durch seine physikalischen Eigenschaften kann der Protonen- oder Schwerionen-Strahl präzise auf ein zuvor berechnetes Zielgebiet gelenkt werden, ohne dass Strahlung über dieses hinaus geht. Die gesamte Energie wird konzentriert am sogenannten „*Bragg peak*“ abgegeben. Umliegendes gesundes Gewebe kann durch nur minimale Streuung geschont werden. Die Protonen- und Schwerionentherapie ist damit im Vergleich zu Bestrahlungsformen mit Photonen sehr nebenwirkungsarm. Sie wird bereits seit Jahrzehnten klinisch angewandt, der Einsatz ist allerdings durch hohe Kosten und begrenzte Verfügbarkeit stark limitiert. Die Behandlung erfordert viel Erfahrung und sorgfältige Therapieplanung. Gerade die Kopf- und Hals-Tumoren erschweren diese durch ihre komplexe Anatomie und die große Variabilität der Tumorgeometrie. Für Radiotherapie von sinusalen Tumoren gelten Protonen und Schwerionen als vielversprechende Option (Kim et al., 2018). Als Standard-Gesamtdosis für die alleinige oder postoperative Radiotherapie mit makroskopischem Tumorrest werden 60-70 Gray (Gy) empfohlen.

Eine weitere Möglichkeit bietet die intraoperative Hochdosis-Brachytherapie. Sie wurde an einer begrenzten Anzahl an Patienten mit sinusalen Tumoren angewandt. Exzellente Ergebnisse in lokaler Tumorkontrolle und Outcome wurden erzielt. Von Vorteil ist die Visuserhaltung in fortgeschrittenen Fällen und die gute Verträglichkeit. Dieses Verfahren ist jedoch spezialisierten Zentren vorbehalten.

Es sind nur wenige Zytostatika für den Einsatz von sinusalen Tumoren zugelassen. Als Chemotherapeutikum wird meist Cisplatin verwendet. Je nach Entität kommen aber auch andere Zytostatika wie Etoposid, Taxane Docetaxel, Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid oder Ifosfamid zum Einsatz. Außerdem kann nach molekularer Aufarbeitung des Tumors eine sogenannte „*targeted therapy*“ mit ganz spezifischen Substanzen in Frage kommen. Beispielsweise zeigt die gezielte Therapie mit c-KIT-Inhibitoren (Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Dasatinib) beim c-KIT-positiven sinusalen malignen Melanom bereits vielversprechende Ergebnisse. An weiteren „*targets*“ wird derzeit geforscht. Auch von einer topischen Applikation von 5-Fluorouracil mit anschließendem Debulking wurde berichtet. (Bossi et al., 2015). Zu den Komplikationen zählen die bekannten Chemotherapeutika-induzierten Nebenwirkungen der hämatologischen, kardialen,

neurologischen, nephrologischen, und gastrointestinalen Systeme, sowie der Haut (Jegoux et al., 2013).

Eine weitere Option bei der Behandlung von palliativen Fällen stellt die Checkpoint-Inhibition dar. Bei Immuncheckpoint-Inhibitoren handelt es sich um monoklonale Antikörper, die die Tumorabwehr aktivieren. Entweder blockieren sie inhibitorische T-Zell-Checkpoints, (z.B. anti-PD-1, anti-CTLA-4, anti-TIM-3, anti-LAG-3) oder stimulieren aktivierende Checkpoints (CD27, CD40, GITR, CD137), sodass die Immunabwehr auf das Tumorgewebe aktiviert wird. Für das metastasierte maligne Melanom zeigten der anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab und die anti-PD-1-Antikörper Nivolumab oder Pembrolizumab bereits vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens. Weitere klinische Studien für die seltene Gruppe von sinusalen Karzinomen sind notwendig (Heinzerling, de Toni, Schett, Hundorfean, & Zimmer, 2019; Mody & Saba, 2020).

1.3.4 Aktuelle Therapieempfehlungen

Die Wahl der Therapie erfolgt interdisziplinär und ist von vielen Faktoren abhängig. Zu diesen Parametern zählen die Operabilität des Tumors, Komorbiditäten und persönliche Präferenz des Patienten, onkologische Eigenschaften des Tumors und Expertise des chirurgischen Teams (Jegoux et al., 2013). Durch die Seltenheit der sinusalen Malignome gibt es keine randomisierten Studien hinsichtlich des therapeutischen Managements. Der Vergleich verschiedener Therapieansätze durch einzelne Institutionen ist unter anderem aufgrund von niedrigen Fallzahlen meist nicht besonders aussagekräftig. Studien, die Therapieformen vergleichen, arbeiten meist mit einem vorselektierten Patientengut, welches das Ergebnis verzerrt. Palliative Therapiekonzepte bei weit fortgeschrittenen Tumoren zum Beispiel bestehen eher aus Radiochemotherapie und kleinere lokalisierte Befunde mit guter Prognose sind in der Chirurgie-Gruppe zu finden. Generell aber gilt, die Kombination von primär chirurgischer radikaler Tumorentfernung und adjuvanter Radio-(Chemo)-Therapie scheint die besten Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens zu erzielen und wird in den meisten Zentren präferiert (Bernier, 2016). Über den zusätzlichen Nutzen einer Chemotherapie, neben radikaler Tumorsektion und/oder Bestrahlung, konnten bisher keine klaren Aussagen gemacht werden, es scheint aber in Studien einen Vorteil zu zeigen (Dulguerov et al., 2001). Die Wahl hinsichtlich des operativen Zugangsweges wird multifaktoriell beeinflusst. Schwierigkeiten im Management bereiten die anatomische Nähe zu vulnerablen Strukturen, wie Orbita, Schädel und dem Gehirn. Dies führt häufig dazu, dass eine R0-Resektion bzw. ein ausreichender Sicherheitsabstand nur durch Opferung entsprechender Organteile erreicht

werden kann. Doch auch dann ist häufig nicht von einem zirkumferenten Sicherheitsabstand auszugehen. Die *piece meal* Resektion erschwert die Beurteilung des Präparats durch die Pathologie. Die Häufigkeit von positiven Resektionsrändern in der Endoskopie (10-19%) ist mit der der offenen Technik (15-17%) vergleichbar (Moya-Plana et al., 2016). Es muss außerdem beachtet werden, dass die Erfahrung des Operateurs, auf dem einen oder anderen Gebiet, eine große Rolle für den Erfolg und somit auch für die Therapieentscheidung spielt. Die Endoskopie im sinunasalen Bereich gilt als technisch anspruchsvoll und sollte nur mit ausreichender Erfahrung durchgeführt werden (Jegoux et al., 2013). Eine *Neckdissection* erfolgt bei klinisch vermuteter oder manifester Beteiligung der Halslymphknoten.

Ein Tumor gilt als chirurgisch resektabel, wenn die Ausdehnung des Tumors eine vollständige Entfernung erlaubt, eine sinnvolle Lebensverlängerung oder Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird und wenn das Resultat für den Patienten sowohl in funktioneller als auch ästhetischer Hinsicht akzeptabel ist. Der entstandene Defekt sollte also durch rekonstruktive Maßnahmen ausreichend behandelt werden können. In den letzten Jahrzehnten war der Fortschritt von Resektions- und Rekonstruktionsverfahren so beachtlich, dass die chirurgische Durchführbarkeit einer sinunasalen Tumorsektion heutzutage kaum noch ausschlaggebendes Kriterium bei der Therapieauswahl ist. Vielmehr wird nach dem zu erwartenden onkologischen Ergebnis entschieden, um größere Defekte an Nase und Gesicht zu rechtfertigen. Wird der Tumor oder der Patient als inoperabel eingestuft empfiehlt sich als kurativer Ansatz die primäre Radiatio bzw. Radiochemotherapie. Ist eine Palliation angedacht, stellen chirurgisches Tumordebulking, Radiatio, systemische Chemotherapie oder eine photodynamische Therapie mögliche Optionen dar. Im Rahmen von Studien werden außerdem neuere Therapieansätze wie die intraarterielle Chemotherapie oder zielgerichtete molekulare Therapien untersucht. Diese werden im klinischen Alltag bisher aber nicht routinemäßig angewandt (Betz & Auberger, 2014).

1.4 Prognose

Die Prognose von Karzinomen der Nasennebenhöhlen wird maßgeblich beeinflusst durch die Histologie, Lymphknotenmetastasen, den Status der Tumorränder nach Resektion und die Beteiligung von Gehirn und Auge. Prognostisch am schlechtesten sind die histologischen Typen malignes Melanom und die undifferenzierten Tumoren (SNUC, SNEC). Ein positiver Lymphknotenstatus oder auch die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen im

Krankheitsverlauf verschlechtern die Prognose. Positiv auf das Gesamt- und Rezidiv-freie Outcome wirkt sich eine R0-Resektion des Tumors aus (Bernier, 2016). Ob der Tumor seinen primären Sitz in der Nase oder den Nasennebenhöhlen hat, scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen. Das relative 5-Jahres-Überleben von Tumoren in den Nasennebenhöhlen unterscheidet sich untereinander kaum (35-45%). Befindet sich der Tumor allerdings in der Nasenhaupthöhle wird eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 71% angegeben. Auch das T-Stadium des Primärtumors hat eine prognostische Aussagekraft. Je höher das T, desto geringer die 5-JÜR (American Joint Committee on Cancer, 2010). Insgesamt bewegt sich die 5-JÜR für diese Tumorgruppe zwischen 22 und 67%. Diese breite Spannweite ergibt sich unter anderem aus der großen histologischen Vielfalt, da sich die Varianten stark in ihrem klinischen Verhalten und der Aggressivität unterscheiden. Eine gute Prognose hinsichtlich des relativen Überlebens haben zum Beispiel das olfaktorische Neuroblastom und das Adenoidzystische Karzinom (durchschnittliche 5-JÜR von etwa 70%). Bei letzterem nimmt diese im Verlauf allerdings deutlich ab (10-JÜR von 40%, 20-JÜR von 15%) (Castelnuovo & Turri-Zanoni, 2020). Das olfaktorische Neuroblastom zeigt je nach Lokalisation jedoch abweichende Werte für die 5-JÜR: Kadish A: 75-91%, Kadish B: 68-71% und Kadish C: 41-47%. Adenoidzystische Karzinome weisen häufig ein nur kurzes Rezidiv-freies Leben auf. Eine mittlere Prognose haben das Plattenepithel- und Adenokarzinom, (durchschnittliche 5-JÜR von 53-65%). Hier kann allerdings jeweils nochmal genauer differenziert werden. Das Plattenepithelkarzinom zeigt bei Tumorsitz in der Nasenhaupthöhle ein Survival von 60%, bei Sitz in der Kieferhöhle von 42%. Beim Adenokarzinom können die histologischen Untergruppen hinsichtlich des Überlebens unterschieden werden. Der intestinale Typ (5-JÜR von 40-60%) hat die meisten Todesfälle in den ersten drei Jahren zu verzeichnen. Beim nicht-intestinalen Typ reicht die Spannweite der Überlebensrate von 85% (5-JÜR) beim low-grade Typ bis zu 20% (3-JÜR) beim high-grade Typ. Die schlechteste Prognose haben das maligne Melanom und SNUC mit einer 5-JÜR von 17-47% (International Agency for Research on Cancer, 2005; Lund et al., 2010; Turner & Reh, 2012).

1.5 Problem- und Fragestellung

Aufgrund der Seltenheit von Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen gibt es nur eine begrenzte Anzahl an aussagekräftigen Studien zu deren Verhalten und Therapie. Vor allem die Fallzahlen sind in manchen bisherigen Studien gering. Als eine der größten Kliniken Deutschlands konnte im Klinikum der Universität München ein verhältnismäßig

großes Patientenkollektiv untersucht werden. Ziel dieser retrospektiven Studie war daher zunächst die Erstellung einer Datenbank, mit der signifikante Aussagen zum onkologischen Outcome gemacht werden können. Welche Tumor-Parameter beeinflussen das Überleben signifikant? Welche Tumoreigenschaften begünstigen die frühzeitige Ausbildung eines Rezidivs?

Therapieentscheidungen vergleichbarer Tumoren variieren trotz standardisierter Therapiealgorithmen in dieser Tumorklasse stark. Die bisherigen Studien zum Vergleich verschiedener Therapieverfahren und Techniken sind unzureichend klein, um valide Aussagen zu treffen. Daher wurde in einem zweiten Schritt in dieser Studie auch die Wahl der Operationstechnik bei der Entfernung des Primärtumors hinsichtlich ihres Einflusses auf Gesamt-, krankheitsspezifisches und Rezidiv-freies Überleben untersucht. Als chirurgische Varianten wurde zwischen dem offen-kraniofazialen und transnasal-endoskopischen Zugangsweg unterschieden. Hierbei vor allem interessiert hat die Endoskopie als alternativer operativer Zugangsweg im Vergleich zum Goldstandard der offenen OP-Technik. Sind sie vergleichbar und stellt eine der Techniken eventuell bei gewissen Tumoren einen Vorteil dar? Mit der langjährigen Beobachtung dieses relativ großen Patientenkollektivs soll diese Studie einen Teil zu der leider spärlichen Datenlage sinunasaler Malignome beitragen.

2 Methoden

2.1 Patienten

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie 225 Patienten retrospektiv untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen dem 29.04.1993 bis 31.03.2014 an einem primären malignen Tumor der Nasen- oder Nasennebenhöhlen erkrankten und aufgrund dessen an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München vorstellig wurden. Es wurde stets nur der Primärtumor betrachtet. Suchte ein Patient das Universitätsklinikum München erstmalig mit einem Rezidiv-Tumor auf, wurde anhand der eingereichten Dokumente zum Primärtumor ebenfalls nur dieser in die Studie aufgenommen.

2.1.1 Einschlusskriterien

Um in diese Studie aufgenommen zu werden, mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Patienten mit einem malignen Tumor, von der Nasenhaupt- und/oder den Nasennebenhöhlen ausgehend oder einem invertierten Papillom
- Primär- oder Rezidiv-Tumor muss im Zeitraum 29.04.1993 bis 27.04.2017 am Klinikum Großhadern bzw. Innenstadt München therapiert worden sein
- Der Primärtumor muss operativ reseziert worden sein
- Eine ausreichende Dokumentation, z.B. in Form von Arztbriefen und/oder Operationsberichten, muss zur Verfügung gestanden haben

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit den folgenden Kriterien:

- Patienten mit benignem Tumor der Nasenhaupt- und/oder der Nasennebenhöhlen, ausgenommen des invertierten Papilloms wegen invasivem Wachstumsverhaltens
- Patienten mit einem malignen Tumor, der nicht von der Nasenhaupt- und/oder den Nasennebenhöhlen ausging
- Patienten, bei denen der Primärtumor nicht operativ therapiert wurde
- Patienten, die sich lediglich einer operativen Biopsie zur histologischen Sicherung und Diagnosestellung unterzogen

- Patienten, bei denen aufgrund mangelnder und/oder fehlender Dokumentation nicht ausreichend Parameter erhoben werden konnten

2.2 Datenauswertung

Die Datenerhebung erfolgte anhand einer bereits bestehenden Datenbank mit 393 Fällen. Diese erfasste alle Operationen der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik Großhaderns bzw. Innenstadt Münchens, die im oben genannten Zeitraum aufgrund eines malignen sinunasalen Tumors stattfanden. Aus diesen Fällen wurden die einzelnen Patienten herausgefiltert und ihre Akten auf viele weitere Faktoren (s. 2.2.1. und Tabelle 1) erneut untersucht. Die Datenrecherche wurde mithilfe von Arztbriefen, Operationsberichten, histopathologischen Berichten und Bestrahlungsnachberichten durchgeführt. Zusammengestellt wurden die erhobenen Parameter in einer neuen Datenbank (Microsoft Excel 2010), welche anschließend zur statistischen Auswertung in das Statistikprogramm SPSS („Statistical Package for the Social Sciences“) überführt wurde. Hierzu wurde einmalig das Institut für medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie (IBE) beratend konsultiert.

2.2.1 Erfasste Parameter

In die Datenbank aufgenommen wurden folgende Parameter:

- Geburtsdatum, Alter, Geschlecht
- Operationsdatum der Resektion des Primärtumors
- Rezidiv-Fälle und dessen Diagnose-Datum
- Überlebensstatus
- Entität des Tumors
- Tumor-Stadium nach TNM-Klassifikation
- Infiltration der Orbita (Einteilung: nur knöcherne Orbitawandung betroffen oder auch Orbitainhalt (Periorbita/orbitaler Fettkörper) betroffen) oder des Endokraniums (Einteilung: nur Dura betroffen oder auch intradurale Strukturen betroffen)
- Operationstechnik
- Perioperatives Liquor-Leck, Duraplastik
- Adjuvante Therapie
- Resektionsstatus

Das Datum der Resektion des Primärtumors und damit gleichzeitig der Beginn des rezidivfreien Überlebens wurde dem entsprechenden Operationsbericht entnommen. Wurde ein Rezidiv diagnostiziert, war das Datum dieser Diagnose der Endzeitpunkt des Rezidiv-

freien Überlebens. In einigen Fällen folgten weitere Rezidive. Diese wurden nicht berücksichtigt. Als tot wurde ein Patient nur dann erklärt, wenn ein entsprechendes Dokument in der Patientenakte oder dem System hinterlegt war, oder wenn ein Lebensalter von 100 Jahren überschritten wurde. Beim krankheitsspezifischen Überleben wurden nur solche als tot gekennzeichnet, die auch an einem Rezidiv-Tumor erkrankten. Das Alter des Patienten bei Operation des Primärtumors wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine enthielt die unter 60-jährigen und die andere die Personen mit einem Lebensalter von 60 Jahren und darüber.

Die Entität des Tumors wurde dem histologischen Bericht oder dem Operationsbericht entnommen. Das T-Stadium wurde, wenn nicht bereits angegeben, anhand der momentan geltenden TNM-Klassifikation der *Union internationale contre le cancer* (UICC) für Karzinome der Kieferhöhle und der Nasennebenhöhle und Siebbeinzellen bestimmt. Allerdings wurde das Stadium 4 nicht weiter in a und b unterteilt. Die Tumoren, für die eine solche Klassifikation nicht bestand, wurden retrospektiv anhand der TNM-Klassifikation für Nasennebenhöhlen und Siebbeinzellen nachklassifiziert. Dies war für n= 20 Patienten, aufgrund von mangelnden Angaben, nicht möglich. Sie wurden in die Kategorie „Tx“ eingeteilt. Der Lymphknotenbefall wurde in positiv (N+) oder negativ (N0) unterteilt. Hier gab es n= 50 Fälle, die nicht kategorisiert werden konnten und durch „Nx“ gekennzeichnet wurden. Das gleiche galt für Fernmetastasen. Hier belief sich die Zahl der unbekanntes („Mx“) auf n= 69. Als weitere Parameter zur Tumorausbreitung wurden außerdem die „orbitale Infiltration“ und „intrakranielle Ausdehnung“ aufgenommen. Die Beteiligung wurde jeweils nochmal genauer differenziert. Zum einen in die Infiltration des orbitalen Knochens oder des retrobulbären Fettgewebes und zum anderen in eine reine Dura-Infiltration oder mit zusätzlicher Beteiligung des Zerebrums.

Der operative Zugangsweg wurde in zwei Kategorien unterteilt. Gegenüber standen sich die transnasal-endoskopische und die offen-kraniofaziale Resektion. Wurde eine Kombination aus beiden angewandt, wurde diese als offen gewertet. Außerdem wurde notiert, ob es zu einem intra- oder postoperativen Liquor-Leck kam, ob eine Duraplastik nötig war und welcher postoperative Resektionsstatus erreicht wurde. Dabei wurde unterschieden zwischen R0 (Tumorfreier Resektionsrand), R1 (mikroskopische sichtbare Tumorzellen) und R2 (makroskopisch sichtbares Tumorgewebe). Eine anschließende adjuvante Therapie wurde ebenfalls vermerkt. Hier wurde unterschieden zwischen einer reinen Strahlentherapie und einer Radiochemo- bzw. Chemotherapie.

2.2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 23. Das Gesamt- (*overall survival OS*), krankheitsspezifische (*disease specific survival, DSS*), sowie das Rezidiv freie Überleben (*disease free survival, DFS*), und damit auch die mittlere Überlebens- bzw. Rezidivrate, wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen erfolgte durch den Chi-Quadrat und Log-Rank-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt. Eine univariate, sowie multivariate Analyse auf mögliche Einflussfaktoren des Überlebens wurden mit der Cox-Regression durchgeführt.

2.3 Ethikvotum

Da die Forschung nicht an personenbeziehbaren Daten erfolgte, war für diese Arbeit kein Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München notwendig.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Zur Übersicht ist eine Aufstellung der Patientencharakteristika des Kollektivs in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Tabelle zeigt eine univariate Analyse aller eingeschlossenen Kriterien (linke Spalte). In der zweiten Spalte wurde das Patientenkollektiv nach angewandter Operationstechnik unterteilt, um bereits einen Überblick über die Verteilung hinsichtlich bestimmter Patienten- bzw. Tumoreigenschaften zu geben. Jede Kovariable wurde unabhängig von möglicherweise beeinflussenden weiteren Faktoren betrachtet und die Hazard Ratio (HR) für das Überleben berechnet. Eine HR über 1 bedeutet in diesem Fall eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zu versterben, wobei der Wert ein Vielfaches des gesteigerten Risikos entspricht. Ein Wert unter 1 stellt einen Überlebensvorteil dar. Außerdem in der Tabelle angegeben ist der Regressionskoeffizient (β_j). Dieser gibt bei negativem Ergebnis eine Risikoverringerung, bei positivem Wert eine Risikosteigerung an. Gab es in einer Kategorie mehr als zwei zu vergleichende Gruppen, wurde immer die als erstes genannte als Referenz genommen. Für diese konnte somit kein Wert berechnet werden. Um die Aussagekraft der einzelnen Ergebnisse bewerten zu können, wurde für jedes Ergebnis ein Konfidenzintervall und der p-Wert mit angegeben. Je kleiner das Konfidenzintervall, desto aussagekräftiger das Ergebnis. War der p-Wert unter 5% wurde das Ergebnis als signifikant angesehen.

Tabelle 1: Univariate Analyse aller berücksichtigten Kovariablen

Univariate Analyse						
Kovariablen	N = 225		Koeffizient (bj)	HR [exp(bj)]	95% CI	p-Wert
	Endo- skopisch	Offen- kranio-fazial				
Sex						
Männlich	72	63	0.049	1.051	[0.641-1.723]	0.845
Weiblich	51	39	-0.049	0.952	[0.580-1.561]	0.845
Age						
<60	55	43	-1.247	0.287	[0.163-0.508]	<0.001
≥60	68	59	1.247	3.480	[1.969-6.152]	<0.001
T-Stadium						
T1	25	11				
T2	32	10	-0.152	0.859	[0.249-2.970]	0.811
T3	16	11	0.874	2.397	[0.800-7.179]	0.118
T4	33	67	1.411	4.100	[1.616-10.401]	0.003
Tx	17	3	0.483	1.621	[0.469-5.607]	0.445
N-Stadium						
N0	81	69				
N+	11	14	0.779	2.180	[1.154-4.119]	0.016
Nx	31	19	0.307	1.360	[0.756-2.445]	0.304
M-Stadium						
M0	72	72				
M1	9	3	1.131	3.099	[1.371-7.009]	0.007
Mx	42	27	0.363	1.437	[0.857-2.411]	0.169
Entität						
Plattenepithelkarzinom	51	52				
Adenokarzinom	16	18	-0.208	0.812	[0.385-1.713]	0.585
Malignes Melanom	17	11	0.312	1.367	[0.684-2.729]	0.376
Ästhesioneuroblastom	8	5	-0.044	0.957	[0.337-2.720]	0.935

Adenoidzystisches Karzinom	7	3	-0.393	0.675	[0.205-2.226]	0.518
Sarkom	7	4	-0.665	0.514	[0.123-2.156]	0.363
Invertiertes Papillom	6	0	0.811	0.444	[0.060-3.262]	0.425
SNUC	3	6	0.017	1.017	[0.242-4.269]	0.981
Lymphom	6	0	0.789	2.200	[0.664-7.288]	0.197
Sonstige	2	3	-0.661	0.517	[0.070-3.802]	0.517
OP-Technik						
Endoskopisch	123	0	-0.595	0.552	[0.338-0.899]	0.017
Offen-kraniofazial	0	102	0,595	1,81	[1,112-2,995]	0.017
Orbitainfiltration						
Orbitaknochen	13	21	0.769	2.157	[1.121-4.151]	0.0212
Fettkörper	8	21	1.365	3.915	[2.213-6.926]	<0.001
Endokranium						
Dura	9	13	0.554	1.740	[0.818-3.702]	0.150
Zerebrum	7	21	1.196	3.305	[1.797-6.081]	<0.001
Duraplastik						
Peri-OP CSF leak						
Intra-OP	14	26	0.711	2.036	[1.130-3.669]	0.018
Post-OP	1	8	0.911	2.486	[0.984-6.277]	0.054
Resektionsstatus						
R0	10	15				
R1	13	17	0.934	2.544	[0.894-7.242]	0.080
R2	9	7	1.533	4.631	[1.524-14.072]	0.007
Adjuvanz						
Radiato	33	52	0.934	2.545	[1.380-4.694]	0.003
Radiochemotherapie	24	21	1.341	3.824	[1.965-7.441]	<0.001
Rezidiv						
T1/2	27	9	-0.694	0,500	[0.138-1.807]	0.290
T3/4	30	43	-0.074	0,929	[0.546-1.579]	0.785

Von den insgesamt 225 Patienten hatte der jüngste Patient bei Resektion des Primärtumors ein Lebensalter von 13,8 Jahren, der älteste war 91,2 Jahre alt. Das mittlere Alter bei Diagnose/Operation betrug 61,87 Jahre. Das Kollektiv wurde zur weiteren Auswertung in zwei Gruppen geteilt. Die Grenze wurde bei 60 Jahren festgelegt. 98 Personen befanden sich in der Gruppe der unter 60-jährigen und 127 in der mit 60 Jahren und darüber. Das Patientenkollektiv bestand aus 135 Männern und 90 Frauen. Das Verhältnis von männlich zu weiblich betrug somit 1,5:1.

Insgesamt wurden neun verschiedene Entitäten definiert (s. Abb. 6). Mit 103 Fällen (45,8%) war das Plattenepithelkarziom am häufigsten vertreten. Danach folgten das Adenokarzinom mit 34 Fällen (15,1%), das maligne Melanom mit 28 Fällen (12,4%), das Ästhesioneuroblastom mit 13 Fällen (5,8%), das Sarkom mit 11 Fällen (4,9%), das adenoidzystische Karzinom mit 10 Fällen (4,4%), SNUC mit 9 Fällen (4%), das invertierte Papillom mit 6 Fällen (2,7%) und das Lymphom ebenfalls mit 6 Fällen (2,7%). Seltener Tumorentitäten wurden unter der Kategorie „Sonstige“ zusammengefasst. Diese beinhaltet fünf Patienten (2,2%). Um etwas größere Gruppen zu erhalten, wurden die Entitäten außerdem in die Gruppen epitheliale Tumore (n= 162) und nicht-epitheliale Tumore (n= 63) eingeteilt.

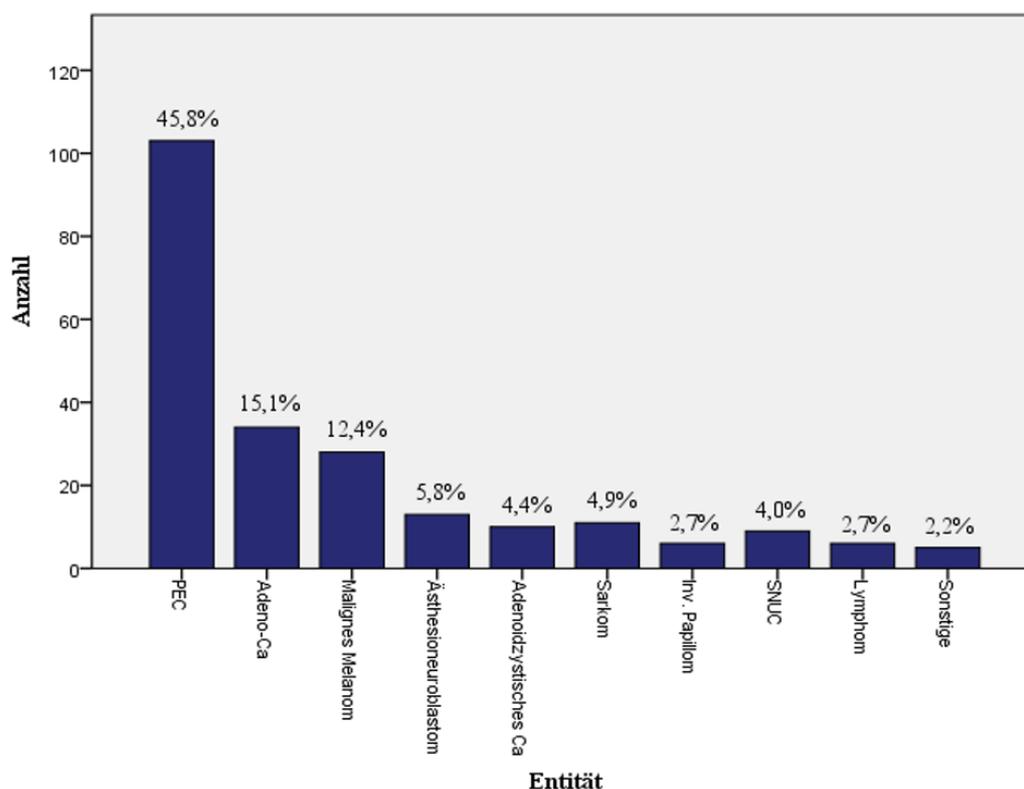


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der eingeschlossenen Entitäten

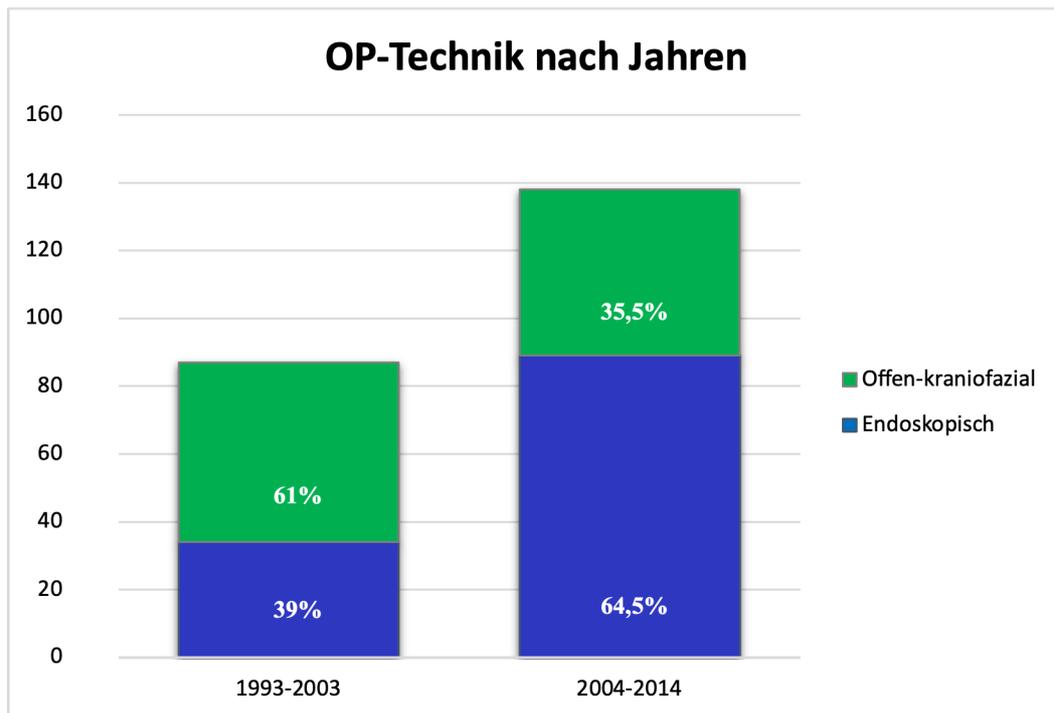


Abbildung 7: Angewandte Operationstechnik nach Zeit

In dieser retrospektiven Studie standen sich als operative Zugangswege der endoskopisch-transnasale und der offen-kraniofaziale Zugang gegenüber. Aus dem Kollektiv wurden 123 Patienten endoskopisch und 102 Patienten offen operiert. Nicht berücksichtigt wurde hierbei, dass sich das Verhältnis der Zugangswege über die Zeit verändert hat. Zwischen 1993 und 2003 wurden nur 39% der Interventionen endoskopisch durchgeführt, zwischen 2004 und 2014 waren es 64,5% (s. Abb. 7).

Von den $n = 225$ eingeschlossenen Patienten hatten $n = 49$ ein perioperatives Liquor-Leck, davon der Großteil erwarteterweise durch Resektionsgrenzen. Postoperativ zeigten $n = 9$ Patienten ein Liquorleck, wovon $n = 1$ (6,7%) primär endoskopisch und $n = 8$ (23,5%) primär offen-kraniofazial operiert wurden. Die 9 Fälle mit postoperativem Liquorleck wurden wie folgt behandelt: Drainage über Tuohy-Nadel ($n = 3$), endoskopisch-kontrollierte Revision ($n = 3$), offen-chirurgische Revision ($n = 1$), spontanes Sistieren ($n = 1$), Verzicht auf Maßnahmen wegen Palliation ($n = 1$). Das Gesamtüberleben bei den Patienten, die keine Duraplastik benötigten, weil dieser Bereich nicht befallen war, war signifikant besser als das mit (162 vs. 93 Monate, $p = 0.006$). Der Zugangsweg zeigte keinen Einfluss auf das Überleben.

Die Duraplastik war in 55% der Fälle im Bereich der Lamina cribrosa notwendig. Postoperative Revisionseingriffe waren mit einer komplexeren Duraplastik assoziiert (mehrere Materialien).

3.2 Onkologisches Outcome

Das Kollektiv wurde im Folgenden auf die bekannten Prädiktoren für das onkologische Outcome untersucht. Es wurden immer das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und das krankheitsspezifische Überleben (*disease specific survival*, DSS) berechnet. Der kürzeste Follow-up-Zeitraum dauerte 2 Tage an (z.B. durch Tod des Patienten), der längste erstreckte sich über 257 Monate. Das mittlere Follow-up betrug 49,08 Monate.

Aus dem Gesamtkollektiv von 225 Patienten starben während des Follow-ups insgesamt 66 Personen (29,3%). Die mittlere Überlebenszeit betrug 151 Monate (95% KI, 129-173). Das DSS ergab ein mittleres Überleben von 183 Monaten (95% KI, 160-208), mit 35 (15,6%) Verstorbenen. Unterteilt in die beiden Altersgruppen „U60“ und „Ü60“ zeigte sich im OS ein signifikanter Unterschied der mittleren Überlebenszeit ($p < 0.001$) mit 204 Monaten (U60) zu 83 Monaten (Ü60) und einem Verstorbenen-Anteil von 16,3% (16/98) zu 39,4% (50/127). Das krankheitsspezifische Überleben war ebenfalls signifikant ($p < 0.001$) kürzer für Personen mit einem Alter von 60 und darüber (226 Monate zu 106 Monate) und der Anteil an am Tumor Verstorbenen mit 20,5% (26/127) höher als in der U60-Gruppe mit 9,2% (9/98).

3.2.1 Univariate Analyse

Folgende Parameter hatten ein signifikant erhöhtes Risiko das Überleben zu verkürzen (Hazard Ratio > 1): ein Lebensalter von 60 oder darüber, das Tumorstadium T4, ein positiver Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung, eine orbitale Infiltration, insbesondere die Fettkörper-Infiltration, zerebrale Infiltration, die Notwendigkeit einer Duraplastik, ein intraoperatives Liquor-Leck, eine adjuvante Therapie (sowohl reine Bestrahlung, als auch eine Radiochemo-/Chemotherapie), ein R2-Resektionsstatus und der offen-kraniofaziale Operations-Zugang. Einen signifikant positiven Einfluss auf das Überleben (Hazard Ratio < 1) hatten das T1-Stadium, der N0- und M0-Status und die rein endoskopische Operation. Folgende Parameter waren nicht signifikant: das Geschlecht (HR ~ 1), die TNM-Stadien T2, T3, Tx, Nx, Mx, alle eingeschlossenen Entitäten, die orbitale knöcherne Infiltration, die durale Infiltration, das postoperative Liquor-Leck ($p = 0.054$), Resektionsstatus R1 ($p = 0.080$) und die Ausbildung eines Rezidivs, sowohl in der Gruppe der kleineren Tumore (T1/2), als auch in der der fortgeschritteneren Tumore (T3/4).

3.2.2 Überleben nach Histologie

Inwiefern die breite histologische Vielfalt der Tumoren der Nase- und Nasennebenhöhlen eine Rolle hinsichtlich des Überlebens spielte wurde nachfolgend untersucht. Einige der

eingeschlossenen Tumorentitäten hatten nur sehr geringe Fallzahlen, sodass sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das krankheitsspezifische Überleben keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden konnten ($p= 0.732$). Deshalb sind auch die folgenden Angaben für das mittlere Überleben nach Entität in Monaten nicht *wirklich* miteinander vergleichbar. Sie wurden in absteigender Reihenfolge geordnet: Plattenepithelkarzinom (148 Monate), Adenoidzystisches Karzinom (131 Monate), Ästhesioneuroblastom (122 Monate), Sonstige (117 Monate), Adenokarzinome (106 Monate), Invertiertes Papillom (105 Monate), Malignes Melanom (98 Monate), SNUC (85 Monate), Sarkom (83 Monate), Lymphom (30 Monate). Auch eine Unterteilung in größere Gruppen, nämlich in Plattenepithelkarzinome ($n= 103$), epitheliale ($n= 59$) und nicht-epitheliale ($n= 63$) Tumoren erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($p= 0.559$). Hier ergab das mittlere Überleben für Plattenepithelkarzinome 148 Monate, für die restlichen epitheliale Tumoren 115 Monate und für nicht-epitheliale Tumore 122 Monate. Nach 5 Jahren lag das krankheitsspezifische Überleben in den drei Gruppen bei 79,7%, 80,5% bzw. 79,8% ($p= 0.997$). Berechnete man für alle berücksichtigten Entitäten ein 5-Jahres-Überleben (5-JÜR), ergab sich folgende Reihenfolge: Adenoidzystisches Karzinom (85,7%), Sarkom (81,8%), Invertiertes Papillom (80%), Adenokarzinome (71,1%), SNUC (68,6%), Plattenepithelkarzinom (67,7%), Ästhesioneuroblastom (64,7%), Malignes Melanom (58,8%), Sonstige (50%), Lymphom (0%).

3.2.3 Überleben nach Tumorausdehnung

In diesem Patientenkollektiv hatte die Ausdehnung des Tumors einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome. Um dies zu untersuchen wurden die Parameter, die das Ausmaß des Tumors definierten, einzeln untersucht. Dazu zählten die Tumorgöße bzw. Infiltrationstiefe, der Befall von Lymphknoten, das Vorliegen von Fernmetastasen und die Beteiligung von Endokranium oder Orbita.

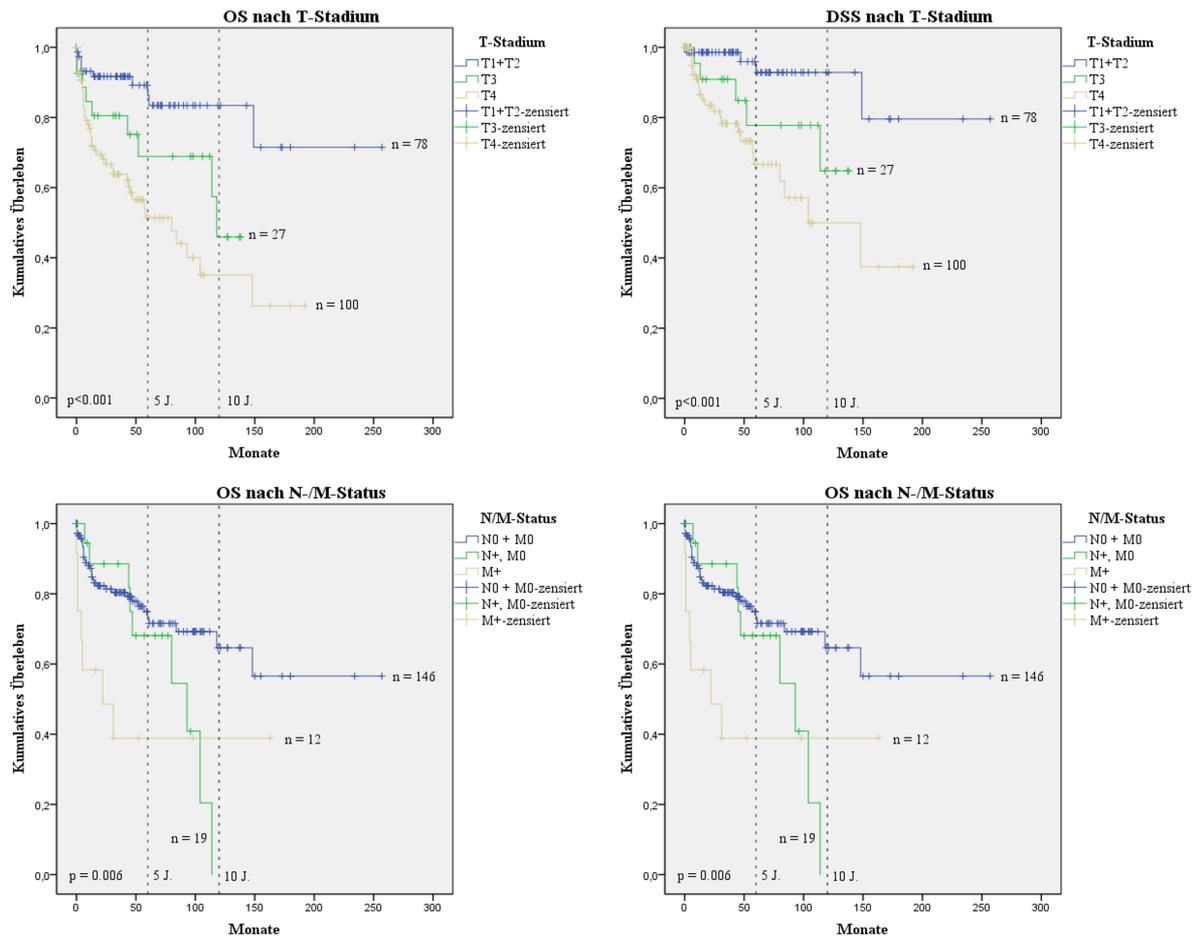


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurven des OS und DSS nach TNM-Stadien stratifiziert

Um die Größe des Tumors zu definieren, wurden die T-Stadien (T1-T4) der TNM-Klassifikation verwendet. Die kleineren Tumoren in den Gruppen „T1“ und „T2“ wurden für die weiteren Berechnungen zusammengefasst. Das mittlere T-Stadium betrug 3,14. Mit steigendem T-Wert konnte ein stetig abnehmendes OS, sowie DSS beobachtet werden (s. Abb. 8). Das mittlere Gesamtüberleben der Gruppe T1+T2 betrug 206 Monate (95% KI, 174-238), für T3 waren es 96 Monate (95% KI, 74-118) und für T4-Patienten 88 Monate (95% KI, 67-109). Bei dem krankheitsspezifischen Überleben kamen die T1+T2-Tumor-Patienten auf ein mittleres Überleben von 227 Monaten (95% KI, 197-257), T3 auf 111 Monate (95% KI, 90-131) und T4 auf 114 Monate (95% KI, 90-139).

Das Überleben für Patienten mit Lymphknotenbefall- und/oder Fernmetastasierung fiel signifikant schlechter aus als bei denen ohne (s. Abb. 8). Waren die Lymphknoten infiltriert, betrug das mittlere Gesamtüberleben nur noch 68 Monate, im Gegensatz zu 169 Monaten bei einem N0-Status. Das mittlere DSS von Patienten mit nodaler Infiltration betrug 95 Monate und ohne 195 Monate. Dieses Ergebnis war allerdings nicht signifikant. Die Patienten, bei

denen eine Fernmetastasierung dokumentiert wurde (n= 12), zeigten ein mittleres OS von 69 Monaten, die ohne (n= 144) lebten im Durchschnitt 148 Monate. Das mittlere DSS betrug für Patienten mit M1-Status 135 Monate und für einen M0-Status 165 Monate.

Als weiterer Parameter für die Tumorausdehnung wurde die Infiltration der Orbita betrachtet. Wie in den Kaplan-Meier-Kurven deutlich zu sehen, verliefen das OS und DSS signifikant besser, wenn die Orbita nicht beteiligt war (s. Abb. 9). Das mittlere Gesamtüberleben betrug 81 Monate mit Infiltration und 173 Monate ohne. Beim DSS lag dieses Verhältnis bei 113 zu 200 Monaten mittleren Überlebens. Die orbitale Ausdehnung wurde anschließend in zwei Kategorien unterteilt. Dies waren zum einen die reine Orbita-Knochen Infiltration (n= 34) und zum anderen die zusätzliche Beteiligung des Fettkörpers (n= 29). In ersterer starben 35,3% (12/34), in letzterer 62% (18/29). Laut Log-Rank Test gab es weder bei dem OS noch dem DSS einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Überlebenskurven. In dem zugehörigen Graphen (s. Abb. 9) war bis zu einem Follow-up von etwa 100 Monaten allerdings ein deutlicher Abstand der beiden Kurven zu vermerken. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten lagen bei 75,7% ohne Beteiligung der Orbita, bei 62,8% für die ossäre Infiltration und bei 30,6% bei Beteiligung des orbitalen Fettkörpers. Die 5-JÜR für das DSS ergab 84,6%, 78,5% und 47,9%. Zumindest in den ersten Jahren nach chirurgischer Therapie eines sinunasalen Tumors scheint die rein ossäre Infiltration einen Überlebensvorteil darzustellen.

Ferner wurde untersucht, wie sich die Tumorausbreitung im Endokranium auf das Überleben auswirkte. Das Endokranium wurde aufgeteilt in eine rein durale oder zusätzlich zerebrale Infiltration und auch hier konnte gezeigt werden, dass eine tiefe Infiltration mit einem schlechteren Outcome einherging. Patienten, bei denen nur die Dura betroffen war, kamen auf ein mittleres Überleben von 94 Monaten (95% KI, 51-137), die mit zusätzlicher Beteiligung des Cerebrums auf 69 Monate (95% KI, 39-99). Wenn kein Tumor in diesem Bereich dokumentiert wurde, lebten die Patienten aus dem Kollektiv durchschnittlich 166 Monate. Dieses Ergebnis war auch im Verlauf der Graphen gut nachvollziehbar (s. Abb. 9). Eine ähnliche Tendenz konnte beim krankheitsspezifischen Überleben gesehen werden, dieses Ergebnis war mit einem p-Wert von 0.063 aber nicht signifikant.

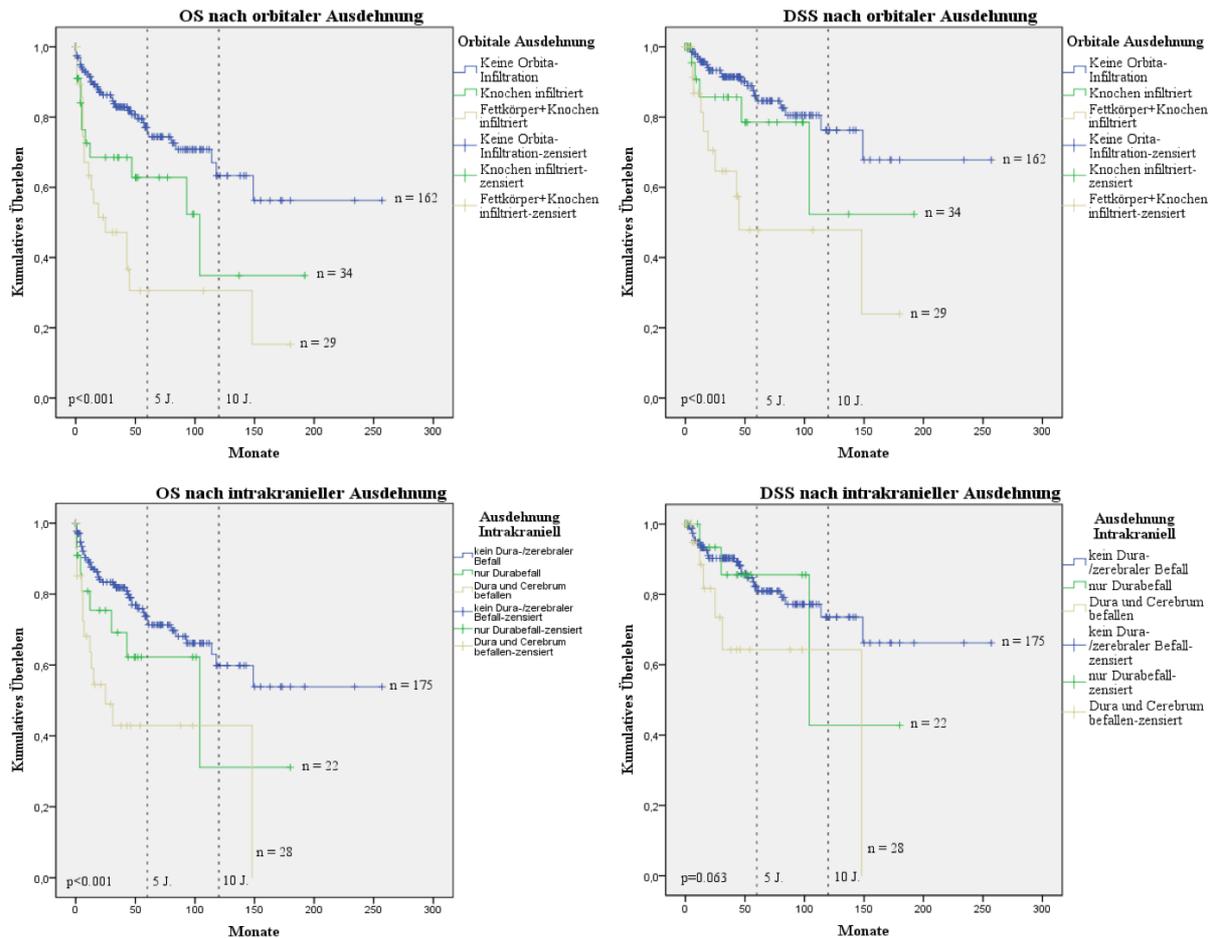


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven des OS und DSS nach orbitaler und intrakranieller Ausdehnung stratifiziert

3.2.4 Überleben nach Adjuvanz

Im Gesamtkollektiv wurde bei n= 130 Patienten eine adjuvante Therapie durchgeführt. Davon wurden n= 85 mit einer reinen Bestrahlung und n= 45 mit einer Radiochemo- oder Chemotherapie behandelt. Unterteilt nach T-Stadium erhielten 28,2% der T1- und T2-Tumore, 74% der T3-Tumore und 83% der T4-Tumore eine adjuvante Therapie. Das mittlere Überleben ohne Adjuvanz lag bei 195 Monaten, nach Radiato bei 103 Monaten und nach Radiochemo-/Chemotherapie bei 76 Monaten ($p < 0.001$). Das krankheitsspezifische Überleben lag nach 5 Jahren nach Radiato bei 71,8% und nach Radiochemo- oder Chemotherapie bei 75,4% ($p = 0.005$).

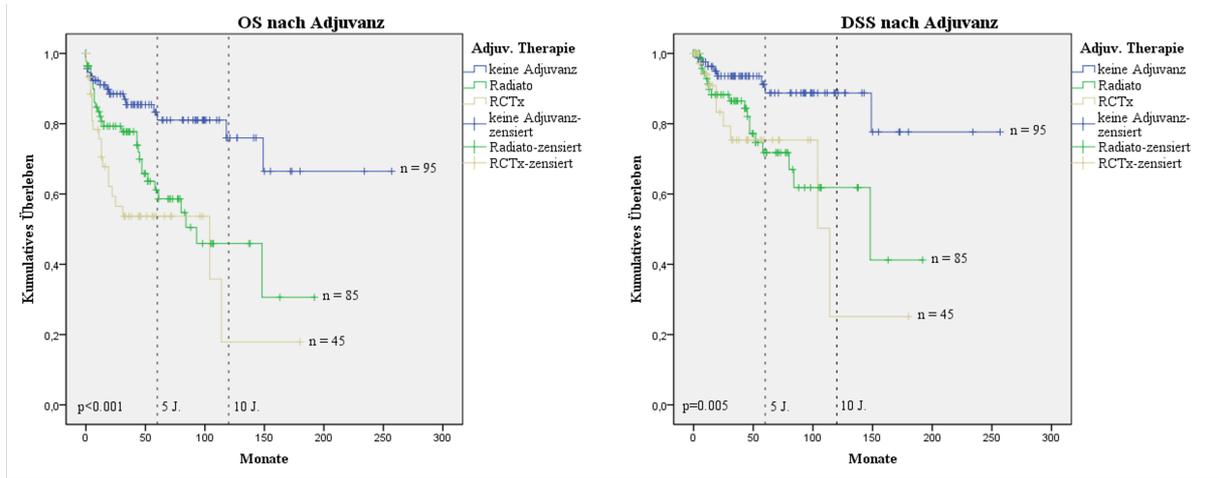


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven des OS und DSS nach Adjuvanz stratifiziert

3.3 Outcome nach operativem Zugang

Eine der zentralen Fragestellungen dieser Studie war, ob die Endoskopie bei bestimmten Malignomkriterien vergleichbare oder sogar bessere Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens liefern kann als der Goldstandard der offen-kraniofazialen Operationstechnik. Hierfür wurden die verschiedenen Parameter des Patientenkollektivs nach verwendetem operativem Zugangsweg auf Überleben untersucht. Bei der Statistik zum Outcome nach operativem Zugang wurde das gesamte Patientenkollektiv noch etwas weiter eingeschränkt. Die Patienten mit einem invertierten Papillom, Lymphom oder positivem Metastasen-Status wurden exkludiert. In diesem zweiten Kollektiv befanden sich noch $n=201$ Patienten.

Ohne weitere Unterteilung des Kollektivs zeigten sowohl das OS als auch das DSS ein signifikant besseres Outcome für die transnasal-endoskopische Resektion (s. Abbildung 11). Im gesamten Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 20,4% (20/102) der endoskopisch resezierten, bei den offen-resezierten waren es 34,7% (35/99). Das krankheitsspezifische Überleben lag nach 5 Jahren bei 85,7% nach Tumorresektion mittels endoskopischen Zugangs und 72% nach offenem. In den mittleren Überlebenszeiten kam die Endoskopie auf durchschnittlich 180 Monate Gesamtüberleben (95% KI 144-215) und der offene Zugang nur auf 120 Monate (95% KI, 93-148). Das DSS zeigte ein ähnliches Verhältnis (200 Monate zu 148 Monaten). Im weiteren Teil wird das mittlere Überleben stets zuerst für die endoskopische Tumorresektion genannt.

Bei der Auswahl des operativen Zugangsweges spielte die Tumorausdehnung, gemessen anhand des T-Stadiums, eine wichtige Rolle. Bei Tumoren der Stadien T1 und T2 gab es eine klare Tendenz zur endoskopischen Methode (74%). Ab dem Stadium T3 wechselte die präferierte Operationstechnik auf offen-kraniofazial (s. Abb. 12). T4-Tumore wurden nur

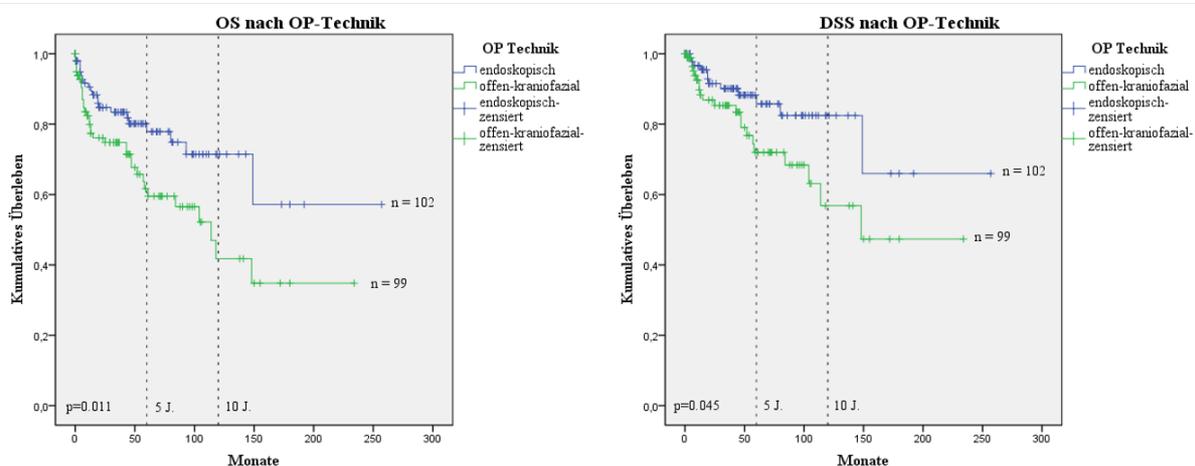


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des OS und DSS nach OP-Technik stratifiziert

noch zu 33% endoskopisch operiert. Das mittlere T-Stadium der Patienten unterteilt nach angewandter Operationstechnik war also ungleich verteilt. Eine weitere Untersuchung des Überlebens nach operativem Zugangsweg mit Stratifizierung nach T-Stadium war notwendig. Dafür wurde das Kollektiv ohne Patienten mit invertiertem Papillom, Lymphom oder Metastasen in die zuvor bereits verwendeten Gruppen „T1+T2“, „T3“ und „T4“ unterteilt. Ein signifikantes Ergebnis ($p= 0.042$) gab es bei den $n= 23$ Patienten in der Kategorie „T3-Stadium“. In dieser Gruppe hatten Patienten mit transnasal-endoskopischer Tumorresektion ($n= 13$) dabei einen deutlich besseren Verlauf als die Personen mit offen-kraniofazialen Zugang ($n= 10$). Sie kamen auf ein mittleres Gesamtüberleben von 126 Monaten (95% KI, 107-146), im Gegensatz zu der offen operierten Gruppe, die durchschnittlich nur noch 80 Monate (95% KI, 47-114) nach Operation überlebte ($p= 0.042$). In den Überlebensfunktionen der T1+T2- und der T4-Tumoren (s. Abb. 13) war kein Unterschied zwischen den zu vergleichenden Zugangswegen zu erkennen. Die T1- und T2-Tumoren hatten ein Gesamtüberleben von 213 Monaten nach endoskopischem und 178 Monate nach offen-kraniofazialen Zugang. T4-Tumore kamen in beiden Gruppen auf ein durchschnittliches Überleben von 84 Monaten (*standard deviation*, SD, 19 zu 12). Das DSS zeigte jeweils eine ähnliche Tendenz (s. Abb. 13), erreichte aber für keines der T-Stadien das Signifikanzniveau.

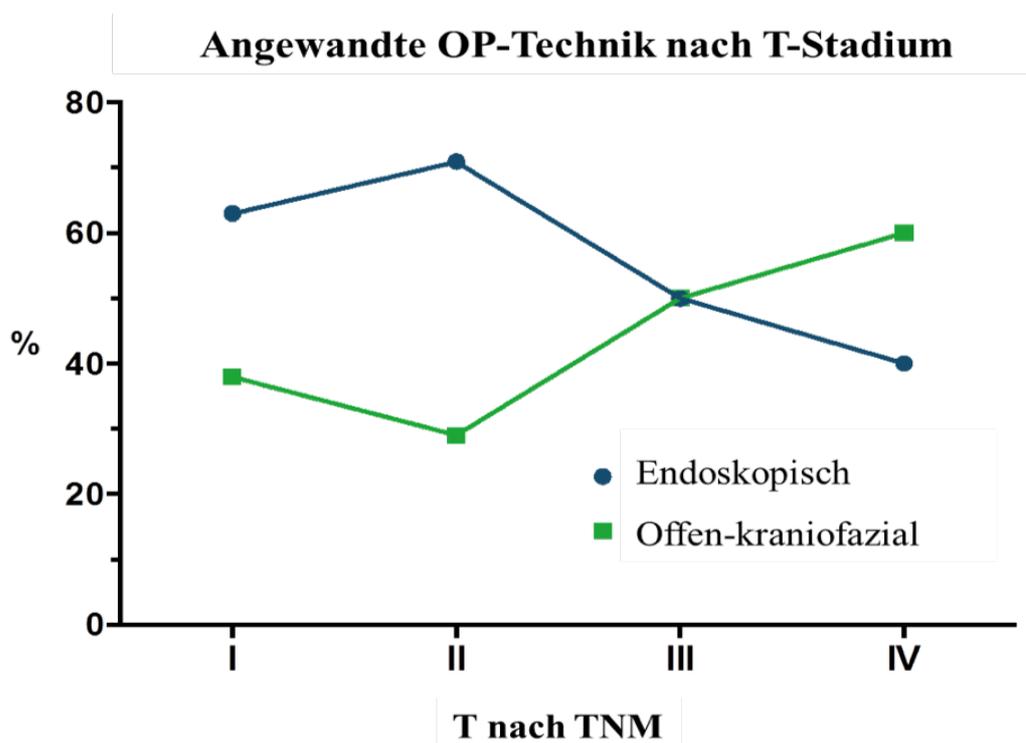


Abbildung 12: Angewandte Operationstechnik abhängig vom T-Stadium

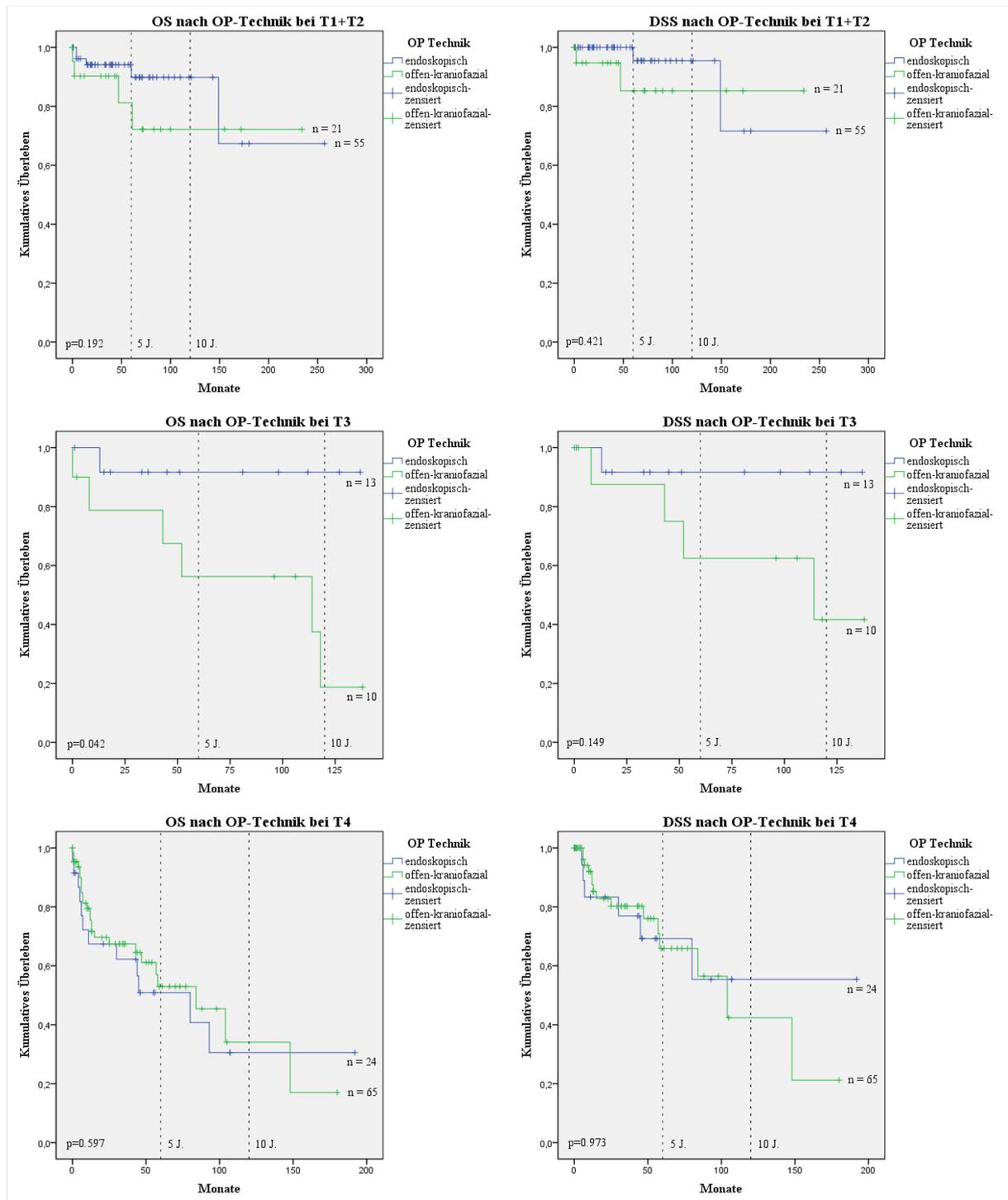


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven des OS und DSS der OP-Techniken nach T-Stadien stratifiziert

Als weiterer Parameter der Tumorausdehnung machte die Beteiligung der Orbita bereits bei der Untersuchung zum onkologischen Outcome einen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens. Der Vergleich nach angewandter Operationstechnik wurde nur für die Beteiligung des Orbitaknochens durchgeführt, da bei Infiltration des orbitalen Fettkörpers die Indikation zur endoskopischen Resektion bei kurativer Absicht nicht gegeben war. In diesem Patientenkollektiv gab es n= 8 Patienten, die trotz Beteiligung des Fettkörpers endoskopisch

operiert wurden. Hierbei handelte es sich allerdings stets um ein Tumordebulking auf Patientenwunsch oder in palliativer Absicht. Sie wurden deshalb bei diesem speziellen Vergleich der Operationstechniken von den Untersuchungen ausgeschlossen. In der Fraktion mit ossärer Orbita-Beteiligung wurden n= 10 Patienten endoskopisch und n= 21 offenkraniofazial operiert. Das mittlere Überleben zeigte mit 114 Monaten zu 67 Monaten zwar einen Unterschied von immerhin ca. vier Jahren, das Ergebnis bewegte sich allerdings weit weg vom Signifikanzniveau ($p= 0.701$). Die Berechnungen zum DSS waren ebenfalls nicht signifikant ($p= 0.292$), es zeigte aber einen noch größeren Unterschied in der mittleren Überlebenszeit (165 Monate zu 80 Monaten).

Bei der endokraniellen Beteiligung des malignen sinunasalen Tumors (stets ein T4-Stadium) wurden bei reiner Dura-Infiltration 35% (7/20) und bei zerebralem Befall nur noch 17,4% (4/23) endoskopisch operiert. War das Endokranium nicht beteiligt, waren es 57,6% (91/158) mit endonasaler Tumorsektion. Die Graphen und das mittlere Überleben der jeweiligen Gruppen zeigten nur für Personen ohne Beteiligung des Endokraniums ein tendenziell besseres Outcome nach endoskopischer Resektion (185 Monate zu 139 Monaten). In den Graphen mit endokraniellem Befall war kein Unterschied zwischen den beiden operativen Zugangswegen auszumachen (s. Abb. 14). Das errechnete mittlere Überleben lag bei reiner Dura-Infiltration bei 74 Monaten zu 92 Monaten und mit zerebraler Beteiligung sogar bei nur 24 Monaten zu 62 Monaten. Für das mittlere krankheitsspezifische Überleben wurden folgende Werte errechnet: Patienten mit reiner Dura-Infiltration überlebten im Durchschnitt 86 Monate zu 127 Monate und mit einer zusätzlichen zerebralen Infiltration 32 Monate zu 100 Monate. Diese Ergebnisse befanden sich alle oberhalb des Signifikanzniveaus.

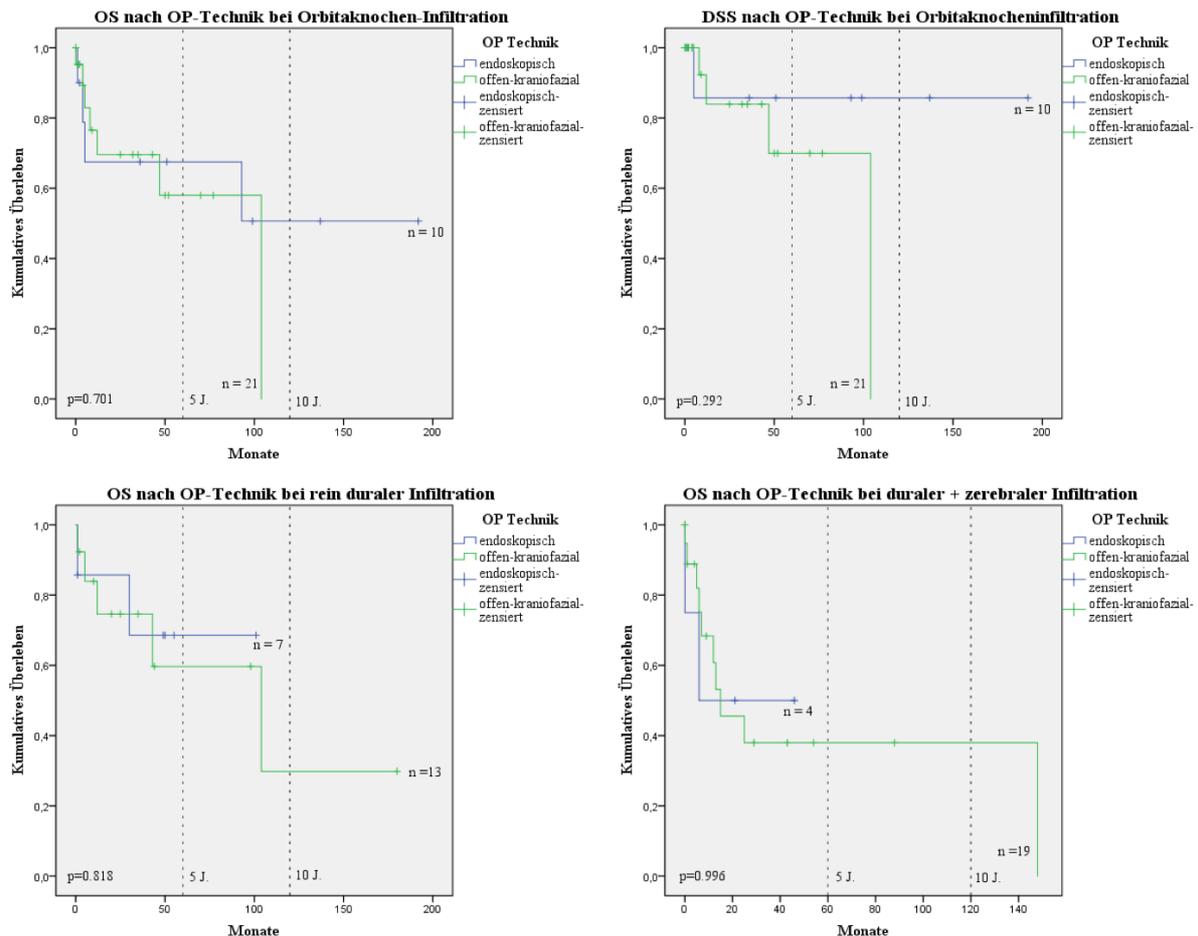


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven des OS und DSS der OP-Technik bei Orbitaknochen-Infiltration und des OS der OP-Techniken nach endokranieller Beteiligung stratifiziert

3.3.1 Epitheliale und Nicht-epitheliale Malignome

Die Nasen- und Nasennebenhöhlen-Tumore zeugen von großer histologischer Vielfalt. In dieser Studie wurden längst nicht alle einzeln aufgenommen, trotzdem waren die Häufigkeiten der einzelnen Tumorentitäten teilweise so gering, dass es bei der Auswertung bezüglich der Therapie sinnvoller war etwas größere Gruppen zu bilden. Es wurden die Gruppen „Plattenepithelkarzinome“, „sonstige epitheliale“ und „nicht-epitheliale“ Karzinome unterschieden. In der Gruppe der Plattenepithelkarzinome waren n= 97, in die der restlichen epithelialen Karzinome fielen n= 55 Patienten und in die der nicht-epithelialen n= 49 Patienten. Bei den Plattenepithelkarzinomen zeigte die endoskopische Resektion mit 210 Monaten ein eindeutiges und signifikant (p= 0.001) besseres OS als die offen-kraniofaziale (111 Monate). Bei den restlichen epithelialen Tumoren war der Unterschied mit 139 zu 93 Monaten nicht mehr signifikant, genau wie bei den nicht-epithelialen Karzinomen, die mit

117 zu 116 Monaten nur noch einen minimalen Unterschied aufzeigten. Das DSS ergab vergleichbare Ergebnisse.

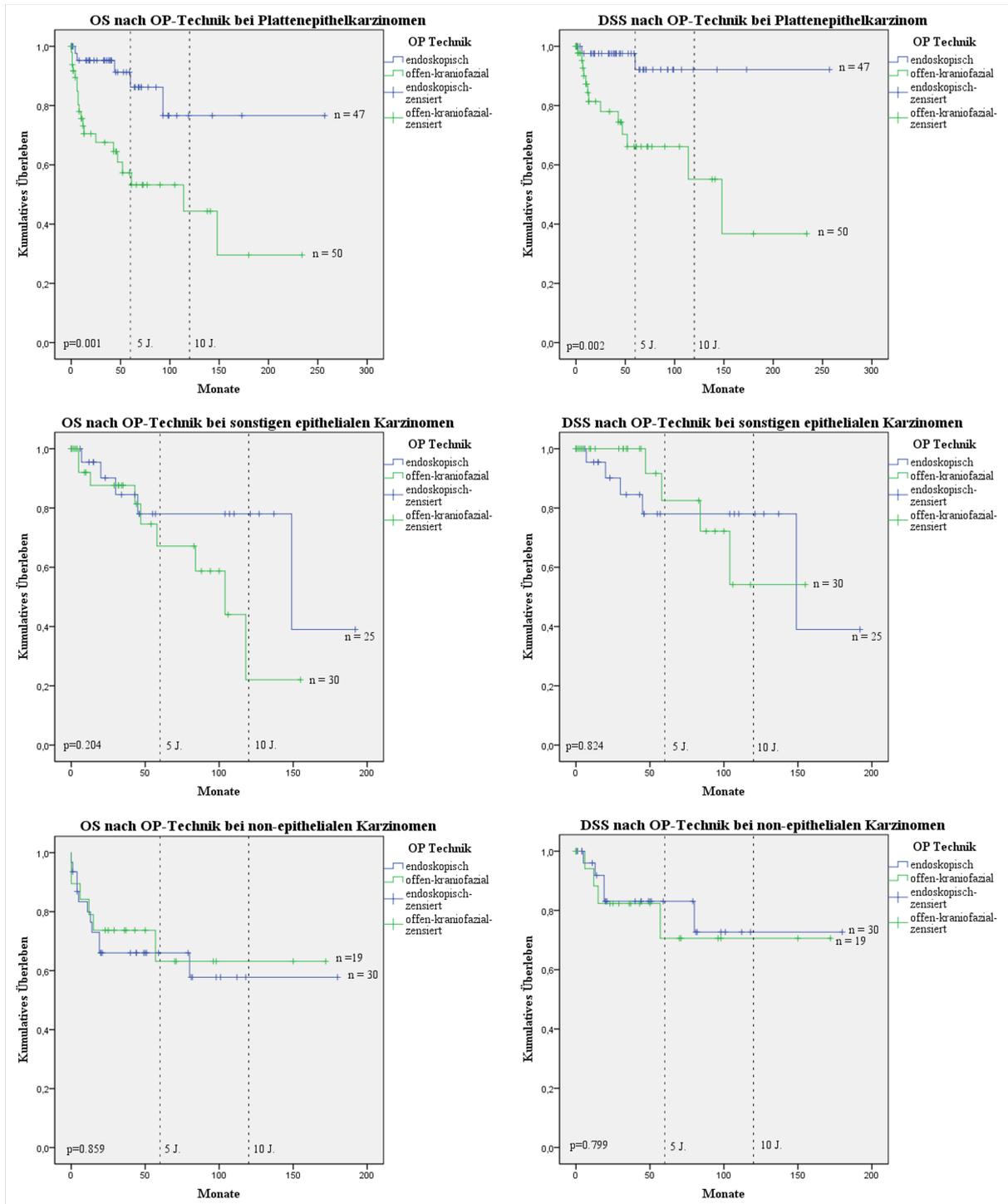


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des OS und DSS der OP-Technik nach Histologie stratifiziert

3.3.2 Überleben nach Resektionsstatus

Ob nach einer chirurgischen Entfernung des Karzinoms Tumor-freie Resektionsränder in unserem Kollektiv einen Überlebensvorteil darstellen, wurde anhand von n= 66 Fällen untersucht. Aufgrund von mangelnder Dokumentation konnten nicht mehr Fälle in diese Untersuchung eingeschlossen werden. Von den n= 66 dokumentierten Fällen hatten n= 23 Tumor-freie Resektionsränder (n= 8 endoskopisch, n= 15 offen-kraniofazial), n= 29 einen R1-Status (n= 12 endoskopisch, n= 17 offen-kraniofazial) und n= 14 einen R2-Status (n= 8 endoskopisch, n= 6 offen-kraniofazial). Tatsächlich konnte sowohl für das OS als auch für das DSS ein signifikant längeres Überleben erzielt werden. Patienten mit tumorfreiem Resektionsrand zeigten ein OS von 139 Monaten, Patienten mit R1-Status von 98 Monaten und die mit R2-Status von 51 Monaten (p= 0.026). Das DSS ergab ähnliche Werte: R0-Status 153 Monate, R1-Status 125 Monate und R2-Status 66 Monate (p= 0.017). Anschließend wurden die Gruppen nochmals nach angewandter Operationstechnik unterteilt. Die 5-Jahres Überlebensraten für das Gesamtüberleben in der Gruppe mit freien Resektionsrändern ergab für Patienten nach endoskopischer Resektion 100%, für die nach offen-kraniofazialer Resektion 59,6%. Für den R1-Status lagen sie bei 78,8% vs. 53,8% und bei einem R2-Status nur bei 38,9% vs. 50%. Das DSS ergab für die postoperativ Tumor-freie Gruppe die 5-JÜR 100% vs. 68,8%, für einen R1-Status 87,5% vs. 77,9% und für einen R2-Status 53,3% vs. 62,5%. Keines dieser Ergebnisse war signifikant.

3.3.3 Adjuvante Therapie

Nach der chirurgischen Therapie erhielten in diesem Patientenkollektiv noch insgesamt n=117 Personen eine adjuvante Therapie. Davon n= 81 eine reine Bestrahlung und n= 36 eine Radiochemo- oder Chemotherapie. In beiden Kategorien konnte kein Überlebensvorteil für den einen oder anderen operativen Zugang gezeigt werden (s. Abb. 15). Die Mittelwerte für das Gesamtüberleben nach Bestrahlung betragen 108 Monate zu 88 Monate (95% KI, 71-146 vs. 67-109). Nach Radiochemo- oder reiner Chemotherapie waren es 63 Monate zu 87 Monaten (95% KI, 41-84 vs. 50-125). Das krankheitsspezifische mittlere Überleben für Patienten mit adjuvanter Radiatio betrug 135 zu 104 Monate, das für Radiochemo- bzw. Chemotherapie 77 zu 106 Monate.

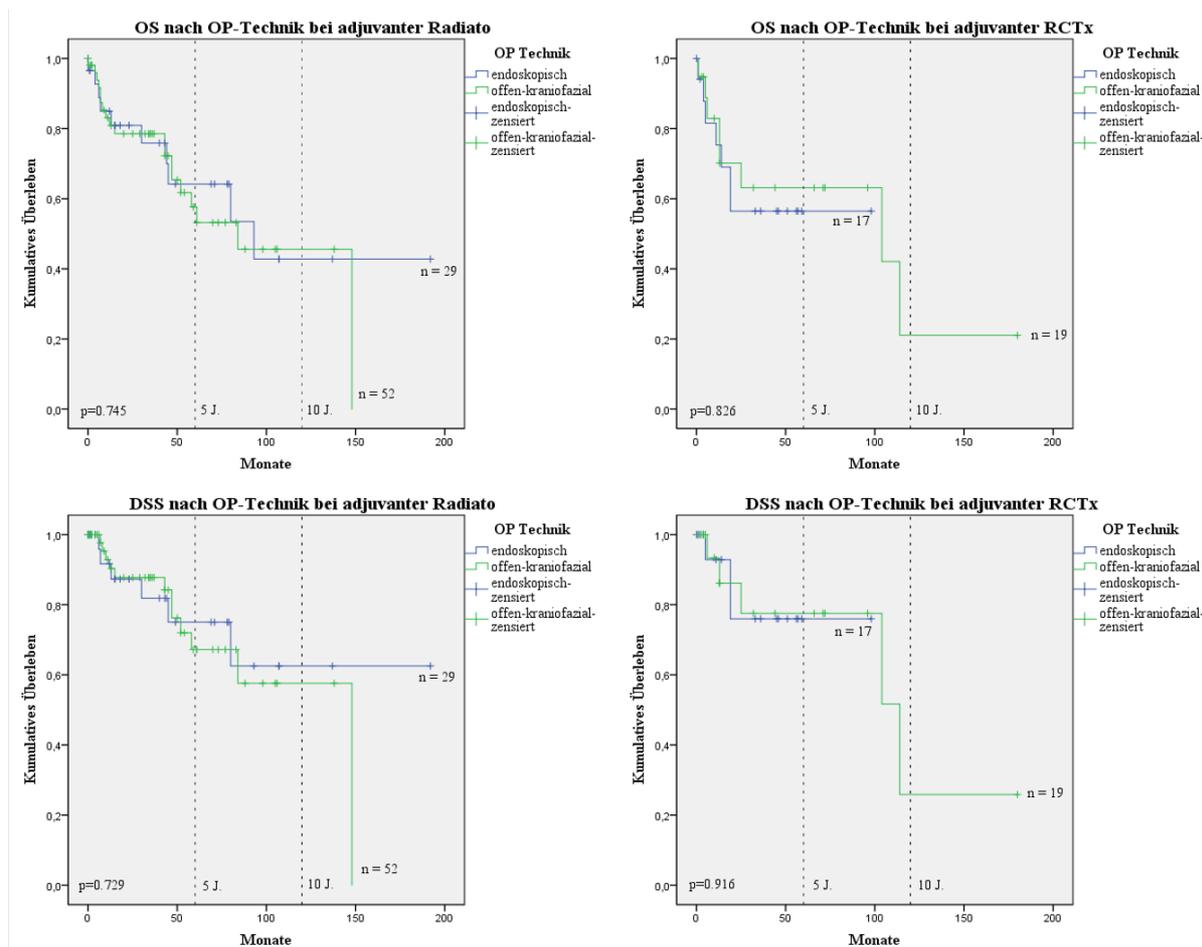


Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebenskurven der OP-Technik nach Adjuvanz stratifiziert

3.4 Rezidive

3.4.1 Rezidivfälle

Eine weitere wichtige Fragestellung dieser Studie war, ob in diesem Patientenkollektiv die Häufigkeit von Rezidiven mit bestimmten onkologischen Faktoren oder sogar von der gewählten Operationstechnik abhängig war. Von den 225 primär operierten Patienten erkrankten 109 Personen (48,4%) während des Follow-ups an mindestens einem Rezidiv. Männliche Patienten erkrankten zu 47,4% (64/135) an einem Rezidiv, weibliche zu 50% (45/90). Die Patienten unter 60 Jahre hatten 54,1% (53/98) Rezidivfälle, die über 60 Jahre 44,1% (56/127). Aufgeteilt nach der T-Klassifikation erkrankten 47,2% (17/36) der T1-Tumore, 45,2% (19/42) der T2-Tumore, 51,9% (14/27) der T3-Tumore und 49% (49/100) der T4-Tumore an einem Rezidiv. Bei Lymphknotenmetastasierung bekamen 44% (11/25) ein Rezidiv, ohne 51,3% (77/150). Die Anzahl der Patienten mit Rezidiv nach orbitaler Knocheninfiltration betrug 29,4% (10/34), mit Infiltration des Fettkörpers 48,3% (14/29), ohne orbitale

Beteiligung waren es 52,5% (85/162). Ohne intrakranielle Ausdehnung hatten 50,9% (89/175) ein Rezidiv, bei reiner Dura-Infiltration 40,9% (9/22) und mit zerebraler Ausdehnung nur 39,3% (11/28). Die Entitäten zeigten folgende Werte für die Anzahl an Patienten mit Rezidivfällen: 39,8% (41/103) der Plattenepithelkarzinome, 61,8% (21/34) der Adenokarzinome, 71,4% (20/28) der malignen Melanome, 46,2% (6/13) der Ästhesioneuroblastome, 50% (5/10) der adenoidzystischen Karzinome, 50% (3/6) der invertierten Papillome, 54,5% (6/11) der Sarkome, 44,4% (4/9) der SNUC, 16,7% (1/6) der Lymphome und 40% (2/5) der Kategorie „Sonstige“. Bei den endoskopisch resezierten gab es 46,3% (57/123) mit einem Rezidiv, nach offen-kraniofazialen Zugang 51% (52/102). Ohne adjuvante Therapie hatten 54,7% (52/95) ein Rezidiv, nach reiner Bestrahlung 45,9% (39/85) und in Kombination mit bzw. nach reiner Chemotherapie 40% (18/45). In dem Patientenkollektiv ohne Lymphome, invertierten Papillome oder Patienten mit Fernmetastasen gab es 50% (51/102) Rezidive nach Endoskopie und 51,5% (51/99) nach offen-kraniofazialer Chirurgie. Bei einem Tumor-freien Resektionsrand gab es 52,2% (12/23) Rezidivfälle, mit mikroskopischen Tumorrest (R1) waren es 44,8% (13/29) und mit einem makroskopisch sichtbaren Tumor nach Resektion (R2-Status) gab es 71,4% (10/14) Rezidivfälle. Somit überschritten die Patienten mit einem malignen Melanom und die mit einem R2-Status die Häufigkeit von 70% und scheinen in diesem Kollektiv mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv einherzugehen.

3.4.2 Rezidiv-freies Überleben

Der Zeitraum in Monaten bis zur Diagnose eines ersten Rezidivs wurde als das Rezidiv-freie Überleben bezeichnet (*disease free survival*, DFS). Der Durchschnittswert des gesamten Kollektivs betrug 86,4 Monate. Bei den Rezidivfällen dauerte das kürzeste Intervall bis zum ersten Rezidiv nach Operation einen Monat, der längste Zeitraum bis zu einem erfassten Rezidiv dauerte 109 Monate, der längste Rezidiv-freie Zeitraum dauerte 257 Monate an (Ende der Nachbeobachtung). Bei der Frage nach Rezidiven, war der Einfluss einer adjuvanten Therapie eine interessante Fragestellung. Stratifizierte man diese noch weiter nach T-Stadien, konnte tatsächlich eine signifikante Verlängerung des DFS bei T4-Tumoren gezeigt werden ($p= 0.007$): Ohne Adjuvanz lag das mittlere DFS bei 19 Monaten, nach Radiatio bei 70 Monaten und nach Radiochemo- bzw. Chemotherapie bei 60 Monaten. Ohne weitere Unterteilung zeigte eine adjuvante Therapie folgenden Werte für das mittlere DFS: nach Radio-Therapie betrug es 78 Monate, nach Radiochemo- bzw. Chemotherapie 71 Monate und ohne Adjuvanz 79 Monate.

Beim DFS nach Entität unterteilt, zeigten vor allem das SNUC (25 Monate), das maligne Melanom (32 Monate) und das Lymphom (32 Monate) nur sehr kurze Zeiträume bis zur Ausbildung eines Rezidivs ($p= 0.074$). Gefolgt von den Adenokarzinomen (45 Monate) und Sarkomen (55 Monate). Am längsten war das mittlere DFS bei den Plattenepithelkarzinomen (106 Monate) und der Gruppe „Sonstige“ (123 Monate), die allerdings nur aus $n= 5$ Patienten bestand. Im mittleren Bereich befanden sich das Ästhesioneuroblastom (72 Monate), das adenoidzystische Karzinom (80 Monate) und die invertierten Papillome (61 Monate).

Ein eher unerwartetes Ergebnis zeigte das DFS bei Patienten mit Fernmetastasierung. Diese kamen auf ein DFS von 85 Monaten, die mit einem M0-Status nur auf 56 Monate. Ansonsten zeigten die T2-Tumore mit 101 Monaten ein vergleichsweise langes mittleres Rezidiv-freies Überleben. T1-Tumore kamen auf 63 Monate, T3 auf 59 Monate und T4 auf 62 Monate. Ein positiver N-Status verkürzte das mittlere DFS um 28 Monate (55 vs. 83 Monate). Bei dem Befall von Orbita und Endokranium galt, je tiefer, desto kürzer das mittlere Rezidiv-freie Überleben. Eine orbitale Knochen-Infiltration kam auf 99 Monate, die Fettkörper-Infiltration auf 58 Monate. Die rein durale Beteiligung kam auf 72 Monate und bei zusätzlicher Infiltration des Gehirns nur noch auf 42 Monate. Männliche Patienten lebten durchschnittlich 68 Monate ohne Rezidiv, die weiblichen 92 Monate. Unter 60-jährige kamen auf einen Durchschnittswert von 96 Monaten, über 60-jährige auf 54 Monate.

In dem Patientenkollektiv ohne Lymphome, invertierten Papillome und Patienten mit Fernmetastasen entstanden Rezidive nach endoskopischer Resektion durchschnittlich nach 93 Monaten und nach offener Resektion nach 58 Monaten. Nach R-Status unterteilt ergab die Berechnung des DFS ein signifikantes Ergebnis ($p= 0.002$). Das mittlere Rezidiv-freie Überleben bei Tumor-freiem Resektionsrand lag bei 76 Monaten, mit einem R1-Status bei 64 Monaten und mit einem R2-Status nur noch bei 17 Monaten.

3.5 Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse wurde durchgeführt, um eventuelle bedingte Wahrscheinlichkeiten mit Einfluss auf das Überleben herauszufiltern. Insgesamt können acht Kovariablen benannt werden, die in der univariaten Analyse signifikant waren und damit das Überleben maßgeblich beeinflussen könnten (Alter, T-, N- und M-Stadium, orbitale oder intrakranielle Infiltration, der operative Zugangsweg und der Resektionsstatus). Bei der multivariaten Analyse des Kollektivs ohne invertierte Papillome, Lymphome und positivem

Metastasenstatus wurden von diesen Parametern die orbitale und intrakranielle Infiltration, die OP-Technik und der Resektionsstatus eingeschlossen. Da das Staging anhand der TNM-Klassifikation nicht einheitlich für alle eingeschlossenen Entitäten anzuwenden ist, wurde es hier nicht berücksichtigt. Es wurden insgesamt 66 Fälle eingeschlossen. Bei 135 Fällen fehlte mindestens eine der Variablen. Statistisch signifikant beeinflussten nur das Alter und die Infiltration des orbitalen Fettkörpers das Gesamtüberleben negativ. Ebenfalls zu einem schlechteren Outcome führten die Infiltration des Orbitaknochens ($p=0.064$), des Cerebrums ($p=0.057$), ein R1- ($p=0.243$) oder R2-Status ($p=0.255$) und die offen-kraniofaziale OP-Technik. Die Cox-Regression zum DSS mit 53 eingeschlossenen Fällen kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben zeigten hier die Infiltration des orbitalen Fettkörpers und der R2-Status. Außerdem tendierten die offen-kraniofaziale OP-Technik ($p=0.078$), die Beteiligung des Orbitaknochens ($p=0.260$) und der R1-Status zu einem negativen Einfluss auf das Outcome. Überraschend war hier ein protektiver Einfluss bei Infiltration der endokraniellen Strukturen ($p=0.090$). Das DFS ($n=58$) zeigte bei einem R2-Status einen signifikant ($p=0.003$) negativen Einfluss für das Auftreten von Rezidiven ($HR=4.295$).

Im Gesamtkollektiv konnten für das OS $n=154$ Patienten eingeschlossen werden. Bei $n=71$ Fällen fehlte mindestens eine Variable. Eingeschlossen wurden hier die Variablen „Befall des Orbitaknochens“, „orbitale Fettkörper-Infiltration“, „positiver Lymphknotenstatus“, „Fernmetastasen“ und „Alter über 60“ um bedingte Wahrscheinlichkeiten des onkologischen Outcomes zu detektieren. Die Cox-Regression zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis für die orbitale Fettkörper-Infiltration ($p=0.003$), einen positiven Fernmetastasen-Status ($p=0.001$), sowie für ein Alter über 60 bei Primärdiagnose ($p=0.001$). Diese Variablen führten alle zu einem schlechteren Outcome. Das DSS mit $n=139$ Fällen lieferte ähnliche Ergebnisse: einen signifikanten und deutlich negativen Einfluss auf das Überleben hatten die orbitale Knochen- ($p=0.021$) und Fettkörper-Infiltration ($p=0.008$) und ein Alter von 60 oder darüber ($p=0.043$). Das DFS ($n=154$) zeigte keinen signifikanten Einfluss.

Kovariablen	Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler (SE)	Wald	Hazard Ratio Exp(B)	Signifikanzniveau	95%KI
Ü 60	1.024	0.497	4.246	2.784	0.039	1.051-7.372
Orbitaknochen	1.240	0.670	3.421	3.456	0.064	0.929-12.859
Orbitaler Fettkörper	1.412	0.599	5.550	4.105	0.018	1.268-13.291
Dura	-0.309	0.756	0.167	0.734	0.683	0.167-3.229
Cerebrum	1.235	0.648	3.635	3.439	0.057	0.966-12.247
Offenkraniofazialer OP-Zugang	0.285	0.544	0.274	1.330	0.601	0.457-3.865
R1-Status	0.675	0.578	1.361	1.963	0.243	0.632-6.097
R2-Status	0.761	0.668	1.297	2.141	0.255	0.578-7.933

Tabelle 2: Cox-Regression des OS des Kollektivs ohne invertierte Papillome, Lymphome und Fernmetastasierung

Kovariablen	Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler (SE)	Wald	Hazard Ratio Exp(B)	Signifikanzniveau	95%KI
Ü 60	0.961	0.475	4.095	2.614	0.043	1.031-6.631
Orbitaknochen	1.364	0.590	5.340	3.911	0.021	1.230-12.437
Orbitaler Fettkörper	1.670	0.517	10.432	5.313	0.001	1.928-14.639
Endokranium	-0.157	0.522	0.090	0.855	0.764	0.307-2.378
N+	-0.122	0.588	0.043	0.885	0.836	0.280-2.803
M+	0.433	1.114	0.151	1.542	0.697	0.174-13.691

Tabelle 3: Cox-Regression des DSS des Gesamtkollektivs

4 Diskussion

Diese Studie zeichnet sich durch einen langen Beobachtungszeitraum (bis zu 257 Monate) und ein großes Patientenkollektiv ($n= 225$) aus. Damit zählt sie zu einer der größten und längsten monozentrischen Studien bisher. Auch die genauere Unterteilung dieser Tumoren nach ihrer T-Klassifikation und der Infiltration bestimmter Strukturen erhöht die Aussagekraft der Daten. Die Seltenheit, sowie Heterogenität der untersuchten Tumorgruppe macht einen Vergleich mit anderen Studien schwierig. Die Patientenkollektive sind meist sehr verschieden und der Fokus der Untersuchung geht häufig in unterschiedliche Richtungen.

4.1 Onkologisches Outcome

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie zeigen, dass sinunasale Malignome bekanntermaßen eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen mit unterschiedlicher Prognose sind. Das Geschlechterverhältnis in diesem Patientenkollektiv beträgt 1,5:1 (männlich zu weiblich). In der Literatur wird häufig eine noch größere Spanne von 1,2 bis 2,7 zu 1 angegeben (Lund et al., 2010). Erklärungen hierfür könnten der große Anteil von männlichen Arbeitern in Berufen mit erhöhter Exposition von Risiko steigernden Noxen, sowie dem höheren Anteil an männlichen Rauchern sein. Die Spanne zwischen den Geschlechtern nimmt mit der Zeit kontinuierlich ab (Kuijpers et al., 2012). Laut Unsal et al. kommen Frauen mit sinunasalen Malignomen auf ein besseres Outcome als Männer (Unsal, Kilic, Dubal, Baredes, & Eloy, 2018). Auch Youlden et al. fand eine höhere Mortalität in der männlichen Population, verglichen mit der weiblichen. In diesem Kollektiv konnte diesbezüglich weder in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve noch in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied berechnet werden. Auch Turner et al. fand in seiner Metaanalyse mit 6739 Patienten keinen Überlebensvorteil für das eine oder andere Geschlecht (Turner & Reh, 2012).

Das Durchschnittsalter des hier betrachteten Patientenkollektivs lag bei 61,87 Jahre. Die Patienten mit einem Alter von 60 Jahren oder darüber zeigten ein signifikant schlechteres Outcome als diejenigen mit einem Alter unter 60 Jahren. Auch in der univariaten Analyse gehörte das Alter über 60 mit einer HR von 3,480 zu den signifikanten Einflussfaktoren für ein schlechteres Outcome. Da das Überleben bei älteren Personen durch die kürzere verbleibende Lebenserwartung und mehr Komorbiditäten beeinflusst wird, wurde für einen

Vergleich in dieser Studie nur das DSS verwendet. Nach 5 Jahren überlebten hier noch 89,2% der Untersechzigjährigen und nur 69,5% der Übersechzigjährigen. Das mittlere krankheitsspezifische Überleben zeigte mit 226 Monate vs. 106 Monate einen enormen Unterschied. Das Durchschnittsalter des großen Kollektivs von Dutta et al. (n=13295) lag bei 62,3 Jahren (Dutta et al., 2015). Das Alter bei Diagnose spielt für die Prognose eine große Rolle (Youlten et al., 2013).

Die mittlere Überlebenszeit des gesamten Kollektivs betrug 151 Monate (OS) bzw. 183 Monate (DSS). Das 5-Jahres Überleben lag bei 67,8% (OS) bzw. 79,7% (DSS) und damit etwas über dem Durchschnitt anderer großer Studien. Nach 10 Jahren lebten noch 55,4% (OS) bzw. 70,8% (DSS). Nimmt man alle Patienten mit kleineren Tumoren, also der Klasse T1 und T2 zusammen, ergab das 5- bzw. 10-Jahres-Überleben 86,3% bzw. 83,4%. Die fortgeschrittenen T4-Tumore kamen auf 51,4% bzw. 35%. Turner et al. fand in seiner Metaanalyse für den Zeitraum zwischen 1973-2001 ein Gesamt-5-Jahres-Überleben von 54,5% (p= 0.054). Dutta et al. berichtet in seinem Kollektiv von 13295 Patienten aus der SEER-Datenbank über einen Zeitraum von 1973 bis 2011 von einer 5-JÜR des DSS von 53,7% (Dutta et al., 2015). Auch Mendenhall et al. kommt zu einem ähnlichen Ergebnis mit einer 5-JÜR des OS von 55% und des DSS von 62%. Er unterteilte sein Kollektiv auch nach Stadien und kam bei Stadium 1-3 auf ein 5-Jahres-Überleben von 71% (OS) bzw. 81% (DSS), bei Stadium 4 auf 45% bzw. 52% (Mendenhall et al., 2009).

Die Infiltration wichtiger angrenzender vulnerabler Strukturen, wie des Gehirns oder der Orbita, gehen mit einem negativen Einfluss auf das Outcome einher. Sowohl das OS als auch das DSS fielen bei Patienten ohne deren Beteiligung signifikant besser aus. Auch Howard et al. definierte in seiner retrospektiven Studie von 308 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 25 Jahren die intrakranielle und orbitale Infiltration als zwei der wichtigsten negativen prognostischen Faktoren (Howard, Lund, & Wei, 2006). In dieser Studie verkürzte die Infiltration orbitaler Strukturen das mittlere OS um 92 Monate, das mittlere DSS um 87 Monate. Ganley et al. berichtet in seiner Studie mit 334 Patienten von einem krankheitsspezifischen 5-Jahres Überleben von 44% vs. 75% mit und ohne Orbita-Beteiligung (Ganly et al., 2005). Die Orbita kann jedoch weiter unterteilt werden und geht anhand des Tumorstaging der AJCC auch mit unterschiedlichen Tumorstadien einher: Befall des Orbitaknochens wird als T3, des orbitalen Fettgewebes als T4a und der Orbitaspitze sogar als T4b eingestuft (American Joint Committee on Cancer, 2010). In dieser Studie wurde nur zwischen der reinen Beteiligung von Orbitaknochen und der zusätzlichen Beteiligung von

orbitalem Fettgewebe unterschieden. Bereits diese Differenzierung hatte Auswirkungen auf die Therapieauswahl, das Überleben und die Prognose. Verstorben sind von den Patienten mit reiner Knochen-Infiltration 35%, mit Beteiligung des orbitalen Fettkörpers 62%. Die Überlebenskurven zeigten zwar keinen signifikanten Unterschied, deuteten aber beim 5-Jahres-Überleben einen Überlebensvorteil der rein ossären Infiltration an (62,8% vs. 30,6%). In der univariaten Analyse zeigten beide einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben (HR Orbitaknochen 2,157, HR orbitales Fettgewebe 3,915). Die Cox-Regression ergab ebenfalls bei beiden einen signifikant schlechten Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben. Die multivariate Analyse zum OS des Gesamtkollektivs zeigte nur noch bei der Fettkörper-Infiltration einen signifikant negativen Einfluss. Turri-Zanoni et al. unterschied in seinem Kollektiv von 163 Patienten mit sinunasalem Malignom mit orbitaler Beteiligung zusätzlich zu den hier untersuchten Kriterien die Invasion des Periosts und die Beteiligung der Orbitaspitze. Er kam zu dem Ergebnis, dass die Tiefe der Infiltration signifikant mit dem OS und DFS zusammenhing. Die Beteiligung der Orbitaspitze hatte damit die schlimmste Prognose und wurde als unheilbar eingestuft. Das Management der sinunasalen Tumoren mit Augenbeteiligung wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Ob eine Exenteratio orbitae nun einen Überlebensvorteil darstellt oder nicht, kann momentan nicht beantwortet werden. Dass die Notwendigkeit eines solchen Eingriffs interdisziplinär intensiv diskutiert werden sollte, ist auf Grund der gravierenden Folgen für den Patienten allgemein anerkannt. Alternativen wie das Downstaging durch neoadjuvante Chemotherapie, sollte bei high-grade Tumoren evaluiert werden (Castelnuovo et al., 2021; Turri-Zanoni et al., 2019).

Das Ausmaß der intrakraniellen Beteiligung zeigte in dieser Studie Einfluss auf das Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben. Die 5-JÜR nahm mit zunehmender Infiltrationstiefe ab. Für das OS betrug sie ohne Beteiligung 72,5%, mit reiner Dura-Infiltration 62,2% und bei zusätzlicher Hirnbeteiligung 42,9%. Das krankheitsspezifische mittlere Überleben nahm ebenfalls parallel zur Infiltrationstiefe ab (194 Monate vs. 124 Monate vs. 102 Monate). Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p=0.063$). Im Kollektiv von Patel et al. mit 1307 Patienten aus 17 Institutionen, die eine kraniofaziale Tumorresektion erhielten, führte die intrakranielle Beteiligung zu einer signifikanten Abnahme der OS-5-JÜR (62% auf 23%). Hier wurde zwischen knöcherner, duraler und zerebraler Infiltration unterschieden (S. G. Patel et al., 2003). Im Kollektiv von Ganley et al. konnte Ähnliches beobachtet werden. Die 5-JÜR bei intrakraniellem Befall sank von 64% auf 28% (Ganly et al., 2005). In der univariaten Analyse dieser Studie hatte die endokranielle Beteiligung mit einer HR von 2,483 einen signifikant negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die zerebrale Infiltration

zeigte mit einer signifikanten HR von 3,305 einen eindeutigen Nachteil. Auch in der multivariaten Analyse dieser Studie konnte dies im OS des Kollektivs ohne Lymphome, invertierten Papillome und Fernmetastasen bestätigt werden (HR 3,439, $p= 0.057$). Suarez et al. benennt die Infiltration des Gehirns sogar als „den ungünstigsten Einflussfaktor überhaupt“ (Suarez, Llorente, Fernandez De Leon, Maseda, & Lopez, 2004).

Nach Häufigkeit sortiert war bei den eingeschlossenen Entitäten das Plattenepithelkarzinom mit knapp der Hälfte der Fälle (45,8%) am häufigsten vertreten. Gefolgt wurde es vom Adenokarzinom (15,1%), dem malignen Melanom (12,4%) und dem Ästhesioneuroblastom (5,8%). Diese Angaben stimmen im Wesentlichen mit denen aus der aktuellen Literatur überein. Das große Patientenkollektiv von Turner et al. ($n= 6739$) zeigte eine ähnliche Häufigkeitsverteilung (Turner & Reh, 2012). Bei dem Kollektiv von Dutta et al. standen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome an 2. Stelle, ansonsten war die Reihenfolge der Häufigkeiten gleich der obigen (Dutta et al., 2015). Robin et al. berichtete in seinem 11160 Fälle großen Patientenkollektiv von 54% PECs, 10% Ästhesioneuroblastome, 9,6% Melanome und auf Platz vier erst die Adenokarzinome (7,4%) (Robin et al., 2017). Jégoux et al. gab folgende global geltende Verteilung der Häufigkeiten an: PEC 50%, Adenokarzinom 22%, Adenoidzystisches Karzinom 10%, Non-Hodgkin-Lymphome 11%, Ästhesioneuroblastom 3%, Sarkom 3%, Muköses Melanom 2% (Jégoux et al., 2013). Bei dem Vergleich mit anderen Studien spielt die Herkunft des Patientenkollektivs ebenfalls eine Rolle. Europäische Studien hatten meist einen höheren Anteil an Adenokarzinomen, amerikanische Kollektive zeichneten sich durch mehr Plattenepithelkarzinome, maligne Melanome und SNUC aus. Diese gehen im Allgemeinen mit einer schlechteren Prognose einher als Adenokarzinome (Hanna et al., 2009).

In dieser Studie zeigte das 5-Jahres Gesamtüberleben nach Tumorentität in absteigender Reihenfolge folgendes Ergebnis, das mittlere Gesamt-Überleben jeweils in Klammern: Adenoidzystisches Karzinom 85,7% (131 Monate), Sarkom 81,8% (83 Monate), Invertiertes Papillom 80% (105 Monate), Adenokarzinome 71,1% (106 Monate), SNUC 68,6% (85 Monate), Plattenepithelkarzinom 67,7% (148 Monate), Ästhesioneuroblastom 64,7% (122 Monate), Malignes Melanom 58,8% (98 Monate), Sonstige 50% (117 Monate), Lymphom 0% (30 Monate). Thariat et al. benennt in seiner Studie die folgenden 5-Jahres Überlebensraten für bestimmte Histologien: Ästhesioneuroblastome 72%, Adenokarzinome 63%, großzellige Neuroendokrine Karzinome 50-60%, Plattenepithelkarzinome 53%, Adenoidzystische Karzinome 25-50%, kleinzellige neuroendokrine Karzinome 35%, SNUC und sonstige

neuartigen Histologien 35%. Melanome, Sarkome und Lymphome wurden nicht berücksichtigt (Thariat et al., 2020). Suarez et al. kam in seinem Kollektiv mit 100 Patienten auf folgende 5-Jahres Überlebensraten: Ästhesioneuroblastome 71%, Plattenepithelkarzinome 65%, Adenokarzinome 31%, SNUC 17% und maligne Melanome 0% (Suarez et al., 2004). Turner et al. fand für Ästhesioneuroblastome, Adenoidzystische- und Adenokarzinome 5-JÜR von 60-70%. Plattenepithelkarzinome kamen auf 53%. SNUC und maligne Melanome bildeten mit einer 5-JÜR von 30-35% die Gruppe mit der schlechtesten Prognose (Turner & Reh, 2012). Ziemlich einig scheint sich die Literatur bezüglich der schlechten Prognose von malignen Melanomen und SNUC und der sehr guten Prognose von Ästhesioneuroblastomen zu sein. Deutlich eingeschränkt wird die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie durch die sehr ungleichmäßigen Gruppengrößen der verschiedenen Histopathologien. Die Gruppe der Lymphome, invertierten Papillome, SNUC, adenoidzystischen Karzinome oder „Sonstige“ bestehen jeweils aus nur 5-10 Personen. Dies schränkt auch die Aussagekraft einiger anderer Studien ein.

Schon bei dem Vergleich dieser wenigen Studien fällt auf, dass die unterschiedlichen Histopathologien einen solchen sehr schwer machen. Verschiedene Häufigkeiten, mit teilweise sehr seltenen Exemplaren und unterschiedliche Aggressivitätsstufen lassen keinen objektiven Vergleich zu. Auch Waldron und Witterick berichteten, dass das histologische Verhalten der bekannten Histopathologien so unterschiedlich sei, dass sie bei Angaben bezüglich des Outcomes nicht wirklich zusammengefasst werden können (Waldron & Witterick, 2003).

4.2 Überleben je nach Therapieform

Eine adäquate Behandlung von bösartigen Neubildungen der Nasen- und Nasennebenhöhlen stellt interdisziplinär eine Herausforderung dar. Aufgrund der meist erst sehr späten Diagnose befinden sich die Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits in einem weit fortgeschrittenen Tumorstadium. Dies führt dazu, dass kurative Therapieansätze eine ausgedehnte Resektion erfordern und ein R0-Zustand aus anatomischen Gründen häufig trotzdem nicht erreicht werden kann. Nicht selten werden auch adjuvante Maßnahmen hinzugezogen, die ihrerseits mit Komplikationen einhergehen (Youlden et al., 2013). Als Goldstandard der chirurgischen Resektion von sinusalen Malignomen gilt aktuell der offen-kraniofaziale Zugangsweg. Rawal et al. kam nach der Auswertung vieler Studien in seiner Meta-Analyse auf das

Ergebnis, dass die Verwendung der transnasalen Endoskopie vergleichbare, teilweise sogar bessere Ergebnisse bezüglich des Outcomes lieferte. Auf einen direkten Vergleich der beiden OP-Techniken wurde allerdings auf Grund von mangelnder Datenlage verzichtet (Rawal et al., 2016). In dieser Studie wurde unter anderem genau diese Fragestellung an einem großen Patientenkollektiv mit langem Beobachtungszeitraum untersucht. Die Ergebnisse des Langzeit-Outcomes für das Gesamtüberleben zeigten eine signifikante Überlegenheit der endoskopischen Tumorresektion gegenüber der offen-kraniofazialen. Die 5-JÜR und 10-JÜR nach endoskopischer Resektion lagen bei 78,7% bzw. 72,3% und nach offen-kraniofazialer bei 61,7% bzw. 41,8%. Für diesen Teil der Studie wurde das Patientenkollektiv ohne Lymphome, invertierte Papillome und Fernmetastasen verwendet. Wenn nicht anderweitig gekennzeichnet, gelten die folgenden Zahlen dieses Abschnitts stets für dieses etwas weiter eingeschränkte Kollektiv. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieses Kollektivs bezüglich des angewandten Operationszugangs sollte außerdem beachtet werden, dass die Auswahl des Zugangsweges multifaktoriell beeinflusst wird. Bezogen auf das T-Stadium, gab es bei T1 und T2 eine klare Tendenz zur endoskopischen Methode. Ab dem Stadium T3 wechselte die präferierte Operationstechnik auf offen (s. Abb. 11).

Anhand der Chi-Quadrat Korrelation ($X^2 = 37.622$, $p < 0.001$) konnte gezeigt werden, dass das T-Stadium die Auswahl des operativen Zugangs signifikant beeinflusste. Um diesen Einflussfaktor außer Kraft zu setzen, wurde der Vergleich nach T-Stadien stratifiziert. Die T1- und T2-Stadien wurden in eine low-stage Gruppe zusammengefasst und der intermediären (T3) und high-stage Gruppe (T4) gegenübergestellt. In der low-stage und der high-stage Gruppe konnte nun kein signifikanter Unterschied mehr zwischen dem endoskopischen und dem offenen Zugang festgestellt werden. Ein unerwartet signifikantes Ergebnis ergab die Gruppe der als T3 kategorisierten Patienten ($n = 23$; $p = 0.042$). Das mittlere Überleben nach endoskopischer Resektion betrug 126 Monate, nach offener nur 80 Monate. Die 5-JÜR lag bei 91,7% vs. 56,3%. Bei den als T3 definierten Tumoren handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe, und auch hier mögen Tumoren mit vermeintlich begrenzterer (und demzufolge prognostisch günstigerer) Ausdehnung tendenziell eher endoskopisch und ausgedehntere T3-Tumoren eher offen operiert worden sein. Als mittleres T-Stadium kann es ziemlich beträchtliche Ausmaße annehmen und je nach Lymphknoten Befall auch bis zu einem UICC-Stadium 4(a/b) führen. Higgins et al. verglich die beiden Zugangswege mit Daten von 226 Patienten für low-stage Tumore und kam auf 5-Jahres Überlebensraten von 87,4% für die endoskopische und 76,8% für die offene Technik (Higgins et al., 2011). Die Zahlen für die

T1- und T2-kategorisierten Tumoren in dieser Studie lagen bei 91,7% für die endoskopische und 81,2% für die offene Resektion.

Bei den weiter fortgeschrittenen Tumorstadien mit ausgedehnteren Befunden wurde in diesem Patientenkollektiv häufiger zur offenen Resektion, dem aktuellen Goldstandard, tendiert (s. Abb.11). Nur 33% der T4-kategorisierten Patienten wurden endoskopisch operiert. Eine Beteiligung der Dura minderte den Anteil der endoskopisch resezierten auf 35%, die Infiltration des Zerebrums sogar auf 17%. Bei Beteiligung der Orbita musste für den Vergleich weiter eingeschränkt werden. Die Infiltration des orbitalen Fettgewebes zog die Indikation zur offen-kraniofazialen Operation nach sich, während die reine Beteiligung des Knochens den endoskopischen Ansatz nicht ausschloss. Somit wurden die n= 27 Patienten mit Infiltration des orbitalen Fettkörpers in dem Vergleich der OP-Techniken nicht berücksichtigt. Bei den Patienten mit rein ossärer Orbita-Beteiligung konnte mit 114 zu 67 Monaten mittleren Gesamtüberlebens eine eindeutige, vorteilhafte Tendenz in Richtung der endoskopischen Technik gesehen werden. Dieses Ergebnis war nicht signifikant, ebenso wie der Vergleich von Patienten mit endokraniellem Befall. In der multivariaten Analyse hatte die Infiltration des orbitalen Fettkörpers einen signifikant negativen Einfluss auf das OS und DSS (HR 4,105, p= 0.018 und HR 8,925, p= 0.008). Die Cox-Regression des DSS zeigte außerdem bei Beteiligung der Dura oder des Cerebrums einen protektiven Einfluss, was primär unsinnig klingt. Dies könnte unter anderem mit der ungleichen Verteilung der OP-Techniken in dieser Gruppe, sowie mit der hohen Zahl an zensierten Fällen zusammenhängen.

Wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, spielt die Histopathologie sowohl bei der Auswahl der Therapie als auch beim Outcome eine große Rolle. Die große Vielfalt der histologischen Typen in diesem Bereich machen das Erstellen allgemein geltender Therapieempfehlungen problematisch. Gewisse Histologien sind mit deutlich schlechteren Prognosen behaftet, welches einen wichtigen Einflussfaktor für viele Studien darstellt. Besonders betroffen sind die, die sich mit dem Überleben nach Therapie von sinunasalen Tumoren befassen (Suarez et al., 2008). Für die Auswahl des Therapieschemas spielt die Histologie des Karzinoms eine wichtige Rolle. So sind je nach Phänotyp zum Beispiel auch bestimmte (neo-)adjuvante Radio-(Chemo)-Therapien, Induktionstherapien oder „targeted therapies“ bei molekulargenetisch aufgearbeiteten Tumoren sinnvoll (López et al., 2017).

Der Resektionsstatus ist als einer der wichtigsten Faktoren für das Überleben zu nennen. Auch in dieser Studie geht der mikroskopisch, sowie makroskopisch tumorfreie

Resektionsrand mit einem signifikant besseren Outcome einher. Das mittlere Überleben sinkt von 142 (R0) über 94 (R1) zu 51 (R2) Monaten, das DSS ergab sogar nur 18 Monate mittleres Überleben für R2 kategorisierte Patienten. Die 5-JÜR für R0 ergab 76,1%, für R1 60,8% und für R2 42,4%. Patel et al. beschreibt in seiner Studie sogar einen Abfall der 5-JÜR von 65% bei R0-Status auf 32% mit positivem R-Status (S. G. Patel et al., 2003). Gerade dies scheint jedoch aufgrund der komplexen Anatomie schwierig zu sein. In einer größeren Studie lag die Rate von positiven Schnitträndern bei kraniofazialen Resektionen bei immerhin 30% (Ganly et al., 2005).

In der vorhandenen Literatur zu sinunasalen Malignomen wird der Resektionsstatus mehrheitlich als der wichtigste unabhängige Prädiktor für OS und DSS angegeben. Ein positiver Schnittrand wurde in vielen Studien als die einflussreichste Variable hinsichtlich der Prognose definiert. Zusätzlich als sehr häufig signifikant werden im Rahmen der prognostischen Aussagekraft die Histologie und die zerebrale Beteiligung genannt. (Ganly et al., 2005; Lund et al., 2010; S. G. Patel et al., 2003; Suarez et al., 2004). Außerdem hatten in einigen Studien die Beteiligung der Dura, der Orbita oder der Fossa retromaxillaris einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben. Weitere mögliche Einflussfaktoren, die häufiger diskutiert werden sind die Tumorgröße, Beteiligung des Sinus sphenoidalis, limitierte Infiltration von Dura und Hirngewebe, die Unterscheidung zwischen anteriorer oder posteriorer orbitaler Beteiligung, Alter und Geschlecht (Lund et al., 2010). Im Großen und Ganzen gleicht sich dies mit den Ergebnissen der in dieser Arbeit vorgestellten Studie. In der univariaten Analyse wurden folgende Variablen herausgefiltert, die das Outcome signifikant negativ beeinflussten: Alter von 60 Jahren und darüber, eine T4-Klassifikation, positiver N- oder M-Status, orbitale oder intrazerebrale Infiltration, der offen-kraniofaziale Zugangsweg und der R2-Status. Außerdem zu einem signifikant schlechteren Outcome führten eine intraoperative Eröffnung des Duraraums, eine Duraplastik und eine adjuvante Therapie. Für die multivariate Analyse wurde letztere sowie die Einteilung nach TNM nicht berücksichtigt, da sie nicht einheitlich für alle Entitäten anzuwenden ist. Die Cox-Regression des DSS im Kollektiv ohne invertierte Papillome, Lymphome und Patienten mit positivem Metastasenstatus ergab einen signifikant negativen Einfluss bei Infiltration des orbitalen Fettkörpers ($p= 0.008$) und des R2-Status ($p= 0.008$).

Darüber, ob eine adjuvante Therapie das Outcome verbessert, konnte in dieser Studie keine Aussage gemacht werden. In der univariaten Analyse zeigten sowohl die reine Radio- als auch die Radiochemo- oder Chemotherapie sogar einen signifikant negativen Einfluss auf das

Gesamtüberleben. Bei der Interpretation zu beachten ist hier, dass die Mehrheit der Patienten, die einer adjuvanten Therapie bedurften, bereits an weit fortgeschrittenen Tumoren litt. Im Gesamtkollektiv dieser Studie erhielten 28,2% der T1- und T2-, 74% der T3- und 83% der T4-kategorisierten eine adjuvante Therapie, sowie 89,5% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen und 83,3% der Patienten mit Fernmetastasen. Nur in der Gruppe der Patienten mit einem T4-kategorisierten Tumor konnte eine Verbesserung im OS gesehen werden, allerdings ohne statistische Signifikanz. Das mittlere Gesamtüberleben nach Radiatio lag bei 103 Monaten und nach Radiochemo- oder Chemotherapie bei 76 Monaten. Ohne Adjuvanz zeigte das OS 195 Monate mittleren Überlebens. Die Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens durch eine Bestrahlung wurde in der vorhandenen Literatur mit 5 bis 50% angegeben. Die Radiosensitivität hängt stark von der Histologie und der Wachstumsrate des Tumors ab. Eine Radiochemotherapie scheint das Überleben bei bestimmten Indikationen zu verbessern. In der Literatur wird eine Verbesserung um 4% angegeben (Lund et al., 2010). Robbins et al. fand in seiner Studie mit 11160 eingeschlossenen Fällen aus der NCDB ein signifikant besseres Outcome nach multimodaler Therapie. Eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie, sowie eine neoadjuvante Bestrahlung verbesserten hier das Überleben. Letztere durch das häufigere Erreichen eines R0-Status (Robin et al., 2017).

Es existieren bisher keine prospektiven randomisierten Studien zu dem Vergleich zwischen dem offen-kraniofazialen und transnasal-endoskopischen Zugang. Hanna et al. kommt in seiner retrospektiven Studie von 120 Patienten zu dem Entschluss, dass die endoskopische Resektion von ausgewählten Tumoren mit angepasster adjuvanter Therapie zu guten onkologischen Ergebnissen führt. Zwei Drittel der endoskopisch operierten Patienten hatten einen low-stage Tumor und 95% der offen operierten wurden als T3 oder T4 Stadium kategorisiert (Hanna et al., 2009). Nicolai et al. kam beim OS und DSS zu signifikanten Ergebnissen für ein besseres 5-Jahres Überleben nach endoskopischer Resektion (Nicolai, Castelnovo, & Bolzoni Villaret, 2011). Higgins et al. kam bei der Rezension von 15 Fallstudien mit 226 Patienten zu dem signifikanten Ergebnis, dass die endoskopische Resektion eine gute Alternative für low-stage Tumore sei (Higgins et al., 2011). Povolotskiy et al. untersuchte 1595 Patienten, Plattenepithelkarzinome ausgenommen, und berichtet ebenfalls von keinem Unterschied bezüglich des Überlebens der beiden Gruppen. Kilic et al. verglich in einer Kohorte von 1483 Fällen mit sinunasalem Plattenepithelkarzinom das Outcome von endoskopisch resezierten (23,8%) mit dem von offen resezierten (76,2%). Es konnte weder ein Unterschied im 5-Jahres-Überleben noch in dem Anteil an positiven Resektionsrändern gesehen werden. Auch in der multivariaten Analyse zeigte die OP-Technik

keinen Einfluss auf das Überleben (Kılıç et al., 2018). Verglichen mit dem Goldstandard scheint auch in dieser Studie die endoskopische Resektion für ausgewählte Tumore ein vergleichbares bzw. verbessertes Ergebnis zu liefern. Zusätzlich zu den guten Ergebnissen im Überleben, geht die endoskopische Tumorsektion laut aktueller Studienlage mit vielen weiteren Vorteilen einher. Die Schäden, die notwendig sind um den Tumor durch einen kraniofazialen Zugang zu erreichen, können durch den transnasalen Zugang häufig minimiert werden. Somit bleibt das faziale Gewebe Großteils unberührt, die knöcherne Anatomie beibehalten und das Gehirn wird geschont. Es kommt zu weniger perioperativen Blutungen, einer verkürzten Hospitalisierungsdauer und verbesserter Darstellung von Tumorrändern (Hanna et al., 2009; Nicolai et al., 2011). Aus diesen Gründen sollte die transnasal-endoskopische Resektion für sinunasale Malignome Schwerpunkt zukünftiger, möglichst prospektiver durchgeführter Studien sein.

Es ist meist ein langer Beobachtungszeitraum notwendig, um genügend Patienten einschließen zu können. In dieser Zeit kann gerade in der Medizin viel passieren. Durch neue Erkenntnisse entstehen neue Empfehlungen, die Erfahrungen im Umgang mit entsprechender Tumorklasse steigen mit der Zeit und der Weg zur Diagnose wird optimiert. Dies alles sind Faktoren, die je nach Studienziel das Ergebnis verfälschen können. In dieser Studie war ein solcher Fall die Etablierung der Endoskopie für sinunasale Malignome. Dies muss bei der Interpretation des Vergleiches dieser Studie beachtet werden. Zu Beginn des sehr langen Beobachtungszeitraumes steckte die erweiterte sinunasale Endoskopie noch in den Kinderschuhen und wurde seitdem stets weiterentwickelt. Die Verwendung musste in diesem Zeitraum erst erlernt werden. Sie gilt als technisch anspruchsvoll und ist mit einer langen Lernkurve für den Chirurgen behaftet. Erst nach dem Sammeln einer ausreichenden Menge an Erfahrung kann sie mit sicherem und gutem Ergebnis durchgeführt werden. (Jegoux et al., 2013). Dies kann unser Ergebnis sowohl positiv als auch negativ beeinflusst haben. Ein Chirurg entscheidet sich eher für die ihm vertraute Variante, sodass die Endoskopie anfangs wenig und im Verlauf vorerst nur für kleinere lokalisierte Befunde mit guter Prognose verwendet wurde. Mit Zunahme der Indikationen und der Popularität der Endoskopie wuchs auch der Anspruch an die Expertise der operativ tätigen HNO-Ärzte für dieses Verfahren. Es musste von den Chirurgen neu erlernt und Erfahrungen mussten erst gesammelt werden. Dadurch könnten die Ergebnisse in diesem Zeitraum negativ beeinflusst worden sein. Dulguerov et al. zeigt in seiner systematischen Übersicht einen stetigen Anstieg der Überlebensdaten seit Beginn der sinunasalen Endoskopie. Im Jahre 1960 lag das OS nach

endoskopischer Therapie bei 28%, 1970 bei 36%, 1980 bei 43% und 1990 bereits bei 51% (Dulguerov et al., 2001).

4.3 Rezidiv-freies Überleben

In diesem Kollektiv erkrankten knapp die Hälfte (48,4%) der Patienten mindestens einmal an einem Rezidiv. Dieser Durchschnittswert konnte sich bei den meisten untersuchten Parametern bestätigen lassen. Deutliche Abweichungen gab es bei den Entitäten: die Patienten mit Adenokarzinom kamen auf 61,8% Rezidive, die mit einem malignen Melanom sogar auf 71,4%. Die Gruppe der Plattenepithelkarzinome blieb mit 39,8% Rezidiv Fällen etwas unter dem Durchschnitt. Patel et al. beschrieb in seinem Kollektiv von 1307 Patienten die Histologie des Primärtumors als einen signifikanten Einflussfaktor für das DFS (S. G. Patel et al., 2003).

Im Vergleich zu den Patienten ohne adjuvante Therapie, gab es nach einer postoperativen Adjuvanz einen leichten Abfall der Anzahl an Rezidiven. Von 54,7% mit Rezidiv ohne Adjuvanz, über 45,9% nach reiner Bestrahlung auf 40% nach Radiochemotherapie. Turri-Zanoni et al. berichtet in seinem Kollektiv von 163 Patienten von einem signifikant längeren DFS nach adjuvanter Therapie. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte nicht bestätigt werden (Turri-Zanoni et al., 2019). In diesem Kollektiv konnte eine signifikante Verlängerung des DFS nur in der T4-Gruppe gesehen werden ($p= 0.007$). Hier verlängerte eine Adjuvanz das DFS von durchschnittlich 19 Monate auf 60-70 Monate. Im Allgemeinen gilt eine postoperative adjuvante Bestrahlung als effektiv und wird bei den meisten sinunasalen Malignomen angewandt. Die Kombination mit einer Chemotherapie wird bei bestimmten Histopathologien und der Infiltration bestimmter Strukturen als vorteilhaft angesehen (Hoppe et al., 2007).

Beim Rezidiv-freien Überleben zeigte nur die Untersuchung nach Resektionsstatus ein signifikantes Ergebnis. Von den $n= 71$ Patienten, von denen der R-Status aufgenommen werden konnte, hatten vor allem die mit einem R2-Status ein deutlich verkürztes mittleres DFS. Die R0-Gruppe kam auf 82 Monate, R1 auf 64 Monate und R2 nur noch auf 17 Monate ($p= 0.001$). Dieses Ergebnis kann in vielen weiteren Studien bestätigt werden. Ganley et al. kommt in seinem Kollektiv von 334 Patienten ebenfalls zu einem signifikanten Ergebnis für ein längeres DFS nach chirurgischer Entfernung mit Tumorfremen Resektionsrändern (Ganly et al., 2005). In dem Patientenkollektiv von Janecka et al. machten nach 40 Monaten 75% der

Rezidiv-freien Patienten, die mit tumorfreien Resektionsrändern aus (Janecka, Sen, Sekhar, & Curtin, 1994). Die Untersuchungen an 1307 Patienten von Patel et al. ergaben ebenfalls einen signifikanten Einfluss des Resektionsstatus auf das DFS. Ein negativer Resektionsrand ergab ein 5-Jahres DFS von 64,1%, war er positiv waren es nur noch 29,6% (S. G. Patel et al., 2003). Die inkomplette Tumorresektion ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Ausbildung eines Rezidivs und des Überlebens (Su et al., 2014).

Die Hazard ratio bezüglich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit eines Rezidivs zeigte keine signifikanten und zum Teil unerwartete Ergebnisse (s. Tabelle 1). So ließe sich eine vermeintlich bessere Überlebenschance bei Rezidiv ableiten. Die Ursache hierfür könnte unter anderem in der Datenqualität liegen. Die Dokumentation eines Rezidivs lässt im Umkehrschluss auch auf eine sorgfältige und regelmäßige Tumornachsorge schließen. Patienten könnten abgewandert sein oder freiwillig auf eine Nachsorge verzichtet haben. Es sind auch Datenlücken in der angefertigten Excel-Tabelle durch das veraltete System der Klinik denkbar.

4.4 Bedeutung der Ergebnisse für zukünftige Studien

Diese Studie ist ein wichtiger Beitrag zu der vorhandenen, aber spärlichen Datenlage. Die Seltenheit dieses Tumors erschwert die Durchführung solcher Untersuchungen und erfordert viel Zeit, einerseits, um eine ausreichende Anzahl an Patienten zu generieren und andererseits, um ein aussagekräftiges Follow-up durchzuführen.

Es sind weitere Studien notwendig, vorzugsweise mit hohen Patientenzahlen und einem langen Beobachtungszeitraum. Wünschenswert wären auch prognostische Studien, diese sind allerdings kaum realisierbar. Zukünftige Studien sollten sich außerdem auf vergleichbare Histopathologien beschränken. Durch die zunehmende Etablierung der endoskopischen Herangehensweise bei bösartigen Neubildungen der Nase- und Nasennebenhöhlen, sollten auch diesbezüglich prospektive Studien durchgeführt werden. Insbesondere die Infiltration der Orbita ist unzureichend standardisiert und unterteilt und es gibt große zentrumsspezifische Unterschiede in der Behandlungswahl. Multizentrische Studien zu spezifischen Fragestellungen und exakt definierten Einschlusskriterien wären notwendig, um eine ausreichende Fallzahl zu realisieren und valide Ergebnisse zu erzielen und somit zur Erarbeitung von Therapiekonzepten dieser seltenen Tumorklasse beizutragen.

4.5 Schwächen der Studie

In der Gesamtauswertung wurden die Fälle mit Fernmetastasierung und Lymphome nicht exkludiert. Somit sind nicht ausschließlich kurative Therapieansätze in der Auswertung berücksichtigt worden. Operationen aus funktionellen Gründen oder zum Tumordebulking wurden dadurch zu einer geringen Anzahl ebenfalls eingeschlossen, obwohl diese zu den Ausschlusskriterien der Studie zählen. Die bevorzugte Therapie von Lymphomen ist nicht die chirurgische, sondern Bestrahlung und Chemotherapie. Die sechs eingeschlossenen Fälle wurden also nicht primär kurativ reseziert, sondern eher zusätzlich zur eigentlichen Therapie.

Durch die große histologische Vielfalt dieser Tumorklasse und deren unterschiedlichen Verhalten, ist ein Vergleich untereinander nicht wirklich sinnvoll. Dazu kommt, dass einige Entitäten nur sehr selten vorkommen und dadurch nur einen kleinen Teil des Patientenkollektivs repräsentieren. Somit lassen sich keine qualifizierten Aussagen, vor allem über die kleinen Gruppen machen, da sie in der Gesamtauswertung nicht viel Einfluss haben.

Der exakte Ort der Tumorentstehung scheint ebenfalls einen Einfluss auf das Überleben zu haben. Die primäre Tumorlokalisation „Nase“ hat eine deutlich bessere Prognose als die Nasennebenhöhlen. Diese sollte also eventuell separat betrachtet werden, um das Ergebnis für die Nasennebenhöhlen nicht positiver zu machen als es eigentlich ist.

Auch die exakte Lokalisation der Tumordinfiltration innerhalb der Orbita kann noch weiter unterteilt werden als es in dieser Studie getan wurde. Starke Unterschiede im Überleben sind dazu beschrieben worden. Gleiches gilt für intrakranielle Strukturen. In dieser Studie wurde nur zwischen knöcherner Orbitabegrenzung und orbitalem Fettkörper, bzw. Dura und Gehirn unterschieden.

Der R-Status war in diesem Patientenkollektiv nur für n=71 Patienten vorhanden. Er zählt jedoch zu einem der wichtigsten und entscheidenden Faktoren bezüglich Überlebens. Außerdem nicht berücksichtigt wurde das histologische Grading, das Tumor-Staging und Therapieformen wie neoadjuvante Radiotherapie mit anschließender Resektion oder Tumordebulking mit anschließend adjuvanter Therapie.

Die Berechnungen für Rezidive ergaben kaum signifikante und zum Teil etwas widersprüchliche Ergebnisse. Dies könnte an der Datenqualität liegen. Es sind Datenlücken in der angefertigten Excel-Tabelle durch das veraltete System der Klinik denkbar.

5 Literaturverzeichnis

- Ahuja, A. T., Evans, R. M., King, A. D., & van Hasselt, C. A. (2003). *Imaging of Head and Neck Cancer*: Greenwich Medical Media.
- Alsaied, A. S. (2017). Paranasal Sinus Anatomy: What the Surgeon Needs to Know. In B. S. Gendeh (Ed.), *Paranasal Sinuses*. doi:10.5772/intechopen.69089
- American Joint Committee on Cancer. (2010). *AJCC Cancer Staging Manual Seventh Edition*. In S. B. B. Edge, David R.; Compton, Carolyn C.; Fritz, April G.; Greene, Frederick L.; Trotti, Andy (Ed.), (Vol. 7, pp. 69-78). Retrieved from <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>
- Ansa, B., Goodman, M., Ward, K., Kono, S. A., Owonikoko, T. K., Higgins, K., . . . Saba, N. F. (2013). Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1973 to 2009. *Cancer*, 119(14), 2602-2610. doi:10.1002/cncr.28108
- Arens, C. (2016). Sinunasale Tumoren. [Sinunasal Tumors]. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 95(04), 270-291. doi:10.1055/s-0041-109380
- Aumüller, G. A., Gabriela; Doll, Andreas; Engele, Jürgen; Kirsch, Joachim; Mense, Siegfried; Reißig, Dieter; Salvetter, Jürgen; Schmidt, Wolfgang; Schmitz, Frank; Schulte, Erik; Spanel-Borowski, Katharina; Wollf, Werner; Wurzinger, Laurenz J.; Zilch, Hans-Gerhard. (2007). Nase und Nasennebenhöhlen. In G. Aumüller (Ed.), *Duale Reihe Anatomie* (pp. 1043-1049). Deutschland: Georg Thieme Verlag.
- Bell, D., Hanna, E. Y., Weber, R. S., DeMonte, F., Triantafyllou, A., Lewis, J. S., Jr., . . . Ferlito, A. (2016). Neuroendocrine neoplasms of the sinonasal region. *Head Neck*, 38 Suppl 1, E2259-2266. doi:10.1002/hed.24152
- Bernier, J. (2016). *Head and Neck Cancer* (J. Bernier Ed. 2 ed.). Switzerland: Springer International Publishing.
- Betz, C. S., & Auberger, T. (2014). Kopf-Hals-Malignome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. In G. Mast (Ed.), (5 ed., Vol. 5, pp. 260-274): W. Zuckschwerdt Verlag.
- Boenninghaus, H.-G., & Lenarz, T. (2007). *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* (Vol. 13). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Bossi, P., Saba, N. F., Vermorken, J. B., Strojan, P., Pala, L., de Bree, R., . . . Ferlito, A. (2015). The role of systemic therapy in the management of sinonasal cancer: A critical review. *Cancer Treat Rev*, 41(10), 836-843. doi:10.1016/j.ctrv.2015.07.004
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). *TNM Classification of Malignant Tumours*: Wiley.
- Cancer incidence in Five Continents, Vol. X*. (2013). [164] [PDF]. In D. B. Forman, F; Brewster, DH; Gombe Mbalawa, C; Kohler B; Pineros, M; Steliarovas-Foucher, E; Swaminathan, R; Ferlay, J; (Ed.), (pp. 1-1252). Retrieved from <http://ci5.iarc.fr>
- Castelnuovo, P., Lambertoni, A., Sileo, G., Valentini, M., Karligkiotis, A., Battaglia, P., & Turri-Zanoni, M. (2021). Critical review of multidisciplinary approaches for managing sinonasal tumors with orbital involvement. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 41(Suppl. 1), S76-s89. doi:10.14639/0392-100X-suppl.1-41-2021-08
- Castelnuovo, P., & Turri-Zanoni, M. (2020). Adenoid Cystic Carcinoma. *Adv Otorhinolaryngol*, 84, 197-209. doi:10.1159/000457939
- Chambers, K. J., Lehmann, A. E., Remenschneider, A., Dedmon, M., Meier, J., Gray, S. T., & Lin, D. T. (2015). Incidence and survival patterns of sinonasal undifferentiated

- carcinoma in the United States. *J Neurol Surg B Skull Base*, 76(2), 94-100. doi:10.1055/s-0034-1390016
- Chandler, J. R., Guillamondegui, O. M., Sisson, G. A., Strong, E. W., & Baker, H. W. (1976). Clinical staging of cancer of the head and neck: a new "new" system. *Am J Surg*, 132(4), 525-528. doi:10.1016/0002-9610(76)90332-9
- Cuevas, M., & Zahnert, T. (2015). Chronische Rhinosinusitis. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 94, 395-417.
- Davis, C. J. (1992). A history of endoscopic surgery. *Surg Laparosc Endosc*, 2(1), 16-23.
- Dirix, P., Vanstraelen, B., Jorissen, M., Vander Poorten, V., & Nuyts, S. (2010). Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78(4), 998-1004. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.067
- Doglietto, F., Prevedello, D. M., Jane, J. A., Jr., Han, J., & Laws, E. R., Jr. (2005). Brief history of endoscopic transsphenoidal surgery--from Philipp Bozzini to the First World Congress of Endoscopic Skull Base Surgery. *Neurosurg Focus*, 19(6), E3.
- Dulguerov, P., & Calcaterra, T. (1992). Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope*, 102(8), 843-849. doi:10.1288/00005537-199208000-00001
- Dulguerov, P., Jacobsen, M. S., Allal, A. S., Lehmann, W., & Calcaterra, T. (2001). Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer*, 92(12), 3012-3029. doi:10.1002/1097-0142(20011215)92:12<3012::aid-cnrc10131>3.0.co;2-e
- Duprez, F., Madani, I., Morbee, L., Bonte, K., Deron, P., Domjan, V., . . . De Neve, W. (2012). IMRT for sinonasal tumors minimizes severe late ocular toxicity and preserves disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(1), 252-259. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.06.1977
- Dutta, R., Dubal, P. M., Svider, P. F., Liu, J. K., Baredes, S., & Eloy, J. A. (2015). Sinonasal malignancies: A population-based analysis of site-specific incidence and survival. *Laryngoscope*, 125(11), 2491-2497. doi:10.1002/lary.25465
- Ferrari, M., Orlandi, E., & Bossi, P. (2021). Sinonasal cancers treatments: state of the art. *Curr Opin Oncol*, 33(3), 196-205. doi:10.1097/cco.0000000000000726
- Franchi, A., Miligi, L., Palomba, A., Giovannetti, L., & Santucci, M. (2011). Sinonasal carcinomas: recent advances in molecular and phenotypic characterization and their clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol*, 79(3), 265-277. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.08.002
- Ganly, I., Patel, S. G., Singh, B., Kraus, D. H., Bridger, P. G., Cantu, G., . . . Shah, J. P. (2005). Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: Report of an International Collaborative Study. *Head Neck*, 27(7), 575-584. doi:10.1002/hed.20165
- Gershwin, M. E., & Incaudo, G. (2012). *Diseases of the Sinuses: A Comprehensive Textbook of Diagnosis and Treatment*: Humana Press.
- Hagemann, J., Roesner, J., Helling, S., Jacobi, C., Doescher, J., Engelbarts, M., . . . Betz, C. S. (2019). Long-term Outcome for Open and Endoscopically Resected Sinonasal Tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 160(5), 862-869. doi:10.1177/0194599818815881
- Hanna, E., DeMonte, F., Ibrahim, S., Roberts, D., Levine, N., & Kupferman, M. (2009). Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 135(12), 1219-1224. doi:10.1001/archoto.2009.173
- Heinzerling, L., de Toni, E., Schett, G., Hundorfean, G., & Zimmer, L. (2019). Checkpoint-Inhibitoren. *Dtsch Arztebl International*, 116(8), 119-126. Retrieved from <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=205623>
- Higgins, T. S., Thorp, B., Rawlings, B. A., & Han, J. K. (2011). Outcome results of endoscopic vs craniofacial resection of sinonasal malignancies: a systematic review

- and pooled-data analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 1(4), 255-261. doi:10.1002/alr.20051
- Hoffmann, T. K., Scheithauer, M., Koenig, R., & Schuler, P. J. (2014). [Anterior skull base defects - algorithm for reconstruction]. *Laryngorhinootologie*, 93(11), 768-777. doi:10.1055/s-0034-1389978
- Hong, W. K., Research, A. A. f. C., Hait, W., Kufe, D. W., & Pollock, R. E. (2010). *Holland-Frei Cancer Medicine 8*: People's Medical Publishing House.
- Hoppe, B. S., Stegman, L. D., Zelefsky, M. J., Rosenzweig, K. E., Wolden, S. L., Patel, S. G., . . . Lee, N. Y. (2007). Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting--the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67(3), 691-702. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.023
- Howard, D. J., Lund, V. J., & Wei, W. I. (2006). Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: a 25-year experience. *Head Neck*, 28(10), 867-873. doi:10.1002/hed.20432
- International Agency for Research on Cancer. (2005). Tumours of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. In L. E. Barnes, JW; Reichart, P; Sidransky, D (Ed.), *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* (pp. 9-80).
- Janecka, I. P., Sen, C., Sekhar, L., & Curtin, H. (1994). Treatment of paranasal sinus cancer with cranial base surgery: results. *Laryngoscope*, 104(5 Pt 1), 553-555. doi:10.1002/lary.5541040508
- Jankowski, R., Nguyen, D. T., Poussel, M., Chenuel, B., Gallet, P., & Rumeau, C. (2016). Sinusology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 133(4), 263-268. doi:10.1016/j.anorl.2016.05.011
- Jegoux, F., Metreau, A., Louvel, G., & Bedfert, C. (2013). Paranasal sinus cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 130(6), 327-335. doi:10.1016/j.anorl.2012.07.007
- Kılıç, S., Kılıç, S. S., Baredes, S., Chan Woo Park, R., Mahmoud, O., Suh, J. D., . . . Eloy, J. A. (2018). Comparison of endoscopic and open resection of sinonasal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis of 652 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*, 8(3), 421-434. doi:10.1002/alr.22040
- Kim, J. K., Leeman, J. E., Riaz, N., McBride, S., Tsai, C. J., & Lee, N. Y. (2018). Proton Therapy for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 19(6), 28. doi:10.1007/s11864-018-0546-9
- Kühnel, T., & Hosemann, W. G. (2017). Komplexe kraniofaziale Tumorchirurgie. In J. Strutz & W. J. Mann (Eds.), *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie* (3., unveränderte Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Kuijpers, J. H., Louwman, M. W., Peters, R., Janssens, G. O., Burdorf, A. L., & Coebergh, J. W. (2012). Trends in sinonasal cancer in The Netherlands: more squamous cell cancer, less adenocarcinoma. A population-based study 1973-2009. *Eur J Cancer*, 48(15), 2369-2374. doi:10.1016/j.ejca.2012.05.003
- Kutner, R., Weinrich, M., Nitze, M., Schultze-Seemann, F., & Jahr, R. (2013). *Lehrbuch der Kystoskopie: Ihre Technik und klinische Bedeutung*: Springer Berlin Heidelberg.
- Le, Q. T., Fu, K. K., Kaplan, M., Terris, D. J., Fee, W. E., & Goffinet, D. R. (1999). Treatment of maxillary sinus carcinoma: a comparison of the 1997 and 1977 American Joint Committee on cancer staging systems. *Cancer*, 86(9), 1700-1711.
- Lewis, J. S., Jr. (2016). Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: A Review with Emphasis on Emerging Histologic Subtypes and the Role of Human Papillomavirus. *Head Neck Pathol*, 10(1), 60-67. doi:10.1007/s12105-016-0692-y
- López, F., Lund, V. J., Suárez, C., Snyderman, C. H., Saba, N. F., Robbins, K. T., . . . Ferlito, A. (2017). The Impact of Histologic Phenotype in the Treatment of Sinonasal Cancer. *Advances in Therapy*, 34(10), 2181-2198. doi:10.1007/s12325-017-0605-9

- Lund, V. J., Stammberger, H., Nicolai, P., Castelnuovo, P., Beal, T., Beham, A., . . . Zanation, A. (2010). European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl*, 22, 1-143.
- Mendenhall, W. M., Amdur, R. J., Morris, C. G., Kirwan, J., Malyapa, R. S., Vaysberg, M., . . . Mendenhall, N. P. (2009). Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Laryngoscope*, 119(5), 899-906. doi:10.1002/lary.20196
- Mody, M. D., & Saba, N. F. (2020). Multimodal Therapy for Sinonasal Malignancies: Updates and Review of Current Treatment. *Curr Treat Options Oncol*, 21(1), 4. doi:10.1007/s11864-019-0696-4
- Moya-Plana, A., Bresson, D., Temam, S., Kolb, F., Janot, F., & Herman, P. (2016). Development of minimally invasive surgery for sinonasal malignancy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 133(6), 405-411. doi:10.1016/j.anorl.2016.06.001
- Nicolai, P., Battaglia, P., Bignami, M., Bolzoni Villaret, A., Delù, G., Khrais, T., . . . Castelnuovo, P. (2008). Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. *Am J Rhinol*, 22(3), 308-316. doi:10.2500/ajr.2008.22.3170
- Nicolai, P., Castelnuovo, P., & Bolzoni Villaret, A. (2011). Endoscopic resection of sinonasal malignancies. *Curr Oncol Rep*, 13(2), 138-144. doi:10.1007/s11912-011-0151-6
- Ock, C. Y., Keam, B., Kim, T. M., Han, D. H., Won, T. B., Lee, S. H., . . . Heo, D. S. (2016). Induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma of the paranasal sinus and nasal cavity: a role in organ preservation. *Korean J Intern Med*, 31(3), 570-578. doi:10.3904/kjim.2015.020
- Patel, N. N., Maina, I. W., Kuan, E. C., Triantafyllou, V., Trope, M. A., Carey, R. M., . . . Brant, J. A. (2020). Adenocarcinoma of the Sinonasal Tract: A Review of the National Cancer Database. *J Neurol Surg B Skull Base*, 81(6), 701-708. doi:10.1055/s-0039-1696707
- Patel, S. G., Singh, B., Polluri, A., Bridger, P. G., Cantu, G., Cheesman, A. D., . . . Shah, J. P. (2003). Craniofacial surgery for malignant skull base tumors. *Cancer*, 98(6), 1179-1187. doi:10.1002/cncr.11630
- Peng, K. A., Kita, A. E., Suh, J. D., Bhuta, S. M., & Wang, M. B. (2014). Sinonasal lymphoma: case series and review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol*, 4(8), 670-674. doi:10.1002/alr.21337
- Pontes, F. S. C., de Souza, L. L., de Abreu, M. C., Fernandes, L. A., Rodrigues, A. L. M., do Nascimento, D. M., . . . Pontes, H. A. R. (2019). Sinonasal melanoma: a systematic review of the prognostic factors. *Int J Oral Maxillofac Surg*. doi:10.1016/j.ijom.2019.11.001
- Povolotskiy, R., Farber, N. I., Bavier, R. D., Cerasiello, S. Y., Eloy, J. A., & Hsueh, W. D. (2020). Endoscopic Versus Open Resection of Non-Squamous Cell Carcinoma Sinonasal Malignancies. *Laryngoscope*, 130(8), 1872-1876. doi:10.1002/lary.28270
- Probst, R. G., Gerhard; Iro, Heinrich. (2008). Nase, Nasennebenhöhlen und Gesicht. In G. Grevers (Ed.), *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* (Vol. 3, pp. 4).
- Rajendran, B. (2020). Surgical outcomes of endoscopic versus open resection for the management of sinonasal malignancies. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 46(6), 373-378. doi:10.5125/jkaoms.2020.46.6.373
- Ramai, D., Zakhia, K., Etienne, D., & Reddy, M. (2018). Philipp Bozzini (1773-1809): The earliest description of endoscopy. *J Med Biogr*, 26(2), 137-141. doi:10.1177/0967772018755587
- Rathert, P., Lutze, W., & Goddwin, W. E. (1974). Philipp Bozzini (1773-1809) and the Lichtleiter. *Urology*, 3(1), 113-118. doi:10.1016/s0090-4295(74)80079-8
- Rawal, R. B., Farzal, Z., Federspiel, J. J., Sreenath, S. B., Thorp, B. D., & Zanation, A. M. (2016). Endoscopic Resection of Sinonasal Malignancy: A Systematic Review and

- Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 155(3), 376-386. doi:10.1177/0194599816646968
- Regauer, S., Anderhuber, W., Richtig, E., Schachenreiter, J., Ott, A., & Beham, A. (1998). Primary mucosal melanomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological analysis of 14 cases. *Apmis*, 106(3), 403-410. doi:10.1111/j.1699-0463.1998.tb01364.x
- Reiß, M. (2009). *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*: Springer.
- Reyes, C., Mason, E., Solares, C. A., Bush, C., & Carrau, R. (2015). To preserve or not to preserve the orbit in paranasal sinus neoplasms: a meta-analysis. *J Neurol Surg B Skull Base*, 76(2), 122-128. doi:10.1055/s-0034-1390403
- Robbins, K. T., Ferlito, A., Silver, C. E., Takes, R. P., Strojan, P., Snyderman, C. H., . . . Suarez, C. (2011). Contemporary management of sinonasal cancer. *Head Neck*, 33(9), 1352-1365. doi:10.1002/hed.21515
- Robin, T. P., Jones, B. L., Gordon, O. M., Phan, A., Abbott, D., McDermott, J. D., . . . Karam, S. D. (2017). A comprehensive comparative analysis of treatment modalities for sinonasal malignancies. *Cancer*, 123(16), 3040-3049. doi:10.1002/cncr.30686
- Rytkönen, A. E., Hirvikoski, P. P., & Salo, T. A. (2011). Lymphoepithelial carcinoma: two case reports and a systematic review of oral and sinonasal cases. *Head Neck Pathol*, 5(4), 327-334. doi:10.1007/s12105-011-0278-7
- Safi, A. F., Behn, L., Rothamel, D., Guntinas-Lichius, O., Beutner, D., Nickenig, H. J., . . . Kreppel, M. (2017). Therapy of sinonasal malignancies invading the orbit-orbital exenteration versus preservation of the orbit plus radiotherapy. *J Craniomaxillofac Surg*, 45(2), 258-261. doi:10.1016/j.jcms.2016.11.013
- Schünke, M. S., Erika; Schumacher, Udo. (2012). *Prometheus Lernatlas der Anatomie* (3 ed. Vol. 3). Deutschland: Georg Thieme Verlag.
- Stavrakas, M., Nixon, I., Andi, K., Oakley, R., Jeannon, J. P., Lyons, A., . . . Simo, R. (2016). Head and neck sarcomas: clinical and histopathological presentation, treatment modalities, and outcomes. *J Laryngol Otol*, 130(9), 850-859. doi:10.1017/s0022215116008604
- Su, S. Y., Kupferman, M. E., DeMonte, F., Levine, N. B., Raza, S. M., & Hanna, E. Y. J. C. O. R. (2014). Endoscopic Resection of Sinonasal Cancers. 16(2), 369. doi:10.1007/s11912-013-0369-6
- Suarez, C., Ferlito, A., Lund, V. J., Silver, C. E., Fagan, J. J., Rodrigo, J. P., . . . Rinaldo, A. (2008). Management of the orbit in malignant sinonasal tumors. *Head Neck*, 30(2), 242-250. doi:10.1002/hed.20736
- Suarez, C., Llorente, J. L., Fernandez De Leon, R., Maseda, E., & Lopez, A. (2004). Prognostic factors in sinonasal tumors involving the anterior skull base. *Head Neck*, 26(2), 136-144. doi:10.1002/hed.10358
- Thariat, J., Moya Plana, A., Vérillaud, B., Vergez, S., Régis-Ferrand, F., Digue, L., . . . membres, R. (2020). [Diagnosis, prognosis and treatment of sinonasal carcinomas (excluding melanomas, sarcomas and lymphomas)]. *Bulletin du cancer*. doi:10.1016/j.bulcan.2020.02.013
- Tumorregister München. (2018). ICD-10 C30, C31: Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Mittelohr - Inzidenz und Mortalität. Retrieved from <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC3031G-ICD-10-C30-C31-Nasenhoehle-Nasennebenhoehlen-Mittelohr-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf>
- Turner, J. H., & Reh, D. D. (2012). Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck*, 34(6), 877-885. doi:10.1002/hed.21830

- Turri-Zanoni, M., Lambertoni, A., Margherini, S., Giovannardi, M., Ferrari, M., Rampinelli, V., . . . Nicolai, P. (2019). Multidisciplinary treatment algorithm for the management of sinonasal cancers with orbital invasion: A retrospective study. *41*(8), 2777-2788. doi:10.1002/hed.25759
- Unsal, A. A., Kilic, S., Dubal, P. M., Baredes, S., & Eloy, J. A. (2018). A population-based comparison of European and North American sinonasal cancer survival. *Auris Nasus Larynx*, *45*(4), 815-824. doi:10.1016/j.anl.2017.09.009
- van der Laan, T. P., Iepsma, R., Witjes, M. J., van der Laan, B. F., Plaat, B. E., & Halmos, G. B. (2016). Meta-analysis of 701 published cases of sinonasal neuroendocrine carcinoma: The importance of differentiation grade in determining treatment strategy. *Oral Oncol*, *63*, 1-9. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.10.002
- Waldron, J., & Witterick, I. (2003). Paranasal sinus cancer: caveats and controversies. *World J Surg*, *27*(7), 849-855.
- Wanebo, H. J., Koness, R. J., MacFarlane, J. K., Eilber, F. R., Byers, R. M., Elias, E. G., & Spiro, R. H. (1992). Head and neck sarcoma: report of the Head and Neck Sarcoma Registry. Society of Head and Neck Surgeons Committee on Research. *Head Neck*, *14*(1), 1-7. doi:10.1002/hed.2880140102
- Youlten, D. R., Cramb, S. M., Peters, S., Porceddu, S. V., Moller, H., Fritschi, L., & Baade, P. D. (2013). International comparisons of the incidence and mortality of sinonasal cancer. *Cancer Epidemiol*, *37*(6), 770-779. doi:10.1016/j.canep.2013.09.014

6 Anhang

Tabelle 1: Onkologisches Outcome

Kovariablen	N			Mittleres Überleben (in Monaten)	95% KI	5-JÜR (in %)	p-Wert
	Ins- gesamt	Ver- storben	Zensiert				
Alter							
OS							
<60	98	16	82	204	[181.0-228.4]	82,1	<0.001
≥60	127	50	77	83	[69.5-96.9]	53,5	
DSS							
<60	98	9	89	226	[207.4-245.8]	89,2	<0.001
≥60	127	26	101	106	[92.2-121.4]	69,5	
Entität							
OS							
PEC	103	30	73	148	[114.0-182.9]	67,7	0.732
Adenokarzinom	34	9	25	105	[81.2-130.7]	71,1	
Malignes Melanom	28	11	17	98	[65.6-131.7]	58,8	
Ästhesioneuroblastom	13	4	9	122	[75.6-168.5]	64,7	
Adenoidzystisches CA	10	3	7	131	[100.1-162.4]	85,7	
Sarkom	11	2	9	83	[65.6-101.6]	81,8	
Inv. Papillom	6	1	5	105	[66.4-143.6]	80,0	
SNUC	9	2	7	85	[45.3-126.6]	68,6	
..Lymphom	6	3	3	30	[23.0-38.1]	26,7	
Sonstige	5	1	4	117	[14.2-220.8]	50,0	
DSS							
..PEC	103	15	88			79,7	0.933
Adenokarzinom	34	6	28			76,1	
Malignes Melanom	28	6	22			71,6	
Ästhesioneuroblastom	13	2	11			77,1	
Adenoidzystisches CA	10	3	7			85,7	
Sarkom	11	2	9			81,8	
Inv. Papillom	6	1	5			80,0	
SNUC	9	0	9			100	
Lymphom	6	0	6			100	
Sonstiges	5	0	5			100	
Histologie							
OS							
Epithelial	162	45	117	148	[121.3-175.9]	70	0.503
Non-epithelial	63	21	42	122	[98.6-146.9]	63	
DSS							
Epithelial	162	25	137	178	[147.9-208.3]	79,9	0.952
Non-epithelial	63	10	53	151	[128.0-174.9]	79,8	
T-Stadium							
OS							
T1/2	78	10	68	206	[174.8-238.5]	86,3	<0.001
T3	27	9	18	96	[74.5-118.7]	68,9	
..T4	100	42	58	88	[67.4-109.0]	51,4	
DSS							
T1/2	78	4	74	227	[197.0-257.9]	92,9	<0.001
T3	27	5	22	111	[90.9-132.0]	77,8	
T4	100	23	77	114	[90.6-139.3]	66,7	
N/M-Status							
OS							
N0+M0	146	34	112	171	[143.8-199.0]	38,9	0.006
N1, M0	19	9	10	78	[59.5-97.3]	68,1	
M1	12	7	5	69	[25.4-113.5]	73,2	
DSS							
N0+M0	146	22	124	194	[167.4-221.9]	79,3	0.615
N1, M0	19	5	14	93	[76.4-110.9]	83,3	

Tabelle 2: Outcome nach angewandter OP-Technik

Kovariablen	N			Mittleres Überleben (in Monaten)	95% KI	5-JÜR (in %)	p-Wert
	Ins- gesamt	Ver- storben	Zens- iert				
OS							
- Endoskopisch	102	20	82	180	[144.8-215.8]	78,7	0.011
- Offen-kraniofazial	99	35	64	120	[93.3-148.0]	61,7	
DSS							
- Endoskopisch	102	12	90	200	[163.6-237.4]	85,7	0.045
- Offen-kraniofazial	99	21	78	148	[118.8-179.1]	72,0	
T-Stadium							
OS							
T1/2	76	8	68				0.192
- Endoskopisch	55	4	51	213	[167.8-259.6]	91,7	
- Offen-kraniofazial	21	4	17	178	[131.1-226.4]	81,2	
T3	23	7	16				0.042
- Endoskopisch	13	1	12	126	[107.3-146.1]	91,7	
- Offen-kraniofazial	10	6	4	80	[47.8-114.1]	56,3	
T4	89	37	52				0.597
- Endoskopisch	24	12	12	84	[47.0-122.0]	50,9	
- Offen-kraniofazial	65	25	40	84	[60.1-108.7]	53,0	
DSS							
T1/2	76	4	72				0.421
- Endoskopisch	55	2	53	222	[176.1-268.5]	95,5	
- Offen-kraniofazial	21	2	19	204	[164.8-243.4]	85,3	
T3	23	5	18				0.149
- Endoskopisch	13	1	12	126	[107.3-146.1]	91,7	
- Offen-kraniofazial	10	4	6	94	[60.1-128.2]	62,5	
T4	89	21	68				0.973
- Endoskopisch	24	6	18	123	[80.4-167.2]	69,2	
- Offen-kraniofazial	65	15	50	102	[74.9-129.6]	65,9	
Orbitainfiltration							
OS							
Knochen infiltriert	31	11	20				0.701
- Endoskopisch	10	4	6	114	[56.7-171.3]	67,5	
- Offen-kraniofazial	21	7	14	67	[42.7-92.6]	58,0	
DSS							
Knochen infiltriert	31	5	26				0.292
- Endoskopisch	10	1	9	165	[116.8-213.8]	85,7	
- Offen-kraniofazial	21	4	17	80	[55.1-106.8]	69,9	
Endokranium							
OS							
Durabefall	20	7	13				0.818
- Endoskopisch	7	2	5	74	[43.7-105.4]	68,6	
- Offen-kraniofazial	13	5	8	92	[42.8-142.7]	59,7	
Dura+Zerebrum	23	12	11				0.996
- Endoskopisch	4	2	2	24	[3.3-45.7]	50,0	
- Offen-kraniofazial	19	10	9	62	[25.2-99.6]	38,0	
DSS							
Durabefall	20	3	17				0.785
- Endoskopisch	7	1	6	86	[61.9-111.7]	80,0	
- Offen-kraniofazial	13	2	11	127	[73.7-181.4]	88,9	
Dura+Zerebrum befallen	23	5	18				0.745
- Endoskopisch	4	1	3	32	[11.3-54.0]	66,7	
- Offen-kraniofazial	19	4	15	100	[50.5-150.3]	63,5	
Histologie							
OS							
PEC	97	15	82				0.001

Tabelle 3: Rezidivfreies Überleben

Kovariablen	N			Mittleres Rezidiv-freies Überleben (in Monaten)	95% KI	p-Wert
	Ins-gesamt	Rezidiv	Zensiert			
Alter						0.127
<60	225	109	116	96	[71.5-120.9]	
≥60	98	53	45	54	[41.7-66.7]	
	127	56	71			
Sex						0.633
Männlich	135	64	71	68	[52.6-84.9]	
Weiblich	90	45	45	92	[65.1-119.9]	
Entität						0.074
PEC	103	41	62	106	[76.4-136.4]	
Adenokarzinom	34	21	13	45	[30.7-61.1]	
Malignes Melanom	28	20	8	32	[18.1-46.5]	
Ästhesioneuroblastom	13	6	7	72	[27.6-117.9]	
Adenoidzystisches CA	10	5	5	80	[37.8-123.9]	
Sarkom	11	6	5	55	[32.4-79.0]	
Inv. Papillom	6	3	3	61	[21.0-101.8]	
SNUC	9	4	5	25	[13.8-37.4]	
..Lymphom	6	1	5	32	[23.1-42.1]	
Sonstige	5	2	3	123	[49.1-197.3]	
T-Stadium						0.271
T1/2	78	36	42	90	[58.7-122.2]	
T3	27	14	13	59	[36.2-83.7]	
..T4	100	49	51	62	[43.6-80.8]	
N/M-Status						0.512
N0+M0	145	76	69	81	[60.2-101.8]	
N1, M0	19	10	9	52	[36.9-69.0]	
M1	12	3	9	85	[25.9-146.0]	
Orbitainfiltration						0.249
Orbitaknochen	34	10	24	99	[59.7-139.7]	
+Fettkörper	29	14	15	58	[25.5-91.2]	
Endokranium						0.785
Dura	22	9	13	72	[31.3-113.6]	
Zerebrum	28	11	17	42	[26.3-59.5]	
Adjuvant						0.642
Radiatio	85	52	43	78	[57.5-99.7]	
Radiochemotherapie	45	39	46	71	[42.8-100.8]	
OP-Technik						0.237
Endoskopisch	102	51	51	93	[67.7-119.1]	
Offen-kraniofazial	99	51	48	58	[42.1-74.5]	
R-Status						0.002
R0	23	12	11	76	[42.2-110.8]	
R1	29	13	16	64	[41.6-86.7]	
R2	14	10	4	17	[9.2-25.7]	

Cox-Regression des OS des Gesamtkollektivs

Fallübersicht

N (Gesamt)	N (Fälle mit fehlenden Variablen)	N (Berücksichtigte Fälle)	N (Events)	N (zensiert)
225	71	154	41	113

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten

-2 Log Likelihood	Chi-Quadrat	df	Signifikanzniveau
328.383	35.855	6	<0.001

Ergebnistabelle

Kovariablen	Regressions- koeffizient (B)	Standard- fehler (SE)	Wald	Hazard Ratio Exp(B)	Signifikanz- niveau	95%KI
Ü 60	1.293	0.388	11.136	3.645	0.001	1.705-7.792
Orbitaknochen	0.685	0.479	2.045	1.984	0.153	0.776-5.072
Orbitaler Fettkörper	1.190	0.407	8.535	3.288	0.003	1.480-7.309
Endokranium	0.251	0.388	0.420	1.285	0.517	0.601-2.749
N+	0.173	0.427	0.165	1.189	0.685	0.515-2.745
M+	1.683	0.517	10.614	5.384	0.001	1.956-14.822

Cox-Regression des DSS des Gesamtkollektivs

Fallübersicht

N (Gesamt)	N (Fälle mit fehlenden Variablen)	N (zensierte Fälle vor 1. Event in einem Stratum)	N (Berücksichtigte Fälle)	N (Events)	N (zensiert)
225	71	15	139	25	114

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten

-2 Log Likelihood	Chi-Quadrat	df	Signifikanzniveau
192.149	20.567	6	0.002

Ergebnistabelle

Kovariablen	Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler (SE)	Wald	Hazard Ratio Exp(B)	Signifikanzniveau	95%KI
Ü 60	0.961	0.475	4.095	2.614	0.043	1.031-6.631
Orbitaknochen	1.364	0.590	5.340	3.911	0.021	1.230-12.437
Orbitaler Fettkörper	1.670	0.517	10.432	5.313	0.001	1.928-14.639
Endokranium	-0.157	0.522	0.090	0.855	0.764	0.307-2.378
N+	-0.122	0.588	0.043	0.885	0.836	0.280-2.803
M+	0.433	1.114	0.151	1.542	0.697	0.174-13.691

Cox-Regression des DFS des Gesamtkollektivs

Fallübersicht

N (Gesamt)	N (Fälle mit fehlenden Variablen)	N (Berücksichtigte Fälle)	N (Events)	N (zensiert)
225	71	154	82	72

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten

-2 Log Likelihood	Chi-Quadrat	df	Signifikanzniveau
677.106	4.025	6	0.673

Ergebnistabelle

Kovariablen	Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler (SE)	Wald	Hazard Ratio Exp(B)	Signifikanzniveau	95%KI
Ü 60	0.215	0.232	0.862	1.240	0.353	0.788-1.952
Orbitaknochen	0.018	0.377	0.002	1.018	0.963	0.486-2.133
Orbitaler Fettkörper	0.096	0.360	0.071	1.101	0.790	0.544-2.229
Endokranium	0.081	0.329	0.060	1.084	0.806	0.569-2.065
N+	0.020	0.356	0.003	1.021	0.954	0.508-2.049
M+	-0.972	0.755	1.656	0.379	0.198	0.086-1.662

Cox-Regression des OS des Kollektivs ohne invertierte Papillome, Lymphome und Fernmetastasierung

Fallübersicht

N (Gesamt)	N (Fälle mit fehlenden Variablen)	N (Berücksichtigte Fälle)	N (Events)	N (zensiert)
201	135	66	24	42

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten

-2 Log Likelihood	Chi-Quadrat	df	Signifikanzniveau
154.619	23.371	8	0.003

Ergebnistabelle

Kovariablen	Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler (SE)	Wald	Hazard Ratio Exp(B)	Signifikanzniveau	95%KI
Ü 60	1.024	0.497	4.246	2.784	0.039	1.051-7.372
Orbitaknochen	1.240	0.670	3.421	3.456	0.064	0.929-12.859
Orbitaler Fettkörper	1.412	0.599	5.550	4.105	0.018	1.268-13.291
Dura	-0.309	0.756	0.167	0.734	0.683	0.167-3.229
Cerebrum	1.235	0.648	3.635	3.439	0.057	0.966-12.247
Offen-kraniofazialer OP-Zugang	0.285	0.544	0.274	1.330	0.601	0.457-3.865
R1-Status	0.675	0.578	1.361	1.963	0.243	0.632-6.097
R2-Status	0.761	0.668	1.297	2.141	0.255	0.578-7.933

Cox-Regression des DFS des Kollektivs ohne invertierte Papillome, Lymphome und Fernmetastasierung

Fallübersicht

N (Gesamt)	N (Fälle mit fehlenden Variablen)	N (zensierte Fälle vor 1. Event in einem Stratum)	N (Berücksichtigte Fälle)	N (Events)	N (zensiert)
201	135	8	58	35	23

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten

-2 Log Likelihood	Chi-Quadrat	df	Signifikanzniveau
221.234	12.542	8	0.129

Ergebnistabelle

Kovariablen	Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler (SE)	Wald	Hazard Ratio Exp(B)	Signifikanzniveau	95%KI
Ü 60	0.252	0.407	0.383	1.286	0.536	0.580-2.853
Orbitaknochen	-0.656	0.548	1.436	0.519	0.231	0.177-1.518
Orbitaler Fettkörper	-0.286	0.448	0.406	0.752	0.524	0.312-1.809
Dura	-0.391	0.680	0.331	0.677	0.565	0.179-2.563
Cerebrum	-0.449	0.722	0.386	0.638	0.534	0.155-2.630
Offen-kraniofazialer OP-Zugang	0.604	0.412	2.153	1.830	0.142	0.816-4.102
R1-Status	0.035	0.442	0.006	1.036	0.937	0.436-2.463
R2-Status	1.457	0.486	8.991	4.295	0.003	1.657-11.133

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Christian Betz für die Überlassung des Themas und die hervorragende Unterstützung bei der Umsetzung dieser Dissertation.

Für die vielfältige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit bin ich Herrn Dr. med. Jan Hagemann verbunden, der mich über den gesamten Zeitraum dieser Arbeit mit großem Engagement und einer ausgezeichneten Betreuung begleitet hat.

Mein besonderer Dank gilt schließlich meiner Familie, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

8 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Rösner, Jana

Name, Vorname

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

Retrospektive Studie zum Langzeit-Überleben von Patienten mit malignen Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen

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.

München, 08.11.2023

Ort, Datum

Jana Rösner

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Eidesstattliche Versicherung

Stand: 06.03.2023

9 Publikationsliste

Teilergebnisse der Arbeit wurden bereits vorab vorgestellt bzw. veröffentlicht:

1. Hagemann, J., Roesner, J., Helling, S., Jacobi, C., Doescher, J., Engelbarts, M., Betz, C. S. (2019). Long-term Outcome for Open and Endoscopically Resected Sinonasal Tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 160(5), 862-869. doi:10.1177/0194599818815881
2. Vortrag beim 25. Jahrestag der Schädelbasischirurgie in Heidelberg am 29.09.2017
3. Vortrag AAO-HNSF Annual Meeting and OTO Experience in Chicago durch Dr. med. Jan Hagemann