

Aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

„Karzinome der Nasenhöhle – Inzidenz, Therapie und
epithetische Rehabilitation“

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Nicole Marta Orosz aus Ulm

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 05.03.2026

CC BY-NC-ND

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	II
TABELLENVERZEICHNIS.....	III
1. EINLEITUNG.....	1
2. LITERATURDISKUSSION.....	3
2.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER NASE	3
2.2 TUMORENTITÄTEN DER NASENHAUPTHÖHLE	5
2.2.1 <i>Plattenepithelkarzinom</i>	6
2.2.2 <i>Adenokarzinom</i>	9
2.2.3 <i>Adenoïdzystisches Karzinom</i>	10
2.2.4 <i>Sinunasales undifferenziertes Karzinom</i>	11
2.2.5 <i>Malignes Melanom</i>	13
2.2.6 <i>Olfaktorisches Neuroblastom</i>	15
2.2.7 <i>Sinunasales neuroendokrines Karzinom</i>	16
2.3 EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN	18
2.4 KLINIK VON KARZINOMEN DER NASENHÖHLE	21
2.5 DIAGNOSTIK VON KARZINOMEN DER NASENHÖHLE	21
2.6 TNM-KLASSIFIKATION	23
2.7 THERAPIEOPTIONEN.....	26
2.7.1 <i>Chirurgische Therapie</i>	26
2.7.2 <i>Radiotherapie</i>	27
2.7.3 <i>Chemotherapie</i>	28
2.7.4 <i>Antikörpertherapie</i>	29
2.8 REKONSTRUKTION	30
2.8.1 <i>Chirurgische Rekonstruktion</i>	30
2.8.2 <i>Epithetische Rekonstruktion</i>	31
3. PATIENTEN UND METHODEN.....	35
3.1 DATENERHEBUNG, FEHLERANALYSE DER DATENERHEBUNG UND DEFINITION DER FRAGESTELLUNG.....	35
3.2 STATISTISCHE METHODEN.....	37
4. ERGEBNISSE.....	39
4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	39
4.2 KRANKHEITSCHARAKTERISTIKA	42
4.3 THERAPIE	44
4.4 INZIDENZ UND OUTCOME	49

5. DISKUSSION	54
5.1 EPIDEMIOLOGIE	54
5.2 INZIDENZ UND OUTCOME	57
5.3 THERAPIE	60
5.4 REKONSTRUKTION UND REHABILITATION.....	63
6. ZUSAMMENFASSUNG	68
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	1
8. ANHANG.....	I
9. DANKSAGUNG	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
10. TABELLARISCHER LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Abkürzungsverzeichnis

NNH	=	Nasennebenhöhlen
WHO	=	World Health Organization
PECA	=	Plattenepithelkarzinom
HPV	=	Hochrisiko-Humane-Papillomaviren
5-JÜ	=	5-Jahres-Überlebensrate
EBV	=	Epstein-Barr-Virus
ITAC	=	Intestinaler Typ des Adenokarzinoms
Non-ITAC	=	Nicht intestinaler Typ des Adenokarzinoms
5-FU	=	5-Fluorouracil
SNACC	=	Sinunasales adenoidzystisches Karzinom
SNUC	=	Sinunasales undifferenziertes Karzinom
CT	=	Computertomographie
MRT	=	Magnetresonanztomographie
PET	=	Positronenemissionstomographie
AJCC	=	American Joint Committee on Cancer
SNEC	=	Sinunasales neuroendokrines Karzinom
ONB	=	Olfaktorisches Neuroblastom
UICC	=	Union Internationale Contre le Cancer
ICD	=	International Statistical Classification of Diseases
CUP	=	Cancer of unknown primary
FDA	=	Food and Drug Administration
EMA	=	European Medicines Agency
EGFR	=	Epidermal growth factor receptor
NCCN	=	National Comprehensive Cancer Network

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: MÄßIG DIFFERENZIIERTES, VERHORNENDES PECA (pT1, pN0, L0, V0, pN0, G2, R1)	7
ABBILDUNG 2: GERING DIFFERENZIIERTES, NICHT VERHORNENDES PECA (rPT4A, pN0, L0, V0, pN0, G3, R1)	7
ABBILDUNG 3: ALTERSPEZIFISCHE INZIDENZ SINUNASALER TUMOREN (MENSI ET AL., 2013)	19
ABBILDUNG 4: EPITHESENANKER: EINZELIMPLANTATE MIT MAGNETISCHEN ABUTMENTS (LINKS), TRANSVERSALE NASENPLATTE MIT MAGNETEN (RECHTS)	33
ABBILDUNG 5: NASENEPITHESE MIT MAGNETISCHER VERANKERUNG	33
ABBILDUNG 6: GESCHLECHTERVERTEILUNG	39
ABBILDUNG 7: ALTER BEI DIAGNOSE	40
ABBILDUNG 8: ALTERS- UND GESCHLECHTERVERTEILUNG	40
ABBILDUNG 9: TUMORENTITÄTEN	42
ABBILDUNG 10: HÄUFIGKEIT DER CHIRURGISCHEN THERAPIEFORMEN IN BEZUG AUF DEN ZEITLICHEN VERLAUF	46
ABBILDUNG 11: HÄUFIGKEIT DER ABLATIO NASI IN BEZUG AUF DEN ZEITLICHEN VERLAUF	47
ABBILDUNG 12: HÄUFIGKEIT DER EPITHETISCH VERSORGTE PATIENTEN IN BEZUG AUF DEN ZEITLICHEN VERLAUF	48
ABBILDUNG 13: LOKOREGIONALE REZIDIVE	49
ABBILDUNG 14: LOKOREGIONALE REZIDIVE IN ZUSAMMENHANG MIT DER CHIRURGISCHEN THERAPIE	50
ABBILDUNG 15: LOKOREGIONALE REZIDIVE IN ZUSAMMENHANG MIT DER CHIRURGISCHEN THERAPIE BEI TUMORGRÖßE T1	51
ABBILDUNG 16: KAPLAN-MEIER-KURVE	51
ABBILDUNG 17: INZIDENZENTWICKLUNG	52
ABBILDUNG 18: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE INZIDENZ	53
ABBILDUNG 19: ALTERSSPEZIFISCHE INZIDENZ SINUNASALER KARZINOME IN DEN NIEDERLANDEN (1989-2009) (KUIJPENS ET AL., 2012)	56

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: TNM-KLASSIFIKATION MALIGNER TUMOREN KOPF- UND HALSTUMOREN, NASENHÖHLE UND SIEBBEINZELLEN (WITTEKIND, 2020).....	24
TABELLE 2: STADIEN - NASENHÖHLE UND NASENNEBENHÖHLEN (WITTEKIND, 2020)	25
TABELLE 3: HISTOPATHOLOGISCHES GRADING (WITTEKIND, 2020).....	25
TABELLE 4: ÜBERSICHTSTABELLE DER FALLZAHLEN IN BEZUG AUF SPEZIFISCHE PARAMETER	42
TABELLE 5: ÜBERSICHTSTABELLE DER THERAPIEMODALITÄTEN.....	44
TABELLE 6: ÜBERSICHTSTABELLE DER CHIRURGISCHEN REKONSTRUKTION	45
TABELLE 7: ÜBERSICHTSTABELLE EPITHETISCHE REKONSTRUKTION.....	46
TABELLE 8: ERHOBENE PARAMETER DER AKTENRECHERCHE	III

1. Einleitung

Karzinome der Nasenhaupthöhle werden selten allein, sondern in der Regel in Kombination mit Karzinomen der Nasennebenhöhlen (NNH) betrachtet. Sie repräsentieren 3 - 5 % aller Kopf-Hals-Tumore und stellen 0,2 % aller invasiven Karzinome dar (Devi et al., 2019, Haerle et al., 2013). Darüber hinaus existieren zahlreiche Tumorentitäten in der Nasenhöhle, wobei Plattenepithelkarzinome (PECA) mit 50 - 60 % den größten Anteil ausmachen. Adenoidzystische Karzinome folgen mit einem Anteil von 5 - 10 % (Unsal et al., 2016, Haerle et al., 2013, Sommer, 2021). Die multimodale Therapie, die eine Kombination aus chirurgischer Resektion, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie umfasst, hat sich im Vergleich zur monomodalen Therapie als effektiver erwiesen. Es besteht jedoch kein endgültiger Konsens darüber, welche Therapiestrategie in Abhängigkeit vom Tumorstadium am besten geeignet ist. Aufgrund der geringen Fallzahlen gestaltet sich der Vergleich verschiedener Behandlungsansätze sowie die Bewertung der Wirksamkeit neuer Therapieoptionen als schwierig. Um eine evidenzbasierte Therapieentscheidung auf Grundlage des aktuellen Wissensstandes zu ermöglichen, ist die Fertigstellung der AWMF-S2k-Leitlinie „Malignome der Nase und der Nasennebenhöhlen“ bis zum 31. Dezember 2024 geplant. Innerhalb der chirurgischen Therapie gibt es eine große Variationsbreite, die von minimalinvasiven endoskopischen Eingriffen bis hin zur vollständigen Ablation der Nase reicht. Letztere erfordert eine chirurgische oder epithetische Rekonstruktion. An der Universitätsmedizin Mainz wurde daher im Jahr 2012 eine bedarfsorientierte Epithesprechstunde eingeführt, die ab 2015 in einen regelmäßigen, monatlichen Sprechstundenturnus überführt wurde. Hier werden gezielt Patienten nach Ablatio nasi oder anderweitig epithetisch zu versorgenden Defekten (Nasenseptum, Auge, Ohr) betreut. Subjektiv lässt sich ein Anstieg der Patientenzahl beobachten, die eine ablative chirurgische Therapie erhalten haben und daher auf eine definitive oder intermittierende epithetische Versorgung angewiesen sind. Dieser beobachtete Trend bildet den Ausgangspunkt der vorliegenden Studie. Die primäre Fragestellung bezieht sich auf die Inzidenzentwicklung der Karzinome der Nasenhaupthöhle an der Universitätsmedizin in den Jahren 2010 bis 2020. Sekundär soll untersucht werden, ob die epithetische Rekonstruktion an Bedeutung gewinnt und ob sich im zeitlichen Verlauf Veränderungen hinsichtlich der Radikalität der Operationstechniken abzeichnen.

Gender-Hinweis

Alle verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf das weibliche und männliche Geschlecht. Auf eine Doppelnennung und geschlechtergerechte Formulierungen wird zugunsten eines besseren Leseflusses verzichtet.

2. Literaturdiskussion

2.1 Anatomie und Physiologie der Nase

Gute Kenntnisse der anatomischen und physiologischen Gegebenheiten der Nase sind Voraussetzung für ein korrektes Staging und die Auswahl geeigneter diagnostischer und therapeutischer Verfahren bei Karzinomen der Nasenhaupthöhle (Ogle et al., 2012, Llorente et al., 2014, Haerle et al., 2013).

Die Nase befindet sich zentral im Gesicht zwischen den Sinus frontales (kranial), den Sinus maxillares, den Orbitae (lateral) sowie der Mundhöhle (kaudal) (Ogle et al., 2012). Die Apertura piriformis, aus dem paarigen Os nasale und Anteilen der Maxilla bestehend, stellt die knöcherne Verbindung zwischen der pyramidenförmigen äußeren und der inneren Nase dar (Lane, 2004). Letztere wird durch das vertikale Nasenseptum in zwei Hälften geteilt. Von der jeweiligen lateralen Wand gehen die sogenannten Conchae nasales, in der Regel drei (in seltenen Fällen auch vier) ab. Diese spielen für die Drainage, für die Belüftung und die Erwärmung der vorbeiströmenden Luft der Nasennebenhöhlen eine Rolle. Hervorzuheben ist hierbei der Meatus nasi medius unterhalb der mittleren Concha, da er am bedeutsamsten für das Abflusssystem der NNH ist.

Das Dach der Nasenhaupthöhle wird durch die Sinus sphenoidales, die Crista galli und die Lamina cribrosa gebildet. Die Fila olfactoria treten durch die Lamina cribrosa in das Riechepithel des Meatus nasi superior ein und sind für die Wahrnehmung olfaktorischer Reize verantwortlich (Ogle et al., 2012, Van Cauwenberge et al., 2004). Nach posterior kommunizieren die Choanen mit dem Nasopharynx, sodass die Luft in Richtung der unteren Atemwege weitergeleitet wird (Van Cauwenberge et al., 2004). Histologisch betrachtet gibt es in der Nasenhaupthöhle drei verschiedene Epithel. Im Nasenvorhof, dem vorderen Drittel der Nasenhaupthöhle und den anterioren Enden der mittleren und unteren Concha, findet sich nicht-verhornendes Plattenepithel sowie anteilig Übergangsepithel. Dieses geht in den hinteren zwei Dritteln der mittleren und unteren Nasenmuschel in respiratorisches Epithel über, welches sich unter anderem durch die Funktion der mukoziliären Clearance auszeichnet. Hierbei spielt der muköse Film, der von den vorhandenen Becherzellen sezerniert wird, eine wichtige Rolle. Das dritte Epithel, ein mehrreihiges Epithel, auch „Riechepithel“ genannt, bedeckt die Conchae nasales superiores und das angrenzende Septum (Van Cauwenberge et al., 2004, Llorente et al., 2014). Die Lymphabflusswege, die unter anderem in Bezug auf die lymphatische Metastasierung von Bedeutung sind, drainieren je nach Ursprung in

unterschiedliche Regionen. Die Lymphabflusswege der äußeren Nase drainieren hauptsächlich in die submentalen wie auch submandibulären Lymphknoten. Diesen Weg nehmen auch die Lymphkapillaren des vorderen Anteils der Nasenhaupthöhle und Septums. Die posterioren Anteile des Septums drainieren hingegen in retropharyngeale und tiefe zervikale Lymphknoten (Van Cauwenberge et al., 2004, Scurry et al., 2007, Lane, 2004). Der venöse Abfluss des sinunasalen Systems steht über zahlreiche Anastomosen mit den Venensystemen des Gesichts, des Gaumens und des Rachens in Verbindung. Im weiteren Sinne kommunizieren sie mit dem Sinus cavernosus der vorderen Schädelgrube, was bei fehlenden Venenklappen in diesem Areal eine intrakraniale Keimverschleppung ermöglichen kann (Lane, 2004, Haerle et al., 2013).

Ein gesunder Organismus filtert, erwärmt und befeuchtet die Luft während der Nasenatmung, bevor diese in die unteren Atemwege gelangt, um die fragilen Lungenalveolen zu schützen. Bei der Luftfilterung werden große Partikel von den Vibrissen des Nasenvorhofes abgefangen. Kleine Partikel (bis zu 12,5 µm) werden vom mukösen Film des respiratorischen Epithels gebunden und durch die Bewegung der Zilien nach posterior in Richtung Nasopharynx transportiert (Van Cauwenberge et al., 2004, Llorente et al., 2014, Lane, 2004). Dort werden sie entweder heruntergeschluckt oder abgehustet (Jones, 2001).

Bei der Atmung strömt die meiste Luft zwischen der unteren und mittleren Concha, wobei turbulente Strömungen den Kontakt zwischen Luft und Mukosa maximieren und so zu einer effizienteren Konditionierung beitragen (Van Cauwenberge et al., 2004, Lane, 2004). Die effiziente Erwärmung und Befeuchtung erfolgen durch den gegenläufigen Luft- und Blutstrom, in dem die erwärmte, ausgeatmete Luft die verhältnismäßig kalte Mukosa passiert und der Nasenschleimhaut dabei Wärme zurückliefert. Durch die hierbei stattfindende Kondensation steht erneut Feuchtigkeit zur Verfügung (Lane, 2004). Die immunologische Funktion der Nase setzt sich aus verschiedenen spezifischen und nicht spezifischen Mechanismen zusammen. Die zuvor beschriebene Filterfunktion sowie die reaktive entzündliche Immunantwort in Form von Vasodilatation, Erhöhung der kapillären Permeabilität, Aktivierung der neutrophilen Granulozyten und damit verbundener Obstruktion und Rhinorrhoe können dem unspezifischen System zugeordnet werden (Van Cauwenberge et al., 2004). Darüber hinaus umfasst die spezifische Immunantwort die im Stroma

gelegenen Leukozyten und Lymphozyten sowie die damit assoziierte humorale und zelluläre Immunreaktion (Llorente et al., 2014, Van Cauwenberge et al., 2004).

Die letzte große Aufgabe der Nase ist der Geruchssinn über das dazugehörige Epithel. Dieses verfügt über Verbindungen zu zentralen Strukturen. Der Geruchssinn beeinflusst unsere Regulation der Nahrungsaufnahme und hat eine protektive Funktion durch die Detektion von reizenden oder möglich giftigen Substanzen. Mit zunehmendem Alter nimmt der Geruchssinn ab, da das Riechepithel zunehmend durch respiratorisches Epithel ersetzt wird. Hyposmie oder Anosmie tritt häufig vorübergehend infolge von Infektionen mit Influenza- oder Coronaviren sowie Erkältungen auf (Lane, 2004, Van Cauwenberge et al., 2004).

2.2 Tumorentitäten der Nasenhaupthöhle

Neoplasien im sinunasalen System sind mit ca. 5 % aller Tumore der Kopf-Hals-Region relativ selten (Sanghvi et al., 2014, Agaimy and Hartmann, 2018, Ejaz and Wenig, 2005, Llorente et al., 2014). Sie stellen jedoch eine Fülle an histologisch, morphologisch, immunphänotypisch und genetisch abgrenzbarer Entitäten dar. Dies geht mit der komplexen Anatomie auf verhältnismäßig engem Raum einher (Agaimy et al., 2018, Ejaz and Wenig, 2005). Diese hohe histologische Variabilität an Tumorentitäten auf anatomisch geringer Fläche ist einmalig im gesamten Körper (Llorente et al., 2014, Haerle et al., 2013).

Die World Health Organization (WHO) hat im Jahr 2017 die vierte überarbeitete Version der Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren herausgegeben. Dabei gab es einige Neuerungen bezüglich der ätiologisch definierten Tumoreinteilung und einige weitere Tumorentitäten, besonders im sinunasalen System, wurden aufgenommen (Agaimy and Hartmann, 2018). Im Folgenden werden Tumorarten des sinunasalen Systems erörtert, die im Rahmen des studienbezogenen Patientenkollektivs mehrfach dokumentiert wurden. In den Abschnitten „Therapieoptionen“ und „statistische Auswertung“ liegt der Fokus der Arbeit auf dem am häufigsten auftretenden Plattenepithelkarzinom.

2.2.1 Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom des sinunasalen Systems ist definitionsgemäß eine vom Schleimhautepithel ausgehende maligne epitheliale Neoplasie und macht je nach Quelle 30 - 80 % aller Tumore der Nasenhaupthöhle aus. Somit ist es der am häufigsten vorkommende Tumor dieser Region (Scurry et al., 2007, Thompson and Franchi, 2018, Sanghvi et al., 2014, Kuijpers et al., 2012, Teitelbaum et al., 2020, Stelow and Bishop, 2017, Llorente et al., 2014). Vorrangig tritt das PECA im Kopf-Hals-Bereich im Sinus maxillaris (60 %), gefolgt von der Nasenhaupthöhle (20 - 30 %), dem Sinus ethmoidalis (10 - 15 %) und zuletzt dem Sinus frontalis und Sinus sphenoidalis (<1 - 3 %) auf (Madani et al., 2009, Barnes et al., 2005, Thompson, 2006, Sanghvi et al., 2014, Haerle et al., 2013). Plattenepithelkarzinome, die im Nasenvorhof lokalisiert sind, werden primär den Hauttumoren zugeordnet und nicht als Karzinome mit Ursprung in der Schleimhaut betrachtet (Barnes et al., 2005). Makroskopisch präsentiert sich das sinunasale PECA oft exophytisch, papillomatös, indurent, leicht blutend und invasiv bis destruktiv wachsend (Barnes et al., 2005). Mit zunehmender Größe zeigt es eine Tendenz zu einer brüchigen, nekrotischen und ulzerierenden Struktur (Thompson, 2006). Gemäß der neuen WHO-Klassifikation lassen sich weitere Subtypen unterscheiden: das keratinisierende, nicht-keratinisierende, spindelzellförmige und lymphoepitheliale PECA (Thompson and Franchi, 2018). Das keratinisierende PECA ist identisch mit dem PECA, welches mukosal im gesamten oberen Aerodigestivtrakt vorkommen kann und ist histologisch durch Tumorzellnester und -stränge mit begleitender desmoplastischer Reaktion gekennzeichnet (Thompson and Franchi, 2018, Barnes et al., 2005, Lewis, 2016, Thompson, 2006). Die mosaikförmig angeordneten Tumorzellen enthalten im eosinophilen Zytoplasma das charakteristische Keratin bzw. „Keratinperlen“ (Lewis, 2016, Barnes et al., 2005, Thompson, 2006). Mitotische Figuren, die den Merkmalen eines Malignoms entsprechen, sind leicht zu finden und der Differenzierungsgrad kann von gut bis undifferenziert variieren (Thompson, 2006, Barnes et al., 2005, Llorente et al., 2014). Die Inzidenz der nicht-keratinisierenden Plattenepithelkarzinome wird mit 10 - 27 % aller sinunasalen Plattenepithelkarzinome angegeben. Diese Tumore sind durch ihr unverwechselbares plexiformes, bandförmiges oder in großen, runden Zellnestern angeordnetes Wachstum mit verhältnismäßig geringer desmoplastischer Reaktion gekennzeichnet (Barnes et al., 2005, Lewis, 2016, El-Naggar et al., 2017). Zentrale Nekrosen, eine starke mitotische Aktivität und Apoptosen sind häufig festzustellen

(Lewis, 2016, Thompson and Franchi, 2018). Eine basal palisadenartige Zellanordnung und oberflächlich abgeflachte Zellen können teilweise wie ein Carcinoma in situ wirken oder lassen an ein Karzinom der Harnblase denken (Lewis, 2016, Thompson and Franchi, 2018).

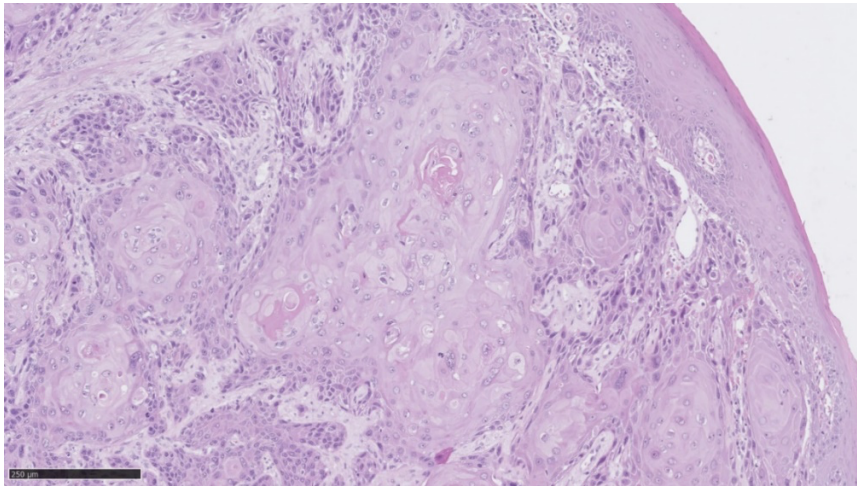


ABBILDUNG 1: MÄßIG DIFFERENZIERTES, VERHORNENDES PECA (PT1, pN0, L0, V0, pN0, G2, R1)
MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DES INSTITUTS FÜR PATHOLOGIE DER
UNIVERSITÄTSMEDIZIN MAINZ (DR. MED. STEPHANIE ZIMMER)

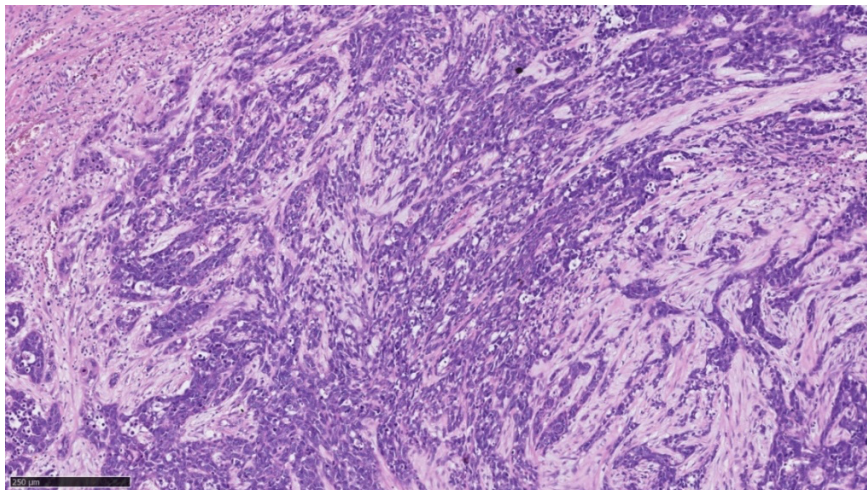


ABBILDUNG 2: GERING DIFFERENZIERTES, NICHT VERHORNENDES PECA (rpT4a, pN0, L0, V0, pN0, G3, R1)
MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DES INSTITUTS FÜR PATHOLOGIE DER
UNIVERSITÄTSMEDIZIN MAINZ (DR. MED. STEPHANIE ZIMMER)

Das nicht-keratinisierende Plattenepithelkarzinom hat eine Vielzahl von synonymen Bezeichnungen wie beispielsweise Schneidersches Karzinom, zylindrisches

Zellkarzinom oder Übergangskarzinom (Barnes et al., 2005, Lewis, 2016, El-Mofty and Lu, 2005, Thompson, 2006). Plattenepithelkarzinome des sinunasalen Systems stehen in Verbindung mit den Hochrisiko-Humanen-Papillomaviren (HPV). Überwiegend sind die nicht-keratinisierenden PECA (30 - 50 %), im Vergleich zu den keratinisierenden PECA, HPV-assoziiert, weshalb eine diesbezügliche Unterscheidung von Bedeutung sein kann (Stelow and Bishop, 2017, Larque et al., 2014, Bishop et al., 2013, Lewis, 2016, El-Naggar et al., 2017). Ob eine Differenz der 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜ) zwischen den beiden zuletzt beschriebenen Subtypen des PECA vorliegt, ist unklar. Aktuell variiert sie zwischen 50 - 60 % (El-Naggar et al., 2017).

Spindelzellförmige PECA enthalten, ihrem Namen entsprechend, spindelzellförmige oder pleomorphe Zellen und lösen die sonst typische nestartige Formation auf (El-Naggar et al., 2017, Sommer, 2021). Histologisch weisen sie eine hohe Variabilität in Form von kollagenartigen, faserigen, stachelig-pleomorphen oder granulationsgewebeartigen Mustern auf. Meist liegen biphasische Tumore mit einer identifizierbaren plattenepithelialen Neoplasie und einem sarkomatoiden Anteil vor. Ist die plattenepitheliale Komponente inapparent oder liegt ein rein sarkomatoider Tumor vor, ist für die Diagnosestellung ein immunhistochemischer Nachweis der Epithelmarker p63, p40 und/oder Zytokeratin erforderlich (Lewis, 2016, Barnes et al., 2005).

Der letzte Subtyp ist das lymphoepitheliale Karzinom. Es ähnelt dem äußerst seltenen, undifferenzierten, nicht keratinisierenden PECA des Nasopharynx. Ein maßgebliches Charakteristikum ist der Nachweis des Epstein-Barr-Virus (EBV) in über 90 % der Fälle. Histologisch sind große Tumorzellen mit einer synzytialen Erscheinung, rund-ovalen vesikulären Nuklei sowie einer möglichen faserförmigen Anordnung der malignen Zellen wegweisend (El-Naggar et al., 2017).

Die Prognose der Plattenepithelkarzinome des sinunasalen Systems wird durch die Affektion der NNH beeinflusst. Bei vorangeschrittenem Tumorwachstum in inoperable Bereiche, wie die Schädelbasis, die Dura oder das Hirn, ist ein Therapieversagen am häufigsten (Thompson, 2006). Zervikale Lymphknotenmetastasen sind in 10 - 20 % der Fälle dokumentiert und Fernmetastasen selten, laut Lewis jedoch bei bis zu 10 % vorhanden (Thompson, 2006, Lewis, 2016, Llorente et al., 2014). Regionale Lymphknotenrezidive sind mit 18,1 % in einer Metaanalyse von Scurry et al. beschrieben und die gesamt 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 40 % und 60 %

(Scurry et al., 2007, Sanghvi et al., 2014, Lewis, 2016, El-Naggar et al., 2017), mit Abweichungen bis 80 % wie Thompson beschreibt (Thompson, 2006).

2.2.2 Adenokarzinom

Das Adenokarzinom ist mit 13 - 15 % (Haerle et al., 2013, Kuijpers et al., 2012, Bhayani et al., 2014), je nach Quellenangabe, die zweit- (Bhayani et al., 2014) bis dritthäufigste maligne Tumorart im sinunasalen Trakt, nach dem PECA und dem adenoidzystischen Karzinom (Haerle et al., 2013). Adenokarzinome dominieren beim männlichen Geschlecht im Verhältnis 6:1 gegenüber dem weiblichen (Haerle et al., 2013, Llorente et al., 2014, Mensi et al., 2013). Histologisch lässt es sich in einen Speicheldrüsen- und einen Nicht-Speicheldrüsentyp unterteilen. Letzterer wird wiederum in einen intestinalen und einen nicht-intestinalen Typ gegliedert (Haerle et al., 2013). Der intestinale Typ des Adenokarzinoms (ITAC) kann sich papillomatös, solide, muzinös oder gemischt präsentieren (Haerle et al., 2013, Barnes, 1986). Der nicht-intestinale Typ (non-ITAC) wird lediglich in einen gering- oder hochgradig differenzierten Typ (low bzw. high-grade) subklassifiziert (Haerle et al., 2013). Mikroskopisch sind die low-grade non-ITAC typischerweise papillär und/oder tubulös und weisen eine geringe mitotische Aktivität ohne nekrotische Anteile auf. Das high-grade non-ITAC hat im Gegensatz dazu zahlreiche mitotische Figuren und Nekrosen (Stelow and Bishop, 2017, El-Naggar et al., 2017).

Lokalisiert ist der ITAC vorwiegend in den Cellulae ethmoidales (40 %) (Kuijpers et al., 2012, Llorente et al., 2014, El-Naggar et al., 2017), gefolgt von der Nasenhaupthöhle (28 %) und den Sinus maxillares (23 %) (El-Naggar et al., 2017). Es ist morphologisch mit den Adenokarzinomen des Darms zu vergleichen und als aggressiver Tumor mit lokalen Rezidivraten bis zu 50 %, lymphatischer Streuung in 8 - 10 % und Fernmetastasen in 13 - 20 % der Fälle zu beschreiben (Haerle et al., 2013, El-Naggar et al., 2017, Barnes, 1986). Ein lokal destruktives Wachstum mit knöcherner Beteiligung und Invasion des angrenzenden Gewebes, wie der Orbita und dem Gehirn, ist sehr häufig. Prognostisch ist zwischen den feinen Abstufungen des histologischen Differenzierungsgrades zu unterscheiden und die Spanne der 3-Jahres-Überlebensrate reicht von 36 % bis über 80 % (El-Naggar et al., 2017). Die Tumorgenese ist in 90 % mit der Exposition gegenüber Eichenholz-, Buchenholz- oder Lederstaub assoziiert und das Risiko zu erkranken wird dadurch, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ohne Risikofaktoren, um das 500- bis 900-fache erhöht

(Llorente et al., 2014, El-Naggar et al., 2017, Mensi et al., 2013, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2013). Die Exposition der erkrankten Personen gegenüber Hartholz- oder Lederstaub begann in den genannten Untersuchungen häufig im frühen Alter und persistierte über 20 Jahre (Llorente et al., 2014, Mensi et al., 2013, Hayes et al., 1986).

Die Ätiologie des non-ITAC ist bislang ungeklärt. Seltene Fälle des hoch differenzierten non-ITAC sind jedoch mit HPV oder sinunasalen Papillomen assoziiert (El-Naggar et al., 2017, Stelow et al., 2011). Im Gegensatz zum ITAC ist das low-grade non-ITAC mit 64 % hauptsächlich in der Nasenhaupthöhle vorzufinden und präsentiert sich klinisch polypös oder mit einer himbeerähnlichen Oberfläche (El-Naggar et al., 2017). Bei dem non-ITAC ist der Differenzierungsgrad für die Prognose ausschlaggebend. Das Outcome der Patienten mit low-grade non-ITAC, das heißt gut bis mäßig differenziert, ist mit einer besseren Prognose und einer 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 85 % assoziiert (El-Naggar et al., 2017, Haerle et al., 2013, Bhayani et al., 2014).

2.2.3 Adenoidzystisches Karzinom

Das sinunasale adenoidzystische Karzinom (SNACC) ist ein langsam wachsender Speicheldrüsentumor, der das zweithäufigste Malignom des sinunasalen Trakts darstellt. Ungefähr 5 % aller Kopf-Hals-Tumore sind dieser Entität zuzuschreiben (Haerle et al., 2013, Sommer, 2021, Unsal et al., 2017, Lupinetti et al., 2007). Eine leichte Geschlechterprävalenz seitens der Frauen liegt mit 1,14 - 1,5 zu 1 vor und eine Altersspitze bei Diagnose betrifft das sechste Lebensjahrzehnt, wobei sich die Altersspanne zwischen dem 11. und 92. Lebensjahr erstreckt (Unsal et al., 2017, El-Naggar et al., 2017, Sommer, 2021). Sehr charakteristisch für das SNACC ist das Auftreten von Rezidiven 10 bis 20 Jahre nach der Initialtherapie und die häufige hämatogene Metastasierung in die Lunge, die Knochen, die Leber und das Hirn bei 40 % bis über 50 % der Fälle (El-Naggar et al., 2017, Haerle et al., 2013, Unsal et al., 2017, Sommer, 2021, Airoidi et al., 2001). Lymphknotenmetastasen hingegen sind bei SNACC ungewöhnlich (Haerle et al., 2013, El-Naggar et al., 2017). Histologisch wird es in drei Subtypen untergliedert: der cribriforme Wachstumstyp, der die häufigste Manifestation darstellt, der tubulöse Wachstumstyp, der die typische Drüsenformation aufrechterhält und der solide Wachstumstyp, der sich aggressiver verhält und mit dem schlechtesten Outcome einhergeht (El-Naggar et al., 2017, Haerle et al., 2013, Lupinetti et al., 2007). Aufgrund des langsamen Wachstums, das keine spezifische

Symptomatik aufweist und einer Sinusitis gleichen kann, wird es häufig erst in späten Stadien bemerkt (Unsal et al., 2017, Haerle et al., 2013, Sommer, 2021, Lupinetti et al., 2007). Das typische perineurale Wachstum und die intrakranielle Ausbreitung machen die angestrebte R0-Resektion in vielen Fällen schwierig, weshalb der therapeutische Goldstandard mit negativen Resektionsrändern nicht immer erreicht werden kann. Zur besseren lokalen Tumorkontrolle wird bei R1/R2-Resektionen, perineuraler Infiltration und fortgeschrittenen Tumorstadien (T3/4) eine adjuvante Radiatio eingeleitet. Andere Studien konnten durch eine grundsätzliche postoperative Radiotherapie, unabhängig vom Tumorstadium (T1-T4), ein besseres Outcome nachweisen (Chen et al., 2006, Sommer, 2021, Terhaard et al., 2005). Die These eines besseren Therapieergebnisses bei multimodaler Therapie wird allerdings kontrovers diskutiert. Einige retrospektive Studien, wie beispielsweise die von Chen et al. mit 140 Patienten oder Unsal et al. mit 694 Fällen, belegen die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei operativer Therapie mit adjuvanter Radiatio. Jedoch konnte kein Effekt auf das langfristige Überleben nachgewiesen werden (El-Naggar et al., 2017, Haerle et al., 2013, Sommer, 2021, Unsal et al., 2017, Chen et al., 2006, Lupinetti et al., 2007). Bei geringer Strahlensensitivität des SNACC müssen Dosen von über 60 Gray eingesetzt werden, wodurch es zu manifesten Kollateralschäden im umliegenden Gewebe (Orbita, N. opticus, Cerebrum) kommen kann (Sommer, 2021, Chen et al., 2006, Terhaard et al., 2005). Die Rolle der systemischen Therapie mit Cisplatin oder Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder Doxorubicin ist noch nicht vollständig geklärt, wobei es bei ausgewählten Patienten mit inoperablem Tumor, Metastasen oder Rezidiven laut Haerle et al. einen Vorteil bewirken kann. In der Studie von Lupinetti et al. konnte hingegen keine abschließende Wirksamkeit nachgewiesen werden (Haerle et al., 2013, Aioldi et al., 2001, Lupinetti et al., 2007). Die 10-Jahres-Überlebensrate wird in der großflächig angelegten retrospektiven Studie mit 694 Patienten von Unsal et al. mit 41,1 % angegeben (Unsal et al., 2017).

2.2.4 Sinunasales undifferenziertes Karzinom

Das sinunasale undifferenzierte Karzinom (SNUC) ist ein seltenes Karzinom mit hoher Aggressivität und bislang unklarer Histogenese (Ejaz and Wenig, 2005, Thompson, 2006, Gorelick et al., 2000, Abdelmeguid et al., 2019). In einer Studie von Turner, in der in den Jahren 1973 bis 2006 insgesamt 6.739 Patientenfälle mit sinunasalen Tumoren aufgearbeitet wurden, wurden dem SNUC 206 Fälle, entsprechend 3,1 %

zugeschrieben (Turner and Reh, 2012). Häufiger betroffen sind Männer (2-3 : 1) wobei die Altersspanne der Erkrankungen sehr weit gefasst ist. Sie erstreckt sich von der dritten bis zur neunten Dekade. Einige Quellen weisen jedoch auf eine Häufung in der sechsten Dekade hin (Thompson, 2006, Abdelmeguid et al., 2019, Ejaz and Wenig, 2005). Klinisch manifestiert sich das SNUC als äußerst großer Tumor (>4 cm), der in der Regel bereits bei der Diagnosestellung invasiv in den Nasopharynx und die angrenzenden knöchernen Strukturen, wie die Orbita und/oder die Schädelbasis, infiltriert (Thompson, 2006, Ejaz and Wenig, 2005, Gorelick et al., 2000, Abdelmeguid et al., 2019). Das charakteristischste klinische Anzeichen des SNUC ist die rasche Symptomentwicklung und Progredienz innerhalb weniger Wochen bis Monate. Die Symptome sind ansonsten unspezifisch und umfassen unter anderem Obstruktion der Nase, Epistaxis, Gesichtsschmerz und Visusminderung (Ejaz and Wenig, 2005, Gorelick et al., 2000, Thompson, 2006). Bei der initialen Präsentation liegen in 15 - 30 % der Fälle zervikale Lymphknotenmetastasen vor. Fernmetastasen sind anfänglich selten zu beobachten, können jedoch im Verlauf in Schädel, Leber und Knochen auftreten (Ejaz and Wenig, 2005, Abdelmeguid et al., 2019). Die Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) hat sich zum Staging etabliert, wobei vereinzelt die Nutzung des Kadish Staging Systems, das primär für olfaktorische Neuroblastome (ONB) entwickelt wurde, beschrieben wird (Abdelmeguid et al., 2019, Musy et al., 2002). Aus therapeutischer Perspektive wird das SNUC in der Regel chirurgisch behandelt, gefolgt von adjuvanter Radiotherapie, Chemotherapie oder kombinierter Radiochemotherapie (Gorelick et al., 2000, Ejaz and Wenig, 2005). Untersuchungen legen eine bessere lokale Kontrolle durch die multimodale Therapie mittels aller drei Modalitäten nahe (Abdelmeguid et al., 2019, Mourad et al., 2013). Aufgrund der hohen Aggressivität der Neoplasie ist eine vollständige chirurgische Entfernung in vielen Fällen nicht möglich und auch adjuvante Maßnahmen zeigen kein ausreichendes Ansprechen, was eine schlechte Prognose bedingt. In einigen Fällen ist die Lebenserwartung nach Diagnosestellung geringer als ein Jahr. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 20 % und Rezidive treten häufig auf (Ejaz and Wenig, 2005, Gorelick et al., 2000, Thompson, 2006).

Innerhalb der Klassifikation des hochaggressiven SNUC haben sich durch immunphänotypische, spezifisch genetische Eigenschaften eine Vielzahl neuer Entitäten abgegrenzt, die ursprünglich als SNUC diagnostiziert wurden. Ein Beispiel hierfür ist das NUT Karzinom. In der Folge ist ein Rückgang der SNUC Diagnosen zu

verzeichnen, wobei es sich in vielen Fällen um eine Ausschlussdiagnose handelt (Thompson and Franchi, 2018, Agaimy et al., 2018). Histologisch zeichnet es sich durch eine undifferenzierte, großzellige Morphologie aus. Die großen Zellkerne weisen prominente Nukleolen auf und das Epithel des Tumors zeigt eine unregelmäßige Struktur, die sich in Nestern und Trabekeln innerhalb eines desmoplastischen Stromas organisiert. Hohe Mitoseraten, Apoptosen und nekrotische Anteile liegen vor (Agaimy et al., 2018, Thompson and Franchi, 2018, Gorelick et al., 2000, Abdelmeguid et al., 2019).

2.2.5 Malignes Melanom

Ein Prozent aller malignen Melanome manifestieren sich im sinunasalen Trakt, wobei sie hauptsächlich die Nasenhaupthöhle und das Nasenseptum betreffen. In seltenen Fällen können sie auch in den Kieferhöhlen oder den Siebbeinzellen auftreten. Von der Gesamtheit aller sinunasaler Tumore sind 4 % maligne Melanome (El-Naggar et al., 2017, Haerle et al., 2013, Lazarev et al., 2014, Moreno et al., 2010, Gal et al., 2011). Eine geschlechterspezifische Prävalenz ist nicht evident. In der aktuellen WHO-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren wird der Inzidenzgipfel in der siebten Dekade angegeben (El-Naggar et al., 2017, Lazarev et al., 2014). Die stark pigmentierten, schwarzen bis bräunlichen, polypoiden Läsionen sind durch histologische Sicherung von Melanin, hohen Mitoseraten und atypischen Formen gut zu identifizieren. Schwierigkeiten können hingegen bei amelanotischen malignen Melanomen auftreten, die die Hälfte aller Melanome repräsentieren (Haerle et al., 2013, El-Naggar et al., 2017). Diese müssen mithilfe immunhistochemischer Verfahren zum Nachweis melanotischer Marker (z. B. Melan-A, Tyrosinase) diagnostiziert und differenzialdiagnostisch unter anderem von olfaktorischen Neuroblastomen oder sinunasalen undifferenzierten Karzinomen abgegrenzt werden (El-Naggar et al., 2017, Haerle et al., 2013). Die malignen Melanome gehen aus den Melanozyten hervor und sind mit Mutationen in den Genen KIT, NRAS und BRAF in absteigender Häufigkeit assoziiert (Lazarev et al., 2014, El-Naggar et al., 2017). Die Unterscheidung zwischen Schleimhaut, Haut und Uvea ist dahingehend wichtig, da die Mutationshäufigkeit nicht übereinstimmend ist, die Therapiemöglichkeiten nicht ausnahmslos aufeinander übertragbar sind und die prognosebestimmenden Faktoren voneinander abweichen. Beispielsweise findet die bei den Hautmelanomen wichtige prognosebestimmende Klassifikation nach Clark und/oder Breslow bei den Schleimhautmelanomen keine

Anwendung. In der siebten Auflage des Cancer Staging Manuals der AJCC wurde dem mukosalen malignen Melanom ein neues Kapitel „Head and Neck Mucosal Melanoma Staging“ gewidmet. Demnach liegt nun eine international anerkannte Klassifikation des mukosalen malignen Melanoms im sinunasalen Trakt vor (Gal et al., 2011, El-Naggar et al., 2017, Moreno et al., 2010, Sun et al., 2017). Neoplasien, die mit T3-4 bewertet werden, haben mit weniger als 30 % für die 5-JÜ eine schlechte Prognose (El-Naggar et al., 2017). Die bisher hierzu publizierten Studien geben mehrheitlich die gesamte 5-JÜ mit 20 - 35 % an, wobei vereinzelte Studien die 5-JÜ mit unter 15 % beschreiben (Haerle et al., 2013, Moreno et al., 2010, Lazarev et al., 2014, Gal et al., 2011). Wichtige prognosebestimmende Parameter sind das Alter des Patienten sowie das Vorhandensein von Metastasen (Stadium IV). Ältere Patienten haben demnach eine signifikant reduzierte Überlebensrate, wobei der allgemeine Gesundheitszustand berücksichtigt werden muss (Lazarev et al., 2014, El-Naggar et al., 2017, Moreno et al., 2010, Gal et al., 2011). Das generell schlechte Outcome ist auf die Aggressivität des Tumors, die hohen lokalen Rezidivraten und die hämatogene Metastasierung zurückzuführen (Lazarev et al., 2014). Die therapeutische Herangehensweise erfolgt in der Regel durch operative Maßnahmen, die entweder endoskopisch oder über einen offenen Zugang, durchgeführt werden. Ziel der Operation sind tumorfreie Resektionsränder (Gal et al., 2011). Obwohl der Vorteil einer elektiven Neck dissection kontrovers diskutiert wird, wird sie laut den meisten Studien nicht durchgeführt (Lazarev et al., 2014). Die adjuvante Radiatio verbessert die lokale Tumorkontrolle, hat jedoch keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten (Haerle et al., 2013, Lazarev et al., 2014, Moreno et al., 2010, Gal et al., 2011). Die Evidenz bezüglich der Chemotherapie ist aktuell begrenzt und die vorliegenden Ergebnisse zeigen keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit (Sun et al., 2017, Haerle et al., 2013, Gal et al., 2011). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine systemische Therapie mit Temozolomid-basierten Zytostatika und eine Immuntherapie mit Ipilimumab für ein bestimmtes Patientenkollektiv von Nutzen sein könnte (Lazarev et al., 2014). Ein weiterer Therapieansatz mit Inhibitoren der Tyrosinkinase KIT hat einen temporären Therapieerfolg bei Patienten mit einer KIT-Genmutation erzielt (El-Naggar et al., 2017, Sun et al., 2017).

2.2.6 Olfaktorisches Neuroblastom

Das olfaktorische Neuroblastom, früher synonym als Aesthesioneuroblastom bezeichnet, ist ein seltener maligner neuroektodermaler Tumor, der 2 - 3 % aller sinunasaler Tumore ausmacht. Die jährliche Inzidenz liegt bei 4 pro 10 Millionen (Broich et al., 1997, El-Naggar et al., 2017, Thompson, 2009, Gray et al., 2012, Bell, 2018, Bell et al., 2015). Eine bimodale Häufung der Diagnosen findet sich quellenspezifisch in der zweiten bzw. fünften und sechsten Lebensdekade, wobei die Altersspanne vom 2. bis zum 94. Lebensjahr reicht und somit jeden Altersabschnitt inkludiert. Es lässt sich weder eine ethnische oder familiäre Prädisposition nachweisen, noch lassen sich ausgeprägte geschlechtsspezifische Häufigkeitsunterschiede feststellen (1,2:1 männlich zu weiblich) (El-Naggar et al., 2017, Sommer, 2021, Thompson, 2009, Bell, 2018). Wie die meisten sinunasalen Tumore kann sich auch das ONB oft unbemerkt ausbreiten und wird erst in späten Stadien diagnostiziert. Die klinischen Symptome sind initial unspezifisch und ähneln denen benigner Läsionen mit unilateraler nasaler Obstruktion (70 %) und Epistaxis (50 %). Die tumorspezifische Anosmie manifestiert sich lediglich in weniger als 5 % der Fälle, während paraneoplastische Syndrome in weniger als 2 % beschrieben wurden (Sommer, 2021, El-Naggar et al., 2017, Gabbay et al., 2013, Thompson, 2009, Gray et al., 2012, Bell, 2018). Die Lokalisation der ONB im oberen Teil der Nasenhaupthöhle lässt annehmen, dass sie aus den spezialisierten sensorischen neuroepithelialen (neuroektodermalen) Riechzellen hervorgehen, die anatomisch im Bereich der Concha nasalis superior, des kranialen Teils des Nasenseptums und der Lamina cribrosa lokalisiert sind. Die Anzahl ektopisch vorkommender ONB in den NNH (ausgenommen dem Sinus ethmoidalis) ist verschwindend gering (Thompson, 2009, El-Naggar et al., 2017, Bell et al., 2015). Ohne die Beteiligung der Lamina cribrosa wird die Diagnose eines ONB lediglich als Ausschlussdiagnose gestellt (Bell et al., 2015, El-Naggar et al., 2017). Das charakteristischste Merkmal in der Bildgebung ist die hantelförmige Darstellung des ONB mit dem oberen bauchigen Anteil intrakraniell, dem dünneren Verbindungselement an der Lamina cribrosa und dem unteren bauchigen Anteil in der Nasenhaupthöhle. Ausbreitungstendenzen zeigen sich in allen angrenzenden Strukturen wie den NNH, der Orbita und der vorderen Schädelgrube (El-Naggar et al., 2017, Thompson, 2009, Bell, 2018). Makroskopisch stellt sich ein polypöser, grau-roter Tumor bei intakter Oberfläche dar (Bell, 2018). Das mikroskopische Merkmal, das am deutlichsten hervorsteht, ist die lobuläre Anordnung,

wobei die Tumornester durch ein vaskularisiertes Stroma septiert werden (Thompson, 2009). Die Diagnosestellung ist aufgrund der Ähnlichkeit zu SNUC und SNEC (und einigen weiteren) sowie der breiten Vielfalt der biologischen Aktivität, die von Schmerzfreiheit über lokal aggressives Wachstum bis hin zu metastasierender Aktivität reicht, eine besondere Herausforderung (Bell et al., 2015). Hinsichtlich des Stagings der ONB hat sich die TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) nicht etabliert. Stattdessen findet das Staging-System von Kadish et al. von 1976 (Kadish A: nur die Nasenhöhle betreffend, Kadish B: zusätzlich in die NNH ausbreitend, Kadish C: Expansion über die Nasenhöhle und NNH hinweg) bzw. die Modifikation nach Morita mit dem zusätzlichen Stadium D (Vorhandensein von Metastasen (lokal oder fern)) vorwiegend Anwendung (Thompson, 2009, El-Naggar et al., 2017, Bell, 2018, Bell et al., 2015). Darüber hinaus existiert die TNM-Klassifikation nach Dulguerov und Calcaterra (Haerle et al., 2013, Dulguerov and Calcaterra, 1992). Die Prognose ist abhängig vom jeweiligen Staging und Grading und variiert bei der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 80 % bei low-grade (Hyams I, II) ONB und 40 % bei high-grade (Hyams III, IV) Tumoren. Rezidive treten bei 30 % der Patienten innerhalb der ersten beiden Jahre nach initialer Therapie auf, die bei chirurgisch vollständiger Resektion oft einen kraniofazialen Zugang erfordert, um die betroffene Lamina cribrosa zu entfernen. In der Regel folgt eine Strahlentherapie, um ein bestmögliches Langzeitergebnis zu erzielen (Thompson, 2009). Bei ausgewählten Tumoren kann die endoskopische Resektion zu ähnlichen Ergebnissen führen. In palliativen Situationen kann eine Chemotherapie eingeleitet werden (Thompson, 2009).

2.2.7 Sinusales neuroendokrines Karzinom

Die Diagnose eines sinusalen neuroendokrinen Karzinoms (SNEC) wird in 3 - 5 % aller sinusalen Tumore mit einer Inzidenz von 0,015 Fällen pro 100.000 gestellt (El-Naggar et al., 2017, Sommer, 2021, Patel et al., 2015). Im Gegensatz zu den meisten anderen Karzinomen des sinusalen Trakts besteht keine Assoziation mit Tabakkonsum (El-Naggar et al., 2017, Thompson, 2006). Der Einfluss einer erfolgten Radiatio im Kopf-Hals-Bereich wird hingegen kontrovers diskutiert (Wang et al., 2008, El-Naggar et al., 2017, Thompson, 2006). Bei vielen Patienten wird die Erkrankung erst im lokal fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) mit regionalen Metastasen oder Fernmetastasen in Leber, Lunge oder den Knochen diagnostiziert. Sowohl lokoregionale Rezidive als auch eine perineurale und lymphovaskuläre Invasion sind

typisch für das neuroendokrine Karzinom (El-Naggar et al., 2017, Haerle et al., 2013, Sommer, 2021, Thompson, 2006, Babin et al., 2006, Patel et al., 2015). Gemäß der WHO-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumore ist ein besserer Therapieerfolg durch eine neoadjuvante, statt der sonst etablierten adjuvanten Radiochemotherapie zu verzeichnen (Sommer, 2021, El-Naggar et al., 2017). In der Mehrzahl der Fälle wird jedoch unabhängig von der adjuvanten oder neoadjuvanten Bestrahlung über eine interdisziplinäre Therapie durch Chirurgie, Radiatio und/oder Chemotherapie (Cisplatin oder Etoposide) berichtet (Perez-Ordóñez et al., 1998, Babin et al., 2006, Patel et al., 2015). Die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidive wird in der Literatur mit 50 % bis 65 % angegeben (Sommer, 2021, El-Naggar et al., 2017).

2.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

In der vorliegenden Literatur werden Tumore der Nase und der Nasennebenhöhlen mit einem Anteil von <1 % aller Tumore sowie 3 - 5 % aller Kopf-Hals-Tumore beschrieben (Dulguerov et al., 2001, Turner and Reh, 2012, Lewis, 2016, Ansa et al., 2013, Llorente et al., 2014, Mensi et al., 2013, Barnes et al., 2005, Sanghvi et al., 2014, Hoppe et al., 2007, Haerle et al., 2013, Bhayani et al., 2014). Die jährliche Inzidenz der Tumore des sinunasalen Systems beträgt global ungefähr 0,5 - 1 Fall pro 100.000 Einwohner (Llorente et al., 2014, Mensi et al., 2013, Dulguerov et al., 2001, Turner and Reh, 2012, Haerle et al., 2013). In einer niederländischen Studie wird die jährliche Inzidenz von elf männlichen, beziehungsweise fünf weiblichen Fällen pro 1.000.000 Einwohner beschrieben (Kuijpers et al., 2012). Auf europäischer Ebene wurde eine vergleichbare Inzidenz beobachtet (Kuijpers et al., 2012). In Japan sowie bestimmten Regionen Chinas und Indiens wurden jedoch höhere Raten dokumentiert (Barnes et al., 2005). Die Inzidenz der malignen Neoplasien im sinunasalen System wurde in den Jahren 1973 bis 2006 als weitestgehend konstant beschrieben (Turner and Reh, 2012) oder mit leicht steigender Tendenz beim männlichen Geschlecht bis zum Jahr 1994 (1970: 8/1.000.000, 1994: 14,6/1.000.000) (Kuijpers et al., 2012). Die aktuelle Studienlage präsentiert jedoch einstimmig einen Rückgang der Fallzahlen in den letzten Jahren (Turner and Reh, 2012, Kuijpers et al., 2012, Lewis, 2016, Sanghvi et al., 2014, Haerle et al., 2013). Zudem ist das männliche Geschlecht, insbesondere unter den PECA, in einem Verhältnis von 1,5 bis 2 mal häufiger betroffen als das weibliche (Barnes et al., 2005, Lewis, 2016, Thompson, 2006, Dulguerov et al., 2001, Llorente et al., 2014, Sanghvi et al., 2014, Haerle et al., 2013) und der Höhepunkt der Erkrankung konzentriert sich in der sechsten Lebensdekade (Lewis, 2016, Barnes et al., 2005, Dulguerov et al., 2001, Llorente et al., 2014, Haerle et al., 2013), obwohl auch hier Abweichungen mit dem Höhepunkt in der siebten Lebensdekade angegeben sind (Thompson, 2006, Turner and Reh, 2012, Mensi et al., 2013, Teitelbaum et al., 2020). Die Beobachtungen von Mensi et al. legen nahe, dass die Fallzahlen der Erkrankung, überwiegend bei Männern, kontinuierlich in früherem Alter ansteigen (Mensi et al., 2013).



ABBILDUNG 3: ALTERSPEZIFISCHE INZIDENZ SINUNASALER TUMOREN (MENSI ET AL., 2013)

Es liegen Erkenntnisse über Vorläuferläsionen und Risikofaktoren für die Entwicklung von Tumoren des sinunasalen Systems vor. Eine bedeutende Rolle spielen dabei die Hochrisiko-humanen-Papillomaviren (Llorente et al., 2014, Stelow and Bishop, 2017). Diese sind besonders mit Oropharynxkarzinomen assoziiert, doch gibt es Hinweise auf eine mögliche Verbindung mit Karzinomen des sinunasalen Trakts (Paver et al., 2020). Im sinunasalen Trakt sind es vorrangig Karzinome mit Lokalisation in der Nasenhaupthöhle, die HPV-positiv sind. Der Inzidenzunterschied zu den in den Nasennebenhöhlen lokalisierten, meist HPV-negativen Karzinomen, ist jedoch nicht signifikant (Larque et al., 2014). Im Zusammenhang mit der Überlebensrate zeigen sich jedoch signifikante Unterschiede: Die Gruppe der HPV-positiven Karzinome weist eine bessere Prognose auf als die der HPV-negativen (Larque et al., 2014, Bishop et al., 2013, Jo et al., 2009, Haerle et al., 2013). Schneidersche Papillome, insbesondere die Variante des invertierten Papilloms, können in ca. 10 % der Fälle (die Raten liegen, je nach Quellenangabe, zwischen 2 und 27 %) in ein Karzinom übergehen (Lewis, 2016, Barnes et al., 2005, Llorente et al., 2014, Thompson and Franchi, 2018, Haerle et al., 2013). Die Nasenhaupthöhle weist respiratorisches bzw. olfaktorisches Epithel auf, sodass vor der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms eine Metaplasie des Epithels erfolgen muss. Paradoxerweise ist eine Metaplasie oder ein Carcinoma in situ nur selten zu beobachten (Lewis, 2016). Diese Diskrepanz könnte darauf zurückzuführen sein, dass Tumoren häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium

diagnostiziert werden und die Tumormasse dabei prä-maligne Veränderungen verdeckt (Llorente et al., 2014). Neben den Vorläuferläsionen sind hauptsächlich das Rauchen von Tabakwaren und die Exposition gegenüber Holz- und Lederstaub/Lederpartikeln als Risikofaktoren zu verzeichnen. Weitere, wenn auch weniger bedeutende Prädiktoren sind der Kontakt zu Nickel, Klebern und Adhäsiven oder anderen industriellen Stoffen und Lösungsmitteln (Stelow and Bishop, 2017, Llorente et al., 2014, Sanghvi et al., 2014, Kuijpers et al., 2012, Mensi et al., 2013, Lewis, 2016). Die vorliegende Korrelation zwischen der Hartholz- und Lederstaubexposition und dem intestinalen Typ des Adenokarzinoms ist signifikant (Hayes et al., 1986, El-Naggar et al., 2017). In weiten Teilen ist das Adenokarzinom auch als anerkannte Berufserkrankung der exponierten Personen vermerkt (Llorente et al., 2014, Mensi et al., 2013). In der Bundesrepublik Deutschland wird diese Erkrankung unter der Berufskrankheit Nr. 4203 „Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- oder Buchenholz“ klassifiziert. Hinsichtlich dieser Klassifizierung wurde bereits 1989 ein Merkblatt für die ärztliche Untersuchung veröffentlicht (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2013). Die männliche Dominanz in dem Krankheitsbild der sinunasalen Tumore wird demnach häufig durch die vermehrte berufliche Exposition des männlichen Geschlechts erklärt (Kuijpers et al., 2012, Llorente et al., 2014, El-Naggar et al., 2017). Der in den Niederlanden beobachtete geringe Inzidenzanstieg bei Frauen und die gleichzeitige Reduktion der Inzidenz bei Männern wurden spekulativ auf geänderte Lebensweisen, wie etwa Rauchergewohnheiten und eine geschlechterunspezifische berufliche Exposition gegenüber Risikofaktoren wie Holzstaub und Lederstaub, zurückgeführt (Kuijpers et al., 2012). Eine alternative Hypothese, die von Sanghvi et al. aufgestellt wurde, postuliert ein höheres Bildungsniveau als entscheidenden Faktor für das reduzierte Rauchverhalten und folglich für die geringere Inzidenz (Sanghvi et al., 2014, Dulguerov et al., 2001).

In einigen Quellen wird die 5-JÜ bei sinunasalen Karzinomen verallgemeinernd mit 40 %, die lokale Kontrolle mit 59 % und das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen mit 12 % angegeben (Dulguerov et al., 2001), wobei die Prognose, Rezidive und die Präsentation der Metastasen für jede Tumorentität gesondert zu betrachten sind.

2.4 Klinik von Karzinomen der Nasenhöhle

Die klinische Präsentation der Tumore des sinunasalen Systems ist unspezifisch, sowohl in Bezug auf die jeweiligen Tumorentitäten als auch auf die Symptome bezogen. Die Ausbreitung der Tumore erfolgt oft unbemerkt in den luftgefüllten Hohlräumen des Nasenraums (Nasenhaupthöhle, Nasennebenhöhlen), sodass eine Diagnose in der Regel erst in fortgeschrittenen Stadien gestellt werden kann (Haerle et al., 2013, Madani et al., 2009, Teitelbaum et al., 2020). Erste Symptome ähneln benignen sinunasalen Erkrankungen, wie einer chronischen Sinusitis, allergischen Reaktionen oder einer Polyposis nasi (Thompson, 2006, Madani et al., 2009). Bei Verdachtsdiagnose einer Sinusitis erfolgt eine antibiotische Behandlung, die eine temporäre Besserung herbeiführen kann und Patienten wie auch Behandler fehlleitet (Dulguerov et al., 2001). Aufgrund dessen ist eine frühe Diagnosestellung oft schwierig und verzögert (Thompson, 2006, Llorente et al., 2014). Die initialen Symptome, wie beispielsweise eine einseitige Obstruktion der Nase, werden auf das Massenwachstum zurückgeführt. In der Folge kann es zu einem sekundären Auftreten von purulentem oder mukösem Nasenausfluss kommen, welcher durch eine begleitende Entzündung bedingt ist. Ulzerationen können rezidivierendes Nasenbluten auslösen. In fortgeschrittenen Stadien, in denen die Orbita in Mitleidenschaft gezogen wurde, sind Diplopie, eine Visusminderung oder die Einschränkung der Augenmotilität möglich. Auch Ohrenbeschwerden können bei Affektion des Nasopharynx und der Eustachischen Röhre auftreten. Späte Folgen sind eine asymmetrische Gesichtsschwellung/Schwellung der Nase, Gesichtsschmerzen oder der kaudale Durchbruch in den Gaumen. Ein Durchbruch nach posterior mit Invasion der Mm. pterygoidei führt zu einem begleitenden Trismus. Eine Invasion nach kranial zur Schädelbasis hat mögliche weitere Hirnnervenausfälle zur Folge. In Zusammenhang mit einer perineuralen Invasion treten einschießende (neuralgische) Schmerzen in Form einer Trigemini neuralgie oder ein Sensibilitätsausfall, am häufigsten im Bereich des N. infraorbitalis, auf (Thompson, 2006, Barnes et al., 2005, Dulguerov et al., 2001, Llorente et al., 2014, Madani et al., 2009).

2.5 Diagnostik von Karzinomen der Nasenhöhle

Die frühzeitige und korrekte Diagnose ist von entscheidender Bedeutung für die Behandlung von malignen Neoplasien. Eine vollständige Anamneseerhebung, die Untersuchung des gesamten Kopf-Hals-Bereichs und eine Biopsie sind dabei

unerlässlich. (Devi et al., 2019). Eine Studie der Universität Freiburg, die von Becker et al. durchgeführt wurde, ergab, dass die durchschnittliche Dauer vom Auftreten der ersten klinischen Symptome bis zur Diagnosestellung 5,7 Monate beträgt. Die Spanne dieser Dauer reicht von zwei Wochen bis hin zu vierundzwanzig Monaten. Diese alarmierend lange Verzögerung ist den beschriebenen, meist unspezifischen Symptomen zuzuschreiben (Becker et al., 2016).

Bei einem Tumorverdacht ermöglicht die Endoskopie eine erste Einschätzung der oberflächlichen Struktur und Ausbreitung. Für eine umfassende Bewertung der Expansion in die Tiefe sind jedoch weitere bildgebende Verfahren notwendig (Madani et al., 2009). In der Regel erfolgt dies zunächst mittels Computertomographie (CT), da sie sich aufgrund ihrer Verfügbarkeit und Kosteneffizienz gegenüber der Magnetresonanztomographie (MRT) besser eignet (Koeller, 2016). Die Kombination von CT und MRT liefert die präzisesten bildgebenden Ergebnisse. Hinweise auf maligne Neoplasien manifestieren sich radiologisch in Form von unilateralen Befunden, Knocheninvasion, ausgeprägten Weichgewebemassen, Tumornekrose oder Lymphadenopathie (Madani et al., 2009). Eine Differenzierung zwischen inflammatorisch bedingten Veränderungen, benignen und malignen Neoplasien ist möglich, eine konkrete Diagnosestellung auf Basis der Bildgebung ist jedoch schwierig. Für die Weichgewebedarstellung ist das MRT zu bevorzugen (Koeller, 2016). Die Hypointensität in der T2-Wichtung, die in einer Studie von Som et al. bei 95 % aller sinunasalen Tumore auftrat, kann als Unterscheidungskriterium zu inflammatorischen Prozessen gewertet werden, da bei Letzteren alle mit einer Hyperintensität in der T2-Wichtung einhergingen (Som et al., 1988). Die Detektion einer Tumorinvasion in umliegende Strukturen oder einer perineuralen Ausbreitung erfolgt in der T1-Wichtung. Diese ist entscheidend für die Resektabilität des Tumors. Bei der Befundung sollte besonderes Augenmerk auf die Fossa pterygopalatina, die Fissura pterygomaxillaris, das Foramen rotundum, den Canalis pterygoideus, die Fissura orbitalis inferior und die Orbitaspitze gelegt werden. Es ist zu beachten, dass sich diese Strukturen bei auffälligen MRT-Befunden im CT-Befund unauffällig präsentieren können. Eine erweiternde diagnostische Maßnahme stellt die Positronenemissionstomographie (PET) dar, welche eine metabolische Evaluation liefert und dazu beiträgt, regionale oder Fernmetastasen frühzeitig zu erkennen. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch die bildgebenden Modalitäten eine sehr gute Darstellung von Pathologien erfolgt. Es existieren jedoch umfassende

Überschneidungen der diversen Tumorarten bezüglich der Bildgebung. Spezifische Merkmale fehlen zumeist, sodass eine Differenzierung und Eingrenzung der Tumorentität als schwierig zu bewerten ist. Wegweisende und hervorzuhebende radiologische Manifestationen sind beispielsweise die charakteristische Lokalisation des olfaktorischen Neuroblastoms im superioren Anteil der Nasenhöhle oder die T1-Hyperintensität der mukosalen malignen Melanome (Koeller, 2016). Die abschließende Diagnose erfolgt über die histopathologische und immunhistochemische Auswertung nach der Biopsie oder Resektion. Die histopathologische Bestimmung von Karzinomen ist aufgrund der eindeutigen Zellanordnung und epithelialer Morphologie verhältnismäßig einfach. Zur Subklassifizierung von gering- bis undifferenzierten Karzinomen sowie in der Regel bei nicht-epithelialen Tumoren wird die Immunhistochemie eingesetzt (Helsel et al., 2003). Als immunhistochemische Marker für epitheliale Karzinome haben sich beispielsweise Zytokeratin, p63 und EMA bewährt. Für die Identifikation neuraler Marker sind Synaptophysin, Chromogranin A oder S100 Protein zu nennen (El-Naggar et al., 2017).

2.6 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation wurde unter anderem mit dem Ziel erarbeitet, eine Hilfestellung bezüglich der Behandlungsstrategie zu geben, Richtungsweisungen für die Prognose darzustellen und die Auswertung der Behandlungsergebnisse sowie den Informationsaustausch zwischen den Behandlungseinrichtungen zu erleichtern. Aus den einzelnen Komponenten „T - Ausbreitung des Primärtumors, N - Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung regionärer Lymphknotenmetastasen, M – Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen“ werden Stadien abgeleitet. Diese Stadien besitzen eine hohe Relevanz für die Auswertung klinischer handlungsorientierter Leitlinien. Das TNM-System fokussiert sich in erster Linie auf die Klassifizierung der Lokalisation und anatomische Ausbreitung des Tumors.

Die 8. Auflage der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer und das Cancer Staging Manual des American Joint Committee on Cancer sind weitestgehend identisch. Im Folgenden ist die TNM-Klassifikation der UICC für die anatomische Region Nase und Siebbeinzellen aufgeführt (Tabelle 1 und Tabelle 2) (Wittekind, 2020).

T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Nasenhöhle oder Siebbeinzellen beschränkt, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T2	Tumor in zwei Unterbezirken eines Bezirkes oder Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk innerhalb des Nasenhöhlen-Siebbeinzellen-Areals, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T3	Tumor breitet sich in die mediale Orbita oder den Orbitaboden aus oder in Kieferhöhle, harten Gaumen oder Lamina cribrosa
T4a	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Haut von Nase oder Wange, minimale Ausbreitung in vordere Schädelgrube, Processus pterygoideus, Keilbeinhöhle oder Stirnhöhle
T4b	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus (V2), Nasopharynx, Clivus
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> • N2a: Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung • N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung • N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

TABELLE 1: TNM-KLASSIFIKATION MALIGNER TUMOREN KOPF- UND HALSTUMOREN, NASENHÖHLE UND SIEBBEINZELLEN (WITTEKIND, 2020)

	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Stadium IVB	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

TABELLE 2: STADIEN - NASENHÖHLE UND NASENNEBENHÖHLEN (WITTEKIND, 2020)

Gemäß dem aufgeführten TNM-System werden die meisten sinunasalen Tumore klassifiziert. Eine Ausnahme stellt das ONB dar, welches häufig nach Kadish, nach der Modifikation durch Morita oder nach Dulguerov und Calcaterre eingeteilt wird (Babin et al., 2006, El-Naggar et al., 2017, Haerle et al., 2013, Dulguerov and Calcatera, 1992). Dem malignen Melanom der Schleimhäute im Kopf-Hals-Bereich wurde ein eigenes Kapitel mit spezifischem TNM-System gewidmet (Wittekind, 2020).

Neben dem Staging nimmt auch das Grading eine entscheidende Rolle ein, da es die histopathologische Differenzierungsstufe bestimmt. Das Grading ist allgemeingültig für alle im Kopf-Hals-Bereich lokalisierten Tumoren, wobei erneut das mukosale maligne Melanom und die Schilddrüsenkarzinome ausgenommen sind (Wittekind, 2020).

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden	
G1	Gut differenziert	Low-grade
G2	Mäßig differenziert	
G3	Schlecht differenziert	High-grade
G4	Undifferenziert	

TABELLE 3: HISTOPATHOLOGISCHES GRADING (WITTEKIND, 2020)

2.7 Therapieoptionen

Für die Therapie von Plattenepithelkarzinomen des sinunasalen Trakts stehen verschiedene Behandlungsmodalitäten zur Verfügung. Die führenden Methoden sind die chirurgische Tumorsektion und die Radiotherapie. Darüber hinaus sind die Chemotherapie beziehungsweise Radiochemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) etablierte Bestandteile der Standardtherapie. Die Kombination der einzelnen Behandlungsmodalitäten ist jeweils stadium- und befundabhängig zu prüfen, wobei nach wie vor kein einheitlicher Konsens bezüglich der Therapiestrategien vorliegt (Teitelbaum et al., 2020, Becker et al., 2016, Wang et al., 2020). Die Entwicklung von Studien, die das Ansprechen auf die verschiedenen Therapieoptionen und Therapiealternativen vergleichbar darstellen, gestaltete sich aufgrund der geringen Inzidenz und des fehlenden einheitlichen Staging-Systems in der Vergangenheit schwierig (Scurry et al., 2007, Llorente et al., 2014, Wang et al., 2020). Gegenwärtig ist jedoch eine kontinuierliche Optimierung des klinischen Managements zu beobachten. Diese Entwicklung ist auf die Fortschritte in den Bereichen der Operationstechniken und der endoskopischen Chirurgie, der Bildgebung sowie der Bestrahlungstherapie und in besonderem Maße auf die Multimodaltherapie zurückzuführen (Llorente et al., 2014, Dulguerov et al., 2001). In den meisten Kliniken hat sich ein interdisziplinäres Tumorboard etabliert, in dem Patienten mit Malignomen vorgestellt werden und nach ausführlicher Diskussion eine Therapiestrategie erarbeitet wird.

2.7.1 Chirurgische Therapie

Die Studien von Becker et al. und Mattheis et al. kommen zu dem Schluss, dass durch eine primäre radikale chirurgische Therapie die beste lokale Tumorkontrolle erzielt werden kann. Ein wesentlicher Vorteil dieser Methode besteht in der guten Zugänglichkeit und der Möglichkeit der lokalen Nachsorge. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass dieses radikale Vorgehen im Falle einer totalen oder partiellen Ablatio nasi mit einschneidenden Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes sowie mit psychischen, emotionalen und sozialen Beeinträchtigungen der Patienten einhergeht (Becker et al., 2016, Mattheis et al., 2021).

In Anlehnung an die Leitlinie „Kopf-Halstumore“ des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), kann im Frühstadium (T1/T2) eine singuläre chirurgische Therapie oder Radiatio erfolgen (Teitelbaum et al., 2020, Haerle et al., 2013). In einigen

retrospektiven Studien wurde die operative Primärtherapie bei Nasenhöhlenkarzinomen jedoch als Therapie der ersten Wahl angesehen, da sich die Resultate im Vergleich zu einer primären Radiatio als überlegen darstellten (Mattheis et al., 2021, Dulguerov et al., 2001, Teitelbaum et al., 2020). Es ist essenziell, zwischen offenen und endonasalen (mikroskopisch/endoskopisch) operativen Eingriffen zu differenzieren. Die offenen Operationstechniken stellen den Standard dar, das endoskopische Verfahren ist jedoch ebenfalls etabliert. Letzteres ist gekennzeichnet durch ein minimalinvasives Vorgehen, verkürzte Krankenhausaufenthalte der Patienten und eine mögliche Zeitersparnis bis zur Einleitung einer adjuvanten Radiatio (Teitelbaum et al., 2020, Kılıç et al., 2018). Trotz der ständigen Optimierung der Technik in diesem Bereich ist die sorgfältige Patientenauswahl für endoskopische Eingriffe von entscheidender Bedeutung. In der Regel sind dies Patienten mit frühen Tumorstadien (Homma et al., 2021). Die Resultate des endoskopischen und offenen chirurgischen Vorgehens sind in frühen Tumorstadien vergleichbar (Homma et al., 2021, Kılıç et al., 2018).

Von einer prophylaktischen Neck dissektion ohne klinischen oder radiologischen Anhalt wird abgesehen (Becker et al., 2016, Dulguerov et al., 2001). Es wird betont, dass jeder Fall einer individuellen Prüfung bedarf. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien und/oder multiplen vergrößerten Lymphknoten wird eine Neck dissektion durchgeführt. In der Studie von Becker et al. wurde diese in 50 % der Fälle durchgeführt. Die potenziellen Risiken und Konsequenzen der Operation dürfen dabei in der Nutzen-Risiko-Abwägung nicht vernachlässigt werden (Becker et al., 2016).

2.7.2 Radiotherapie

Karzinome mit lokal fortgeschrittenem Wachstum sind, in Anbetracht der engen Lagebeziehung zu wichtigen anatomischen Strukturen, oft nicht in sano resezierbar. In diesen Fällen ist eine multimodale Therapie indiziert. Empirische Studien belegen, dass die multimodale Therapie im Vergleich zu einer monomodalen Therapie, einschließlich der alleinigen Radiatio und Chemotherapie, zu einem besseren klinischen Ergebnis führt (Homma et al., 2021, Wang et al., 2020). Gemäß dem aktuellen Forschungsstand wird für frühe Tumorstadien (T1/T2) mit nachteiligen Merkmalen, wie positiven Resektionsrändern oder hochgradigen Läsionen, eine chirurgische Resektion in Kombination mit einer adjuvanten Radiatio empfohlen. Für die Tumorstadien T3 und T4 wird die Kombination aus chirurgischer und

strahlentherapeutischer Behandlung grundsätzlich empfohlen (Teitelbaum et al., 2020, Homma et al., 2021). Hingegen herrschen in Bezug auf eine neoadjuvante Bestrahlung nach wie vor kontroverse Ansichten. Als vorteilhaft wird dabei die Tumorreduktion angesehen, was wiederum die Resektabilität verbessert und operative Komplikationen reduziert (Wang et al., 2020, Dulguerov et al., 2001). Dem gegenüber steht die Auffassung, dass eine präoperative Bestrahlung sich negativ auf die anschließende Wundheilung auswirken kann (Becker et al., 2016).

Die kumulative Strahlendosis bei neoadjuvanter Bestrahlung beträgt im Mittel 60 Gray, bei einer adjuvanten Bestrahlung 68 Gray (50 - 70 Gray) bei einer Dosisfraktionierung von 2 Gray pro Tag an fünf Tagen die Woche (Wang et al., 2020, Hoppe et al., 2007, Paré et al., 2017). Bei einer Tumorgroße entsprechend T3/T4 oder einem N-positiven Status ist eine elektive Nodalbestrahlung obligat (Wang et al., 2020). Die Fortschritte und Weiterentwicklungen der Strahlentherapie in den vergangenen Jahrzehnten spiegeln sich in der Entwicklung innovativer Verfahren, wie der intensitätsmodulierten Radiotherapie, der Protonentherapie und der dreidimensionalen, computertomographischen Dosimetrie wider. Diese neuen Techniken ermöglichen eine präzisere Feldabgrenzung, was zu einer höheren Dosierung im Zielvolumen bei gleichzeitiger Reduktion der Dosen im umliegenden Normalgewebe führt (Hoppe et al., 2007, Dulguerov et al., 2001). Trotz der Annahme einer generellen Radiosensitivität der sinunasalen Tumore sind weitere Studien erforderlich, um valide Biomarker zu identifizieren, die das individuelle Ansprechen auf eine Bestrahlung vorhersagen (Wang et al., 2020, Haerle et al., 2013). Zu potentiellen Nebenwirkungen einer Radiatio im Mittelgesicht zählen Osteoradionekrosen, Stenosen im Bereich der Nase, einseitige oder bilaterale Erblindung, chronischer Schmerz, Septumperforationen und posttherapeutischer Verlust des Geruchssinnes (Becker et al., 2016, Dulguerov et al., 2001).

2.7.3 Chemotherapie

Die Indikation zur Chemotherapie kann bei ausgedehnten Befunden, extranodaler Tumorausbreitung oder bei R-positivem Status zur Sensitivierung der Strahlentherapie gestellt werden. Dabei ist die Verträglichkeit der Chemotherapie für den jeweiligen Patienten zu prüfen (Wang et al., 2020). Zu den gängigsten Präparaten zählen Cisplatin, Paclitaxel und 5-FU (Wang et al., 2020, Dulguerov et al., 2001, Hecht et al., 2022). Gemäß einer retrospektiven Studie von Paré et al. konnte in 82,5 % der Fälle

eine Tumorverkleinerung durch eine neoadjuvante Chemotherapie verzeichnet werden (Paré et al., 2017). In einer Übersichtsarbeit von Llorente et al. wurde dargelegt, dass bislang kein eindeutiger statistischer Überlebensvorteil der begleitenden Radiochemotherapie gegenüber den neoadjuvanten Chemotherapieprotokollen festgestellt werden konnte. Dies unterstreicht die Notwendigkeit für weitere Forschungsinitiativen in diesem Bereich (Llorente et al., 2014).

2.7.4 Antikörpertherapie

Eine Vielzahl publizierter und laufender Studien beleuchtet die Anwendung von monoklonalen Antikörpern zur Therapie von lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder rezidivierenden und metastasierenden Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs. Der Fokus der Studien liegt dabei vornehmlich auf Cetuximab, einem Vertreter der Anti-Epidermal-Growth-Factor-Receptor (EGFR), sowie auf Immuncheckpointinhibitoren, welche den PD-1-Signalweg („programmed cell death protein 1“) / PDL-1-Signalweg („programmed cell death protein ligand 1“) adressieren (Mehra et al., 2008, Hecht et al., 2022, Tosoni et al., 2017, Taberna et al., 2019, Concu and Cordeiro, 2018). Cetuximab wurde seitens der European Medicines Agency (EMA) 2004 und seitens der Food and Drug Administration (FDA) 2006 für die oben genannte Patientengruppe zugelassen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es nicht als Ersatz für die adjuvante Standardtherapie mit Radiatio oder Radiochemotherapie dient, sondern für Patienten vorgesehen ist, die aufgrund von Komorbiditäten und eines schlechten Allgemeinzustands nicht für eine platinbasierte Chemotherapie geeignet sind. In diesen Fällen wird es mit einer Bestrahlung kombiniert (Concu and Cordeiro, 2018, Taberna et al., 2019, Mehra et al., 2008). In den vorliegenden Studien wird der Einsatz monoklonaler Antikörper für PECA des gesamten Kopf-Hals-Bereichs beschrieben, wobei sich einzelne Studien auf Oropharynx-, Larynx- und Hypopharynxkarzinome konzentrieren (Mehra et al., 2008, Hecht et al., 2022). Es sind keine expliziten Aussagen bezüglich der Wirksamkeit monoklonaler Antikörper für PECA der Nasenhaupthöhle beschrieben. Es besteht demnach weiterhin großer Forschungsbedarf hinsichtlich des Therapiespektrums mit monoklonalen Antikörpern sowie der Identifizierung der Patienten, die auf diese ansprechen (Tosoni et al., 2017).

2.8 Rekonstruktion

Nach ablativer chirurgischer Tumorresektion muss der entstandene Defekt nach ausführlicher Beratung und Abwägung der jeweiligen Vor- und Nachteile in epithetischer oder chirurgischer Form versorgt werden. Dabei sind der Patientenwunsch, das Patientenalter, individuelle Komorbiditäten sowie Tumoreigenschaften und Resektionsränder zu berücksichtigen. Im Rahmen der autologen chirurgischen Rekonstruktion ist eine umfassende Aufklärung des Patienten über die geplante Anzahl der Eingriffe, den zeitlichen Ablauf sowie die Risiken, einschließlich potenzieller Misserfolge, unerlässlich. Die präoperative Planung muss umso akribischer erfolgen, je größer der Defekt ist (Chipp et al., 2011, Fischer and Gubisch, 2008).

2.8.1 Chirurgische Rekonstruktion

Bei der Entscheidung zwischen einer einzeitigen oder mehrzeitigen Rekonstruktion sind relevante Faktoren wie Tumortyp, Grading, Staging und Defektausdehnung zu berücksichtigen. Die mehrzeitige Rekonstruktion kann sich über einen Zeitraum von zwei Monaten bis hin zu zwei Jahren erstrecken und mehrere operative Eingriffe erfordern. In ausgewählten Fällen, in denen intraoperativ mittels Schnellschnitt negative Resektionsränder gesichert wurden und eine bestimmte Defektgröße nicht überschritten ist, kann die sofortige Rekonstruktion zielführend sein (Chipp et al., 2011, Fischer and Gubisch, 2008).

Für die primäre Rekonstruktion kleinerer Defekte kommen gängige Operationstechniken zum Einsatz, darunter Rotationslappen, Verschiebe-Schwenklappen, V-Y-Verschiebeplastiken, subkutan gestielte Gleitlappen und doppelflügelige Lappen. Mediane Defekte der Nasenspitze oder des Nasenrückens können beispielsweise durch Verschiebelappen mit geradem Vektor, wie dem Glabella-Lappen nach Rintala, gedeckt werden (Rintala and Asko-Seljavaara, 1969, Fischer and Gubisch, 2008). Bei kleinen Defekten der Nasenspitze empfiehlt sich alternativ eine Rekonstruktion mittels Vollhauttransplantat (Fischer and Gubisch, 2008).

Eine weitere Klassifizierung ergibt sich durch einschichtige, zweischichtige oder perforierende Defekte. Diese Unterscheidung ist erforderlich, da die Nase durch eine komplexe dreidimensionale Struktur der Epidermis, des ossären und chondralen Gerüsts und der epithelialen Innenauskleidung charakterisiert ist. Für ein

funktionelles und ästhetisches Ergebnis ist es bei der Rekonstruktion unerlässlich, jede der drei genannten Schichten zu rekonstruieren. Bei der Maximalvariante des Totalverlustes ist zunächst das Gerüst, insbesondere das anteriore Nasenseptum, zu rekonstruieren. Dies kann durch Anteile des posterioren Septums, falls vorhanden, oder durch Rippenknorpel erfolgen (Fischer and Gubisch, 2008). Die chondrokostale Transplantation findet zudem Anwendung bei Beteiligung des Orbitabodens zur Wiederherstellung desselben. Ziel dieser Methode ist es, die häufigsten Komplikationen am Auge wie Diplopie, Enophthalmus, Malposition des Augenlides oder Ektropium mit resultierender Keratitis bis hin zu Einschränkungen der Sehschärfe zu verhindern (Paré et al., 2017). Aufgrund der Wölbung der Ohrmuschel eignen sich diese chondralen Anteile gut für die Gerüstbildung der Nasenflügel. Das Gerüst sorgt für Formstabilität. Es beugt einem Flügelkollaps bei Inspiration und der damit einhergehenden Atembehinderung vor. Die Rekonstruktion einer vitalen Innenauskleidung mit ausreichender Vaskularisation und suffizienter Bedeckung des knorpeligen Gerüsts ist obligat. Dadurch kann das Gerüst versorgt und vor konsekutiven Infektionen geschützt werden. Es ist von entscheidender Bedeutung, narbige Schrumpfungen zu vermeiden, da diese bis zur Okklusion und Atemwegsbehinderung führen können (Haack et al., 2014, Fischer and Gubisch, 2008). Für die Gestaltung der Oberfläche stehen die oben genannten regionalen Lappenplastiken zur Verfügung (Fischer and Gubisch, 2008). Des Weiteren können freie Gewebetransplantate, wie beispielsweise Radialis- oder Scapularlappen, zum Einsatz kommen (Paré et al., 2017, Chipp et al., 2011). Um ästhetisch ansprechende Ergebnisse zu erzielen, sollte sich bei den Lappenplastiken an die Grenzen sogenannter „subunits“ (Untereinheiten) wie Nasenrücken, Nasenabhang, Nasenspitze, weiches Dreieck, Nasenflügel und Nasensteg gehalten werden (Fischer and Gubisch, 2008). Die chirurgische Rekonstruktion stellt selbst für erfahrene Chirurgen eine große Herausforderung dar und ist oft mit unzufriedenstellenden Ergebnissen verbunden (Chipp et al., 2011, Paré et al., 2017, Mattheis et al., 2021).

2.8.2 Epithetische Rekonstruktion

Die Epithetik stellt eine rekonstruktive Alternative mit guten ästhetischen Ergebnissen und hoher Patientenzufriedenheit dar (Chipp et al., 2011, Mattheis et al., 2021, Korfage et al., 2016, Lünenbürger et al., 2016). In einer Studie von Mattheis et al. wurde unter anderem die krankheitsbezogene Lebensqualität und das ästhetische

Erscheinungsbild von Epithesenträgern nach Ablatio nasi bei Tumorerkrankung mittels FACE-Q-Fragebögen ermittelt. Die Evaluation ergab eine generelle Zufriedenheit der Patienten mit dem Ergebnis. Die ästhetische Akzeptanz der Nase beziehungsweise der Epithese erhielt eine bessere Bewertung als das gesamte Erscheinungsbild des Gesichts. Es konnte ein negativer Einfluss auf das soziale und psychische Wohlbefinden nach Rhinektomie und Rekonstruktion bestätigt werden, jedoch in keinem kritischen Ausmaß (Mattheis et al., 2021).

Die konservative, epithetische Therapie ermöglicht es, weitere operative Eingriffe, insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten und erhöhtem Risikoprofil, sowie potenzielle chirurgische Komplikationen an der Rekonstruktions- und Donorstelle zu umgehen. Die daraus resultierende positive Konsequenz ist eine schnellere Rehabilitation und verkürzte Krankenhausaufenthalte. Die Möglichkeit der Kontrolle des Lokalbefundes der ehemaligen Tumorlokalisation und die Option weiterer Biopsien bei Bedarf gewährleisten eine zuverlässige Therapienachkontrolle (Mattheis et al., 2021, Chipp et al., 2011, Korfage et al., 2016, Becker et al., 2016). Bei geplanter adjuvanter Radiatio entsteht durch die epithetische Versorgung keine Verzögerung und diese kann im Regelfall innerhalb von sechs Wochen nach der primären Tumoroperation erfolgen (Mattheis et al., 2021).

Vor der primären Tumorsektion und Ablatio nasi kann bereits eine Abformung genommen werden und eine Fotodokumentation erfolgen, um eine Immediatsepithese für die direkte postoperative Eingliederung zu fertigen. Dies dient der Prävention einer Traumatisierung der Patienten durch den entstandenen ausgeprägten Mittelgesichtsdefekt. Nach Stabilisierung und Abschwellung der Wundverhältnisse kann eine erneute Abformung erfolgen, um eine individuell angepasste Nasenepithese herzustellen. Diese wird aus medizinischem Silikon hergestellt und der Hautfarbe des Patienten bestmöglich angepasst. Chipp et al. weisen darauf hin, dass Details wie beispielsweise Hautunreinheiten zu einem realistischeren Erscheinungsbild beitragen können (Chipp et al., 2011).

Es existieren verschiedene Möglichkeiten, um den Halt der Epithese zu sichern. Einerseits können anatomische Gegebenheiten, wie Unterschnitte, genutzt werden. Darüber hinaus können Brillengestelle zur mechanischen Retention zu Hilfe genommen oder spezielle silikonbasierte Adhäsive zur Befestigung verwendet werden. Die am weitesten verbreitete Methode ist die Fixation mithilfe von osseointegrierten Implantaten des Mittelgesichts (Korfage et al., 2016, Mattheis et al.,

2021). Dabei kann es sich um mehrere Einzelimplantate handeln, die der Epithese direkten magnetischen Halt bieten, oder um gruppierte implantatgetragene Platten-, Steg- oder Gittersysteme, an denen die Epithese verankert wird (Mattheis et al., 2021).



ABBILDUNG 4: EPITHESENANKER: EINZELIMPLANTATE MIT MAGNETISCHEN ABUTMENTS (LINKS), TRANSVERSALE NASENPLATTE MIT MAGNETEN (RECHTS) MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DER KLINIK FÜR HALS- NASEN- OHRENHEILKUNDE DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN MAINZ

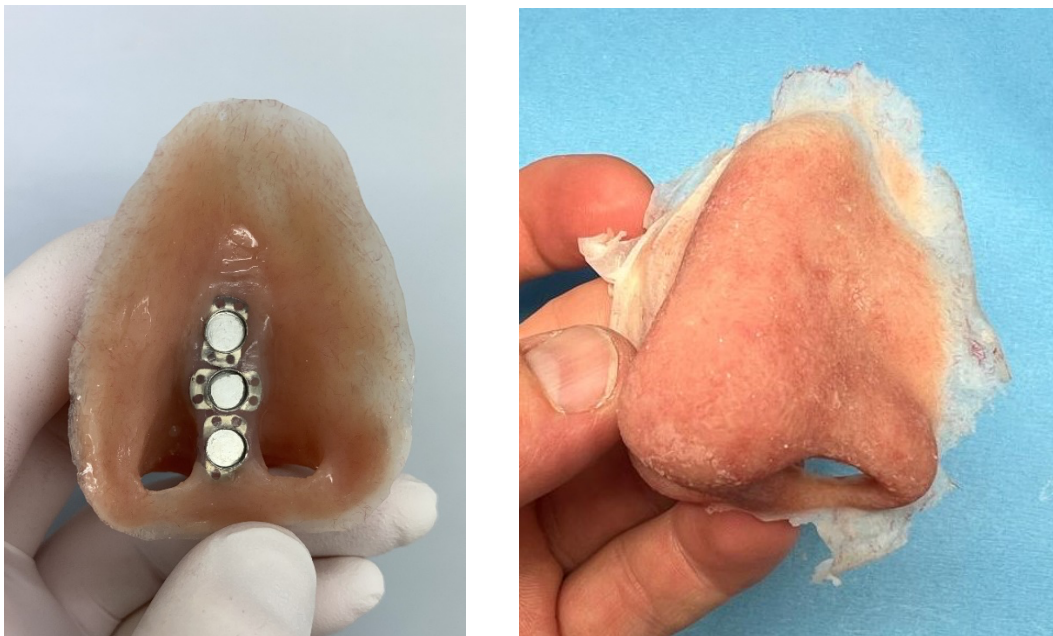


ABBILDUNG 5: NASENEPITHESE MIT MAGNETISCHER VERANKERUNG MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON BROM EPITHETIK

In Regionen mit wenig Knochenangebot bieten gruppierte Implantatsysteme Vorteile. Die Implantate werden in der Regel in die Maxilla oder die laterale Nasenwand eingebracht. Sechs Wochen nach der primären Tumoroperation kann die Implantation mit lokal plastischer Deckung erfolgen. In einigen Fällen ist bei dieser Operation der Epithetiker anwesend, um die bestmögliche Position und Winkelung der Implantate, in Abhängigkeit vom Knochenangebot, für den optimalen Epithesenhalt festzulegen. Darauf folgt die Einheilphase zur Osseointegration der Implantate für weitere sechs Wochen und die anschließende Freilegung. Die Epithese wird anhand von Bildvorlagen und Abformungen gefertigt und im Anschluss eingesetzt. Hinsichtlich des zeitlichen Ablaufs existieren in der Literatur unterschiedliche Aussagen. Korfage et al. beispielsweise avisieren eine Einheilzeit von mindestens drei Monaten, bei bestrahlten Patienten verdoppelt sich diese. Dennoch ist eine unversorgte Phase in der Regel nicht erforderlich, da auf adhäsiv befestigte Epithesen zurückgegriffen werden kann (Mattheis et al., 2021, Korfage et al., 2016). Bezüglich des optimalen Zeitpunkts der Implantation – sei es im Rahmen der primären Tumoroperation oder in einem sekundären Eingriff vor beziehungsweise nach einer adjuvanten Radiotherapie – herrscht in der Fachliteratur keine einheitliche Auffassung (Mattheis et al., 2021, Korfage et al., 2016). Mehrere Studien, die unabhängig vom Zeitpunkt der Implantation durchgeführt wurden, zeigten jedoch keine signifikant erhöhte Implantatverlustrate bei bestrahlten Patienten (Mattheis et al., 2021, Korfage et al., 2016, Lünenbürger et al., 2016). Potenzielle Probleme bei adhäsiv befestigten Nasenepithesen umfassen Dermatitis und mangelnden Halt, insbesondere bei warm-feuchtem Klima. Eine inadäquate Farbauswahl oder Pigmentverblassung im Zeitverlauf kann ästhetische Defizite zur Folge haben, die eine Neuanfertigung erforderlich machen. Darüber hinaus können periimplantäre Entzündungen des Weichgewebes sowie Knochenrückgang bis hin zum Implantatverlust als relevante Komplikationen identifiziert werden. Hinsichtlich des Implantatüberlebens besteht in der Literatur eine hohe Variabilität in den Angaben, die zwischen 50 und 100 Prozent liegen. In der Studie von Korfage et al. mit vergleichsweise hoher Fallzahl (56 Implantate) liegt das Implantatüberleben bei 96,4 % bei einem durchschnittlichen Nachbehandlungszeitraum von 35,1 Monaten (Korfage et al., 2016).

3. Patienten und Methoden

3.1 Datenerhebung, Fehleranalyse der Datenerhebung und Definition der Fragestellung

Für diese epidemiologische Deskription wurden monozentrische Registerdaten der Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Mainz ausgewertet. Die Daten wurden über das Krankenhausinformationssystem SAP recherchiert. Fehlte jedoch die Digitalisierung der Daten, erfolgte die Analyse der archivierten Akten in physischer Form.

Die Einschlusskriterien für die retrospektive Analyse wurden durch die „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD) Codes C30.0 „Bösartige Neubildungen der Nase und des Mittelohrs – Nasenhöhle“ und C76.0 „Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen – Kopf, Gesicht, Haut (inkl. Nase o. n. A.)“ definiert. Ein weiteres Kriterium stellte die Erstdiagnose des Primärtumors zwischen den Jahren 2010 und 2020 dar. In der Folge wurden die Daten von 100 Patientenfällen erhoben, von denen letztlich 78 Fälle in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Es wurden patientenbezogene Parameter wie Alter bei Diagnosestellung und Geschlecht sowie Vorerkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, anamnestische Tumorerkrankungen) und Genussmittelkonsum (Tabak-/Alkoholkonsum) erhoben. Die Dokumentation des Alkoholkonsums wies Lücken auf und war nicht aussagekräftig, sodass für die statistische Auswertung keine vergleichbaren Werte vorlagen. Die Erhebung weiterer Risikoparameter, wie beispielsweise des (ehemaligen) Arbeitsplatzes, konnte aufgrund unvollständiger Anamnesebögen nicht durchgeführt werden. Im Rahmen der Analyse wurden tumorspezifische Parameter, wie die exakte Entität, die Art des Tumors (Primarius, Zweitumor, Rezidiv), die TNM-Klassifikation mit Grading und Staging sowie die Resektionsränder berücksichtigt. Bezüglich der Therapie wurden Daten über die Invasivität des chirurgischen Eingriffs (endonasal mikroskopisch, endonasal endoskopisch, offen, partielle Ablatio nasi, totale Ablatio nasi), die Durchführung weiterer Behandlungsmodalitäten (adjuvante Radiatio, Chemotherapie, Antikörpertherapie) und über die Durchführung einer Neck dissektion erhoben. Die Art der Rekonstruktion wurde durch die chirurgische Rekonstruktion (Operationstechnik, einzeitiges oder zweizeitiges Vorgehen) oder die epithetische Rehabilitation widerspiegelt. Im Rahmen der epithetischen Versorgung wurde die Anzahl der

implantierten Epithesenanker sowie der damit assoziierten Komplikationen erfasst. Zur Darstellung des Verlaufs des Patientenkollektivs wurden als Follow-up-Daten zum einen das Auftreten und der Zeitpunkt eines Rezidivs und zum anderen die Vorstellung zur regelmäßigen Tumornachsorge erfasst. Dabei wurde als regelmäßiges Recall eine vierteljährliche Vorstellung in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung und in den darauffolgenden drei Jahren eine halbjährliche Vorstellung gewertet. Nach einer Zeitspanne von insgesamt fünf Jahren wurde die klassische Tumornachsorge als abgeschlossen betrachtet, obwohl einige Patienten weiterhin zu jährlichen Kontrollen vorstellig wurden.

Die vollständig erhobenen Parameter sind in Tabelle 8 (Anhang) aufgeführt.

Es konnten neun verschiedene Tumorentitäten festgestellt werden (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, olfaktorisches Neuroblastom, adenoidzystisches Karzinom, sinunasales undifferenziertes Karzinom, Chondrosarkom, malignes Melanom, Basalzellkarzinom, Cancer of unknown primary). In der vorliegenden Analyse wurde ein Fall eines Basalzellkarzinoms identifiziert, dessen Klassifizierung gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) jedoch nicht korrekt erfolgte. Das Basalzellkarzinom ist als Tumor der Haut der Nase von der ICD C30.0 ausgeschlossen und sollte stattdessen unter C44.3 „Bösartige Neubildung der Haut“ codiert werden. Eine fehlerhafte Kodierung wurde ebenfalls bei den malignen Melanomen (fünf Fälle) festgestellt, die unter C43.3 „Bösartiges Melanom sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes“ geführt werden müssen. Des Weiteren kam es zu einer Reduktion der Fallzahl durch histologisch nicht bestätigte Verdachtsfälle (fünf Fälle), drei Patienten mit dem Primarius vor 2010 und lediglich einem Lymphknotenbefall im besagten Zeitraum, einer Explantation (Implantat wurde nach PECA zur Verankerung der Epithese vor 2010 gesetzt) und sieben weiteren Patientenfällen, die aufgrund ausgeschlossener Tumorlokalisation nicht in das Kollektiv einbezogen werden konnten. Die Analyse ergab ein Kollektiv aus insgesamt 78 Patientenfällen. Dreiundsechzig dieser Fälle konnten dem PECA der Nasenhaupthöhle zugeordnet werden, während sich die übrigen 15 Fälle wie folgt aufteilten: vier Fälle Adenokarzinom, drei Fälle olfaktorisches Neuroblastom, zwei Fälle adenoidzystisches Karzinom, vier Fälle SNUC, ein Fall Chondrosarkom und ein Fall Cancer of unknown primary (CUP). Aufgrund der geringen Fallzahl der Tumorentitäten neben dem PECA wurde bei der Statistik lediglich auf Letzteres eingegangen.

Die primäre Fragestellung bezog sich auf die Inzidenzentwicklung der Karzinome der Nasenhaupthöhle an der Universitätsmedizin Mainz innerhalb der Jahre 2010 bis 2020. Nebensächlich sollte beleuchtet werden, ob die epithetische Rekonstruktion an Bedeutung gewann und ob eine Veränderung im zeitlichen Verlauf bezüglich der Radikalität der Operationstechniken vorlag.

3.2 Statistische Methoden

Die primär deskriptive Auswertung des Kollektivs erfolgte anhand von Balkendiagrammen, gruppierten Säulendiagrammen, Kreisdiagrammen und Boxplots. In einem Boxplot werden das 1. und 3. Quartil (25. und 75. Perzentile) durch eine Box angezeigt. Innerhalb dieser Box befinden sich 50 % der Werte. Die Größe der Box steht dabei in direktem Zusammenhang mit der Streuung der Werte. Von der Box ausgehend sind nach oben und unten strichförmig abgehende Whiskers zu erkennen, die üblicherweise die Werte innerhalb des 1,5-fachen Interquartilabstands (IQR) darstellen. Werte außerhalb dieses Bereichs werden als potenzielle Ausreißer gesondert markiert

Zur weiteren Beantwortung der Fragestellung und statistischen Auswertung wurden generalisierte lineare Modelle (Poisson-Regression, logistische Regression) sowie die Kaplan-Meier-Kurve herangezogen. Die Regressionsanalyse ist ein Verfahren zur Modellierung von Beziehungen zwischen Variablen. Die Poisson-Regression ist ein statistisches Modell zur Analyse von Zähldaten, das auf der Poisson-Verteilung basiert. Sie wird verwendet, um die Beziehung zwischen einer Zähldaten-abhängigen Variablen und erklärenden Variablen zu modellieren. Diese Zähldaten geben die Anzahl einer Beobachtung eines seltenen Ereignisses an. In dieser Studie ist es die Anzahl an Erkrankungen pro Jahr.

Die Anwendung der logistischen Regression setzt die Verwendung einer dichotomen Variable voraus, die nur zwei Ausprägungen annehmen kann. Die logistische Regression modelliert die Beziehung zwischen einer unabhängigen Variable (z. B. die Jahreszahl) und einer binären abhängigen Variablen (z. B. epithetische Versorgung ja/nein), indem sie die logarithmische Wahrscheinlichkeit (log-odds) der abhängigen Variable als eine lineare Funktion der unabhängigen Variablen darstellt. Ziel der logistischen Regression ist die Schätzung der Eintrittswahrscheinlichkeit der abhängigen Variablen auf Basis einer Berechnung. Das Signifikanzniveau wurde

dabei auf $p=0,05$ festgelegt, wobei ein p-Wert kleiner 0,05 als signifikant interpretiert wird.

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt eine statistische Methode der Überlebenszeitanalyse dar, wobei die untersuchte Variable die Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses darstellt. In der vorliegenden Studie wurde die Zeit des rezidivfreien Überlebens als die untersuchte Variable definiert. Der Endzeitpunkt trat ein, wenn der Patient ein Rezidiv erlitt oder verstarb. Falls das Ereignis während der Nachbeobachtungszeit nicht eintrat oder der Patient den Studienverlauf verließ, wurde die Beobachtung als zensiert behandelt. Die Kaplan-Meier-Kurve wird ergänzt durch die Darstellung der Tabelle „Patients at Risk“, welche unterhalb der Zeitachse positioniert ist. Diese gibt die Anzahl der Patienten an, welche noch nicht durch ein Rezidiv, Tod oder letztes Follow-up aus der Beobachtung ausgeschieden waren.

Die primäre anonymisierte Datenerhebung und anschließende deskriptive Auswertung erfolgten über das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Excel, Version 2302). Die Regressionsanalyse wurde mittels der freien Programmiersprache R für statistische Berechnungen und Grafiken sowie der grafischen Benutzeroberfläche RStudio durchgeführt.

4. Ergebnisse

Die statistische Auswertung bezog sich ausschließlich auf Patienten mit diagnostiziertem PECA der Nasenhaupthöhle, wobei das Kreisdiagramm der Entitätsverteilung eine Ausnahme darstellt.

4.1 Patientencharakteristika

Die untersuchte Patientengruppe umfasste 63 Patienten, bei denen zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2020 in der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Universitätsmedizin Mainz ein Plattenepithelkarzinom in der Nasenhaupthöhle diagnostiziert wurde. Die Auswertung ergab eine Geschlechterverteilung von 38 Männern (60,3 %) und 25 Frauen (39,7 %). Daraus ergab sich ein Verhältnis von etwa 1,5 : 1. Dies ist in Abbildung 6 visualisiert. Insgesamt gaben 35 Patienten einen bestehenden oder ehemaligen Tabakkonsum an. Dies entspricht 60,3 % (n=58) der Stichprobe, da in fünf Fällen keine valide Aussage bezüglich des Tabakkonsums recherchiert werden konnte. Die Patienten mit Nikotinabusus teilten sich in 21 männliche und 14 weibliche Patienten, entsprechend 36,2 % und 24,1 % des Gesamtkollektivs, auf.

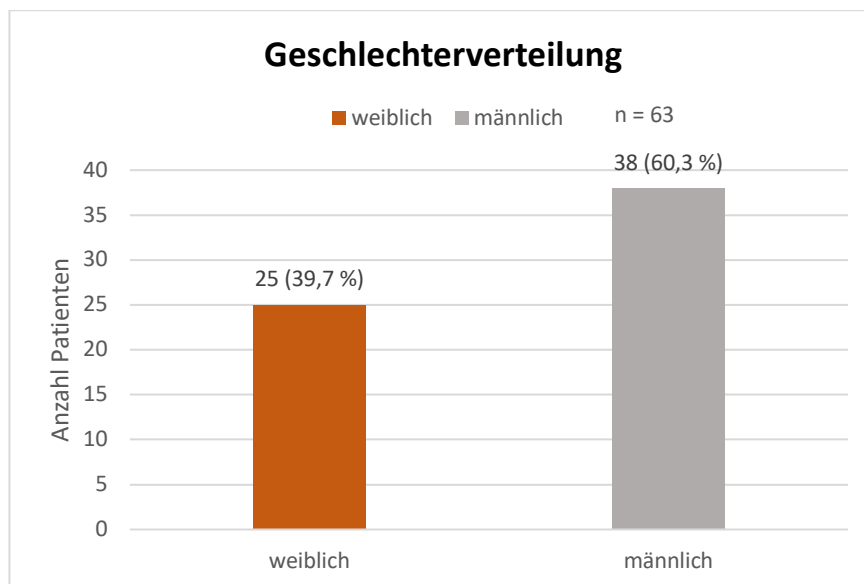


ABBILDUNG 6: GESCHLECHTERVERTEILUNG

Im Durchschnitt wurde das Alter bei Diagnosestellung mit 62 Jahren ermittelt, wobei eine Standardabweichung von 12,88 zu verzeichnen war. Die Spannweite erstreckte sich vom 33. bis zum 89. Lebensjahr, wobei 50 % der Patienten bei Diagnosestellung

ein Alter zwischen 52 und 74 Jahren aufwiesen. Diese Verteilung ist anhand des Boxplots in Abbildung 7 deutlich erkennbar.

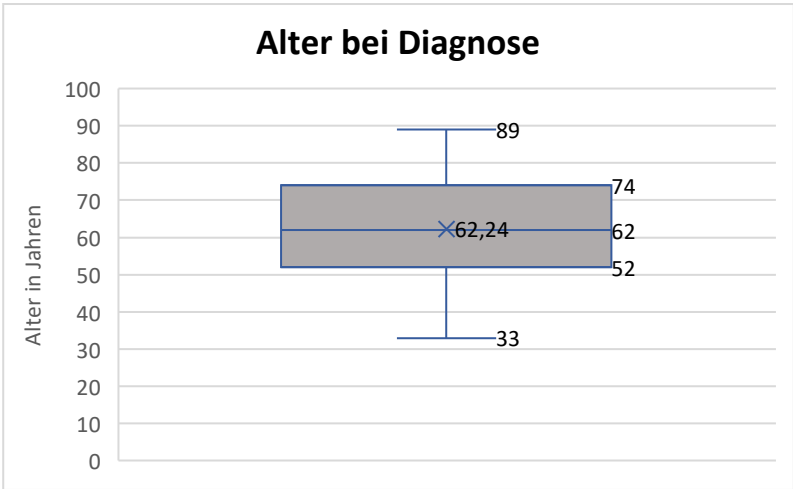


ABBILDUNG 7: ALTER BEI DIAGNOSE

Das nachfolgende gruppierte Säulendiagramm veranschaulicht, dass die Fallzahl der weiblichen Patienten vom 40. bis zum 79. Lebensjahr mit n=5 konstant war. Eine Ausnahme bildet der Altersabschnitt von 50 bis 59 Jahren. In diesem Abschnitt betrug die Fallzahl, abweichend von den anderen Altersgruppen, sieben. Bei den männlichen Patienten hingegen ist im Alter von 60 bis 69 Jahren ein deutlicher Anstieg der Erkrankungen erkennbar, der mit n=14 eine signifikante Abweichung zur weiblichen Gruppe aufweist. In der vorangehenden sowie der folgenden Lebensdekade wurde eine Halbierung der Fallzahl auf n=7 beobachtet.

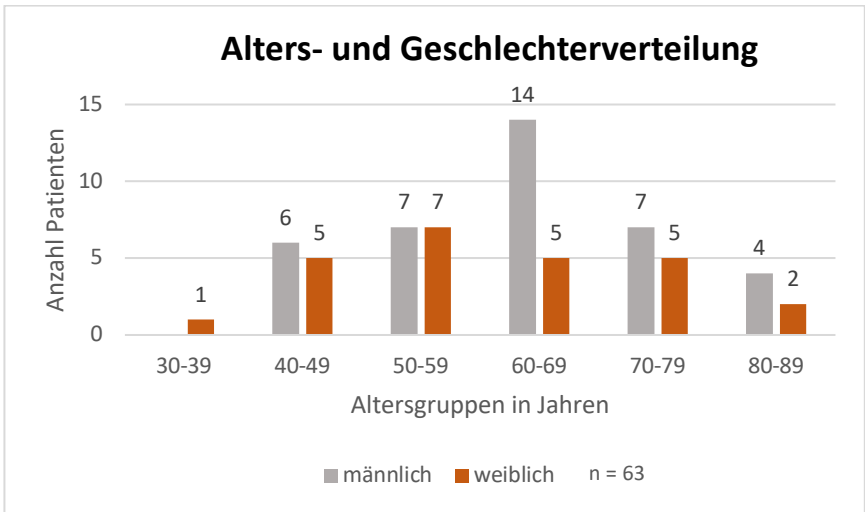


ABBILDUNG 8: ALTERS- UND GESCHLECHTERVERTEILUNG

In der Vergangenheit wiesen 20,63 % des Patientenkollektivs eine maligne Erkrankung auf. Von diesen wiederum wurde bei 61,53 % eine maligne Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert, sodass das Nasenhöhlenkarzinom als Zweittumor oder Rezidiv gewertet wurde.

4.2 Krankheitscharakteristika

Vorab werden die Fallzahlen der unterschiedlichen Kollektive in Bezug auf ausgewählte Parameter übersichtlich in Tabelle 4 dargestellt. Weitere Erläuterungen folgen im Fließtext.

Patientenkollektiv/Parameter	Fallzahl
Gesamtzahl der in die Studie einbezogenen Patienten	78
Patientenanzahl mit diagnostiziertem PECA	63
Patientenanzahl mit bestimmter Tumorgröße	59
Patientenanzahl mit bestimmtem Lymphknotenstatus	61
Patientenanzahl mit bestimmtem Grading	58
Patientenanzahl mit bestimmtem Tumorstadium	59

TABELLE 4: ÜBERSICHTSTABELLE DER FALLZAHLEN IN BEZUG AUF SPEZIFISCHE PARAMETER

In Bezug auf das gesamte in die Studie einbezogene Patientenkollektiv von 78 Patienten war das Plattenepithelkarzinom mit 81 % das am häufigsten vorkommende Karzinom der Nasenhaupthöhle. Mit jeweils fünf Prozent folgten das sinunasale undifferenzierte Karzinom und das Adenokarzinom. Daran schloss sich das olfaktorische Neuroblastom mit vier Prozent, das sinunasale adenoidzystische Karzinom mit drei Prozent und das Chondrosarkom, wie auch Cancer of unknown primary mit jeweils einem Prozent an.

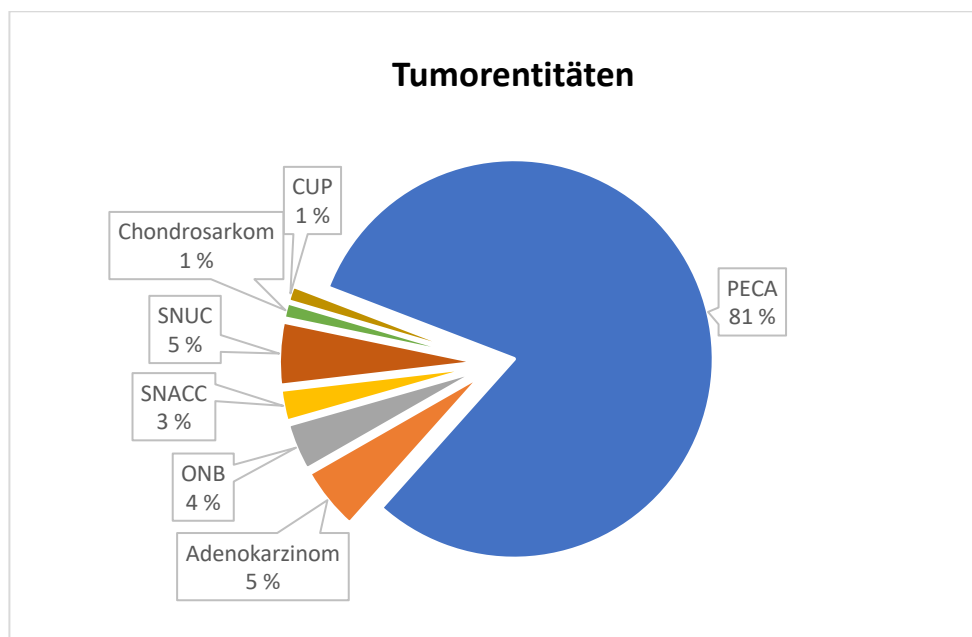


ABBILDUNG 9: TUMORENTITÄTEN

Bei Diagnosestellung der PECA wurden 52,5 % / n=31 entsprechend der Tumorgröße T1 und 30,5 % / n=18 entsprechend T2 festgestellt. Somit wurden kumulativ 83 % mit geringer Tumorgröße (T1 / T2) diagnostiziert. Fortgeschrittene Tumorgrößen T3 und T4a wurden bei der Erstdiagnose in 15,3 % / n=9 beziehungsweise in 1,7 % / n=1 nachgewiesen. Regionale Lymphknotenmetastasen wurden in 8,1 % / n=5 (N1=4,9 %, N2b=1,6 %, N3b=1,6 %) der Fälle nachgewiesen. Daraus ließ sich eine Diagnosestellung in überwiegend frühen Tumorstadien ableiten (Stadium I: 49,2 % / n=31, Stadium II: 27,1 % / n=17). Fortgeschrittene Stadien (III, IVA, IVB) wurden bei 23,7 % / n=15 ermittelt. Beim Grading (G1=8,6 %, G2=69 %, G3=22,4 %, G4=0 %) wurden überwiegend low-grade Differenzierungen gesichert.

4.3 Therapie

Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupthöhle wurden im vorliegenden Kollektiv bei 96,8 % / n=61 der Patienten primär chirurgisch therapiert. Lediglich zwei Patienten unterzogen sich keiner chirurgischen Therapie. Der eine Patient hatte ein T1-PECA, welches primär bestrahlt wurde, während ein anderer Patient einen sehr weit fortgeschrittenen Tumor mit Verdacht auf Fernmetastasen hatte und jegliche Art der Therapie verweigerte.

Zusätzlich zur Tumorresektion erhielten 52,4 % / n=33 eine (simultane) Neck dissektion (12,7 % / n=8 einseitig, 39,7 % / n=25 beidseitig), wobei nach histologischer Aufarbeitung bei 8,1 % / n=5 ein pN-positiver Status vorlag. Bei weiteren sechs Patienten traten im Follow-up Spätmetastasen auf. In drei Fällen wurde eine bereits zuvor durchgeführte Neck dissektion revidiert, während in den übrigen beiden Fällen erstmals eine Neck dissektion durchgeführt wurde. Bei einem Patienten lag die Therapie der metachronen Lymphknotenmetastase außerhalb des Beobachtungszeitraumes. Eine multimodale Therapie in Form von chirurgischer Therapie mit adjuvanter Radiatio erhielten 54 % / n=34. Die Kombination aus Tumorresektion, Radiatio und Chemotherapie erhielten 9,5 % / n=6. Aufgrund eines Rezidivs im Verlauf erhielten 9,5 % der Patienten eine Chemotherapie und 9,5 % eine Antikörpertherapie. Die Anzahl der Patienten, die sowohl eine Chemotherapie als auch eine simultane Antikörpertherapie erhielten, belief sich auf 7,9 %, entsprechend n=5. Lediglich ein Patient wurde primär begleitend mit einer Antikörpertherapie behandelt, wobei ein synchrones Larynxkarzinom vorlag.

	Chirurgische Therapie	Neck Dissection		Primäre Radiatio	Adjuvante Radiatio	Chemo-therapie	Antikörper-therapie
		einseitig	beidseitig				
primär	61	8	25	1	34	6	1
bei folgendem Rezidiv		1	1		4	6	6
Summe	61	35		1	38	12	7

TABELLE 5: ÜBERSICHTSTABELLE DER THERAPIEMODALITÄTEN

Eine einzeitige chirurgische Rekonstruktion erfolgte bei 18 Patienten (28,6 %) im Sinne einer Hauttransplantation (11,1 % / n=7 Spalthauttransplantat, 6,3 % / n=4 Vollhauttransplantat) oder einer Knorpeltransplantation (7,9 % / n=5 Septumknorpel, 3,2 % / n=2 Ohrknorpel). Die Knorpeltransplantation wurde zumeist mit einer

plastischen Deckung (6,3 % / n=4 Vollhauttransplantat, 1,6 % / n=1 Wangenrotationslappen) kombiniert. Zweizeitige Rekonstruktionen wurden bei 11 Patienten (17,5 %) durchgeführt. Diese untergliederten sich in lokale Lappenplastiken (1,6 % / n=1 Nasolabiallappen, 4,8 % / n=3 Stirnlappen, 1,6 % / n=1 Wangenrotationslappen), Vollhauttransplantate (3,2 % / n=2) oder Kombinationen aus Knorpeltransplantaten (6,4 % / n=4) und plastischer Deckung (4,8 % / n=3 Stirnlappen, 1,6 % / n=1 Vollhauttransplantat).

	Spalthaut-transplantate	Vollhaut-transplantate	Nasolabial-lappen	Stirn-lappen	Wangenrota-tionslappen	Knorpel-transplantate
einzeitig	7	4				7*
zweizeitig		2	1	3	1	4**
Summe	7	6	1	3	1	11

*in Kombination mit plastischer Deckung: 4 x Vollhauttransplantat, 1 x Wangenrotationslappe

**in Kombination mit plastischer Deckung: 3 x Stirnlappen, 1 x Vollhauttransplantat

TABELLE 6: ÜBERSICHTSTABELLE DER CHIRURGISCHEN REKONSTRUKTION

Die epithetische Rehabilitation erfolgte bei 22,2 % / n=14 der Patienten. Weitere drei Patienten wurden nach einer Ablatio nasi aufgrund eines Rezidivs mit einer Epithese versorgt. Zur knöchernen Verankerung der Epithesen wurden kumulativ 29 Einzelimplantate (Vistafix II oder III) gesetzt. Darüber hinaus wurde mit dem Epiplating-Titan-Plattensystem von Medicon gearbeitet, wobei drei Y-Platten (Nasenplatten) und eine transversale Platte (Universalplatte) zum Einsatz kamen. Die Y-Platten wurden ausschließlich nach partieller Ablatio nasi verwendet. Die transversale Platte hingegen wurde nach einer totalen Ablatio nasi inseriert. Die Freilegung der Einzelimplantate belief sich im Mittel auf fünf Monate nach der Implantation, wobei sich die Spanne zwischen zwei und zehn Monaten erstreckte. Ein Patient verstarb, bevor eine Freilegung erfolgen konnte und bei zwei Weiteren lag der Zeitpunkt der Freilegung außerhalb des Beobachtungszeitraums. Im Verlauf kam es bei drei Patienten zu schwerwiegenden Komplikationen, sodass eine Explantation von insgesamt sechs Einzelimplantaten erforderlich war. Zwei Patienten konnten anschließend mit einer Platte des Ti-Epiplating-Systems vom Medicon zur ossären Verankerung der Epithese versorgt werden. Der dritte Patient konnte über die zwei verbleibenden, suffizient osseointegrierten Implantate epithetisch versorgt werden. Daraus resultiert ein Überleben der Einzelimplantate von 79,3 %. Im Gegensatz dazu traten bei der Verwendung des Ti-Epiplating-Systems keine schwerwiegenden Komplikationen auf, sodass keine Platten entfernt werden mussten und im gesamten

Beobachtungszeitraum eine Überlebensrate von 100 % verzeichnet wurde. Die epithetische Rehabilitation zweier Patienten erfolgte ohne knöcherne Verankerung.

	Einzelimplantat	Y-Platte	transversale Platte	Explantation Einzelimplantat	keine ossäre Verankerung
partielle Ablatio nasi	7	3		1*	1
totale Ablatio nasi	22		1	5**	1
Summe	29	3	1	6	2

* die Epithese fand bei diesem Patienten an zwei suffizient osseointegrierten Implantaten Halt

** die beiden Patienten wurden im Verlauf mit einer Platte des Ti-Epiplating-Systems von Medicon versorgt

TABELLE 7: ÜBERSICHTSTABELLE EPITHETISCHE REKONSTRUKTION

In Bezug auf die Fragestellung, ob sich die Radikalität der chirurgischen Tumorresektion im zeitlichen Verlauf verändert hat, wurde das nachstehende gruppierte Säulendiagramm zur Visualisierung erstellt (Abbildung 10).

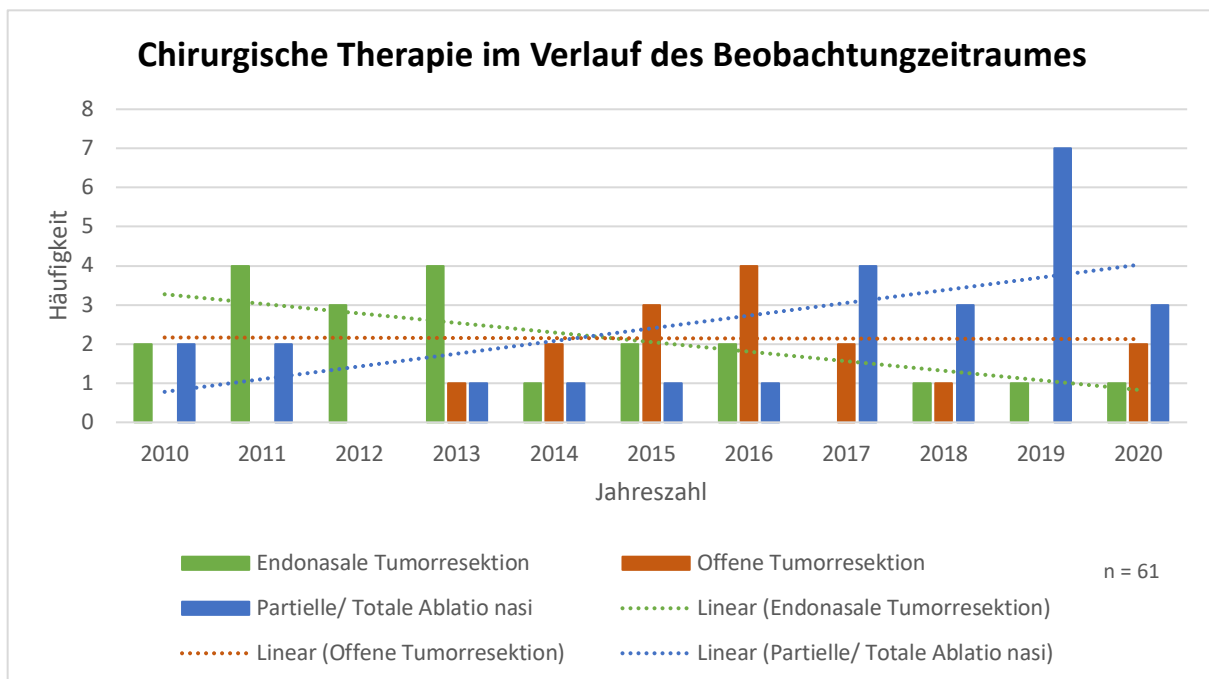


ABBILDUNG 10: HÄUFIGKEIT DER CHIRURGISCHEN THERAPIEFORMEN IN BEZUG AUF DEN ZEITLICHEN VERLAUF

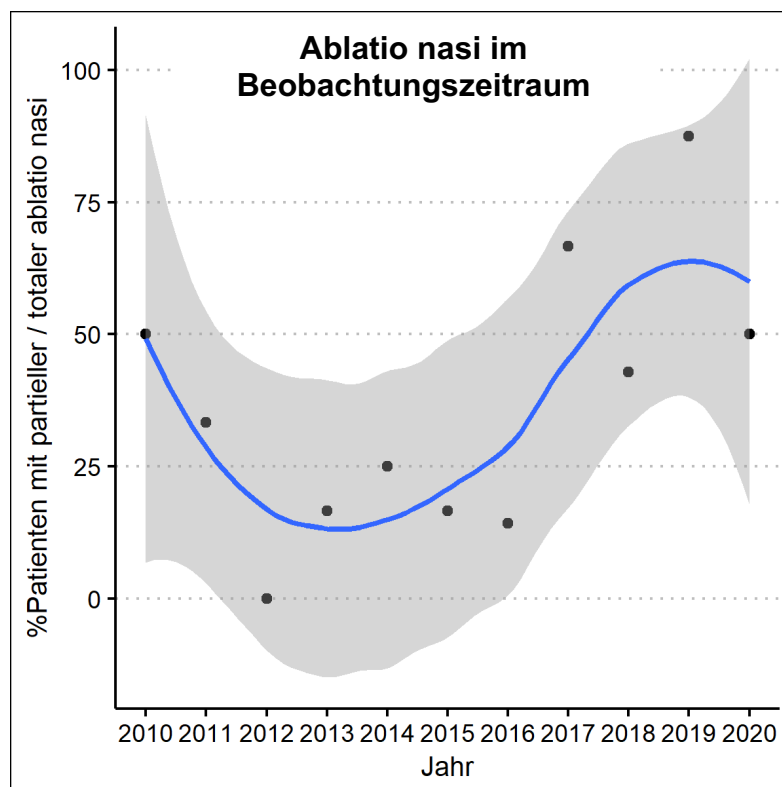
Die Radikalität der Tumorresektion nimmt von endonasal über offen zur partiellen Ablatio nasi zu. Die Maximalvariante ist die totale Ablatio nasi. Zugunsten der Übersichtlichkeit wurden die ablativen Verfahren zusammengefasst. Ein Häufigkeitsgipfel trat mit sieben ablativen Operationen im Jahr 2019 auf.

Die dargestellte Gerade zeigt einen waagerechten und somit konstanten Verlauf in Bezug auf das offene Verfahren. Eine Abnahme der endonasalen Tumorresektion und

eine Zunahme der ablativen Tumorchirurgie lassen sich visuell anhand der linearen Darstellung nachvollziehen.

Um diesen angenommenen positiven Trend der Zunahme der invasiven Operationen statistisch zu untermauern, wurde ein generalisiertes lineares Modell, die logistische Regression, berechnet. Die partielle sowie totale Ablatio nasi wiesen einen positiven Trend über die Zeit auf, der jedoch nicht kontinuierlich nachweisbar war. Mit einem p-Wert von 0,0299 kann die Nullhypothese, dass es keine Zunahme der Invasivität der chirurgischen Therapie in Bezug auf den zeitlichen Verlauf gibt, abgelehnt werden. Es liegt eine statistische Signifikanz vor. Die Schätzung des Modells der logistischen Regression ergibt einen b-Koeffizienten von 0,19947, was eine Veränderung um 0,19947 bei Zunahme der Jahreszahl um eins schätzt.

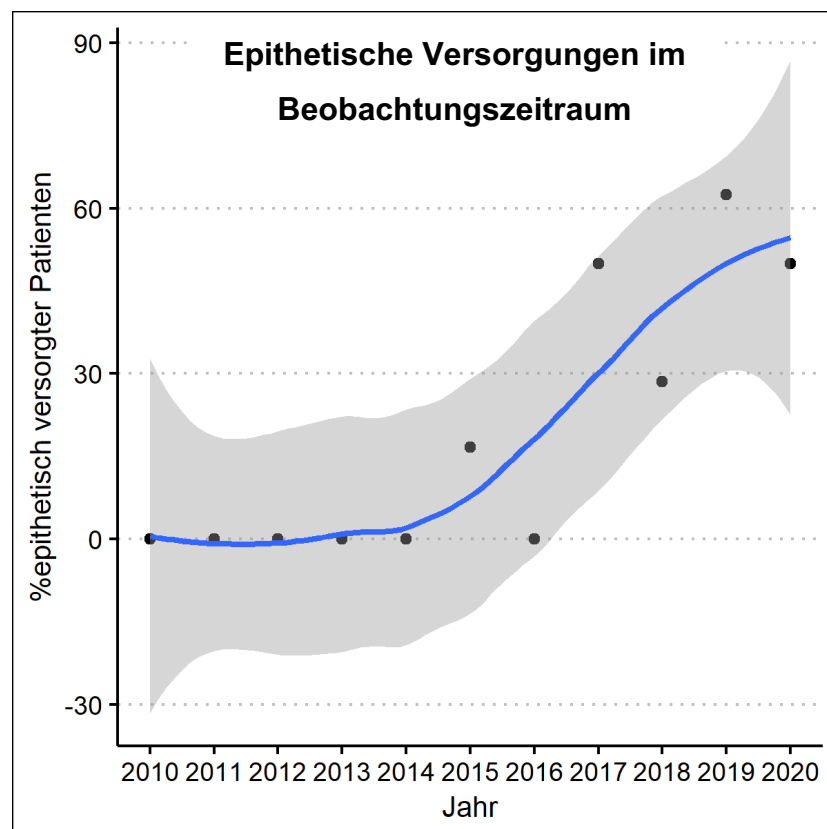
Zur grafischen Darstellung dieses Trends wurde die folgende Grafik (Abbildung 11) mit Hilfe der Loess-Kurve erstellt. Hierbei stellt jeder Punkt den tatsächlichen prozentualen Anteil der Ablatio nasi dar. Die blaue Linie ist als gleitender Mittelwert anzusehen mit zugehörigem Konfidenzintervall (grauer Bereich).



$p=0,0299$, $b=0,19947$, $z=2,171$

ABBILDUNG 11: HÄUFIGKEIT DER ABLATIO NASI IN BEZUG AUF DEN ZEITLICHEN VERLAUF

Analog dazu wurde für die epithetischen Versorgungen in Bezug auf den zeitlichen Verlauf eine logistische Regression berechnet. Das Modell zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten positiven Effekt ($p=0,00136$). Der b-Koeffizient wird durch das Modell auf 0,6183 geschätzt, wobei eine Veränderung um 0,6183 bei Zunahme der Jahreszahl um eins zu erwarten ist. Zur Visualisierung ist Abbildung 12 erstellt, die identisch wie Abbildung 11 zu interpretieren ist. Ab dem Jahr 2015 ist ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen.



$p=0,00136$, $b=0,6183$, $z=3,202$

ABBILDUNG 12: HÄUFIGKEIT DER EPITHETISCH VERSORGTER PATIENTEN IN BEZUG AUF DEN ZEITLICHEN VERLAUF

4.4 Inzidenz und Outcome

Das durchschnittliche Follow-up belief sich auf 1.302,65 Tage (ca. 3 Jahre und 6,82 Monate) mit einer Standardabweichung von 1.053,48 Tagen. Von den 63 Patienten erlitten 16 Patienten (25,4 %) im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Davon waren fünf Patienten (35,7 %) mit der initialen Tumorgröße T1, sechs Patienten (42,9 %) mit der Tumorgröße T2 und drei Patienten (21,4 %) mit der Tumorgröße T3 betroffen. Bei zwei Patienten mit Rezidiv war kein T-Stadium in den Akten hinterlegt. Bei einem Patienten erfolgte die primäre Tumorsektion alio loco, weshalb die vollständige TNM-Klassifizierung fehlte. Bei einem anderen wurde diese dem histopathologischen Befund nicht beigefügt. Die Rezidive traten in 31,25 % / n=5 in den ersten sechs Monaten nach der Diagnosestellung und primären Therapie auf. Bei weiteren 31,25 % / n=5 trat das Rezidiv zwischen dem siebten und zwölften Monat, bzw. 13. und 18. Monat nach Diagnosestellung auf. Ein Patient (6,25 %) erkrankte 64 Monate nach Diagnosestellung an einem Rezidiv. Dies wird in Abbildung 13 grafisch dargestellt.

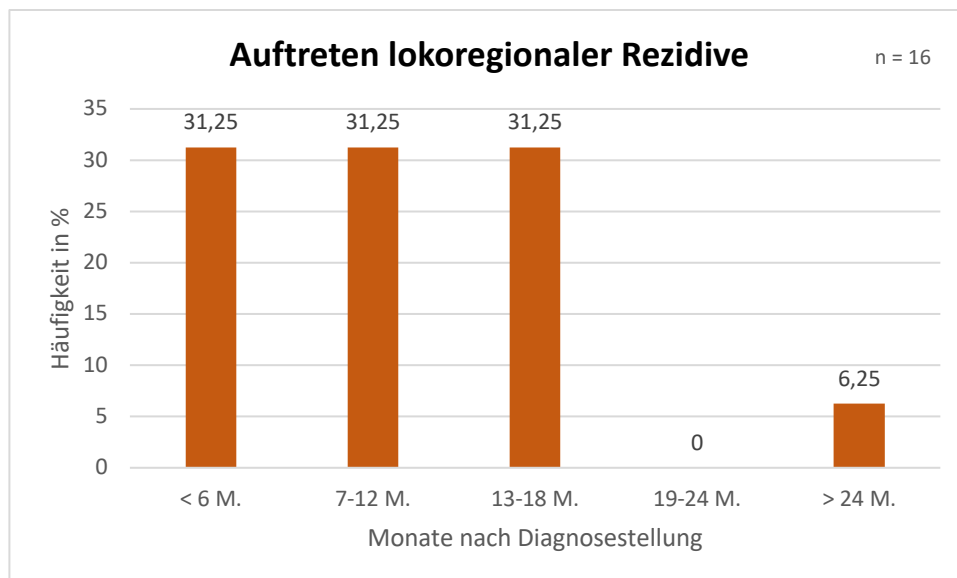


ABBILDUNG 13: LOKOREGIONALE REZIDIVE

Alle Patienten mit Rezidiv erhielten initial eine chirurgische Therapie. Bei neun von ihnen wurde zusätzlich eine adjuvante Radiatio durchgeführt.

Im Zusammenhang mit der Operation stellten sich die Verhältnisse zwischen rezidivfreien Patienten und Patienten mit Rezidiv wie folgt dar:

- endonasale Tumorsektion: 2,33 zu 1
- offene Tumorsektion: 2,75 zu 1
- ablativ Chirurgie: 3,17 zu 1

Im vorliegenden Kollektiv stieg somit die Rezidivfreiheit mit zunehmender Invasivität. Hierzu wurde Abbildung 14 erstellt.

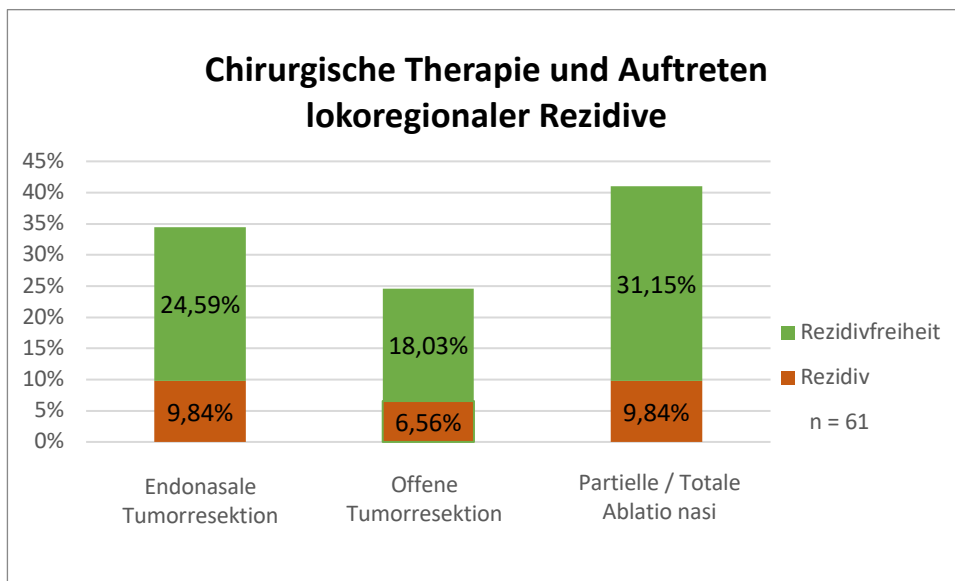


ABBILDUNG 14: LOKOREGIONALE REZIDIVE IN ZUSAMMENHANG MIT DER CHIRURGISCHEN THERAPIE

Von den insgesamt 31 Patienten mit der TumorgroÙe T1 erkrankten 16,1 % / n=5 an einem Rezidiv. Chirurgisch wurden jeweils elf Patienten mit einem T1-Stadium endonasal beziehungsweise über einen offenen Zugang therapiert. Dabei ergab sich ein Verhältnis von rezidivfreien Patienten zu Patienten mit Rezidiv bei der endonasalen Tumorresektion von 2,67 zu 1 (drei Patienten erlitten ein Rezidiv) und bei der offenen Tumorresektion von 4,5 zu 1 (zwei Patienten erlitten ein Rezidiv). Die acht Patienten, die mit ablativen Verfahren therapiert wurden, waren im Beobachtungszeitraum vollständig rezidivfrei. Die Annahme, dass eine höhere operative Invasivität mit einer zunehmenden Rezidivfreiheit einhergeht, konnte bestätigt werden. Dies traf ebenfalls auf die PECA mit TumorgroÙe T1 zu. Zur Visualisierung wurde Abbildung 15 erstellt.

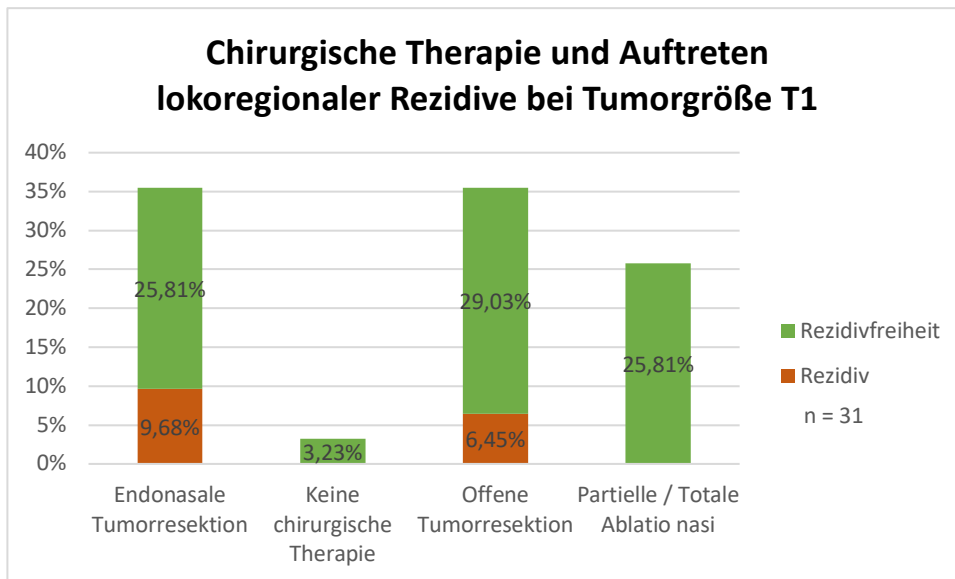


ABBILDUNG 15: LOKOREGIONALE REZIDIVE IN ZUSAMMENHANG MIT DER CHIRURGISCHEN THERAPIE BEI TUMORGRÖßE T1

Die Überlebenszeitanalyse in Form der Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 16 dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach einem Jahr lag bei 78,7 % und nach fünf Jahren bei 62,9 %.

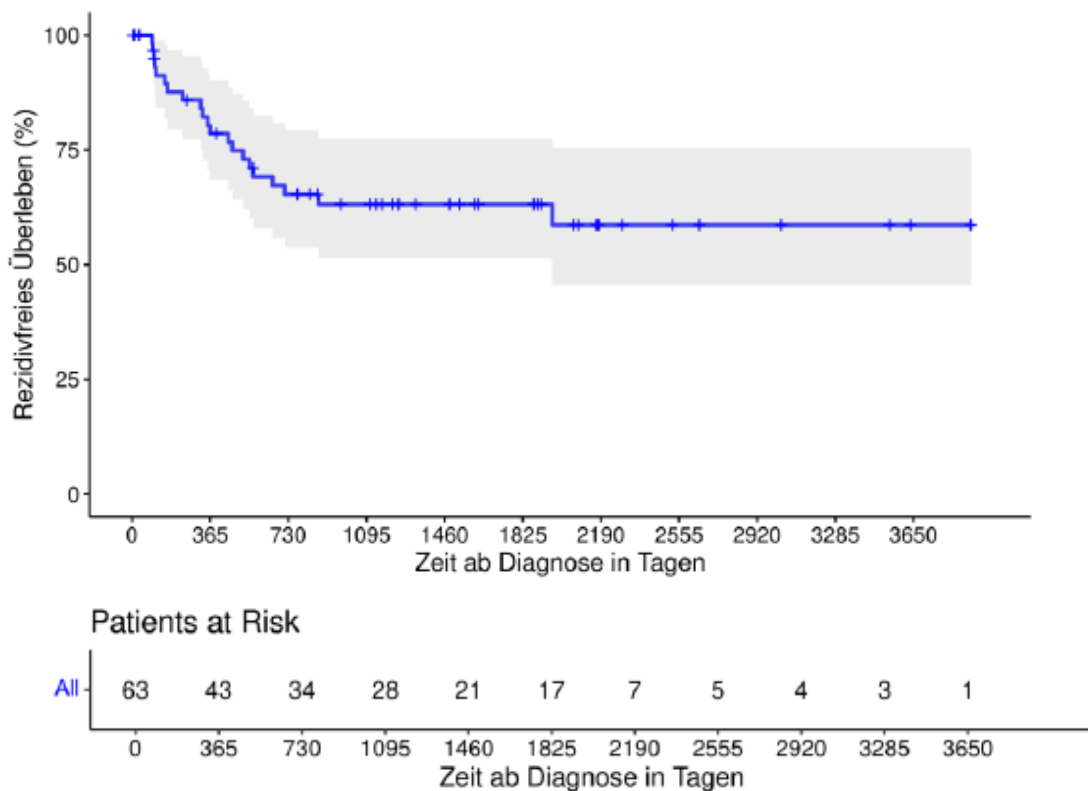
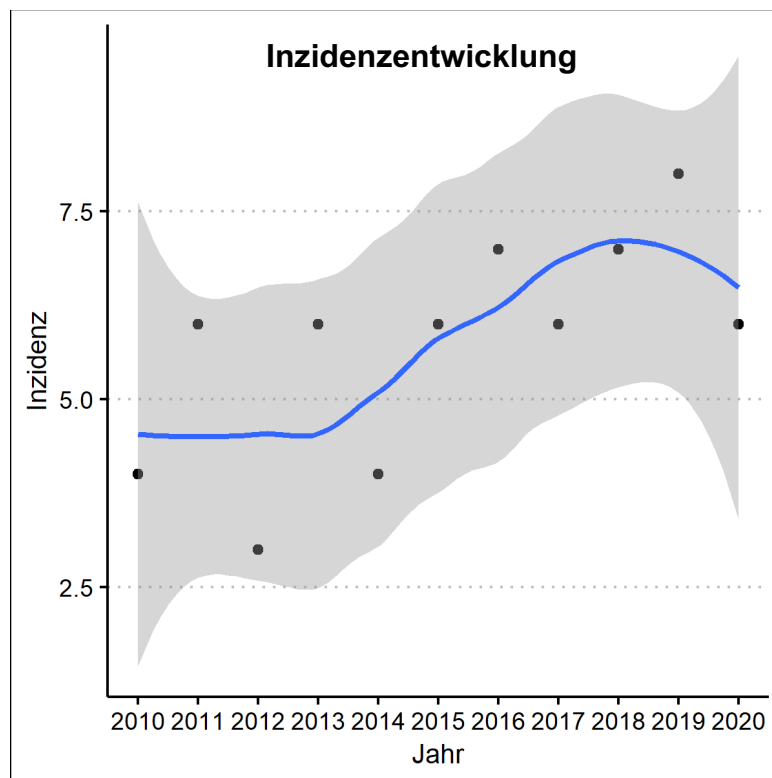


ABBILDUNG 16: KAPLAN-MEIER-KURVE

Bezugnehmend auf die Inzidenzentwicklung war in Abbildung 17 ein leichter Anstieg zu erkennen. Das generalisierte lineare Modell der Poisson-Regression (Jahresinzidenz \sim Jahr) verfehlte die statistische Signifikanz ($p=0,190$). Der b-Koeffizient wurde durch das Modell auf 0,05268 geschätzt. Zur Interpretation der Grafik wird auf die Erläuterung bei Abbildung 11 verwiesen. Das Inzidenzmaximum lag im Jahr 2019 mit acht Fällen. Um die Inzidenzentwicklung geschlechterspezifisch darzustellen, wurde zusätzlich ein Liniendiagramm mit den absoluten Häufigkeiten (Abbildung 18) erstellt. Die jährliche Inzidenz der männlichen Fälle überstieg mit Ausnahme der Jahre 2010 und 2015 die der weiblichen. Die Differenz lag zwischen null und sechs Fällen, im Mittel bei 2,27. Zugunsten einer besseren Übersichtlichkeit wurde auf einen gleitenden Mittelwert und zugehöriges Konfidenzintervall verzichtet.



$p=0,190$, $b=0,05268$, $z=1,311$

ABBILDUNG 17: INZIDENZENTWICKLUNG

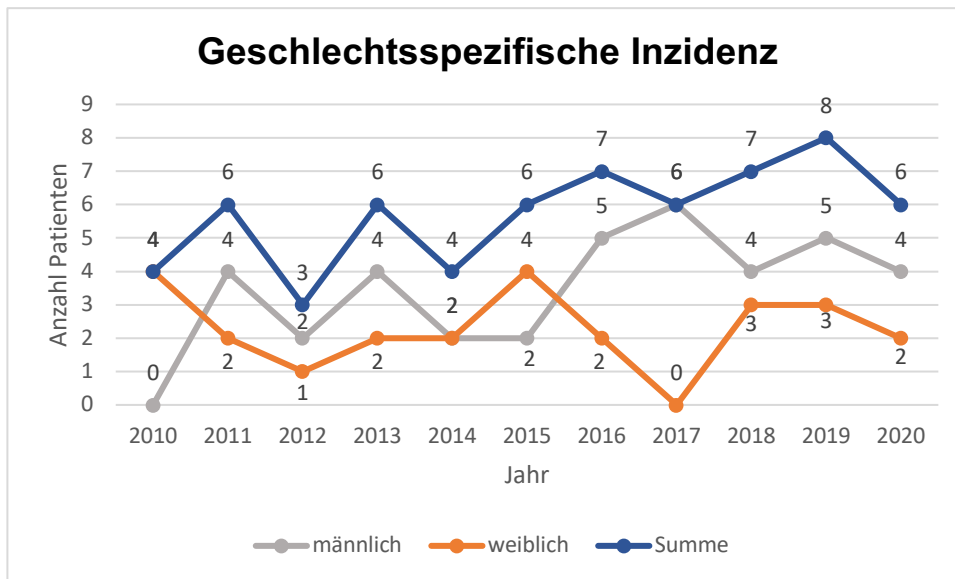


ABBILDUNG 18: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE INZIDENZ

5. Diskussion

5.1 Epidemiologie

In vorliegenden Gesamtkollektiv von 78 Patienten wurde bei 81 % ein Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupthöhle diagnostiziert. Dies stimmt mit der Literatur überein, dass es das häufigste Karzinom des sinunasalen Trakts beziehungsweise der Nasenhaupthöhle ist. In der aktuellen Studie wird die maximale Literaturangabe von 80 % knapp überstiegen (Llorente et al., 2014). Als zweithäufigster Tumor des Studienkollektivs folgte das Adenokarzinom mit fünf Prozent. Auch hier deckte sich die Angabe als zweithäufigster Tumor mit den Aussagen von Bhayani et al. Die Übereinstimmung der Häufigkeitsangabe von 13 - 15 % wurde allerdings verfehlt (Bhayani et al., 2014, Haerle et al., 2013). Das SNACC wurde von anderen Autoren anstelle des Adenokarzinoms als zweithäufigstes Karzinom mit fünf bis zehn Prozent diskutiert (Haerle et al., 2013, Sommer, 2021). Dies konnte die vorliegende Studie nicht bestätigen. Hierbei war es mit drei Prozent nach dem SNUC (fünf Prozent) und dem ONB (vier Prozent) vertreten.

Unter den Patienten mit sinunasalen PECA wurde in der Literatur ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2 zu 1 beschrieben, wobei Barnes et al. eine Abweichung mit einem Verhältnis von 1,5 zu 1 feststellte (Barnes et al., 2005, Llorente et al., 2014, Haerle et al., 2013, Lewis, 2016). Letzteres lässt sich mit dem vorliegenden Studienkollektiv, das ein Verhältnis von 1,5 zu 1 zwischen männlichen und weiblichen Patienten aufweist, vergleichen. Der bestehende geschlechtsabhängige Inzidenzunterschied der PECA könnte unter anderem mit dem Tabakkonsum als wichtigstem Risikofaktor assoziiert sein. Das Bundesministerium für Gesundheit gab an, dass 27 % der männlichen und 20,8 % der weiblichen Bevölkerung rauchen, was einem Verhältnis von ca. 1,3 zu 1 entspricht. Insgesamt rauchen in Deutschland 23,8 % der über 18-jährigen Bürger (Bundesministerium für Gesundheit, 2021). Im vorliegenden Studienkollektiv lag eine deutliche Überpräsentation der rauchenden beziehungsweise ehemals rauchenden Bevölkerung mit 60,3 % vor. Bezogen auf alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren dies 36,2% / n=21 männliche und 24,1% / n=14 weibliche Patienten. Ein hoher Prozentsatz an Rauchern (70 % der Männer und 40 % der Frauen) wurde auch in den Untersuchungen von Mensi et al. festgestellt. Dabei konnte eine prägnante Assoziation mit PECA oder Adenokarzinomen im Vergleich zu anderen Entitäten nachgewiesen werden (Mensi et al., 2013).

Um weitere Risikofaktoren, wie beispielsweise den Alkoholkonsum oder die berufliche Exposition gegenüber Risikofaktoren, etwa durch die Arbeit in der Hartholz- oder Lederindustrie, abzubilden, ist es für zukünftige retrospektive Analysen unerlässlich, auf die Einhaltung der Standardvorgaben der Anamnesebögen zu achten. Alternativ könnten diese Informationen anhand von Interviews eruiert werden.

Darüber hinaus ist die HPV-Assoziation von Karzinomen des sinunasalen Trakts als prognostischer Faktor Bestandteil aktueller Forschung. Studienergebnisse geben Hinweise auf eine signifikant bessere Überlebensrate bei HPV-positiven Karzinomen (Larque et al., 2014). Dabei geht es vorrangig um Oropharynxkarzinome und orale Plattenepithelkarzinome. Die Rolle der humanen Papillomaviren bei Karzinomen der Nasenhaupthöhle ist bislang unklar (Becker et al., 2016). In den vorliegenden pathohistologischen Befunden der PECA lag in lediglich sechs Fällen eine Aussage bezüglich des HPV-Status vor. Drei davon waren positiv und die weiteren drei negativ. In den übrigen 57 Befunden wurde keine Aussage zum immunhistochemischen Nachweis von HPV getroffen. Zwei der Patienten mit einem HPV-positiven Karzinom erlitten ein Rezidiv, was den prognostisch günstigen Faktor in der vorliegenden Studie nicht nachvollziehbar macht. Aufgrund der geringen Fallzahl war diese Beobachtung jedoch nicht repräsentativ und somit als nicht relevant einzustufen. Wenn sich in weiteren Studien die HPV-Assoziation auch bei Karzinomen der Nasenhaupthöhle als prognostischer Marker manifestiert, sollte der Nachweis routinemäßig in der immunzytochemischen beziehungsweise immunhistochemischen Aufarbeitung erfolgen.

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung der Patienten in der aktuellen Studie betrug 62 Jahre, wobei die Spannweite zwischen 33 und 89 Jahren lag. Kuijpers et al. sowie Mensi et al. verzeichnen in der Altersspanne von 55 bis 80 beziehungsweise 60 bis 74 Jahren einen signifikanten Anstieg der Fallzahlen bei Männern (vergleiche Abbildung 2 und Abbildung 19) (Kuijpers et al., 2012, Mensi et al., 2013). Auch in der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde ein deutliches Maximum männlicher Patienten im Alter von 60 bis 69 Jahren festgestellt. Das Altersspektrum mit dem stärksten Anstieg und den höchsten Fallzahlen zeigte somit eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der zuletzt genannten Studien.

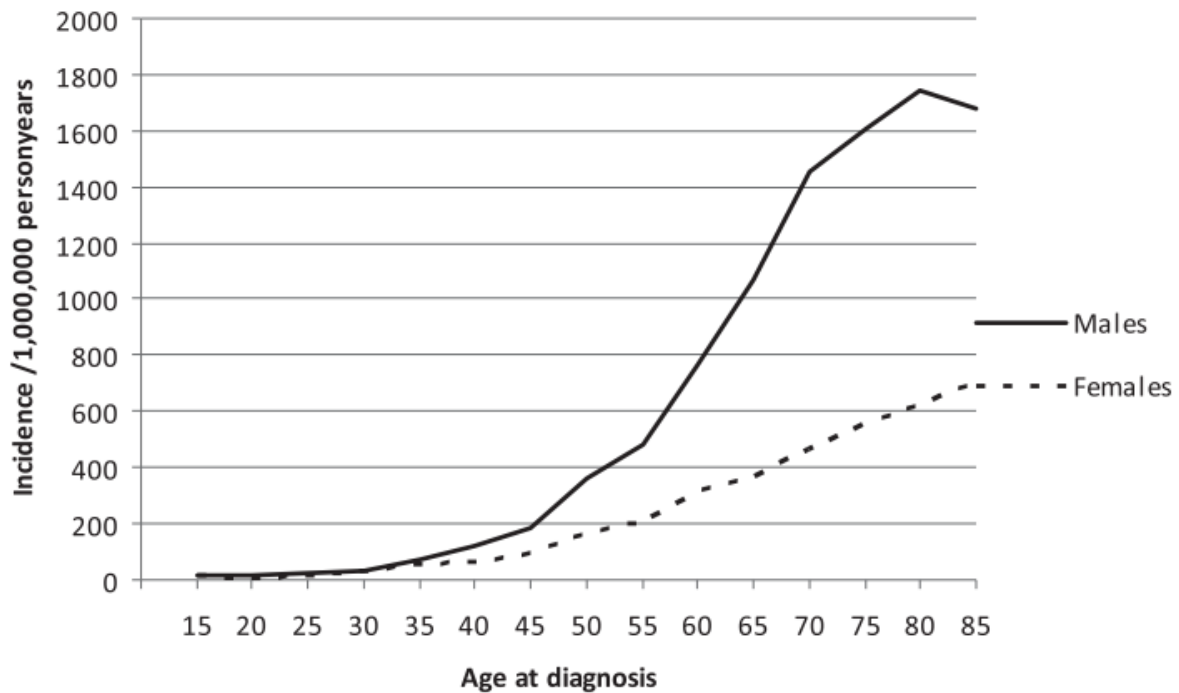


ABBILDUNG 19: ALTERSSPEZIFISCHE INZIDENZ SINUNASALER KARZINOME IN DEN NIEDERLANDEN (1989-2009)
(KUIJPENS ET AL., 2012)

Generell ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei Karzinomen des sinunasalen Systems um seltene Erkrankungen (3 - 5 % aller Tumore des Kopf-Hals-Bereichs) mit niedriger Inzidenz (0,5 - 1 Fall pro 100.000 Einwohner) handelt. Die Fallzahlen sind dementsprechend sehr gering, wodurch die repräsentative Aussagekraft reduziert ist (Haerle et al., 2013, Turner and Reh, 2012). Um dies auf die Universitätsmedizin Mainz zu übertragen, wurde die Fallzahl aller Tumore im Kopf-Hals-Bereich (ICD C00-C14, C30-33, C76) recherchiert. Im Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2020 wurden 10.069 Fälle zusammengetragen. Im sinunasalen System (ICD C30, C31, C76) wurden 556 Diagnosen gestellt, was einem Anteil von 5,52 % entsprach und somit mit den Literaturangaben zu Kopf-Hals-Tumoren übereinstimmte. Betrachtet man isoliert die Karzinome der Nasenhaupthöhle, ergaben sich 78 Fälle, die in der Studie berücksichtigt wurden. Davon wurde bei 63 Patienten pathohistologisch ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Somit machen die Karzinome der Nasenhaupthöhle 0,77 % der Gesamtheit aller Kopf-Hals-Tumore an der Universitätsmedizin Mainz aus. Die PECA der Nasenhaupthöhle entsprechen 0,63 % der Gesamtheit aller Kopf-Hals-Tumore. Dies unterstreicht die Seltenheit der Erkrankung. Um für mögliche zukünftige Studien höhere Fallzahlen zu generieren,

könnte eine multizentrische Datenakquise und ein Beobachtungszeitraum von mehr als zehn Jahren gewählt werden.

5.2 Inzidenz und Outcome

Die in Abbildung 17 dargestellte Entwicklung der jährlichen Inzidenz zeigt einen Anstieg, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Diese Beobachtung eines leicht ansteigenden Inzidenztrends an der Universitätsmedizin Mainz ist der aktuellen Studienlage entgegengesetzt. Diese verzeichnet einstimmig einen Rückgang der Fallzahlen in den letzten Jahren. Dabei ist besonderes Augenmerk auf die Ergebnisse von Kuijpers et al. und Turner and Reh zu legen, da diese sehr hohe Fallzahlen sinunasaler Plattenepithelkarzinome von 1.813 bzw. 3.474 untersucht haben (Kuijpers et al., 2012, Turner and Reh, 2012).

Die Universitätsmedizin Mainz ist die einzige universitäre Klinik in Rheinland-Pfalz und genießt somit eine Monopolstellung. Sie ist als Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Mainz (UCT) gelistet und hat die Zertifizierung als Kopf-Hals-Tumorzentrum der Deutschen Krebsgesellschaft. Das Einzugsgebiet der Klinik ist demnach sehr groß und durch die hohe fachliche Expertise kommt es zu einer lokalen Verdichtung von Patienten mit Karzinomen der Nasenhaupthöhle. Dies wäre eine spekulative Erklärung für die Entwicklung des Inzidenzanstiegs in Mainz.

Im Jahr 2012 wurde eine bedarfsadaptierte Epithesensprechstunde an der Universitätsmedizin eingeführt. In dieser Sprechstunde wurden epithetisch zu versorgende Patienten oder bereits epithetisch versorgte Patienten gesammelt einbestellt. Im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen einem Hals-Nasen-Ohrenarzt und einem Epithetiker erfolgte eine Aufklärung der Patienten sowie die Planung der Epithese. Zudem wurden Abdrücke genommen, das Hautkolorit bestimmt und Anproben durchgeführt. Im Jahr 2015 wurde diese von einer bedarfsadaptierten Sprechstunde in eine regelmäßige monatliche Sprechstunde umstrukturiert. Im Verlauf der letzten Jahre wuchs die Sprechstunde, sodass bei hoher Nachfrage oft ein zweiter Termin im Monat angeboten wurde. Wenn man sich den gleitenden Mittelwert aus Abbildung 17 anschaut, ist ab dem Jahr 2013 ein kontinuierlicher Inzidenzanstieg bis 2019 festzustellen. Durch die Epithesensprechstunde ist ein weiteres Alleinstellungsmerkmal der Universitätsmedizin in Mainz entstanden. Es könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass Patienten mit Nasenhöhlenkarzinomen noch häufiger an die Universitätsmedizin

überwiesen wurden und dort eine Therapie sowie eine (epithetische) Rehabilitation durchgeführt wurden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Epithesensprechstunde und der Zunahme an Patienten mit Nasenhöhlenkarzinomen konnte allerdings nicht nachgewiesen werden.

Kuijpers et al. stellten eine bevölkerungsbasierte Untersuchung zur Inzidenzentwicklung von PECA und sinunasalen Adenokarzinomen über den ausgedehnten Zeitraum von 1973 bis 2009 vor. In den letzten drei Beobachtungsjahren (2007 bis 2009) konnte eine gegenläufige Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenz (Anstieg der weiblichen Patienten, Rückgang der männlichen Patienten) festgestellt werden (Kuijpers et al., 2012). Entgegen diesen Beobachtungen lag in der aktuellen Studie kein geschlechtsspezifischer gegenläufiger Trend vor, der länger als zwei Jahre anhielt.

In den vorliegenden wissenschaftlichen Arbeiten ist eine späte Diagnosestellung bei fortgeschrittenen Tumorstadien der sinunasalen Karzinome mehrheitlich beschrieben (Llorente et al., 2014, Haerle et al., 2013, Madani et al., 2009, Teitelbaum et al., 2020, Thorup et al., 2010). Entgegen der Erwartung wurden in dem vorliegenden Patientenkollektiv 83 % der Patienten mit geringer Tumorgöße (T1 und T2) und 76,3 % im entsprechenden Stadium I oder II diagnostiziert. Damit einhergehen die Beobachtungen an der Universität Freiburg aus dem Jahr 2016. Die Mehrheit der Patienten (70,2 %) präsentierte sich bei Erstdiagnose mit einem „Tumorstadium T1 oder T2“ (Becker et al., 2016). Auch in der groß angelegten retrospektiven Datenbankanalyse mit 1.180 Patientenfällen mit PECA der Nasenhaupthöhle durch Unsal wurden mit 56,6 % hauptsächlich PECA mit Tumorgöße T1 diagnostiziert (Unsal et al., 2016). Eine Erklärung, weshalb in dieser Studie eine Diagnosestellung mit geringer Tumorgöße erfolgte, könnte das Studiendesign sein. Dabei wurde die Lokalisation der Tumore auf die Nasenhaupthöhle begrenzt. Diese ist im Vergleich zu den NNH leichter zugänglich und Tumore können somit bei Routineuntersuchungen als Zufallsbefund bemerkt werden. Zudem lässt sich ein früherer Symptomeintritt vermuten als in den NNH, wo sich der Tumor zunächst unbemerkt in den luftgefüllten Hohlraum ausbreiten kann. Die Studien von Becker et al. und Unsal haben ein ähnliches Studiendesign und beschränken sich auf Karzinome der Nasenhaupthöhle, wodurch ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die frühe Diagnosestellung nachgewiesen wurden. Durch Thompson, Thorup sowie Turner und Reh wurde ein negativer prognostischer Einfluss durch die Affektion der Nasennebenhöhlen beschrieben. Im

Umkehrschluss resultierte somit eine bessere 5-JÜ der Plattenepithelkarzinome der isolierten Nasenhaupthöhle (Thompson, 2006, Turner and Reh, 2012, Lewis, 2016, Thorup et al., 2010). Die 5-JÜ der PECA der Nasenhaupthöhle wurde durch Thompson mit 80 % angegeben, wohingegen in der Metaanalyse von Scurry lediglich eine 5-JÜ von 40 % vorlag (Thompson, 2006, Scurry et al., 2007). Im Vergleich dazu, lag die 5-JÜ bei PECA des gesamten sinunasalen Trakts bei gerundeten 50 % (Lewis, 2016, Sanghvi et al., 2014). Den Ergebnissen der aktuellen Studie zufolge lag die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach einem Jahr bei 78,7 % und nach fünf Jahren bei 62,9 %. Damit ist die vorliegende Studie zwischen der maximalen und minimalen literaturbasierten 5-JÜ einzuordnen. Weitere signifikante, positiv prognosebestimmende Faktoren sind laut Thorup et al. das weibliche Geschlecht, Adenokarzinome und ein frühes klinisches Stadium (Thorup et al., 2010). Die divergierenden Ergebnisse der 5-JÜ und die prognosebestimmenden Faktoren verdeutlichen die Relevanz der weiteren Förderung von Studien, die darauf ausgerichtet sind, die heterogene Menge verschiedener Tumorentitäten und Lokalisationen des sinunasalen Trakts weiter zu spezifizieren.

Die durchschnittliche Follow-up-Periode der Patienten betrug gerundet drei Jahre und sechs Monate (1.302,65 Tage). Die empfohlene Nachsorge von fünf Jahren wurde im Durchschnitt somit nicht erfüllt. Bei einigen Patienten mit weiten Anfahrtswegen wurde vermerkt, dass sie eine heimatnahe Tumornachsorge wünschten, während bei anderen unklar war, ob die Nachsorge ambulant beziehungsweise in anderen Zentren erfolgte oder nicht wahrgenommen wurde. Bei Patienten mit der Erstdiagnose ab dem Jahr 2016 konnte die vollständige Nachsorge von fünf Jahren innerhalb des Beobachtungszeitraumes bis zum Jahr 2020 nicht vollständig abgeschlossen werden. Vergleichend hierzu wurde von Becker et al. ein Follow-up von durchschnittlich zwei Jahren und sechs Monaten sowie von Scurry et al. mit 4,4 Jahren publiziert (Becker et al., 2016, Scurry et al., 2007). In der aktuellen Studie war das Risiko an einem Rezidiv zu erkranken in den ersten 18 Monaten am höchsten. Fünfzehn der insgesamt 16 Patienten mit Rezidiv (25,4 %) erlitten dieses in besagtem Zeitraum. Die vorliegende Evidenz unterstreicht die besondere Relevanz der Nachsorge in den initialen eineinhalb Jahren. Diese Periode war an der Universitätsmedizin bei einem durchschnittlichen Follow-up von drei Jahren und sechs Monaten abgedeckt. Das gesteigerte Rezidivrisiko bei fortgeschrittener initialer Tumorgröße spiegelte sich in dieser Studie wider, denn innerhalb der Patientengruppe mit T1-Tumoren kam es bei

16 % zu einem Rezidiv und innerhalb der Gruppen T2 sowie T3 verdoppelte sich die Rezidivrate auf 33,3 %. Daraus könnte abgeleitet werden, dass eine frühe Diagnosestellung das Rezidivrisiko reduziert. Anhand der aktuell untersuchten Fallzahlen kann dies jedoch nicht statistisch belegt werden.

5.3 Therapie

Wie bereits dargelegt, herrscht derzeit noch keine Einigkeit über die Therapiestrategie, die sich als die effektivste für sinunasale Tumoren erweist. Da die Studie von Becker et al. ähnlich zur vorliegenden Studie angelegt war (ausschließlich PECA der Nasenhaupthöhle, Zeitraum: 1998 - 2014, n=39), kann die Therapiestrategie der Universitätsmedizin Mainz unter anderem mit der der Universitätsmedizin Freiburg verglichen werden. An der Universitätsmedizin Mainz wurden die PECA der Nasenhaupthöhle mit Tumorgröße T1 bei allen Patienten primär chirurgisch behandelt, mit Ausnahme eines primär strahlentherapeutisch behandelten Falls. Aktuellen Studienergebnissen zufolge ist beim Tumorstadium I ein monomodaler Therapieansatz (chirurgisch sowie strahlentherapeutisch) indiziert. Dabei ist das Outcome der chirurgischen Therapie der monomodalen Radiatio überlegen (Mattheis et al., 2021, Dulguerov et al., 2001, Teitelbaum et al., 2020). Unabhängig vom Tumorstadium wurden 44,4 % / n=28 des Patientenkollektivs mit diagnostiziertem PECA in dieser Studie initial rein chirurgisch therapiert und 54 % / n=35 in Kombination mit einer adjuvanten Radiatio. An der Universitätsmedizin Freiburg beliefen sich die Zahlen auf 61,5 % beziehungsweise auf 30,8 %. Die Indikation zur adjuvanten Bestrahlung wurde an der Universitätsmedizin Mainz häufiger gestellt als an der Universitätsmedizin Freiburg. Vorrangig erhielten Patienten mit Tumorstadien größer als I eine adjuvante Radiatio. Drei Patienten mit Stadium II und III wurde eine Strahlentherapie empfohlen, welche sie ablehnten. Weitere fünf Patienten mit Tumorstadium I wurden bestrahlt. Dies ließ sich in zwei Fällen auf eine knappe R0-Resektion und in einem Fall auf einen verfehlten mikroskopisch tumorfreien Rand zurückführen.

Begleitend zur Tumorresektion erhielten 52,4 % / n=33 eine simultane Neck dissektion, wovon bei 8,1 % / n=5 des Gesamtkollektivs Lymphknotenmetastasen pathohistologisch festgestellt wurden. Ähnliche Ergebnisse publizierten Becker et al. Fünfzig Prozent erhielten eine Neck dissektion und bei 2,6 % / n=1 lagen manifeste Lymphknotenmetastasen vor. Bei 7,7 % kam es zu metachronen

Lymphknotenmetastasen (Becker et al., 2016). An der Universitätsmedizin Mainz traten diese in 9,5 % der untersuchten Fälle auf. Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass Lymphknotenmetastasen, synchron sowie metachron, ein reelles Risiko darstellen, prozentual gesehen jedoch selten vorkommen. Bei der Recherche zu vergleichender Literatur musste differenziert werden, ob es sich um Studien handelte, die PECA des gesamten sinunasalen Trakts inkludierten oder auf die Nasenhaupthöhle spezifiziert waren. Die Studien, die den gesamten sinunasalen Trakt betreffen, gaben die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen mit 10 - 20 % an (Lewis, 2016, Llorente et al., 2014, Thompson, 2006). Bei Karzinomen der Nasenhaupthöhle hingegen lag das Risiko von Lymphknotenmetastasen laut der retrospektiven Analyse von Unsal et al. und der Metaanalyse Scurry et al. bei 5 - 9 % und deckte sich somit mit dem vorliegenden Studienergebnis (Unsal et al., 2016, Scurry et al., 2007). Ein Zusammenhang zwischen der geringeren lymphogenen Metastasierung und der früheren Diagnosestellung der PECA der Nasenhaupthöhle im Vergleich zu den Karzinomen der Nasennebenhöhlen könnte hergestellt werden. Aufgrund der geringen Prävalenz der Lymphknotenmetastasen sollte auf eine grundsätzliche Neck dissektion verzichtet werden und die Indikation lediglich bei klinischem und/oder radiologischem Verdacht gestellt werden. Bei fortgeschrittener Tumorgöße T4 ist eine Neck dissektion möglich (Unsal et al., 2016). Die Nutzen-Risiko-Abwägung einer Neck dissektion muss stets im Blick behalten und individuell geprüft werden. In der Tumornachsorge ist eine sonografische Untersuchung der zervikalen Region obligat.

Operativ gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen, die von der minimalinvasiven endoskopischen Therapie bis hin zur totalen Ablatio nasi reichen. Die Wahl der operativen Resektionsmethode hängt von der Tumorgöße ab. Das endoskopisch und mikroskopisch endonasale Verfahren ist auf kleine Tumorgößen limitiert und abhängig von den infiltrierten Nachbarstrukturen. Die invasivste Therapieform ist die Ablatio nasi, die bei fortgeschrittenen PECA Anwendung findet. An der Universitätsmedizin Mainz wurden im Beobachtungszeitraum 21 Patienten endonasal operiert. Dabei hing die Wahl zwischen Operationsmikroskop und Endoskop von den Vorlieben und der Expertise des Operateurs ab. Häufig wurden auch beide Hilfsmittel kombiniert, um beispielsweise eine endoskopische Naseninspektion und Lokalisation des Tumors durchzuführen, der anschließend unter dem Operationsmikroskop

exzidiert wurde. Vorteile der minimalinvasiven Operationstechnik stellten die geringere Morbidität, ein verkürzter Krankenhausaufenthalt, reduzierte Kosten und weniger nosokomiale Infektionen dar. Bei vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich der 5-JÜ wurden geringere operative Komplikationen der endoskopischen Operationsmethode (11 %) im Vergleich zu offenen Operationen (36 %) beschrieben (Kılıç et al., 2018).

Die 21 endonasal operierten Fälle gliederten sich in elf Fälle mit Tumorgröße T1, sieben Fälle >T1 und drei Fällen ohne histopathologisch bestimmbare Tumorgröße. Die fehlenden Angaben zur Tumorgröße könnten darauf zurückzuführen sein, dass eine en-bloc-Resektion aufgrund der schlechteren Übersichtlichkeit im Vergleich zum offenen Vorgehen erschwert war. Auch die Anzahl von vier nicht in sano resezierten Tumoren (R1) über den endonasalen Zugang, bei einer Gesamtzahl von sieben R1-Resektionen, könnte mit der eingeschränkten Übersicht assoziiert sein.

Mit 34,4 % an endonasalen Operationen (mikroskopisch und endoskopisch) war dies der am häufigsten gewählte Zugang, gefolgt von der offenen Tumorresektion und der partiellen Ablatio nasi mit jeweils 24,6 %. Die totale Ablatio nasi wurde in 16,4 % der Fälle durchgeführt. Fasst man die ablativen Operationen zusammen, sind diese mit 41 % führend. Im Vergleich hierzu wurde an der Universitätsmedizin Freiburg in 36,8 % der Fälle die Indikation zur totalen Ablatio nasi gestellt. 21,1 % erhielten eine partielle Ablatio nasi (ablative Verfahren in Summe 57,9 %) und die weiteren 42,1 % wurden über endonasale oder offene Zugänge exzidiert (Becker et al., 2016).

In Bezug auf die sekundäre Fragestellung, wie sich die Radikalität der Operationstechnik im Verlauf des Beobachtungszeitraums entwickelte, konnte ein signifikanter Anstieg der ablativen Verfahren festgestellt werden. Im Jahr 2019 wurden die meisten Rhinektomien durchgeführt. Sieben der insgesamt acht Diagnosestellungen wurden durch eine totale oder partielle Ablatio nasi therapiert. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 87,5 % im Jahr 2019. Allerdings ist dies als überdurchschnittlich zu werten, da im Mittel in der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes (2010 bis 2015) 1,16 Patienten pro Jahr und in der zweiten Hälfte (2016 bis 2020) 3,6 Patienten pro Jahr radikal chirurgisch therapiert wurden. Seit der Überführung von der bedarfsadaptierten zur regelmäßigen Epithesensprechstunde im Jahr 2015 lässt sich ein möglicher Zusammenhang mit der signifikanten Zunahme an Ablatio nasi feststellen. Dies könnte auf eine bessere Anbindung und die Möglichkeit der epithetischen Versorgung der resultierenden Defekte zurückzuführen sein. Trotz der guten lokalen Tumorkontrolle muss die

Indikation zur Ablatio nasi sorgfältig gewählt werden, da diese Auswirkungen auf das Gesamterscheinungsbild und das psychische Wohlbefinden der Patienten hat (Mattheis et al., 2021).

Im Gegensatz zu dem Trend des radikalen Vorgehens in der Tumorchirurgie gewinnt die endoskopische Operationstechnik im klinischen Alltag an Bedeutung. Diese sollte auch in der Tumorchirurgie, wobei im Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2020 die mikroskopische endonasale Operationsmethode dominierte, in Anbetracht der kontinuierlichen Weiterentwicklung und Vorteilen der minimalinvasiven, atraumatischen Operation in Zukunft vermehrt zum Einsatz kommen.

5.4 Rekonstruktion und Rehabilitation

Eine Rekonstruktion der äußeren Nase muss bei Patienten nach einer partiellen oder totalen Ablatio nasi erfolgen. Bei den einschneidenden Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes und den damit verbundenen psychosozialen Folgen ist die Indikationsstellung zur Ablatio eng zu fassen. Die umfassende Aufklärung über die Risiken, die verfügbaren Therapiealternativen und das Outcome ist ausführlich mit dem Patienten durchzuführen. Dabei müssen die Vorteile einer ablativen Resektion, die exzellente Möglichkeit der lokalen Tumornachsorge und -kontrolle herausgearbeitet werden (Mattheis et al., 2021). Die rekonstruktiven Möglichkeiten müssen individuell mit den Wünschen der Patienten und der chirurgischen Durchführbarkeit unter Beachtung der Patientenmorbidity erläutert werden. Wenn eine chirurgische Rekonstruktion angestrebt wird, muss vorab in Abhängigkeit von der Defektgröße die ein- oder mehrzeitige Rekonstruktion festgelegt werden. Bei der mehrzeitigen Rekonstruktion müssen die Patienten über die geplante Anzahl der Eingriffe und den geplanten zeitlichen Ablauf aufgeklärt werden.

Im Patientenkollektiv erhielten elf Patienten eine zweizeitige Rekonstruktion. Dabei wurde an der Universitätsmedizin Mainz hauptsächlich mit lokalen Lappenplastiken, eigenständig oder in Kombination mit einem Knorpeltransplantat, gearbeitet. Bei der einzeitigen chirurgischen Rekonstruktion der 18 Patienten kamen freie Gewebetransplantate (Spalthaut- oder Vollhauttransplantate) zum Einsatz. Auch hierbei wurden diese in sieben Fällen mit einem Knorpeltransplantat kombiniert. Dreiundzwanzig der 29 Fälle blieben nach der chirurgischen Rekonstruktion rezidivfrei. Um das resultierende Erscheinungsbild und die Zufriedenheit der Patienten zu erheben, hätten Fragebögen, wie beispielsweise der FACE-Q oder der Short Form

(36) Gesundheitsfragebogen (SF 36), zum Einsatz kommen müssen. Der SF 36 ist ein Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der sich an keiner spezifischen Krankheit orientiert. Beim FACE-Q liegen unterschiedliche Skalen zu bestimmten Gesichtsteilen, unter anderem der Nase, vor. Es werden prä- und postoperativ Themen wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Zufriedenheit mit dem Aussehen des Gesichts, die Auswirkungen auf das frühere Leben und nachteilige Folgen, die Genesung und die Zufriedenheit mit dem Behandlungsprozess abgefragt (Klassen et al., 2010).

Der FACE-Q-Fragebogen hätte eine aussagekräftige Einschätzung der Lebensqualität der Patienten nach Ablatio nasi und der Rehabilitation (chirurgisch oder durch Epithese) ermöglichen können. Da die vorliegende Studie jedoch retrospektiv gestaltet war, konnte die Durchführung, insbesondere des präoperativen Teils des Fragebogens, nicht realisiert werden.

Die Bewertung des kosmetischen Resultats und der Funktionalität von autologen Rekonstruktionen in der Literatur fällt teilweise kritisch und unzufriedenstellend aus. Chipp et al. vertreten sogar die Auffassung, dass eine adäquate Prothese in jedem Fall einer Rekonstruktion vorzuziehen sei. Dies ist auf die komplexe Anatomie der Nase und ihre exponierte Lage im Mittelgesicht zurückzuführen (Mattheis et al., 2021, Chipp et al., 2011).

Eine Nasenepithese kann als Übergangsversorgung oder langfristige Lösung dienen. Die Abfolge der Behandlungsschritte sowie der zeitliche Ablauf, beziehungsweise der zeitliche Abstand zwischen den Behandlungsschritten (Ablatio nasi, Radiatio, Setzung der Epithesenanker und Freilegung) wurden in den verschiedenen Behandlungszentren unterschiedlich gehandhabt. Die Studienlage zum Implantatüberleben in bestrahltem versus unbestrahltem Knochen ist uneinheitlich und teils widersprüchlich. Ein weiterer zentraler Aspekt der aktuellen Diskussion ist der optimale Zeitpunkt der Implantation, also ob diese prä oder post radiationem erfolgen sollte. Korfage et al. und Ethunandan et al. berichteten von einer höheren Verlustrate bei Implantation nach erfolgter Radiatio (Korfage et al., 2016, Ethunandan et al., 2010). Die Studienergebnisse von Schoen et al. zeigten ein konträres Ergebnis und dokumentierten eine höhere Verlustrate von Implantaten bei Implantation vor anschließender Radiatio im Vergleich zu Implantationen in bereits bestrahlten Knochen. Aufgrund der geringen Anzahl an Fällen stellten Schoen et al. das Thema

des Implantatüberlebens im (un)bestrahlten Knochen in den Fokus. Es wurde ein signifikant höheres Implantatüberleben in unbestrahltem Knochen (100 %) im Vergleich zu bestrahltem Knochen (87,8 %) festgestellt, wobei der Implantationszeitpunkt (vor oder nach Radiatio) keine Rolle spielte (Schoen et al., 2001). In anderen Studien wurde, wie bereits unter 2.8.2 beschrieben, kein signifikant höherer Implantatverlust in bestrahltem Knochen festgestellt (Mattheis et al., 2021, Korfage et al., 2016, Lünenbürger et al., 2016).

An der Universitätsmedizin Mainz hat sich folgendes Vorgehen als optimal erwiesen: Die Implantation oder das Einbringen des Epithesenankers in Form einer Epiplating-Platte erfolgt während der Ablatio nasi oder in einem Zweiteingriff kurz nach der Operation. Es schließt sich eine Heilungsphase von mindestens zwei bis vier Wochen an, bis die Radiatio eingeleitet werden darf. Nach Abschluss der Radiatio sollte erneut ein Zeitraum von mindestens zwei Monaten abgewartet werden, bis die Freilegung und das Einbringen der Distanzhülse erfolgen. Im Mittel belief sich die Zeit bis zur Freilegung auf fünf Monate. Das zweizeitige Vorgehen (Implantation, geschlossene Einheilung und Freilegung) wird durch das Cochlea-Vistafix-3-System untermauert. Aufgrund wissenschaftlicher Belege wird eine Einheilphase von vier bis sechs Monaten zwischen dem Setzen des Implantats und dem Aufsetzen der Distanzhülse im bestrahlten Gewebe empfohlen. Dies steht im Einklang mit der Therapiestrategie der Universitätsmedizin Mainz (Granström and Tjellström, 1997, Granström et al., 1999). Mit dem zuletzt genannten System wurde in den vergangenen Jahren gearbeitet. Im Mai 2023 wurde ein Verkaufsende dieses Systems eingeleitet. Seither wird auch mit dem kraniofazialen Implantatsystem von BioComp „AHEAD Implant“ gearbeitet.

Grundsätzlich muss zwischen Einzelimplantaten und Epiplating-Systemen unterschieden werden. Die Entscheidung ist abhängig vom vorliegenden Defekt und dem Knochenangebot. Einzelimplantate wurden je nach Knochenangebot und Defekt optimalerweise paarig im Nasenboden und kranial an der Glabella eingebracht, um ein möglichst großes Unterstützungspolygon zur Stabilität zu generieren. Alternativ wurde mit dem Epiplating-System von Medicon gearbeitet. Hierbei liegen Y-Platten (Nasenplatten) und transversale Nasenplatten (Universalplatten) vor. Die Y-Platten wurden in der Vergangenheit nach partieller Ablatio nasi verwendet. Aus den klinischen Erfahrungswerten des Epithetikers geht hervor, dass die

Reinigungsfähigkeit, die Stabilität (die Platten können sich verbiegen) und die epithetische Versorgung mit Y-Platten erschwert sind und das Handling durch Einzelimplantate optimiert werden kann. Darüber hinaus wurde von dem Epithetiker berichtet, dass der Vorteil des Epiplating-Systems in der flächigen Auflage lateral des Defektes mit Befestigung durch multiple kurze Schrauben liegt, wodurch ein geringeres Knochenangebot ausreicht. Falls sich eine Schraube lockert, bleibt die Stabilität durch die anderen Schrauben weiterhin gewährleistet. Im Gegensatz dazu ist für die Einzelimplantate ein besseres Knochenangebot erforderlich. Bei Verlust eines Implantats kann die Stabilität der Epithese eingeschränkt sein oder gar vollständig verloren gehen. Im Vergleich dazu weisen Einzelimplantate eine bessere Reinigungsfähigkeit auf und erfahren eine höhere Patientenakzeptanz. Auch beim Thema epithetische Rekonstruktion bietet sich der FACE-Q-Fragebogen zur Validierung oder Widerlegung des subjektiven Eindrucks in zukünftigen Studien an. Die Studienlage bezüglich des Implantatüberlebens variiert zwischen 50 % und 100 %. Die mittlere Überlebensrate wurde mit 85,5 % im unbestrahlten und 80 % im bestrahlten Knochen von Korfage et al. angegeben. Gemäß der Studie von Ethunandan et al. wurde ein Implantatüberleben von 89 % festgestellt, das nicht von einer stattgefundenen Bestrahlung abhängig war (Korfage et al., 2016, Ethunandan et al., 2010). In der aktuellen Studie wurden insgesamt 29 Einzelimplantate gesetzt, wobei sechs Einzelimplantate bei drei Patienten explantiert werden mussten. Zwei der Patienten wurden adjuvant bestrahlt, ein Patient erhielt keine Bestrahlung. Es resultierte ein Implantatüberleben von 79,3 % (80 % der Patienten erhielten eine adjuvante Radiatio) und lag damit leicht unter den zuletzt zitierten Studienergebnissen von Korfage et al. und Ethunandan et al. Jeder Patient mit Implantatverlust konnte trotzdem suffizient mit einer Nasenepithese versorgt werden. Bei einem Patienten war die Befestigung an zwei Implantaten ausreichend, und die anderen beiden wurden mit Epiplating-Platten versorgt. Bei Patienten mit Epiplating-System gab es keine Komplikationen, welche eine Plattenentnahme zur Folge hatten. Das Überleben der Epiplating-Platten kann mit 100 % im Beobachtungszeitraum angegeben werden. Bei einem Patienten mit der transversalen Nasenplatte kam es zunächst zu rezidivierenden Infekten in Form einer Periimplantitis. Diese konnte im Verlauf zur Abheilung gebracht werden. Lünenbürger et al. veröffentlichten 2016 eine Studie zur Versorgung nasaler Defekte mit Epiplating-Systemen. Dabei wurde festgestellt, dass Periimplantitis bei 7,5 % der Patienten auftrat und zur Abheilung gebracht werden

konnte. Rauchen erhöht das Risiko, eine Periimplantitis zu erleiden, signifikant (Lünenbürger et al., 2016). Die von Mattheis et al. genannten Verankerungsmöglichkeiten von Steg- und Gittersystemen fanden an der Universitätsmedizin Mainz in Zusammenarbeit mit Brom Epithetik keine Anwendung. Die Versorgung konzentrierte sich auf Einzelimplantate und Epiplating-Platten (Mattheis et al., 2021).

Die Auswertung der im Raum Hessen, Rheinland-Pfalz und Baden-Württemberg bereitgestellten Fallzahlen an hergestellten Nasenepithesen in circa neun regelmäßig betreuten Kliniken eines führenden Epithetikers im besagten Umkreis lässt ebenfalls den Schluss zu, dass die Inzidenz der Nasenhöhlenkarzinome stieg. Alternativ zur zunehmenden Inzidenz könnte die belegte Zunahme an ablativen chirurgischen Verfahren und begleitenden epithetischen Rehabilitation den Eindruck der Inzidenzzunahme erwecken. Durch die stetige, enge Zusammenarbeit, optimierte Prozesse hinsichtlich der bürokratischen Anträge bei den Krankenkassen, operative Abläufe mit Setzen der Epithesenanker und Bestrahlung sowie das Handling bei Komplikationen wurde häufiger auf die Rekonstruktion mittels Epithese zurückgegriffen. Um die Entwicklung der Nasenepithesen in den bereitgestellten Zahlen des Epithetikers darzustellen, wurden im Jahr 2012 24 Nasenepithesen hergestellt, im Jahr 2015 bereits 29 und im Jahr 2020 belief sich die Anzahl der Nasenepithesen auf 75. Im Jahr 2022 wurde der dreistellige Bereich mit 104 Nasenepithesen erreicht.

Eine multizentrische Aufarbeitung, ob es einen tatsächlichen Inzidenzanstieg gibt oder die Möglichkeit der epithetischen Versorgung nur deutlich mehr genutzt wird, wäre interessant. Um abschließend Bezug zur aktuellen Studie zu nehmen, kann eine Zunahme der epithetischen Versorgung bestätigt werden. Im Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2014 wurde kein Patient mit einer äußeren Nasenepithese versorgt. Versorgungen mit Nasenseptumepithesen wurden nicht berücksichtigt. Ab 2015, analog zur Einführung der regelmäßigen Epithesensprechstunde, wurden die ersten Nasenepithesen hergestellt. Zwischen 2015 und 2017 wurden im Mittel 1,3 Patienten pro Jahr epithetisch versorgt. Im Zeitraum 2018 bis 2020 stieg die Anzahl auf 4,3 Versorgungen pro Jahr. Hierzu liegt Abbildung 12 mit der Loess-Kurve zur Visualisierung, der Berechnung der logistischen Regression und einer statistischen Signifikanz der Zunahme der Nasenepithesen vor.

6. Zusammenfassung

Während in der aktuellen Literatur ein Inzidenzrückgang der sinusalen Plattenepithelkarzinome beschrieben wurde, war in der hiesigen Studie ein gegenläufiger, nicht signifikanter Trend einer Inzidenzzunahme festzustellen. Die drastisch steigenden Fallzahlen an hergestellten Nasenepithesen im mittel- und süddeutschen Raum unterstrichen diese Tendenz. Aufgrund der geringen Inzidenz sinusalen Malignome mit 0,5 - 1 Fall pro 100.000 Einwohnern weltweit ist es schwierig, eine Studie mit weitreichender Fallzahl und damit höherer Repräsentativität zu generieren. Darüber hinaus kommt die weitere Dezimierung der Fallzahl durch die multiplen Tumorentitäten im sinusalen Trakt hinzu. Die meisten der zitierten Studien waren nicht exklusiv zu Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupthöhle verfasst, sondern behandelten verschiedene Tumorentitäten oder den gesamten sinusalen Trakt. Somit lag wenig Literatur zum direkten Vergleich vor. Um weiteren Aufschluss über eine mögliche Signifikanz der Inzidenzzunahme der PECA in der Nasenhaupthöhle zu gewinnen, wäre eine größer angelegte, multizentrische Studie notwendig.

Eine prägnante Unterscheidung besteht zwischen Studien, die sich auf Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupthöhle fokussieren, und Studien, die Karzinome des gesamten sinusalen Trakts einschließen. Diese Unterscheidung ist von entscheidender Bedeutung für die frühe Diagnosestellung der PECA der Nasenhaupthöhle. Mehr als 50 % der PECA der Nasenhaupthöhle wurden bereits mit der Tumorgroße T1 diagnostiziert. Im Gegensatz dazu zeigte die Studienlage zu Karzinomen des sinusalen Trakts einstimmig eine späte Diagnosestellung in fortgeschrittenen Tumorstadien.

Zudem stieg die Radikalität und Invasivität der chirurgischen Therapie. Die statistisch signifikante Zunahme der ablativen Verfahren ging unweigerlich mit Mittelgesichtsdefekten einher, die durch operative Rekonstruktion oder Nasenepithesen versorgt werden mussten. Bei den rekonstruktiven Verfahren wurde deutlich, dass die epithetische Versorgung zunehmend an Bedeutung gewann. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass ein Zusammenhang zwischen der regelmäßigen Anbindung betroffener Patienten an die Epithesensprechstunde, den stetig optimierten Prozessen an der Universitätsmedizin Mainz und der Zunahme an Nasenepithesen pro Jahr besteht. Im Beobachtungszeitraum ist eine statistisch signifikante Zunahme der Nasenepithesen zu verzeichnen.

Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass sich zur Verifikation des Trends einer steigenden Inzidenz eine multizentrische Studie mit einem Beobachtungszeitraum über zehn Jahre anbietet und erforderlich ist. Die heterogene Menge an multiplen Tumorentitäten im sinunasalen Trakt muss weiter spezifiziert werden, um die Unterschiede in Prognose und Therapiestrategien herauszuarbeiten, wobei die ablativ Operationstechnik und die epithetische Rekonstruktion der äußeren Nase eine zunehmende Relevanz erhalten.

7. Literaturverzeichnis

- ABDELMEGUID, A. S., BELL, D. & HANNA, E. Y. 2019. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. *Curr Oncol Rep*, 21, 26.
- AGAIMY, A., HALLER, F. & HARTMANN, A. 2018. Sinonasal tumors : News from the WHO with special reference to mesenchymal entities. *Pathologe*, 39, 18-26.
- AGAIMY, A. & HARTMANN, A. 2018. Kopf-Hals-Tumoren Neues aus der WHO-Klassifikation 2017. *Pathologe*, 39, 1-2.
- AIROLDI, M., PEDANI, F., SUCCO, G., GABRIELE, A. M., RAGONA, R., MARCHIONATTI, S. & BUMMA, C. 2001. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer*, 91, 541-7.
- ANSA, B., GOODMAN, M., WARD, K., KONO, S. A., OWONIKOKO, T. K., HIGGINS, K., BEITLER, J. J., GRIST, W., WADSWORTH, T., EL-DEIRY, M., CHEN, A. Y., KHURI, F. R., SHIN, D. M. & 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, 2602-10.
- BABIN, E., ROULEAU, V., VEDRINE, P. O., TOUSSAINT, B., DE RAUCOURT, D., MALARD, O., COSMIDIS, A., MAKAEIEFF, M. & DEHESDIN, D. 2006. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol*, 120, 289-97.
- BARNES, L. 1986. Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol*, 10, 192-202.
- BARNES, L., EVESON, J. W., REICHART, P. & SINDRANSKY, D. 2005. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*, Lyon, IARC Press.
- BECKER, C., KAYSER, G. & PFEIFFER, J. 2016. Squamous cell cancer of the nasal cavity: New insights and implications for diagnosis and treatment. *Head Neck*, 38 Suppl 1, E2112-7.
- BELL, D. 2018. Sinonasal Neuroendocrine Neoplasms: Current Challenges and Advances in Diagnosis and Treatment, with a Focus on Olfactory Neuroblastoma. *Head Neck Pathol*, 12, 22-30.
- BELL, D., SAADE, R., ROBERTS, D., OW, T. J., KUPFERMAN, M., DEMONTE, F. & HANNA, E. Y. 2015. Prognostic utility of Hyams histological grading and Kadish-Morita staging systems for esthesioneuroblastoma outcomes. *Head Neck Pathol*, 9, 51-9.
- BHAYANI, M. K., YILMAZ, T., SWEENEY, A., CALZADA, G., ROBERTS, D. B., LEVINE, N. B., DEMONTE, F., HANNA, E. Y. & KUPFERMAN, M. E. 2014. Sinonasal adenocarcinoma: a 16-year experience at a single institution. *Head Neck*, 36, 1490-6.
- BISHOP, J. A., GUO, T. W., SMITH, D. F., WANG, H., OGAWA, T., PAI, S. I. & WESTRA, W. H. 2013. Human papillomavirus-related carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol*, 37, 185-92.
- BROICH, G., PAGLIARI, A. & OTTAVIANI, F. 1997. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res*, 17, 2683-706.
- BUNDESANSTALT FÜR ARBEITSSCHUTZ UND ARBEITSMEDIZIN 2013. Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 4203: "Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- oder Buchenholz".

- BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. 2021. *Rauchen* [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html> [Accessed].
- CHEN, A. M., BUCCI, M. K., WEINBERG, V., GARCIA, J., QUIVEY, J. M., SCHECHTER, N. R., PHILLIPS, T. L., FU, K. K. & EISELE, D. W. 2006. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66, 152-9.
- CHIPP, E., PRINSLOO, D. & RAYATT, S. 2011. Rhinectomy for the management of nasal malignancies. *J Laryngol Otol*, 125, 1033-7.
- CONCU, R. & CORDEIRO, M. 2018. Cetuximab and the Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Curr Top Med Chem*, 18, 192-198.
- DEVI, C. P., DEVI, K. M., KUMAR, P. & AMRUTHA SINDHU, R. V. 2019. Diagnostic challenges in malignant tumors of nasal cavity and paranasal sinuses. *J Oral Maxillofac Pathol*, 23, 378-382.
- DULGUEROV, P. & CALCATERRA, T. 1992. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope*, 102, 843-9.
- 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, 3012-29.
- EJAZ, A. & WENIG, B. M. 2005. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinical and pathologic features and a discussion on classification, cellular differentiation, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol*, 12, 134-143.
- EL-MOFTY, S. K. & LU, D. W. 2005. Prevalence of high-risk human papillomavirus DNA in nonkeratinizing (cylindrical cell) carcinoma of the sinonasal tract: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Am J Surg Pathol*, 29, 1367-72.
- EL-NAGGAR, A. K., CHAN, J. K. C., GRANDIS, J. R., TAKATA, T. & SLOOTWEG, P. J. 2017. *WHO Classification of Head and Neck Tumours (4th edition)*, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC).
- ETHUNANDAN, M., DOWNIE, I. & FLOOD, T. 2010. Implant-retained nasal prosthesis for reconstruction of large rhinectomy defects: the Salisbury experience. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39, 343-9.
- FISCHER, H. & GUBISCH, W. 2008. Nasal reconstruction: a challenge for plastic surgery. *Dtsch Arztebl Int*, 105, 741-6.
- GABBAY, U., LEIDER-TREJO, L., MARSHAK, G., GABBAY, M. & FLISS, D. M. 2013. A case and a series of published cases of esthesioneuroblastoma (ENB) in which long-standing paraneoplastic SIADH had preceded ENB diagnosis. *Ear Nose Throat J*, 92, E6.
- GAL, T. J., SILVER, N. & HUANG, B. 2011. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope*, 121, 2026-33.
- GORELICK, J., ROSS, D., MARENTETTE, L. & BLAIVAS, M. 2000. Sinonasal undifferentiated carcinoma: case series and review of the literature. *Neurosurgery*, 47, 750-4; discussion 754-5.
- GRANSTRÖM, G. & TJELLSTRÖM, A. 1997. Effects of irradiation on osseointegration before and after implant placement: a report of three cases. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 12, 547-51.
- GRANSTRÖM, G., TJELLSTRÖM, A. & BRÅNEMARK, P. I. 1999. Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, 57, 493-9.

- GRAY, S. T., HOLBROOK, E. H., NAJM, M. H., SADOW, P. M., CURRY, W. T. & LIN, D. T. 2012. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in patients with olfactory neuroblastoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 147, 147-51.
- HAACK, S., FISCHER, H. & GUBISCH, W. 2014. Lining in nasal reconstruction. *Facial Plast Surg*, 30, 287-99.
- HAERLE, S. K., GULLANE, P. J., WITTERICK, I. J., ZWEIFEL, C. & GENTILI, F. 2013. Sinonasal carcinomas: epidemiology, pathology, and management. *Neurosurg Clin N Am*, 24, 39-49.
- HAYES, R. B., GERIN, M., RAATGEVER, J. W. & DE BRUYN, A. 1986. Wood-related occupations, wood dust exposure, and sinonasal cancer. *Am J Epidemiol*, 124, 569-77.
- HECHT, M., FIETKAU, R. & GAJPL, U. S. 2022. [Definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer in combination with immune checkpoint inhibition-new concepts required]. *Strahlenther Onkol*, 198, 83-85.
- HELSEL, J. C., BARDALES, R. H. & MUKUNYADZI, P. 2003. Fine-needle aspiration biopsy cytology of malignant neoplasms of the sinonasal tract. *Cancer*, 99, 105-12.
- HOMMA, A., NAKAMARU, Y., LUND, V. J., HANNA, E. Y., KOWALSKI, L. P., TOLEDO, R. N., MÄKITIE, A. A., RODRIGO, J. P., RINALDO, A., SNYDERMAN, C. H. & FERLITO, A. 2021. Endonasal endoscopic surgery for sinonasal squamous cell carcinoma from an oncological perspective. *Auris Nasus Larynx*, 48, 41-49.
- HOPPE, B. S., STEGMAN, L. D., ZELEFSKY, M. J., ROSENZWEIG, K. E., WOLDEN, S. L., PATEL, S. G., SHAH, J. P., KRAUS, D. H. & 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, 691-702.
- JO, V. Y., MILLS, S. E., STOLER, M. H. & STELOW, E. B. 2009. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: frequent association with human papillomavirus infection and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 33, 1720-4.
- JONES, N. 2001. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev*, 51, 5-19.
- KILIÇ, S., KILIÇ, S. S., BAREDES, S., CHAN WOO PARK, R., MAHMOUD, O., SUH, J. D., GRAY, S. T. & 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, 421-434.
- KLASSEN, A. F., CANO, S. J., SCOTT, A., SNELL, L. & PUSIC, A. L. 2010. Measuring patient-reported outcomes in facial aesthetic patients: development of the FACE-Q. *Facial Plast Surg*, 26, 303-9.
- KOELLER, K. K. 2016. Radiologic Features of Sinonasal Tumors. *Head Neck Pathol*, 10, 1-12.
- KORFAGE, A., RAGHOEBAR, G. M., NOORDA, W. D., PLAAT, B. E., VISSINK, A. & VISSER, A. 2016. Recommendations for implant-retained nasal prostheses after ablative tumor surgery: Minimal surgical aftercare, high implant survival, and satisfied patients. *Head Neck*, 38 Suppl 1, E619-24.
- KUIJPENS, 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, 2369-74.

- LANE, A. P. 2004. Nasal anatomy and physiology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 12, 387-395.
- LARQUE, A. B., HAKIM, S., ORDI, J., NADAL, A., DIAZ, A., DEL PINO, M., MARIMON, L., ALOBID, I., CARDESA, A. & ALOS, L. 2014. High-risk human papillomavirus is transcriptionally active in a subset of sinonasal squamous cell carcinomas. *Mod Pathol*, 27, 343-51.
- LAZAREV, S., GUPTA, V., HU, K., HARRISON, L. B. & BAKST, R. 2014. Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90, 1108-18.
- 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, 60-67.
- LLORENTE, J. L., LÓPEZ, F., SUÁREZ, C. & HERMSEN, M. A. 2014. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol*, 11, 460-72.
- LÜNENBÜRGER, H., ROKNIC, N., KLEIN, M. & WERMKER, K. 2016. Treatment Outcome of the Transfacial Titanium Epiplating System for Total Nasal Defects. *Plast Reconstr Surg*, 137, 405e-413e.
- LUPINETTI, A. D., ROBERTS, D. B., WILLIAMS, M. D., KUPFERMAN, M. E., ROSENTHAL, D. I., DEMONTE, F., EL-NAGGAR, A., WEBER, R. S. & HANNA, E. Y. 2007. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*, 110, 2726-31.
- MADANI, G., BEALE, T. J. & LUND, V. J. 2009. Imaging of sinonasal tumors. *Semin Ultrasound CT MR*, 30, 25-38.
- MATTHEIS, S., STÄHR, K., BASTIAN, T., HÖING, B., LANG, S., HUSSAIN, T. & D'HEYGERE, V. 2021. Epithetic nasal reconstruction after total rhinectomy: Oncologic outcomes, immediate and long-term adverse effects, and quality of life. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 74, 625-631.
- MEHRA, R., COHEN, R. B. & BURTNESSE, B. A. 2008. The role of cetuximab for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Adv Hematol Oncol*, 6, 742-50.
- MENSI, C., CONSONNI, D., SIENO, C., DE MATTEIS, S., RIBOLDI, L. & BERTAZZI, P. A. 2013. Sinonasal cancer and occupational exposure in a population-based registry. *Int J Otolaryngol*, 2013, 672621.
- MORENO, M. A., ROBERTS, D. B., KUPFERMAN, M. E., DEMONTE, F., EL-NAGGAR, A. K., WILLIAMS, M., ROSENTHAL, D. S. & HANNA, E. Y. 2010. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer*, 116, 2215-23.
- MOURAD, W. F., HAUERSTOCK, D., SHOURBAJI, R. A., HU, K. S., CULLINEY, B., LI, Z., JACOBSON, A., TRAN, T., MANOLIDIS, S., SCHANTZ, S., URKEN, M., PERSKY, M. & HARRISON, L. B. 2013. Trimodality management of sinonasal undifferentiated carcinoma and review of the literature. *Am J Clin Oncol*, 36, 584-8.
- MUSY, P. Y., REIBEL, J. F. & LEVINE, P. A. 2002. Sinonasal undifferentiated carcinoma: the search for a better outcome. *Laryngoscope*, 112, 1450-5.
- OGLE, O. E., WEINSTOCK, R. J. & FRIEDMAN, E. 2012. Surgical anatomy of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*, 24, 155-166.
- PARÉ, A., BLANCHARD, P., ROSELLINI, S., AUPÉRIN, A., GORPHE, P., CASIRAGHI, O., TEMAM, S., BIDAULT, F., PAGE, P., KOLB, F., JANOT, F. &

- MOYA PLANA, A. 2017. Outcomes of multimodal management for sinonasal squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*, 45, 1124-1132.
- PATEL, T. D., VAZQUEZ, A., DUBAL, P. M., BAREDES, S., LIU, J. K. & ELOY, J. A. 2015. Sinonasal neuroendocrine carcinoma: a population-based analysis of incidence and survival. *Int Forum Allergy Rhinol*, 5, 448-53.
- PAVER, E. C., CURRIE, A. M., GUPTA, R. & DAHLSTROM, J. E. 2020. Human papilloma virus related squamous cell carcinomas of the head and neck: diagnosis, clinical implications and detection of HPV. *Pathology*, 52, 179-191.
- PEREZ-ORDONEZ, B., CARUANA, S. M., HUVOS, A. G. & SHAH, J. P. 1998. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Hum Pathol*, 29, 826-32.
- RINTALA, A. E. & ASKO-SELJAVAARA, S. 1969. Reconstruction of midline skin defects of the nose. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 3, 105-8.
- SANGHVI, S., KHAN, M. N., PATEL, N. R., YELDANDI, S., BAREDES, S. & ELOY, J. A. 2014. Epidemiology of sinonasal squamous cell carcinoma: a comprehensive analysis of 4994 patients. *Laryngoscope*, 124, 76-83.
- SCHOEN, P. J., RAGHOEBAR, G. M., VAN OORT, R. P., REINTSEMA, H., VAN DER LAAN, B. F., BURLAGE, F. R., ROODENBURG, J. L. & VISSINK, A. 2001. Treatment outcome of bone-anchored craniofacial prostheses after tumor surgery. *Cancer*, 92, 3045-50.
- SCURRY, W. C., JR., GOLDENBERG, D., CHEE, M. Y., LENGERICHE, E. J., LIU, Y. & FEDOK, F. G. 2007. Regional recurrence of squamous cell carcinoma of the nasal cavity: a systematic review and meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 133, 796-800.
- SOM, P. M., SHAPIRO, M. D., BILLER, H. F., SASAKI, C. & LAWSON, W. 1988. Sinonasal tumors and inflammatory tissues: differentiation with MR imaging. *Radiology*, 167, 803-8.
- SOMMER, F. 2021. Rare Diseases of the Nose, the Paranasal Sinuses, and the Anterior Skull Base. *Laryngorhinootologie*, 100, S1-s44.
- STELow, E. B. & BISHOP, J. A. 2017. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base. *Head Neck Pathol*, 11, 3-15.
- STELow, E. B., JO, V. Y., MILLS, S. E. & CARLSON, D. L. 2011. A histologic and immunohistochemical study describing the diversity of tumors classified as sinonasal high-grade nonintestinal adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*, 35, 971-80.
- SUN, S., HUANG, X., GAO, L., ZHANG, Y., LUO, J., ZHANG, S., WANG, K., QU, Y., WU, R., LIU, Q., XIAO, J., XU, G. & YI, J. 2017. Long-term treatment outcomes and prognosis of mucosal melanoma of the head and neck: 161 cases from a single institution. *Oral Oncol*, 74, 115-122.
- TABERNA, M., OLIVA, M. & MESÍA, R. 2019. Cetuximab-Containing Combinations in Locally Advanced and Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol*, 9, 383.
- TEITELBAUM, J. I., ISSA, K., BARAK, I. R., ACKALL, F. Y., JUNG, S. H., JANG, D. W. & ABI HACHEM, R. 2020. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma Outcomes: Does Treatment at a High-Volume Center Confer Survival Benefit? *Otolaryngol Head Neck Surg*, 163, 986-991.
- TERHAARD, C. H., LUBSEN, H., RASCH, C. R., LEVENDAG, P. C., KAANDERS, H. H., TJHO-HESLINGA, R. E., VAN DEN ENDE, P. L. & BURLAGE, F. 2005. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61, 103-11.

- THOMPSON, L. D. 2009. Olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol*, 3, 252-9.
- THOMPSON, L. D. R. 2006. Sinonasal carcinomas. *Current Diagnostic Pathology*, 12, 40-53.
- THOMPSON, L. D. R. & FRANCHI, A. 2018. New tumor entities in the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: Nasal cavity, paranasal sinuses and skull base. *Virchows Arch*, 472, 315-330.
- THORUP, C., SEBBESEN, L., DANØ, H., LEETMAA, M., ANDERSEN, M., BUCHWALD, C., KRISTENSEN, C. A., BENTZEN, J., GODBALLE, C., JOHANSEN, J. & GRAU, C. 2010. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in Denmark 1995-2004. *Acta Oncol*, 49, 389-94.
- TOSONI, A., FRANCESCHI, E., PASQUINI, E., LANESE, A., DONINI, E., FOSCHINI, M. P., DALL'OLIO, D. & BRANDES, A. A. 2017. Immunotherapy in head and neck cancer: evidence and perspectives. *Immunotherapy*, 9, 1351-1358.
- 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, 877-85.
- UNSAL, A. A., CHUNG, S. Y., ZHOU, A. H., BAREDES, S. & ELOY, J. A. 2017. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: a population-based analysis of 694 cases. *Int Forum Allergy Rhinol*, 7, 312-320.
- UNSAL, A. A., DUBAL, P. M., PATEL, T. D., VAZQUEZ, A., BAREDES, S., LIU, J. K. & ELOY, J. A. 2016. Squamous cell carcinoma of the nasal cavity: A population-based analysis. *Laryngoscope*, 126, 560-5.
- VAN CAUWENBERGE, P., SYS, L., DE BELDER, T. & WATELET, J. B. 2004. Anatomy and physiology of the nose and the paranasal sinuses. *Immunol Allergy Clin North Am*, 24, 1-17.
- WANG, C. P., HSIEH, C. Y., CHANG, Y. L., LOU, P. J., YANG, T. L., TING, L. L. & KO, J. Y. 2008. Postirradiated neuroendocrine carcinoma of the sinonasal tract. *Laryngoscope*, 118, 804-9.
- WANG, Z., QU, Y., WANG, K., WU, R., ZHANG, Y., HUANG, X., ZHANG, S., XIAO, J., YI, J., GAO, L., XU, G. & LUO, J. 2020. The value of preoperative radiotherapy in the treatment of locally advanced nasal cavity and paranasal sinus squamous cell carcinoma: A single institutional experience. *Oral Oncol*, 101, 104512.
- WITTEKIND, C. 2020. *TNM Klassifikation Maligner Tumoren*, Weinheim, International Union against Cancer
Wiley-VCH.

8. Anhang

Parameter	Variablen	Skalenniveau
Geschlecht	1 = männlich 2= weiblich	nominal
Raucher	0 = nein 1 = ja 2 = ehemalig	nominal
Alkoholkonsum	0 = nie 1 = gelegentlich 2 = regelmäßig	ordinal
Blutdruck	0 = normal 1 = niedrig 2= hoch	ordinal
Koronare Herzerkrankung	0 = nein 1= ja	nominal
Diabetes mellitus	0 = nein 1 = ja	nominal
Tumorvorerkrankung	0 = nein 1 = ja	nominal
Weitere diverse Vorerkrankungen	0 = nein 1 = ja	nominal
Alter bei Diagnose		metrisch
Datum der Diagnose		
Art	1 = Primärtumor 2 = Zweittumor 3 = Rezidiv 4 = Metastase	nominal
Regelmäßige Nachsorge	0 = nein 1 = ja 5 = unklar	nominal
ICD-Code	30 = C30.0 76 = C76.0	nominal
Pathologie	1 = Plattenepithelkarzinom 2 = Adenokarzinom 3 = olfaktorisches Neuroblastom 4 = adenoidzystisches Karzinom 5 = SNUC 6 = Chondrosarkom	nominal

	7 = malignes Melanom 8 = Basalzellkarzinom 9 = CUP	
TNM Klassifikation: TumorgroÙe (T), Lymphknotenbefall (N), Fernmetastasen (M), Stadium, Lymphgefäßinvasion (L), Veneninvasion (V), perineurale Invasion (Pn), Grading (G), Resektionsrand (R)		ordinal
HPV	0 = nein 1 = ja 5 = nicht angegeben	nominal
Chirurgische Therapie	0 = keine chirurgische Therapie 1 = endoskopisches Vorgehen 2 = endonasales Vorgehen 3 = offener Zugang 4 = partielle Ablatio nasi 5 = totale Ablatio nasi 6 = vor 2010	ordinal
Neck dissection	0 = nein 1 = einseitig 2 = beidseitig 3 = bereits erfolgt	ordinal
Adjuvante Radiatio	0 = nein 1 = ja 5 = vor 2010 6 = bei vorherigem Tumor 7 = bei folgendem Rezidiv	nominal
Chemotherapie	0 = nein 1 = systemisch 2 = lokal 5 = vor 2010 6 = bei vorherigem Tumor 7 = bei folgendem Rezidiv	nominal
Antikörpertherapie	0 = nein 1 = ja 6 = bei vorherigem Tumor 7 = bei folgendem Rezidiv	nominal
Operative Rekonstruktion	0 = nein	nominal

	1 = ja 5 = vor 2010 7 = bei folgendem Rezidiv	
Epithetische Rekonstruktion	0 = nein 1 = ja, mit Implantation 2 = ja, ohne Implantation 5 = vor 2010	nominal
Implantierte Epithesenanker	0 = keine 1 = ein Einzelimplantat 2 = zwei Einzelimplantate 3 = drei Einzelimplantate 5 = vor 2010 6 = transversale Platte 7 = Y-Platte Medicon	nominal
Implantatverlust	0 = kein Implantatverlust 1 = ja, ein Implantat 2 = ja, zwei Implantate 3 = ja, drei Implantate	ordinal
Keine Rekonstruktion	0 = nein 1 = ja	nominal
Rezidiv	0 = nein 1 = ja	nominal
Operationstechnik bei chirurgischer Rekonstruktion	0 = keine chirurgische Rekonstruktion 1 = Hauttransplantat (Vollhaut/ Spalthaut) 2 = lokale Lappenplastik 3 = Knorpeltransplantat mit plastischer Deckung	nominal
Vorgehen der chirurgischen Rekonstruktion	1 = einzeitig 2 = zweizeitig	nominal
Letztes Follow-up Datum		
Datum des Rezidivs		

TABELLE 8: ERHOBENE PARAMETER DER AKTENRECHERCHE

