Retrospektive Analyse der klinischen Symptomatik, Diagnostik und Therapie bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Daniella Julia Drabek

aus

Hamburg

2025

Betreuerin: Prof. Dr. Katharina Stölzel

Gutachtende:

Gutachterin: Prof. Dr. Katharina Stölzel

Gutachterin: PD Dr. Andrea Hinsch

Mitglieder der Prüfungskommission:

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Andrea Hinsch

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Dr. Reinhard Friedrich

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Ralf Smeets

Datum der mündlichen Prüfung: 20.08.2026

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung 1
2.Einleitung 2
2.1.Anatomie der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen 3
2.2.Lymphabfluss Kopf- und Halsbereich 4
2.3.Ätiologie 5
2.3.1.Beruflich bedingte Risikofaktoren 5
2.3.2.Lebensstilbezogene Risikofaktoren 5
2.3.3.Virale Faktoren-HPV 6
2.4.Epidemiologie 6
2.5.Symptomatik 7
2.6.Histologische Entitäten 8
2.6.1.Plattenepithelkarzinom 8
2.6.2.Adenokarzinom 8
2.6.3.Adenoidzystische Karzinom 9
2.6.4.Neuroendokrine Tumoren 9
2.6.5.SNUC (Sinonasal undifferentiated Carcinoma) 9
2.6.6.Malignes Melanom 10
2.6.7.Ästhesioneuroblastom 10
2.6.8.Sarkom 10
2.7.Klassifikation 10
2.8.Diagnostik 13
2.9.Therapie 14
2.9.1.Chirurgie 14
2.9.2.Strahlentherapie 18
2.9.3.Systemische Therapie 19
2.10.Prognose 21
3.Material und Methoden 23
4.Ergebnisse 26
4.1.Patientenkollektiv 26
4.2.Histologie 26
4.3.Klassifikation der Tumore 29
4.3.1.TNM-Klassifikation 29
4.3.2.Grading 30
4.4.Anzahl an jährlich neudiagnostizierten Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen 31
4.5.Anzahl an Karzinomen 32
4.6.Lokalisation 33

4.6.1.T-Stadium bei Orbitainvasion 34
4.7.Symptomatik 35
4.7.2.Anzahl an Symptomen 36
4.7.3.Korrelation von T-Stadium und ophthalmologischer Symptomatik 37
4.7.5.Dauer der Symptomatik 39
4.7.6.Vergleich der Dauer der Symptomatik bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen 40
4.7.7.Vergleich der Dauer der Symptomatik bei Patient:innen mit und ohne Augensymptomatik 41
4.8.Zusammenhang zwischen ophthalmologischen Beschwerden und Orbitainvasion .41
4.9.Diagnose 42
4.9.1.Malignitätsverdacht 42
4.9.2.Bildgebung 43
4.10.Therapie 45
4.11.Therapieerfolg 46
4.12.Lokalrezidive 48
4.13.Fernmetastasen 50
5.Diskussion 52
5.1.Epidemiologie 52
5.2.Histologie 53
5.2.2.Alter bei Diagnose der unterschiedlichen Entitäten 55
5.3.Klassifikation 55
5.3.1.TNM-Stadium 55
5.4.Entwicklung der Inzidenz von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen ...57
5.5.Anzahl an Karzinomen 57
5.6.Lokalisation 58
5.6.1.T-Stadium bei orbitaler Invasion 59
5.7.Symptomatik 59
5.7.1.Anzahl an Symptomen 59
5.7.2.Art der Symptome 60
5.7.3.T-Stadium bei ophthalmologischen Beschwerden 61
5.7.4.Vergleich der Symptome zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen 61
5.7.4.Zeit von Beginn der Symptome bis zur Diagnose 62
5.7.5.Vergleich der Dauer der Symptomatik zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, sowie zwischen Patient:innen mit und ohne Augensymptomatik 62
5.7.6.Relevanz für die Klinik 63
5.8.Ophthalmologische Beschwerden und Orbitainvasion 63

5.9.Diagnose 64
5.9.1.Malignitätsverdacht 64
5.9.2.Bildgebung des Primarius 64
5.9.3.Bildgebung beim Staging 65
5.10.Therapie 66
5.10.1.Primärtherapie 66
5.10.2.Therapieerfolg 67
5.11.Lokalrezidive 68
5.11.1.Zeit bis zur Diagnose des Lokalrezidivs 68
5.11.2.Behandlung der Lokalrezidive 68
5.12.Fernmetastasen 69
5.12.1.Zeit von der Erstdiagnose bis zur Diagnose der Fernmetastase 69
5.12.2.Lokalisation der Metastasen 69
5.13.Limitationen und Stärken 71
5.13.1.Limitationen 71
5.13.2.Stärken 71
5.14.Schlussfolgerung 73
6.Abstract 75
7.Literaturverzeichnis 78
8.Abkürzungsverzeichnis 87
9.Abbildungsverzeichnis 88
10.Tabellenverzeichnis 89
11.Erklärung zum Eigenanteil 90
12.Eidesstattliche Versicherung 91
13.Danksagung 92

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Aufgrund der insgesamt ungenügenden Datenlage und dem Fehlen randomisierter Studien zur Behandlung von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen können klinische Krebsregister beim Verständnis dieser Tumoren von Bedeutung sein.

Folgende Hypothesen sollen auf ihre Richtigkeit überprüft werden:

Haupthypothese:

1. Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome zeigen erst in einem späten Stadium Symptome.

2. Die Art der Symptomatik ist unspezifisch.

Zu dieser Thematik werden folgende Fragestellungen konkretisiert:

- Die Zeit von der Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung beträgt länger als sechs Monate.
- Nasennebenhöhlenkarzinome zeigen später Symptome als Nasenhaupthöhlenkarzinome.
- Patient:innen mit orbitalen Beschwerden haben ein fortgeschritteneres Stadium, als Patient:innen ohne orbitale Beschwerden.
- Orbitale Beschwerden bei Patient:innen sind ein Surrogatmarker für orbitale Invasion.

Die vorliegende Doktorarbeit kann demnach einen Beitrag zum verbesserten Verständnis der Symptomatik liefern. Hierdurch könnte eine Sensibilisierung von (HNO-) ärztlichem Personal erreicht werden, um eine frühere Diagnose von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen zu bewirken.

Zur Erfassung der für die Doktorarbeit relevanten Daten wurden onkologische Parameter wie TNM-Status, Therapien und Verlauf der Patient:innen erfasst. Die in dieser Arbeit analysierten Daten gehen über die Fragestellungen hinaus, werden aber aufgrund von klinischer Relevanz mitbenannt.

2.Einleitung

Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen gehören mit einer Inzidenz von 0,3:100.000 zu den seltenen malignen Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich (Llorente et al. 2014). Aufgrund ihrer Seltenheit besteht bislang eine eingeschränkte Evidenzlage. Ihre Tumorbiologie ist nur unvollständig verstanden und es existieren nur wenige prospektive randomisierte Studien (Bossi et al. 2016, Patel et al. 2014). Die Behandlungskonzepte orientieren sich an etablierten Konzepten anderer Tumore im Kopf-Hals-Bereich. Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome stellen allerdings durch ihre schädelbasisnahe Lage besondere Anforderungen an Diagnostik und Therapie (Reiß 2009, Pfister et al. 2020). Aufgrund der Expertise der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Eppendorf (UKE) (Kopf-Hals-Tumorzentrum und Schädelbasiszentrum, chirurgische Expertise von Prof. Betz) werden am UKE überproportional viele Patient:innen mit dieser Tumorentität behandelt. Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome weisen im Vergleich zu anderen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches eine besondere histologische Heterogenität auf. Während in den meisten anderen Regionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs bis zu 90% Plattenepithelkarzinome diagnostiziert werden, findet sich eine große Vielfalt histologischer Entitäten in der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle (Reiß 2009). Die meisten Tumore werden in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn bereits eine Tumorausbreitung in umliegende Strukturen, wie beispielsweise in die Orbita, stattgefunden hat. Etwa die Hälfte der Patient:innen weisen bei Erstdiagnose ein T3- oder T4-Stadium auf (Khalil und Mahalingappa 2014). Die Früherkennung dieser Tumore ist deutlich erschwert, da die initialen Symptome häufig unspezifisch sind. Zu den Symptomen zählen Nasenatmungsbehinderung, Rhinorrhoe und Epistaxis. Diese sind häufig schwer von Symptomen benigner Erkrankungen, wie beispielsweise der Rhinosinusitis, abzugrenzen (Bossi et al. 2016, Llorente et al. 2014). Die späte Diagnose führt zur erschwerten Therapie der weit fortgeschrittenen Tumore (Myers et al. 2002). Aufgrund der anatomischen Lokalisation sind Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome selbst mittels anteriorer Rhinoskopie und endoskopischer Untersuchungen häufig nur unzureichend beurteilbar. Aus diesem Grund kommt der Bildgebung für die Primärdiagnostik und Therapieplanung zentrale Bedeutung zu (Das und Kirsch 2005). Der Goldstandard in der Therapie ist die Operation. Dabei hat die meiste prognostische Relevanz, das Vorhandensein an negativen Schnitträndern (Nakamaru et al. 2021). Eine Operation ist einer alleinigen Radio- oder Chemotherapie bezüglich des Gesamtüberlebens überlegen. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zeigen multimodale Ansätze signifikante Vorteile hinsichtlich des Überlebens (Robin et al. 2017). Insbesondere adjuvante und neoadjuvante Behandlungsstrategien konnten in aktuellen Studien mit einem verbesserten onkologischen Outcome assoziiert

werden (Hoppe et al. 2007, Kong 2023). Die Prognose von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen bleibt trotz der weiterentwickelten Therapie aufgrund der unspezifischen Symptomatik und der damit verbundenen späten Diagnostik ungünstig. Das Fünf-Jahres-Überleben liegt bei 57% und die Rate an Lokalrezidiven und Fernmetastasen bei 30% (Hafström et al. 2022). Darüber hinaus ist Therapie oft mit erheblichen funktionellen und ästhetischen Spätfolgen verbunden (Arens 2016, Hafström et al. 2022). Zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse der Patient:innen mit Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen sind nicht nur neuere Therapieverfahren, wie die Immuntherapie, für die Forschung von Bedeutung, sondern vor allem die Optimierung der Früherkennung (Park et al. 2020).

2.1.Anatomie der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen

Die Anatomie der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen ist wegen der engen Beziehung zu benachbarten Strukturen komplex. Zu den Nasennebenhöhlen gehören der Sinus maxillaris, Sinus ethmoidalis, Sinus frontalis und Sinus sphenoidalis. Die knöchernen Strukturen des sinunasalen Trakts werden durch das Os maxillare, Os ethmoidale, Os sphenoidale, Os nasale, Os frontale, Os lacrimale und Os palatinum gebildet. Im Bereich der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen lassen sich unterschiedliche Gewebearten finden: verhornendes Plattenepithel, nicht verhornendes Plattenepithel, respiratorisches Epithel, Gefäße, Nerven, Knorpel und Knochen (Kawaguchi et al. 2017).

Der sinunasale Trakt befindet sich zwischen der Orbita und der Mundhöhle und weist enge anatomische Beziehungen auf. Über die Lamina cribrosa erhält es Kontakt zum Frontallappen des Gehirns und ist mit diesen durch Blutgefäße, lymphatische Gefäße und Nerven verbunden (Kawaguchi et al. 2017). Weitere Nachbarstrukturen sind die Orbita mit dem Canalis opticus, die Zahnwurzeln der Maxilla, die Fossa pterygopalatina und die Arteria carotis interna.

Der Innenraum der Nase gliedert sich in die obere, mittlere und untere Nasenmuschel. Über der oberen Nasenmuschel mündet der Sinus sphenoidalis in die Nasenhaupthöhlen und unterhalb in die Cellulae ethmoidales posteriores. Die restlichen Nasennebenhöhlen münden unterhalb der mittleren Muschel in die Nasenhaupthöhlen. Zudem verläuft der Ductus lacrimalis unterhalb der unteren Nasenmuschel in die Nasenhaupthöhle. Das vordere Drittel der Nase wird durch die Arteria ethmoidalis anterior, einem Ast der Arteria opthalmica, versorgt. Die restlichen zwei Drittel werden durch die Arteria sphenopalatina, einem Endast der Arteria maxillaris, versorgt. Abgeleitet wird das Blut über die Venae ethmoidales und die Vena ophtalmica in den Sinus cavernosus. Von dort aus gelangt es in den Plexus pterygoideus und dann in die Gesichtsvenen. Das vordere Drittel der Nase wird

sensorisch durch den Nervus ethmoidalis anterior innerviert und das hintere Drittel durch die Nervi nasales posteriores. Dies sind Äste des Nervus ophthalmicus und des Nervus maxillaris. Außerdem werden die sekretorischen Drüsen parasympathisch durch den Nervus facialis versorgt und das Riechepithel durch den Nervus olfactorius. Die Nasennebenhöhlen werden durch die Versorgung der Nase mitversorgt. Durch die engen topographischen Beziehungen und die teilweise äußerst dünnen Knochenwände, können Tumore leicht Knochengrenzen durchbrechen und in andere Gewebe vordringen, sodass sich die Entfernung dieser ohne die Verletzungen weiterer Strukturen oft als schwierig erweist (Waschke et al. 2017).

Weiterhin ist zu beachten, dass die Anatomie der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen viele anatomische Varianten aufweist. Die Feststellung einer anatomischen Variante kann zum Verständnis der Entstehung von sinunasalen Krankheitsbildern beitragen und die möglichen Therapieoptionen verändern. Es ist von besonderer Bedeutung, dass Operateure im Vorfeld eines Eingriffes Kenntnisse über die individuelle Anatomie der Patient:innen gewinnen, um dadurch Komplikationen, vor allem bei endoskopischen Eingriffen mit wenig Sicht, zu vermeiden (Beegle 2023).

2.2.Lymphabfluss Kopf- und Halsbereich

Der lymphatische Abfluss der Nasenhaupt- und Nebenhöhlenkarzinome spielt eine zentrale Rolle in der onkologischen Beurteilung, da er potenzielle Metastasierungswege der lymphogenen Metastasierung darstellt. Für die Identifikation und Entfernung suspekter Lymphknoten, sind Kenntnisse über die lymphatische Drainage des Kopf-Hals-Bereiches klinisch bedeutsam. Im Kopf-Hals-Bereich finden sich ungefähr 150 bis 300 Lymphknoten des menschlichen Körpers. Die Drainage des vorderen Bereiches der Nasenhaupthöhle erfolgt in die submandibulären und oberflächlichen zervikalen Lymphknoten. Der hintere Teil der Nasenhaupthöhle und die Nasennebenhöhlen drainieren in die retropharyngealen, submandibulären, oberen tiefen zervikalen und tiefen zervikalen Lymphknoten. Damit sind dort auch lymphogene Metastasen am häufigsten vorzufinden. Die geläufigste Einteilung in der Klinik ist die Einteilung nach Robbins (Iwanaga et al. 2021). Sie unterteilt die Halslymphknoten in sechs Level. Level 1 sind die submentalen und submandibulären Lymphknoten, Level 2 die oberen jugulären Lymphknoten, Level 3 die mittleren jugulären Lymphknoten, Level 4 die unteren jugulären Lymphknoten, Level 5 die Lymphknoten des posterioren Halsdreieckes und Level 6 die des anterioren Kompartimentes. Abbildung 1 zeigt eine anatomische Übersicht der unterschiedlichen Lymphabflussstationen im Kopf-Hals-Bereich und veranschaulicht die sechs Level der Einteilung nach Robbins (Iwanaga et al. 2021).

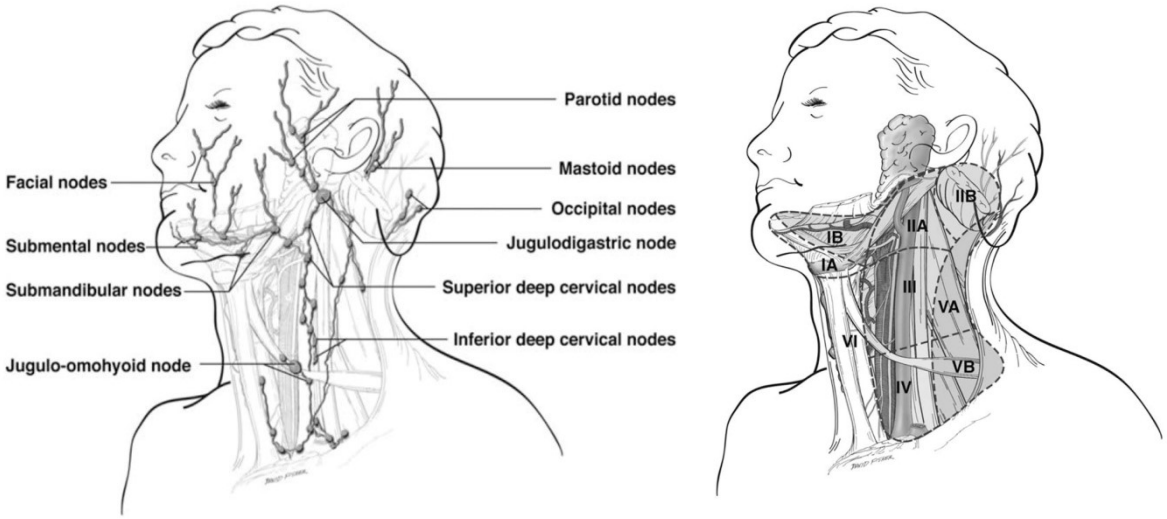


Abbildung 1: Lymphknotenstationen des Kopf-Hals-Bereiches und Einteilung nach Robbins (Iwanaga et al. 2021).

2.3.Ätiologie

Bei der Entstehung von Nasenhaupt- und Nebenhöhlenkarzinomen können unterschiedliche Faktoren eine Rolle spielen. Man kann sie in beruflich bedingte Risikofaktoren, lebensstilbezogene Risikofaktoren und virale Faktoren einteilen. Die wissenschaftliche Evidenz der einzelnen Risikofaktoren ist zum Teil gut belegt, in anderen Bereichen allerdings noch Gegenstand aktueller Forschung.

2.3.1.Beruflich bedingte Risikofaktoren

Ein starker Zusammenhang besteht zwischen der Exposition gegenüber bestimmten inhalativen Stoffen und der Entwicklung von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen. Vor allem Hausstaub und Lederstaub gelten als gesichert kanzerogen, insbesondere in Hinblick auf das Adenokarzinom. Studien zeigen, dass das Risiko mit der Dauer und der Intensität der Exposition zunimmt (Binazzi et al. 2015, Soćko 2021). Auch andere berufsbedingte Substanzen wie Nickel, Chrom, Formaldehyd, Pestizide, Chlorphenole sowie Schadstoffe der Textil- und Bauindustrie wurden mit einer erhöhten Inzidenz in Verbindung gebracht (Zhu et al. 2002).

In Deutschland sind bestimmte Formen der beruflich bedingten sinunasalen Karzinome als anerkannte Berufskrankheiten gelistet (z.B. BK 4104 bei Exposition gegenüber Holzstaub). Die Anerkennung als Berufskrankheit ist bei histologisch gesichertem Adenokarzinom und beruflicher Exposition gegenüber Eichen- oder Buchenholzstaub möglich (Letzel 2016).

2.3.2.Lebensstilbezogene Risikofaktoren

Raucher:innen haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen. Langzeitraucher:innen haben ein etwa doppelt erhöhtes

Risiko im Vergleich zu Nichtraucher:innen. Tabakkonsum steht insbesondere in Verbindung mit der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Nasenhaupthöhle und der Kieferhöhle (Michel et al. 2014, Mody und Saba 2020).

Alkoholkonsum stellt ebenfalls einen Risikofaktor dar, allerdings ist der Einfluss hier weniger klar definiert als bei anderen Kopf-Hals-Tumoren. Einige Studien beschreiben ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome, besonders in Verbindung mit Tabakkonsum (Mody und Saba 2020).

Chronische Irritationen und mechanische Traumata (z.B. Fremdkörper oder chronische Entzündungen) werden ebenfalls als Risikofaktoren diskutiert. Der Zusammenhang ist allerdings nicht eindeutig belegt (Arens 2016).

2.3.3.Virale Faktoren-HPV

Der Zusammenhang zwischen oropharyngealen Karzinomen und der Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV) im oropharyngealen Bereich ist schon länger bekannt (D'Souza et al. 2007). Die Inzidenz der HPV-assoziierten oropharyngealen Karzinomen stieg in den letzten drei Jahrzehnten stark an (Chaturvedi et al. 2011). Sie liegt bei ungefähr 25% (Chang Sing Pang et al. 2020). Dabei ist die Bestimmung des HPV-Status wichtig für die Prognose. Patient:innen mit HPV-positiven Karzinomen haben ein besseres Überleben, als die mit negativen Karzinomen (Ang et al. 2010). Bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen scheint die Inzidenz von HPV-positiven Tumoren abhängig von der geographischen Lokalisation zu sein. So hat beispielsweise Nordamerika eine signifikant höhere Inzidenz als Afrika (Chang Sing Pang et al. 2020). Fraglich ist die Relevanz des HPV bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen (Chang Sing Pang et al. 2020).

2.4.Epidemiologie

Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome treten selten auf und machen ca. 1% aller Malignome und 3-5% aller Malignome im Kopf-Hals-Bereich aus. Die Inzidenz liegt bei 0,5-1:100.000 pro Jahr (Reiß 2009). In bestimmten Teilen der Welt, wie in Asien, besonders in Japan und Südafrika, werden höhere Inzidenzen beobachtet (Mody und Saba 2020). Am häufigsten sind Patient:innen im Alter zwischen 50 bis 70 Jahren betroffen. Die Geschlechterverteilung beträgt ca. 1,8:1 bei Männern im Vergleich zu Frauen. Die meisten Tumore können in der Kieferhöhle lokalisiert werden. Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome haben mannigfaltige Entitäten, wobei immer mehr neue Pathologien entdeckt werden. Die zwei häufigsten Tumorentitäten sind das Plattenepithelkarzinom (80%) und das Adenokarzinom (15%) (Reiß 2009). Dabei gibt es steigende Inzidenzen bei bis dato selten diagnostizierten Pathologien, wie dem HPV-

assoziiertem Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinom, dem Teratosarkom und dem biphenotypischen sinonasalen Karzinom (Contrera et al. 2020). Molekularbiologische Analysen nehmen eine zunehmende Bedeutung bei der Klassifikation von sinonasalen Tumoren ein (Mario Turri-Zanoni et al. 2022). Das Überleben und Outcome der Patient:innen hat sich in den letzten Jahrzehnten dank neuen Behandlungsmöglichkeiten verbessert (Hafström et al. 2022).

2.5.Symptomatik

Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome gehören zu den Kopf- und Hals- Tumoren, können sich symptomatisch allerdings verschieden darstellen. Durch die variable Anatomie und die verschiedenen angrenzenden Strukturen richtet sich die Symptomatik nach der Lokalisation. In vielen Fällen treten unspezifische Symptome auf, wie Ulzerationen, Fremdkörpergefühl, Dysphagie, Schmerzen, Heiserkeit, Räusperzwang, Atembeschwerden, Ohrenschmerzen und Lymphadenopathie (Marur und Forastiere 2008, Douglas et al. 2018). Durch die geringe Häufigkeit der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome unter den Kopf- und Hals- Tumoren, gibt es noch relativ wenige Informationen zu deren Symptomatik (Reiß 2009).

Ein weiteres Problem bei der Diagnose von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome ist zudem, dass sich Patient:innen oft mit unspezifischen Symptomen vorstellen (Zyłka et al. 2010). Sie werden deswegen erst in späteren Stadien diagnostiziert (Myers et al. 2002). Die Symptome können auch leicht mit den Symptomen anderer häufiger Erkrankungen, wie einer chronischen Rhinosinusitis oder Allergie verwechselt werden. Die häufigsten Erstsymptome, die für das Vorhandensein eines Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlenkarzinoms sprechen, sind Epistaxis, Sinusitis, Schmerzen und Rhinorrhoe (Khan et al. 2022, Llorente et al. 2014). Auch das Auftreten einer einseitigen Nasenatmungsbehinderung kann auf ein tumoröses Geschehen hindeuten (Reiß 2009). Besonders bei dem einseitigen Auftreten der Symptome im Vergleich zum beidseitigen Auftreten, sollte diagnostisch weiter nachgeforscht werden (Lund et al. 2016).

Weitere Symptome, die mit Nasenhaupt- und Nebenhöhlenkarzinomen assoziiert werden, sind Hyposmie, Druckgefühl, Foetor aus der Nasenhöhle und Parästhesien. Je nachdem, wo sich der Tumor befindet, können andere Symptome auftreten. Bei Tumoren mit Ausbreitung in die Orbita können z.B. Sehstörungen auftreten, bei Ausbreitung in die Maxilla z.B. Zahnschmerzen oder -lockerungen (Arens 2016, Khan et al. 2022). Besonders wegen der variablen Lokalisation und Ausbreitung bei fortgeschrittenen Tumoren, kann es

zur Erstvorstellung beim Augen- oder Zahnarzt kommen. Vorbefunde anderer Fachärzte können aus diesem Grund durchaus relevant sein (Vahdani und Rose 2021).

Bei weiterer Tumorprogression sinkt das Überleben stark, weswegen die Früherkennung der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome von außerordentlicher Wichtigkeit ist. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv ist bereits in dem ersten Jahr nach Behandlung am größten (Myers et al. 2002).

2.6.Histologische Entitäten

Im Bereich der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen finden sich unterschiedliche Tumorentitäten. Die Differenzierung dieser Entitäten ist für die Therapie und Prognose von Bedeutung. Am häufigsten findet man sie im Sinus maxillaris (39%), in der Nasenhaupthöhle (33%) und dem Sinus ethmoidalis (25%) (Khademi et al. 2009).

2.6.1.Plattenepithelkarzinom

Plattenepithelkarzinome sind mit einem Anteil von 60-70% die am häufigsten diagnostizierten Tumore der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen. Sie finden sich typischerweise in der Nasenhaupthöhle, im Sinus maxillaris und ethmoidalis (Reiß 2009). Wie bereits oben beschrieben, sind sie mit der Exposition mit Nickel, Chrom oder anderen Stoffen der Leder- und Textilverarbeitung vergesellschaftet (Letzel 2016). Ein Risikofaktor für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms ist das Rauchen. Raucher haben eine zweifach bis dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit ein Plattenepithelkarzinom in der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle zu entwickeln (Michel et al. 2014). Im Gegensatz zu anderen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches werden sie nicht in Verbindung mit übermäßigem Alkoholkonsum gebracht. Am häufigsten tritt diese Art von Tumoren (ca. doppelt so häufig, wie bei Frauen) bei Männern um die 50 bis 60 Jahre auf. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 40% (Chang 2014, Lewis 2016). Zudem gibt es einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Infektionen mit dem Humanen Papillomavirus. In etwa 30% der Fälle konnte eine vorausgegangene Infektion mit Humanen Papillomaviren nachgewiesen werden. Diese Patient:innen wurden signifikant früher diagnostiziert und wiesen eine Tendenz zu besseren Überlebensraten auf (Svajdler et al. 2020).

2.6.2.Adenokarzinom

Adenokarzinome sind mit bis zu 15% die zweithäufigste Tumorentität im Bereich der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen (Reiß 2009). Das mittlere Alter bei der Diagnose beträgt ca. 60 Jahre (Patel et al. 2020). Wie oben bereits erwähnt, treten sie vermehrt im Zusammenhang mit der Holzverarbeitung vermehrt auf (Binazzi 2015). Am häufigsten sind Männer betroffen, etwa 1,5-fach im Vergleich zu Frauen (Patel et al. 2020). Lokalisiert sind die Tumore oft in den oberen Anteilen der Nasennebenhöhlen, wie dem Sinus sphenoidalis

und ethmoidalis (Reiß 2009). Die Fünf-Jahres-Überlebensraten schwanken je nach Quelle zwischen 30 und 75% (Reiß 2009, Chang 2014, Huang et al. 2021). Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv liegt bei ca. 30% (Huang et al. 2021).

2.6.3.Adenoidzystische Karzinom

Das Adenoidzystische Karzinom findet sich in etwa 10% der Fälle. Es tritt durchschnittlich in einem Alter von 50 Jahren auf. Am häufigsten findet es sich im Sinus maxillaris (47%) und der Nasenhaupthöhle (30%). Wie auch bei den meisten anderen Tumorentitäten wird dieses Karzinom meistens erst im T3- oder T4-Stadium diagnostiziert (Lupinetti et al. 2007). Die Geschlechterverteilung ist relativ ähnlich, mit einer leichten Tendenz zum weiblichen Geschlecht (Castelnuovo und Turri-Zanoni 2020). Es hat eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von ca. 50-86% (Chang 2014).

2.6.4.Neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren sind extrem selten und machen 5% aller Nasenhaupt- und Nebenhöhlenkarzinome aus (Abdelmeguid 2020). Sie werden eingeteilt in Karzinoide, atypische Karzinoide, kleinzellige und großzellige neuroendokrine Tumoren. Aufgrund des begrenzten Biopsiematerials, ist die genaue Bestimmung oft erschwert. Sie haben keine spezifischen Risikofaktoren, Symptome oder gehäufte Aufkommen in Bevölkerungsgruppen. Die meisten Patient:innen werden in einem Alter von 50-60 Jahren diagnostiziert. Es zeigt sich kein Geschlechterunterschied. Am häufigsten treten sie in der Nasenhaupthöhle und dem Sinus ethmoidalis auf. Vor allem die kleinzelligen Karzinome gehen mit einer schlechten Prognose einher. Sie infiltrieren schon früh die Orbita, die Schädelbasis und das Gehirn. Das Fünf-Jahres-Überleben beträgt weniger als 30%. Das Fünf-Jahres-Überleben der neuroendokrinen Tumore unabhängig von der genaueren Differenzierung beträgt ca. 65%. Aus diesem Grund ist die frühe Differenzierung des Gewebes wichtig (Abdelmeguid 2020).

2.6.5.SNUC (Sinonasal undifferentiated Carcinoma)

Das sinonasale undifferenzierte Karzinom ist selten, aggressiv und macht ca. 3-5% aller Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome aus. Die Geschlechterverteilung zwischen Männern und Frauen ist ca. 2-3:1 (Abdelmeguid 2019). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 50-60 Jahre. Das Ursprungsgewebe ist bei dieser Tumorentität unklar. Es finden sich weder plattenepitheliale noch glanduläre Anteile (Frierson et al. 1986, Ejaz und Wenig 2005). Es präsentiert sich häufig, ähnlich wie die Tumore anderer Entitäten, erst im späten Stadium. So finden sich schon früh Infiltrationen der Dura und Orbita. Häufiger sind Männer vom SNUC betroffen. Trotz multimodaler Therapie ist die Prognose beim SNUC eher schlecht. Es geht mit einer hohen Rate von lokoregionären Rezidiven einher und hat eine höhere Wahrscheinlichkeit zu metastasieren als andere Tumorentitäten der Nasenhaupt-

und Nasennebenhöhle (Abdelmeguid 2019). Neuere Studien zeigen Erfolge durch neoadjuvante Chemotherapie (Kong 2023). Die Überlebensrate liegt in den meisten Studien bei unter 50% (Abdelmeguid 2019).

2.6.6.Malignes Melanom

Das maligne Melanom der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen ist ein sehr aggressiver Tumor, der häufig schon früh metastasiert. Es macht ca. 4% aller Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome aus. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 66 Jahre. Es kommt ein wenig häufiger bei Frauen als bei Männern vor (56% vs. 44%) (Lund 2020). Mukosale Melanome haben eine deutlich schlechtere Prognose als Melanome der Haut. Am häufigsten findet es sich in den Nasenhaupthöhlen, im Sinus maxillaris und ethmoidalis. Wie auch bei den restlichen Tumorentitäten zeigen sich keine spezifischen Symptome. Aufgrund der frühen Metastasierung und einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von weniger als 30% ist die Früherkennung und schnelle Behandlung von besonderer Bedeutung. Neuere Therapien zielen auf die unterschiedlichen Mutationen des Melanoms als Target (Salari et al. 2022).

2.6.7.Ästhesioneuroblastom

Das Ästhesioneuroblastom macht ca. 2% aller sinunasalen Tumore aus. Es geht aus dem Neuroepithel des Riechepithels hervor. Die meisten Ästhesioneuroblastome treten vor dem 65. Lebensjahr auf. Frauen und Männer sind ähnlich häufig betroffen. Im Gegensatz zu anderen sinunasalen Tumoren, sind schon bei Erstvorstellung bei 5-21% der Patient:innen zervikale Lymphknoten betroffen. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 62 und 83%. Dabei haben Tumore im T3- und T4-Stadium ein signifikant schlechteres Überleben (Limaiem und Das 2023, Veyrat et al. 2020).

2.6.8.Sarkom

Sarkome des Weichteilgewebes machen ca. 1% aller Tumore aus. Ca. 10-15 % aller Sarkome finden sich im Kopf-Hals-Bereich. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt ca. 50 Jahre. Männer sind ungefähr doppelt bis dreimal so oft betroffen (Kauke et al. 2018). Es gibt unterschiedliche Subtypen der Sarkome. Am häufigsten treten Rhabdomyosarkome (47,9%), undifferenzierte Sarkome (14,9%) und Leiomyosarkome (14,9%) auf. Dabei hat das Rhabdomyosarkom das schlechteste Outcome. Im Vergleich zu den anderen Tumorentitäten ist die Prognose der betroffenen Patient:innen schlechter. Das Fünf-Jahres-Überleben beträgt 62,3% (Szablewski et al. 2015).

2.7.Klassifikation

Die Tumoren der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen werden nach der TNM-Klassifikation eingeteilt (siehe Tabelle 1-3). Dabei werden Tumore der Kieferhöhle von den Tumoren der

Siebbeinzellen und der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen unterschieden (Wittekind 2010). Die TNM-Klassifikation ist maßgeblich für die Therapieentscheidung (Pfister et al. 2020).

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

Tabelle 1: T-Klassifikation der Kieferhöhle (Wittekind 2017)

T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Nasenhöhle oder Siebbeinzellen beschränkt, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T2	Tumor in zwei Unterbezirken oder Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk innerhalb des Nasenhöhlen-Siebbeinzellen-Areals, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T3	Tumor breitet sich in die mediale Orbita oder den Orbitaboden aus oder in die Kieferhöhle, harten Gaumen oder Lamina cribrosa
T4a	Tumor 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, Nasopharynx, Clivus

Tabelle 2: T-Klassifikation der Nasenhaupthöhle und der Ethmoidalzellen (Wittekind 2017)

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
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 6cm 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 in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung**
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: N- und M-Klassifikation der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome (Wittekind 2017)

*In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral

**Hautinfiltration, Gewebsinfiltration mit Fixierung anliegender Muskel oder anderer anliegender Strukturen, klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung

In den letzten Jahren haben sich durch die molekulargenetische Testung neue Methoden zur Klassifikation von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen entwickelt. Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome können je nach molekularer Ausprägung in Untergruppen unterteilt werden. Sie haben spezifische genetische Veränderungen und unterscheiden sich in der Proteinexpression, chromosomale Translokationen, Genmutationen oder Infektionen durch onkogene Viren. Bereits identifizierte Untergruppen sind beispielsweise die HPV-assoziierten Karzinome, die EGFR-positiven Plattenepithelkarzinome und die mit chromosomalen Translokationen wie DEK, AFF2, NTRK, ETV6 und andere. Adenokarzinome hingegen sind genetisch heterogen. Weitere Entwicklungen gab es bei den schlecht-differenzierten und undifferenzierten Karzinomen. Dort wurden unter anderem die Subgruppen der NUT-Karzinome, der IDH-mutierten Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome und der SWI/SNF-defizienten Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome identifiziert. Die Einteilung in diese Subgruppen hat oftmals eine Therapiekonsequenz und kann zu neuen Behandlungsoptionen führen (Taverna et al. 2022).

2.8.Diagnostik

Zur Primärdiagnostik von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen gehört zunächst die symptomspezifische Anamnese mit dem Augenmerk auf die krankheitsspezifischen Symptome und die körperliche Untersuchung. Diese sollte auch die Prüfung der Hirnnerven, die Palpation des Halses, sowie die Inspektion des Nasenraumes mittels Nasenspekulum einschließen (Arens 2016, Thawani et al. 2023). Bei suspekten Befunden erfolgt zur vollständigen Beurteilung der Nasenschleimhaut eine endoskopische Untersuchung. Bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen ist dies die anteriore Rhinotomie. Dabei werden zur Einsicht in die Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen Spekula, starre und flexible Endoskope verwendet. Finden sich bei der Untersuchung suspekte Herde der Nasenschleimhaut, müssen auch Biopsien des suspekten Gewebes im Rahmen einer Panendoskopie zur pathologischen und histologischen Untersuchung entnommen werden (Taverna et al. 2022, Thawani et al. 2023). In der Pathologie erfolgt dann die histologische Differenzierung des Tumors. In den letzten Jahren haben die Immunophenotypisierung und die Genophenotypisierung immer mehr an Bedeutung gewonnen. Sie ermöglichen es neue zielgerichtete Therapieoptionen auszuloten (Franchi et al. 2011). Um die Ausbreitung des Tumors besser einschätzen zu können und auch durch die Endoskopie unzugängliche Bereiche sichtbar zu machen, ist der Einsatz von bildgebenden Verfahren unerlässlich. Zunächst wird ein CT der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen angefertigt, das bei Verdacht auf einen Tumor mit Kontrastmittel erfolgen sollte (Döscher 2021). In der CT-Mittelgesichts-Diagnostik lassen sich knöcherne Veränderungen besser nachweisen als im MRT. Ein MRT des Mittelgesichts ist hilfreich um die Infiltration der Weichteile (z.B. der Dura und der Orbitalen Strukturen) abzuschätzen. Ein MRT des Halses gibt Auskunft bezüglich möglicher lymphogener Metastasierung. CT- und MRT-morphologische Malignitätszeichen sind: ein einseitiger Befall, Knocheninfiltration, Tumornekrose, Lymphadenopathie und eine umfangreiche Weichteilgewebsvermehrung (Madani 2009). Im Allgemeinen liefert die Kombination aus CT und MRT die verlässlichsten Informationen (Döscher 2021). Darüber hinaus wird der Nutzen von PET/CT und F-FDG PET/CT in der Literatur diskutiert. Diese Bildgebungsverfahren zeigen allerdings nur in der Detektion von Rezidiven einen deutlichen Nutzen. Sie haben eine relativ niedrige Spezifität (40%) durch die Nähe zur Schädelbasis und das Vorkommen von chronischen Entzündungen nach Operation und Bestrahlung. Bei unklaren Befunden können PET/CT und F-FDG PET/CT allerdings auch weitere wichtige Informationen liefern (Workman et al. 2017).

2.9.Therapie

Die kurative Therapie besteht meistens in einer chirurgischen Intervention. Allerdings werden Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome häufig erst spät diagnostiziert, wenn sie schon in einem fortgeschrittenen Stadium sind. Oftmals infiltrieren diese Tumore schon relevante Nachbarstrukturen, was die Entfernung des Tumors erschwert. Wichtig für die Entscheidung, ob eine Operation des Tumors erfolgen kann, ist die Ausdehnung des Tumors, die Entität und der Allgemeinzustand der Patientin/des Patienten (Zakarneh und Kaschke 2023). Des Weiteren ist auch die erhöhte Morbidität nach Operationen fortgeschrittener Tumore zu beachten. Besonders Eingriffe mit Knochenentfernungen und weiträumigen Weichteilgewebsexzisionen sind verbunden mit einer hohen Morbidität, Funktionsverlust und Entstellung. Hier ist die Wahrscheinlichkeit der Kuration mit der Wahrscheinlichkeit an Einschränkungen abzuwägen (Thawani et al. 2023). Mehrere Faktoren führen zur erhöhten Komplexität bei der chirurgischen Therapie der Malignome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen: sie sind wie oben beschrieben seltene Tumore mit einer niedrigen Inzidenz, haben eine hohe histologische Varianz und befinden sich in einem komplexen unübersichtlichen Operationsgebiet. Diese Faktoren führen dazu, dass Nasenhaupt- und Nebenhöhlenkarzinome bevorzugt in großen Versorgungszentren mit hoher Expertise behandelt werden sollten (Zakarneh und Kaschke 2023).

2.9.1.Chirurgie

Der chirurgische Therapieansatz ist der Goldstandard bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen. Man unterscheidet zwischen einem endoskopischen und einem offenen Ansatz. Dabei wird der endoskopische Ansatz immer häufiger gewählt. Die Studie von Hagemann et. al (2019) hat 255 Patient:innen untersucht, die aufgrund eines sinunasalen Karzinoms chirurgisch behandelt wurden. Es gab ungefähr gleich viele Patient:innen, bei denen ein offener Ansatz gewählt wurde, wie Patient:innen, bei denen ein endoskopischer Ansatz gewählt wurde. Es zeigte sich, dass Patient:innen, die offen chirurgisch behandelt wurden, eher ein höheres Tumorstadium hatten und ein erhöhtes Risiko für Blutungen. Zudem hatten sie einen durchschnittlich längeren Krankenhausaufenthalt. Die Studie zeigte zudem, dass das Fünf-Jahres-Überleben bei den endoskopisch behandelten Patient:innen (76,1%) signifikant besser war, als bei den offen chirurgisch behandelten (59,5%). Für die Patient:innen mit T4-Stadium zeigte sich eine ähnlich hohes Fünf-Jahres-Überleben (Hagemann et al. 2019). Der wichtigste prognostische Faktor ist das Vorliegen von freien Schnitträndern. So zeigte die Studie von Nakamaru et. al (2021) ein signifikant höheres Überleben für Patient:innen mit freien Schnitträndern im Vergleich zu den Patient:innen mit positiven Schnitträndern.

Endonasale Endoskopische Resektion (EER)

Bei der EER kann der Tumor mit Hilfe eines Endoskops endonasal dargestellt und danach resiziert werden. Dabei werden angrenzende Strukturen geschont und der Tumor kann durch Mikroskope und Winkeloptik besser beurteilt werden. Bei dem endoskopischen Zugang entfernt man den Tumor stückchenweise, was lange diskutiert wurde, da in der onkologischen Chirurgie oft das Prinzip der en-bloc Resektion verfolgt wird. Wichtiger für das Outcome scheint allerdings die R0-Resektion zu sein (Castelnuovo et al. 2013). Besonders bei Eingriffen der lateralen Nasenwand, des Nasennebenhöhlensystems und Deckung der Dura wird der endoskopische Zugang bevorzugt (Theissing 2006).

Tumoren der Nase und Nasennebenhöhlen der vorderen Schädelbasis in einem T1- bis T3-Stadium (T4a/T4b unter Umständen) können grundsätzlich für einen endoskopischen Eingriff in Frage kommen. Voraussetzungen für eine alleinige endonasale endoskopische Resektion sind die fehlende Infiltration der Orbita, der lateralen Maxilla, des Os palatinum, des Sinus frontalis, der Nasenknochen, der Fossa infratemporalis und der Haut, sowie des Unterhautfettgewebes (Roxbury et al. 2016, Castelnuovo et al. 2013). Zudem sind weitere Kontraindikationen die Ausdehnung bis in das Gehirn und die Beteiligung großer Gefäße, die Vernarbung durch vorausgegangene Operationen, die Erfahrenheit des operierenden Teams und die Geräteausstattung (Arens 2016). Bei einigen Tumoren kann eine kombinierte Resektion, also endoskopisch und offen, mit kleineren Zugängen in Erwägung gezogen werden (Castelnuovo et al. 2013). Vorteile dieser Technik sind ein kürzerer Krankenhausaufenthalt, kürzere Operationszeiten, bessere Lebensqualität nach der Operation, keine sichtbaren Narben, wenig Komplikationen und ein ähnliches Outcome wie bei der offenen Technik (Su et al. 2014).

Offene Techniken

Seit den 1960-ern sind kraniofaziale Zugänge der Standard in der Chirurgie der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen gewesen. Heutzutage sind sie Therapie der Wahl bei schwer zugänglichen oder weit fortgeschrittenen Tumoren (Castelnuovo et al. 2013). Offene Techniken haben den Vorteil der besseren Übersicht über das Operationsgebiet und haben in der Studie von Rajendran (2020) eine geringere Rate an positiven Schnitträndern und Rezidiven gezeigt. Im Folgenden werden die zwei am häufigsten verwendeten Techniken näher beleuchtet:

Laterale Rhinotomie

Die laterale Rhinotomie erfolgt transfazial durch einen paranasalen Schnitt vom Nasenabgang bis unter die Orbita und kann je nach Lage des Tumors modifiziert werden. Dadurch erhält man einen guten Zugang zur Nasenwurzel, den Nasennebenhöhlen und

dem oberen Mittelgesicht. Das Weichteilgewebe neben dem Schnitt wird dann zur Seite präpariert. Anschließend werden das Siebbein und danach Kiefer- und Stirnhöhlen eröffnet. Je nach Ausdehnung des Tumors ermöglicht diese Technik die Erweiterung zur Extenteratio orbitae, Maxillektomie oder zur Mittelgesichtsaufklappung (Theissing 2006, Arens 2016).

Midfacial degloving

Das Midfacial degloving ist ein transoraler Zugang, bei dem zwei Schnitte sublabial gesetzt werden, die sich am Lippenbändchen treffen. Danach wird ein Transfixationsschnitt entlang des Vestibulum nasi nach lateral und interkartilaginär bis zur Nase durchgeführt. Von dort aus wird die Haut und das Weichteilgewebe über Nase und beide Oberkiefer nach oben hin abgelöst. Je nach Tumorlage können nun Knochendeckel temporär entfernt werden, um sich einen Zugang z.B. zur Kieferhöhle zu verschaffen (Hosemann et al. 2002, Theissing 2006). So erhält man Zugang zu den Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, dem retromaxillärem Raum, dem Nasopharynx und der Schädelbasis. Vorteil dieser Technik ist die fehlende sichtbare Narbe. Dadurch eignet sie sich auch besonders in Kombination mit einer EER (Arens 2016).

Rekonstruktion

Nach der Entfernung des Tumors bleiben oft große Defekte zurück, die behoben werden müssen. Vor allem die Trennung von Mundraum und Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen ist von großer Bedeutung. Die Hautverschieblichkeit im Bereich der Nase ist schlecht, was eine Rekonstruktion erschwert. Aus diesem Grund werden oft Lappenplastiken verwendet, um die Defekte zu decken. Hierbei eignen sich Stirnlappen, die zur Nase runtergeklappt werden können. Auch Radialislappen werden häufig verwendet. Ist der Defekt kleiner und an der Nasenflanke lokalisiert, können auch Verschiebelappen verwendet werden. Als Knorpelersatz können Ohrmuschel oder Rippenknorpel dienen. Bei der totalen Entfernung der Nase (ablatio nasi) können auch Epithesen aus Silikon verwendet werden. Sie können langfristig mittels Magnetfixierung angebracht werden oder als Übergangslösung bis zur endgültigen Defektdeckung durch ein Transplantat mit Hautkleber (Theissing 2006, Strutz und Mann 2010). Muss die Maxilla aufgrund von Tumorinfiltration entfernt werden, kann ein Fibulatransplantat als Ersatz verwendet werden. Allgemein kann man sagen, dass die Entfernung von weit fortgeschrittenen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen häufig mit erheblichen Defekten im Gesichtsbereich einhergeht, was eine starke emotionale Belastung der Patient:innen zur Folge hat. Aus diesem Grund ist die Defektdeckung von besonderer Bedeutung (Brown und Shaw 2010).

Neck-Dissection

Die Drainage der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen erfolgt am ehesten in retropharyngeale, sowie obere und untere tiefe zervikale Lymphknoten (Reiß 2009). Bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen findet man Lymphknotenmetastasen am häufigsten in den ipsilateralen Lymphknoten und am zweithäufigsten auf beiden Seiten. Selten kommen auch isolierte kontralaterale Lymphknotenmetastasen vor. Am häufigsten sind die Lymphknoten des zweiten und ersten Levels befallen, sowie retropharyngeale Lymphknoten. Bei einem Befall der Nasopharynx besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen (Liu et al. 2022). Die Häufigkeit bei Erstdiagnose für Lymphknotenmetastasen variiert je nach Studie zwischen 3 und 20,6%. Bei Patient:innen mit Lymphknotenmetastasen ist das Fünf-Jahres-Überleben geringer (38,5%) als bei Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen (57%). Bei Nasenhaupthöhlenkarzinomen ist die Inzidenz an Lymphknotenmetastasen am höchsten, danach Folgen Patient:innen mit Tumoren des Sinus maxillaris des Sinus ethmoidalis (Liu et al. 2022).

Bei der Neck-Dissection werden die Lymphknoten im Halsbereich teilweise oder vollständig entfernt. Man unterscheidet vier verschiedene Verfahren: die radikale Neck-Dissection, die erweiterte radikale Neck-Dissection, die modifizierte Neck-Dissection und die selektive Neck-Dissection. Bei der radikalen Neck-Dissection werden alle Lymphknoten der Level I bis V entfernt, sowie nicht lymphatische Strukturen wie der N. accessorius, die V. jugularis interna und der M. sternocleidomastoideus. Bei der erweiterten radikalen Neck-Dissection werden zusätzliche Lymphknoten oder nicht-lymphatische Strukturen entfernt. Von einer modifizierten Neck-Dissection spricht man, wenn eine oder mehrere lymphatische Strukturen nicht entfernt werden. Bei der selektiven Neck-Dissection werden nur die drainierenden Lymphknotenlevel eines Karzinoms unter Schonung nicht-lymphatischer Gewebe resiziert (Theissing 2006).

Die Studienlage zu einer elektiven radikalen Neck-Dissection bei T3- und T4-Tumoren ist unklar und wird diskutiert. Die Studie von Abu-Ghanem et al. (2015) konnte zeigen, dass eine elektive radikale Neck-Dissection bei T3/T4 N0 Tumoren die Rezidivrate von Nasenhaupt- und Nebenhöhlenkarzinomen senken kann, während die Studie von Crawford et al. (2020) keinen Unterschied in der Überlebensrate zwischen einer elektiven radikalen Neck-Dissection und der Beobachtung von T3/T4 N0 Tumoren zeigen konnte. Nur bei einem bildmorphologischen und klinischen Verdacht auf eine Lymphknotenmetastase ist eine Neck-Dissection klar zu empfehlen (Abu-Ghanem et al. 2015, Crawford et al. 2020). Anders als bei anderen Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich, ist die Empfehlung in den NCCN Leitlinien zunächst von einer Neck-Dissection bei fehlender Lymphnoteninvasion abzusehen (Pfister et al. 2020).

2.9.2.Strahlentherapie

Die Strahlentherapie von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen hat keine internationalen Standards. Bei der Planung der Therapie stützt man sich mangels prospektiver Studien mit großen Fallzahlen oft auf retrospektive Studien und auf die Expertise im eigenen Haus (Bossi et al. 2016). Verwendung findet die Strahlentherapie als primäre, adjuvante und palliative Strahlentherapie (Pfister et al. 2020).

Die primäre Radiotherapie wird meistens bei inoperablen Tumoren verwendet. Im Vergleich zur Operation hat sie nur geringe Erfolgsraten von 35%. Auch für Patient:innen deren Gesundheitsstatus oder Vorerkrankungen keine Operation zulassen, ist die primäre Radiotherapie eine Option. Allerdings muss in beiden Fällen auch eine kombinierte Radiochemotherapie diskutiert werden, da sie bessere Erfolgsraten aufweist (Amendola et al. 1981).

Bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen findet die adjuvante Radiotherapie am häufigsten Verwendung. Sie wird bei einem T-Stadium von T3 bis T4, bei positiven Schnitträndern, Perineuralscheideninvasion, Gefäßinfiltration, Lymphgefäßinfiltration und Lymphknotenmetastasen empfohlen (Pfister et al. 2020). Die Kombination aus einer Operation und adjuvanter Radiotherapie konnte in Studien eine Überlegenheit gegenüber der alleinigen Operation zeigen. Während Patient:innen, die nur operiert wurden, Überlebensraten von 57% zeigten, hatten die mit einer anschließenden Radiotherapie Überlebensraten von 66% (Bossi et al. 2016, Dulguerov et al. 2001). In weiteren Studien konnte die adjuvante Strahlentherapie Erfolgsraten von 70% aufweisen (Hoppe et al. 2007). Der Einsatz einer neoadjuvanten Strahlentherapie konnte in der Studie von Fu et al. (2018) einen Zusammenhang mit höheren Raten an negativen Schnitträndern zeigen, bedarf allerdings weiterer Forschung.

In der palliativen Therapie der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome spielt die Radiotherapie die größte Rolle. Die palliative Radiotherapie führt, wie auch die palliative Operation und Chemotherapie, zu einer Verbesserung der Symptomlast und Lebensqualität (Lund et al. 2010). Eine Operation erfordert meist einen guten Allgemeinzustand der Patient:innen und ist deutlich risikobehafteter. Bei der palliativen Chemotherapie hingegen können starke Nebenwirkungen auftreten, die die Lebensqualität der Patient:innen maßgeblich einschränken. Die Nebenwirkungen der Radiotherapie sind hier eher in Kauf zu nehmen. Die palliative Operation zeigt allerdings bessere Effekte mit einem Ein-Jahres Überleben von 74,7% im Vergleich zur Chemotherapie von 47,3%, sowie Radiotherapie und Schmerztherapie, die bei etwa 35,3% liegen. Die Entscheidung muss hier zusammen mit dem Patient:innen und den Angehörigen unter Berücksichtigung der Lebensqualität in

der verbliebenen Zeit und der voraussichtlichen möglichen Verlängerung der Lebensdauer getroffen werden (Farber et al. 2019).

Nebenwirkungen der Radiotherapie sind unter anderem Keratitiden, Linsentrübungen, Katarakte und Retinopathien. Sie treten aufgrund der geographischen Nähe zum Auge auf (Reiß 2009). Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) kann durch eine 3D-Planung die Dosis exakter an das Gewebe abgeben und so eine verbesserte Schonung kritischer Strukturen bewirken (Wannenmacher 2006). Zudem zeigt die IMRT eine verbesserte lokale Kontrolle und ein verbessertes Überleben im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie (Robbins et al. 2011).

Neure Studien zeigen Vorteile einer intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT). Ein Vorteil ist die verbesserte Dosisverteilung zwischen Tumor- und Normalgewebe im Vergleich zur IMRT (Nguyen et al. 2021). Zudem konnte auch eine Verbesserung des Outcomes bei der IMPT im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie gezeigt werden (Patel et al. 2014). Für eine Empfehlung zum Einsatz der IMPT bedarf es allerdings an mehr prospektiven Studien (Nguyen et al. 2021).

2.9.3.Systemische Therapie

Man unterscheidet eine neoadjuvante, adjuvante und palliative Systemtherapie. Eine alleinige primäre Chemotherapie wird nicht empfohlen. Die Indikation für eine systemische Therapie mit Chemotherapeutika ist abhängig von der Tumorentität und der Ausbreitung des Tumors. Wichtig ist, dass die Chemotherapie immer im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzepts erfolgt und den Allgemeinzustand und Vorerkrankungen der Patient:innen mitberücksichtigt. Auch bei der Studienlage zur Chemotherapie von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen gibt es ein Defizit in Bezug auf prospektive randomisierte Studien. Entscheidend für die Therapieplanung sind meistens noch retrospektive Studien und Klinikerfahrungen (Scangas 2017, Bossi et al. 2015).

In den letzten Jahrzehnten hat der Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie immer weiter zugenommen. Vor allem bei fortgeschrittenen Tumoren mit Invasion von Nachbarorganen konnte eine verbesserte Schonung dieser bei der anschließenden Operation gezeigt werden, ohne ein vermindertes Überleben zu riskieren (Melder und Geltzeiler 2023). Am meisten profitieren Patient:innen mit orbitaler Invasion, rezidivierenden und metastasierten Tumoren. Als Neoadjuvanz werden am häufigsten platinhaltige Chemotherapeutika verwendet. In der Studie von Kong et al. (2023) konnte ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz platinhaltiger Chemotherapie im Vorfeld einer Operation oder einer Bestrahlung und einem verbesserten Outcome, sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Schonung kritischer Organe, wie des Auges hergestellt werden (Abdelmeguid et al. 2021, Kong 2023).

Eine weitere Option in der Behandlung von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen ist der Einsatz einer alleinigen Radiochemotherapie. Bereits bei anderen Kopf-Hals-Karzinomen, wie dem Oropharynxkarziom, ist diese gleichwertig zu einer Operation mit anschließender adjuvanter Therapie (Seiwert und Cohen 2005). Im Allgemeinen gelten bei Kopf-Hals-Tumoren im fortgeschrittenen Stadium Empfehlungen zur Operation mit anschließender adjuvanter Radio- und/oder Chemotherapie oder zu einer alleinigen Radiochemotherapie (Pfister et al. 2020). Genauere Daten speziell zu Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen sind kaum vorhanden. In der Studie von Kang et al. (2012) wurde die Behandlung von Patient:innen im T3- und T4-Stadium untersucht. Verglichen wurden eine alleinige definitive Radiochemotherapie mit einer Operation und anschließender Radio- und/oder Chemotherapie. Es zeigte sich, dass Patient:innen in der Gruppe mit vorheriger Operation ein verbessertes progressionsfreies Überleben hatten. Demnach scheint die Kombination mit einer Operation in der Behandlung von fortgeschrittenen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen eine Überlegenheit zu haben (Kang et al. 2012). Eingesetzt werden bei der Chemotherapie von fortgeschrittenen Tumoren Carboplatin oder Cisplatin mit 5-Fluoruracil oder auch Cetuximab. Cetuximab ist ein monoklonaler Anti-EGFR-antikörper, der vor allem bei Plattenepithelkarzinomen mit erhöhter EGFR-Rezeptor-Expression zum Einsatz kommt (Pfister et al. 2020). Er zeigt in der Kombination mit einer Radiotherapie Ansprechraten von bis zu 77% bei fortgeschrittenen Plattenepithel-karzinomen (Qiu und Yang 2018).

In der palliativen Therapie von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen spielt die Chemotherapie ebenfalls eine wichtige Rolle. Vor allem im Anschluss einer palliativen Operation oder als Kombination mit einer Radiotherapie findet sie Verwendung. Die Behandlung erfolgt meist mit Platinen, wie Cisplatin, und hat Ansprechraten von 15-35% (Pfister et al. 2020). Mögliche Kombinationen, die zu einem verbesserten Überleben führen, sind: Carboplatin/Cisplatin, 5-Fluoruracil und Cetuximab oder der zusätzliche Einsatz von Pembrolizumab, einem anti-PD1-Antikörper (Burtness et al. 2019, Rivera et al. 2009). Die Empfehlung der National Comprehensive Cancer Network Guidelines (Version 2.2020) für rezidivierende, nicht-resektable und metastasierte Tumore ist eine Kombination aus Pembrolizumab, Platin und 5-Fluoruracil. Pembrolizumab allein oder eine Kombination aus Carboplatin/Cisplatin, 5-Fluoruracil und Cetuximab können zweitrangig empfohlen werden (Pfister et al. 2020).

Ein noch weitgehend unerforschter Ansatz ist der Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren. Aufgrund der geringen Inzidenzen von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen werden diese häufig in Studien ausgeschlossen. Erste Studien zeigen bei der Behandlung

von Plattenepithelkarzinomen Lebenszeitverlängerungen von ca. 1,5 und 2,4 Monaten beim Einsatz von Pembrolizumab und Nivolumab. Dieses gleicht sich mit Ergebnissen von Studien anderer Kopf-Hals-Tumoren (Poulose und Kainickal 2022, Park et al. 2020). Zudem beobachtet man bei dem Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren in einigen Fällen eine unerwartete schnelle Progression des Tumors. Diese wird Hyperprogression genannt und kann den Verlauf negativ beeinflussen. Die Mechanismen und Risikofaktoren der Hyperprogression sind weitgehend unverstanden. Die Immuntherapie zeigt eine Perspektive für die Zukunft auch bei der Behandlung von nicht fortgeschrittenen Tumoren auf, bedarf allerdings an weiterer Forschung zur sicheren Anwendung (Frelaut 2019).

2.10.Prognose

Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome haben Fünf-Jahres-Überlebensraten von ca. 57% und Zehn-Jahres-Überlebensraten von 35% (Hafström et al. 2022). Im Vergleich zu anderen Kopf-Hals-Tumoren befinden sie sich damit im Mittelfeld mit einem Fünf-Jahres-Überleben bei Larynxkarzinomen von 71,2%, bei Mundhöhlenkarzinomen von 63,2%, Oropharynxkarzinomen von 49,1% und Hypopharynxkarzinomen von 32,9% (Douglas et al. 2018). Je nach Tumorentität unterscheiden sich die Fünf-Jahres-Überlebensraten, wie im Abschnitt 2.6.Histologische Entitäten näher beleuchtet. Bei Ästhesioneuroblastomen beträgt die mittlere Überlebensdauer 147 Monate, bei Adenokarzinomen 117 Monate, beim malignen Melanom 69 Monate, beim Plattenepithelkarzinom 51 Monate, beim undifferenzierten sinunasalen Karzinom 42 Monate und bei endokrinen Karzinomen 9 Monate (Hafström et al. 2022). Patient:innen, deren Tumore in einem höheren Stadium diagnostiziert wurden und die ein höheres Grading haben, weisen eine schlechtere Prognose auf (Khademi et al. 2009, Thawani et al. 2023). In der SEER-Datenbank der American Cancer Society lag das 5-Jahres Überleben bei lokal beschränkten Tumoren bei 86%, bei regional infiltrierenden Tumoren bei 52% und bei fernmetastasierten Tumoren bei 43% (American Cancer Society, 2022). In der Studie von Robin et al. (2017) konnte gezeigt werden, dass das Outcome der Patient:innen bei multimodalen Therapien, wie der adjuvanten Radiotherapie, der adjuvanten Chemotherapie und neoadjuvanten Therapie, besser ist als bei alleiniger chirurgischer Resektion, Radio- oder Chemotherapie. Die perioperative Letalität liegt bei ca. 4% (Arens 2016). Das Auftreten von Lokal- und Fernrezidiven lässt sich in etwa 26-49% der Fälle beobachten. Am häufigsten kommen sie in den ersten zwei Jahren nach der Behandlung vor (Mirghani et al. 2014). Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome metastasieren am häufigsten in die Lymphknoten. Fernmetastasen finden sich oftmals im Skelett, in der Lunge oder im Gehirn und kommen bei ca. 15% der Patient:innen vor (Arens 2016). Bei palliativ behandelten Patient:innen liegt das Ein-Jahres-Überleben bei 43,6% und das mittlere Überleben bei 10,1 Monaten. Dabei

hatte die Behandlung mit einer palliativen Operation das beste Outcome mit einem Ein-Jahres-Überleben von 74,7% und einem mittleren Überleben von 22,8 Monaten (Farber et al. 2019)

3.Material und Methoden

3.1.Patient:innenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden 158 Patient:innen mit einem Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlenkarzinom registriert, die zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2021 am UKE behandelt wurden. In die Analyse wurden alle Patient:innen eingeschlossen, die bereits im Klinischen Krebsregister in diesem Zeitraum registriert waren. Folgende ICD-10-Kodierungen wurden hierfür berücksichtigt:

C30.0 Bösartige Neubildung der Nasenhöhle

C31.0 Bösartige Neubildung: Sinus maxillaris

C31.1 Bösartige Neubildung: Sinus ethmoidalis

C31.2 Bösartige Neubildung: Sinus frontalis

C31.3 Bösartige Neubildung: Sinus sphenoidalis

C31.8 Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhlen, mehrere Teilbereiche überlappend

C31.9 Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhle, nicht näher bezeichnet

3.2.Datenerhebung

Anhand der vorbeschriebenen Daten (Abfrage des Klinischen Krebsregisters) wurde eine Recherche der elektronischen Patientenakte im Programm Soarian® des UKE vorgenommen. Dabei basieren die Daten aus den elektronischen Patient:innenakten hauptsächlich auf Karteikarteneinträgen bei der Erstvorstellung, radiologischen und histologischen Befunden, sowie Erkenntnissen aus den Tumorboards. Die neu generierten Daten wurden dann im Programm Excel® gesammelt und pseudoanonymisiert, sodass keine direkte Identifizierung der Patient:innen möglich war.

Folgende Variablen wurden aus den Patient:innenakten erhoben:

Alter, Geschlecht, Histologie, TNM und Grading, Inzidenz am UKE, weitere Karzinome, Lokalisation, Ausbreitung, Symptomatik und Dauer der Symptome bis zur Diagnostik, Malignitätsverdacht, Bildgebung des Primarius und beim Staging, Therapie, Remission, Lokalrezidive, Fernmetastasen, Lokalisation der Fernmetastasen.

3.3.Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS®. Zunächst wurden die deskriptiven Statistiken berechnet, um demographische und klinische Merkmale der Patient:innen und deren Karzinome darstellen zu können. Dafür wurden Mittelwerte,

Mediane Häufigkeiten und Prozentsätze bestimmt. Diese Ergebnisse konnten graphisch dargestellt werden. Zudem wurden auch mögliche Korrelationen zwischen den Variablen analysiert. Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p<0.05$ als statistisch signifikant betrachtet.

Bei der Analyse der Ausbreitung der Tumore wurden folgende Lokalisationen unterschieden: Nasenhaupthöhle, Sinus maxillaris, Sinus ethmoidalis, Sinus sphenoidalis, Sinus frontalis, Orbita, Schädelbasis, Dura, intrakranielle Ausbreitung, Dermis und Nasopharynx.

Bei der Symptomatik wurde zwischen den folgenden Beschwerden unterschieden: Schmerz, Epistaxis, Nasenatmungsbehinderung, Schwellung/Raumforderung, ophthalmologische Beschwerden, Rhinorrhoe, Hyposmie, Parästhesie und zufällige Diagnosestellung.

Die Diagnostik bei Malignitätsverdacht wurde unterteilt in die Diagnose aufgrund des Lokalbefundes, die Diagnose aufgrund der Bildgebung und der Diagnose aufgrund der Histologie.

Die Bildgebung des Primarius wurde unterteilt in CT, MRT, sowie in eine Kombination aus CT und MRT der Nasennebenhöhlen/bzw. des Mittelgesichts.

Die Bildgebung beim Staging wurde unterteilt in CT Hals/Thorax/Abdomen, MRT Hals und CT Thorax/Abdomen, CT Hals/Thorax und Sonographie Abdomen, CT Hals und Röntgen Thorax und Sonographie Abdomen, MRT Thorax/Abdomen, sowie PET CT.

Bei der Primärtherapie wurden die Therapien unterteilt in Operation (+ggf. Adjuvanz), Radiotherapie, Chemotherapie, Radiochemotherapie und Best Supportive Care.

Um den Zusammenhang zwischen T-Stadium und ophthalmologischer Symptomatik zu betrachten, wurde ein Mann-Whitney-Test durchgeführt. Dieser beschreibt die Korrelation zwischen Rangsummen zweier Gruppen, die nicht normalverteilt sind.

Um zu prüfen, ob sich die Symptomdauer von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen signifikant unterscheiden, wurde ebenfalls ein Mann-Whitney-Test durchgeführt.

Um den Zusammenhang zwischen ophthalmologischen Beschwerden und einer Orbitainvasion darzustellen, wurde eine Vier-Felder-Tafel erstellt. Zur Überprüfung, ob ophthalmologische Beschwerden ein Surrogatmarker für eine Orbitainvasion sind, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

3.4.Datenschutz

Eingeschlossene Patient:innen wurden schriftlich und mündlich über eine Teilnahme am Klinischen Krebsregister aufgeklärt und haben schriftlich und mündlich eingewilligt. Eine interne Verwendung der Daten ist auf Basis des Hamburgischen Krankenhausgesetzes (HmbKHG) §§ 12, 12a legitimiert. Grundsätzlich erfolgt das Forschungsvorhaben im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und den Leitlinien zur ethischen Forschung der Ärztekammer Hamburg. Ein Ethikvotum war aufgrund der Nutzung pseudoanonymisierter retrospektiver Daten nicht nötig.

4.Ergebnisse

4.1.Patientenkollektiv

Insgesamt gibt es 158 Patient:innen, die in dem Zeitraum von 2008 bis 2021 an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg behandelt wurden. Davon sind 55,7% männlich und 44,3% weiblich. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose liegt bei 59,44 Jahren, der Median bei 60 Jahren. Dabei liegt das Durchschnittsalter bei den Frauen bei 57,9 Jahren und bei den Männern bei 61,37 Jahren. Der jüngste Patient wurde in einem Alter von 18 Jahren diagnostiziert, der älteste in einem Alter von 93 Jahren.

4.2.Histologie

Es stellten sich 89 Patient:innen mit einem Plattenepithelkarzinom vor, 13 mit einem malignem Melanom, elf mit einem Ästhesioneuroblastom, zehn mit einem Adenokarzinom, zehn mit einem SNUC, sechs mit einem Sarkom, fünf mit einem adenoidzystischen Karzinom, vier mit einem Mukoepidermoidkarzinom, jeweils zwei mit einem lymphogenen Tumor und mit einem kleinzelligen endokrinen Tumor, sowie mit einem epithelialen-myoepithelialen Tumor und jeweils ein:e Patient:in mit einem undifferenzierten Karzinom, einem NUT-Mittellinienkarzinom, einem neuroendokrinen Karzinom und einem epitheloidzelligen Karzinom. Die Häufigkeiten der histologischen Entitäten sind im folgenden Diagramm dargestellt:

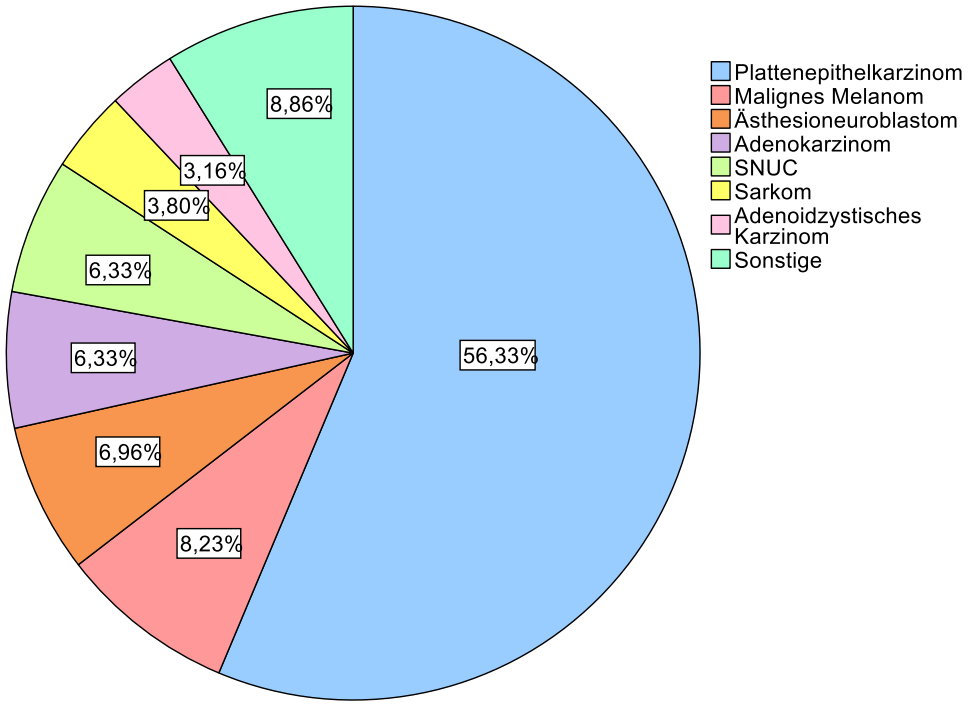


Abbildung 2: Häufigkeiten der histologischen Entitäten

4.2.1.Geschlechterverhältnis

Die histologischen Häufigkeiten wurden zusätzlich geschlechtsspezifisch untersucht. Die größten Unterschiede in den Geschlechterverhältnissen konnte man bei den Adenokarzinomen und den adenoidzystischen Karzinomen beobachten. Dort lag das Verhältnis bei ca. 5:1 zwischen Frauen und Männern. Das Ästhesioneuroblastom und das maligne Melanom traten ungefähr doppelt so häufig bei Frauen, wie bei Männern auf, während lymphogene Tumore und Mukoepidermoidtumore doppelt so häufig bei Männern auftraten. Die restlichen Tumore hatten ähnliche Geschlechterverhältnisse.

4.2.2.Durchschnittsalter

Das Durchschnittsalter wurde für die sieben häufigsten Entitäten verglichen. Das höchste Durchschnittsalter von 68,54 Jahren wurde beim malignen Melanom bestimmt und das niedrigste von 53,8 Jahren beim SNUC. Dabei sei darauf hingewiesen, dass die Fallzahl bei den seltenen Entitäten klein ist.

Histologie	Mittelwert	N	Std.-Abweichung
Malignes Melanom	68,54	13	14,987
Plattenepithelkarzinom	61,36	89	12,937
Adenoidzystsiches Karzinom	57,40	5	15,043
Ästhesioneuroblastom	55,64	11	15,686
Adenokarzinom	54,70	10	15,355
Sarkom	54,33	6	21,078
SNUC	53,80	10	12,908

Tabelle 4: Durchschnittsalter bei Diagnose der sieben häufigsten histologischen Entitäten

4.2.3.Vergleich zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle

Die Anteile der sieben häufigsten histologischen Entitäten werden in Tabelle 5 getrennt nach dem Auftreten in der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen betrachtet. Der Anteil an Plattenepithelkarzinomen ist in der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle relativ ähnlich (56,3% vs. 56,4%), sowie auch bei den Ästhesioneuroblastomen (6,8% vs. 7,3%). Den größten Unterschied gibt es bei den SNUC. Bei Nasenhaupthöhlenkarzinomen liegt der Anteil bei 3,9%, während SNUC bei Nasennebenhöhlentumoren 10,9% der Tumore ausmachen. Adenokarzinomen machen 4,9% der Nasenhaupthöhlenkarzinome aus und 9,1% der Nasennebenhöhlenkarzinome. Bei malignen Melanomen liegt der Anteil (Nasenhaupthöhle vs. Nasennebenhöhle) bei 9,7% und 5,5%, bei adenoidzystischen Karzinomen bei 3,9% und 1,8% und bei Sarkomen bei 4,9% und 1,8%.

Primärlokalisation		Häufigkeit	Prozente
NHH	Plattenepithelkarzinom	58	56,3
	Adenokarzinom	5	4,9
	Malignes Melanom	10	9,7
	Ästhesioneuroblastom	7	6,8
	Adenoidzystisches Karzinom	4	3,9
	Sarkom	5	4,9
	SNUC	4	3,9
	Gesamt	103	100,0
NNH	Plattenepithelkarzinom	31	56,4
	Adenokarzinom	5	9,1
	Malignes Melanom	3	5,5
	Ästhesioneuroblastom	4	7,3
	Adenoidzystisches Karzinom	1	1,8
	Sarkom	1	1,8
	SNUC	6	10,9
	Gesamt	55	100,0

Tabelle 5: Vergleich der histologischen Entitäten zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen

4.3.Klassifikation der Tumore

4.3.1.TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation lag in den digitalen Krankenakten bei 146 Patient:innen vor. Davon hatten 25 Patient:innen bei der Diagnose ein T-Stadium von 1 (17,12%), 33 ein T-Stadium von 2 (22,6%), 18 ein T-Stadium von 3 (12,33%), 56 und damit die meisten ein T-Stadium von 4a (38,36%) und 14 und damit die wenigsten ein T-Stadium von 4b (9,59%).

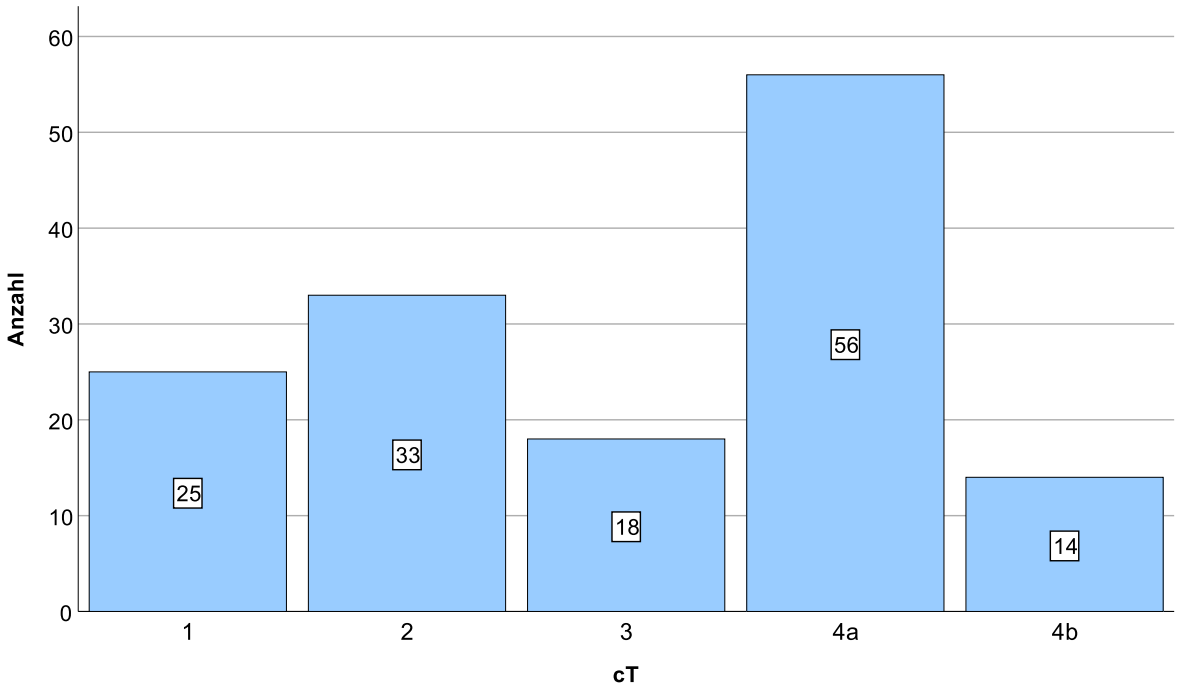


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der T-Stadien

Die Tumore von 123 Patient:innen wiesen ein N-Stadium von 0 auf (84,2%), elf ein N-Stadium von 1 (7,5%) und zwölf ein N-Stadium von 2 (8,2%). Beim M-Stadium gab es 141 Patient:innen mit einem Stadium von 0 (96,6%) und fünf mit einem Stadium von 1 (4,4%).

4.3.2.Grading

Bei der Untersuchung des Gradings lagen Daten von 128 der 158 Patient:innen in den digitalen Krankenakten vor. Ästhesioneuroblastome werden nach dem Grading nach Hyams eingeteilt, deswegen wurden zehn Patient:innen mit Ästhesioneuroblastom separat betrachtet. Von den 118 Patient:innen, die kein Ästhesioneuroblastom hatten, hatten sieben Patient:innen ein Grading von 1 (5,93%), 47 ein Grading von 2 (39,83%), 62 ein Grading von 3 (52,54%) und zwei ein Grading von 4 (1,69%).

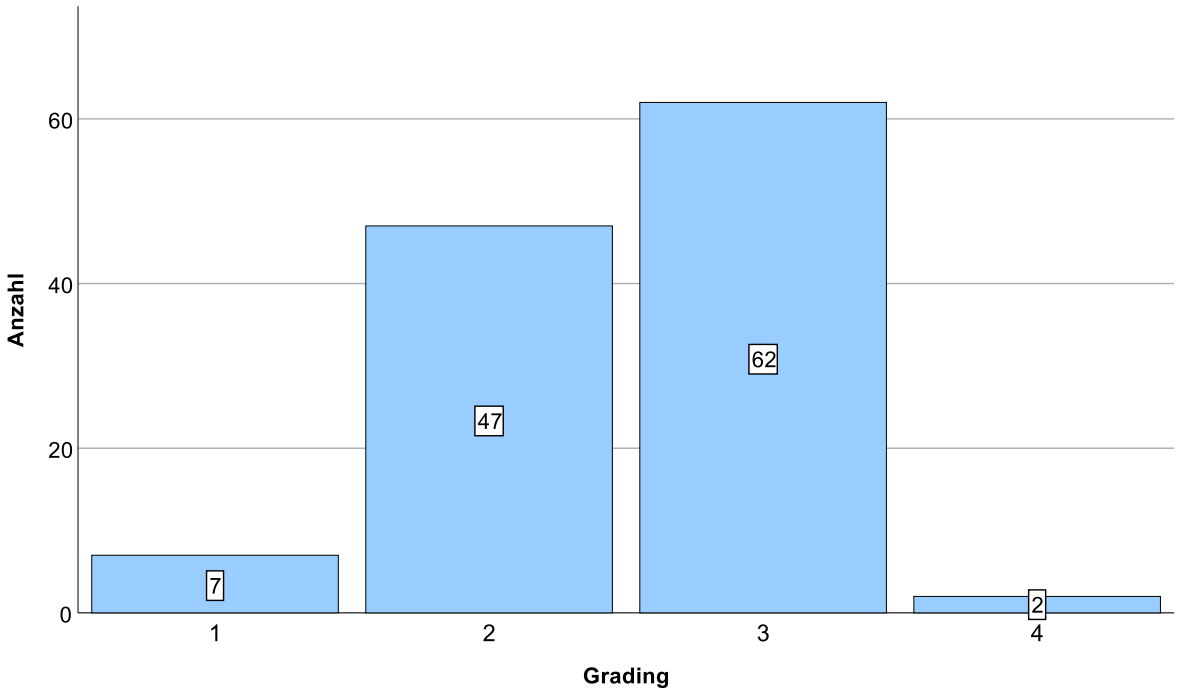


Abbildung 4: Anzahl der Patient:innen aufgeteilt nach dem Grading

Die Ästhesioneuroblastome wurden nach dem Grading nach Hyams eingeteilt. Von den zehn Ästhesioneuroblastomen hatten jeweils drei Patient:innen das Grading 1 oder 3 (30%) und vier Patient:innen das Grading 2 (40%). Kein Tumor erhielt das Grading 4.

4.4.Anzahl an jährlich neudiagnostizierten Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen

Die Anzahl der jährlich neudiagnostizierten Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome am Universitätsklinikum Eppendorf wurde im Folgenden quantifiziert. Zunächst stieg die Zahl in den Jahren von 2008 bis 2012 von zwei auf 16, sank dann im Jahr 2013 auf sieben und befindet sich seitdem in einem Bereich von 10-15 mit einem Ausreißer von vier im Jahr 2018.

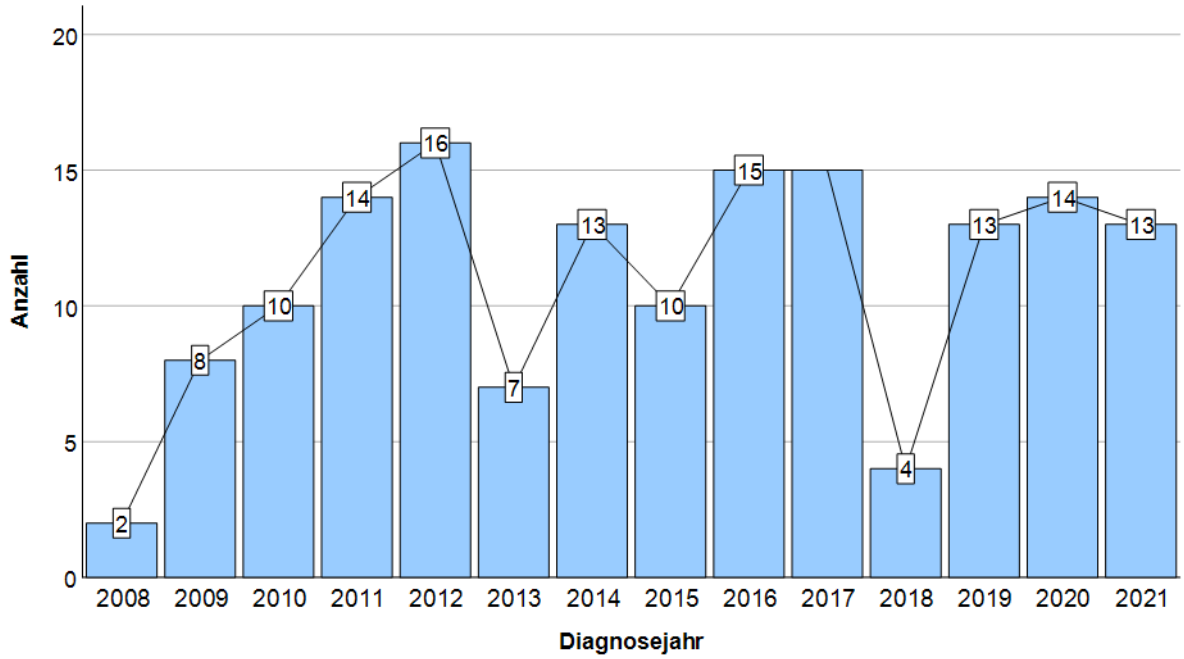


Abbildung 5: Anzahl von neudiagnostizierten Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen am UKE von 2008-2021

4.5.Anzahl an Karzinomen

Bei der Anzahl an Karzinomen konnten die Daten aller Patient:innen den digitalen Krankenakten entnommen werden. Von den 158 Patient:innen hatten zum Diagnosezeitpunkt 132 Patient:innen (83,5%) nur ein Karzinom. 20 Patient:innen (12,7%) hatten zwei Karzinome, fünf Patient:innen (3,2%) hatten drei und ein Patient (0,6%) hatte vier Karzinome. Von den 26 Patient:innen mit mindestens einem weiteren Karzinom hatten elf (42,3%) ein Zweitkarzinom im Hals-Nasen-Ohren-Bereich und 15 (57,7%) Karzinome in anderen Regionen.

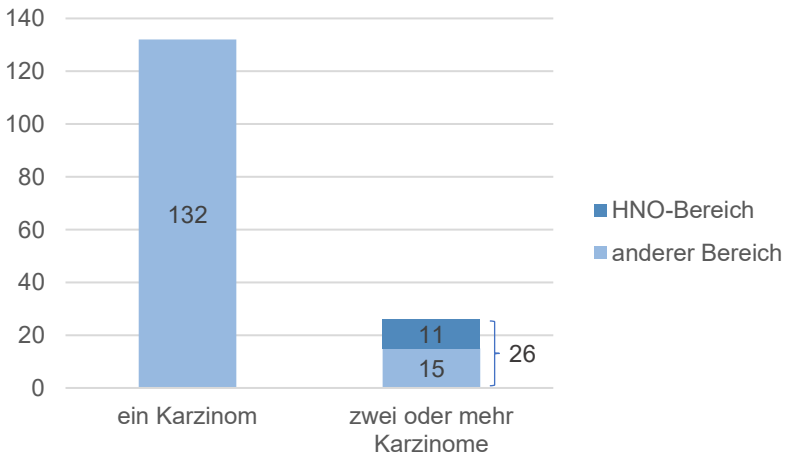


Abbildung 6: Anzahl der Karzinome und Verteilung im HNO-Bereich

4.6.Lokalisation

Es wurden die häufigsten Primärlokalisationen, sowie die Ausbreitung der Tumore analysiert. Die häufigste Primärlokalisation war mit 103 von 158 Tumoren (65,2%) die Nasenhaupthöhle. Am zweithäufigsten waren die Tumore im Sinus maxillaris lokalisiert. Hier befanden sich 34 Tumore (21,5%). Elf Tumore (7,0%) konnten in den Cellulae ethmoidales lokalisiert werden und jeweils fünf (3,2%) im Sinus sphenoidalis und Sinus frontalis. 65,2% der Tumore fanden sich damit in der Nasenhaupthöhle und 34,8% in den Nasennebenhöhlen.

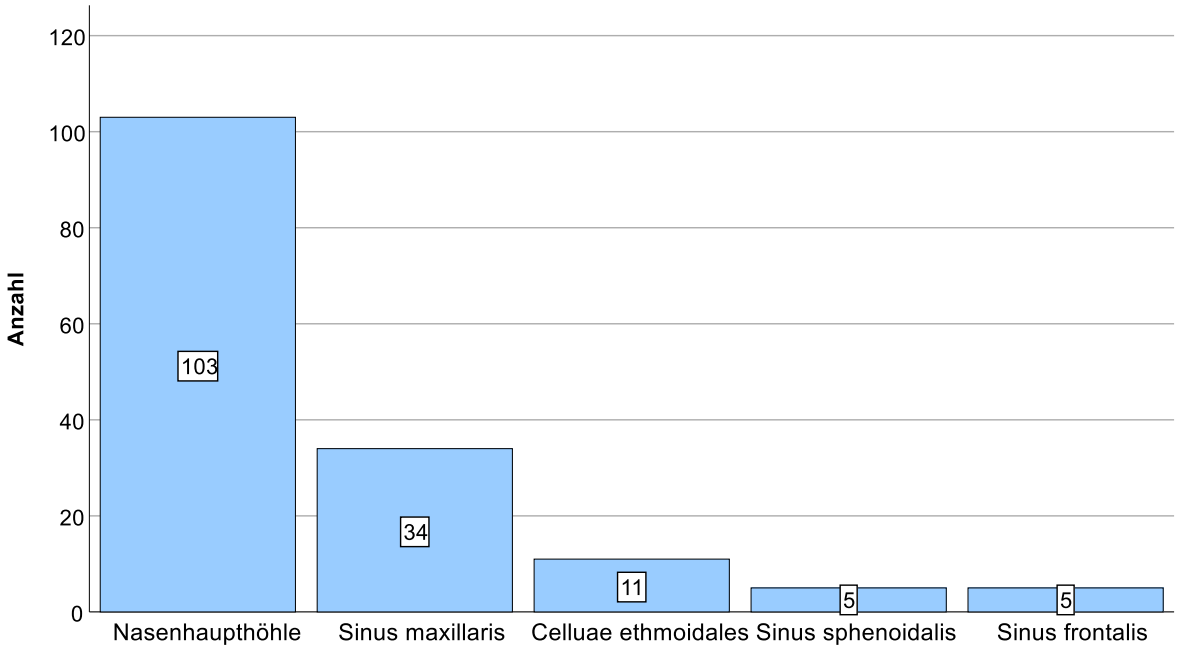


Abbildung 7: Häufigkeiten der Primärlokalisation

Im Folgenden wurde die Ausbreitung der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome analysiert. Dafür wurde der Kopf-Hals-Bereich in verschiedene Untergruppen unterteilt: Nasenhaupthöhle, Sinus maxillaris, Sinus frontalis, Sinus sphenoidalis, Cellulae ethmoidales, Schädelbasis, Orbita, Nasopharynx, Dura mater, intrakranielle Ausbreitung und Dermis. Alle Tumore, die sich in diese Regionen ausgebreitet haben, wurden diesen zugeordnet. Die Analyse erfolgte hier durch die Auswertung der radiologischen Befunde. Dabei konnte man feststellen, dass sich die meisten der Tumore (68,99%) in die Nasenhaupthöhle ausgebreitet haben. Die häufigsten Ausbreitungsorte waren ferner der Sinus maxillaris mit 38,6% aller Tumore, die Orbita mit 30,4%, die Cellulae ethmoidales mit 26,6% und der Sinus sphenoidalis mit 20,3%. Am seltensten fand eine Infiltration des Nasopharynx statt. Dort waren nur 1,9% der Tumore zu finden. Eine genaue Übersicht ist der folgenden Abbildung zu entnehmen:

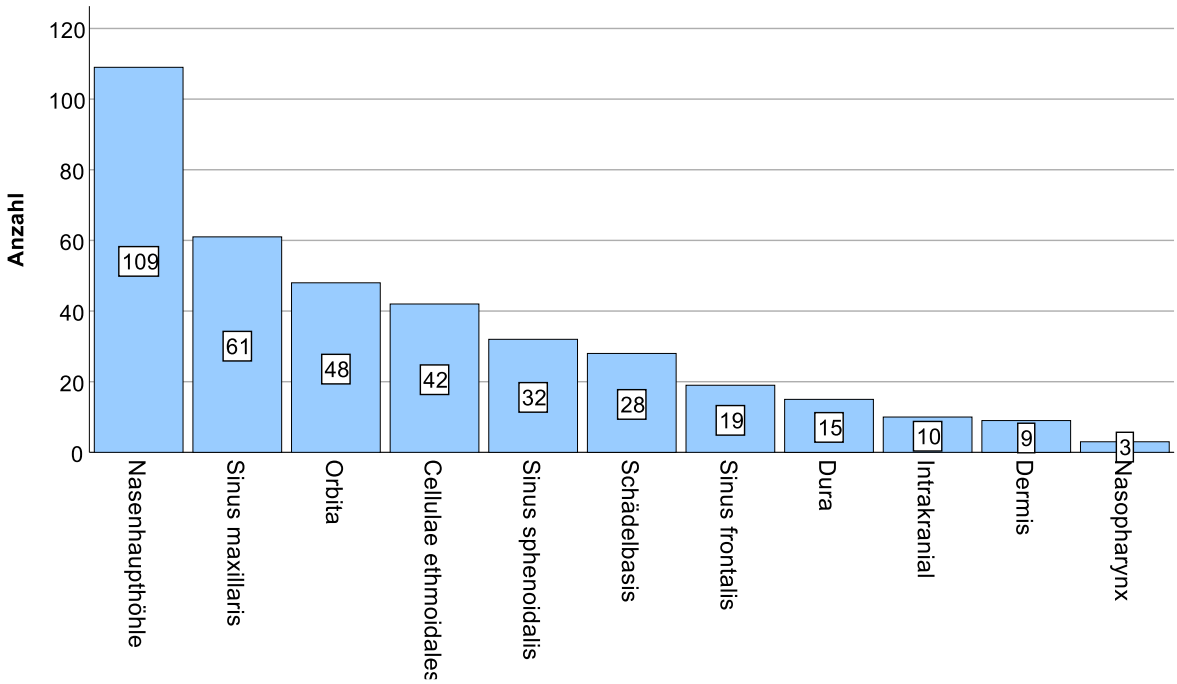


Abbildung 8: Verteilung der Ausbreitungsorte der Tumore

4.6.1.T-Stadium bei Orbitainvasion

Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome, die eine Orbitainfiltration aufweisen, können nach der TNM-Klassifikation in die Kategorien T3 bis T4 eingeteilt werden. Die T-Stadien von Patient:innen mit und ohne Orbitainvasion wurden ausgewertet. Dabei konnten die Daten von 146 Patient:innen verwendet werden. Von den 146 Patient:innen hatten insgesamt 45 eine Orbitainvasion. Von den 45 Patient:innen mit Orbitainvasion hatten fünf das T-Stadium 3 (11,11%), 27 das T-Stadium 4a (60%) und 13 das T-Stadium 4b (28,89%). Bei den Patient:innen ohne Orbitainvasion sah die Verteilung folgendermaßen aus: 25 Patient:innen im T-Stadium 1 (24,73%), 33 im T-Stadium 2 (32,67%), 13 im T-Stadium 3 (12,87%), 29 in T-Stadium 4a (28,71%) und 1 in T-Stadium 4b (1%) (Intrakranielle Invasion ohne Orbitainvasion).

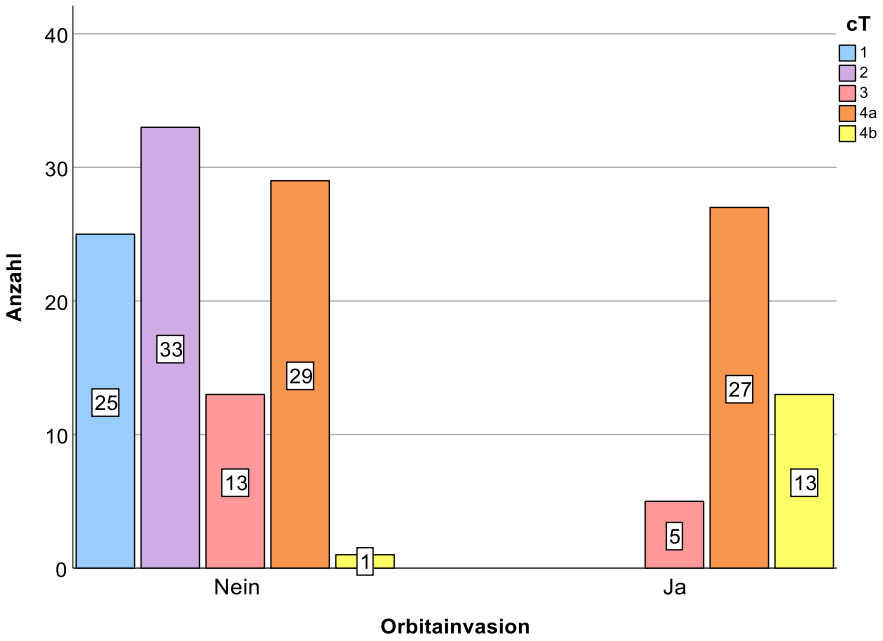


Abbildung 9: Vergleich der T-Stadien zwischen Patient:innen mit oder ohne Orbitainvasion

4.7.Symptomatik

Die Symptome bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen sind oft unspezifisch und ähneln den Symptomen entzündlicher Erkrankungen der Nase und Nasennebenhöhlen. Informationen zu spezifischen Häufigkeitsverteilungen und zur Anzahl an Symptomen sind selten in der Literatur zu finden. Aus diesem Grund wurden die Art und die Anzahl der Symptome bei der Erstdiagnose qualitativ und quantitativ ausgewertet, sofern in der digitalen Krankenakte vorhanden.

4.7.1.Art der Symptome

Die bis zur Diagnose aufgetretenen Symptome wurden ihrer Häufigkeit nach untersucht. Insgesamt lagen Daten von 134 Patient:innen in den digitalen Krankenakten vor. Dafür wurden folgende Symptome unterschieden: Schmerz, Epistaxis, Nasenatmungsbehinderung, Schwellung/Raumforderung, ophthalmologische Beschwerden, Rhinorrhoe, Hyposmie, Parästhesie, zufällige Diagnosestellung. Das am häufigsten beobachtete Symptom war Schmerz. 45 Patient:innen (33,6%) gaben an, unter Schmerzen zu leiden. Als zweithäufigstes Symptom wurde die Epistaxis genannt, die 43 der Patient:innen (32,1%) betraf. Danach folgten die Nasenatmungsbehinderung mit 41 betroffenen Patient:innen (30,6%), die Schwellung bzw. Raumforderung mit 31 Patient:innen (23,1%), die ophthalmologischen Beschwerden mit 27 Patient:innen (20,1%) und die Rhinorrhoe mit 23 Patient:innen (17,2%). Die seltensten Symptome waren die Hyposmie (7,5%), Parästhesie (5,2%) und die zufällige Diagnose (3,7%).

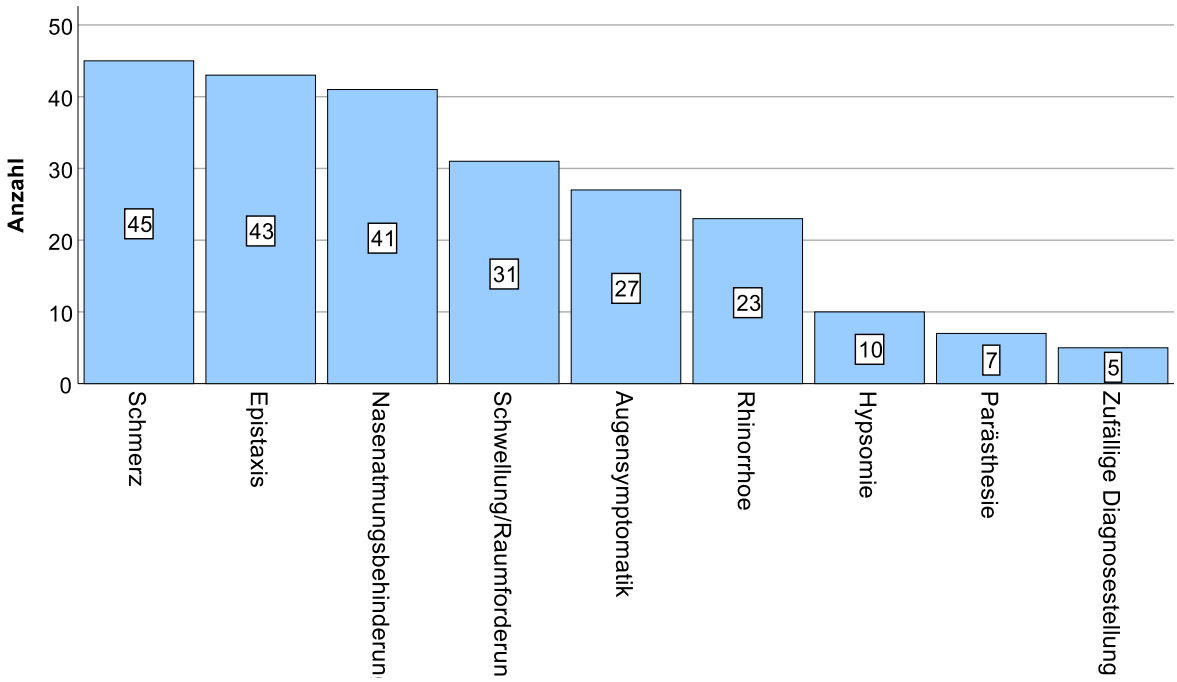


Abbildung 10: Vergleich der Häufigkeiten der Symptome

4.7.2.Anzahl an Symptomen

Bei 134 Patient:innen konnte die Anzahl an Symptomen aus der digitalen Krankenakte ausgewertet werden. Vier Patient:innen (2,99%) zeigten keinerlei Beschwerden und 53 Patienten (39,55%) waren monosymptomatisch, gefolgt von 43 Patient:innen (32,09%) mit zwei und 23 Patient:innen (17,16%) mit drei Beschwerdequalitäten. Patient:innen mit über drei Symptomen waren selten (vier Beschwerdequalitäten: fünf Patient:innen (3,73%), fünf Beschwerdequalitäten: drei Patient:innen (2,24%), sechs Beschwerdequalitäten: zwei Patient:innen (1,49%)). Die meisten Patient:innen haben zwischen einer und drei Beschwerden (89,55%). Im Allgemeinen kann man sagen, dass einzelne Symptome häufiger sind als komplexe Symptomkomplexe.

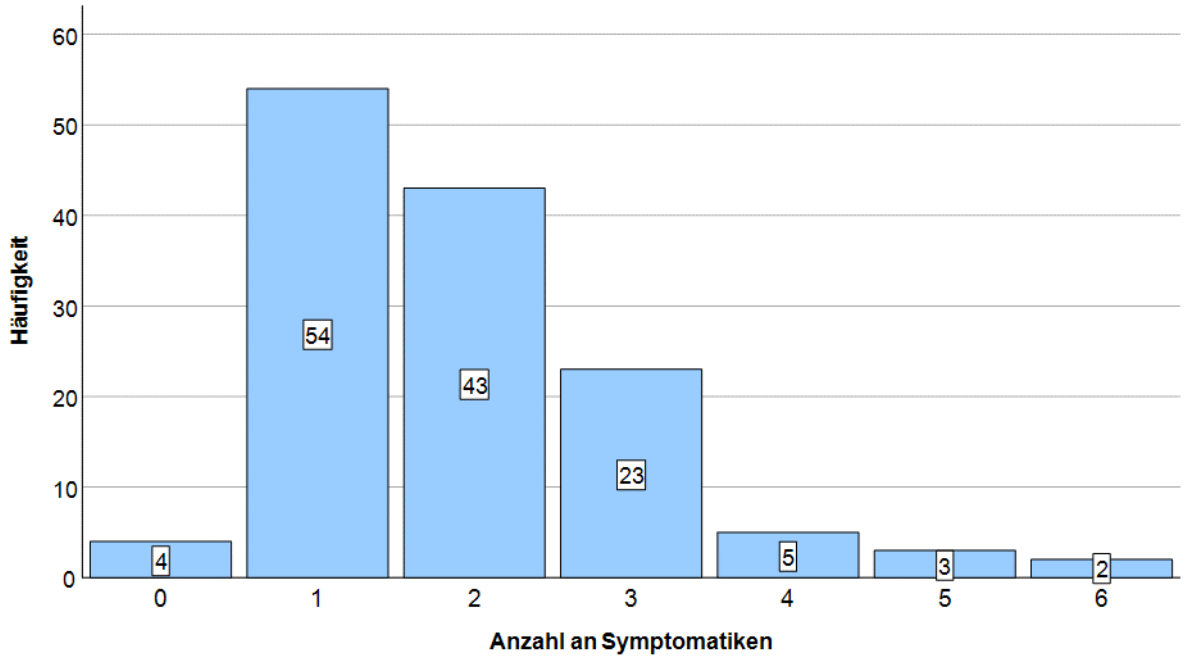


Abbildung 11: Beschwerdelast von Patienten mit Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen

4.7.3.Korrelation von T-Stadium und ophthalmologischer Symptomatik

Das T-Stadium von Patient:innen mit und ohne ophthalmologische Beschwerden wurde miteinander verglichen. Hierzu gehörten: Visuseinschränkung, Doppelbilder, Epiphora, Erblindung und Motilitätsstörungen. Dabei wurden die Daten von 125 Patient:innen ausgewertet. Davon gaben 25 Patient:innen an unter ophthalmologischen Beschwerden zu leiden, während 100 Patient:innen diese Angabe nicht machten. Von den 25 Patient:innen mit ophthalmologischen Beschwerden hatte jeweils ein:e Patient:in (4%) das T-Stadium 1 oder das T-Stadium 2, 3 hatten das T-Stadium 3 (12%), 12 das T-Stadium 4a (48%) und acht das T-Stadium 4b (32%). Bei den Patient:innen ohne ophthalmologische Beschwerden sah die Verteilung gleichmäßiger aus, mit 18 Patient:innen im T-Stadium 1 (18%), 16 im T-Stadium 2 (16%), 12 im T-Stadium 3 (12%), 38 in T-Stadium 4a (38%) und sechs in T-Stadium 4b (6%). Im Allgemeinen ist das T-Stadium der Patient:innen mit ophthalmologischen Beschwerden höher als bei Patient:innen ohne. Um zu prüfen, ob der Unterschied signifikant ist, wurde ein Mann-Whitney-Test durchgeführt.

Dabei lautete die Nullhypothese: Die T-Stadien der Patient:innen mit und ohne ophthalmologische Beschwerden unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Alternativhypothese war: Die T-Stadien der Patient:innen mit ophthalmologischen Beschwerden sind signifikant höher als die von Patient:innen ohne.

Der Mann-Whitney-Test ergab einen p-Wert von <0,001. Damit kann die Nullhypothese verworfen werden und die Alternativhypothese angenommen werden.

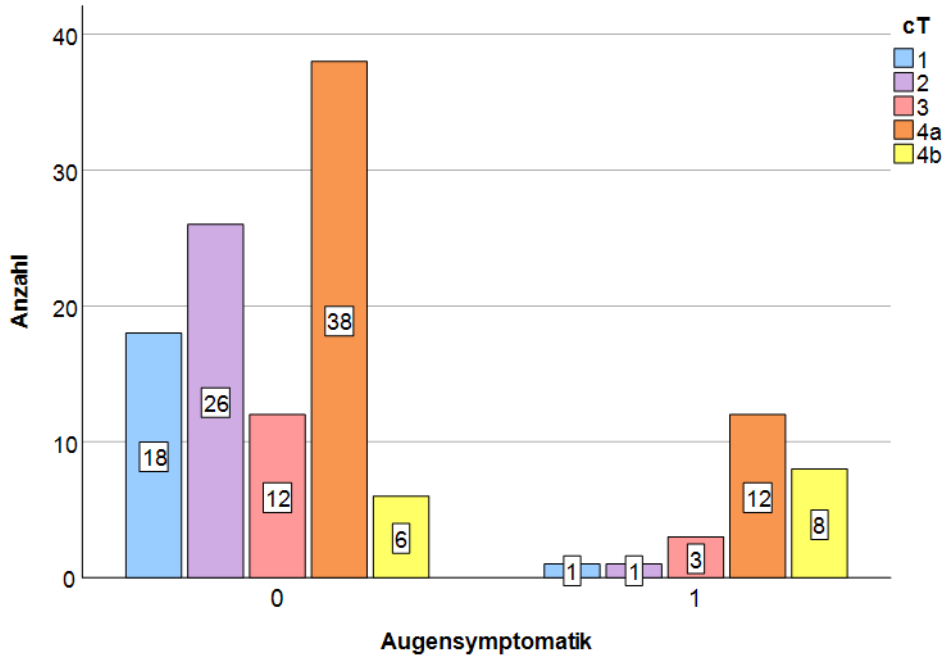


Abbildung 12: Vergleich der T-Stadien zwischen Patient:innen mit und ohne ophthalmologische Symptome

Ferner wurde das Auftreten von ophthalmologischen Symptomen bei Patient:innen mit Orbitainvasion aus der digitalen Krankenakte erfasst. Es lagen Daten von 43 Patient:innen mit Orbitainvasion vor. Von den fünf Patient:innen in Stadium T3 gab nur ein:e Patient:in ophthalmologische Beschwerden an (20%). Bei den Patient:innen in Stadium T4a gaben zwölf der 25 Patient:innen (48%) ophthalmologische Beschwerden an und im Stadium T4b sieben der 13 Patient:innen (53,8%).

4.7.4.Vergleich der Symptome zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen

Die Symptome wurden dann zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen verglichen. Dafür wurden die Daten von 83 Patient:innen mit Nasenhaupthöhlenkarzinom und die Daten von 51 Patient:innen mit Nasenebenhöhlenkarzinom verwendet. Die drei häufigsten Symptome bei der ersten Gruppe waren Epistaxis (42,2%), Nasenatmungsbehinderung (38,6%) und Schmerz (31,3%). Bei der zweiten Gruppe hingegen waren die häufigsten Symptome Schmerz (37,3%), Augensymptomatik (25,5%) und Rhinorrhoe (19,6%). Nur eines von den drei häufigsten Symptomen stimmen hier überein.

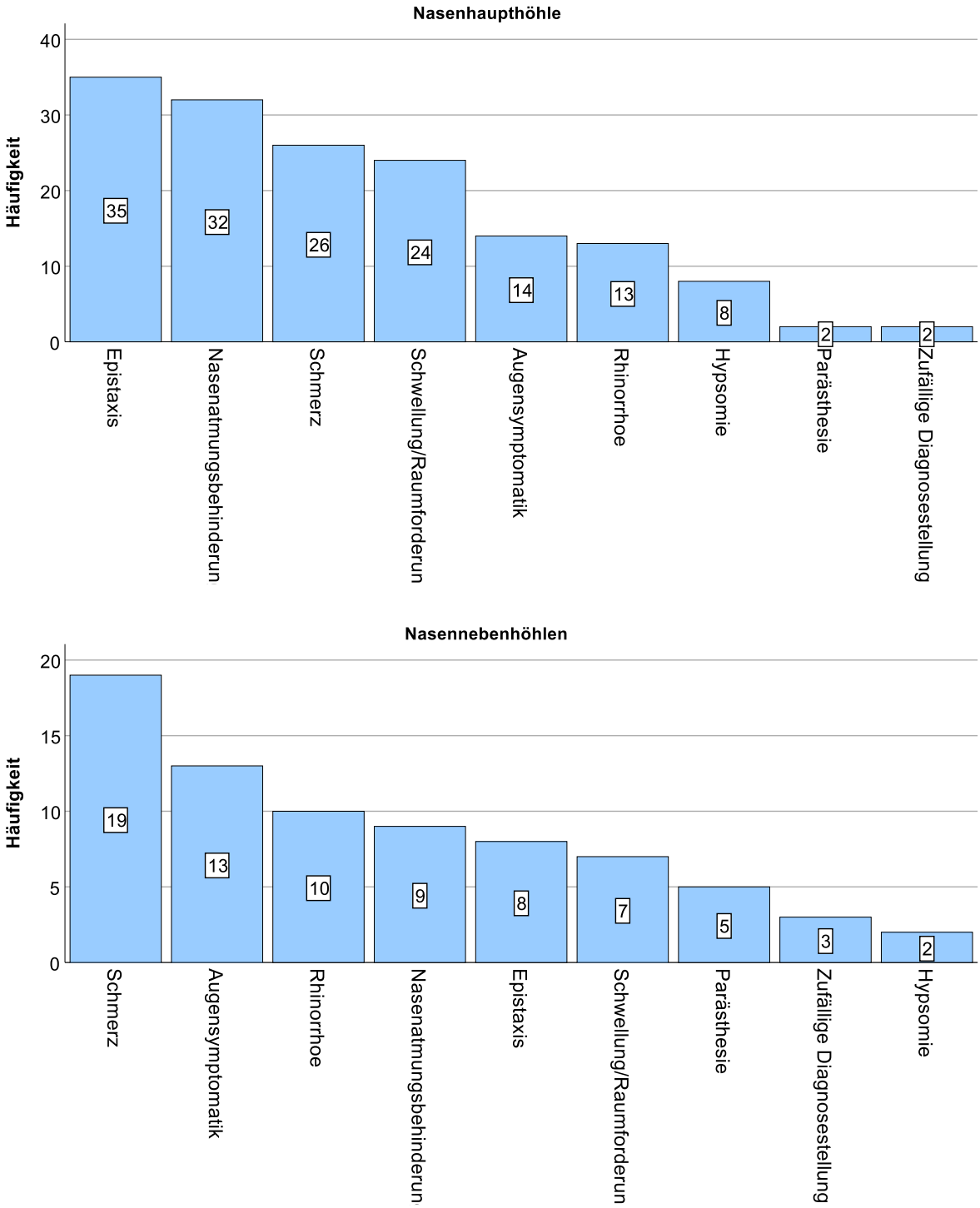


Abbildung 13: Vergleich der Symptome zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen

4.7.5.Dauer der Symptomatik

Um die Hypothese, dass die Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung länger ist als sechs Monate, wurde der Mittelwert aus beiden Zeiten gebildet. Dabei lagen die Daten von 115 Patient:innen in den digitalen Krankenakten vor. Der Mittelwert beträgt 6,22 Monate, wobei das Minimum bei 0 Monaten lag, bei den Patient:innen, die vor der Diagnosestellung keine Symptome aufwiesen, und das Maximum bei 120 Monaten. Damit

konnte die Hypothese, dass die Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung länger ist als sechs Monate, bestätigt werden.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Zeit von Erstsymptomatik bis Diagnose	115	0,00	120,00	6,2239	12,04721

Tabelle 6: Mittelwert der Zeit von der Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung

4.7.6.Vergleich der Dauer der Symptomatik bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen

Eine weitere Hypothese war, dass Nasennebenhöhlenkarzinome später als Nasenhaupthöhlenkarzinome zeigen. Zur Prüfung dieser Hypothese wurden die Mittelwerte beider Zeiten von dem Beginn der Symptome bis zur Diagnose miteinander verglichen. Es lagen die Daten von 75 Patient:innen mit Nasenhaupthöhlenkarzinom und 40 Daten von Patient:innen mit Nasennebenhöhlenkarzinomen in den digitalen Krankenakten vor. Der Mittelwert für die erste Gruppe lag bei 5,58 Monaten, während der Mittelwert der zweiten Gruppe bei 7,4 Monaten lag. Nasennebenhöhlenkarzinome wurden im Durchschnitt also 1,82 Monate später diagnostiziert als Nasenhaupthöhlenkarzinome. Um zu prüfen, ob der Unterschied signifikant ist, wurde ein Mann-Whitney-Test durchgeführt.

Die Nullhypothese lautete: Die Zeiten vom Beginn der Symptome bis zur Erstdiagnose unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen.

Die Alternativhypothese lautete: Die Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Erstdiagnose bei Nasennebenhöhlenkarzinomen ist signifikant länger als die vom Beginn der Symptome bis zur Erstsymptomatik bei Nasenhaupthöhlenkarzinomen.

Das Ergebnis des Mann-Whitney-Tests ergab einen p-Wert von 0,100. Damit konnte die Alternativhypothese verworfen werden und die Nullhypothese angenommen werden.

	Lokalisation	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Zeit von Erstsymptomatik bis Diagnose	NHH	75	5,5833	5,66496	0,65413
	NNH	40	7,4250	19,00213	3,00450

Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte von der Zeit zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung

4.7.7. Vergleich der Dauer der Symptomatik bei Patient:innen mit und ohne Augensymptomatik

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich die Zeit zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung bei Patient:innen mit und ohne ophthalmologische Beschwerden unterscheidet. Dafür wurden die Mittelwerte der beiden Zeiten vom Beginn der Symptome bis zur Diagnose miteinander verglichen. Hier konnten die Daten von 94 Patient:innen ohne und von 20 Patient:innen mit Augensymptomatik aus den digitalen Akten entnommen werden. Der Mittelwert bei der Gruppe ohne ophthalmologische Beschwerden liegt bei 5,66 Monaten und bei der Gruppe mit ophthalmologischen Beschwerden bei 9,15 Monaten. Es zeigt sich ein Unterschied von 3,49 Monaten. Damit traten bei Patient:innen mit ophthalmologischen Beschwerden später Erstsymptome auf als Patient:innen ohne ophthalmologische Beschwerden.

4.8. Zusammenhang zwischen ophthalmologischen Beschwerden und Orbitainvasion

Zudem soll überprüft werden, ob vorhandene ophthalmologische Beschwerden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Orbitainvasion zusammenhängen. Hier lagen die Daten von 134 Patient:innen in den digitalen Krankenakten vor. Von den 134 untersuchten Patient:innen hatten 27 Patient:innen (20,15%) über ophthalmologische Beschwerden geklagt, 107 (79,85%) gaben an, keine ophthalmologischen Beschwerden zu haben. Bei 22 von den 27 Patient:innen (81,48%) mit ophthalmologischen Beschwerden konnte man eine Orbitainvasion feststellen, die restlichen fünf (18,52%) hatten keine Orbitainvasion. Bei den Patient:innen ohne ophthalmologische Beschwerden konnte man bei 24 Patient:innen (22,43%) eine Orbitainvasion feststellen, bei den restlichen 83 (77,57%) konnte keine festgestellt werden.

		Orbitainvasion		
		0	1	Gesamt
Augensymptomatik	0	83	24	107
	1	5	22	27
Gesamt		88	46	134

Tabelle 8: Kreuztabelle Augensymptomatik und Orbitainvasion

Um zu testen, ob ophthalmologische Beschwerden ein Surrogatmarker für eine Orbitainvasion sind, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Die Nullhypothese lautete: Ophthalmologische Beschwerden sind kein Surrogatmarker für eine Orbitainvasion.

Die Alternativhypothese lautete: Ophthalmologische Beschwerden sind ein Surrogatmarker für eine Orbitainvasion

Bei der Auswertung des Chi-Quadrat-Tests lag der Pearson-Korrelationskoeffizient bei 33,348 und der p-Wert bei <0,001. Damit konnte die Nullhypothese verworfen werden und die Alternativhypothese, dass ophthalmologische Beschwerden ein Surrogatmarker für die Orbitainvasion ist, angenommen werden.

Auf der anderen Seite kann man betrachten, inwiefern Patient:innen mit Orbitainvasion über ophthalmologische Beschwerden klagen. Von den 46 Patient:innen mit Orbitainvasion klagten 22 (47,83%) über ophthalmologische Beschwerden, während die restlichen 24 (52,17%) diese nicht angegeben haben.

4.9.Diagnose

4.9.1.Malignitätsverdacht

In einer weiteren Erhebung wurde die Frage adressiert, inwiefern bösartige Läsionen der Nasenhaupthöhle in der Diagnostik von gutartigen Läsionen abgegrenzt werden können. Hierbei wurde die HNO-ärztliche Untersuchung inklusive der flexiblen Endoskopie mit der Bildgebung verglichen. Patient:innen, bei denen primär kein Karzinomverdacht bestand, aber eine Probeexzision indiziert wurde, wurden ebenfalls erfasst. Hier zeigte sich, dass bei 60,1% der Patienten bereits in der HNO-ärztlichen Untersuchung der klinische Verdacht auf ein Malignom gestellt wurde. In 25,4% der Fälle zeigten sich Malignitätskriterien in der Bildgebung. Bei 14,5% der Patient:innen wurde bei der histologischen Auswertung der Exzision der Raumforderung differentialdiagnostisch von einer bösartigen Läsion ausgegangen.

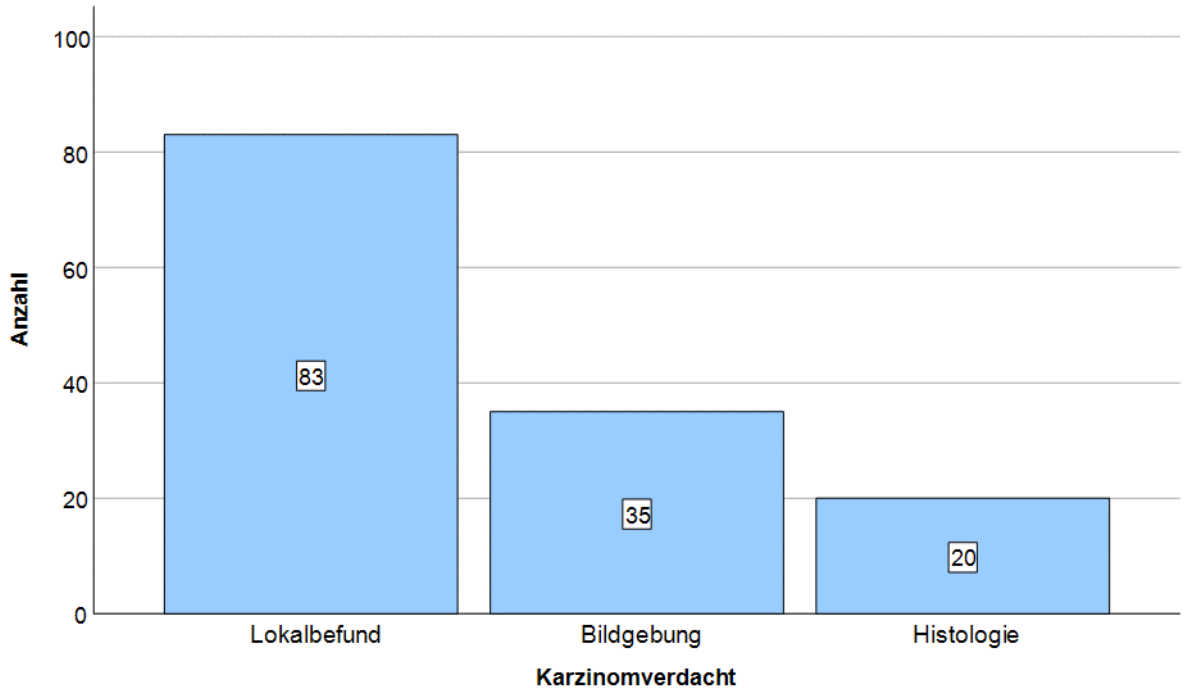


Abbildung 14: Häufigkeiten der Verdachtsursachen

4.9.2.Bildgebung

Bei 145 Patient:innen lagen Daten über die Bildgebung des Primarius und bei 143 die Daten der Bildgebung beim Staging in den digitalen Krankenakten vor. Bei der Bildgebung des Primarius wurde unterschieden zwischen einem CT der Schädelbasis bzw. der Nasennebenhöhlen, einem MRT der Schädelbasis bzw. Nasennebenhöhlen und einer Kombination aus beiden. Die meisten Patient:innen (76) (52,41%), erhielten ein CT des Primarius, 39 Patient:innen (26,9%) erhielten ein MRT und bei 30 Patient:innen (20,69%) wurden beide Bildgebungen durchgeführt.

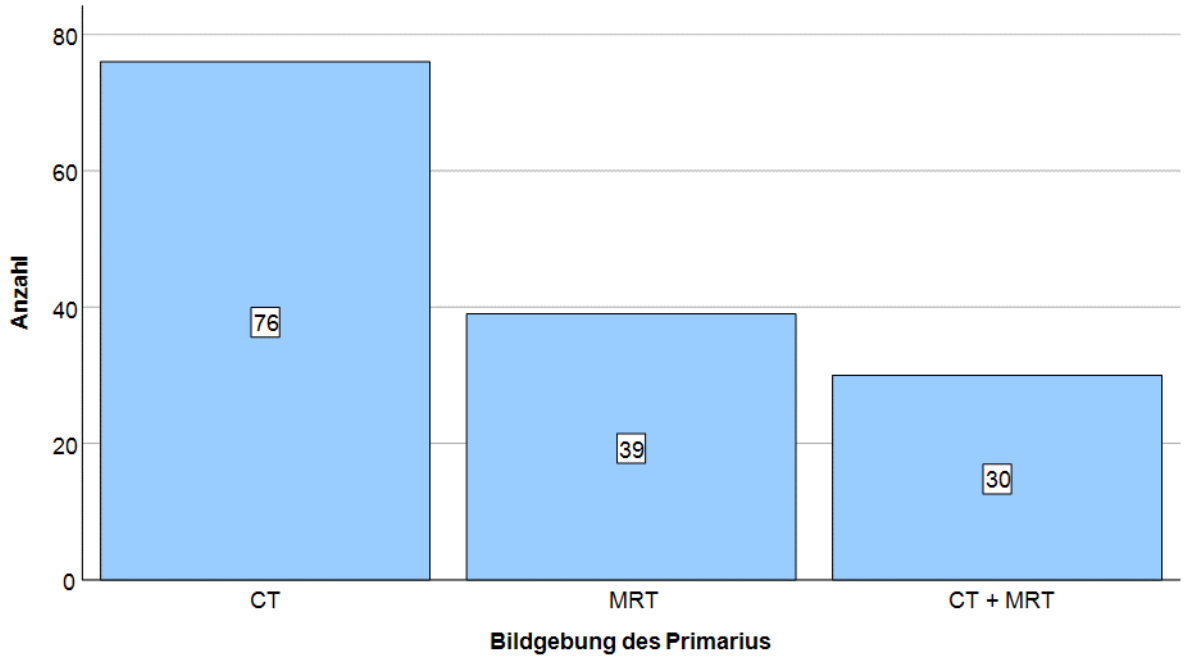


Abbildung 15: Verteilung der verschiedenen Bildgebungsmöglichkeiten beim Primarius

Bei der Bildgebung beim Staging wurden sechs verschiedene Optionen unterschieden: CT Hals/Thorax/Abdomen, MRT Hals und CT Thorax/Abdomen, CT Hals/Thorax und Sonographie Abdomen, CT Hals und Röntgen Thorax und Sonographie Abdomen, MRT Thorax/Abdomen, sowie PET CT. 84 Patient:innen (58,74%) erhielten für das Staging ein CT Hals/Thorax/Abdomen, 32 Patient:innen (22,38%) erhielten ein MRT Hals und ein CT Thorax/Abdomen, 13 Patient:innen (9,09%) erhielten ein CT Hals/Thorax und eine Sonographie vom Abdomen, 9 Patient:innen (6,29%) erhielten ein PET-CT, vier Patient:innen (2,8%) erhielten ein CT Hals und ein Röntgen Thorax, sowie eine Sonographie vom Abdomen und eine Patientin (0,7%) erhielt ein MRT Thorax/Abdomen.

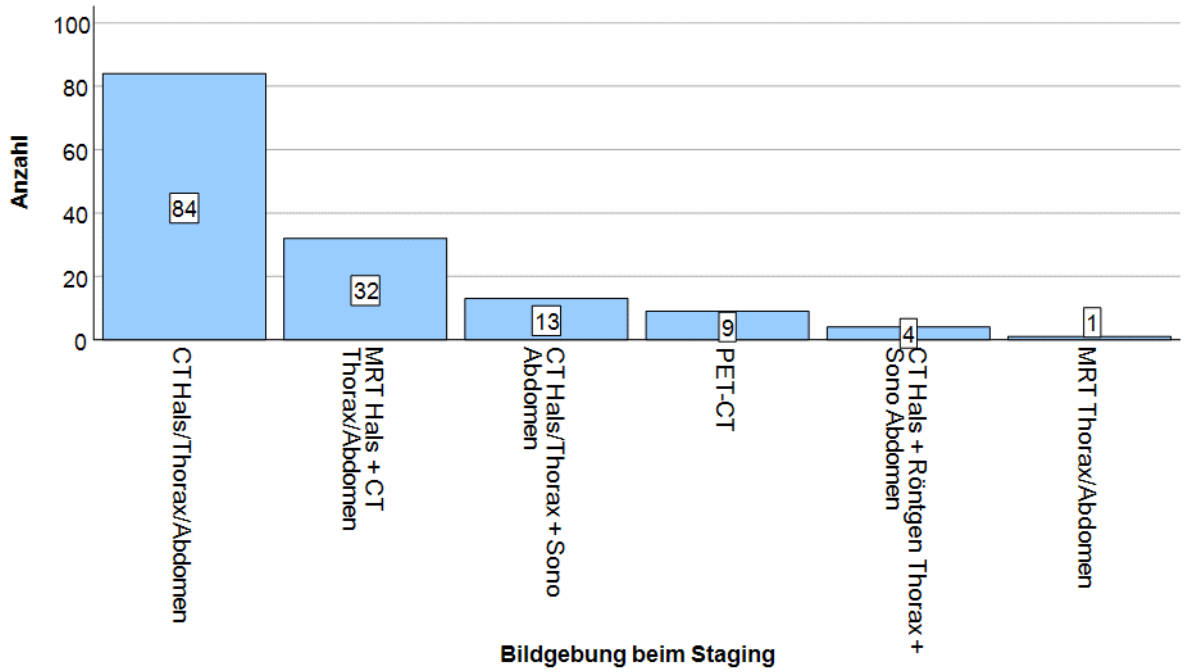


Abbildung 16: Verteilung der verschiedenen Bildgebungsmöglichkeiten beim Staging

4.10.Therapie

Im Folgenden wird die Therapie der Patient:innen näher betrachtet. Zunächst wurden hierfür die Primärtherapien der Patient:innen ausgewertet. Hierfür lagen die Daten von 155 Patient:innen in den digitalen Krankenakten vor. 128 der 155 Patient:innen (82,58%) wurden zunächst operiert. Sechs Patient:innen (3,87%) erhielten eine primäre Radiotherapie, zwei Patient:innen (1,29%) erhielten eine palliative Chemotherapie, neun Patient:innen (5,81%) eine palliative Radiochemotherapie und zehn Patient:innen (6,45%) erhielten Best Supportive Care. Bei 13,55% der Patient:innen lag ein palliatives Behandlungskonzept vor und bei 86,45% ein kuratives.

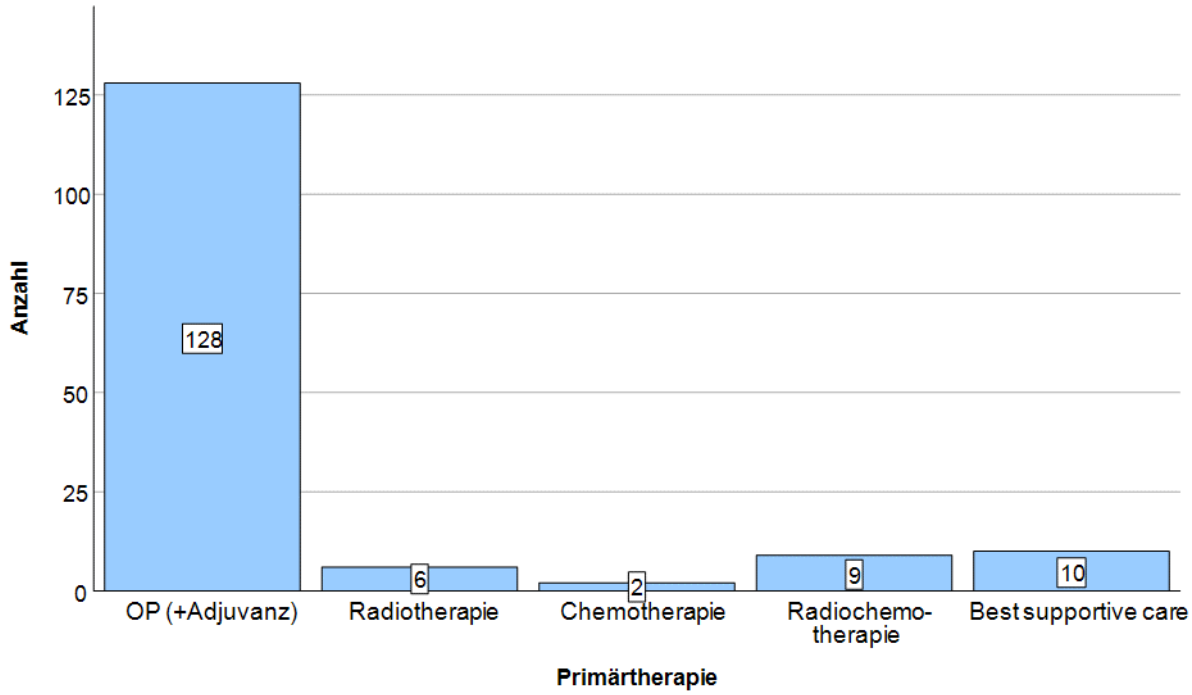


Abbildung 17: Verteilung der Therapieoptionen

Bei den 128 Patient:innen, die operiert wurden, wurde weiterhin untersucht, ob im Therapieverlauf eine adjuvante Therapie mittels Radiotherapie eingesetzt wurde. Dabei konnte festgestellt werden, dass eine Adjuvanz bei 44,1% der operierten Patient:innen eingesetzt wurde. 55,9% der Patient:innen hingegen haben keine Adjuvanz benötigt.

Von den 128 Patient:innen, die operiert wurden, konnte bei 124 Patient:innen zwischen einem offenen und einem endoskopischen OP-Zugang unterschieden werden. Bei 70,2% der Patient:innen wurde ein offener OP-Zugang gewählt, während bei 29,8% ein endoskopischer Zugang gewählt wurde.

Zudem wurde bestimmt, ob während der gesamten Therapie eine Neck-Dissection bei den Patient:innen durchgeführt wurde. Hierfür lagen Daten von 137 Patient:innen vor. Bei 43,8% der Patient:innen wurde eine Neck-Dissection durchgeführt. Bei 56,2% war keine Neck-Dissection nötig.

4.11.Therapieerfolg

Bei 125 Patient:innen konnte bestimmt werden, ob nach der ersten Operation eine Nachresektion erforderlich war. Dabei musste bei 36% der Patient:innen eine Nachresektion erfolgen, während bei 64% keine Nachresektion erforderlich war.

Bei den Patient:innen mit der Primärtherapie Operation wurde untersucht, ob zunächst eine Remission nach der Therapie erreicht werden konnte. Dafür lagen die Daten von 121 Patient:innen in den digitalen Krankenakten vor. Das Ergebnis hat gezeigt, dass 89 von den

121 Patient:innen (73,6%) zunächst nach der Primärtherapie in Remission waren. Bei 32 Patient:innen (26,4%) zeigte der Tumor kein Ansprechen auf die Therapie oder ist weiter fortgeschritten.

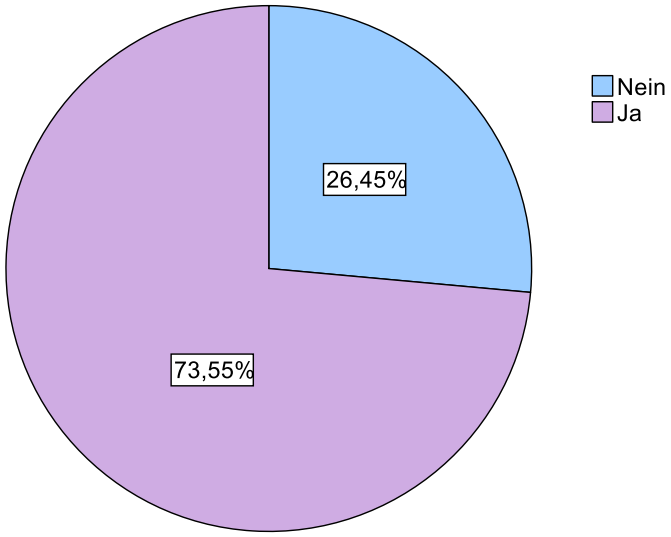


Abbildung 18: Häufigkeiten Remission nach Primärtherapie

Die Remission nach der Primärtherapie wurde zudem nach den Tumorstadien untersucht. In den digitalen Krankenakten konnten hierzu Daten von 111 Patient:innen ausgewertet werden. Die Remission nach der Primärtherapie ist hierbei abhängig von dem Tumorstadium. Im Tumorstadium T1 waren 90,9% der Patient:innen in Remission, 9,1% hingegen nicht. Im Stadium T2 verteilt es sich auf 96,6% Patient:innen, die in Remission waren und 3,4%, die es nicht waren. Im Stadium T3 waren es dann 73,3% in Remission und 26,7% nicht in Remission, im Stadium T4a 62,2% in Remission und 37,8% nicht in Remission und im Stadium 4b 37,5% in Remission und 62,5% nicht in Remission. Man sieht eine Verschiebung zur nicht Remission, je höher das T-Stadium des Tumors ist.

cT		Häufigkeit	Prozente
1	Nein	2	9,1
	Ja	20	90,9
	Gesamt	22	100,0
2	Nein	1	3,4
	Ja	28	96,6
	Gesamt	29	100,0
3	Nein	4	26,7
	Ja	11	73,3
	Gesamt	15	100,0
4a	Nein	14	37,8
	Ja	23	62,2
	Gesamt	37	100,0
4b	Nein	5	62,5
	Ja	3	37,5
	Gesamt	8	100,0

Tabelle 9: Vergleich der Häufigkeiten Remission nach Primärtherapie nach T-Stadium

4.12.Lokalrezidive

Im Folgenden soll das Auftreten von Lokalrezidiven näher betrachtet werden. Bei 154 Patient:innen lagen Daten zum Vorkommen von Lokalrezidiven vor. Bei 60 von den 154 Patient:innen (39,0%) wurde im Verlauf ein Lokalrezidiv diagnostiziert, bei 94 Patient:innen (61,0%) konnte kein Vorkommen eines Lokalrezidivs festgestellt werden.

Von den 60 Patient:innen mit Lokalrezidiv hatten 14 Patient:innen (23,3%) ein zweites Lokalrezidiv, während bei 46 Patient:innen (76,6%) nur ein Lokalrezidiv festgestellt werden konnte.

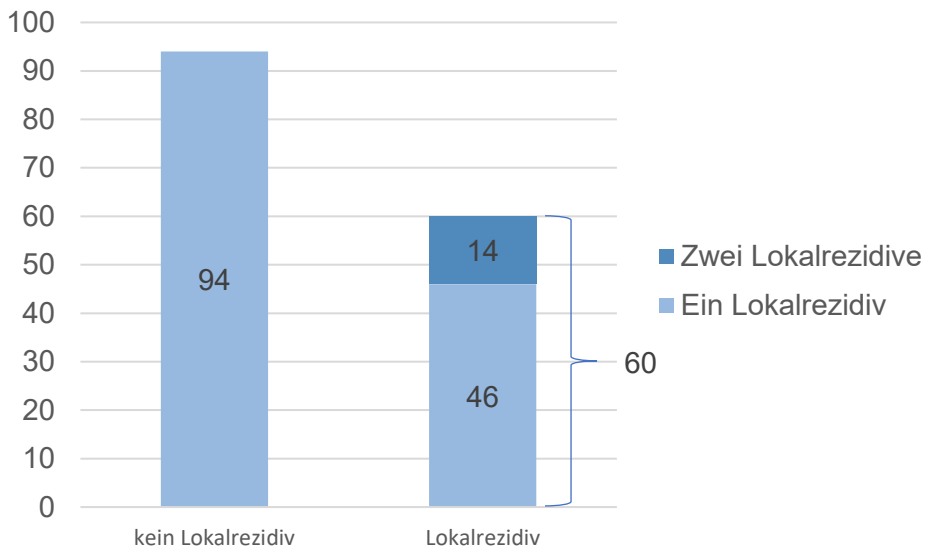


Abbildung 19: Häufigkeiten von Lokalrezidiven

Bei 59 der 60 Patient:innen mit Lokalrezidiv konnte der Mittelwert von der Zeit von der Erstdiagnose bis zur Diagnose des Lokalrezidivs bestimmt werden. Im Durchschnitt lag die Zeit zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten des Lokalrezidivs bei 25,04 Monaten. Das Minimum liegt bei einem Monat und das Maximum bei 199 Monaten. Acht der Patient:innen wurden erst fünf Jahre nach der Erstdiagnose mit einem Lokalrezidiv diagnostiziert.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Zeit von Erstdiagnose bis Diagnose des Lokalrezidivs	59	1,0	199,0	25,093	37,5543

Tabelle 10: Mittelwert der Zeit von der Erstdiagnose bis zur Diagnose des Lokalrezidivs

Ferner wurden die Therapien der Lokalrezidive beleuchtet. Zwei Patient:innen konnten nicht mehr weiterbehandelt werden. 58 Patient:innen wurden hingegen weiterbehandelt. Es wurden vier unterschiedliche Therapieoptionen unterschieden: Operation, Operation und adjuvante Radiotherapie, Radiotherapie, palliative Therapie (Chemotherapie, Radiochemotherapie, Immuntherapie und Best Supportive Care). Die meisten Patient:innen mit Lokalrezidiv, also 24 Patient:innen (41,38%), wurden operiert. Elf Patient:innen (19,97%) wurden operiert und erhielten anschließend eine Radiotherapie. Vier Patient:innen (6,9%) erhielten eine alleinige Radiotherapie. 19 der Patient:innen (32,76%) wurden palliativ behandelt, davon erhielten jeweils sieben eine Chemo- oder Radiochemotherapie, drei eine Immuntherapie und zwei Best Supportive Care.

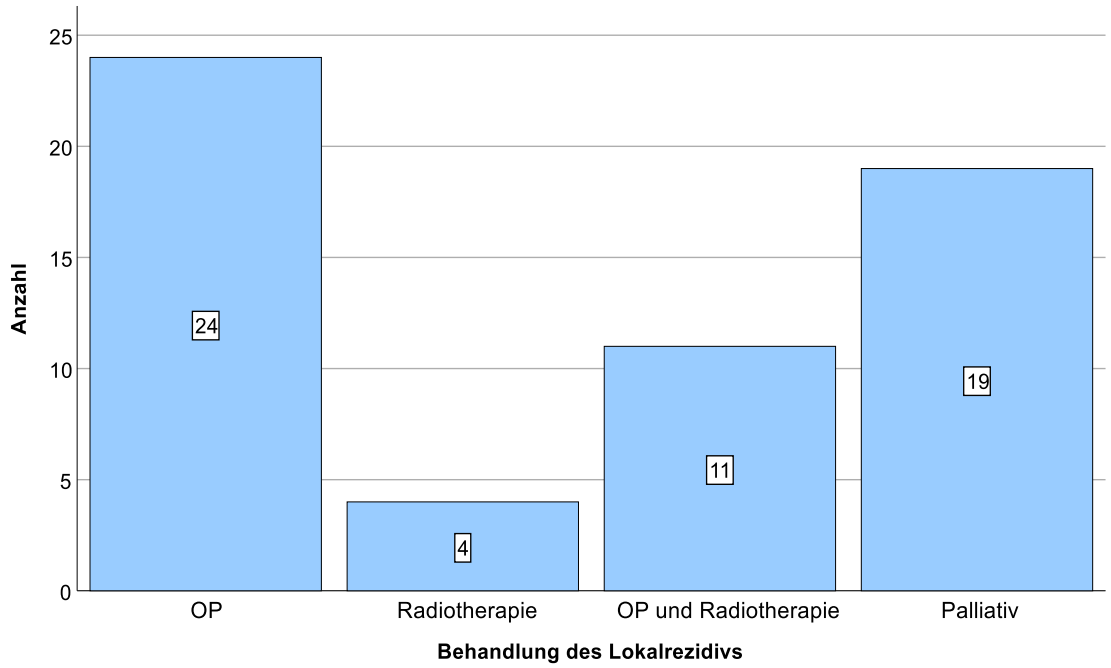


Abbildung 20: Verteilung der Therapieoptionen beim Lokalrezidiv

Nach der Behandlung des Lokalrezidivs wurde überprüft, wie viele Patient:innen sich in Remission befanden. Von den 60 Patient:innen mit Lokalrezidiv konnten Daten von 52 Patient:innen hierfür aus den digitalen Krankenakten herangezogen werden. Die Auswertung zeigte, dass 55,8% der Patient:innen sich nach der Therapie in Remission befanden. Bei 44,2% konnte kein Ansprechen der Therapie oder ein Fortschreiten des Tumorgeschehens beobachtet werden.

4.13.Fernmetastasen

Bei 154 Patient:innen lagen Daten zum Auftreten von Metastasen während der Behandlung vor. Bei 33 Patient:innen (21,4%) konnten im Verlauf der Behandlung Fernmetastasen festgestellt werden. Bei 121 Patient:innen (78,6%) wurden keine Fernmetastasen gefunden. Zudem wurde der Durchschnitt der Zeit von der Erstdiagnose bis zur Diagnose der Fernmetastasen berechnet. Dafür lagen die Daten von 32 Patient:innen in den digitalen Krankenakten vor. Der Mittelwert lag bei 33,56 Monaten. Dabei lag das Minimum bei 0 Monaten und das Maximum bei 199 Monaten.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Zeit von Erstdiagnose bis Diagnose der Metastase	32	0	199	33,56	49,326

Tabelle 11: Mittelwert der Zeit von der Erstdiagnose bis zur Diagnose des Lokalrezidivs

Zudem war es bei 26 Patient:innen möglich den Ort der Fernmetastasen festzumachen. Insgesamt konnten 35 Lokalisationen der Fernmetastasen festgemacht werden, da einige Patient:innen mehrere Metastasierungsorte hatten. Die häufigste Lokalisation der Fernmetastasen war die Lunge. Bei 13 der 26 Patient:innen (61,9%) konnte man Metastasen in der Lunge finden. Am zweithäufigsten waren Metastasen des Gehirns, die bei neun Patient:innen (42,86%) diagnostiziert wurden. Die Leber war bei fünf Patient:innen (23,81%) und die Knochen bei vier Patient:innen (19,05%) betroffen. In der Bauchspeicheldrüse, im Herzen, in der Brust und im Weichteilgewebe konnten bei jeweils einer Person (4,17%) Metastasen gefunden werden.

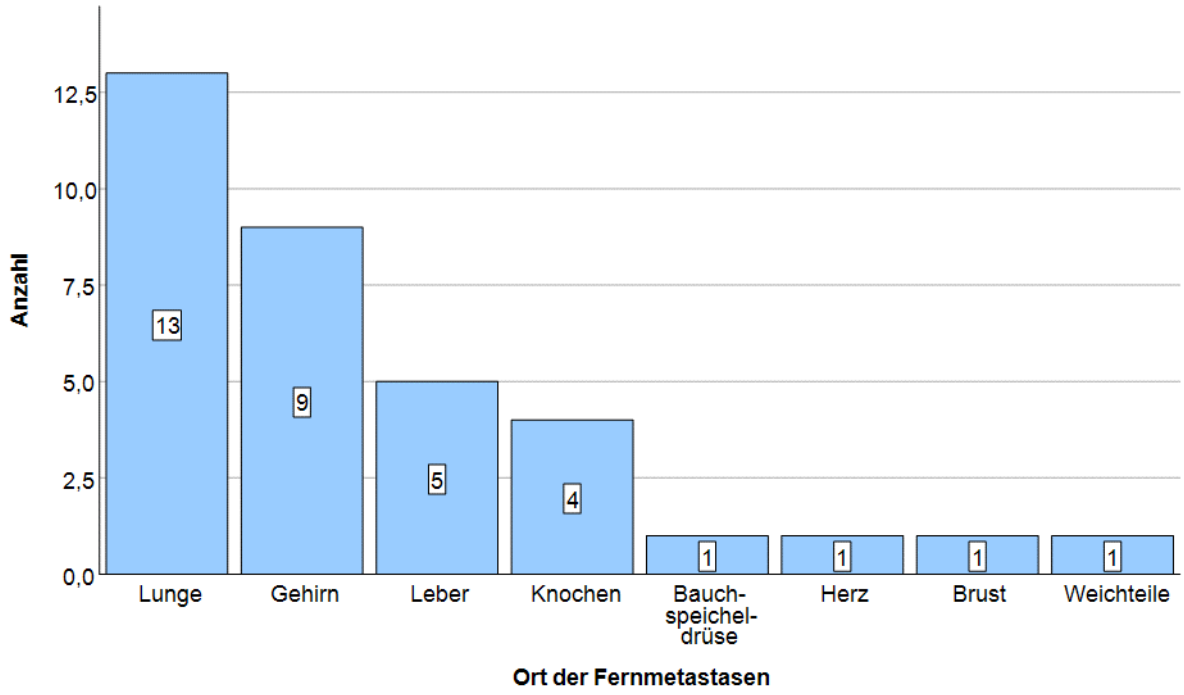


Abbildung 21: Häufigkeiten der Lokalisation der Fernmetastasen

5.Diskussion

Die vorliegende retrospektive Analyse hat Patient:innen, die von 2008 bis 2021 mit einem Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlenkarzinom am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf registriert wurden, hinsichtlich unterschiedlicher Parameter retrospektiv untersucht. Dabei wurden die Tumorstadien, die Lokalisation der Tumore, die Art der Symptome, die Diagnostik und Therapie näher beleuchtet. Des Weiteren wurden im Verlauf auftretende Zweitkarzinome, Lokalrezidive und Metastasen ausgewertet. Ein Schwerpunkt lag bei der Auswertung der Art der Symptome und der Dauer vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnose. Ferner wurden Patient:innen mit ophthalmologischen Symptomen und Orbitainvasion näher betrachtet. Angesichts der geringen Inzidenz dieser Tumoren und ihrer erheblichen anatomischen und histologischen Heterogenität ist die Datenlage weiterhin begrenzt (Llorente et al. 2014, Thawani et al. 2023). Die meisten Standards werden mangels randomisierter kontrollierter Studien von anderen Kopf-Hals-Tumoren übernommen. Häufig fehlt jedoch die Überprüfung dieser. Die Übertragbarkeit ist fraglich, da in den Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen viele histologische Entitäten zu finden sind und die Anatomie sehr komplex ist. Aus diesem Grund sind Retrospektivanalysen bei diesen Tumoren von besonderer Bedeutung (Bossi et al. 2016, Pfister et al. 2020, Turner und Reh 2012). Ziel dieser Arbeit war es, anhand eines umfangreichen Patient:innenkollektivs, mögliche Muster in Präsentation, Diagnostik und Therapie zu erkennen und deren Relevanz für die Klinik und weitere prospektive Untersuchungen darzustellen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit in den Kontext der bestehenden Literatur eingeordnet, kritisch bewertet und im Hinblick auf ihre Bedeutung für die klinische Praxis diskutiert.

5.1.Epidemiologie

In dieser Arbeit lag der Anteil an Männern mit Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlenkarzinom bei 55,7% und der Anteil an Frauen bei 44,3%. In der Literatur ist der Anteil an Männern ebenfalls größer. In der Studie von Dutta et. al (2015) wurden 13.295 Patient:innen epidemiologisch untersucht. Hier zeigte sich ein Anteil an Männern von 58,6%. Die Studie von Sjöstedt et al. (2018) mit 1.720 Patient:innen zeigte einen Anteil an Männern von 63%. Auch in der Studie von Turner et. al (2012), die Daten von 6739 Patient:innen ausgewertet hat, waren mehr Männer (58,3%) als Frauen betroffen. Entitätsunabhängig stimmt das Ergebnis also mit dem aus der Literatur überein.

In den meisten gefundenen Studien lag das Durchschnittalter bei der Diagnose bei 57 bis 67 Jahren. In einer internationalen Metaanalyse von Khademi et al. (2009) lag der Median

bei 57. In der Registerstudie von Turner et. al (2012) aus den USA wurden die meisten Patient:innen in der sechsten Lebensdekade diagnostiziert. Der Altersdurchschnitt in den USA lag in einer Analyse von Dutta et al. (2015) bei 62 und der Median bei 64 Jahren. In einer Analyse der dänischen Population von Sjöstedt et al. (2018) lag der Median bei 67. In einem Vergleich zwischen Europa und den USA von Unsal et al. (2018) zeigten die USA und Osteuropa den höchsten Anteil an unter 55-jährigen Patient:innen (30 bzw. 27%). Als Ursache dafür wird die geringere Lebenserwartung in diesen Regionen genannt. In Osteuropa gebe es zudem einen höheren Anteil an Raucher:innen in der minderjährigen Bevölkerung. Die meisten Patient:innen wurden in den USA und Europa in einem Alter von über 55 diagnostiziert (Unsal et al. 2018). Die Studie von Kuijpens et al. (2012) unterschied den Median von Frauen und Männern und fand einen Median von 68 bei Männern und 67 bei Frauen. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose betrug in dieser Arbeit 59,44 Jahre. Der Median lag bei 60 Jahren. Bei Frauen lag das Durchschnittsalter bei 57,9 Jahren und bei Männern bei 61,37 Jahren. Die Altersverteilung entsprach weitgehend der Literatur, wobei in dieser Kohorte eine tendenziell höhere Diagnosehäufigkeit im 7. Lebensjahrzehnt auffiel. Dies könnte auf das späte Auftreten klinischer Symptome oder eine selektive Überweisung an ein tertiäres Zentrum hinweisen. Ein Unterschied zwischen Frauen und Männern konnte in der Literatur nicht gefunden werden (Kuijpens et al. 2012). Somit bestätigt die vorliegende Arbeit das in der Literatur beschriebene epidemiologische Muster, was für eine Übertragbarkeit der Befunde auf andere klinische Kontexte spricht.

5.2.Histologie

In der vorliegenden Kohorte war das Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von etwa 60-70% die häufigste Entität, was mit den Ergebnissen internationaler Studien übereinstimmt (Khademi et al. 2009, Reiß 2009, Turner und Reh 2012). In der Studie von Turner und Reh (2012) wurden folgende Häufigkeiten für histologische Entitäten festgestellt: 51,6% Plattenepithelkarzinome, 12,6% Adenokarzinome, 6,6% Melanome, 6,3 Ästhesioneuroblastome, 6,2% adenoidzystische Adenome, 3,1% undifferenzierte Karzinome. Die Verteilung in der Studie von Kuijpens et. al (2012) war vergleichbar mit einem Anteil an Plattenepithelkarzinomen von 47,9%, an Adenokarzinomen von 15,2%, an Melanomen von 7,7% und an Ästhesioneuroblastomen von 3,5%. Die Studie von Khademi et al. (2009) hat eine Verteilung von 36% Plattenepithelkarzinomen, 16% Adenokarzinomen, 9% adenoidzystischen Karzinomen, jeweils 8,5% Sarkomen und Ästhesioneuroblastomen sowie 6% Melanomen und undifferenzierten Tumoren gezeigt. Der Anteil an Plattenepithelkarzinomen, Melanomen und Ästhesioneuroblastomen dieser Arbeit entspricht ungefähr den Anteilen in der Literatur. Es ist allerdings ein selteneres Vorkommen vom Adenokarzinom und adenoidzystischen Karzinom zu beobachten. Grund

dafür könnte das geringe Vorkommen der Holzindustrie in und um Hamburg sein. Der Risikofaktor Holzstaub würde damit eine geringere Rolle spielen als in anderen Regionen (Schütte 2018, Alonso-Sardón et al. 2015). Der Anteil an SNUC und Sarkomen ist mit dem Anteil der Studie von Khademi et al. (2009) zu vergleichen. Abweichungen der Anteile können auf die vergleichsweise geringere Fallzahl dieser Arbeit im Vergleich zu größeren Kollektiven internationaler Studien zurückgeführt werden.

Des Weiteren wurden die histologischen Entitäten der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle miteinander verglichen. Dabei wurden SNUC und Adenokarzinome häufiger in den Nasennebenhöhlen gefunden. Auch in der Literatur wird ein häufigeres Auftreten dieser Entität in den Nasennebenhöhlen beschrieben (Kuan et al. 2016, Bhayani et al. 2014). Maligne Melanome, adenoidzystische Karzinome und Sarkome wurden hingegen häufiger in der Nasenhaupthöhle diagnostiziert. Maligne Melanome treten deutlich häufiger in der Nasenhaupthöhle auf, weswegen hier das Ergebnis auch mit der Literatur übereinstimmt (Temmermand et al. 2022). Adenoidzystische Karzinome und Sarkome sind hingegen häufiger in den Nasennebenhöhlen zu finden (Unsal et al. 2017a, Unsal et al. 2017b, Trope et al. 2019), anders als bei den Ergebnissen dieser Arbeit. Grund dafür könnte die insgesamt niedrige Fallzahl dieser Arbeit sein.

5.2.1.Geschlechterverhältnisse der unterschiedlichen Entitäten

Die Geschlechterverhältnisse vom adenoidzystischen Karzinom, Ästhesioneuroblastom und Melanom sind in der Literatur als ungefähr gleich beschrieben (Anschuetz et al. 2023, Lund 2020, Limaiem und Das 2023, Abdelmeguid 2018). Beim adenoidzystischen Karzinom konnte in dieser Arbeit ein Geschlechterverhältnis von 5:1 (m:w) festgestellt werden, beim Ästhesioneuroblastom und Melanom von 1:2 (m:w). Das Adenokarzinom betrifft in der Regel 1,5- bis 3-fach häufiger Männer (Patel et al. 2020, Bhayani et al. 2014). Auch in dieser Studie waren Männer häufiger vom Adenokarzinom betroffen als Frauen (5:1). Das könnte daran liegen, dass Männer häufiger in Berufen arbeiten, bei denen sie in Kontakt mit Gefahrenstoffen kommen, die als Risikofaktor für die Entstehung eines Adenokarzinoms gelten, wie zum Beispiel Holzstaub (Patel et al. 2020). Plattenepithelkarzinome treten etwa doppelt so häufig bei Männern, wie bei Frauen auf, ebenso das SNUC und die Sarkome (Anschuetz et al. 2023, Chang 2014, Abdelmeguid 2019, Kauke et al. 2018). Diese Verteilung konnte in dieser Arbeit nicht abgebildet werden, sie lag hier bei ca. 1:1 (m:w). Zu Lymphomen der Nasenhaupt- und Nebenhöhle gibt es wenige epidemiologische Daten. In einer kleinen Fallserie war das Verhältnis von Männern zu Frauen ca. 1:1 (Peng et al. 2014). In dieser Arbeit lag das Verhältnis bei ca. 2:1. Bei mukoepidermoid Karzinomen ist das Verhältnis zwischen Frauen und Männern ausgeglichen (Triantafillou et al. 2019, Patel et al. 2015). In dieser Arbeit lag das Verhältnis bei ca. 2:1. Die Diskrepanzen zwischen den

Geschlechterverhältnissen, die in der Literatur beschrieben sind und denen, die in dieser Arbeit beschrieben sind, sind am ehesten durch die kleine Fallzahl dieser Arbeit zu begründen.

5.2.2.Alter bei Diagnose der unterschiedlichen Entitäten

Das Alter bei der Diagnose ist je nach histologischer Entität in der Literatur unterschiedlich. Die meisten Plattenepithelkarzinome werden mit 50-60 Jahren diagnostiziert (Chang 2014, Anschuetz et al. 2023). Beim Adenokarzinom liegt das Durchschnittalter bei 57,1 Jahren in der Studie von Bhayami et al. (2014) und bei 60 Jahren in der Studie von Patel et al. (2020). Das adenoidzystische Karzinom wird durchschnittlich am häufigsten mit 50 Jahren diagnostiziert (Castelnuovo und Turri-Zanoni 2020). Den höchsten Altersdurchschnitt hat das maligne Melanom mit 65-75 Jahren (Lund 2020, Anschuetz et al. 2023). Das Ästhesioneuroblastom und Sarkom werden am häufigsten in der ersten Hälfte des fünften Lebensjahrzehnts diagnostiziert (Anschuetz et al. 2023, Abdelmeguid 2018, Kauke et al. 2018), während das SNUC zwischen dem 50-60 Lebensjahr am häufigsten auftritt (Abdelmeguid et al. 2019). Auch in dieser Arbeit war das Alter bei der Diagnose bei den unterschiedlichen histologischen in den in der Literatur beschriebenen Bereichen. So hatte auch hier das maligne Melanom das höchste Durchschnittsalter. Das SNUC zählte zu den Entitäten mit dem geringsten Altersdurchschnitt.

5.3.Klassifikation

5.3.1.TNM-Stadium

Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome werden häufig erst in einem späten Stadium diagnostiziert (Myers et al. 2002, Thawani et al. 2023, Khan et al. 2022). In der Studie von Mahalingappa und Khalil (2014) wurden 50% der Patient:innen im T-Stadium 4 und 20% im Stadium T3 diagnostiziert. In der Literaturübersicht von Khademi et al. (2009) konnten Daten von 3.705 Patient:innen aus verschiedenen Studien analysiert werden. 74,7% der Patient:innen wurden im T-Stadium 3 oder 4 diagnostiziert. Dieser Trend konnte auch in der Studie von Betlejewski et. al (2006) gezeigt werden. Hier lag der Anteil an Patient:innen, die im T-Stadium 3 oder 4 diagnostiziert wurden bei 72,3%. In dieser Arbeit wurden 12,33% der Patient:innen im T-Stadium 3 und 47,95% im T-Stadium 4 diagnostiziert, also insgesamt 60,28% im T-Stadium 3 bis 4. Damit wurde der Großteil der Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, allerdings nicht in einem so hohen Anteil, wie in der Literatur beschrieben.

Die Studie von Renau et al. (2023) hat neben dem T-Stadium auch die N- und M-Stadien bei der Diagnose betrachtet und festgestellt, dass 87,5% der Patient:innen ein N-Stadium von 0, 3,2% ein N-Stadium von 1, 7,2% ein N-Stadium von 2 und 2% ein N-Stadium von 3

aufwiesen. Die Verteilung zwischen den M-Stadien 0 und 1 lag bei 95,6% und 4,4%. In der Studie von Peck et al. 2018 hatten 90,6% ein N-Stadium von 0, 3,0% ein N-Stadium von 1, 6,4% ein N-Stadium von 3 und 0% ein N-Stadium von 3. Die Verteilung zwischen den Stadien M0 und M1 lag hier bei 98,7% und 1,3%. In dieser Arbeit wiesen 84,2% ein N-Stadium von 0 auf, 7,5% ein N-Stadium von 1, 8,2% ein N-Stadium von 2 und 0% ein N-Stadium von 3. Das Verhältnis von den M-Stadien 0 und 1 lag bei 96,6% und 4,4%. Damit lässt sich feststellen, dass sich die Verteilungen von N- und M-Stadien stark mit denen aus der Literatur ähneln. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die TNM-Stadien dieser Arbeit größtenteils mit der Literatur übereinstimmen und damit eine gute Vergleichbarkeit gegeben ist. Die TNM-Klassifikation ist entscheidend für die Therapieoptionen und die Prognose der Patient:innen (Turner und Reh 2012).

5.3.2.Grading

Das Grading von Ästhesioneuroblastomen unterscheidet sich von den anderen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen. Sie werden nach dem Grading nach Hyams eingeteilt und daher gesondert betrachtet.

Zunächst wird das Grading aller Entitäten, bis auf die Ästhesioneuroblastome betrachtet. In der Studie von Zocchi et al. (2020) hatten 12,1% der Patient:innen ein Grading von 1, 58,6% ein Grading von 2 und 29,3% ein Grading von 3 oder 4. Torabi et al. (2020) hat bei Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen folgende Häufigkeiten beschrieben: 18,9% G1, 42,4% G2, 24,2% G3-G4 und 14,5% unbekannt. In dieser Arbeit war das häufigste Grading G3 mit 52,54%, danach folgte G2 mit 39,83%, G1 mit 5,94% und G4 mit 1,69%. Der Anteil an G3-Tumoren war in dieser Arbeit höher als in vergleichbaren Studien, was auf eine tendenziell aggressivere Tumorbiologie hindeuten könnte. Ein höheres Grading geht meistens mit einer schnelleren Wachstumsrate und einer höheren Wahrscheinlichkeit für positive Schnittränder einher und nimmt daher Einfluss auf die Prognose (Torabi et al. 2020).

In einer Metaanalyse von Dulgerov et al. (2001) wurden 14% der Ästhesioneuroblastome dem Grading 1 nach Hyams zugeordnet, 48% dem Grading 2, 21% dem Grading 3 und 17% dem Grading 4. In der Metaanalyse von Vuong et al. (2021) sah die Verteilung wie folgt aus: 12,3% G1, 44,3% G2, 29,9% G3 und 13,5% G4. In den beiden genannten Metaanalysen hatten die meisten Patient:innen das Grading 2. Das Grading 3 war am zweithäufigsten vertreten und die anderen Gradings am seltensten. In dieser Arbeit hatten die meisten Patient:innen (40%) das Grading 2 und jeweils 30% hatten das Grading 1 und 3. Das Grading 4 war nicht vorhanden. Damit war das Grading 2, wie auch bei den Metaanalysen, das am häufigsten diagnostizierte. Die restlichen Häufigkeiten unterschieden sich allerdings. Grund dafür ist am ehesten die niedrige Fallzahl von zehn

Patient:innen bei dieser Entität. Auch bei Ästhesioneuroblastomen beeinflusst das Grading die Prognose der Patient:innen. Ein höheres Grading nach Hyams geht mit einer höheren Metastasierungsrate und niedrigeren Überlebensraten einher (Goshtasbi et al. 2019)

5.4.Entwicklung der Inzidenz von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen

In dieser Arbeit konnte seit 2012 keine signifikante Veränderung der Anzahl an neudiagnostizierten Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen festgestellt werden. Die Studie von Turner er al. (2009) zeigte keine Veränderung in der Inzidenz über die Jahre 1973 bis 2006. Sie blieb stetig bei 0,556:100.000 (Turner und Reh 2012). Auch die Studie von Sjöstedt et al. (2018) konnte keinen Unterschied in der Inzidenz zwischen 1987 und 2014 feststellen. Zu der Entwicklung der Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren gibt es unterschiedliche Daten. In der Studie von Gormley et al. (2022) konnte ein Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten festgestellt werden, am meisten beeinflusst durch den Anstieg an oropharyngealen Karzinomen und HPV-assoziierten Karzinomen. Auch in der Arbeit von Guo et al. (2021) konnte ein leichter Anstieg der Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren beobachtet werden. In den Studien von Cohen et al. (2018) und Mazul et al. (2023) konnte hingegen ein Rückgang der Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren beobachtet werden. Lediglich ein Anstieg von HPV-assoziierten Tumoren wurde festgestellt (Cohen et al. 2018, Mazul et al. 2023). In dieser Arbeit konnte ein Anstieg der Anzahl von jährlich neudiagnostizierten Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen von 2008 bis 2012 festgestellt werden. Seitdem ist die Anzahl ungefähr konstant geblieben. Die Entwicklung der Häufigkeit von HPV-assoziierten Tumoren am UKE bleibt unklar und ist Bestandteil weiterer geplanter Untersuchungen.

5.5.Anzahl an Karzinomen

Spezifische Daten zum Auftreten von zweiten Primärtumoren bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen liegen selten vor. In der Registerstudie von Ganti et al. (2018) wurden 2.614 Patient:innen auf das Auftreten von zweiten Primärtumoren untersucht. Die Rate an zweiten Primärtumoren betrug 16,1%. Die höchste Wahrscheinlichkeit für das Auftreten an einer Lokalisation hatten die Lunge und das Mediastinum, sowie der Kopf-Hals-Bereich (Ganti et al. 2018). Bei Kopf-Hals-Tumoren gibt es deutlich mehr Daten zu dem Auftreten von zweiten Primärtumoren. So untersuchte Coca-Pelaz et al. (2019) das Auftreten und die Lokalisation von zweiten Primärtumoren bei Kopf-Hals-Tumoren mit einem Follow-up von 22 Monaten. Die Inzidenz für das Auftreten eines zweiten Primärtumors lag hier bei 13,2%. Die meisten Patient:innen hatten einen zweiten Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich, gefolgt von der Lunge und dem Ösophagus (Coca-Pelaz et al. 2020). In der Studie von Lee et al. (2013), die das Auftreten von zweiten

Primärtumoren bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches analysierte, zeigte sich eine Inzidenz von 10,6% nach einem Follow-up von 2 Jahren. Hier war die häufigste Lokalisation die Lunge, gefolgt vom Kopf-Hals-Bereich und dem Ösophagus. Hierbei ist zu beachten, dass viele Studien, so wie auch die Studie von Lee et. al (2013), Tumore der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen ausschließen. Zudem sind die Daten der Literatur nicht mit den Daten dieser Arbeit vergleichbar, da diese Arbeit nur Anzahl der Karzinome erfasst hat, die schon während der Diagnose bekannt waren. Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten 16,46% in dieser Arbeit einen zweiten Primärtumor. Die häufigste Lokalisation der zweiten Primärtumoren war der Kopf-Hals-Bereich, wie auch in dem systematischen Review von Coca-Pelaz et al. (2019).

5.6.Lokalisation

Die Studie von Khademi et al. (2009) verglich die Primärlokalisation der Tumore von 5.798 Patient:innen. Bei 34% der Patient:innen befand sich der Tumor in der Nasenhaupthöhle, bei 38% im Sinus Maxillaris, bei 25% in den Cellulae ethmoidales, bei 2% im Sinus sphenoidalis und bei unter 1% im Sinus frontalis (Khademi et al. 2009). In der Studie von Turner et al. (2012), die 6.739 Patient:innen in die Analyse eingeschlossen hat, sah die Verteilung wie folgt aus: 43,9% der Tumore befanden sich in den Nasenhaupthöhlen, 35,9% in den Nasennebenhöhlen, 9,5% in den Cellulae ethmoidales, 3,3% im Sinus sphenoidalis, 1,1% im Sinus frontalis und 2,6% in überlappenden Bereichen. In der Studie von Dutta et al. (2015), die 13.295 Patient:innen eingeschlossen hat, war die Nasenhaupthöhle ebenfalls der häufigste Ursprungsort, mit einem Anteil von 45,71%. Danach folgt der Sinus maxillaris mit 33,09%, die Cellulae ethmoidales mit 9%, der Sinus sphenoidalis mit 3,41%, der Sinus frontalis mit 1,22% und Tumore in überlappenden Bereichen mit 2,61%. In dieser Arbeit war die häufigste Primärlokalisation, wie auch in zwei der oben genannten Studien, die Nasenhaupthöhle. Der Anteil war mit 65,2% allerdings höher als in den anderen Studien, dafür war der Anteil an Tumoren des Sinus maxillaris mit 21,5% geringer. Der Anteil der Cellulae ethmoidales schwankt zwischen 9% und 25%. In dieser Arbeit lag der Anteil bei 7%, also im Vergleich niedriger als die in der Literatur beschriebenen Anteile. Der Sinus sphenoidalis und Sinus frontalis sind mit jeweils 3,2%, wie auch bei den anderen Studien, die seltensten Primärlokalisationen.

In der Literatur fehlen Angaben zu genauen Häufigkeiten der Infiltrationsorte. Es wird lediglich beschrieben, dass Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome häufig in das umliegende Weichgewebe, die Orbita, die Dura, das Gehirn, die Fossa pterygopalatina und die Lamina cribrosa infiltrieren (Chu et al. 2012, Zakarneh und Kaschke 2023). In dieser Arbeit wurden die Häufigkeiten der unterschiedlichen Infiltrationsorte analysiert. Die häufigsten Ausbreitungsorte waren die Nasenhaupthöhle (68,99%), der Sinus maxillaris

(38,6%), die Orbita (30,4%), die Cellulae ethmoidales (26,6%) und der Sinus sphenoidalis mit (20,3%). Die Studie von Chu et al. (2012) untersuchte 93 Patient:innen auf Infiltrationsorte. Die Orbita war hier bei 10,6% der Patient:innen betroffen und die Schädelbasis bei 19,4% der Patient:innen. Die Inzidenz der Orbitainfiltration ist abhängig von der Primärlokalisation und kann bei Tumoren der Cellulae ethmoidales bis zu 62-82% betragen, bei Tumoren des Sinus maxillaris 55% und bei Tumoren der Nasenhaupthöhle 46% (Neel et al. 2017). Weitere Vergleiche zu Häufigkeiten der Ausbreitungsorte konnten aufgrund der geringen Datenlage nicht vorgenommen werden. Eine Ausbreitung in umliegende Strukturen geht mit einem höheren Risiko der Verletzung wichtiger Strukturen einher und führt zu einer schlechteren Prognose. Die genaue Kenntnis der häufigsten Ausbreitungsmuster ist wichtig für die Operationsplanung und genaue Exzision des Tumors (Neel et al. 2017).

Insgesamt zeigt die Lokalisation der Tumoren dieser Arbeit ein typisches Muster für Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome, wobei die Nasenhaupthöhle sowohl primär als auch sekundär am häufigsten betroffen war. Die Unterschiede lassen sich durch die geringere Fallzahl dieser Arbeit und durch regionale, institutionelle Faktoren erklären.

5.6.1.T-Stadium bei orbitaler Invasion

Nach der TNM-Klassifikation der Tumore der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle können Tumore mit Orbitainvasion nur das T-Stadium 3 oder 4 haben (Wittekind 2017), wie auch die Patient:innen in dieser Studie. Diese Studie zeigt zudem die Verteilung zwischen T3- und T4-Stadium, die bei 24,44% zu 75,56% liegt. In der Studie von Shin et al. (2021) lag die Verteilung bei Patient:innen mit orbitaler Invasion bei 19,8% mit T3-Stadium zu 80,2% mit T4-Stadium. Damit ist die Verteilung dieser Arbeit vergleichbar mit der Verteilung der Arbeit von Shin et al. (2022). Die orbitale Invasion geht mit einem hohen Risiko einer Enukleation bei der Operation und einem schlechteren Outcome einher. Aus diesem Grund ist die Früherkennung der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome vor Infiltration weiterer wichtiger Strukturen wichtig (Ferrari et al. 2021).

5.7.Symptomatik

5.7.1.Anzahl an Symptomen

Die meisten Patient:innen (39,55%) in dieser Retrospektivanalyse waren monosymptomatisch. 2,99% zeigten keine Symptome, während 32,09% zwei unterschiedliche Symptomqualitäten und 17,16% drei unterschiedliche Symptomqualitäten aufwiesen. Die restlichen Patient:innen (8,21%) hatten mehr als drei Symptome. Bezüglich dieser Thematik finden sich in der Literatur keine dezidierten Angaben, soweit der Autorin dieser Arbeit bekannt (Literaturrecherche mit PubMed, Cochrane, Google Scholar). Die

Mehrheit der Patient:innen war mono- oder bisymptomatisch. Dies unterstreicht die Bedeutung einer gezielten Anamnese bei scheinbar harmlosen Einzelbeschwerden.

5.7.2.Art der Symptome

Symptome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome sind oft unspezifisch und ähneln häufig entzündlichen Erkrankungen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen. Zudem gibt es eine große Bandbreite an Symptomen. Aus diesen Gründen werden Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome häufig erst spät diagnostiziert (Mirghani et al. 2014, Turner und Reh 2012). Die häufigsten Symptome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome sind Nasenatmungsbehinderung, Epistaxis und Rhinorrhoe. Daneben treten Symptome wie Hyposmie, Foetor, Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Augensymptome und Zahnbeschwerden auf (Arens 2016, Llorente et al. 2014, Harvey und Dalgorf 2013). Genaue Häufigkeiten der Symptome wurden in der Studie von Khan et al. (2022) untersucht. Das häufigste Symptom war hier bei einem Patientenkollektiv von 155 die Rhinorrhoe mit 18%, danach folgten Kopfschmerzen (14%), Epistaxis (12%), Sinusitis (12%) und geschwollene Lymphknoten (12%) (Khan et al. 2022). In der Studie von Mahalingappa et al. (2014) wurden bei 30 Patient:innen folgende Symptomhäufigkeiten festgestellt: 50% Nasenatmungsbehinderung, 17% Epistaxis, 17% nasale Masse, 10% septales Ulcus. In dieser Arbeit waren die Häufigsten Symptome Schmerzen (33,6%), Epistaxis (32,1%), Nasenatmungsbehinderung (30,6%), Augensymptomatik (20,1%) und Rhinorrhoe (17,2%). Die Häufigkeiten zwischen den Studien untereinander und dieser Arbeit unterscheiden sich teilweise stark. Das könnte an den geringen Fallzahlen der Arbeiten liegen. Dennoch lässt sich feststellen, dass die Nasenatmungsbehinderung, Rhinorrhoe, Epistaxis und Schmerzen am häufigsten unter den Symptomen vorhanden waren und der typischen Präsentation von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen entsprechen. Dies verdeutlicht, dass unspezifische Symptome in diesem Bereich häufig die Erstmanifestation darstellen.

In der „MakeSenseCampaign“ wird auf die Symptome von Kopf-Hals-Tumoren und deren Früherkennung aufmerksam gemacht. Dabei werden als Symptome für Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle Nasenatmungsbehinderung, Rhinorrhoe und Epistaxis genannt. Schmerzen im Bereich des Tumors oder Gesichtsschmerz werden dabei nicht genannt (Golusinski und Leemans 2020). In dieser Arbeit waren Schmerzen die häufigste Symptomatik. Aus diesem Grund sollte diskutiert werden, ob im Rahmen der Früherkennung Schmerzen als Frühsymptom einen höheren Stellenwert beigemessen werden sollte z.B. als weiteres Warnsymptom in der „MakeSenseCampaign“ oder ähnlichen Früherkennungskampagnen.

5.7.3.T-Stadium bei ophthalmologischen Beschwerden

Daten zum T-Stadium bei ophthalmologischen Beschwerden konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Es wird lediglich beschrieben, dass ophthalmologische Beschwerden auf eine orbitale Invasion hinweisen und damit auch mit einem fortgeschrittenem Tumorstadium zusammenhängen (Vahdani und Rose 2022, Kuan et al. 2024). In dieser Arbeit hatten 4% der Patient:innen mit ophthalmologischen Beschwerden das T-Stadium 1 oder das T-Stadium 2, 3 hatten das T-Stadium 3 (12%), 12 das T-Stadium 4a (48%) und 8 das T-Stadium 4b (32%). Zudem wurde festgestellt, dass die T-Stadien der Patient:innen mit ophthalmologischen Beschwerden signifikant höher sind als die von Patient:innen ohne ophthalmologische Beschwerden ($p<0,001$). Damit passen die Ergebnisse dieser Arbeit zu dem Konsens in der Literatur, dass ophthalmologischen Beschwerden mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium zusammenhängen. Somit sollten diese als Red Flags in der HNO-ärztlichen Untersuchung bei einem Tumorverdacht gelten und stets bildgebend weiter abgeklärt werden.

Bei den Patient:innen mit Orbitainvasion war auffällig, dass nur etwa die Hälfte der Patient:innen über ophthalmologische Beschwerden klagten. Vor allem im Stadium T3 haben nur 20% über ophthalmologische Beschwerden geklagt. Demnach könnte man schließen, dass eine orbitale Invasion nicht immer mit ophthalmologischen Symptomen einhergeht, vor allem im Stadium T3.

5.7.4.Vergleich der Symptome zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen

In dem Vergleich zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen konnten Unterschiede bei den häufigsten Symptomen festgestellt werden. Während die drei häufigsten Symptome bei der ersten Gruppe Epistaxis (42,2%), Nasenatmungsbehinderung (38,6%) und Schmerz (31,3%) waren, waren sie bei der zweiten Gruppe Schmerz (37,3%), Augensymptomatik (25,5%) und Rhinorrhoe (19,6%). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass sich eine Tumormasse in der Nasenhaupthöhle durch die Versperrung des ersten Teils des Luftweges eher bemerkbar macht als eine Tumormasse in den Nasennebenhöhlen, die als Teil des Luftweges auch umgangen werden können. Zudem sind Blutungen der Tumore der Nasenhaupthöhle durch die Nähe zum Nasenausgang wahrscheinlich eher festzustellen. Das häufigere Auftreten der Augensymptomatik bei Nasennebenhöhlenkarzinomen könnte durch die anatomische Nähe der Nasennebenhöhlen zur Orbita zu erklären sein und das Auftreten der Rhinorrhoe durch die Verlegung der Abflusswege. Die Verteilung der Symptome korrelierte mit der anatomischen Tumorlage und unterstreicht damit die Relevanz einer anatomiebezogenen Symptominterpretation für die frühe Lokalisationseinschätzung.

5.7.4.Zeit von Beginn der Symptome bis zur Diagnose

Brent und Michael (2008) haben in ihrer Studie eine durchschnittliche Zeit von sechs Monaten zwischen dem Beginn der Symptome bis zur Diagnose festgestellt. Auch in einer finnischen Studie mit 244 Patient:innen wurde die durchschnittliche Zeit mit sechs Monaten angegeben, mit einer Spannweite von 0 bis 72 Monaten (Koivunen et al. 2012). In zwei Studien aus Nigeria wurden durchschnittliche Zeiten von 8,5 Monaten und 10 Monaten beobachtet (Alabi et al. 2017, Fasunla und Lasis 2007). Diese Zeiten sind allerdings nur bedingt vergleichbar mit den Ergebnissen aus westlichen Ländern aufgrund des erschwerten Zugangs zur Gesundheitsversorgung in diesem Land. Oft werden Patient:innen dort deswegen später diagnostiziert. In dieser Arbeit wurde eine durchschnittliche Zeit von 6,2 Monaten zwischen dem Beginn der Symptome und der Diagnose bestimmt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen der Studien von Brent und Michael (2008), sowie von Koivunen et al. (2012). Kopf-Hals-Tumore haben im Vergleich einen Durchschnitt vom Beginn der Symptome bis zur Diagnose von ca. drei Monaten (Allgar et al. 2019). Insgesamt zeigte sich, dass Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome eine lange durchschnittliche Zeit von Beginn der Symptome bis zur Diagnose haben. Grund dafür könnte die Ähnlichkeit der Symptome mit den Symptomen entzündlicher Nasenhaupt- oder Nebenhöhlenerkrankungen, wie Sinusitiden, sein. Zudem gibt es einen Bereich an luftgefüllten Knochenräumen, der zunächst die Ausbreitung des Tumors ermöglicht ohne Beschwerden zu verursachen (Khan et al. 2022). Die Dauer von mehreren Monaten weist auf eine relevante Verzögerung in der Diagnostik hin und betont die Notwendigkeit unspezifische HNO-Beschwerden frühzeitig onkologisch abzuklären.

5.7.5.Vergleich der Dauer der Symptomatik zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, sowie zwischen Patient:innen mit und ohne Augensymptomatik

Ein Vergleich der Dauer der Symptomatik zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen konnte keine signifikanten Unterschiede zeigen. In der Literatur konnten keine Daten dazu gefunden werden. Trotzdem war die Zeit von dem Beginn der Symptome bis zur Diagnose bei Nasennebenhöhlenkarzinomen ca. zwei Monate kürzer. Ursache dafür könnte die bessere Einsehbarkeit der Nasenhaupthöhle gegenüber der Nasennebenhöhle sein (Strutz und Mann 2010). Zudem könnten Symptome wie Epistaxis und Nasenatmungsbehinderung, die häufiger bei Nasenhaupthöhlenkarzinomen vorkamen, schneller als Warnzeichen für ein malignes Geschehen gewertet werden. Bei Nasennebenhöhlenkarzinomen traten zudem auch ophthalmologische Beschwerden als zweithäufigstes Symptom auf. Diese können erst auftreten, wenn die Orbita schon infiltriert ist, also erst im späteren Krankheitsverlauf.

In dem Vergleich der Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Diagnose bei Patient:innen mit und ohne ophthalmologische Beschwerden konnte ein Unterschied von ca. 3,5 Monaten festgestellt werden. Bei Patient:innen mit ophthalmologischen Beschwerden sind Erstsymptome demnach später diagnostiziert wurden. Es stellt sich die Frage, ob Patient:innen mit orbitaler Invasion zunächst sehr unspezifische Symptome zeigen, die nicht zu einem Malignitätsverdacht führen und erst im späteren Verlauf der Erkrankung diagnostiziert werden, wenn durch die Orbitainvasion des Tumors ophthalmologische Beschwerden auftreten. Die Daten verdeutlichen die Relevanz der frühzeitigen Abklärung unspezifischer Symptome, um die Patient:innen bereits vor einer lokalen Ausbreitung zu diagnostizieren und so die Prognose dieser zu verbessern.

5.7.6.Relevanz für die Klinik

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben unmittelbare klinische Relevanz. Sie zeigen, dass die Mehrheit der Patient:innen monosymptomatisch ist und meist an unspezifischen Beschwerden, wie Schmerzen, Rhinorrhoe, Epistaxis und Nasenatmungsbehinderung, leidet. Die Gefahr einer Fehldeutung in der allgemeinmedizinischen Versorgung ist hoch und geht mit einer diagnostischen Verzögerung einher. Aus diesem Grund ist die frühe HNO-ärztliche Vorstellung bei persistierenden und einseitigen Beschwerden von großer Bedeutung. Besonders ophthalmologische Beschwerden sollten als Red Flag erkannt und bildgebend abgeklärt werden, da sie häufig mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium korrelieren. Die differenzierte Symptomverteilung nach Tumorlokalisation zeigt, dass bestimmte Symptome auf spezifische anatomische Regionen hindeuten können und bereits eine erste Einschätzung der Lokalisation geben können. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse die Notwendigkeit einer erhöhten Wachsamkeit gegenüber HNO-Symptomen, vor allem in der allgemeinmedizinischen Versorgung. Aufklärungskampagnen, wie die „MakeSenseCampaign“ könnten dazu beitragen, die Diagnosestellung zu verkürzen und die Prognose der Patient:innen zu verbessern.

5.8.Ophthalmologische Beschwerden und Orbitainvasion

In der Studie von Vahdani et al. (2021) wurden 448 Patient:innen mit einer Erkrankung der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen untersucht, die sich zunächst mit Augensymptomen bei einem Augenarzt vorgestellt haben. Bei 11% der Patient:innen konnte ein Karzinom der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle festgestellt werden. Damit geht eine Augensymptomatik nicht immer mit einem Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlenkarzinom einher (Vahdani und Rose 2021). Die Studie von Torri-Zanoni et al. (2019) untersuchte 169 Patient:innen mit orbitaler Invasion. Von den 163 Patient:innen hatten 82,8% eine Nasenatmungsbehinderung, 59,95% eine Epistaxis, 27,6% einen Exophthalmus, 23,9% eine Diplopie, 16,5% eine Epiphora und 6,7% eine Sehverschlechterung. Augensymptome

kommen bei Patient:innen mit Orbitainvasion also häufig vor, müssen allerdings nicht das führende Symptom sein (Turri-Zanoni et al. 2019). In dieser Arbeit hatte ca. die Hälfte der Patient:innen mit orbitaler Invasion Augensymptome. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Augensymptome bei Patient:innen mit orbitaler Invasion möglich sind, aber nicht zwingend vorhanden sein müssen. Bei Verdacht auf lokale Ausbreitung sollte daher immer eine bildgebende diagnostische Abklärung erfolgen.

Zudem wurde in dieser Arbeit festgestellt, dass Augensymptome ein Surrogatmarker für eine Orbitainvasion sind. Bei 81,48% der Patient:innen mit Augensymptomen ließ sich eine Orbitainvasion feststellen. Studien zum Vorkommen einer orbitalen Invasion bei Patient:innen mit Augensymptomen sind der Autorin nicht bekannt.

5.9.Diagnose

5.9.1.Malignitätsverdacht

Der Verdacht auf ein Karzinom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle wird meistens bei passender Symptomatik, vor allem bei unilateralen Symptomen, sowie bei Exposition zu Gefahrenstoffen und bei vorhandenen prämalignen Läsionen, gestellt. Nach der Ersteinschätzung folgt zur Bestätigung zunächst eine HNO-ärztliche Untersuchung. Bei einem unklaren Verdacht oder zur Bestätigung kann zusätzlich ein bildgebendes Verfahren genutzt werden. Bei den wenigsten Patient:innen entsteht der Verdacht erst in der Histologie (Jégoux et al. 2013, Zakarneh und Kaschke 2023). Bei welcher spezifischen Diagnostik der Verdacht auf ein Karzinom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen gestellt werden kann, wird in der Literatur nicht spezifisch beschrieben. In dieser Arbeit konnte bei 60,1% der Patient:innen bereits in der HNO-ärztlichen Untersuchung ein Karzinom von einer gutartigen Läsion abgegrenzt werden, bei 25,4% gelang dies in der Bildgebung und bei 14,5% aufgrund der Histologie. Demnach kann vermutet werden, dass durch eine frühzeitige HNO-Vorstellung bei verdächtigen Symptomen bereits viele Patient:innen mit einem Karzinom der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlen identifiziert werden könnten. Durch die frühere Diagnose könnte sich die Prognose der Patient:innen verbessern. Wichtig dabei ist, dass Patient:innen bei diesen seltenen Tumoren an spezifische Zentren verwiesen werden.

5.9.2.Bildgebung des Primarius

Der Großteil der Patient:innen (52,41%) erhielt in dieser Arbeit ein CT, 26,9% erhielten ein MRT und 20,69% eine Kombination aus beidem. Grundsätzlich sind das CT und MRT gleichwertige Optionen in der Bildgebung von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen. Die Entscheidung sollte je nach gewünschter Information über den Tumor erfolgen (Pfister et al. 2020). Möchte man genauere Informationen zur

Knochenerosion und Knorpelbeteiligung erhalten, sollte ein CT erfolgen. Bei Hirnnervensymptomen, Beteiligung der Schädelbasis oder fraglichem Eindringen in die Dura und das Gehirn wird das MRT bevorzugt eingesetzt. Zudem liefert das MRT eine höhere Sensitivität bei Weichteilinfiltration. Eine Kombination aus beiden liefert die meisten Informationen, ist jedoch nicht in jedem Fall zwingend erforderlich. Vor allem die Strahlenbelastung ist hier beim Einsatz vom CT nicht zu vernachlässigen (Pfister et al. 2020, Eggesbø 2012). Am UKE werden zur Therapieplanung vor der OP grundsätzlich immer ein CT und MRT durchgeführt.

5.9.3.Bildgebung beim Staging

Zum Ausschluss von Lungenmetastasen, wird beim Staging von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen ein CT vom Thorax empfohlen (Seith Bhalla et al. 2023). Um Lymphknotenmetastasen auszuschließen, wird eine Sonographie der Halslymphknoten durchgeführt (Reiß 2009). Ein FDG-PET-CT ist grundsätzlich nicht empfohlen, kann bei fortgeschrittenen Tumoren allerdings bei der Lymphknotendiagnostik und Metastasensuche eingesetzt werden (Seith Bhalla et al. 2023). Genauere Empfehlungen zum Staging sind nicht vorhanden. Die häufigsten Metastatsierungsorte der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome sind Knochen, Lunge, Leber und Gehirn. Aus diesem Grund sind Staging-Untersuchungen des Thorax und des Abdomens, wie CT, MRT und Sonographie, sinnvoll (Thawani et al. 2023). In dieser Arbeit erhielten die meisten Patient:innen eine Bildgebung des Halses, des Thorax und des Abdomens. Die Modalitäten unterschieden sich hier zwischen CT, MRT, Röntgen und Sonographie. Wie oben beschrieben gibt es hier keine einheitlichen Empfehlungen. Durch diese Untersuchungen konnten häufige Lokalisationen für Metastasen überprüft werden. Es bedarf an weiteren Untersuchungen, die die unterschiedlichen bildgebenden Verfahren bezüglich Sensitivität vergleichen. Am UKE ist eine Kombination von CT Hals/Thorax/Abdomen und die Sonographie Standard in der Stagingdiagnostik. Der Einsatz des PET-CTs bei neun Patient:innen lässt sich durch den hohen Anteil an fortgeschrittenen Tumoren erklären. Dort kann das PET-CT zur verbesserten Diagnose von Metastasen führen (Pfister et al. 2020). Allerdings ist das PET-CT kein Standardverfahren und kommt am UKE nur in Ausnahmefällen und bei speziellen Fragestellungen zum Einsatz. Von den neun Patient:innen mit PET-CT erhielten drei ihre Diagnose im Ausland, wo andere Standards bezüglich des Stagingverfahrens gelten. Das PET-CT findet zunehmend Verwendung beim Staging von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen und wird in Zukunft vermutlich aufgrund der besseren Sensitivität und Spezifität eine größere Rolle spielen (Akay et al. 2023, Pfister et al. 2020).

5.10.Therapie

5.10.1.Primärtherapie

Die Operation ist in der Behandlung von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen immer noch der Goldstandard. Bei kleinen Tumoren reicht eine Operation meist aus und erzielt bei negativen Schnitträndern oft eine gute Prognose (Zakarneh und Kaschke 2023). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag bei negativen Schnitträndern in der Studie von Jafari et al. (2019) bei 64%, wohingegen sie bei positiven Schnitträndern bei 47,2% lag. Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren zeigen multimodale Ansätze mit neoadjuvanten oder adjuvanten Ansätzen bessere Ergebnisse (Pfister et al. 2020). Eine Radiotherapie allein ist einer Operation mit anschließender Adjuvanz unterlegen (Bossi et al. 2015). Die Radiochemotherapie zeigt zudem bessere Ergebnisse als eine Chemo- oder Radiotherapie allein und wird vor allem bei inoperablen Tumoren eingesetzt. Sie muss allerdings in Hinblick auf die Nebenwirkungen gegenüber einer alleinigen Radiotherapie abgewogen werden (Pfister et al. 2020). Die retrospektive Studie von Robin et al. (2017) nutzte die Daten von 11.160 Patient:innen mit Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen aus der National Cancer Data Base und verglich unterschiedliche Therapieoptionen von 3331 Patient:innen mit einem Plattenepithelkarzinom miteinander. 54,9% der Patient:innen wurden zunächst operiert, davon erhielten im Anschluss 61,1% eine adjuvante Therapie. 23,5% der Patient:innen erhielten eine alleinige Radiotherapie, 3,7% eine alleinige Chemotherapie, 14,0% eine Radiochemotherapie und 3,9% eine neoadjuvante Therapie. Palliative Patient:innen wurden in der Studie ausgeschlossen (Robin et al. 2017). In dieser Arbeit wurden die meisten Patient:innen (82,58%) zunächst operiert. Bei 43,7% der operierten Patient:innen wurde eine Adjuvanz angewendet. Diese Verteilung steht im Konsens mit den allgemeinen Empfehlungen der NCCN zunächst eine Operation durchzuführen und bei weiter fortgeschrittenen Tumoren, die in dieser Studie auch den größten Teil ausgemacht haben, eine Adjuvanz einzusetzen (Pfister et al. 2020). Man kann bei dem hohen Anteil an weiter fortgeschrittenen Tumoren allerdings auch diskutieren, warum nicht mehr Patient:innen eine Adjuvanz erhielten, wie auch in der Studie von Robin et al. (2017). Angesichts der hohen T-Stadien wäre eine höhere Rate an adjuvanter Therapie zu erwarten gewesen. Mögliche Erklärungen liegen in individuellen Kontraindikationen, dokumentationsbedingten Auslassungen oder einem hohen Komorbiditätsrisiko. Zudem erhielten 3,87% der Patient:innen dieser Arbeit eine alleinige Radiotherapie. Die restlichen 21 Patient:innen (13,55%) erhielten eine palliative Therapie, davon erhielten zwei eine Chemotherapie, neun eine Radiochemotherapie und zehn Best Supportive Care. Diese Patient:innen hatten am ehesten inoperable Tumore, die bei dem Anteil an fortgeschrittenen Tumoren in dieser Arbeit häufiger vorkommen.

Die Wahl zwischen einem offenen oder endoskopischen OP-Zugang ist abhängig von der Tumorgröße. Bei kleinen, gut einsehbaren Tumoren wird eher ein endoskopischer Zugang gewählt, während bei größeren, unübersichtlichen Tumoren eher ein offener OP-Zugang gewählt wird, um eine größere Chance für die komplette Entfernung des Tumors zu gewährleisten (Lund et al. 2016). So wurde auch bei diesem Patient:innenkollektiv mit dem größten Teil an fortgeschrittenen Tumoren häufiger der offene OP-Zugang gewählt (70,2%), als der endoskopische (29,8%). Seit 2008 ist der Anteil an endoskopischen Operationen am UKE stetig gestiegen. So lag er im Jahr 2021 bei 46,15%.

Bei 43,8% der Patient:innen wurde zudem eine Neck-Dissection durchgeführt. Unter den Patient:innen sind Tumorstadien von N0 bis N2 vorhanden. Die meisten hatten ein Stadium von N0. In der Literatur ist man sich uneinig über den Einfluss einer elektiven Neck-Dissection bei klinischem N0-Status auf die Prognose der Patient:innen. In der Studie von Galloni et al. (2021) wurde diese Frage mittels einer Metanalyse evaluiert. Von 1.178 Patient:innen mit N0-Stadium erhielten 34,6% eine elektive Neck-Dissection und 65,4% erhielten keine und wurden überwacht. In der Gruppe, die überwacht wurde, konnte man im Verlauf eine höhere Rate an Lymphknotenmetastasen feststellen. Demnach ist eine elektive Neck-Dissection einer Überwachung überlegen (Galloni et al. 2021). Trotzdem wird in den NCCN-Guidelines keine allgemeine Empfehlung für eine Neck-Dissection bei einem N-Stadium von 0 gegeben, da die Datenlage immer noch unsicher ist und die Neck-Dissection auch Risiken mit sich bringt. Es ist meistens eine Einzelfallentscheidung, je nach Alter der Patient:innen, dem Tumorgeschehen und dem Allgemeinzustand. Bei einem N-Stadium von ≥1 ist eine Neck-Dissection hingegen empfohlen (Pfister et al. 2020). Über das Ausmaß der Neck-Dissection und welche Lymphknotenlevel entfernt werden sollen, besteht noch Uneinigkeit (Bullock et al. 2019).

5.10.2.Therapieerfolg

Der Therapieerfolg hängt maßgeblich von dem R-Status nach der Operation ab. Das Vorhandensein von negativen Schnitträndern beeinflusst die Prognose der Patient:innen. Bei fortgeschrittenen Tumoren ist die Rate an positiven Schnitträndern häufig höher, weswegen dann eine Nachresektion in Frage kommt. Die Rate an positiven Schnitträndern nach einer Operation liegt in der Studie von Jafar et al. (2019) mit einer Fallzahl von 7808 Patient:innen bei 22%. In der Studie von Torabi et al. (2020) war die Rate an positiven Schnitträndern bei einer Fallzahl von 2698 bei 27,2%. In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit positiven Schnitträndern ein kürzeres Überleben zeigen als Patient:innen mit negativen Schnitträndern. Bei 36% der Patient:innen in dieser Arbeit, erfolgte aufgrund von positiven Schnitträndern eine Nachresektion. Das Tumorstadium gilt als Risikofaktor für positive Schnittränder (Jafari et al. 2019, Nakamaru et al. 2021).

Zudem wurde in dieser Arbeit die Remission nach der Primärtherapie analysiert. 73,6% der Patient:innen, die operiert wurden, waren nach der Therapie zunächst in Remission, 26,4% wiesen ein Residuum auf. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass sich Patient:innen mit niedrigem T-Stadium häufiger in Remission befanden als Patient:innen mit höheren T-Stadien.

5.11.Lokalrezidive

Rezidive werden in der Literatur aufgeteilt in lokale, regionale und ferne Rezidive. In der Studie von Mirghani et al. (2014) wurden die Raten an Lokalrezidiven zwischen acht Studien verglichen. Dabei ergab sich eine Spanne der Lokalrezidivraten von 26% bis 49% (Mirghani et al. 2014). In dieser Arbeit liegt die Rate an Lokalrezidiven bei 39%, korrelierend mit den Ergebnissen von Mirghani et al. (2014). Bei Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen treten Lokalrezidive häufig auf und sind die häufigste Ursache für Rezidive. Das Auftreten eines Lokalrezidivs verschlechtert das Outcome der Patient:innen. Aus diesem Grund ist die Nachkontrolle und das schnelle Erkennen und Behandeln essentiell für das Überleben der Patient:innen (Mirghani et al. 2014, Zocchi et al. 2020).

5.11.1.Zeit bis zur Diagnose des Lokalrezidivs

Die Zeit von der Diagnose bis zum Auftreten eines Rezidivs schwankt in der Literatur zwischen zehn und 20 Monaten (Tzelnick et al. 2022, Anschuetz et al. 2023, Zocchi et al. 2020). Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten drei Jahre auf. Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome werden üblicherweise fünf Jahre nachkontrolliert, wie auch am UKE (Tzelnick et al. 2022). Die ersten zwei Jahre erfolgt die Nachkontrolle alle drei Monate und die darauffolgenden drei Jahre alle sechs Monate. Allerdings treten Rezidive auch nach 5 Jahren auf, aber mit deutlich geringerer Häufigkeit (Kim et al. 2019). Die durchschnittliche Zeit von der Diagnose bis zum Auftreten des Lokalrezidivs lag in dieser Arbeit bei 25 Monaten. Dieses Ergebnis ist höher als bei den oben genannten Studien. Acht der Patient:innen wurden auch nach fünf Jahren mit einem Lokalrezidiv diagnostiziert. Damit zeigt diese Arbeit, dass eine übliche Fünf-Jahres-Nachsorge für bestimmte Patient:innengruppen nicht ausreicht und ausgeweitet werden sollte. Eine Ausweitung könnte vor allem bei Patient:innen mit höherem Tumorstadium in Erwägung gezogen werden.

5.11.2.Behandlung der Lokalrezidive

Je nach Ausmaß des Lokalrezidivs ist die Therapie der Wahl die vollständige Entfernung des Tumors. Zudem sollte bei Lokalrezidiven auch der Einsatz einer adjuvanten Radiotherapie in Erwägung gezogen werden. Ist eine Operation nicht mehr möglich, wird

eine Bestrahlung oder eine Radiochemotherapie empfohlen (Pfister et al. 2020). In der Studie von Zocchi et al. (2020) wurden 62% der kurativen Lokalrezidive operiert, 7,6% erhielten eine Radiotherapie und 30,4% eine multimodale Behandlung. In dieser Arbeit wurden 67,24% der Patient:innen mit Lokalrezidiv anschließend kurativ behandelt, 32,76% palliativ. Von den kurativ behandelten Patient:innen wurden 61,54% operiert. 28,2% der Patient:innen wurden operiert und erhielten anschließend eine Radiotherapie. 10,26% der Patient:innen erhielten eine alleinige Radiotherapie. Damit stimmen die Ergebnisse ungefähr mit den Ergebnissen von Zocchi et al. (2020) überein, sowie mit den allgemeinen Therapieempfehlungen (Pfister et al. 2020). Diese Arbeit verdeutlicht, dass eine kurative Therapie bei Vorkommen eines Lokalrezidivs möglich ist, sofern der Allgemeinzustand und die Ausbreitung des Tumors dies zulassen.

5.12.Fernmetastasen

In dieser Arbeit wurden im Verlauf der Behandlung bei 21% der Patient:innen Fernmetastasen festgestellt, was dem oberen Ende der Literaturergebnisse entspricht. Die Rate an Fernmetastasen bewegt sich in der Literatur zwischen 10% und 22% (Myers et al. 2002, Snyers et al. 2009, Mirghani et al. 2014, Valero et al. 2021). Die Metaanalyse von Khademi et al. (2009) ergab, dass Fernmetastasen ca. 8-20% aller Rezidive ausmachen. Damit ließ sich in dieser Arbeit eine vergleichsweise hohe Rate an Fernmetastasen feststellen.

5.12.1.Zeit von der Erstdiagnose bis zur Diagnose der Fernmetastase

In der Studie von Valero et al. (2021) betrug der Durchschnitt der Zeit von der Erstdiagnose bis zur Diagnose der Fernmetastasen 10,5 Monate. In der Studie von Liu et al. (2023) lag er bei 12 Monaten und in dieser Arbeit lag er lag bei 33,6 Monaten. Dabei lag das Minimum bei 0 Monaten und das Maximum bei 199 Monaten. Andere Studien verglichen die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs, ohne zwischen lokalen, regionalen und fernen Metastasen zu unterscheiden. Wie oben bereits erwähnt, befindet sich hier der Durchschnitt bei 10 bis 20 Monaten. Damit ist der Durchschnitt für Fernmetastasen in dieser Arbeit deutlich höher als der für alle Rezidive insgesamt, die in der Literatur vorbeschrieben sind. Auch hier wurden viele Patient:innen nach fünf Jahren Kontrollzeitraum diagnostiziert. Die Ergebnisse legen nahe, dass Fernmetastasierungen auch noch nach Abschluss des Nachsorgezeitraums auftreten können. Eine risikoadaptierte Ausweitung der Nachsorgezeit über fünf Jahre hinaus erscheint daher sinnvoll und sollte prospektiv evaluiert werden.

5.12.2.Lokalisation der Metastasen

Die Studie von Valero et al. (2021) untersuchte 473 Patient:innen mit Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen, sowie Schädel-Basis-Karzinomen. Bei 104 der

Patient:innen wurde eine Fernmetastase im Verlauf diagnostiziert. Die häufigsten Lokalisationen der Metastasen waren die Lunge (39,4%), das Gehirn (24,0%), der Knochen (15,4%) und die Leber (11,5%) (Valero et al. 2021). Auch in anderen Studien waren diese vier Lokalisationen am häufigsten (Amit et al. 2018, Lund 2001). In der Studie von Liu et al. (2023), die 897 Patient:innen eingeschlossen hat, sah die Verteilung folgendermaßen aus: 13,7% Lunge, 7,2% Knochen, 3,1% Leber, 2,8% Haut oder Weichteilgewebe, 2,6% Lymphknoten oder Organe des Bauchraumes, 1,8% Gehirn oder Meningen und 0,4% Brust. In dieser Arbeit war die häufigste Lokalisation die Lunge (61,9%), danach folgten das Gehirn (42,86%), die Leber (23,81%) und die Knochen (19,05%). Damit ähnelt die Verteilung der Verteilung von Valero et al. (2021) und entspricht weitgehend den Literaturergebnissen.

5.13.Limitationen und Stärken

5.13.1.Limitationen

Diese Arbeit ist eine retrospektive, unizentrische Analyse und weist daher typische Einschränkungen auf. Eine zentrale Limitierung stellt die retrospektive Datenerhebung auf Basis von elektronischen Krankenakten und der in ihnen enthaltenen Dokumentationen dar. Diese können unvollständig oder fehlerhaft sein und konnten nicht bei allen Patient:innen in gleichem Ausmaß erhoben werden. Vor allem bei Angaben zur Symptomdauer und zur Art der Symptome kann es zu einem Recall Bias kommen, da sie teilweise aus der Erinnerung der Patient:innen stammen.

Außerdem liegt ein Selektionsbias vor, da ausschließlich Patient:innen des UKEs eingeschlossen wurden. Dies kann zur Überrepräsentation fortgeschrittener und komplexer Tumorerkrankungen führen und die Vergleichbarkeit mit peripheren Einrichtungen einschränken.

Eine methodische Einschränkung besteht durch die fehlende Randomisierung und die fehlende Kontrollgruppe. Aus diesem Grund kann keine Kausalität belegt werden, sondern lediglich Korrelationen aufgezeigt werden, die in weiteren prospektiven Studien untersucht werden müssen.

Durch die lange Zeitspanne (2008-2021) der Erstdiagnosen kommt es zu unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten, die zu verzerrten Ergebnissen führen können, vor allem wenn es um Rezidive und den Therapieerfolg geht. Die Veränderung von diagnostischen und therapeutischen Standards im Verlauf führt zur eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome sind eine seltene Entität, trotzdem ist die Stichprobengröße von 158 Patient:innen im Vergleich zum Vorkommen limitiert, wodurch auch hier eine eingeschränkte Übertragbarkeit besteht.

5.13.2.Stärken

Trotz der genannten Limitationen bietet die vorliegende Arbeit mehrere Stärken. Diese Arbeit trägt zum besseren Verständnis der Symptome, Diagnostik und Therapie von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen bei. Bisher gibt es nur wenige Daten, vor allem im deutschsprachigen Raum, da Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle eine seltene Entität darstellen. Bei dieser geringen Datenlage sind vor allem retrospektive Analysen von Bedeutung, da dort auf bereits vorhandene Daten zurückgegriffen werden kann und somit möglichst viele dieser Daten verwendet werden können.

Besonders hervorzuheben ist die detaillierte Analyse der klinischen Symptomatik bei Erstdiagnose. In der internationalen Literatur existieren bislang nur wenige Arbeiten, die auf die Symptomdauer und die Art der Symptomatik eingehen. Es wurden in der Auswertung der Symptomatik zudem Korrelationsanalysen zur genaueren Einschätzung der Bedeutung der ophthalmologischen Symptomatik vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Arbeit ermöglichen die klinische Einordnung von Warnsymptomen und liefern Impulse für Früherkennungskampagnen. Die schnelle Erkennung der Tumore könnte in Zukunft zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten und des Patient:innenoutcomes führen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, viele unterschiedliche Parameter zu untersuchen, um Hypothesen für weitere prospektive Arbeiten zu liefern. Diese Arbeit hat die vorhandenen Daten umfassend ausgewertet und einen großen Datensatz generiert, der eine Grundlage für weitere prospektive Studien darstellt. Diese werden beispielsweise schon im Rahmen des Eurocan-Networks genutzt. Das Eurocan-Network versucht Expertenzentren für seltene Tumore in Europa zu vernetzten, sodass möglichst viele Daten gesammelt werden können. Das Ziel von Eurocan ist es mit Hilfe dieser das Wissen über diese Tumore zu erweitern und dadurch die Früherkennung, die Therapie und das Outcome für die Patient:innen zu verbessern (Blay 2024).

Die Daten liefern auf Basis realer Versorgungssituationen neue Erkenntnisse über Symptomatik, Diagnostik und Verlauf von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen, damit ist die Übertragbarkeit auf die klinische Praxis gegeben. Darüber hinaus ermöglicht die relativ große Fallzahl von 158 Patient:innen und die Kombination aus quantitativen und qualitativen Analysen eine praxisnahe Darstellung. Vor allem die Erkenntnis über die mögliche Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraums bei Risikopatient:innen kann eine direkte Folge für die klinische Praxis haben.

5.14.Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war es, die Symptomatik, Diagnostik, Therapie und den Verlauf von Patient:innen mit Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlenkarzinom am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf über einen Zeitraum von 2008-2021 systematisch zu erfassen. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Dauer der Symptomatik bis zur Diagnose und der Art der Symptomatik.

Die Ergebnisse zeigen, dass die überwiegende Mehrzahl erst in einem fortgeschrittenem Tumorstadium (T3/T4) diagnostiziert wurde. Zu diesem Zeitpunkt lag häufig bereits eine Infiltration relevanter naheliegender Strukturen, sowie Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen. Auch Zweittumore, vor allem im HNO-Bereich, traten vermehrt auf. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen erstem Symptom und der Diagnosestellung lag bei über sechs Monaten. Dabei geht eine späte Diagnosestellung mit einer Verschlechterung der Prognose einher. Dies verdeutlicht die Relevanz der Verbesserung der Früherkennung.

Besonders die variablen und unspezifischen Symptomatiken erschweren die Früherkennung. In dieser Arbeit waren die häufigsten Symptome: Schmerzen, Epistaxis, Nasenatmungsbehinderung, Augensymptomatik und Rhinorrhoe. Diese Symptome können auch bei harmlosen Erkrankungen, wie der Rhinosinusitis, auftreten und so zur Verzögerung bei der Diagnosestellung führen. Patient:innen, die bereits eine Augensymptomatik aufwiesen, hatten häufiger auch eine orbitale Invasion und damit ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Damit ist die Augensymptomatik ein Spätwarnzeichen für einen Tumor. Bei länger bestehenden oder einseitigen Beschwerden sollte immer eine HNO-ärztliche Vorstellung erfolgen und bei zusätzlich bestehenden ophthalmologischen Beschwerden eine bildgebende Abklärung. Es sollte weiterhin diskutiert werden weitere Symptome, wie Schmerzen, in Früherkennungskampagnen zu integrieren und ein größeres Bewusstsein für diese Erkrankung im allgemeinmedizinischen Bereich zu erreichen. Zukünftig sind prospektive, multizentrische Studien erforderlich, um risikoadaptierte Screeningempfehlungen zu entwickeln.

Ein weiteres Augenmerk liegt auf dem Nachbeobachtungszeitraum. Bei hohen Rezidiv- und Fernmetastasierungsraten und dem Auftreten auch nach fünf Jahren in dieser Arbeit, ist die Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraums für Risikopatient:innen zu diskutieren. Dies könnte die Prognose dieser deutlichverbessern.

Diese Arbeit liefert mit ihrer Darstellung der klinischen Präsentation, der Diagnostik, der Therapie und des Verlaufs von Tumoren der Nasenahupt- und Nasennebenhöhle einen relevanten Beitrag zur Literatur. Besonders im Bereich der Symptomzuordnung und Früherkennung, der bislang wenig systematisch untersucht wurde, obwohl eine frühe

Tumorerkennung entscheidend für eine verbesserte Prognose sein könnte. zeigt sie neue Erkenntnisse auf.

6.Abstract

Hintergrund: Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome gehören zu den seltenen malignen Erkrankungen. Die Datenlage zu diesen Tumoren ist sehr unsicher. Die Frühsymptome sind oftmals unspezifisch, sodass sie häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Trotz hoher Variabilität der Tumorentität werden Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome aufgrund der schlechten Datenlage oft wie Kopf-Hals-Tumore behandelt.

Fragestellung: Ziel dieser Arbeit war es die epidemiologischen, histopathologischen und symptomatischen Merkmale sowie die Diagnostik, die Therapie und den Verlauf von Patient:innen mit Nasenhaupt- oder Nebenhöhlenkarzinom am Universitätsklinikum-Eppendorf zu erfassen. Ein besonderer Fokus lag auf der Dauer der Symptomatik bis zur Diagnosestellung und der Art der Symptomatik, um daraus Kenntnisse für die Früherkennung zu generieren.

Methoden: Es wurden die Daten von 158 Patient:innen mit Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinom, die sich in den Jahren 2008-2021 am UKE in der Abteilung der HNO vorgestellt haben, ausgewertet. Für die Datenrecherche wurden die elektronischen Patientenakten nach spezifischen Variablen durchsucht. Danach erfolgte die statistische Aufarbeitung inklusive Korrelationsanalysen.

Ergebnisse: 55,7% der Patient:innen waren männlich und 44,3% weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 59 Jahre. Die häufigste Entität bildeten die Plattenepithelkarzinome mit einem Anteil von 56,33%, gefolgt vom Malignen Melanom (8,23%) und dem Ästhesioneuroblastom (6,96%). 60,28% wurden in einem fortgeschrittenem Tumorstadium (T3-T4) diagnostiziert. Dabei betrug die durchschnittliche Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnose 6,22 Monate. Die meisten Patient:innen stellten sich mit den Symptomen Schmerz (33,6%), Epistaxis (32,1%) und Nasenatmungsbehinderung (30,6%). Lag eine Augensymptomatik vor, war eine Orbitainvasion und ein höheres T-Stadium zu erwarten. 16,5% hatten zum Diagnosezeitpunkt bereits mehr als ein Karzinom. Die Inzidenz am UKE stieg von 2008-2012, stagnierte danach aber bis 2021. Die meisten Patient:innen (82,58%) erhielten primär eine operative Therapie des Karzinoms. 44,1% erhielten zusätzlich eine Adjuvanz. Je höher das Tumorstadium, desto geringer der Anteil der Patient:innen, die in Remission waren. 39% hatten im Verlauf ein Lokalrezidiv und 21,4% Fernmetastasen.

Schlussfolgerung: Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome zeigen erst in einem späten Stadium Symptome und die Dauer vom Beginn der Erstsymptomatik bis zur Diagnose ist vergleichsweise lang. Die Symptome sind oft unspezifisch, was zu einer

Verzögerung der Diagnosestellung und damit auch zur Verschlechterung der Prognose der Patient:innen führt. Die systematische Analyse der initialen Symptomatik liefert neue Erkenntnisse für die Verbesserung der Früherkennung, die in weiteren Studien untersucht werden sollte.

Englisch:

Abstract

Background: Carcinomas of the nasal cavity and paranasal sinuses are rare malignant diseases. The data regarding these tumors is highly limited and uncertain. Early symptoms are often nonspecific, which frequently leads to delay in diagnosis. Despite the wide variability in tumor entities, nasal and paranasal sinus carcinomas are often treated similarly to head and neck tumors due to the lack of robust data.

Objective: The aim of this study was to analyze the epidemiological, histopathological, and symptomatic characteristics, as well as the diagnostics, therapy, and clinical course of patients with nasal or paranasal sinus carcinomas treated at the Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE). The study specifically focused on the duration of symptoms before diagnosis and the type of initial symptoms, in order to derive insights for early detection.

Methods: A retrospective analysis from 158 patients with nasal and paranasal sinus carcinoma who presented to the Department of Otorhinolaryngology at UKE between 2008 and 2021 was conducted. Electronic medical records were searched for specific variables and statistical analysis including correlation analyses were executed.

Results: 55.7% of the patients were male and 44.3% female. The average age was 59 years. The most common tumor entity was squamous cell carcinoma, accounting for 56.33%, followed by malignant melanoma (8.23%) and esthesioneuroblastoma (6.96%). 60.28% were diagnosed at an advanced tumor stage (T3-T4). The average duration from symptom onset to diagnosis was 6.22 months. The most common symptoms at presentation were pain (33.6%), epistaxis (32.1%) and nasal obstruction (30.6%). The presence of ophthalmological symptoms was associated with orbital invasion and advanced tumor stage. At the time of diagnosis, 16.5% of patients already had more than one carcinoma. The incidence at UKE increased from 2008–2012 but remained constant until 2021. Most patients (82.58%) initially underwent surgical treatment. Additionally, 44.1% received adjuvant therapy. The higher the tumor stage, the lower the remissionrate. During the clinical course, 39% experienced a local recurrence, and 21.4% developed distant metastases.

Conclusion: Nasal and paranasal sinus carcinomas typically present at advanced stage and the time from onset of initial symptoms to diagnosis is comparatively long. Symptoms are often nonspecific, which leads to delayed diagnosis and thus worsens the patients' prognosis. This systematic analysis of initial symptoms provides new insights into improving early detection, which should be further investigated in future prospective studies.

7.Literaturverzeichnis

Abdelmeguid AS, Bell D, Hanna EY (2019) Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. Curr Oncol Rep, 21, 26.

Abdelmeguid AS (2018) Olfactory Neuroblastoma. Curr Oncol Rep, 20, 7.

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

Abu-Ghanem S, Horowitz G, Abergel A, Yehuda M, Gutfeld O, Carmel NN, Fliss DM (2015) Elective neck irradiation versus observation in squamous cell carcinoma of the maxillary sinus with N0 neck: A meta-analysis and review of the literature. Head Neck, 37, 1823-8.

Akay S, Pollard JH, Saad Eddin A, Alatoum A, Kandemirli S, Gholamrezanezhad A, Menda Y, Graham MM, Shariftabrizi A (2023) PET/CT Imaging in Treatment Planning and Surveillance of Sinonasal Neoplasms. Cancers (Basel), 15.

Alabi BS, Afolabi OA, Omokanye HK, Dunmade AD, Ayodele SO (2017) Clinical Presentation and Outcome of Sinonasal Tumors in a Nigerian Tertiary Hospital - 6-year Review. Niger Med J, 58, 92-95.

Allgar VL, Oliver SE, Chen H, Oviasu O, Johnson MJ, Macleod U (2019) Time intervals from first symptom to diagnosis for head and neck cancers: An analysis of linked patient reports and medical records from the UK. Cancer Epidemiol, 59, 37-45.

Alonso-Sardón M, Chamorro AJ, Hernández-García I, Iglesias-de-Sena H, Martín-Rodero H, Herrera C, Marcos M, Mirón-Canelo JA (2015) Association between Occupational Exposure to Wood Dust and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One,* 10, e0133024.

Amendola BE, Eisert D, Hazra TA, King ER (1981) Carcinoma of the maxillary antrum: surgery of radiation therapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys*,* 7, 743-6.

American Cancer Society (2022) Survival rates for nasal cavity and paranasal sinus cancer, Atlanta, USA [Online im Internet] URL: https://www.cancer.org/cancer/types/nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html [Stand 16.05.2025, 10:00].

Amit M, Tam S, Abdelmeguid AS, Kupferman ME, Su SY, Raza SM, DeMonte F, Hanna EY (2018) Patterns of Treatment Failure in Patients with Sinonasal Mucosal Melanoma. Ann Surg Oncol, 25, 1723-1729.

Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med, 363, 24-35.

Anschuetz L, Hohenberger R, Kaecker C, Elicin O, Giger R, Caversaccio M (2023) Sinonasal malignancies: histopathological entities, regional involvement and long-term outcome. *J Otolaryngol Head Neck Surg,* 52, 36.

Arens C (2016) Sinunasal Tumors. Laryngorhinootologie, 95, 270-89; quiz 290-1.

Beegle RD, Murray JV Jr, Sandhu SJS (2023) Normal and Variant Sinonasal Anatomy. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 35, 345-357.

Betlejewski S, Bilewicz R, Stankiewicz C, Skorek A, Gierek T, Wardas P, Gołąbek W, Szymański M, Gryczyński M, Szmeja Z, Szyfter W, Osuch-Wójcikiewicz E, Korolkowa O, Jurkiewicz D, Kenig D, Pośpiech L, Preś K, Namysłowski (2006) Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses in the years 1992-2001. Otolaryngol Pol, 60, 729-36.

Bhayani MK, Yilmaz T, Sweeney A, Calzada G, Roberts DB, Levine NB, DeMonte F, Hanna EY, Kupferman ME (2014) Sinonasal adenocarcinoma: a 16-year experience at a single institution. Head Neck*,* 36, 1490-6.

Binazzi A, Ferrante P, Marinaccio A (2015) Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 15, 49.

Blay PJY (2024) *About* EURACAN. Lyon, France [Online im Internet] URL: https://euracan.eu/who-we-are/about-euracan/ [Stand 12.12.2014, 16:00].

Bossi P, Farina D, Gatta G, Lombardi D, Nicolai P, Orlandi E (2016) Paranasal sinus cancer. Crit Rev Oncol Hematol, 98, 45-61.

Bossi P, Saba NF, Vermorken JB, Strojan P, Pala L, de Bree R, Rodrigo JP, Lopez F, Hanna EY, Haigentz M, Takes RP, Slootweg PJ, Silver CE, Rinaldo A, Ferlito A (2015) The role of systemic therapy in the management of sinonasal cancer: A critical review. Cancer Treat Rev, 41, 836-43.

Brent A, Michael G (2008) Scott-Brown's Otolaryngology, Head and Neck Surgery. 7th edn., 36.

Brown JS, Shaw RJ (2010) Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol,* 11, 1001-8.

Bullock MJ, Beitler JJ, Carlson DL, Fonseca I, Hunt JL, Katabi N, Sloan P, Taylor SM, Williams MD, Thompson LDR (2019) Data Set for the Reporting of Nodal Excisions and Neck Dissection Specimens for Head and Neck Tumors: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration on Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med,* 143, 452-462.

Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D (2019) Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet,* 394, 1915-1928.

Castelnuovo P, Turri-Zanoni M. (2020) Adenoid Cystic Carcinoma. *Adv Otorhinolaryngol,* 84, 197-209.

Castelnuovo P, Battaglia P, Turri-Zanoni M, Tomei G, Locatelli D, Bignami M, Villaret AB, Nicolai P (2013) Endoscopic Endonasal Approaches for Malignant Tumours Involving the Skull Base. *Current Otorhinolaryngology Reports,* 1, 197-205.

Chang CC (2014) *Diseases of the Sinuses A Comprehensive Textbook of Diagnosis and Treatment*, Springer New York.

Chang Sing Pang KJW, Mur T, Collins L, Rao SR, Faden DL (2020) Human Papillomavirus in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel),* 13.

Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekruse S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML (2011) Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol,* 29, 4294-301.

Chowdhury N, Alvi S, Kimura K, Tawfik O, Manna P, Beahm D, Robinson A, Kerley S, Hoover L (2017) Outcomes of HPV-related nasal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope,* 127, 1600-1603.

Chu Y, Liu HG, Yu ZK (2012) Patterns and incidence of sinonasal malignancy with orbital invasion. *Chin Med J (Engl),* 125, 1638-42.

Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Suárez C, Nixon IJ, Mäkitie A, Sanabria A, Quer M, Strojan P, Bradford CR, Kowalski LP, Shaha AR, de Bree R, Hartl DM, Rinaldo A, Takes RP, Ferlito A (2020) The risk of second primary tumors in head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck,* 42, 456-466.

Cohen N, Fedewa S, Chen AY (2018) Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am,* 30, 381-395.

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

Crawford KL, Jafari A, Qualliotine JR, Stuart E, DeConde AS, Califano JA, Orosco RK (2020) Elective neck dissection for T3/T4 cN0 sinonasal squamous cell carcinoma. *Head Neck,* 42, 3655-3662.

D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison (2007). Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med,* 356, 1944-56.

Das S, Kirsch CF (2005) Imaging of lumps and bumps in the nose: a review of sinonasal tumours. *Cancer Imaging,* 5, 167-77.

Doescher J, Ott S , Kövi J, Steinacker J, Hoffmann TK, Sommer F (2021) Diagnostik und Therapie maligner Nasentumoren, *Best Practice Onkologie*, Springer Science and Business Media LLC, 16(10), 452–458.

Douglas CM, Ingarfield K, McMahon AD, Savage SA, Conway DI, MacKenzie K. Presenting symptoms and long-term survival in head and neck cancer (2018) Presenting symptoms and long-term survival in head and neck cancer. *Clin Otolaryngol,* 43, 795-804.

Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, 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.

Dutta R, Dubal PM, Svider PF, Liu JK, Baredes S, Eloy JA (2015) Sinonasal malignancies: A population-based analysis of site-specific incidence and survival. *Laryngoscope,* 125, 2491-7.

Eggersbø HB (2012) Imaging of sinonasal tumours. *Cancer Imaging,* 12, 136-52.

Farber NI, Povolotskiy R, Bavier RD, Riccardi J, Eloy JA, Hsueh WD (2019) Impact of palliative treatment on survival in sinonasal malignancies. *International Forum of Allergy & Rhinology,* 9, 1499-1507.

Fasunla AJ, Lasisi AO (2007) Sinonasal malignancies: a 10-year review in a tertiary health institution. *J Natl Med Assoc,* 99, 1407-10.

Ferrari M, Migliorati S, Tomasoni M, Crisafulli V, Nocivelli G, Paderno A, Rampinelli V, Taboni S, Schreiber A, Mattavelli D, Lancini D, Gualtieri T, Ravanelli M, Facchetti M, Bozzola A, Ardighieri L, Maroldi R, Bossi P, Farina D, Battocchio S, Deganello A, Nicolai P (2021) Sinonasal cancer encroaching the orbit: Ablation or preservation? *Oral Oncol,* 114, 105185.

Franchi A, Miligi L, Palomba A, Giovannetti L, Santucci M. Sinonasal carcinomas: recent advances in molecular and phenotypic characterization and their clinical implications (2011) Sinonasal carcinomas: recent advances in molecular and phenotypic characterization and their clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol,* 79, 265-77.

Frelaut M, Le Tourneau C, Borcoman E (2019) Hyperprogression under Immunotherapy. *Int J Mol Sci,* 20.

Fu T, Chin CJ, Xu W, Che J, Huang SH, Monteiro E, Alghonaim Y, Ringash J, Witterick IJ (2018) Impact of neoadjuvant radiation on margins for non-squamous cell carcinoma sinonasal malignancies. *Laryngoscope,* 128, 2796-2803.

Galloni C, Locatello LG, Bruno C, Cannavicci A, Maggiore G, Gallo O. The Role of Elective Neck Treatment in the Management of Sinonasal Carcinomas: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Analysis (2021) The Role of Elective Neck Treatment in the Management of Sinonasal Carcinomas: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Analysis. *Cancers (Basel),* 13.

Ganti A, Plitt MA, Kuan EC, Kuhar HN, Batra PS, Tajudeen BA (2018) Risk of second primary malignancy in patients with sinonasal tumors: a population-based cohort study. *Int Forum Allergy Rhinol,* 8, 756-762.

Golusinski W, Leemans R (2020) Signs and Symptoms. Makesensecampaign-European Head and Neck Society [Online im Internet] URL: https://makesensecampaign.eu/en/cancer-information/head-neck-cancer/ [Stand: 04.02.2025, 18:30].

Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI (2022) Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J,* 233, 780-786.

Goshtasbi K, Abiri A, Abouzari M, Sahyouni R, Wang BY, Tajudeen BA, Hsu FPK, Cadena G, Kuan EC (2019) Hyams grading as a predictor of metastasis and overall survival in esthesioneuroblastoma: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol,* 9, 1054-1062.

Guo K, Xiao W, Chen X, Zhao Z, Lin Y, Chen G (2021) Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study. *Biomed Res Int,* 2021, 1738932.

Hafström A, Sjövall J, Persson SS, Nilsson JS, Svensson C, Brun E, Greiff L (2022) Outcome for sinonasal malignancies: a population-based survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol,* 279, 2611-2622.

Hagemann J, Roesner J, Helling S, Jacobi C, Doescher J, Engelbarts M, Kuenzel J, Krauss P, Becker S, Betz CS (2019) Long-term Outcome for Open and Endoscopically Resected Sinonasal Tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 160, 862-869.

Harvey RJ, Dalgorf DM (2013) Chapter 10: Sinonasal malignancies. *Am J Rhinol Allergy,* 27 Suppl 1, S35-8.

Hirakawa H, Ikegami T, Touyama M, Ooshiro Y, Higa T, Higa T, Agena S, Kinjyo H, Kondo S, Kise N, Tanaka K, Maeda H, Tamaki T, Wada N, Suzuki M (2023) p16 Overexpression in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Association with Human Papillomavirus and Prediction of Survival Outcomes. *J Clin Med,* 12.

Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, Rosenzweig KE, Wolden SL, Patel SG, Shah JP, Kraus DH, Lee NY (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.

Hosemann D, Dammer R, Bloß HG, Fietkau R (2002) Therapie maligner Tumoren im Bereich der Nasennebenhöhlen. *HNO,* 50, 578-595.

Iwanaga J, Lofton C, He P, Dumont AS, Tubbs RS (2021) Lymphatic System of the Head and Neck. *J Craniofac Surg,* 32, 1901-1905.

Theissing J, Rettinger G, Werner JA (2006) HNO-Operationslehre mit allen wichtigen Eingriffen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Kapitel 6-7.

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

Jégoux F, Métreau A, Louvel G, Bedfert CJ (2013) Paranasal sinus cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis,* 130, 327-35.

Kang JH, Cho SH, Kim JP, Kang KM, Cho KS, Kim W, Seol YM, Lee S, Park HS, Hur WJ, Choi YJ, Oh SY (2012) Treatment outcomes between concurrent chemoradiotherapy and combination of surgery, radiotherapy, and/or chemotherapy in stage III and IV maxillary sinus cancer: multi-institutional retrospective analysis. *J Oral Maxillofac Surg,* 70, 1717-23.

Kauke M, Safi AF, Grandoch A, Nickenig HJ, Zöller J, Kreppel M (2018) Sarcomas of the sinonasal tract. *Head Neck,* 40, 1279-1286.

Kawaguchi M, Kato H, Tomita H, Mizuta K, Aoki M, Hara A, Matsuo M (2017) Imaging Characteristics of Malignant Sinonasal Tumors. *J Clin Med,* 6.

Khademi B, Moradi A, Hoseini S, Mohammadianpanah M (2009) Malignant neoplasms of the sinonasal tract: report of 71 patients and literature review and analysis. *Oral Maxillofac Surg,* 13, 191-9.

Khalil HS, Mahalingappa YB (2014) Sinonasal malignancy: presentation and outcomes. *The Journal of Laryngology & Otology,* 128, 654-657.

Khan T, El-Sockary Y, Hamilton WT, Shephard EA (2022) Recognizing sinonasal cancer in primary care: a matched case-control study using electronic records. *Fam Pract,* 39, 354-359.

Kim SA, Chung YS, Lee BJ (2019) Recurrence patterns of sinonasal cancers after a 5-year disease-free period. *Laryngoscope,* 129, 2451-2457.

Koivunen P, Mäkitie AA, Bäck L, Pukkila M, Laranne J, Kinnunen I, Aitasalo K, Grénman R (2012) A national series of 244 sinonasal cancers in Finland in 1990-2004. *Eur Arch Otorhinolaryngol,* 269, 615-21.

Kong KA, Thorp BD, Sheth SH (2023) The Role of Induction Therapy for Sinonasal Cancers. *Curr Treat Options Oncol,* 24, 162-169.

Kuan EC, Arshi A, Mallen-St Clair J, Tajudeen BA, Abemayor E, St John MA (2016) Significance of Tumor Stage in Sinonasal Undifferentiated Carcinoma Survival: A Population-Based Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 154, 667-73.

Kuan EC, Wang EW, Adappa ND, Beswick DM, London NR Jr, Su SY, Wang MB, Abuzeid WM, Alexiev B, Alt JA, Antognoni P, Alonso-Basanta M, Batra PS, Bhayani M, Bell D, Bernal-Sprekelsen M, Betz CS, Blay JY, Bleier BS, Bonilla-Velez J, Callejas C, Carrau RL, Casiano RR, Castelnuovo P, Chandra RK, Chatzinakis V, Chen SB, Chiu AG, Choby G, Chowdhury NI, Citardi MJ, Cohen MA, Dagan R, Dalfino G, Dallan I, Dassi CS, de Almeida J, Dei Tos AP, DelGaudio JM, Ebert CS, El-Sayed IH, Eloy JA, Evans JJ, Fang CH, Farrell NF, Ferrari M, Fischbein N, Folbe A, Fokkens WJ, Fox MG, Lund VJ, Gallia GL, Gardner PA, Geltzeiler M, Georgalas C, Getz AE, Govindaraj S, Gray ST, Grayson JW, Gross BA, Grube JG, Guo R, Ha PK, Halderman AA, Hanna EY, Harvey RJ, Hernandez SC, Holtzman AL, Hopkins C, Huang Z, Huang Z, Humphreys IM, Hwang PH, Iloreta AM, Ishii M, Ivan ME, Jafari A, Kennedy DW, Khan M, Kimple AJ, Kingdom TT, Knisely A, Kuo YJ, Lal D, Lamarre ED, Lan MY, Le H, Lechner M, Lee NY, Lee JK, Lee VH, Levine CG, Lin JC, Lin DT, Lobo BC, Locke T, Luong AU, Magliocca KR, Markovic SN, Matnjani G, McKean EL, Meço C, Mendenhall WM, Michel L, Na'ara S, Nicolai P, Nuss DW, Nyquist GG, Oakley GM, Omura K, Orlandi RR, Otori N, Papagiannopoulos P, Patel ZM, Pfister DG, Phan J, Psaltis AJ, Rabinowitz MR, Ramanathan M Jr, Rimmer R, Rosen MR, Sanusi O, Sargi ZB, Schafhausen P, Schlosser RJ, Sedaghat AR, Senior BA, Shrivastava R, Sindwani R, Smith TL, Smith KA, Snyderman CH, Solares CA, Sreenath SB, Stamm A, Stölzel K, Sumer B, Surda P, Tajudeen BA, Thompson LDR, Thorp BD, Tong CCL, Tsang RK, Turner JH, Turri-Zanoni M, Udager AM, van Zele T, VanKoevering K, Welch KC, Wise SK, Witterick IJ, Won TB, Wong SN, Woodworth BA, Wormald PJ, Yao WC, Yeh CF, Zhou B, Palmer JN (2024) International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Sinonasal Tumors. *Int Forum Allergy Rhinol,* 14, 149-608.

Kuijpens JH, Louwman MW, Peters R, Janssens GO, Burdorf AL, Coebergh JW (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.

Lee DH, Roh JL, Baek S, Jung JH, Choi SH, Nam SY, Kim SY (2013) Second cancer incidence, risk factor, and specific mortality in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 149, 579-86.

Letzel S (2016) Nase, Nasennebenhöhlen, Rachen-Berufliche Exposition oder Gefährdung, Arbeitsstoffe. Mainz [Online im Internet] URL: https://www.unimedizin-mainz.de/index.php?id=31068 [Stand 13.01.2025, 15:00].

Limaiem F, Das JM (2023) Esthesioneuroblastoma. *StatPearls.* Treasure Island (FL).

Liu Q, Qu Y, Wang K, Wu R, Zhang Y, Huang X, Zhang J, Chen X, Wang J, Xiao J, Yi J, Xu G, Luo J (2022) Lymph Node Metastasis Spread Patterns and the Effectiveness of Prophylactic Neck Irradiation in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma (SNSCC). *Front Oncol,* 12, 793351.

Liu Q, Sun M, Wang Z, Qu Y, Zhang J, Wang K, Wu R, Zhang Y, Huang X, Chen X, Wang J, Xiao J, Yi J, Xu G, Luo J (2023) Failure Patterns Within Different Histological Types in Sinonasal Malignancies: Making the Complex Simple. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 169, 1513-1522.

Llorente JL, López F, Suárez C, Hermsen MA (2014) Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol,* 11, 460-72.

Lund VJ (2001) Distant metastases from sinonasal cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec,* 63, 212-3.

Lund VJ (2020) Sinonasal Malignant Melanoma. *Adv Otorhinolaryngol,* 84, 185-196.

Lund VJ, Clarke PM, Swift AC, McGarry GW, Kerawala C, Carnell D (2016) Nose and paranasal sinus tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol,* 130, 111-118.

Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A, Bernal-Sprekelsen M, Braun H, Cappabianca P, Carrau R, Cavallo L, Clarici G, Draf W, Esposito F, Fernandez-Miranda J, Fokkens W, Gardner P, Gellner V, Hellquist H, Hermann P, Hosemann W, Howard D, Jones N, Jorissen M, Kassam A, Kelly D, Kurschel-Lackner S, Leong S, McLaughlin N, Maroldi R, Minovi A, Mokry M, Onerci M, Ong YK, Prevedello D, Saleh H, Sehti DS, Simmen D, Snyderman C, Solares A, Spittle M, Stamm A, Tomazic P, Trimarchi M, Unger F, Wormald PJ, Zanation A

(2010) European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl,* 22, 1-143.

Madani G, Beale TJ, Lund VJ (2009) Imaging of sinonasal tumors. *Semin Ultrasound CT MR,* 30, 25-38.

Mahalingappa YB, Khalil HS (2014) Sinonasal malignancy: presentation and outcomes. *J Laryngol Otol,* 128, 654-7.

Marur S, Forastiere AA (2008) Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc,* 83, 489-501.

Mazul AL, Chidambaram S, Zevallos JP, Massa ST (2023) Disparities in head and neck cancer incidence and trends by race/ethnicity and sex. *Head Neck,* 45, 75-84.

Melder KL, Geltzeiler M (2023) Induction Chemotherapy for Locoregionally Advanced Sinonasal Squamous Cell Carcinoma and Sinonasal Undifferentiated Carcinoma: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel),* 15.

Michel J, Fakhry N, Mancini J, Braustein D, Moreddu E, Giovanni a, Dessi P (2014) Sinonasal squamous cell carcinomas: clinical outcomes and predictive factors. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 43, 1-6.

Mirghani H, Mortuaire G, Armas GL, Hartl D, Aupérin A, El Bedoui S, Chevalier D, Lefebvre JL (2014) Sinonasal cancer: Analysis of oncological failures in 156 consecutive cases. *Head Neck,* 36, 667-74.

Mody MD, Saba NF (2020) Multimodal Therapy for Sinonasal Malignancies: Updates and Review of Current Treatment. *Curr Treat Options Oncol,* 21, 4.

Myers LL, Nussenbaum B, Bradford CR, Teknos TN, Esclamado RM, Wolf GT (2002) Paranasal sinus malignancies: an 18-year single institution experience. *Laryngoscope,* 112, 1964-9.

Nakamaru Y, Suzuki M, Kano S, Mizumachi T, Tsushima N, Suzuki T, Honma A, Nakazono A, Kimura S, Onimaru R, Yasuda K, Shirato H, Homma A (2021) The role of endoscopic resection for selected patients with sinonasal squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx,* 48, 131-137.

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

Nguyen ML, Cantrell JN, Ahmad S, Henson C (2021) Intensity-modulated proton therapy (IMPT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of head and neck cancer: A dosimetric comparison. *Med Dosim,* 46, 259-263.

Park JC, Faquin WC, Durbeck J, Faden DL (2020) Immune checkpoint inhibitors in sinonasal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol,* 109, 104776.

Patel NN, Maina IW, Kuan EC, Triantafillou V, Trope MA, Carey RM, Workman AD, Tong CC, Kohanski MA, Palmer JN, Adappa ND, Newman JG, Brant JA (2020) Adenocarcinoma of the Sinonasal Tract: A Review of the National Cancer Database. *J Neurol Surg B Skull Base,* 81, 701-708.

Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, Alahdab F, Altayar O, Nabhan M, Schild SE, Foote RL (2014) Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol,* 15, 1027-38.

Patel TD, Vázquez A, Patel DM, Baredes S, Eloy JA (2015) A comparative analysis of sinonasal and salivary gland mucoepidermoid carcinoma using population-based data. *Int Forum Allergy Rhinol,* 5, 78-84.

Peck BW, Van Abel KM, Moore EJ, Price DL (2018) Rates and Locations of Regional Metastases in Sinonasal Malignancies: The Mayo Clinic Experience. *J Neurol Surg B Skull Base,* 79, 282-288.

Peng KA, Kita AE, Suh JD, Bhuta SM, Wang MB (2014) Sinonasal lymphoma: case series and review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol,* 4, 670-4.

Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, Bruce JY, Busse PM, Caudell JJ, Cmelak AJ, Colevas AD, Eisele DW, Fenton M, Foote RL, Galloway T, Gillison ML, Haddad RI, Hicks WL, Hitchcock YJ, Jimeno A, Leizman D, Maghami E, Mell LK, Mittal BB, Pinto HA, Ridge JA, Rocco JW, Rodriguez CP, Shah JP, Weber RS, Weinstein G, Witek M, Worden F, Yom SS,

Zhen W, Burns JL, Darlow SD (2020) Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw,* 18, 873-898.

Poulose JV, Kainickal CT (2022) Immune checkpoint inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review of phase-3 clinical trials. *World J Clin Oncol,* 13, 388-411.

Qiu X, Yang J (2018) Clinical study of cetuximab combined with radical radiotherapy in the treatment of locally advanced sinonasal squamous cell carcinoma. *J buon,* 23, 1111-1117.

Rajendran B (2020) Surgical outcomes of endoscopic versus open resection for the management of sinonasal malignancies. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg,* 46, 373-378.

Reiß M (2009) *Facharztwissen HNO-Heilkunde Differenzierte Diagnostik und Therapie*, Springer Berlin Heidelberg.

Renou A, De Bonnecaze G, Cabarrou B, Chabrillac E, Vergez S, Mazerolle P (2023) Incidence, risk factors, and prognostic value of nodal involvement in sinonasal cancers. *Int Forum Allergy Rhinol,* 13, 1046-1050.

Rivera F, García-Castaño A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutiérrez-Sanz L (2009) Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther,* 9, 1421-8.

Robbins KT, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Strojan P, Snyderman CH, de Bree R, Haigentz M Jr, Langendijk JA, Rinaldo A, Shaha AR, Hanna EY, Werner JA, Suárez (2011) Contemporary management of sinonasal cancer. *Head Neck,* 33, 1352-65.

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

Roxbury CR, Ishii M, Richmon JD, Blitz AM, Reh DD, Gallia GL (2016) Endonasal Endoscopic Surgery in the Management of Sinonasal and Anterior Skull Base Malignancies. *Head Neck Pathol,* 10, 13-22.

Scangas GA, Eloy JA, Lin DT (2017) The Role of Chemotherapy in the Management of Sinonasal and Ventral Skull Base Malignancies. *Otolaryngol Clin North Am,* 50, 433-441.

Schütte A (2018) Standorte der Holzindustrie. *Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe: Mediathek*, Gülzow.

Seith Bhalla A, Mirza G, Manchanda S, Gehani A, Kumar R, Sahu A, Thakar A, Irodi A (2023) Imaging Recommendations for Diagnosis, Staging, and Management of Sinonasal Tumors. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology,* 44, 047-053.

Seiwert TY, Cohen EE (2005) State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer,* 92, 1341-8.

Shin CH, Lee HJ, Chung YS, Kim JH (2022) Treatment Outcomes of Sinonasal Malignancies Involving the Orbit. *J Neurol Surg B Skull Base,* 83, e430-e437.

Sjöstedt S, Jensen DH, Jakobsen KK, Grønhøj C, Geneser C, Karnov K, Specht L, Agander TK, von Buchwald C (2018) Incidence and survival in sinonasal carcinoma: a Danish population-based, nationwide study from 1980 to 2014. *Acta Oncol,* 57, 1152-1158.

Snyers A, Janssens GO, Twickler MB, Hermus AR, Takes RP, Kappelle AC, Merkx MA, Dirix P, Kaanders JH (2009) Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome and morbidity with emphasis on hypothalamic-pituitary deficiency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 73, 1343-51.

Soćko (2021) A quantitative risk assessment of sinonasal cancer as a function of time in workers occupationally exposed to wood dust. *Int J Occup Med Environ Health,* 34, 541-549.

Strutz J, Mann WJ (2010) Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Su SY, Kupferman ME, DeMonte F, Levine NB, Raza SM, Hanna EY (2014) Endoscopic resection of sinonasal cancers. *Curr Oncol Rep,* 16, 369.

Taverna C, Agaimy A, Franchi A (2022) Towards a Molecular Classification of Sinonasal Carcinomas: Clinical Implications and Opportunities. *Cancers (Basel),* 14.

Temmermand D, Kilic S, Mikhael M, Butler J, Unsal AA (2022) Sinonasal Mucosal Melanoma: A Population-based Comparison of the EUROCARE and SEER Registries. *Int Arch Otorhinolaryngol,* 26, e446-e452.

Thawani R, Kim MS, Arastu A, Feng Z, West MT, Taflin NF, Thein KZ, Li R, Geltzeiler M, Lee N, Fuller CD, Grandis JR, Floudas CS, Heinrich MC, Hanna E, Chandra RA (2023) The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. *CA Cancer J Clin,* 73, 72-112.

Torabi SJ, Spock T, Cardoso B, Chao J, Morse E, Manes RP, Judson BL (2020) Margins in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Predictors, Outcomes, and the Endoscopic Approach. *Laryngoscope,* 130, e388-e396.

Triantafillou V, Maina IW, Kuan EC, Kohanski MA, Tong CC, Patel NN, Carey RM, Workman AD, Palmer JN, Adappa ND, Brant JA (2019) Sinonasal mucoepidermoid carcinoma: a review of the National Cancer Database. *Int Forum Allergy Rhinol,* 9, 1046-1053.

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

Turner JH, Reh DD (2012) Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck,* 34, 877-85.

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

Turri-Zanoni M, Gravante G, Castelnuovo P (2022) Molecular Biomarkers in Sinonasal Cancer: New Frontiers in Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep*, 24 (1), 55-67.

Tzelnick S, Levin EG, Yacobi D, Mizrachi A, Popovtzer A, Soudry E (2022) Recurrence Patterns and Efficacy of Surveillance Modalities for Sinonasal Malignancies. *Am J Rhinol Allergy,* 36, 473-479.

Unsal AA, Chung SY, Unsal AB, Baredes S, Eloy JA (2017a) A Population-Based Analysis of Survival for Sinonasal Rhabdomyosarcoma. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 157, 142-149.

Unsal AA, Chung SY, Zhou AH, Baredes S, Eloy JA (2017b) Sinonasal adenoid cystic carcinoma: a population-based analysis of 694 cases. *Int Forum Allergy Rhinol,* 7, 312-320.

Unsal AA, Kılıç S, Dubal PM, Baredes S, Eloy (2018) A population-based comparison of European and North American sinonasal cancer survival. *Auris Nasus Larynx,* 45, 815-824.

Vahdani K, Rose GE (2021) Ophthalmic Presentation of Undiagnosed Sinonasal Masses. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg,* 37, 424-430.

Vahdani K, Rose GE (2022) Ophthalmic Presentation and Outcomes for Malignant Sinonasal Tumors. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg,* 38, 29-33.

Valero C, Adilbay D, Fitzgerald CWR, Yuan A, Mimica X, Gupta P, Wong RJ, Shah JP, Patel SG, Cohen MA, Ganly I (2021) Predictors of distant metastases in sinonasal and skull base cancer patients treated with surgery. *Oral Oncol,* 122, 105575.

Vuong HG, Ngo TNM, Dunn IF (2021) Consolidating the Hyams grading system in esthesioneuroblastoma - an individual participant data meta-analysis. *J Neurooncol,* 153, 15-22.

Wannenmacher M, Debus J, Wenz F (2006) *Strahlentherapie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Waschke J, Koch M, Kürten S, Schulze-Tanzil G, Spittau B (2017) Kurzlehrbuch Anatomie, *Urban & Fischer*, *Elsevier*, 8-9.

Wittekind C (2010) 2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors, *Pathologe,* 31, 331-2.

Wittekind C (2017) TNM - Klassifikation maligner Tumoren, *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*, Leipzig 50-55.

Workman AD, Glicksman JT, Parasher AK, Carey RM, Brooks SG, Kennedy DW, Nabavizadeh SA, Learned KO, Palmer JN, Adappa ND (2017) (18)FDG PET/CT in Routine Surveillance of

Asymptomatic Patients following Treatment of Sinonasal Neoplasms. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 157, 1068-1074.

Zakarneh A, Kaschke O (2023) Malignome der Nasenhaupthöhle und Nasennebenhöhlen. *HNO Nachrichten,* 53, 34-42.

Zhu K, Levine RS, Brann EA, Hall HI, Caplan LS, Gnepp DR (2002) Case-control study evaluating the homogeneity and heterogeneity of risk factors between sinonasal and nasopharyngeal cancers. *Int J Cancer,* 99, 119-23.

Zocchi J, Pietrobon G, Campomagnani I, Riggi E, Veronesi G, Borchini R, Pellini R, Volpi L, Bignami M, Castelnuovo P (2020) The role of a post therapeutic surveillance program for sinonasal malignancies: Analysis of 417 patients. *Head Neck,* 42, 963-973.

Zyłka S, Zawadzki M, Postuła S, Bień S (2010) Recurrence of cancer of the paranasal sinuses after primary treatment--analysis of conditions and results of salvage treatment, *Otolaryngol Pol,* 64, 44-9.

8.Abkürzungsverzeichnis

AKT: v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1

ca.: circa

CT: Computertomographie

DNA: Desoxyribonukleinsäure

DNMT3A: DNA-Methyltransferase 3A

EER: Endonasale Endoskopische Resektion

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

FDG PET/CT: Fluordesoxyglukose Positronen-Emissions-Computertomographie

ggf.: gegebenenfalls

HNO: Hals-Nasen-Ohren

HPV: Humanes Papillomavirus

IDH: Isocitratdehxdrogenase

IMPT: Intensitätsmodulierte Protonentherapie

IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie

kg: Kilogramm

MDM2/4: Mouse double minute 2/4 homolog

MHC: Major Histocompatibility Complex

MKG: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

mm: Millimeter

MRT: Magnetresonanztomographie

mTOR: mammalian target of rapamycin

NF1: Neurofibromin 1

NUT: Nuclear-protein-in-testis

OP: Operation

PD-L1: programmed cell death-ligand 1

PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase

SNUC-Karzinom: sinunasales undifferenziertes Karzinom

SWI/SNF: switch/sucrose non-fermentable complex

PTEN: Phosphatase and Tensin homolog

TGR: Tumor Growth Rate

UKE: Universitätsklinikum Eppendorf

z.B.: zum Beispiel

9.Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lymphknotenstationen des Kopf-Hals-Bereiches und Einteilung nach Robbins (Iwanaga et al. 2021). 5
Abbildung 2: Häufigkeiten der histologischen Entitäten 27
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der T-Stadien 30
Abbildung 4: Anzahl der Patient:innen aufgeteilt nach dem Grading 31
Abbildung 5: Anzahl von neudiagnostizierten Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen am UKE von 2008-2021 32
Abbildung 6: Anzahl der Karzinome und Verteilung im HNO-Bereich 32
Abbildung 7: Häufigkeiten der Primärlokalisation 33
Abbildung 8: Verteilung der Ausbreitungsorte der Tumore 34
Abbildung 9: Vergleich der T-Stadien zwischen Patient:innen mit oder ohne Orbitainvasion 35
Abbildung 10: Vergleich der Häufigkeiten der Symptome 36
Abbildung 11: Beschwerdelast von Patienten mit Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen 37
Abbildung 12: Vergleich der T-Stadien zwischen Patient:innen mit und ohne ophthalmologische Symptome 38
Abbildung 13: Vergleich der Symptome zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen 39
Abbildung 14: Häufigkeiten der Verdachtsursachen 43
Abbildung 15: Verteilung der verschiedenen Bildgebungsmöglichkeiten beim Primarius 44
Abbildung 16: Verteilung der verschiedenen Bildgebungsmöglichkeiten beim Staging 45
Abbildung 17: Verteilung der Therapieoptionen 46
Abbildung 18: Häufigkeiten Remission nach Primärtherapie 47
Abbildung 19: Häufigkeiten von Lokalrezidiven 48
Abbildung 20: Verteilung der Therapieoptionen beim Lokalrezidiv 50
Abbildung 21: Häufigkeiten der Lokalisation der Fernmetastasen 51

10.Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation der Kieferhöhle (Wittekind 2017) 11
Tabelle 2: T-Klassifikation der Nasenhaupthöhle und der Ethmoidalzellen (Wittekind 2017) 11
Tabelle 3: N- und M-Klassifikation der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome (Wittekind 2017) 12
Tabelle 4: Durchschnittsalter bei Diagnose der sieben häufigsten histologischen Entitäten 28
Tabelle 5: Vergleich der histologischen Entitäten zwischen Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen 29
Tabelle 6: Mittelwert der Zeit von der Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung 40
Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte von der Zeit zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung 40
Tabelle 8: Kreuztabelle Augensymptomatik und Orbitainvasion 41
Tabelle 9: Vergleich der Häufigkeiten Remission nach Primärtherapie nach T-Stadium ... 48
Tabelle 10: Mittelwert der Zeit von der Erstdiagnose bis zur Diagnose des Lokalrezidivs . 49
Tabelle 11: Mittelwert der Zeit von der Erstdiagnose bis zur Diagnose des Lokalrezidivs . 50

11.Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Katharina Stölzel und Dr. med. Henrike Zech durchgeführt.

Die Entwicklung und Konzeption der Arbeit, sowie der Fragestellung erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Henrike Zech.

Die Abfrage des Klinischen Datenregisters und Bereitstellung der Patient:innendaten erfolgte durch Dr. rer. Biol. Hum. Stefan Bartels in Zusammenarbeit mit dem Universitären Cancer Center Hamburg (UCCH).

Die Erhebung und Aufarbeitung der Daten der elektronischen Patient:innenakten des UKE erfolgte eigenständig durch mich.

Die statistische Ausarbeitung und Interpretation, sowie die graphische Darstellung der Daten erfolgten ebenfalls eigenständig durch mich.

Im Verlauf der Erstellung dieser Arbeit wurde das KI-gestützte Sprachmodell UHHGPT der Universität Hamburg ausschließlich zur Unterstützung bei der Verbesserung von Formulierungen, zur Überarbeitung einzelner Textausschnitte sowie bei der Übersetzung des Abstracts eingesetzt. Die generierten Vorschläge wurden individuell geprüft, angepasst und in die endgültige Fassung integriert, um die wissenschaftliche Qualität und eigene Schreibweise sicherzustellen

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

12.Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.



12.09.2025

Datum Unterschrift

13.Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. Henrike Zech und meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Katharina Stölzel, die mir mit ihrer fachlichen Expertise, ihrem wertvollen Rat und ihrer kontinuierlichen Unterstützung maßgeblich geholfen haben. Ohne ihre Geduld und ihr Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso danke ich dem gesamten Team der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für die freundliche Aufnahme und die hervorragende Zusammenarbeit. Mein Dank gilt auch den Mitarbeiter:innen des Universitären Cancer Centers Hamburg (UCCH), dort besonders Dr. rer. Biol. Hum. Stefan Bartels, für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung und den Mitarbeiter:innen des Institus für medizinische Biometrie und Epidemiologie-Hamburg für die Unterstützung bei der statistsichen Auswertung.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, meinen Freund:innen und meinem Partner für ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre moralische Unterstützung danken, die mir während der gesamten Zeit Kraft gegeben haben und die immer an mich geglaubt haben. Danke fürs Zuhören, Beraten, Gemeinsam-Krisen-Überwinden und Korrektur-Lesen. Ohne eure Unterstützung hätte ich das nicht geschafft!

Vielen Dank an alle, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben!