

**Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. J. Helms

Langzeitergebnisse in der Behandlung maligner Nasennebenhöhilentumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Isabell Maria Steigerwald geb. Kasa

aus Stockstadt am Main

Würzburg, März 2003

Referent: Prof. Dr. med. J. Helms

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. R. Dieler

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2003

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Meiner Familie
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Anatomie aus onkologischer Sicht	1
1.2. Diagnostik	2
1.3. Klassifikation und Stadieneinteilung	4
1.4. Therapie	8
2. Problemstellung	10
3. Patienten und Methoden	11
4. Ergebnisse	12
4.1. Alter und Geschlecht	12
4.2. Berufliche Prädisposition	13
4.3. Symptomatik	14
4.4. Präoperative Diagnostik und Anamnese	15
4.5. Art der Zugänge	16
4.6. Lokalisation	17
4.7. Histologische Tumorgröße	25
4.8. Histologie	25
4.9. Metastasierung und Sekundäre Tumore	27
4.10. Therapie und Rekonstruktion	30
4.11. Überlebenszeiten	34
4.12. Lokale Rezidive und Metastasen nach Abschluss der Primärbehandlung	38
4.13. Komplikationen	41

5. Diskussion	42
5.1. Alter und Geschlecht	42
5.2. Berufliche Prädisposition	43
5.3. Symptomatik	44
5.4. Präoperative Diagnostik und Symptomatik	45
5.5. Art der Zugänge	46
5.6. Lokalisation	47
5.7. Histologische Tumorgröße	51
5.8. Histologie	52
5.9. Metastasierung und Sekundäre Tumore	54
5.10. Therapie und Rekonstruktion	56
5.11. Überlebenszeiten	58
5.12. Lokale Rezidive und Metastasen nach Abschluss der Primärbehandlung	60
5.13. Komplikationen	63
6. Zusammenfassung	66
7. Literatur	68
8. Anhang	80

1. Einleitung

Malignome der Nasenhöhle und der angrenzenden Nasennebenhöhlen stellen sich mit 0,3-1% aller Tumoren und 3-5% aller Tumoren der oberen Luft- und Speisewege als relativ selten dar [91, 105, 28].

Aufgrund des vielfältigen Erscheinungsbildes mit uncharakteristischer Beschwerdesymptomatik werden die Tumoren häufig erst in weit fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert und haben dadurch eine schlechte Prognose. Der ungünstige Sitz dieser Tumoren in der Nähe zu lebenswichtigen Organen, wie Carotis, Orbita oder Cerebrum, limitiert die Idealforderung der vollständigen Tumorentfernung im Gesunden. Die Therapie maligner Tumoren im Bereich der Nasennebenhöhlen und insbesondere die Frage der chirurgisch vertretbaren Radikalität ist daher Gegenstand zahlreicher Diskussionen.

1.1. Anatomie aus onkologischer Sicht

Bereits 1882 beschrieb Zuckerkanndl die komplizierte Anatomie der seitlichen Nasenwand und des Siebbeins, nachdem er 150 Schädel zergliedert hatte [107]. Ebenso beschäftigten sich Onodi [72], Grünwald [31], Herberhold [36], Naumann [67, 68, 69], Messerklinger [64, 65] und Lang [46, 47, 48, 49] ausführlich mit der Anatomie der Nasennebenhöhlen. Unter Berücksichtigung moderner bildgebender Verfahren, wie der Computertomographie erörterten Shankar, Evans und Stammberger [84] die Komplexität der Strukturen des Nasennebenhöhlensystems.

Die Nase und die Nasennebenhöhlen bilden eine zusammenhängende anatomische und funktionelle Einheit. Der histologische Aufbau ihrer Auskleidung ermöglicht die Entstehung einer Vielzahl verschiedener bösartiger Tumoren, da sich auf engem Raum Plattenepithel, respiratorisches Epithel, lymphatisches und neurales Gewebe konzentrieren [4, 41, 42]. Die knöcherne Infrastruktur des Oberkiefers ist dabei von unterschiedlicher Qualität, denn der relativ dicke, spongiöse Knochen der lateralen Kieferhöhlenwand stellt eine natürliche Barriere für das Malignomwachstum dar. Kaum ein Hindernis für ein

expansives Tumorwachstum stellen dagegen die dünnen Trennwände aus trabekulärem Knochen wie die Lamina papyracea dar [91].

Die Lymphgefäßversorgung der Nase und der Nasennebenhöhlen ist ebenfalls von onkologischer Bedeutung. In sämtlichen Schichten der Submukosa werden zahlreiche Lymphkapillaren gefunden. Anhand der Lymphdrainage kann man drei Gruppen unterscheiden: zum einen die Lymphkapillaren des Vestibulum nasi, welche zu den submandibulären Lymphknoten ziehen. Zweitens werden die Lymphkapillaren der Regio olfactoria – ein mit Riechzellen ausgestattetes Riechfeld unter der Lamina cribrosa am Nasenseptum und der seitlichen Nasenwand - differenziert, die mit den Lymphkapillaren des subarachnoidalen Raumes kommunizieren und in die oberen lateropharyngealen Lymphknoten drainieren [91]. Und schließlich als dritte Gruppe die Lymphkapillaren der Regio respiratoria – ein mit Flimmerepithel ausgekleideter Teil der Nasenschleimhaut, der im Vestibulum beginnt und mit Ausnahme der Regio olfactoria die gesamte Nasenhöhle versorgt. Diese vereinigen sich in einem Lymphplexus an der lateralen Pharynxwand, zwischen dem hinteren Ende der unteren Muschel und der Öffnung der Eustachischen Röhre als sogenannter prä-tubärer Plexus [91]. Über Queranastomosen dieser beiden prä-tubären Plexus über Septum und weichen Gaumen, können bilaterale Metastasierungen vorkommen [91].

Aus den Plexus ziehen hintere Lymphgefäße zu den latero- und retropharyngealen Lymphknoten nahe der Schädelbasis sowie ferner laterale Lymphgefäße direkt durch die seitliche Pharynxwand zu den jugulo-digastrischen Lymphknoten. Die Lymphkapillaren der Kieferhöhle und der Siebbeinzellen kommunizieren mit den Lymphkapillaren der Regio respiratoria und zeigen von dort aus den entsprechenden Lymphabfluß [91].

1.2. Diagnostik

Falls die Anamneseerhebung und erste klinische Untersuchungen, zu denen Inspektion, Spiegeluntersuchung, Endoskopie mit starren Optiken und Palpation zählen, auf ein Malignom hinweisen, wird eine gezielte Diagnostik erforderlich. In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, daß die Symptomatik typischerweise lange Zeit

unspezifisch bleibt, und so die Tumoren häufig erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden.

Zu den Aufgaben der speziellen Tumordiagnostik zählen einerseits eine histologische Klassifizierung durch Gewebegewinnung (Probeexcision) im Sinne eines histologischen Typings und Gradings und andererseits die Festlegung eines Tumorstadiums (Staging), um die Ausdehnung des Tumors und den Befall von Nachbarorganen sowie Metastasen zu erfassen [91, 5, 6]:

Als diagnostische Methoden stehen dazu die Nasenendoskopie sowie die Anwendung bildgebender Verfahren zur Verfügung [20, 24].

Die Ultraschalluntersuchung und die Röntgenübersichtsaufnahmen dienen dabei nur zur Orientierung, da sie keine Aussagen über die exakten Tumorgrenzen zulassen. Im Gegensatz dazu eröffnet die perspektivische, "dreidimensionale", coronare Computertomographie [45] größere Möglichkeiten zur Darstellung und Beurteilung der knöchernen Begrenzungen des Tumors und wird dadurch zum Mittel der Wahl. Weitere Vorteile liegen in der genauen Differenzierung im Bereich der Schädelbasis, Orbita, Kiefer- und Stirnhöhlenrückwand, vorderer und mittlerer Schädelgrube bzw. dem retromaxillären Raum, welche durch die Wahl der adäquaten Schnittebene möglich wird. Auch bei der Erkennung von Rezidiven oder bei dem posttherapeutischen Vergleich spielen die CT-Kontrollen folglich eine wichtige Rolle. Ein Nachteil der CT-Technik ist in der schwierigen Differenzierung zwischen Tumorgewebe, Begleitentzündung und deren Abgrenzung zum normalen Gewebe zu sehen. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Kernspinresonanz-Tomographie von Vorteil, die eine Möglichkeit der Gewebedifferenzierung bietet und so durch ihre überlegene Weichteilauflösung CT-Untersuchungen ergänzen kann [84, 77, 61, 18].

Zusammenfassend lassen sich bei der vergleichenden Diskussion von CT und MRT die Vorteile des CT's neben den geringeren Kosten und der höheren Verfügbarkeit in der guten Darstellung von knöchernen Begrenzungen und den geringeren Störungen durch Bewegungsartefakte sehen, da pro Schnittbild deutlich weniger Zeit nötig ist. Das MRT ist dem CT dagegen, wie bereits erwähnt, in den Weichteildetails überlegen, doch können Knochenzerstörungen und Verkalkungen durch die verlängerte Untersuchungsdauer, die mit einer verschlechterten Bildqualität einhergehen, leichter übersehen werden. Dennoch

bleibt bei beiden Verfahren eine bestätigende histologische Diagnostik im Sinne einer Probeexcision bzw. Biopsie unumgänglich [14, 15].

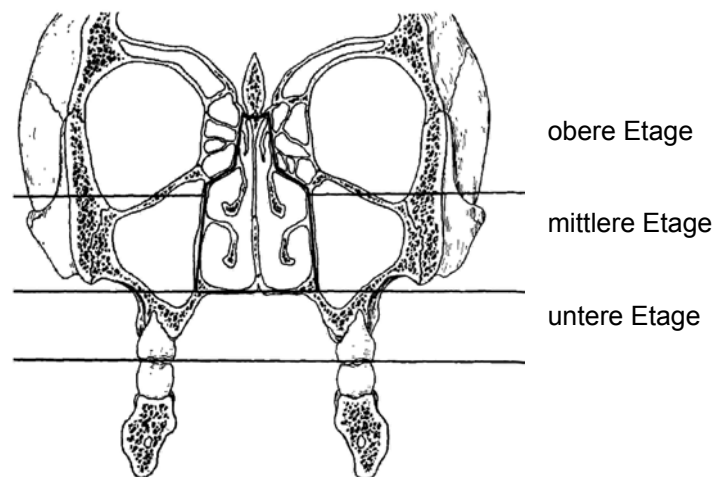
Spezielle Fragestellungen, wie zum Beispiel die Beurteilung der Gefäßversorgung und Tumorlokalisation bei Verdacht auf einen gefäßreichen Tumor erfordern eine Angiographie und gegebenenfalls eine präoperative Embolisation. In diesem Zusammenhang könnte laut Lloyd und Barker die Technik einer photographischen Subtraktion kombiniert mit der Gadolinium-Magnetresonanztomographie (GdMRT) von Bedeutung sein [20, 55, 56].

Über die Erfassung der Tumorgrenzen hinaus, ist die Fahndung nach Regionalmetastasen (Lymphknoten, mit Hilfe von Sonographie und Hals-CT) und Fernmetastasen in Lunge (Röntgen-Thorax, CT), Skelett (Szintigraphie), Leber (Sonographie, Szintigraphie) und Gehirn (CT, MRT) in der präoperativen Diagnostik im Rahmen des Stagings zwingend [68]. Anhand der Skelettszintigraphie – der als "routinemäßig" zur Metastasensuche verwendeten Methode – lassen sich Knochenfiliae diagnostizieren [68].

1.3. Klassifikation und Stadieneinteilung

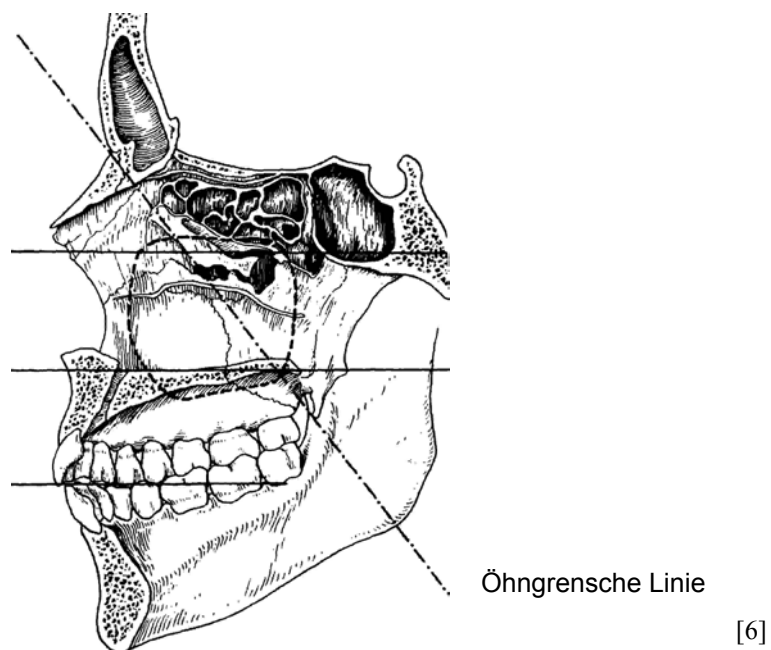
Die Klassifikation von Tumoren soll Hinweise auf die Prognose des einzelnen Patienten geben, zu geeigneten Behandlungsstrategien führen, den Vergleich von Behandlungsergebnissen ermöglichen und somit den Informationsaustausch zwischen den Kliniken erleichtern. Dabei müssen der Ausgangsort des Tumors, seine Histologie (typing), sein Malignitätsgrad (grading) sowie seine anatomische Ausbreitung (staging) berücksichtigt werden. Für Nasennebenhöhliertumoren gibt es jedoch bisher keine allgemein akzeptierte Klassifikation, obwohl die Tumoren der Nasennebenhöhlen bereits nach verschiedensten Kriterien in der Literatur unterteilt worden sind [68]. Insbesondere eine offizielle TNM-Klassifikation nach den Regeln der UICC – ausgenommen einer Einteilung für Kieferhöhlenmalignome – fehlt bisher. Die Schwierigkeit liegt dabei in der diffizilen Beurteilung des Nasennebenhöhlensystems und der Tatsache, daß jede dieser Klassifikationen von der klinischen und röntgenologischen Beurteilung der anatomischen Tumorausdehnung abhängig ist [6, 20, 93]. Im Folgenden werden die gängigsten Klassifikationen für Tumoren der Nasennebenhöhlen kurz dargestellt:

1. Bei der nach SeibEAU benannten Einteilung wird der Gesichtsschädel in drei Etagen unterteilt, wobei die schädelbasisnahe Lokalisation als prognostisch ungünstiger als die schädelbasisferne eingestuft wird. Die erste Etage schließt dabei den Oberkieferalveolarfortsatz, den Gaumen, das Velum sowie Nasen- und Kieferhöhlenboden nach kranial ein. Die 2. Etage tangiert kranial den Orbitaboden bzw. das Kieferhöhlendach. Die 3. Etage baut auf die 2. Etage auf und umfaßt die Orbita-Siebbein-Region, den kraniofazialen Übergang und somit den parameningealen Bereich [67].



[6]

- Bei der Klassifikation nach Öhngren werden durch die gedachte Grenze der Öhngrenschen Ebene zwei topographische Bereiche unterschieden [71]. Diese Ebene muß als ideell bezeichnet werden, da sie im Hinblick auf die Lokalisation und Ausbreitung keine reale Grenze darstellt. Etwa im Verlauf der Sutura zygomatico-maxillaris gelegen, verläuft die Ebene durch die Nasenpyramide und den äußeren Kieferwinkel hindurch. Ventral und kaudal dieser Ebene soll die Prognose maligner Tumore günstiger sein als dorsal und kranial davon.



- In der Unterteilung nach Johns und Kaplan wird berücksichtigt, ob das Malignom die Schleimhaut, den Knochen oder benachbarte Strukturen infiltriert.

4. Schwab unterteilte in der nach ihm benannten Klassifikation die Lokalisation der Karzinome in Bezirke und Unterbezirke und faßte anschließend in T-Kategorien zusammen [82, 83].

<u>Bezirke:</u>	<u>Unterbezirke:</u>
<u>Innere Nase</u> (vordere Begrenzung: Vestib.nasi, hintere Begrenzung: Choanalränder und hinterer Septumrand)	Nasenboden / Nasendach einschließlich obere Muschel / Laterale Nasenwand einschl. mittlere und untere Muschel / Mediale Nasenwand
<u>obere Etage der Nebenhöhlen</u>	maxilloethmoidaler Winkel / Siebbein / Keilbeinhöhle / Stirnhöhle
<u>mittlere Etage der Nebenhöhlen</u>	oberer hinterer Bezirk der Kieferhöhle (Suprastruktur) / unterer vorderer Bezirk der Kieferhöhle (Infrastruktur)
<u>Nachbarbezirke</u>	
<u>untere Etage der Nebenhöhlen</u>	Teile der Mundschleimhaut / oberer Alveolarfortsatz und Gingiva / harter Gaumen
<u>Orbita</u>	

T-Kategorien:

Tis = Carcinoma in situ

T1 = Tumor beschränkt auf einen Unterbezirk

T2 = Tumor beschränkt auf einen Bezirk

T3 = Tumor geht über einen Bezirk hinaus, bleibt aber auf das Organ beschränkt oder befällt einen Nachbarbezirk

T4 = Tumor dehnt sich auf mehr als einen Nachbarbezirk aus oder überschreitet die Grenzen des Organs noch weiter (Mitbefall von Haut, Flügelgaumengrube, Schädelbasis, Schädelgrube, Endokranium, Stirnbein, Nasopharynx, Fossa infratemporalis u.a.)

Tx = Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung des Primärtumors liegen nicht vor

5. Bei der UICC-Klassifikation für das Kieferhöhlenkarzinom gelten folgende Richtlinien:

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor auf die antrale Schleimhaut begrenzt ohne Arrosion oder Destruktion des Knochens
- T2 Tumor mit Arrosion oder Destruktion der Infrastruktur (vgl. anatom. Unterteilung) einschließlich des harten Gaumens und/oder des mittleren Nasenganges
- T3 Tumor infiltriert die folgenden Strukturen: Wangenhaut, dorsale KH-Wand, Boden oder mediale Wand der Orbita, vordere Siebbeinzellen
- T4 Tumor infiltriert intraorbitale und/oder einen der folgenden Strukturen: Lamina cribriformis, hintere Siebbeinzellen, Sinus sphenoidalis, Nasopharynx, weicher Gaumen, Fossa pterygopalatina oder Fossa temporalis, Schädelbasis

1.4. Therapieprinzipien

Die wichtigsten drei Therapiemöglichkeiten bei malignen Tumoren der Nasennebenhöhlen sind chirurgische Verfahren, Strahlentherapie und die antineoplastische Chemotherapie. Sehr häufig werden Kombinationen dieser Therapieprinzipien angewendet. In aller Regel werden die Malignome mit einer Kombination von Operation und Radiatio behandelt. Die Grenzen einer kurablen Chirurgie sind dann überschritten, wenn der Tumor infiltrierend und destruierend lebenswichtige Strukturen erreicht hat.

Von chirurgischer Seite richtet sich die Resektion u.a. nach der Lokalisation, der Tumorgröße, der individuellen Situation und der Tumorart, so daß die partielle Oberkieferresektion, die Stirnbeinresektion, die totale Oberkieferresektion und die Exenteratio orbitae - kombiniert mit einer der ersten beiden Methoden – als Standardmethoden zur Verfügung stehen. Wegen der nur seltenen Metastasierung der Nasennebenhöhlenmalignome mit in rund 15% der Fälle lymphogen und maximal 5%

hämatogen, wird eine Neck-dissection in der Regel nur bei manifesten Lymphknotenmetastasen durchgeführt [4].

Die Strahlentherapie, die in der Regel mit ultraharten Strahlen oder der Supervolttherapie mit einer Tumordosis von etwa 60-70 Gy durchgeführt wird, kann als einzige Behandlungsart – im Sinne einer primären Radiatio chirurgisch nicht kurabler Tumoren - oder als Ergänzungsbehandlung zur operativen Therapie durchgeführt werden. Meist geht dabei die Operation der Radiatio voraus, doch auch eine Vorbestrahlung oder eine sog. Sandwichbestrahlung werden praktiziert. Die Chemotherapie wird dagegen derzeit meist nur im Rahmen einer Palliativbehandlung angewendet [68, 4].

2. Problemstellung

Maligne Nasennebenhöhrentumoren weisen bei Diagnosestellung meistens ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf und haben so trotz Fortschritten in Diagnostik und Therapie unverändert eine schlechte Prognose. Schließlich gibt es für Nasennebenhöhrentumoren bisher keine allgemein akzeptierte Klassifikation, obwohl die Tumoren der Nasennebenhöhlen bereits nach verschiedensten Kriterien in der Literatur unterteilt worden sind. Insbesondere eine offizielle TNM-Klassifikation nach den Regeln der UICC – ausgenommen einer Einteilung für Kieferhöhlenmalignome – fehlt bisher.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Therapiekonzepte und Ergebnisse in der Behandlung maligner Nasennebenhöhrentumoren anhand des Patientengutes der Universitäts-HNO-Klinik Würzburg auszuwerten, sowie die Aussagekraft der gängigsten Klassifikationen und Prognoseindices für den einzelnen Patienten zu untersuchen

3. Patienten und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden Krankenblattunterlagen von 59 Patienten mit malignen Tumoren im Nasennebenhöhlenbereich ausgewertet, welche in den Jahren 1988-1999 an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität Würzburg therapiert wurden. Bei diesen handelte es sich um Personen mit malignen Prozessen, die primär in der Nase und den Nasennebenhöhlen ihren Ursprungsort besaßen oder in diese einbrachen.

Folgende Daten wurden bei der Auswertung der Krankenakten mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogrammes (Microsoft Excel, Version 1995, 7.0, Washington, USA) erhoben und ausgewertet:

- persönliche Daten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht)
- Alter bei der Operation, Operationstermin
- Exogene Faktoren (Rauchen, Schnupftabak-, Alkoholkonsum)
- Beruf
- anamnestische Angaben
- Präoperative Diagnostik, Symptome
- Operationsbericht mit Zugang und Therapie
- Lokalisation und Seite
- Ebenen nach Seibileau, Ebenen nach Öhngren, Unterteilung nach Johns/Kaplan, Klassifikation nach Schwab, TMN-Klassifikation
- Histologische Diagnose
- Metastasierung
- Sekundäre Tumoren
- Histologisches Ergebnis der Resektion und Tumorgroße
- Excision und Rekonstruktion
- Überleben, lokale Rezidive, Spätmetastasen, Revisionsoperationen
- Komplikationen

4. Ergebnisse

4.1. Alter und Geschlecht

Die Untersuchungsgruppe umfaßte 59 Patienten, die in dem Zeitraum vom 07.09.1988 bis 10.05.1999 aufgrund eines Malignoms der Nasennebenhöhlen primär behandelt wurden. Es handelte sich dabei um 40 Männer (68%) und 19 Frauen (32%), entsprechend einem Verhältnis Männer zu Frauen von etwa 2:1.

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation lag im Mittelwert bei 58,7 Jahren. Der jüngste Patient war 7 Jahre der älteste 89 Jahre alt. Die größte Gruppe der Patienten (n=24) befand sich mit einem Anteil von 40,7% in der Altersgruppe zwischen 61 und 70 Lebensjahren. Differenziert nach dem Geschlecht zeigte sich bei diesem Altersgipfel eine ausgeglichene Verteilung (Männer 40% (n=16), Frauen 42,1% (n=8)). Dominierend war ebenfalls die Gruppe der 20 Patienten im Alter von 51-60 Jahren mit 33,9% der Gesamtpatientenzahl (Männer 35% (n=14), Frauen 31,6% (n=6)). Fasst man diese beiden Gruppen zusammen, fällt auf, daß insgesamt 74,6%, also fast drei viertel aller Patienten, 51 bis 70 Jahre alt waren. Die übrigen Altersgruppen waren, wie Abbildung 1 verdeutlicht, nur relativ gering vertreten mit einem Gesamtanteil von maximal 6,8% in der Gruppe der 31-40jährigen mit nur noch 4 Patienten.

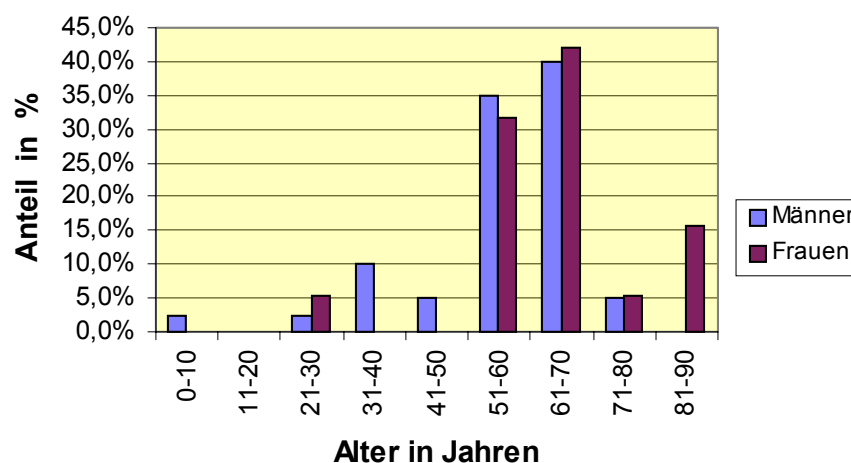


Abb.1: Alters- und Geschlechtsverteilung

4.2. Berufliche Prädisposition

Die Patienten wurden über ihre berufliche Tätigkeit befragt, um zu eruieren, ob eine berufsbedingte Exposition zu kanzerogenen Dämpfen und Stäuben - und damit ein Triggerfaktor – für Nasennebenhöhlenmalignome vorlag. In der Holz- oder metallverarbeitenden Industrie waren mit 16 beziehungsweise 4 von 59 Patienten die meisten Erkrankten beschäftigt gewesen. Besonders erhöht war die Anzahl der Schreiner und Küfer mit jeweils 5 Patienten. Weitere Berufe in der Holzverarbeitung waren Zimmermann (n=2), Arbeiter im Papier-/Sägewerk (n=2), Parkettleger und Möbeldmonteur (jeweils n=1). Bei den in der Metallverarbeitung beschäftigten Patienten waren jeweils 2 Patienten Schweisser und Schlosser/Dreher. In Tabelle 1 werden diese Berufsgruppen in Abhängigkeit von der bzw. den jeweils befallenen Nasennebenhöhlen ausgewertet. Die Prozentangaben beziehen sich in dieser Tabelle auf die Gesamtzahl des jeweiligen Berufszweiges. Bei den verschiedenen Lokalisationen sind Doppelnennungen möglich, wenn mehrere Nasennebenhöhlen zugleich infiltriert waren. Kennzeichnend bei diesen Berufsgruppen war, daß stets die Nasenhaupthöhle tumorinfiltriert war. Von den Nasennebenhöhlen waren sehr häufig die Siebbeinhöhle (94% in der Holzverarbeitung und 100% in der Metallverarbeitung) und Kieferhöhle (75% bei Berufen in der Holzverarbeitung und 100% bei Berufen in der Metallverarbeitung) malignombefallen, während sich ein Tumorwachstum in der Keilbein- bzw. Stirnhöhle seltener fand. Bei den in der Holzverarbeitung tätigen Personen waren bei 63% die Keilbeinhöhle und bei 38% die Stirnhöhle malignominfiltriert; bei in der Metallverarbeitung beschäftigten Patienten jeweils in 25% die Keilbein- bzw. Stirnhöhle.

Von Seiten der Tumorhistologie fällt das gehäufte Auftreten des Adenokarzinoms bei 12 von 16 der in der Holzverarbeitung tätigen Patienten (75%) auf. Bei Patienten aus der Metallverarbeitungsbranche dominierte das Plattenepithelkarzinom mit 3 Patienten (75%).

Tab. 1: Tumorlokalisation in Abhängigkeit von dem Beruf

Beruf	Gesamt		davon KH		davon Siebb.		davon Keilb.		davon Stirnh.		davon NHH	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Holzverarbeitung	16	100%	12	75%	15	94%	10	63%	6	38%	16	100%
Metallverarbeitung	4	100%	4	100%	4	100%	1	25%	1	25%	4	100%

4.3. Symptomatik

Bei 88,1% der Patienten (n=52) ging eine tumorbedingte Symptomatik der Diagnosestellung voraus, während 4 Patienten (6,8%) subjektiv beschwerdefrei waren. In 2 dieser Fälle wurde das Malignom als Rezidiv und damit als sekundärer Tumor des Nasennebenhöhlensystems im Rahmen der Nachuntersuchungen beobachtet, in den beiden anderen Fällen wurde das sinunasale Malignom als Zufallsbefund bei einer Spaltnasenkorrektur bzw. einer Nasennebenhöhlenoperation diagnostiziert.

Die Tabelle 2 stellt die Anzahl und Häufigkeiten der aufgetretenen Symptome in absteigender Reihenfolge dar. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Gesamtzahl der Patienten mit einer Symptomatik (n=52). Gehäuft fanden sich behinderte Nasenatmung, Nasenbluten, Kopfschmerzen, Nervenausfälle (ein Spätsymptom) und erhöhte Sekretion der Nase vor.

Tab. 2: Symptomatik

	Anzahl	Anteil
Patienten mit Symptomatik	52	88,1%
Patienten ohne Symptomatik	4	6,8%
keine Angabe	3	5,1%

Symptom	Anzahl	Anteil (n=52)
behinderte Nasenatmung	30	57,7%
Nasenbluten	15	28,8%
Kopfschmerzen	12	23,1%
Nervenausfälle	9	17,3%
Sekretion der Nase	9	17,3%
Veränderungen am Auge	7	13,5%
atypischer Gesichtsschmerz	6	11,5%
vermind. Geruch/Geschmack	4	7,7%
Gesichtsschwellungen	4	7,7%
Doppelbilder	3	5,8%
Müdigkeit/Schläfrigkeit/Übelkeit	2	3,8%
Foetor ex nasi	1	1,9%
trockene Nase	1	1,9%

Die diagnostizierten Nervenausfälle betrafen den Nervus opticus (n=3), den Nervus olfactorius (n=3), den zweiten Ast des Nervus trigeminus (n=2), den Nervus facialis (n=2) sowie der N. oculomotorius, N. abducens, N. hypoglossus und N. glossopharyngeus (jeweils n=1).

4.4. Präoperative Diagnostik und Anamnese

Neben der klinischen Untersuchung mit Anamnese, Spiegelbefund, Palpation und Nasenendoskopie wurde nach histologischer Sicherung eines Nasennebenhöhlenmalignoms prätherapeutisch ein Staging mit Computertomographie der Nasennebenhöhlen und des Halses, Röntgenthorax, Sonographie von Hals und Oberbauch, Skelettszintigramm sowie eine augenärztliche Untersuchung veranlaßt. Weitere präoperative Maßnahmen wie Kernspintomographie, Erhebung neurologischer Befunde oder Liquoruntersuchung (Tabelle 3) wurden in unterschiedlichen Häufigkeiten durchgeführt. In 4 Fällen wurde eine Angiographie mit anschließender Embolisation bei 3 Patienten notwendig.

Tab. 3: Präoperative Diagnostik

Präoperative Maßnahme:	Anzahl	Anteil
Halssonographie	58	98,3%
Röntgen:	59	100,0%
NNH-Übersichtsaufnahme, Röntgenthorax	57	96,6%
Computertomographie	58	98,3%
Kernspin	13	22,0%
Szintigraphie	34	57,6%
Neurologische Untersuchung	12	20,3%
Probeexcision/Biopsie	58	98,3%
Oberbauchsonographie	37	62,7%
Embolisation	3	5,1%
Angiographie	4	6,8%
Liquoruntersuchung	1	1,7%

Bei einer Patientin wurde im Rahmen der prätherapeutischen Diagnostik keine Computertomographie, Halssonographie und Probeexcision durchgeführt, da das Malignom in diesem Fall als Zufallsbefund im Rahmen einer Nasenoperation diagnostiziert wurde.

4.5. Art der Zugänge

Als operativer Zugangsweg wurde bei 64% der nachuntersuchten Patienten die paranasale Schnittführung zur lateralen Rhinotomie gewählt (Abbildung 2). In jeweils 8,5% der Eingriffe entschieden sich die Operateure für den bitemporal koronaren bzw. kombiniert transfazial/transfrontalen Zugang. Der endonasale, transmaxilläre Zugangsweg oder das midfacial degloving spielten mit 5,1% bzw. 3,4% bei der Wahl des Operationszuganges nur eine untergeordnete Rolle.

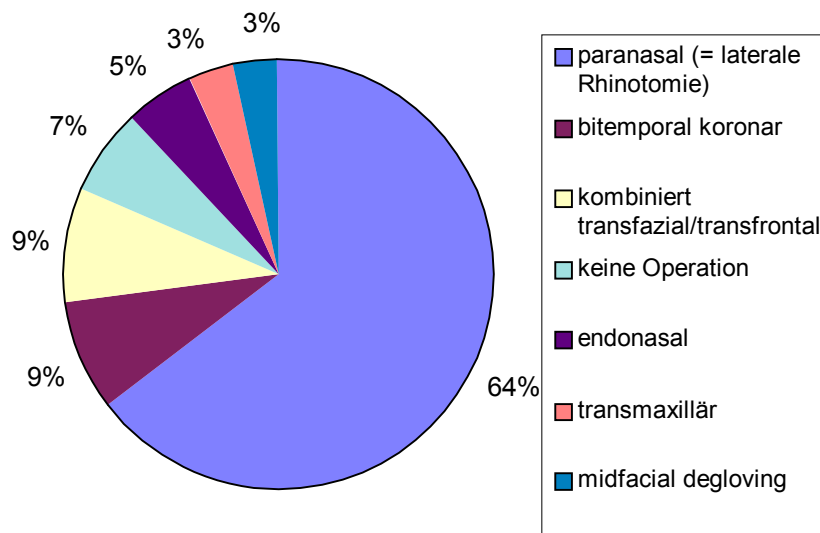


Abb. 2: Operative Zugangswege

Unsere Untersuchungen zeigten, daß bei der operativen Therapie sinusalen Malignome bestimmte Faktoren die Wahl des Zugangsweges beeinflussten. Der Zusammenhang zwischen der Art des Zuganges und der Operationsindikation sowie der Lokalisation (nach Seibileau) ist in Tabelle 4 dargestellt. In dieser beziehen sich die berechneten Prozentangaben jeweils auf die Gesamtzahl des entsprechenden Zugangsweges. Der paranasale Zugangsweg konnte bei einer Tumorlokalisation in allen Etagen nach Seibileau gewählt werden; der bitemporal koronare Zugangsweg sowie der kombiniert transfaziale/transfrontale Zugang wurden bei Tumoren der oberen Etage und Malignomen

der oberen und mittleren Etage angewendet. In zwei Patientenfällen wurde der transmaxilläre Zugangsweg verwendet, wobei jeweils einmal die mittlere Etage und einmal alle 3 Etagen malignominfiltriert waren. Das Midfacial degloving wählten die Operateure bei zwei Patienten mit einer Tumorlokalisation in der oberen Etage.

Tab. 4: Zugangswege in Bezug zur OP-Indikation und Lokalisation (nach Sebileau)

	Zugang						
	paranasal	bitemp. koronar	transfac.+ transfrontal	endo-nasal	trans-maxillär	Midfacial degloving	keine OP
OP-Indikation							
Kurativ	35 (92%)	4 (80%)	5 (100%)	2 (67%)	2 (100%)	2 (100%)	1 (25%)
Palliativ	3 (8%)	1 (20%)	-	1 (33%)	-	-	3 (75%)
Ebenen n. Seb.							
Obere Etage	6 (16%)	3 (60%)	2 (40%)	1 (33%)	-	2 (100%)	2 (50%)
Mittlere Etage	4 (11%)	-	-	1 (33%)	1 (50%)	-	-
Ob./mittl. Etage	18 (47%)	2 (40%)	3 (60%)	-	-	-	1 (25%)
Mittl./unt. Etage	4 (11%)	-	-	-	-	-	-
Alle 3 Etagen	6 (16%)	-	-	1 (33%)	1 (50%)	-	1 (25%)

Der endonasale Zugang wurde nur selten gewählt (in 3 Fällen), wobei in einem Fall lediglich eine Tumorverkleinerung im Rahmen der Palliativtherapie angestrebt war und in den anderen zwei Fällen zwar eine kurative Operationsstrategie verfolgt wurde, jedoch aufgrund der geringen Tumorgröße (Tis: Carcinoma in situ) ein endonasaler Zugang gewählt werden konnte. Unter kurativer Zielsetzung wendeten die Operateure primär den paranasalen, den bitemporal koronaren, den kombiniert transfacialen und transfrontalen, den transmaxillären Zugangsweg sowie das midfacial degloving an.

4.6. Lokalisation

Die am häufigsten befallene Nasennebenhöhle war das Siebbeinsystem mit 76,3% der untersuchten Patienten, gefolgt von der Kieferhöhle mit 63%. Nur relativ selten befand sich der Tumor in der Keilbeinhöhle (35,6%) oder in der Stirnhöhle (23,7%). Bei den Berechnungen wurden Doppelnennungen berücksichtigt, da der isolierte Befall einer Nasennebenhöhle relativ selten vorlag. Die Tumorlokalisation in einer Gesichtshälfte lag häufiger als eine Mittellinienüberschreitung vor.

In Tabelle 5a und 5b ist der Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und dem Geschlecht sowie dem Primärsitz des Malignoms dargestellt. Die anteilmäßige Verteilung der Tumorlokalisationen - bezogen auf die Gesamtzahl des jeweiligen Geschlechtes – war zwischen Männern und Frauen ausgeglichen. Lediglich bei dem Befall der Stirnhöhle lag der Anteil bei dem männlichen Geschlecht mit 30% höher als bei den Patientinnen (10,5%). Der Primärtumorsitz, der jedoch gerade bei weit fortgeschrittenen Tumoren teilweise nicht mehr sicher zu beurteilen war, befand sich in absteigender Häufigkeit in der Kieferhöhle, Nasenhaupthöhle, Siebbeinhöhle, Kieferhöhle und Siebbeinhöhle, Keilbeinhöhle und Stirnhöhle. Sekundäre Tumoren, die in das sinunasale System einbrachen, zeichneten sich mit 10,2% des Patientengutes als nicht zu vernachlässigender Anteil der Malignome ab. Die Ursprungsorte dieser Sekundären Tumore waren die Schädelbasis, Clivus, Epipharynx, Orbita und die Niere (vgl. Abbildung 10) .

Tab. 5a: Lokalisation in Abhängigkeit vom Geschlecht

Lokalisation	Kieferhöhle		Siebbeinhöhle		Keilbeinhöhle		Stirnhöhle		Nasenhaupthöhle	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Männer ^x	26	65%	30	75,0%	17	42,5%	12	30,0%	36	90,0%
Frauen ^x	11	58%	15	78,9%	6	31,6%	2	10,5%	16	84,2%

^x Die jeweiligen Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl des jeweiligen Geschlechts (Männer: n=40, Frauen: n=19).

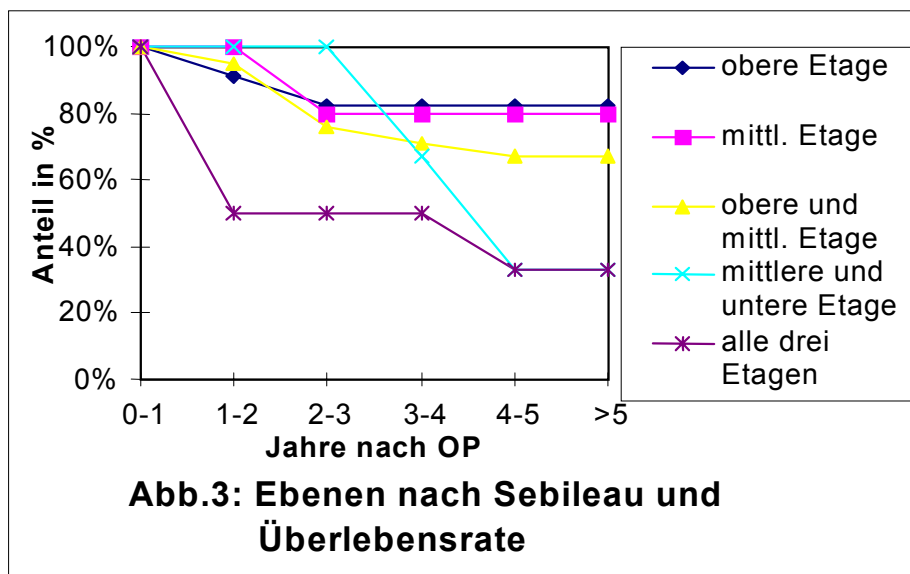
Bei den Lokalisationen sind Doppelnennungen möglich, da in den vorliegenden Patientenfällen oftmals mehrere Nasennebenhöhlen zugleich tumorinfiltriert waren.

Tab. 5b: Lokalisation in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz

Lokalisation:	Primärsitz Männer		Primärsitz Frauen	
	Anzahl	Anteil ^x	Anzahl	Anteil ^x
Kieferhöhle	14	35,0%	7	36,8%
Siebbeinhöhle	7	17,5%	2	10,5%
KH und Siebbeinh.	3	7,5%	0	0,0%
Keilbeinhöhle	1	2,5%	1	5,3%
Stirnhöhle	1	2,5%	0	0,0%
Nasenhaupthöhle	10	25,0%	7	36,8%
Sekundäre Tumoren	4	10,0%	2	10,5%
Gesamt	40	100,0%	19	100,0%

^x Die jeweiligen Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl des jeweiligen Geschlechts (Männer: n=40, Frauen: n=19).

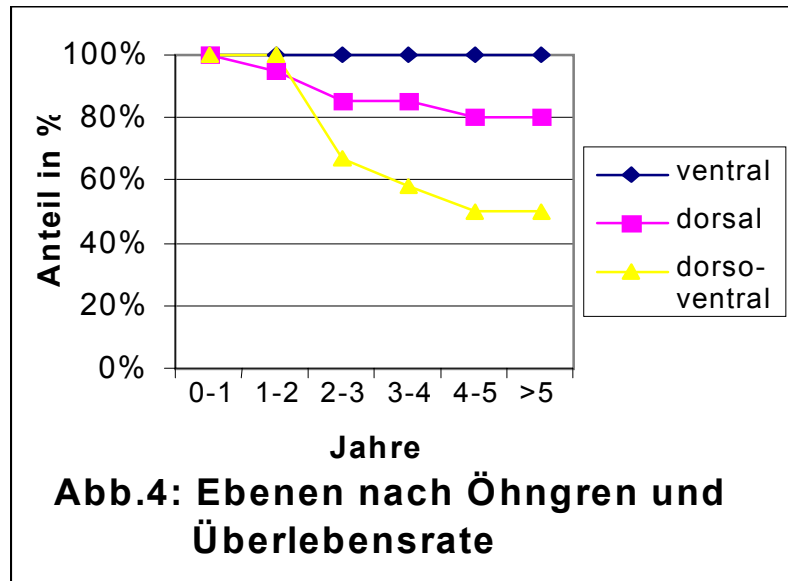
Die Überlebensraten bis zu 5 Jahre nach durchgeführter Primärtherapie wurden für die in der Nasennebenhöhlenonkologie gängigen Klassifikationen (Abbildungen 3 bis 7) nach Seibileau, nach Öhngren, nach Johns/Kaplan, nach Schwab und die UICC-Klassifikation für Kieferhöhlenmalignome ausgewertet (vgl. auch den Nachuntersuchungszeitraum Abb.9).



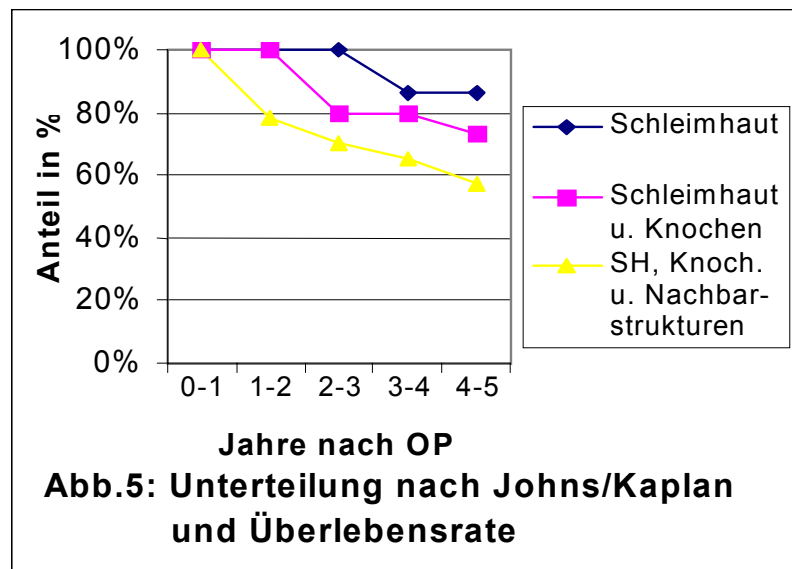
Bei Einteilung der Malignome nach Seibileau war in 27,1% aller Patienten (n=16) der Tumor in der oberen Etage lokalisiert. In 10,2% (n=6) der Patientenfälle lokalisierte sich der Tumor in der mittleren Etage, in 40,7% (n=24) in der oberen und mittleren Etage. Die mittlere und untere Etage war bei 6,8% (n=4) der Patienten befallen und in 15,3% (n=9) waren alle drei Ebenen tumorinfiltriert.

Setzt man diese Tumorlokalisationen in Abhängigkeit zu den Überlebensangaben dieser Patienten (Abb. 3), so resultierte eine Fünfjahresüberlebensrate von 82% in der oberen Etage bzw. 80% in der mittleren Etage. Abbildung 3 verdeutlicht eine geringere Fünfjahresüberlebensrate bei der Tumorlokalisation in der oberen und mittleren Seibileau'schen Ebene (67%). Dies bedeutete eine günstigere Prognose für isoliert in der oberen oder mittleren Etage lokalisierte Tumore im Vergleich zu Patienten bei denen mehrere Ebenen zugleich tumorinfiltriert waren. Die niedrigste Überlebensrate lag bei Tumoren vor, die sich über alle drei Etagen erstreckten bzw. bei Tumoren in der mittleren

und unteren Etage. Diese beiden Lokalisationen bedeuteten somit in unserer Studie die schlechteste Prognose (jeweils 33%). Die deutlich schlechtere Überlebensrate bei Tumoren der mittleren und unteren Etage relativiert sich durch die geringe Anzahl an Patienten (n=3) in dieser Gruppe.

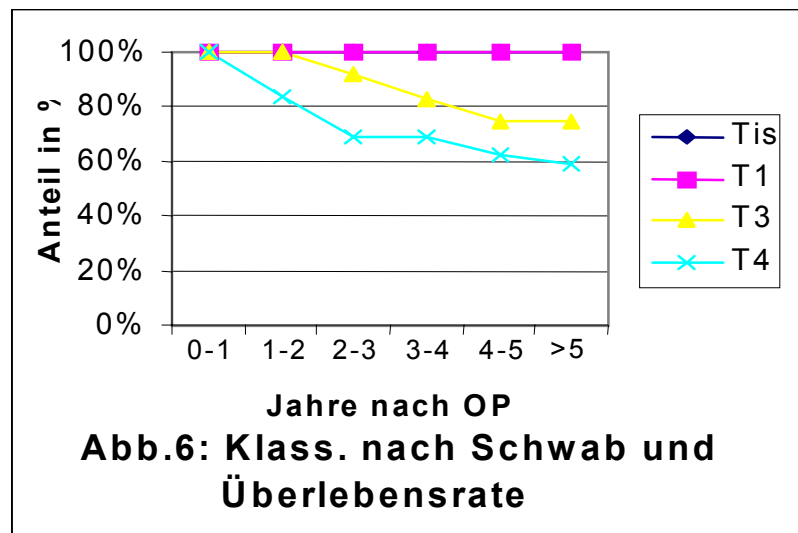


Unterteilt man unser Patientengut nach den Ebenen von Öhngren (Abbildung 4), sanken die Überlebensraten der Patienten nach 5 Jahren von 100% bei ventraler (n=7), über 80% bei dorsaler (n=24), bis hin zu 50% bei sowohl ventraler als auch dorsaler Tumorlokalisation (n=27). Somit zeigte sich eine zunehmend geringere Prognose von ventraler über dorsaler bis hin zu einer Tumorlokalisation sowohl ventral als auch dorsal.

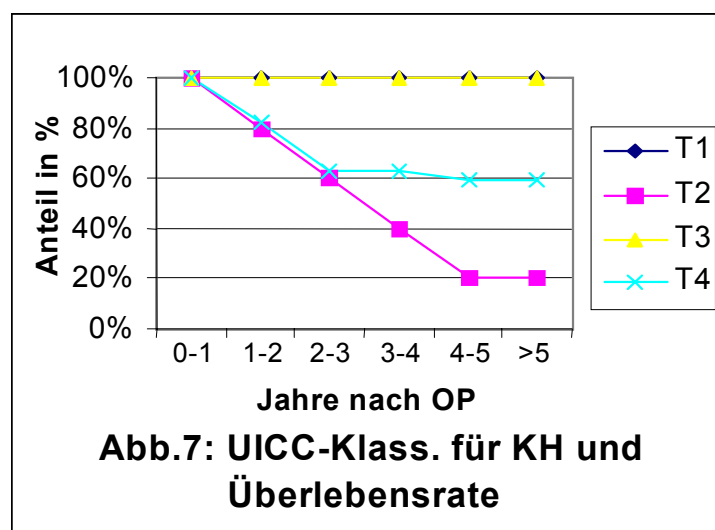


Bei der Klassifikation nach Johns und Kaplan (Abbildung 5) dominierten die Klassifikationsuntergruppen mit Infiltration von Schleimhaut, Knochen und benachbarten Strukturen (50,8% der Patienten, n=30) sowie mit Infiltration von Schleimhaut und Knochen (n=19; 32,2%), während sich Tumorausdehnungen allein in der Schleimhaut mit 10 Patienten (entsprechend 16,9% aller untersuchten Patienten) relativ selten fanden.

Bei einer Lokalisation des Malignoms allein in der Schleimhaut überlebten 86% der nachuntersuchten Patienten mehr als fünf Jahre. Die beiden Patienten dieser Gruppe, die tumorbedingt verstarben, litten an einem malignen Melanom. Bei einer Lokalisation des Tumors in Schleimhaut und Knochen überlebten 73% und bei einer Tumorlokalisierung über die Grenzen von Schleimhaut und Knochen hinaus lebten noch 57% dieser Patienten länger als 5 Jahre nach Durchführung der Primäroperation. Somit sinkt die Prognose von einer relativ guten Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer reinen Schleimhautinfiltration über die Tumordinfiltration von Schleimhaut und Knochen auf die schlechteste Prognose bei der Lokalisation des Tumors über die Grenzen von Schleimhaut und Knochen hinaus.



Nach der Klassifikation von Schwab (Abbildung 6) ergab sich eine Abnahme der 5-Jahres-Überlebenszahlen vom Tis- bzw. T1- über das T3- bis hin zur geringsten Überlebensrate im T4-Tumorstadium. Während alle Patienten mit Tumoren im Tis- oder T1-Stadium (jeweils n=1) mehr als 5 Jahre überlebten (100%), sank der Anteil der Patienten mit einem T3-Tumorstadium (n=17) mit einer 75%igen Überlebensrate hin zur niedrigsten Überlebensrate im T4-Stadium (n=39), in dem nur 59% der Patienten mehr als 5 Jahre nach der Primäroperation überlebten. Von Bedeutung waren dabei die ausgesprochen hohen Patientenanteile mit Tumorstadien T3 (28,8%) bzw. T4 (66,1%). Somit besaßen 94,9% der von uns untersuchten Patienten bereits ein Malignom des T3 oder T4 Tumorstadiums.



Auch bei der Tumorklassifikation für Kieferhöhlenkarzinome der UICC (Abbildung 7), nach der insgesamt 37 der von uns untersuchten Patienten eingeteilt werden konnten, zeigte sich, daß mit zunehmendem Tumorstadium die Überlebenszahlen sanken. Ähnlich wie bei der Verteilung nach Schwab konzentrierten sich die Patientenzahlen erneut auf das T4-Stadium mit 64,9% (n=24) der ausgewerteten Patientenakten. Das T1-Tumorstadium war nur mit 3 Patienten vertreten, das T3-Tumorstadium mit 5 Patienten. In Abbildung 7 muß der deutliche Steigungsabfall im T2-Stadium mit der geringen Anzahl an auswertbaren Patientenakten (n=5) relativiert werden, so daß sich insgesamt die schlechteste Prognose erneut für das T4-Tumorstadium mit einem Überlebensanteil von nur 59% in dieser Patientengruppe nach 5 Jahren ergab. Der Grund dafür, daß 80% der Patienten mit einem T2-Stadium weniger als fünf Jahre überlebten, kann darin gesehen werden, daß 3 der 4 verstorbenen Patienten ein malignes Melanom hatten. Zwar wurden die Patienten kurativ in sano operiert, jedoch rezidierten alle Melanome und setzten sowohl lymphogene als auch hämatogene Spätmetastasen. (Ein Patient hatte ein Mukoepidermoid-Karzinom; dieser Patient wurde jedoch nicht an der HNO-Klinik Würzburg nachuntersucht.)

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß die Steigung der Kurven in Zusammenhang mit der Prognose der jeweiligen Tumorlokalisierung bzw. Ausdehnung steht. Ein relativ starker Kurvenabfall – d.h. eine schlechte Prognose – ergab sich bei Befall der oberen und mittleren Etage bzw. Tumordinfiltration aller drei Etagen nach Sebileau. Bei den Ebenen nach Öhngren verschlechterte sich die Prognose von der ventralen, über die dorsale bis hin zur Tumorlokalisierung sowohl ventral als auch dorsal. Bei den Klassifikationen nach Schwab und der UICC wiesen die T4-Stadien die geringsten Überlebensraten und damit die schlechteste Prognose auf.

Von prognostischer Seite spielt das Auftreten lokaler Rezidive eine wichtige Rolle. Am häufigsten mußten jene in der Klassifikation nach Sebileau bei Tumorbefall der mittleren und unteren Etage (in 100% dieser Fälle) und bei Ausdehnung des Malignoms über alle drei Etagen nach Sebileau - bei der in 89% der untersuchten Patientenfälle lokale Rezidive auftraten – diagnostiziert werden (Tabelle 6). Der genaue Zeitraum in dem es zu lokalen

Rezidiven kam, ist ausführlich in Abbildung 15 im Abschnitt 4.12 Lokale Rezidive und Spätmetastasen des Ergebnisteils dargestellt. Nach der Unterteilung von Öhngren lag der Rezidivanteil mit 63% (n=17) bei einer Lokalisation des Tumors sowohl dorsal als auch ventral der Öhngren'schen Linie am höchsten, während bei einem isolierten Befall nur einer der beiden Ebenen deutlich weniger lokale Rezidive (n=3 ventral bzw. n=6 dorsal der Öhngren'schen Linie) beobachtet wurden. In der Unterteilung nach Johns und Kaplan zeigte die Patientengruppe, bei der die Schleimhaut, der Knochen und benachbarte Strukturen tumorinfiltriert waren, die höchste Rezidivrate (60%). Schließlich wurden sowohl bei der Klassifikation nach Schwab und der UICC-Klassifikation für KH-Karzinome beim T4-Stadium die meisten Rezidive in jeweils 54% diagnostiziert.

Tab.6: Lokalisationsebenen in Abhängigkeit vom Auftreten lokaler Rezidive

Klassifikation nach Sebileau:	Lokale Rezidive			Gesamt
	ja	nein	nicht bekannt	Anzahl
Obere Etage	5 (31%)	9 (56%)	2 (13%)	16
Mittlere Etage	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)	6
Obere und mittlere Etage	7 (29%)	11 (46%)	6 (25%)	24
Mittlere und untere Etage	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4
Alle drei Etagen	8 (89%)	0 (0%)	1 (11%)	9
Ebenen nach Öhngren:				
Ventral	3 (43%)	1 (14%)	3 (43%)	7
Dorsal	6 (25%)	16 (67%)	2 (8%)	24
Beide	17 (63%)	6 (22%)	4 (15%)	27
Unterteilung Johns/Kaplan:				
Schleimhaut	1 (10%)	6 (60%)	3 (30%)	10
Schleimhaut + Knochen	7 (37%)	10 (11%)	2 (11%)	19
Alle	18 (60%)	7 (23%)	5 (17%)	30
Klassifikation nach Schwab:				
Tis	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
T2	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1
T3	5 (29%)	10 (59%)	2 (12%)	17
T4	21 (54%)	11 (28%)	7 (18%)	39
T-Klassifikation f. KH-Karzinom:				
T1	1 (33%)	2 (66%)	0 (0%)	3
T2	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	5
T3	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	5
T4	13 (54%)	6 (25%)	5 (21%)	24

Die in Klammern angegebenen Prozentangabe beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl Des jeweiligen Klassifikationsunterpunktes.

4.7. Histologische Tumorgöße

Bei der Einteilung nach den histologischen Tumorgrößen, werden die Tumorstadien nach ihrem Durchmesser zusammengefasst. Über der Hälfte der untersuchten Patientenfälle (52,5%) waren im T3 - und damit dem höchsten Tumorstadium mit einem Malignomausmaß von mehr als 4cm - einzuordnen. Nur selten fanden sich die relativ kleinen Tumorstadien Tis (1,7%) oder T1 (bis 2 cm) in 13,6% aller Patientenfälle vor, während knapp ein Drittel (32,2%) der malignen Tumoren das T2-Tumorstadium (>2cm bis 4cm) aufwies.

4.8. Histologie

Bei den Tumorhistologien, die in Tabelle 7 in absteigender Häufigkeit aufgelistet wurden, zeigte sich, daß über ein Viertel (25,4%) der Patienten an einem Adenokarzinom und gut ein Fünftel (22%) an einem Melanom litten. 10 der 59 Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom. Zu den seltener vertretenen Tumorhistologien zählten das Transitionalzellkarzinom, das Sarkom sowie das Ästhesioneuroblastom; die übrigen Histologietypen waren darüber hinaus nur selten vertreten.

Die Unterteilung nach dem Geschlecht veranschaulichte das deutlich häufigere Auftreten des Adenokarzinoms sowie Plattenepithelkarzinoms bei Männern als bei Frauen, während das Melanom anteilmäßig bei Frauen häufiger auftrat. In 14 von 15 diagnostizierten Adenokarzinomen (93,3%) waren männliche Patienten betroffen. Plattenepithelkarzinome (n=10) wurden ausschließlich bei Männern gefunden.

Obwohl die Verhältnisse bei den Melanomen ebenso wie bei den relativ seltenen übrigen Tumorhistologien mit 6 Männern und 7 Frauen relativ ausgeglichen erschien, wurde deutlich, daß in Bezug zur Gesamtzahl der Frauen (19 Patientinnen) der Melanomanteil mit 36,8% aller diagnostizierten Histologien ausgesprochen hoch war, was eine Melanomhistologie bei über einem Drittel der Frauen bedeutete.

Tab. 7: Tumorhistologie

Typ des Tumors	Gesamt (n=59)	
	Anzahl	Anteil
Adenokarzinom	15	25,4%
Melanom	13	22,0%
Plattenepithelkarzinom	10	16,9%
Transitional-Karzinom	5	8,5%
Sarkom	3	5,1%
Ästhesio-Neuroblastom	3	5,1%
Adenoid-zystisches Karzinom	2	3,4%
Undifferenziertes Karzinom	2	3,4%
Neuroendokrines Karzinom	2	3,4%
mal. Hämangioperizytom	1	1,7%
Mukoepidermoidkarzinom	1	1,7%
Schmincke-Karzinom	1	1,7%
Chordom	1	1,7%

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei den meisten Tumorhistologien zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Niedrig zeigte sich dagegen das Durchschnittsalter bei der Histologie des Sarkoms mit 18,5 Jahren bei den Männern und 25 Jahren bei den Frauen sowie dem Chordom – einem Sekundärtumor im Nasennebenhöhlensystem, der aus dem Clivus stammt – bei dem das Durchschnittsalter bei 34 Jahren lag. In Abbildung 8 wurden die Malignomhistologien in Abhängigkeit zum Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung in Form eines Säulendiagramms dargestellt.

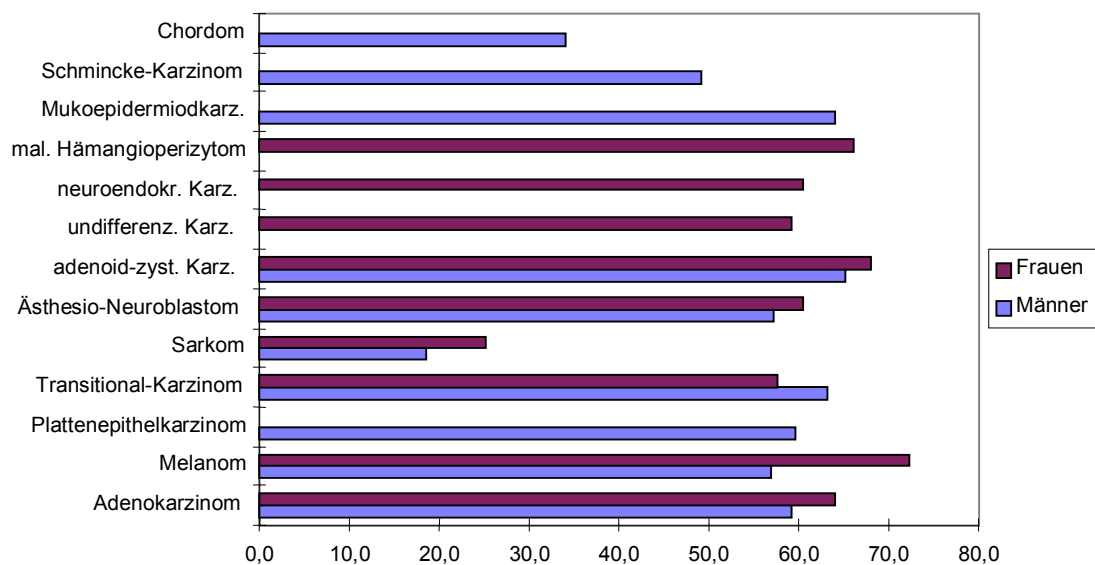


Abb. 8: Histologie und Durchschnittsalter

4.9. Metastasierung und Sekundäre Tumore

Bei 28,8% der behandelten Patienten war der Tumor auf das Nasennebenhöhlensystem beschränkt. In über der Hälfte (55,9%) der Fälle dehnte sich der Tumor per continuitatem über die Grenzen des Nasennebenhöhlensystems hinweg aus. Die genaue Lokalisation der Tumorausdehnungen in die verschiedenen Nachbarregionen verdeutlicht Tabelle 8. 54,5% der sich per continuitatem ausbreitenden Tumore infiltrierte die Schädelbasis, in einem Drittel der Fälle war die Gegenseite befallen. In jeweils 27,3% waren Orbita/Periorbita bzw. Dura und das Endokranium infiltriert.

In jeweils 10,2% lagen lymphogene bzw. hämatogene Metastasierungen bereits vor Therapiebeginn vor. Bei 6 Patienten wurden hämatogene Fernmetastasen diagnostiziert. In 2 Fällen waren diese in der Lunge, einmal in Lunge, Leber und Nebenniere lokalisiert. Zwei Patienten besaßen multiple Knochenfiliae unter anderem in der Wirbelsäule sowie dem os sacrum, und bei einem Patienten wurden multiple cerebrale Metastasen festgestellt. In diesen 6 hämatogen metastasierenden Fällen lagen von histologischer Seite 3 Melanome (davon Metastasierung 1x in die Lunge, 1x in Lunge, Leber und Nebenniere, 1x Knochen), 1 Sarkom (Lungenmetastasen), 1 Plattenepithelkarzinom (cerebrale Metastasen) und 1 Adenokarzinom (Knochenmetastasen) vor.

Tab. 8 Metastasierung

	Anzahl	Anteil
Tumorausdehnung in Nachbarregionen		
Per continuitatem	33	55,9%
Metastasierung	12	20,3%
Lymphogen	6	10,2%
Hämatogen	6	10,2%
keine weitere Ausbreitung	17	28,8%
keine Angabe	5	8,5%
Gesamt	59	100,0%

Tumorausdehnung in Nachbarregionen:	Anzahl	Anteil [*]
Schädelbasis	18	54,5%
Gegenseite	11	33,3%
Orbita	9	27,3%
Dura + intracraniell	9	27,3%
Weichteile	7	21,2%
Epipharynx	6	18,2%
Nerven	5	15,2%
Orbita + Fossa pterygopalatina	4	12,1%
Gefäße	4	12,1%
Fossa pterygopalatina	2	6,1%
Muskulatur	2	6,1%
Fossa infratemporalis	1	3,0%
Haut	1	3,0%
Gesamt	79	

^{*} Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl: n = 33,
Doppelnennungen bei den verschiedenen Nachbarregionen sind möglich.

Bei der Auswertung der Metastasierungen in Abhängigkeit von der Tumorgröße (Abbildung 9) zeigte sich sehr häufig das Vorliegen eines T4-Tumorstadiums mit einem Anteil von jeweils 83% bei lymphogener bzw. hämatogener Metastasierung. Nur bei einem der jeweils 6 Patienten mit hämatogen bzw. lymphogen metastasierenden Tumoren lag ein T3-Tumorstadium vor. Bei den kleineren Tumorstadien T1 und T2 zeigte sich in keinem Fall eine hämatogene oder lymphogene Metastasierung.

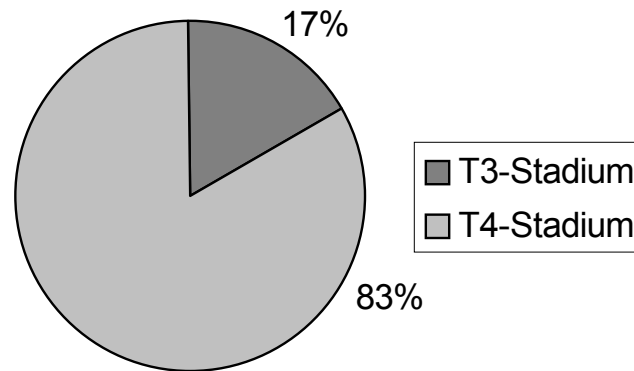


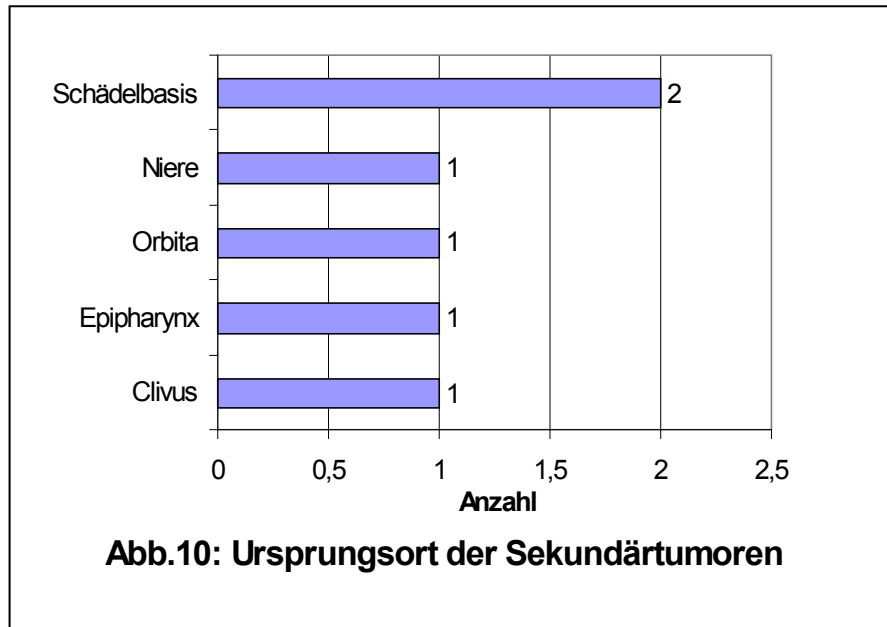
Abb.9: Tumorstadien bei Vorliegen einer Metastasierung

Die häufigsten Histologien der T4-Ausdehnungen, die sich per continuitatem über die Grenzen des Nasennebenhöhlensystems ausbreiteten, waren das Plattenepithelkarzinom mit 21%, gefolgt vom Adenokarzinom mit 18% und dem Melanom mit 15% dieser Patientenfälle.

Lymphogen verbreiteten sich das Plattenepithelkarzinom (33% der lymphogenen Metastasierungen), jeweils einmal das Transitionalzellkarzinom, das Melanom sowie zwei hier nur selten vorkommende Tumorhistologien, das Mukoepidermoidkarzinom und das Schmincke-Karzinom. Hämatogen metastasierte in 3 der 6 Patientenfälle das Melanom und jeweils einmal das Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und Sarkom. Umgerechnet auf die Gesamtzahl der von uns diagnostizierten Melanome (n=13) metastasierten hämatogen folglich 23% der Melanome unseres Patientengutes. Von den Sarkomen metastasierten 33,3%, von den Plattenepithelkarzinomen 10% und von den Adenokarzinomen 6,7% hämatogen.

Bei 89,8% der Patienten lag der Primärtumorsitz im sinunasalen System, währenddessen bei den übrigen 10,2% sekundär die Nasennebenhöhlen tumorinfiltriert waren. Meist breiteten sich diese sekundären Nasennebenhöhilentumore per continuitatem (5 der 6 Patientenfälle) in das Nasennebenhöhlensystem aus. In 2 Fällen der 6 Sekundärtumore stammte das Malignom aus der Schädelbasis (Rhabdo-Myosarkom), gefolgt von der Orbita (die Histologie ergab in diesem Patientenfall ein malignes, metastasierendes

Melanom), dem Epipharynx (Schmincke-Karzinom) und dem Clivus (Chordom). In einem Patientenfall lag eine hämatogene Metastasierung eines Melanoms aus der Niere vor.



4.10. Therapie und Rekonstruktion

86,4% (n=51) der Patienten wurden unter kurativem Ansatz therapiert (Tabelle 9). Von diesen Patienten konnten 56,9% (n=29) in sano operiert werden, bei 43,1% (n=22) erfolgte die Operation non in sano (zu dieser Gruppe zählen die fraglich in sano sowie die sicher non in sano operierten Patienten). Bei 13,6% (n=8) der Patienten wählte man eine palliative Therapie.

79,7% (n=47) der Patienten wurden einzeitig operiert, 10,2% zweizeitig, bei 3,4% waren mehrere Operationen nötig. Die Gründe, die weitere Operationen notwendig machten, lagen in der Kombination einer Tumorresektion von neurochirurgischer und HNO-chirurgischer Seite bzw. einer zusätzlichen Lymphknotenausräumung mit einer neck-dissection in 7 der 8 Fälle. In einem Fall führten die Operateure mehrere Operationen zur palliativen Tumorverkleinerung in der Nasenhaupthöhle durch.

Vier Patienten (6,8%) wurden nicht operiert, sondern primär mit einer Radio- und/oder Chemotherapie behandelt, da diese Patienten entweder nur palliativ behandelt wurden bzw. eine Operation ablehnten.

Von chirurgischer Seite wurde meist die subtotale Maxillektomie im Sinne einer Tumorresektion über mehrere Etagen (59,3%, n=35) durchgeführt, gefolgt von der partiellen Resektion in nur einer Etage in 28,8% (n=17) der Fälle. Als Therapie der Wahl wurde eine Kombination von Operation und Radiotherapie in 64,7% (n=33) der kurativ behandelten Fälle – mit nahezu ausschließlicher postoperativen Radiatio (in 97%) – gewählt. Bei knapp einem Drittel der behandelten Patienten (32,2%, n=19) mußten bei der Resektion Teile der Schädelbasis mit entfernt werden. Gesichtsweichteile wurden bei 22% (n=13) der Patienten mit reseziert. In 8,5% (n=5) der Fälle führten die Operateure eine palliative Tumorverkleinerung durch. Nur relativ selten wurde die Operation mit einer Chemotherapie kombiniert (10,2%, n=6) oder eine neck-dissection vorgenommen (8,5%, n=5). Die neck-dissection erfolgte stets konservativ, dreimal einseitig und zweimal beidseitig. Von den 9 Patienten mit Infiltration der Orbita bzw. Periorbita (vgl. Tabelle 8), erfolgte in 2 dieser 9 Fälle (22,2%) eine Exenteratio orbitae (vgl. Tabelle 9), bei den übrigen Patienten wurde die Orbita erhalten. Die Gründe für das Verzichten auf eine Exenteratio orbitae lagen einerseits darin, daß in fünf Fällen nur die Periorbita, die eine gewisse Barriere darstellt, infiltriert war, und der Tumor noch nicht in tiefere Regionen eindringen konnte. In zwei Fällen wendeten die Operateure nur palliative Maßnahmen an. In einem Fall wurde aufgrund des hohen Alters des Patienten und in einem Fall auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten auf eine Entfernung des Auges verzichtet.

Zwei Patienten erhielten eine primäre Radiatio. Einer dieser Patienten mit einem T4-Tumorstadium eines undifferenzierten Karzinoms verweigerte eine sanierende Operation und wurde folglich mit einer Kombination von Radio- (insgesamt 70 Gray) und Chemotherapie behandelt. Der zweite Patient wurde aufgrund eines T4-malignen, neuroendokrinen Tumors primär bestrahlt. Das Malignom infiltrierte hier Schädelbasis, Clivus, Callaboden, Felsenbein und die Keilbeinhöhle.

Tab. 9: Primäre Therapie

Geplante Therapie/Strategie:	Gesamt		davon in sano		davon non in sano	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Kurativ/sanierend	51	86,4%	29	56,9%	22	43,1%
Palliativ	8	13,6%	0	0,0%	8	100,0%
Gesamt	59	100,0%	29	49,2%	28	47,5%

Therapie (primär):	Gesamt		Resektion		OP-Ansatz	
	Anzahl	Anteil	davon in sano	davon non in sano	kurativ	palliativ
Einzeitige Operation	47	79,7%	25	21	43	4
Zweizeitige Operation	6	10,2%	4	2	6	0
Mehrere Ops (palliativ)	2	3,4%	0	2	1	1
Keine OP	4	6,8%	-	-	1	3
a) partielle Resektion	17	28,8%	12	4	17	0
b) subtotale Maxillektomie (mehrere Etagen)	35	59,3%	15	20	31	4
c) totale OK-Resektion	1	1,7%	1	0	1	0
d) totale OK-Resektion modifiziert	1	1,7%	1	0	1	0
e) Resektion m.E.Orbitae	2	3,4%	1	1	2	0
f) Res.+ T.d.Schädelbasis	19	32,2%	6	12	17	2
g) palliative Tumorverkleinerung	5	8,5%	0	5	0	5
h) OP+Radiotherapie ^y	33	64,7%	12	20	30	3
Postoperativ ^x	32	97,0%	-	-	29	3
Radiatio d.Lymphabflusswege ^x	12	36,4%	-	-	10	2
i) OP + Chemotherapie	6	10,2%	3	3	-	-
j) Neck-dissection	5	8,5%	3	2	5	0
Konservativ ^x	5	100,0%	-	-	5	0
Einseitig ^x	3	60,0%	-	-	3	0
Beidseitig ^x	2	40,0%	-	-	2	0
k) primäre Radiatio	2	3,4%	-	-	1	1
l) palliative Radiatio	1	1,7%	-	-	0	1
m) Entfern. v. Gesichtswichteilen	13	22,0%	5	8	12	1
n) nur Chemo	1	1,7%	-	-	0	1

^x Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl dieses Unterpunktes.

^y Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der kurativ behandelten Patienten (n=51). Bei den Unterpunkten a) bis n) sind Doppelnennungen möglich.

Das histologische Ergebnis der Resektion in Abhängigkeit von den Überlebensangaben und zum Auftreten lokaler Rezidive illustrieren die Abbildungen 11 und 12. Dabei verdeutlicht sich, daß die Überlebenswahrscheinlichkeit bei in sano operierten Patienten mit 77% nach 5 Jahren höher lag als bei non in sano operierten Patienten, bei denen die Überlebenswahrscheinlichkeit nach mehr als 5 Jahren 56% betrug (Abbildung 11).

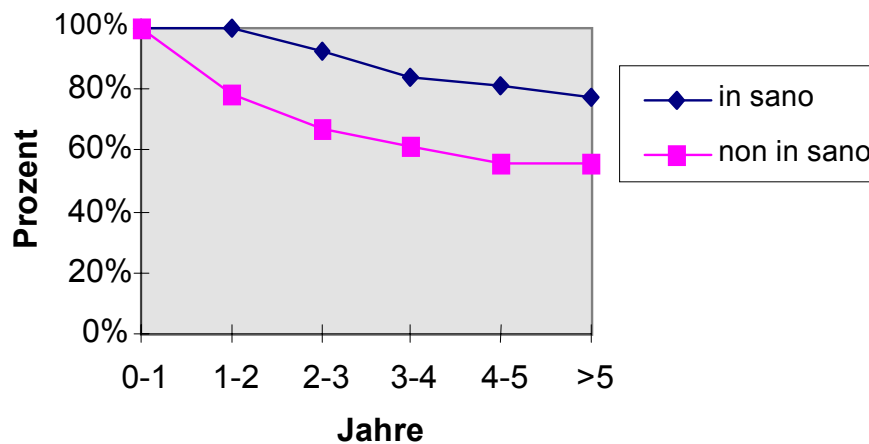


Abb.11: Resektion und Überlebensangaben

Gleichermaßen erlitten – wie Abbildung 12 zeigt – die non in sano operierte Patienten in 79% der Fälle (n=15) ein lokales Rezidiv und von den in sano operierten Patienten 35% (n=9). Dementsprechend hatten in sano operierte Patienten mit 65% dieser Patientengruppe bedeutend häufiger keine lokale Rezidive (n=17) als non in sano Operierte mit 21% (n=4). Die lokalen Rezidive traten bei den in sano operierten Patienten im Durchschnitt nach einem Jahr und bei den non in sano operierten Patienten nach 1,6 Jahren auf.

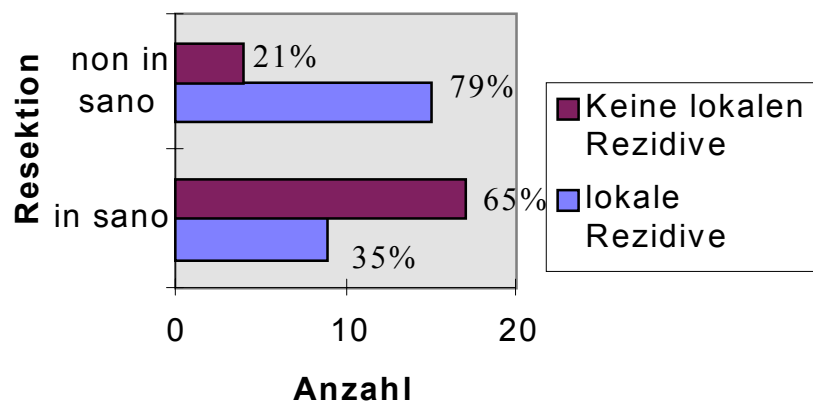


Abb.12: Resektion und lokale Rezidive

Aussagen über Exzision und Rekonstruktion lassen sich der Tabelle 10 entnehmen. Diese beschreibt die Art der Rekonstruktion sowie die genaue Form der Defektdeckung. Bei 6 Patienten wurde eine prothetische Versorgung mit einer Epithese bzw. einem Obturator

angestrebt, während alloplastische Defektdeckungen bei 63,6% der operativ therapierten Patienten dominierten. In 60% der operativ behandelten Fälle wurde der entnommene Knochendeckel wiedereingesetzt.

Tab. 10: Excision und Rekonstruktion

Excision/Rekonstruktion:	Gesamt	
	Anzahl	Anteil
Prothetisch ^x	6	100,0%
Temporär ^x	1	16,7%
Endgültig ^x	4	66,7%
Beides ^x	1	16,7%
Operativ	55	100,0%
Autoplastisch	11	20,0%
Alloplastisch	35	63,6%
Schädelbasisrekonstruktion	20	36,4%
Knochendeckel wieder eingesetzt	33	60,0%
Knochendeckel verworfen	13	23,6%
Knochendeckel keine Rekonstr.	13	23,6%
Knochendeckel andere Rekonstr.	2	3,6%
Keine Angabe	5	9,1%

Defektdeckung (Details):	Anzahl	Anteil
Lyophilisierte Dura	17	30,9%
TachoComb®	6	10,9%
Verschiebe-/oder Unterarmlappen	5	9,1%
Glasionomerezement	5	9,1%
Silikonballon/-folie/-scheibe	3	5,5%
Epithese/Obturator	6	10,9%
Fascia lata	3	5,5%
Dura	2	3,6%
nur Weichteildeckung	1	1,8%
PDS-Schale	1	1,8%
Knochenmehl	1	1,8%

^x Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf prothetisch versorgten Patienten (n=6). Die übrigen Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die operativ behandelten Patienten (n=55).

4.11. Überlebenszeiten

Von den 59 behandelten Patienten überlebten etwa zwei Drittel mehr als 5 Jahre (67%). Im Laufe der ersten fünf Jahre postoperativ verstarben 28,8% der Patienten. Bei den übrigen Patienten konnten die Überlebensangaben nach 5 Jahren nicht bestimmt werden, da einige Patienten beispielweise die Tumornachsorge nicht wahrnahmen (vgl. auch

Nachuntersuchungszeitraum). 22% der Patienten verstarben tumorbedingt. Die Operationsmortalität dagegen lag bei Null.

Die nach dem Kaplan-Meyer-Verfahren berechneten Gesamt- bzw. nach Geschlechtern unterteilten Überlebensraten der ersten fünf Jahre nach Primärtherapie veranschaulicht Abbildung 13.

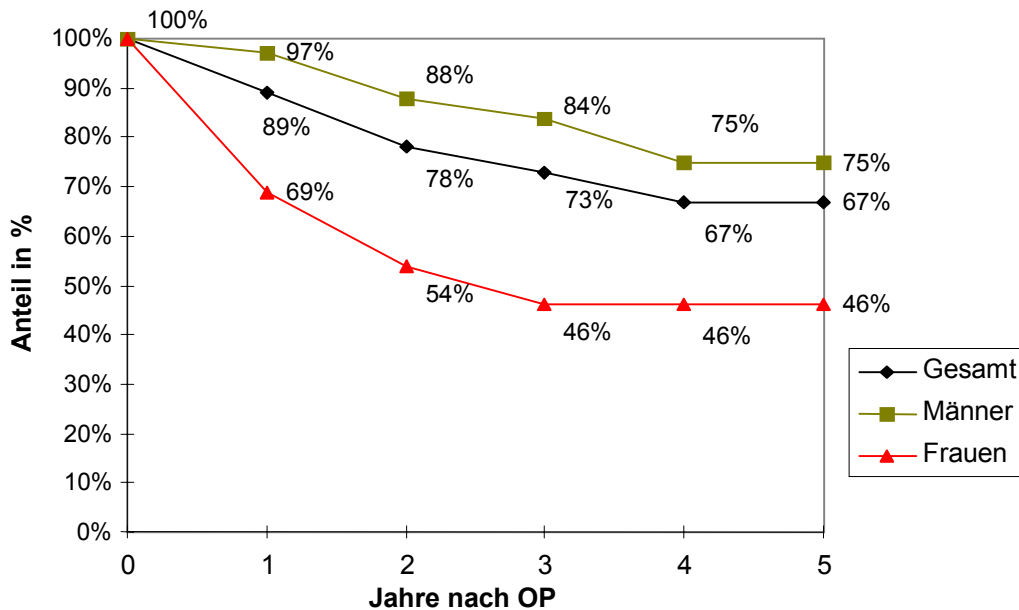
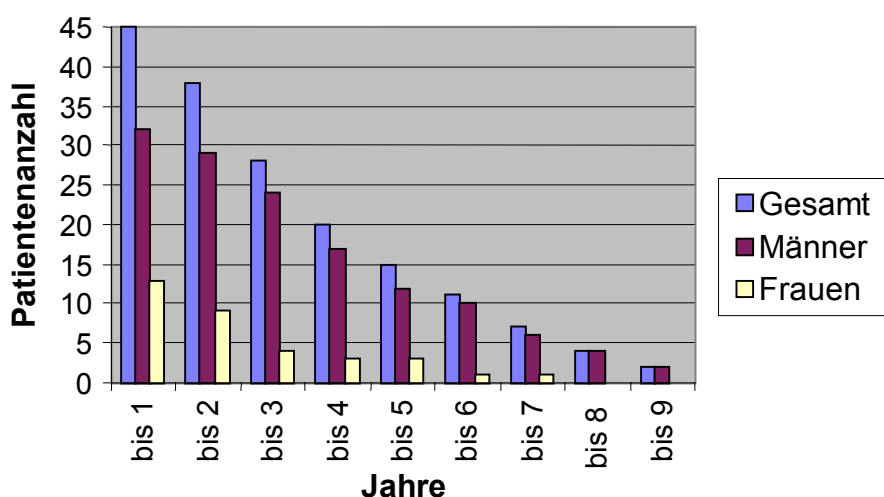


Abb. 13: 5-Jahres-Überlebensrate

Eine Rolle für die Aussagekraft der postoperativen Ergebnisse spielt der Nachuntersuchungszeitraum nach der primären Therapie, der in Tabelle 11 und Abbildung 14 ausgewertet wurde. Ein Grund für das Absinken der Patientenzahl liegt in der Abhängigkeit des Nachuntersuchungszeitraumes vom Operationstermin des jeweiligen Patienten und dem Untersuchungszeitraum einer Studie. Weitere Gründe sind, daß Nachsorgeuntersuchungen von den Patienten nicht wahrgenommen wurden oder einige Tumorpatienten bereits verstorben waren.

Tab. 11: Nachuntersuchungszeitraum

Zeitraum:	Gesamt	Männer	Frauen
	Anzahl	Anzahl	Anzahl
bis 1Jahr (0-11Mo.)	59	40	19
bis 2Jahre (11-23Mo.)	38	29	9
bis 3Jahre (24-35Mo.)	28	24	4
bis 4Jahre (36-47Mo.)	20	17	3
bis 5Jahre (48-59Mo.)	15	12	3
bis 6Jahre (60-71Mo.)	11	10	1
bis 7Jahre (72-83Mo.)	7	6	1
bis 8Jahre (84-95Mo.)	4	4	0
bis 9Jahre (96-107Mo.)	2	2	0

**Abb.14: Nachuntersuchungszeitraum**

Um prognostische Schlüsse zu ziehen, wurden die Überlebensraten in Abhängigkeit zu den häufigsten Histologien, den verschiedenen histologischen Tumorgrößen, der durchgeführten Therapie und dem Auftreten lokaler Rezidive bzw. Spätmetastasen gesetzt (Tabelle 12). Dabei wurden die ersten beiden Jahre, das 2.-4. Jahr postoperativ sowie das Überleben von mehr als 5 Jahren jeweils zusammengefaßt, um so aus den sich daraus ergebenden Summen aussagekräftigere Ergebnisse eruieren zu können. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Gesamtzahl der jeweils zusammengefaßten Jahre. Detailliertere Angaben der einzelnen Jahre mit sämtlichen tabellarisch aufgeführten Histologien, Tumorgrößen sowie Therapieansätzen können der Tabelle 1 im Anhang entnommen werden.

Die Prognose des Adenokarzinoms war mit einer 5-Jahres-Überlebenszeit von 29% am günstigsten, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 19%, während von den Melanompatienten nach 5 Jahren nur noch 16% lebten.

Die am häufigsten angewandte Therapie bei den Patienten, die mehr als 5 Jahre überlebten, war die subtotale Maxillektomie mit postoperativer Radiotherapie. In dieser Patientengruppe mussten nur relativ selten lokale Rezidive (in 29%) oder Spätmetastasen (19%) diagnostiziert werden.

Tab. 12: Überlebenszahlen in Abhängigkeit von der Histologie, Tumorgöße, Therapie, lokale Rezidive und den Spätmetastasen

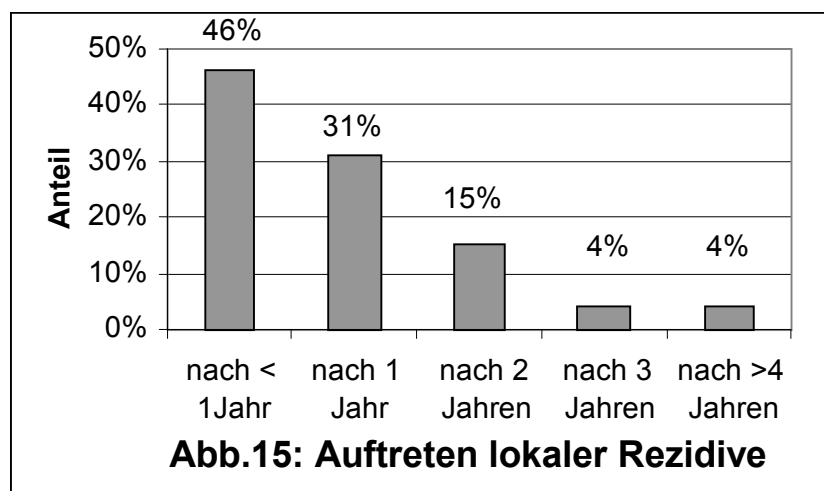
	Überleben: Jahre nach OP					
	0-1 Jahre (0-23 Monate)		2-4 Jahre (24-59 Monate)		5 Jahre (> 60 Monate)	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Gesamt:	8	100%	6	100%	31	100%
Histologie:						
Adenokarzinom	2	25%	3	50%	9	29%
Melanom	2	25%	2	33%	5	16%
Plattenepithelkarzinom	1	13%	-	-	6	19%
Histologische Tumorgöße:						
T1: bis 2 cm	-	-	-	-	7	23%
T2: >2 cm bis 4 cm	2	25%	-	-	12	39%
T3: > 4 cm	5	63%	4	67%	10	32%
Therapie:						
Partielle Resektion	2	25%	-	-	10	32%
Subtotale Maxillektomie	5	63%	5	83%	20	65%
Resektion + Teile d. Schädelbasis	3	38%	3	50%	9	29%
OP+Radiotherapie	6	75%	3	50%	16	52%
Neck-dissection	-	-	1	17%	3	10%
Entfernung v. Gesichtswichteilen	2	25%	2	33%	5	16%
Lokale Rezidive:						
Ja	4	50%	6	100%	9	29%
Nein	-	-	-	-	22	71%
Spätmetastasen						
Ja	3	38%	4	67%	6	19%
Nein	2	25%	1	17%	23	74%

Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Gesamtzahl der jeweils zusammengefassten Jahre.

4.12. Lokale Rezidive und Metastasen nach Abschluß der Primärbehandlung

Nicht selten mußten lokale Rezidive (in 44% der Patientenfälle, n=26) oder Metastasen nach Abschluß der Primärbehandlung (in 22% der Gesamtpatientenzahl) diagnostiziert werden. In Abbildung 15 und Tabelle 13 wurde das Auftreten lokaler Rezidive in Bezug zur Zeit, zum Operationsansatz, zur Histologie des Tumors, zur Malignomgröße und zur anschließend folgenden Behandlung des Rezidivs gesetzt.

Auffallend war dabei, daß die Anzahl der diagnostizierten Rezidive im Laufe der Zeit nach der Operation kontinuierlich abnahm, d.h. am häufigsten traten Rezidive bereits in den ersten beiden postoperativen Jahren auf. So wurden 46% der lokalen Rezidive (n=12) im ersten postoperativen Jahr, 31% (n=8) im zweiten und 15% (n=4) im dritten postoperativen Jahr diagnostiziert. Im vierten postoperativen Jahr und später wurden nur noch in jeweils 4% (jeweils n=1) der Fälle lokale Rezidive festgestellt.



Häufig rezidivierende Tumoren waren dabei das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom, das Melanom sowie das Sarkom. Bezogen auf die Gesamtzahl der jeweiligen Histologie, zeigte sich ein Rezidiv in 33% bei dem Adenokarzinom, 38% beim Melanom, 50% beim Plattenepithelkarzinom sowie in zwei Drittel der Fälle beim Sarkom (67%). In 58% der Fälle war gleichzeitig das größte histologische Tumorstadium – das T3-Tumorstadium – bereits bei der Primärtherapie festgestellt worden.

Verglich man das Auftreten lokaler Rezidive mit dem Resektionsergebnis der Primärtherapie fiel auf, daß in 65% (n=17) der Rezidivfälle die Primärtherapie non in sano durchgeführt worden war und nur in 35% (n=9) in sano.

Die Analyse spezieller Lokalisationen im Hinblick auf das Auftreten lokaler Rezidive zeigte, daß in 62% (n=16) der lokalen Rezidive entweder die Schädelbasis, die Orbita oder sowohl Schädelbasis als auch Orbita tumorinfiltriert waren. Tumorausdehnungen in die Schädelbasis und in die Orbita verschlechtern somit die Prognose für eine Tumorheilung. Alle 5 Patienten mit lokalen Rezidiven, bei denen die Schädelbasis tumorinfiltriert war, waren non in sano operiert worden. 3 der 4 Patienten (75%) mit Infiltration der Orbita/Periorbita waren ebenfalls non in sano operiert. Einer dieser drei Patienten hatte eine Exenteratio orbitae abgelehnt; bei zwei Patienten wurde als Revisionsoperation eine Exenteratio orbitae durchgeführt. Bei der Malignominfiltration sowohl der Schädelbasis als auch der Orbita wurden 6 der 7 Patienten (86%) non in sano operiert. Nur 1 Patient konnte in sano operiert werden.

Die Therapieansätze der lokal aufgetretenen Rezidive waren in 19% (n=5) kurativer, in 58% (n=15) palliativer Natur. In 19% (n=5) wurde zuerst ein kurativer, später – nach erneuten Rezidiven oder Metastasierungen - ein palliativer Behandlungsansatz gewählt. Ein Patient lehnte weitere therapeutische Maßnahmen ab. Das Auftreten lokaler Rezidive in Abhängigkeit von den Tumorklassifikationen und Lokalisationen kann bereits der Tabelle 6 entnommen werden und ist an dieser Stelle genauer beschrieben.

Tab. 16: Lokale Rezidive

Lokale Rezidive in Abhängigkeit vom Operationsansatz bei Primärtherapie:

OP-Ansatz	Gesamt		Kurativ		palliativ		keine Angabe	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Lokale Rezidive:	26	100%	21	81%	5	19%	0	0%

Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf n = 26.

Lokale Rezidive in Abhängigkeit von der Histologie:

	Gesamt		Adeno. Ka.		Melanom		Plattenepith. Ka.		Sarkom		Ästhesion.	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Lokales Rezidiv	26	100%	5	19%	5	19%	5	19%	2	8%	1	4%
Anteil d. jeweiligen Histologie:			33%		38%		50%		67%		33%	

Lokale Rezidive in Abhängigkeit von der histologischen Tumorgroße:

	Gesamt		T1: bis 2 cm		T2: >2 bis 4 cm		T3: > 4 cm		Tis		Tx	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Lokales Rezidiv	26	100%	0	0%	6	23%	15	58%	0	0%	5	19%

Lokale Rezidive in Abhängigkeit von speziellen Lokalisationen:

	Gesamt		Schädelbasis		Orbita/ Periorbita		Schädelbasis u. Orbita/Periorb.		keine der beiden	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Lokales Rezidiv	26	100%	5	19%	4	15%	7	27%	10	38%

Behandlung des Rezidivs:

	eine Rev. OP		mehrere OPs		keine Rev.OP		Chemo		Radiatio		keine Therapie	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Gesamt	5	19%	12	46%	3	12%	3	12%	8	31%	2	8%
<i>Histologie:</i>												
Adeno Ka.	1	20%	2	17%	2	67%	1	33%	2	25%	-	-
Melanom	1	20%	3	25%	-	-	1	33%	2	25%	-	-
Plattenep. Ka.	2	40%	3	25%	-	-	1	33%	-	-	-	-
<i>Tumorgroße:</i>												
T2: <2cm - 4cm	3	60%	1	8%	-	-	1	33%	2	25%	1	50%
T3: > 4cm	2	40%	7	58%	3	100%	1	33%	5	63%	1	50%

Bei 13 Patienten (22%) wurden Metastasen nach Abschluß der Primärbehandlung diagnostiziert, entsprechend etwa einem Fünftel unserer Gesamtpatientenzahl (vergleiche hierbei auch den Nachuntersuchungszeitraum in Tabelle 11 und Abbildung 14). Am häufigsten waren dabei Lymphknoten (in 9 Fällen, d.h. in 69,2% der in unserer Studie diagnostizierten Spätmetastasen), Knochen (5 Fälle entsprechend 38,5%) und die Lunge (3 Fälle entsprechend 23,1%) betroffen.

Die von Spätmetastasen infiltrierten knöchernen Strukturen waren die Wirbelsäule – speziell die Lendenwirbelsäule, das Os sacrum - , das Sternum, der Schulterbereich, die Rippen sowie das Becken. In Tabelle 14 wurden die genauen Lokalisationen der Spätmetastasen in absteigender Reihenfolge tabellarisch aufgeführt. Bei den einzelnen Lokalisationen sind Doppelnennungen möglich, da bei einigen Patienten an mehreren Lokalisationen zugleich Spätmetastasen diagnostiziert werden mussten. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Patientenzahl mit Spätmetastasen (n=13).

Tab. 14: Metastasen nach Abschluß der Primärbehandlung

Lokalisation der Spätmetastasen:	Anzahl	Anteil
Lymphknoten	9	69,2%
Knochen	5	38,5%
Lunge	3	23,1%
Leber	2	15,4%
Parapharyngealer Raum	2	15,4%
Cutane/Subkutane Filiae	2	15,4%
Niere	1	7,7%
Hirnmetastasen	1	7,7%
Parotis	1	7,7%
Mamma	1	7,7%
<i>Gesamt:</i>	27	

4.13. Komplikationen

Nur bei einem Patienten wurden postoperative Komplikationen in Form vermehrten Augentränens durch eine Tränenwegsstenose beobachtet. Dieser Patient litt an einem T3-Adenokarzinom der Siebbeinzellen, und es mussten Teile der Lamina papyracea mit entfernt werden.

Die Operationsmortalität lag bei Null.

5. Diskussion

Die Seltenheit und histologische Vielfalt sinunasaler Malignome hat zur Folge, daß oftmals nur kleine Kollektive analysiert werden können. Andernfalls müssen sehr lange Zeitperioden untersucht werden, um ein größeres Patientengut zu rekrutieren. Dies geht jedoch mit Änderungen in diagnostischen Maßnahmen und wechselnden Behandlungsmodalitäten und therapeutischen Verfahren einher, so daß in unserer Studie 59 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren in die Auswertung eingingen.

5.1. Alter und Geschlecht

Im Hinblick auf die Alters- und Geschlechtsverteilung bei malignen Tumoren des Nasennebenhöhlensystems, ergibt sich bei einem Verhältnis Männer zu Frauen von etwa 2:1 eine Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit anderen Studien. Zbären et al. sowie Ganzer et al.[105, 29, 2] erhielten bei ihren Untersuchungen die gleichen Resultate. Ebenso deckt sich diese Geschlechtsverteilung mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von etwa 2:1 mit den Daten aus den Krebsregistern (Todesfallstatistik) Hamburgs und des Saarlandes; verallgemeinert auf Deutschland ergäbe sich so eine Inzidenzrate, die mit einem Verhältnis von 2:1 nach dem Geschlecht unterteilt, einhergehen würde. Demgegenüber berichtet das Tumorregister der Arbeitsgemeinschaft für Onkologie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie über ein Verhältnis von 1:1 [83].

Die ungleiche Geschlechtsverteilung läßt sich mit der erhöhten Exposition von Männern mit kanzerogenen Noxen, die für den Nasennebenhöhlenbereich von Bedeutung sind, erklären. Auch wenn sich die Werte im Konsum des Genußgiftes Tabak langsam nivellieren, wird aus anamnestischen Angaben das Rauchen immer noch bei Männern häufiger registriert. Briton et al. [11] sowie Hayes und Mitarb. [35] errechneten ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für sinunasale Karzinome bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern und zwar unabhängig von einer beruflichen Exposition. Des weiteren ist die Anzahl der männlichen Angestellten in Branchen, in denen erhöhte gewerbliche Noxen in Sinne des Berufskrebses anerkannt sind (siehe 5.2.), größer als die in diesen Branchen tätigen

Frauen. Ebenso stimmen unsere Ergebnisse des Durchschnittsalters von 58,7 Jahren im Mittelwert bzw. dem Altersgipfel von 61-70 Lebensjahren von anteilmäßig 40,7% der Gesamtpatientenzahl mit denen anderer Forschungsgruppen überein [105, 29, 2,10].

5.2. Berufliche Prädisposition

Von bedeutender Rolle bei der Diskussion sinusaler Tumore ist die berufliche Prädisposition mit den damit verbundenen exogenen, gewerblichen Noxen, denen die betroffenen Patienten ausgesetzt sind oder waren. In holzverarbeitenden Berufen, der Nickelindustrie, chromsalz-verarbeitenden und chromsäurenverarbeitenden Industriezweigen ist das Karzinomrisiko zum Teil bis auf das 139,8-fache der Normalbevölkerung erhöht [35]. Infolgedessen werden einige der sinusalen Tumore in der Liste der Berufskrankheiten (BKVO v. 01.04.1988) als Berufskrankheit in diesen Branchen aufgeführt.

In Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen zeigten Newman et al [70] das Überwiegen des Plattenepithelkarzinoms in chrom- bzw. metallverarbeitenden Industriezweigen, das in unserer Studie einen Anteil von 75% der in der Metallverarbeitung Berufstätigen innehatte. Im Gegensatz dazu überwiegt bei Beschäftigten in holzverarbeitenden Berufen das Adenokarzinom, wie Kleinsasser und Schröder verdeutlichten [44]. In unserer Untersuchungsgruppe litten 75% der in der Holzverarbeitung tätigen Patienten an einem Adenokarzinom.

Bei Kleinsasser und Schröder [44] waren die Berufe Tischler, Radmacher, Küfer, Parkettleger, Zimmermann und Sägewerksarbeiter in absteigender Reihenfolge dabei am häufigsten betroffen, während sich in unserer Studie eine Reihenfolge Schreiner, Zimmermann, Küfer, Parkettleger, Sägewerksarbeiter und Möbeldmonteur (siehe Tabelle 1) nach der Häufigkeit abzeichnete. Jedoch muß unser Ergebnis sicherlich mit der geringen Patientenzahl der in der Holzverarbeitung tätigen Patienten (n=16) relativiert werden.

Die Art der bearbeiteten Hölzer scheint einen Einfluß auf das Krebsrisiko zu nehmen. Vader und Minder 1987 geben die Risiken der verschiedenen Holzberufe folgendermaßen an: Holz- und Papierindustrie allgemein 11,9fach bei hoher Holzstaubkonzentration

26,3fach erhöhtes Krebsrisiko; industrielles Schreiner- und Zimmereihandwerk 16,3fach erhöhtes Krebsrisiko; Möbelschreiner und Kunsttischler 139,8fach erhöhtes Krebsrisiko [95]. Hohe Gefährdung geht dabei mit dem Umgang mit Harthölzern – Eiche und Buche – einher, während das Risiko bei der Verarbeitung von Weichhölzern deutlich geringer zu sein scheint. Zu berücksichtigen ist dabei die äußerst lange Latenzzeit von durchschnittlich 30-50 Jahren [59, 35, 95].

Als schädigende Holzstaubkanzerogene werden derzeit zwar Aldehydverbindungen, Aflatoxine und Chlorphenole diskutiert, jedoch ist die Ermittlung des schädigenden Toxins noch nicht abgeschlossen. Dies wäre aber aufgrund der Tatsache, daß trotz umfangreicher technischer Maßnahmen in den letzten Jahrzehnten die Tumorfrequenz nicht signifikant reduziert werden konnte, von großer Wichtigkeit [78, 34, 1].

5.3. Symptomatik

Unsere Ergebnisse zeigen, daß bei 88,1% der Patienten mit malignen Nasennebenhöhrentumoren uncharakteristische Symptome vorliegen. Die Art der Symptome ermöglicht Hinweise auf die Lokalisation und Ausbreitung des Malignoms. Beispielsweise liefert so das am häufigsten bemerkte Symptom - behinderte Nasenatmung in 57,5% unserer Patientenfälle - Hinweise für eine Tumorlokalisation in der Nasenhaupthöhle. Dies wiederum spricht für ein bereits weites Fortschreiten des Nasennebenhöhrentumors über die Grenzen des Nasennebenhöhlensystems hinaus [20]. Aufgrund des langen Fehlens pathognomischer Symptome [68, 43] und der schlecht überschaubaren Lokalisation des Nasennebenhöhlensystems mit seinen tiefen Buchten wird ein malignes Geschehen meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Dies veranschaulicht sich durch den hohen Anteil des größten histologischen Tumorstadiums T3 mit 43,8% der Gesamtpatientenzahl, bzw. durch das häufige Vorliegen eines fortgeschrittenen T4-Stadiums bei den verschiedenen Klassifizierungssystemen (siehe 5.6.). Folglich sind therapeutische Maßnahmen mit sehr umfangreichen Eingriffen verbunden, was die Prognose für eine Heilung deutlich verschlechtert [99, 100, 101, 102]. Auch Zbären et al. berichten in ihren Untersuchungen, dass 46% der Karzinome erst in einem bereits sehr weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden [105]. Weiterhin

schildern auch viele Patienten, zum Teil erst 6 bis 9 Monate nach Auftreten unspezifischer chronisch-rhinologischer Symptome den Arzt aufgesucht zu haben. Infolgedessen stellt das Fehlen bzw. späte Auftreten von Symptomen – bedingt durch die Tatsache, daß sie in einem anatomisch weitgehend abgeschlossenen Raum liegen - ein Problem bei der Früherkennung der Nasennebenhöhlenmalignome dar. Als Konsequenz daraus muß gezogen werden, daß Allgemeinärzte, HNO-Ärzte aber auch Zahnärzte – gerade bei beruflich prädisponierten Personenkreisen – auch bei unspezifischen-rhinologischen Symptomen sensibilisiert sein sollten, um eine möglichst frühzeitige Überweisung an einen Facharzt oder eine Fachklinik zu veranlassen [100, 102].

5.4. Präoperative Diagnostik und Anamnese

Im Mittelpunkt des präoperativen Vorgehens steht das Staging, Typing und Grading des Tumors durch klinische Untersuchungen, Probeexcision mit histologischer Aufarbeitung des Materials sowie radiologischer Diagnostik [68, 91]. In unseren Ergebnissen bestätigt sich diese routinemäßige Durchführung eines Stagings anhand der Computertomographie der Nasennebenhöhlen und des Halses, Röntgendiagnostik der Nasennebenhöhlen und der Lunge, Sonographie von Hals und Oberbauch bzw. Untersuchung der regionalen Lymphknoten, dem Skelettszintigramm sowie der Probeexcision.

Diese diagnostischen Methoden bilden die Grundlage der Therapie sinunasaler Tumore und sind damit unumgänglich. Lediglich die Anwendung der Standardröntgendiagnostik der Nasennebenhöhlen muß aufgrund ihrer geringen Aussagekraft über die Malignombegrenzungen im Rahmen des präoperativen Stagings relativiert werden und erscheint damit im Vergleich zur Computertomographie als weniger sinnvoll.

Ein Nachteil der CT-Technik ist dagegen in der schwierigen Differenzierung zwischen Tumorgewebe, Begleitentzündung und deren Abgrenzung zum normalen Gewebe zu sehen. Unter diesem Gesichtspunkt ist eine Kernspinresonanz-Tomographie von Vorteil, die eine Möglichkeit der Gewebedifferenzierung bietet und so durch ihre überlegene Weichteilauflösung CT-Untersuchungen ergänzen kann [84, 77, 61, 18].

5.5. Art der Zugänge

Die Lokalisation der Tumors, die Tumorgroße, der kurative oder palliative Operationsansatz, eventuell bereits durchgeführte Voroperationen sowie das Ausmaß der befallenen Nasennebenhöhlen indizierten unterschiedliche operative Zugangswege.

Bei den 59 Patienten wurde der Zugang in 64,4% über die laterale Rhinotomie, in jeweils 8,5% bitemporal koronar bzw. kombiniert transfazial/transfrontal, in 5,1% endonasal und in jeweils 3,4% transmaxillär bzw. der Zugang über das midfacial degloving gewählt.

Bei dem Zugang über die laterale Rhinotomie verfolgten die Operateure in 92% der Fälle einen kurativen Ansatz bei Tumorlokalisationen in allen Ebenen. Meist befiel das Malignom mehrere oder alle Etagen zugleich. Bei dem in 80% unter kurativem Ansatz verwendeten bitemporal koronarem Zugang war die Tumorlokalisation in der oberen bzw. der oberen und mittleren Etage zu finden, ebenso wie beim kombiniert transfazial/transfrontalen Zugang, der in 100% unter kurativem Ansatz erfolgte.

Ein endonasaler Zugang wurde nur selten gewählt (n=3), wobei in einem Fall lediglich eine Tumorverkleinerung im Rahmen der Palliativtherapie angestrebt wurde und in den anderen zwei Fällen zwar eine kurative Operationsstrategie verfolgt wurde, jedoch aufgrund der geringen Tumorgroße (Tis: Carcinoma in situ) ein endonasaler Zugang gewählt werden konnte. Transmaxilläre Zugänge oder das midfacial degloving, eine erweiterte sublabiale Rhinotomie, wurden ebenfalls nur selten als Zugangsweg gewählt. Das midfacial degloving wurde unter stets kurativem Operationsansatz bei Tumorlokalisation in der obere Etage gewählt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach unseren Ergebnissen die Wahl des paranasalen, bitemporal koronaren, kombiniert transfazial/transfrontalen, transmaxillären Zuganges oder das midfacial degloving für kurative Operationsansätze geeignet sind. Bei einem kurativen Ansatz entscheidet dann die Lokalisation des Malignoms über die Wahl des entsprechenden Zugangsweges; so eignet sich die laterale Rhinotomie insbesondere für Tumorlokalisationen in allen Ebenen. Währenddessen bietet ein bitemporal koronarer Zugang bei sinunasalen Tumoren in der oberen Etage mit Befall der Stirnhöhle und/oder Frontobasis eine vollständige Übersicht über den OP-Situs. Das midfacial degloving

erlaubt bei Entfernung von Malignomen einen übersichtlichen, beidseitigen Zugang zur Tiefe des Mittelgesichts mit Nasenhaupthöhlen, Nasennebenhöhlen, Nasopharynx, retromaxillärem Raum, Schädelbasis und Clivus, ohne äußerlich sichtbare Narben zu hinterlassen. Durch ergänzende Schnittführungen ist eine den Erfordernissen angepasste Erweiterung des Zugangs möglich, was als weiterer Vorteil dieses Zugangsweges zu werten ist [7]. Diese extrakraniellen-extraduralen Zugänge haben ihre Indikation bei malignen Nasennebenhöhilentumoren, die keine oder eine Knochendestruktion der Schädelbasis mit gut überschaubaren Grenzen hervorgerufen haben [20, 106, 9].

Der kombiniert transfazial/transfrontale Zugang ist der adäquate Zugangsweg bei simultaner Neuro-Rhinochirurgie im Falle einer intraduralen Tumordinfiltration. Der Vorteil liegt laut Klug und Firsching [45] darin, daß intra- und extradurale Tumorteile gleichermaßen einzeitig entfernt werden können.

In der Literatur diskutieren Gilsbach und Mann bei multidisziplinär simultaner Neuro-Rhinochirurgie ebenfalls die Wahl des Zugangs in Abhängigkeit von der Lokalisation und differenzieren in diesem Zusammenhang gleichermaßen, ob das Malignom extradural oder extra- und intradural gelegen ist [30]. Gilsbach und Mann versuchen alle extraduralen Tumoren von einem hals-nasen-ohrenärztlichen Zugang zu erreichen und gehen Tumoren, die die Dura durchbrechen, transdural/transbasal mit meist koronarer Schnittführung an.

Dennoch muß konstatiert werden, daß die Wahl des jeweiligen Zugangs immer individuell und nicht schematisch erfolgt. Zahlreiche Variationen und Kombinationen sind hier möglich. Das wichtigste Kriterium für die Auswahl des Zugangsweges ist es, mit geringer Belastung und wenig Nebenwirkungen für den Patienten die Pathologie vollständig zu beseitigen, die Gefahr des Rezidivs auf ein Minimum zu reduzieren sowie Form und Funktion in bestmöglicher Weise zu erhalten oder wiederherzustellen [20]. Schnittführungen sind so zu wählen und so zu verschließen, daß dadurch möglichst wenig funktionelle und vor allem auch ästhetische Beeinträchtigungen resultieren [97].

5.6. Lokalisation

Hinsichtlich der Diagnose und Prognose ist die Lokalisation des Tumors ebenfalls von Bedeutung. Insgesamt zeichnen sich die Tumoren des Gesichtsschädels durch eine große

Vielfalt der Lokalisation und Wachstumstendenzen aus, so daß sich eine Klassifizierung in ein einheitliches System als äußerst schwierig gestaltet.

Durch die Mannigfaltigkeit an Klassifizierungssystemen, die zahlreichen Ausbreitungsmöglichkeiten und die Tatsache, daß durch das weite Fortschreiten vieler Malignome bereits bei Erstdiagnose ihr Ausgangspunkt recht schwierig zu eruieren ist, ist der Vergleich von Studien aus unterschiedlichen Kliniken und Zeiträumen häufig erschwert. Gerade weil aber große Patientenkollektive, die bei der Seltenheit der Nasennebenhöhrentumoren nur über längere Zeiträume zu ermitteln sind, zum statistischen Vergleich von Nöten sind, um die Therapie und deren Prognose vergleichen zu können, werden in dieser Arbeit die Tumorausdehnungen sowohl unabhängig von Klassifizierungssystemen als auch nach den gängigsten Klassifizierungssystemen ausgewertet.

In unseren Ergebnissen befielen die Malignome in 76,3% der untersuchten Patientenfälle die Siebbeinzellen, gefolgt von der Kieferhöhle in 63%. Nur selten waren die Keilbeinhöhle (35,6%) oder die Stirnhöhle betroffen (32,7%). Die Nasenhaupthöhle infiltrierte der Tumor in 72,2%.

Der Primärtumorsitz, der bei weit fortgeschrittenen Tumoren teilweise nicht mehr sicher zu beurteilen war, befand sich in absteigender Häufigkeit in der Kieferhöhle, Siebbeinhöhle, Kieferhöhle und Siebbeinhöhle, Keilbeinhöhle und Stirnhöhle. Die Nasenhaupthöhle war in 28,8% der Fälle Ausgangsort des Malignoms.

Auch wenn unsere Prozentangaben insgesamt etwas höher als die der anderen Studien liegen, stimmen unsere Ergebnisse doch in den Verhältnissen der jeweiligen Tumorlokalisationen und Tumorprimärsitze mit den anderen Studien überein. Am häufigsten waren die Kieferhöhle, Siebbeinhöhle und Nasenhaupthöhle befallen und stellten auch meist den Ausgangsort des Malignoms dar. Stirnbeinhöhle und Keilbeinhöhle waren nur sehr selten von Tumor infiltrierte oder der Primärtumorsitz [22].

Bei Singh und Martinson waren in 48% die Kieferhöhle, in 36% die Siebbeinhöhle, und in 1,4% die Stirnhöhle von sinunasalen Tumoren betroffen [6]. Bei Wustrow befielen die Tumoren in 23,4% die Kieferhöhle, in 22,4% die obere und mittlere Etage, in 10,7% die Siebbeinhöhle, in 11,7% die Nasenhaupthöhle und nur ganz selten mit 1,9% die

Stirnhöhle [102]. Osborn lokalisierte die Tumoren zu 2/3 der Fälle in der Kieferhöhle und zu 1/3 der Fälle in der Siebbeinhöhle [73], während Bugetti und Mitarbeiter in 57,3% eine Tumordinfiltration der Nasenhaupthöhle und des Ethmoids, in 34,3% in der Kieferhöhle und in den anderen Nebenhöhlen nur sehr selten eine Tumordinfiltration feststellten [12]. Schließlich gelangten Frazell und Lewis zu den Ergebnissen, daß in 62,7% der Fälle die Kieferhöhle, in 27,7% die Nasenhaupthöhle sowie in 9,6% die Siebbeinhöhlen vom Malignom befallen waren [6].

Die prozentualen Differenzen lassen sich darauf zurückführen, daß in den verschiedenen Studien Abwandlungen bei den Einteilungen vorliegen. Zum Beispiel führt Wustrow die Lokalisation Kieferhöhle und Siebbeinhöhle als eigenen Unterpunkt auf oder Bugetti et al. fassen Nasenhaupthöhle und Ethmoid zusammen. Desweiteren berücksichtigen einige Studien in ihren Prozentangaben lediglich den Primärtumorsitz, während wir Lokalisation und Primärsitz getrennt auswerten. Wenn man diese Tatsachen berücksichtigt, zeigt sich bei der Lokalisation und dem Primärsitz der sinunasalen Tumoren - bei uns ebenso wie in den Studien der vergangenen Jahrzehnte - ein einheitliches Bild: sehr häufig befallt der Tumor die Kieferhöhle, Siebbeinhöhlen und die Nasenhaupthöhle, während dagegen die Stirnhöhle und die Keilbeinhöhle nur in ganz seltenen Fällen von den Malignomen befallen sind.

Daneben untersuchten wir die Überlebensangaben und das Auftreten lokaler Rezidive in Abhängigkeit von den Lokalisationsebenen, um die Prognose bei den verschiedenen Lokalisationen und die Aussagekraft der verschiedenen Klassifizierungssysteme zu ermitteln.

Bei den Ebenen nach Seibele veranschaulicht sich eine zunehmend schlechtere Prognose bei Tumorlokalisierung in der oberen und mittleren Etage sowie bei Infiltration aller drei Ebenen, während bei den Untergruppen isoliert obere Etage, isoliert mittlere Etage sowie mittlere und untere Etage eine hohe Überlebenswahrscheinlichkeit- und damit eine gute Prognose - resultiert. Die Kurve der oberen Etage zeigt jedoch im zweiten postoperativen Jahr eine schlechtere Prognose als die Lokalisation des Malignoms in der mittleren Etage. Die geringe Überlebensrate bei Tumoren der mittleren und unteren Etage relativiert sich durch die geringe Anzahl an Patienten (n=3) in dieser Gruppe. Dadurch bestätigt sich in

unseren Ergebnissen die von Sebileau aufgestellte These einer zunehmend schlechteren Prognose des Malignoms, je weiter kranial es sich lokalisiert [68].

Bei der Klassifikation nach Öhngren zeigen unsere Ergebnisse bei Tumorlokalisation dorsal der Öhngrenschen Linie eine schlechtere Prognose als ventral. Jedoch ist die Überlebenswahrscheinlichkeit bei dorsaler Lokalisation nur geringfügig niedriger als bei ventraler Lokalisation, bei der alle unsere Patienten mehr als 5 Jahre überlebt haben. Beachtlich verschlechtert sich die Prognose in unseren Ergebnissen jedoch, wenn das Malignom sowohl ventral als auch dorsal der Öhngrenschen Ebene liegt. Öhngren kam in seinen Untersuchungen zu den selben Ergebnissen und begründete damit die prognostische Aussagekraft der nach ihm benannten Ebene [6].

Bei einer Unterteilung nach der Klassifikation von Johns und Kaplan, zeigen unsere Ergebnisse ebenfalls eine zunehmend geringere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Tumorinfiltration nur der Schleimhaut, über den Befall von Schleimhaut und Knochen bis hin zur schlechtesten Prognose bei Infiltration von Schleimhaut, Knochen sowie von Nachbarstrukturen [68].

Unsere Ergebnisse bestätigen, daß sich die Prognose und die Überlebenswahrscheinlichkeit bei der in der Literatur beschriebenen Klassifikation nach Schwab vom Tis-Tumorstadium zum T4-Tumorstadium verringert [68, 69]. Während alle Patienten mit Tumoren im Tis- oder T1-Stadium mehr als 5 Jahre überlebten (100%), sank der Anteil der Patienten mit einem T3-Tumorstadium mit einer 75%igen Überlebensrate hin zur niedrigsten Überlebensrate im T4-Stadium, in dem nur 59% der Patienten mehr als 5 Jahre nach der Primäroperation überlebten.

Auch in der UICC-Klassifikation für Tumoren der Kieferhöhle stimmen unsere Überlebensangaben nach 5 Jahren mit den in der Literatur angegebenen Daten überein. Harbo et al. [33] berichten über eine 5-Jahresüberlebensrate von 68% im T2-Stadium, 37% im T3-Stadium und 29% im T4-Stadium. Die Prozentangaben unserer Ergebnisse im T2-Stadium müssen mit der geringen Anzahl an auswertbaren Patientenakten (n=5) relativiert werden. So zeichnete sich insgesamt auch bei uns die schlechteste Prognose für das T4-Tumorstadium ab, das mit 71% der Patienten die größte Gruppe war. Bei der UICC-Klassifikation für Tumoren der Kieferhöhle korreliert ebenfalls ein zunehmendes

Tumorstadium mit einer geringeren Überlebenschance und damit einer schlechteren Prognose.

Zusammenfassend läßt sich unseren Ergebnissen entnehmen, daß sich aus der Einteilung in die verschiedenen Klassifizierungssysteme eine Aussage über die Prognose des Malignoms entnehmen läßt. Die eher historischen Klassifikationen nach Seibileau und Öhngren sind zwar durchaus als Prognosefaktor verwendbar, jedoch sind ihre unsauberen anatomischen Grenzen eher als Nachteil zu werten. Nach unserem Dafürhalten scheinen daher die Unterteilungen nach Johns/Kaplan und Schwab die geeigneteren Klassifikationen zu sein. Auch wenn die Lokalisation der sinunasalen Tumore Einfluß auf deren Prognose nimmt, müssen bei prognostischen Aussagen jedoch auch weitere Faktoren wie beispielsweise die Histologie oder die Tumorgöße berücksichtigt werden.

5.7. Histologische Tumorgöße

Unsere Ergebnisse zu den histologischen Tumorgößen stimmen weitgehend mit den in der Literatur beschriebenen Resultaten überein. Sie spiegeln erneut die Problematik einer bereits sehr großen Tumorausdehnung bei Erstuntersuchung wider, denn 52,5% der untersuchten Patientenfälle lagen im höchsten, dem T3-Tumorstadium, 32,2% im T2-Stadium und lediglich 13,6% im T1- bzw. 1,7% im Tis-Stadium. Eine Ursache dessen ist sicherlich einerseits in der schlechten Einsicht und der schwierigen Überschaubarkeit des Nasennebenhöhlensystems und andererseits in der Symptomarmut dieser Malignome zu sehen. Doch auch die Tumorausbreitung zunächst in ein freies Raumsystem hinein [68] und das Auftreten unspezifischer Symptome erst bei bereits großer Ausdehnung mit Infiltration in die Umgebung sind als Gründe hierfür zu verstehen. In Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen vermuten Zbären et al. [105], daß das Fehlen pathognomischer Symptome der Grund dafür ist, daß fast die Hälfte des von ihnen untersuchten Krankengutes initial im höchsten Tumorstadium klassiert wurde. Da die Patienten meist chronisch-rhinologische Symptome, Zahnschmerzen oder Augensymptome aufwiesen [38, 39, 50], suchen laut Tabb und Barranco [89] die Patienten in der Regel erst sechs bis neun Monate nach Auftreten solcher unspezifischer Symptome den Arzt auf.

5.8. Histologie

Die häufigsten Tumorhistologien waren in unserem Krankengut das Adenokarzinom (25,4%), Melanom (22%), Plattenepithelkarzinom (16,9%), Transitionalzellkarzinom (8,5%) und Sarkom (5,1%). Die anderen Histologien spielten aufgrund ihrem relativ seltenen Vorkommen nur eine untergeordnete Rolle. In vorangegangenen Studien fanden sich vergleichbare Häufigkeitsverteilungen der histologischen Tumordiagnosen. Die Prozentangaben der jeweiligen Histologien in den einzelnen Studien differierten jedoch. Dies könnte einerseits auf die relativ geringe Gesamtpatientenzahl einiger Studien, wodurch sich die einzelnen Ergebnisse in deutlicheren Prozentschwankungen niederschlagen, oder andererseits auf ein unterschiedliches Patientengut in den unterschiedlichen Studien zurückgeführt werden.

Bei Harbo et al. [33] ergibt sich eine anteilmäßige Verteilung von 46% beim Plattenepithelkarzinom, 14% beim Lymphom, 13% beim Adenokarzinom, 9% beim Melanom und 3% beim Sarkom, während Zbären et al. 56% aller Neoplasmen als Plattenepithelkarzinome, 14% als Adenokarzinome und nur knapp 6% als maligne Melanome diagnostizierten. Harbo et al. erklären sich die Differenzen in den prozentuellen Verteilungen der unterschiedlichen Studien mit sozio-ökonomischen und kulturellen Unterschieden des den Untersuchungen zugrunde liegenden Patientengutes. Desweiteren liegt ein Grund für die prozentualen Differenzen der verschiedenen Forschungszentren möglicherweise in einer unterschiedlichen pathologischen Klassifikation. So können sich die Ergebnisse beispielsweise dann unterscheiden, wenn gut, mittelgradig und wenig differenzierte Plattenepithelkarzinome aufgrund ihrer Keratinisierung (Keratohyalingranula) und/oder Desmosomen und Tonofibrillen zu den Plattenepithelkarzinomen gezählt werden, während in anderen Studien möglicherweise ein Teil dieser Tumoren schon zu den undifferenzierten Karzinomen gezählt werden. So empfehlen Maran und Lund die Diagnose eines undifferenzierten Karzinomes nur bei Vorliegen von monoklonalen Antikörperstudien zu akzeptieren [60]. Eine Rolle für den relativ hohen Anteil der Melanome in unserer Studie könnten möglicherweise immunohistochemische Untersuchungen des Exzisionsmaterials spielen, wodurch in der

histologischen Gruppe der malignen Melanome nicht nur die pigmentierten sondern auch die unpigmentierten Melanome mit eingeschlossen wurden.

Bei Untersuchungen der Tumorhistologien in Abhängigkeit von einer beruflicher Prädisposition und dem Geschlecht zeigt sich von ätiopathologischer Seite eine Häufung von Plattenepithelkarzinomen bei Arbeitern in der Schuhindustrie und bei in der Metallverarbeitung beschäftigten Personen insbesondere bei Nickelarbeitern [66]. Das Auftreten eines Adenokarzinoms der sinunasalen Räume ist dagegen bei Holz- und Möbelarbeitern u.a. auch bei Arbeitern in der Papierindustrie als Berufskrankheit anerkannt. Möbelschreiner und Tischler sind dabei am meisten betroffen. Besondere Gefährdung geht in diesem Zusammenhang, wie unter 5.2. beschrieben, von den Harthölzern Eiche und Buche aus [58, 44]. Hadfield gelangt in einer umfangreichen Studie über Adenokarzinome bei Arbeitern in der Holz- und Möbelindustrie zu einem Verhältnis zwischen Männern und Frauen von 10:1 bei Adenokarzinomen [32]. Diese Angaben stimmen mit unseren Ergebnissen überein. Hier läßt sich auf eine erhöhte berufliche Belastung von Männern schließen (vgl. Abschnitt 5.2).

In Gegensatz dazu schienen die Patientenzahlen bei der Tumorhistologie des Melanoms mit 6 Männern und 7 Frauen zwar relativ ausgeglichen, jedoch wurde deutlich, daß in Bezug zur Gesamtzahl der Frauen (19 Patientinnen) der Melanomanteil bei den Frauen mit 36,8% aller diagnostizierten Histologien ausgesprochen hoch war. Schließlich korrelieren die in unseren Untersuchungen eruierten Angaben zum Durchschnittsalter der jeweiligen Histologien mit Studien in der Literatur, die außer bei der Histologie des Sarkoms und des Chordoms bei allen übrigen diagnostizierten Histologien ein relativ hohes Durchschnittsalter meist im 6. und 7. Lebensjahrzehnt angeben [20, 68]. Ganzer et al. [29] berichten über einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr für die Histologie des Fibrosarkoms, ohne dabei eine Geschlechtsprädisposition zu erkennen; während für das Osteosarkom der Häufigkeitsgipfel in der 3. und 4. Lebensdekade angegeben wird [3]. Unsere Ergebnisse zeigen hingegen ein Durchschnittsalter von 18,5 Jahren bei den Männern und 25 Jahren bei den Frauen. Diese Differenzen lassen sich mit der geringen Anzahl von Sarkomen unserer Patientengruppe erklären. Für das sphenookzipitale Chordom geben Dahlin und MacCarty im Mittel ein Alter von 38 Jahren

an [16], bei uns lag es im Mittel bei 34 Jahren. Somit bestätigt sich die Tendenz eines niedrigeren Durchschnittsalters bei der Histologie des Sarkoms und des Chordoms im Vergleich zu den übrigen Histologien mit einem deutlich höheren Durchschnittsalter sowohl in der Literatur als auch in unseren Ergebnissen.

5.9. Metastasierung und Sekundäre Tumore

Bei 55,9% unseres Patientengutes wurde bereits bei der Erstdiagnose eine Tumorausdehnung per continuitatem über die Grenzen des Nasennebenhöhlensystems hinaus festgestellt (entsprechend einem T4-Tumorstadium). Dem entgegen lagen Metastasierungen insgesamt recht selten vor (20,3%), wovon die eine Hälfte (jeweils 10,2% der Gesamtpatientenzahl) hämatogen und die andere Hälfte lymphogen metastasierte. Metastasen hämatogener Natur fanden wir in der Lunge, Leber, Nebenniere, mehrmals im Knochen (im Wirbelsäulenbereich) und multiple Metastasen im Cerebrum. Die Seltenheit lymphogener und hämatogener Metastasen sowie die Möglichkeiten der Tumorausbreitung in die Nachbarregionen finden Bestätigung in der Literatur [103] und lassen sich aufgrund anatomischer und topographischer Gegebenheiten erklären. Von der Kieferhöhle aus resultiert durch die obere Wandung als dünnste Stelle, daß dem Tumorwachstum in Richtung Orbita und medialer Kieferhöhlenwand nur wenig Widerstand entgegengesetzt wird. In Richtung auf die Siebbeinzellen, die Keilbeinhöhle und den N. opticus kann eine für die Schädelbasis bedrohliche Tumorausdehnung stattfinden, außerdem erleichtert die enge Beziehung zwischen Siebbeinzellen und Stirnhöhle den Einbruch in diese Richtung.

Die Topographie der Lamina cribrosa mit ihren Perforationen für die Riechnerven, die Nähe zum Chiasma opticum sowie das Foramen für eine V. emissaria aus dem Sinus sagittalis schaffen vorgeformte Wege für den Durchbruch des Tumors in die vordere Schädelgrube.

Die Fossa infratemporalis mit ihrer Verbindung zum parapharyngealen Raum, zum Keilbein, zum Foramen spinosum, Foramen ovale sowie dem Foramen lacerum [74] ergeben hier mehrere Wachstumsrichtungen für das Malignom, so daß eine vollständige Tumorresektion aus dieser Region ohne Resektion des Bodens der mittleren Schädelgrube

vielfach nicht möglich ist. Demgegenüber kann der Tumor nach Invasion der Orbita die Augenhöhle über den Canalis opticus oder die Fissura orbitalis inferior wieder verlassen. Die Nasenhaut ist aufgrund ihrer Dicke lange Zeit nicht bedroht, währenddessen über einen Befall des medialen Kanthus das mediale Augenbändchen und das Tränenbein schnell erreicht sind [20].

Über die Metastasierungen der sinunasalen Tumoren liegen eine Reihe von Statistiken vor, deren Ergebnisse mit unseren übereinstimmen. In der Studie von Zbären (1987) fand sich bei 79% der Patienten keine Lymphknotenbeteiligung [105]. Hommerich berichtet 1964 in 28,5% von Metastasen vor Therapiebeginn [37]; bei Martensson (1960) wiesen 16% zum Termin der ersten Behandlung Metastasen auf [94] und Huet (1962) stellte bei 25% der Patienten regionäre und bei 12 % Fernmetastasen fest [94].

Der Ort der Entstehung lymphogener Metastasen läßt sich mit der Anatomie des Lymphabflusses dieser Region beschreiben (siehe 1.1. Anatomie aus onkologischer Sicht). Diagnostische Schwierigkeiten ergeben sich, wenn als erste Etappe die Lymphknoten im oberen Parapharyngealraum befallen werden und sich so der Nachweis einer lymphogenen Metastasierung weiter verzögern kann [80]. Der venöse Abfluß der Nasenhaupthöhle und der Nasennebenhöhlen über die Vena cava superior begründen einen möglichen Ausbreitungsweg hämatogener Metastasen zur Lunge. Dagegen erklärt die Abflußmöglichkeit über das vertebrale Venensystem die Häufung hämatogener Metastasen im Achsenskelett und die Ausbreitung entlang der venösen Abflußwege in Richtung des intracraniellen Raumes cerebrale Metastasen [80, 37, 88].

Da Nasennebenhöhlenmalignome im Vergleich zu anderen Tumoren im Kopfbereich nur relativ selten metastasieren und sich bevorzugt durch lokales Wachstum in die Nachbarregionen ausbreiten, begründet sich von therapeutischer Seite die Forderung einer radikalen lokalen Erstbehandlung, sei es durch Exzisionschirurgie und/oder Bestrahlung bei Patienten ohne Lymphknotenbefall. Die geringe Häufigkeit regionaler und hämatogener Fernmetastasen legt weiterhin den Schwerpunkt auf die Optimierung der lokalen Behandlung, um Fortschritte für die Prognose dieser Tumoren zu erlangen [33, 105].

Weiterhin beschreiben Simo et al., daß Metastasen in das Nasennebenhöhlensystem in der Literatur ebenfalls nur äußerst selten erwähnt wurden, die primär meist der Niere entstammten [85, 8]. Unseren Ergebnissen lassen sich sekundäre Tumoren im Bereich der Nasennebenhöhlen bei 10,2% aller Patienten entnehmen. Meist lag bei diesen Tumoren eine Ausbreitung per continuitatem aus der Nachbarschaft, wie Schädelbasis, Orbita, Clivus oder Epipharynx vor. Nur bei einem Patienten beobachteten wir eine Metastasierung in das Nasennebenhöhlensystem durch ein Hypernephrom.

5.10. Therapie und Rekonstruktion

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Patienten unter kurativen Ansatz meist einzeitig chirurgisch im Sinne einer partiellen Resektion oder einer subtotalen Maxillektomie operiert wurden. Fast zwei Drittel der Patienten (64,7%) erhielten in Kombination zu der Operation eine Radiotherapie, die nahezu ausschließlich (97%) postoperativ durchgeführt wurde. Bei fast einem Drittel des Patientenkollektivs wurden bei der Operation Teile der Schädelbasis mit reseziert. Da eine Operation in sano zu einer erheblich höheren Überlebenschance und einer deutlich niedrigeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten lokaler Rezidive führt, liegt die Schlußfolgerung einer möglichst radikalen lokalen Operation nahe. Die Ergebnisse einer Kombination der chirurgischen Tumorentfernung mit einer Strahlentherapie werden in der Literatur besser [33, 38, 50] bewertet als eine primäre transkutane Strahlentherapie [26, 51, 54]. Dennoch lassen sich die unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten in den meisten Fällen nur bedingt vergleichen. Kleine Tumoren mit einer besseren Prognose werden meist chirurgisch behandelt. Große Tumoren mit Lymphknotenbeteiligung – Faktoren, die streng mit einer niedrigen Prognose verknüpft sind – werden zwar auch operiert, jedoch findet eine primäre Bestrahlung eher bei großen, inoperablen Tumoren oder Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand Anwendung [105, 33].

Insgesamt stimmen die meisten Autoren überein, daß eine Kombination von Chirurgie und Strahlentherapie die besten Resultate erbringt, wobei der Zeitpunkt der Strahlentherapie vor oder nach der Chirurgie keinen Einfluß auf die Überlebensrate hat [13, 40, 52, 53, 87]. Laut Zbären zeigte die Verwendung einer alleinigen Chemotherapie keine signifikante

Erhöhung der Überlebensrate, und somit müssen chemotherapeutische Maßnahmen derzeit eher zu den unterstützenden Maßnahmen, beispielsweise in der Kombination mit einer chirurgischen oder radiologischen Primärtherapie, gerechnet werden. [105, 86].

Die Durchführung einer Erstbehandlung zu einem möglichst frühen Zeitpunkt führt sowohl nach unseren Ergebnissen als auch nach Studien in der Literatur zu einer Verbesserung der Prognose. Wenn möglich sollte eine Kombination von chirurgischen und radiotherapeutischen Maßnahmen angewendet werden. Die topographische Situation mit ihrer Nähe zu vitalen Strukturen setzt den therapeutischen Maßnahmen frühzeitig natürliche Grenzen, so daß die Radiotherapie einen wesentlichen Bestandteil der Therapie sinusalen Malignome darstellt. Bei primär inoperablen Tumoren wäre ein Weg in der transkutanen Vorbestrahlung mit 45 Gy, Neubeurteilung und anschließend, falls möglich in der Durchführung einer Exerese, falls nicht realisierbar in der Weiterbestrahlung bis 75 Gy zu sehen [105]. Desweiteren läge von chirurgischer Seite in der computerunterstützten Nasennebenhöhlenchirurgie möglicherweise ein hilfreiches Werkzeug [57]. Bei Halslymphknotenmetastasen wird anlässlich der Chirurgie des Primärtumors eine funktionelle neck-dissection durchgeführt und je nach pathohistologischen Resultaten nachbestrahlt [81, 105, 25, 38, 39]. Eine chirurgische interdisziplinäre Teamarbeit bei Infiltration der Schädelbasis erlangt nach Draf und Samii durch deutlich höhere Überlebensraten, verbesserte Funktion und Ästhetik günstigere Prognosen und rechtfertigt so durch bessere Kooperation die Indikation für eine radikalere Therapie [21]. Jedoch sind die Grenzen einer kurativen Chirurgie dann überschritten, wenn der Tumor infiltrierend und destruierend lebenswichtige Strukturen erreicht hat. Eine kurative Operation wäre dann sowohl aus Gründen der vitalen Gefährdung sowie wegen einer deutlichen Verringerung der Lebensqualität für den Patienten nicht sinnvoll und die Therapie beschränkt sich dann nur auf palliative Maßnahmen mit einer Radiotherapie, einer Chemotherapie, einer Schmerztherapie und gegebenenfalls einem operativen Eingriff zur Tumorverkleinerung [68].

Von Seiten der rekonstruktiven Maßnahmen wurde früher häufig die lyophilisierte Dura zur Defektdeckung verwendet. Diese fällt mit 30,9% Anwendung bei den operativ therapierten Patienten zwar deutlich ins Gewicht, muß aber aufgrund der Tatsache, daß

diese Studie über einen Zeitraum von 10 Jahren läuft und in den letzten die Verwendung von TachoComp® bevorzugt wurde, relativiert werden. TachoComp® enthält durch die lange Zeitspanne dieser Untersuchung prozentual einen relativ geringeren Anteil (10,9%). Die Rekonstruktion der Schädelbasis mit Ionomerzement, die Anfang der 90er Jahre in Würzburg erfolgreich eingesetzt wurde, ist aufgrund schwerwiegender Komplikationen mit Todesfolge in 2 Fällen heute kontraindiziert. Die Produktion wurde 1995 eingestellt. Schließlich zeigen neue allogene Materialien, wie beispielsweise neu entwickelte stöchiometrische Mischungen von Hydroxylapatitzement gute Ergebnisse bei der Deckung kranialer Defekte und könnten so weiterhin verbesserte Resultate im Bereich der kraniofazialen Rekonstruktion zeigen [75, 90].

5.11. Überlebenszeiten

Die niedrige Fünfjahresüberlebensrate der Patienten von 67% belegt die schlechte Prognose der sinusalen Malignome. Die Untersuchung der Überlebensangaben in Abhängigkeit von der Histologie, Tumorgröße, Therapiemaßnahmen, dem Auftreten lokaler Rezidive und von Spätmetastasen gibt dabei Aufschluß über die Faktoren, die die Prognose dieser malignen Tumore beeinträchtigen.

Die Tatsache, daß unsere Überlebenszahlen etwas bessere Ergebnisse als Studien in der Literatur zeigen, läßt sich mit der Verteilung der histologischen Diagnosen und deren unterschiedlichen Prognosen begründen. Unsere Studie enthält im Verhältnis mehr Adenokarzinome, die eine bessere Überlebensstatistik innehaben als Plattenepithelkarzinome. Dies läßt sich anhand zahlreicher Literaturangaben belegen. Beispielsweise lag bei Harbo et al. die Fünfjahresüberlebensrate für Adenokarzinome bei 65%, bei Plattenepithelkarzinomen dagegen nur bei 35% [33].

Da in unserer Studie der Anteil an Plattenepithelkarzinomen (17%) niedriger lag als bei Harbo et al. (46%), jedoch in unserer Studie der Anteil an Adenokarzinomen (25,4%) höher als bei Harbo et al. (13%) lag [33], kann dies folglich Auswirkungen auf die Fünfjahresüberlebensrate haben.

Der Grund für unterschiedliche histologische Verteilungen ist möglicherweise in sozio-ökonomischen Unterschieden des Patientengutes der verschiedenen Studien zu sehen,

beispielsweise durch einen erhöhten Anteil von Patienten, die in der Holzverarbeitenden Industrie tätig waren und dadurch den Anteil von Adenokarzinomen erhöhen.

Bei den drei häufigsten Histologien, dem Adenokarzinom, Melanom und Plattenepithelkarzinom, zeigen sich trotz der geringen Patientenzahlen in unseren Ergebnissen eher schlechte Prognosen im Hinblick auf die Überlebensrate, die jedoch - wie bereits diskutiert - auch im Zusammenhang zur Tumorgroße und zur Tumorlokalisation gesehen werden müssen. Am höchsten erscheint dabei die Überlebenswahrscheinlichkeit bei der Histologie des Adenokarzinoms mit 64%, während beim Plattenepithelkarzinom nur 50% und beim Melanom nur 38% der Patienten länger als 5 Jahre überlebten. Dies bestätigt sich in der Literatur. So geben Freedman et al. [27] die Überlebensrate für Malignome nach 5 Jahren mit 31%, Harbo et al. [33] für Adenokarzinome mit 65% und Bosch et al. [10] für das Plattenepithelkarzinom eine Fünfjahresüberlebensrate von mehr als 50% an.

Auch wenn das Adenokarzinom eine bessere Prognose als die anderen Tumorhistologien hat, weist es durch sein lokal unkontrolliertes Tumorwachstum oft bei erster Diagnosestellung bereits ein weit fortgeschrittenes Tumorstadium auf. Dennoch haben papilläre Adenokarzinome eine geringere Metastasierungstendenz als andere Histologietypen, was die Prognose positiv beeinflusst [33, 20].

Auch beim Plattenepithelkarzinom wird die Tumorausdehnung als prognostisch bedeutendster Faktor diskutiert. Beim Melanom beschreiben Thompson et al. [92] dagegen, daß aufgrund des unvorhersehbaren Krankheitsverlaufes eine permanente Lebensbedrohung für den Patienten resultiert, unabhängig davon, wie lange bei dem jeweiligen Patienten die Behandlung des Tumors zurückliegt. In einigen Fällen schreite das Melanom rasant fort, ohne auf eine Therapie zu reagieren, mit einer Todesfolge durch lokale Destruktion und disseminierte Metastasierung innerhalb weniger Monate. In anderen Fällen sei nach der Resektion eine Tumorheilung möglich [23, 27]. Die Angabe einer Fünfjahresüberlebensquote scheint hier daher weniger sinnvoll.

Die Auswertung der histologischen Tumorgroße in Abhängigkeit von den Überlebensangaben zeigt, daß im T1-Stadium die Überlebenswahrscheinlichkeit am größten ist. Alle 7 Patienten im T1-Stadium überlebten mehr als 5 Jahre. Im T2-Stadium

sinkt die Fünfjahresüberlebensrate laut unseren Ergebnissen bereits auf 86% herab. Im T3-Stadium schließlich, dem größten histologischen Tumorstadium beobachteten wir nur noch eine Fünfjahresüberlebensrate von 53%. Die histologische Tumorgröße ist folglich als weiterer prognostischer Faktor zu werten.

Bei der Auswertung der Fünfjahresüberlebensrate in Abhängigkeit vom Auftreten lokaler Rezidive lag die Fünfjahresüberlebensrate bei Patienten ohne lokale Rezidive bei 100%, während sie bei Auftreten von Rezidiven auf 47% sank. Schließlich zeigte sich bei Spätmetastasen ein ähnliches Bild mit einer Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 88% ohne und 46% mit Auftreten von Spätmetastasen.

Somit zeigt sich, daß die Tumorgröße, das Auftreten lokaler Rezidive und Spätmetastasen als maßgeblich prognostischer Faktor zu werten sind. Die Literatur der über die Gesamtbreite der letzten Jahrzehnte bestätigt diese Aussage [33, 50, 20, 21, 37]. Folglich wäre in der Früherkennung sinusnasaler Malignome ein wichtiger Schwerpunkt und Fortschritt bei der Behandlung betroffener Patienten zu sehen, deren Langzeitprognose sich dann erheblich verbessern würde.

5.12. Lokale Rezidive und Metastasen nach Abschluß der Primärbehandlung

Von ebenfalls entscheidender Wichtigkeit bei der Diskussion über die Behandlungsergebnisse bei sinusnasalen Malignomen, ist die Beurteilung des Auftretens lokaler Rezidive und Spätmetastasen nach erfolgter Primärtherapie.

Unsere Ergebnisse zeigten, daß bei 44% unseres Patientengutes lokale Rezidive diagnostiziert wurden. Entscheidend dabei scheint der Zeitraum zwischen der Primärtherapie und der ersten Diagnose eines Lokalrezidivs zu sein. 46% der in unserer Studie festgestellten Rezidive traten bereits im Zeitraum der ersten 11 Monate nach der primären Therapie auf, 31% im Zeitraum zwischen 12 und 23 Monaten. Anschließend wurden nur noch selten lokale Rezidive (15% nach 24 bis 35 Monaten, jeweils 4% nach 36 bis 47 Monaten bzw. mehr als 4 Jahren) diagnostiziert. Als häufig rezidivierende Tumorstadien stellen sich das Sarkom, Plattenepithelkarzinom und Melanom dar, gefolgt vom Ästhesioneuroblastom und dem Adenokarzinom. Ebenso besteht ein

deutlicher Zusammenhang mit der höchsten histologischen Tumorgröße T3, die bei 58% der diagnostizierten Rezidive vorlag. Therapiert wurden diese Rezidive in 56% mit einer Revisionsoperation oder in 31% der Fälle mit einer Radiatio. Bei erneuten lokalen Rezidiven wurden in Einzelfällen mehrere Revisionsoperationen durchgeführt.

Harbo et al. berichten von Mißerfolgen bei der Therapie in 65% der behandelten Patienten, wobei allein bei 60% des Patientengutes lokale Rezidive als häufigster Grund des Fehlschlagens der therapeutischen Maßnahmen beobachtet wurden. Larsson und Martensson diagnostizierten dagegen nur in 27% der operierten Fälle lokale Rezidive [50]. Der Grund, daß in der Studie von Larsson und Martensson die Rezidivrate deutlich niedriger lag, könnte in der Tatsache gesehen werden, daß Larsson und Martensson nur operierte Fälle auf das Auftreten lokaler Rezidive hin auswerteten. Dieser Therapieansatz ist wegen seiner anderen Indikationsstellung mit einer besseren Prognose als andere therapeutische Maßnahmen verbunden. Chirurgische Therapieansätze werden meist unter einem kurativen Ansatz verfolgt, während eine exklusive Chemotherapie oder primäre Radiatio eher bei inoperablen sehr großen Malignomen Anwendung finden. Harbo et al. und unsere Untersuchungen beziehen dabei das gesamte Patientengut und alle dabei erfolgten Therapiemaßnahmen in die Ergebnisse mit ein. Bei alleiniger Auswertung der operierten Patienten lag die Rezidivrate in unseren Ergebnissen mit 41,8% auch etwas niedriger. Die Histologien des Melanomes, Plattenepithelkarzinomes, "Miscellaneous", undifferenzierten Karzinomes und adenozytischen Karzinomes rezidierten bei Harbo et al. am häufigsten [33].

Bei der Untersuchung des Auftretens lokaler Rezidive in Abhängigkeit von dem Resektionsergebnis der Primärtherapie wurde deutlich, daß diese oftmals (65%) nach einer non in sano Operation auftraten. Das Resektionsergebnis steht folglich in Wechselwirkung mit der Wahrscheinlichkeit für lokale Rezidive, da bei knapp zwei Drittel die Resektion non in sano und nur bei gut einem Drittel in sano erfolgt war.

Außerdem zeigte sich bei Patientenfällen mit lokalen Rezidiven in 62% entweder eine Infiltration der Schädelbasis, der Orbita oder sowohl von Schädelbasis als auch Orbita. Die Tumordinfiltration dieser beiden Lokalisationen verschlechtert somit die Prognose für eine Tumorheilung und muß ebenfalls als prognostischer Faktor berücksichtigt werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass gerade diese Patienten mit Tumordinfiltration von

Schädelbasis und/oder Orbita, bei denen später lokale Rezidive auftraten, bei der Primärtherapie non in sano operiert worden waren. In diesem Zusammenhang wird die Frage nach einer Exenteratio orbitae wichtig. Eine Operation non in sano erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten lokaler Rezidive und verringert dann die Überlebenschancen und damit die Prognose. Dennoch muß eine operationsbedingte Verstümmelung – laut Völter et al. – in einem verträglichen Verhältnis zur Prognose und postoperativen Lebensqualität stehen [96]. So sollte die kurative Zielsetzung nur bei möglicher in sano Operation gestellt werden. Im Allgemeinen spricht eine Infiltration von Orbitafett oder –muskulatur für eine Exenteratio orbitae, während dagegen das Vorliegen von Fernmetastasen diese verbietet. Da die retrospektiven Studien wegen ihrer geringen Fallzahl nicht aussagekräftig sind, kann die Frage nach der Notwendigkeit einer Exenteratio orbitae bei ausgedehnten Nasennebenhöhliertumoren nicht abschließend beantwortet werden [96]. In diesem Zusammenhang wiederholt sich die Forderung nach weiteren multizentrischen Studien.

Weitere Gründe für die hohe Rezidivwahrscheinlichkeit sind sicherlich in der schlechten Überschaubarkeit des Nasennebenhöhliensystems, den zahlreichen Ausbreitungswegen des Malignoms im Bereich des Gesichtsschädels, in der bereits diskutierten komplexen Anatomie und den besonderen topographischen Gegebenheiten zu sehen. Daraus resultiert die Forderung der Wahl eines geeigneten übersichtlichen Zugangsweges, wobei Kompromisse zwischen ästhetischen Ansprüchen und der Forderung einer möglichst radikalen Erstbehandlung abgewägt und eingegangen werden müssen.

Aus der Tatsache des höchsten Rezidivaufkommens bereits in den ersten beiden posttherapeutischen Jahren begründet sich der Anspruch auf eine möglichst lebenslange, sehr engmaschige Nachkontrolle gerade in den ersten beiden Jahren, die dann nach einigen Jahren aufgrund der niedrigeren Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines lokalen Rezidives in größeren zeitlichen Abständen erfolgen kann. In der Literatur werden in diesem Zusammenhang Nachuntersuchungen im ersten Jahr in vierwöchigen, im zweiten Jahr in achtwöchigen, im dritten Jahr in dreimonatigen Abständen und anschließend in halbjährlichen Kontrollintervallen vorgeschlagen [68]. Die Nachsorge als Zusammenarbeit zwischen Klinik, HNO-Facharzt und Kieferchirurg sollte dabei eine

gründliche Lokalinspektion einschließlich Endoskopie, die Palpation des Lymphabstromgebietes, die Anwendung bildgebender Verfahren und – in größeren Abständen – den Ausschluß von Fernmetastasen beinhalten.

Das Vorkommen von Spätmetastasen wurde bei 22% (n=13) unseres Patientengutes diagnostiziert. Diese Spätmetastasen waren in 69,2% der Fälle lymphogener Natur. Bezogen auf unsere Gesamtpatientenzahl (n=59) wurden somit bei 15% der von uns untersuchten Patienten lymphogene Spätmetastasen diagnostiziert. Bei den hämatogenen Spätmetastasen dominierten Filiae in Knochen und Lunge.

In der Literatur finden sich bei Harbo et al. ähnliche Werte, hier lagen die Mißerfolge aufgrund lymphogener Metastasen bei 8,3% der untersuchten Patienten. Hämatogene Metastasierungen wurden bei 11% der Patienten diagnostiziert [33].

5.13. Komplikationen

Die chirurgische und radiotherapeutische Behandlung maligner Nasennebenhöhrentumoren birgt aufgrund der engen Beziehung zu vitalen Strukturen ein gewisses Risiko von Komplikationen in sich [76, 19, 62, 98]. In unseren Ergebnissen mußten bei einem Patienten (1,7%) Komplikationen festgestellt werden. Das ernste Krankheitsbild der Tumoren des Nasennebenhöhlensystems mit oftmals weit fortgeschrittenem Tumorstadium, die komplexen anatomischen Gegebenheiten im Gesichtsschädel mit den zahlreichen Ausbreitungsmöglichkeiten des Malignoms sowie die erforderliche Wahl des Zugangsweges von außen [17] erhöhen weiterhin das Risiko für Komplikationen. Larsson und Martensson berichten davon, daß einige Komplikationen nicht zu vermeiden seien [50]. Häufig auftretende radiotherapeutische Folgen wie Schleimhautveränderungen könnten laut den Ergebnissen von Scherlacher und Beaufort-Spontin durch Entzündungsprophylaxe der Schleimhaut durch Sucralfatbehandlung niedriger gehalten werden [79, 88].

Die Operationsmortalität lag bei Larsson und Martensson noch bei 11% mit zerebralen Komplikationen als häufigste Todesursache, bei uns dagegen lag sie, wie auch bei Mennig

[63], bei 0%. Sie ist aufgrund der Entwicklung der chirurgischen Technik in den letzten Jahrzehnten erheblich zurückgegangen; so fiel die Operationsmortalität von 11% bei Larsson und Martensson über Zange und Scholtz mit 4,7% bis zum heutigen Stand der Chirurgie auf nahezu Null [37, 50, 104, 80].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Verbesserung der schlechten Prognose der sinusalen Tumore in folgenden möglichen Ansatzpunkten zu sehen ist:

Die prognostisch ungünstige Späterkennung aufgrund der Symptomarmut und schlechten Einsehbarkeit des Nasennebenhöhlensystems müßte durch geeignete Maßnahmen zu einer frühzeitigeren Diagnose im Einzelfall führen. Ein Aspekt in diesem Zusammenhang wäre mit Sicherheit in der Krebsvorsorge zu sehen. Auch wenn eine generalisierte Krebsvorsorge wegen der geringen Inzidenz dieser Tumoren sicherlich nicht von großem Nutzen wäre, könnte in gezielten Früherkennungsmaßnahmen in den gefährdeten Berufsgruppen der Holz- und Metallverarbeitung eine Verbesserung liegen. Wünschenswert wäre dabei eventuell ein vom Gesetzgeber verordnetes Früherkennungsprogramm. Dabei muß der zeitliche Abstand bzw. die Gesamtdauer der Kontrollen berücksichtigt werden, denn durch die hohe Latenzzeit (15-40 Jahre) der sinusalen Karzinome ist ein großer Teil des gefährdeten Personenkreises bei Auftreten des Karzinomes bereits im Ruhestand. Die Hoffnung läge dann in einer frühzeitigen Diagnose, so daß die Statistik der relativen Verteilung der Tumorstadien nicht mehr ihr Hauptgewicht in dem höchsten T4-Stadium hätte, sondern mehr zu den kleineren Stadien tendieren würde.

Desweiteren könnten durch die Aufklärung der Bevölkerung hinsichtlich des Tabakkonsums, oder im Bereich gewerblicher Schadstoffe durch die konsequente Benutzung von Atemschutzmasken und -geräten oder durch industriell-technische Maßnahmen Erfolge in der Krebsvorsorge verbucht werden.

Neben der frühzeitigen Diagnose und Krebsvorsorgemaßnahmen könnten eine radikale Erstbehandlung beispielsweise durch eine Kombination aus Chirurgie und Radiotherapie zur Senkung der lokalen Rezidivrate, sowie eine regelmäßige lebenslängliche, in den ersten Jahren sehr engmaschige Tumornachsorge die Prognose für den einzelnen Patienten

- wie unsere Studie verdeutlicht - verbessern. Da lokale Rezidive vor allem in den ersten beiden postoperativen Jahren diagnostiziert werden, können häufigere Nachkontrollen in diesem Zeitraum durch die Erkennung lokaler Rezidive zu einem möglichst frühen Zeitpunkt die Heilungswahrscheinlichkeit erhöhen.

Schließlich könnte durch die Einführung einheitlicher Klassifizierungssysteme ein hochwertigerer Vergleich der Resultate zwischen den einzelnen Kliniken erfolgen, denn uneinheitliche Behandlungsprotokolle und Klassifikationen erschweren den Vergleich der Behandlungsergebnisse der unterschiedlichen Kliniken. Repräsentative Aussagen hinsichtlich der Wertigkeit verschiedener Therapiemaßnahmen lassen sich jedoch erst durch Auswertung des Krankenguts großer Zentren oder durch multizentrische Studien gewinnen.

6. Zusammenfassung

Maligne Nasennebenhöhrentumoren sind mit 0,3-1% aller Tumoren sehr selten und weisen bei Diagnosestellung meistens ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf. So haben sie trotz Fortschritten in Diagnostik und Therapie unverändert eine schlechte Prognose.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Krankenakten von insgesamt 59 Patienten mit malignen Prozessen, die primär in den Nasennebenhöhlen ihren Ursprungsort besaßen oder in diese einbrachen, ausgewertet. Die Malignome wurden in dem Zeitraum vom 07.09.1988- 10.05.1999 an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität Würzburg diagnostiziert und therapiert.

Der Altersgipfel der Patienten lag bei 61-70 Lebensjahren mit einem Durchschnittsalter von 58,7 Jahren, Männer waren annähernd doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Eine berufliche Prädisposition (Holz- oder Metallverarbeitung) zeigte sich bei 34% der Patienten.

In der präoperativen Diagnostik ermöglichte die routinemäßige Anwendung der coronaren Computertomographie eine relativ genaue Bestimmung der Tumorausbreitung. Diese erfolgte jedoch aufgrund des Fehlens pathognomischer Symptome meist in einem bereits weit fortgeschrittenen Tumorstadium. Unterteilt man unser Patientengut entsprechend den in der Nasennebenhöhlenonkologie gängigen Klassifikationen, so lagen in 95% fortgeschrittene Tumoren der Stadien T3 (29%) oder T4 (66%) vor. Der mittlere Nachuntersuchungszeitraum betrug 3 Jahre (0,6-9 Jahre).

Der operative Zugangsweg wurde in 64,4% über die laterale Rhinotomie als dominierender Operationszugang gewählt, wobei sich die Malignome in absteigender Reihenfolge in den Siebbeinhöhlen (76,3%), Kieferhöhle (63%), Keilbeinhöhle (35,6%) und Stirnhöhle (23,7%) lokalisierten.

Bei der histologischen Verteilung zählten das Adenokarzinom (25,4%), Melanom (22%) und Plattenepithelkarzinom (16,9%) zu den am häufigsten diagnostizierten Histologietypen. Metastasierungen lymphogener (10,2%) oder hämatogener Natur (10,2%) wurden bei Erstdiagnose nur relativ selten festgestellt. Sekundäre Tumoren im Nasennebenhöhlensystem enthielten einen Anteil von 10,2%. Unter kurativer Zielsetzung in 86% galt vor allem eine Kombination aus Operation und Radiotherapie (64,7%) als

Therapie der Wahl, wobei fast bei einem Drittel aller Patienten (32,3%) Teile der Schädelbasis reseziert wurden.

Die Fünfjahresüberlebensrate betrug 67%. Für In-sano-Resektionen lag sie bei 77%, für Non-in-sano-Resektionen bei 56%. Rezidive in 44% oder Spätmetastasen in 22% der Fälle unterstreichen die schlechte Prognose sinunasaler Malignome. Am häufigsten traten lokale Rezidive mit 46% im ersten und 31% im zweiten postoperativen Jahr auf. Alle Lokalrezidive waren im Bereich der Schädelbasis und/oder Orbita/Periorbita anzutreffen. Bei Auftreten von Lokalrezidiven war in 65% der Fälle eine Non-in-sano-Resektion vorausgegangen.

Weiterhin bestätigt unsere Auswertung der Überlebensangaben die prognostische Aussagekraft der Klassifikationen nach Seibileau, Öhngren, Johns und Kaplan, Schwab sowie die der UICC für das Kieferhöhlenkarzinom. Unsere Ergebnisse bekräftigen die in der Literatur beschriebene schlechte Prognose von Malignomen im Nasennebenhöhlensystem, die von der Histologie, Lokalisation, primären Tumorgroße, Lymphknotenbeteiligung, etwaigen Metastasierungen und der Art der Therapie abhängt.

Folglich kann die Verbesserung der Prognose dieser Malignome in einer gezielten Vorsorge, einer frühzeitigeren Diagnose trotz fehlender pathognomischer Symptome und einer Kontrolle des lokalen Tumorgeschehens gesehen werden. Die verbesserten Möglichkeiten einer chirurgischen Sanierung in Kombination mit einer modernen Strahlentherapie sollten ausgeschöpft werden, um eine anhaltende Remission erzielen zu können. Schließlich muß eine regelmäßige gerade in den ersten postoperativen Jahren äußerst engmaschige Nachsorge erfolgen.

Von statistischer Seite ist die Einführung eines einheitlichen, anerkannten Klassifizierungssystems anzustreben, um den Resultatvergleich zwischen den unterschiedlichen Forschungszentren und darüber die Rekrutierung eines größeren Patientengutes durch multizentrische Studien zu erleichtern.

7. Literaturverzeichnis

1. Acheson E.D., Winter P.D., Hadfield E., Macbeth R.G. (1982): Is nasal adenocarcinoma in the Buckinghamshire furniture industry declining?. *Nature* 299: 263-265
2. Ayomamitis A., Parker L., Havar T. (1988): The epidemiology of the nasal cavities, the paranasal sinuses and the middle ear in Canada. *Arch. Otorhinolaryngol.* 244: 367-371
3. Batsakis J.G., Solomon A.R., Rice D.H. (1980): The pathology of head and neck tumors: neoplasms of cartilage, bone and notochord, part 7. *Head Neck Surg.* 3: 43-57
4. Becker W., Naumann H.H., Pfalz C.R. (1986): Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde. Thieme, Stuttgart
5. Berendes J., Link R., Zöllner F. (1964): Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde. Thieme, Stuttgart
6. Berendes J., Link R., Zöllner F. (Hrsg.) (1977): Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde in der Praxis und Klinik, Bd. II: Obere und untere Luftwege. Thieme, Stuttgart
7. Berghaus A. (1990): Midfacial degloving. *HNO* 38: 7-11
8. Bernstein J., William M., Montgomery W., Balogh K. Jr. (1966): Metastatic tumors of the maxilla, nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 76: 621-650
9. Bingham B.J., Griffiths M.V. (1989): Sublabial rhinotomy with septal transfixion as an approach to the nasal fossa, paranasal sinuses and nasopharynx. *J. Laryngol. Otol.* 103: 661-663
10. Bosch A., Vallecillo L., Frias Z. (1986): Cancer of the nasal cavity. *Cancer* 37: 1458-1463

11. Brinton L.A., Blot W.J., Becker J.A., Winn D.M., Browder J.P., Farmer jr J.C., Fraumeni jr. J.F. (1984): A case control study of cancers in the nasal cavity and paranasal sinuses. *Amer. J. Epidemiol.* 119: 896-906
12. Bugnetti G., Leonardelli Y.-B., Pignataro O. (1961): Die malignen nasoparanasalen Tumoren, Statistik über 169 Fälle. *J. franc. Otorhinolaryng.* 10: 163
13. Bush S.E., Bagshaw M.A. (1982): Carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer* 50: 154-158
14. Chong V.F., Fan Y.F. (1998): Comparison of CT and MIT features in sinusitis. *Eur. J. Radiol.* 29: 47-54
15. Chong V.F., Fan Y.F., Khoo J.B. (1998): Computed tomographic and magnetic resonance imaging findings in paranasal sinus involvement in nasopharyngeal carcinoma. *Ann. Acad. Med. Singapore* 27: 800-804
16. Dahlin D.C., MacCarty C.S. (1952): Chordoma. *Cancer* 5: 1170-1178
17. Denglmann M. (1999): Chirurgische Eingriffe an den Nasennebenhöhlen – eine retrospektive Analyse von Indikationen und postoperativen Ergebnissen. Dissertation, Würzburg
18. Deschepper B., Vignaud J. (1991): Imaging of the Paranasal Sinuses. In Samii M.: *Surgery of the Sellar Region and Paranasal Sinuses.* Springer, Berlin
19. Dessi P., Castro F., Triglia J.M., Zanaret M., Cannoni M. (1994): Major complications of sinus surgery: a review of 1192 procedures. *J. Laryngol. Otol.* 108: 212-215

20. Draf W., Berghaus A. (1993): Tumoren und Pseudotumoren der frontalen Schädelbasis, ausgehend von der Nase, den Nasennebenhöhlen und dem Nasenrachenraum. Rhinochirurgisches Referat. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. Suppl.1: 105-203
21. Draf W., Samii M. (1986): Malignant Tumors of the paranasal sinuses. In Scheunemann H., Schürmann K., Helms J.: Tumors of the Skull Base. De Gruyter, Berlin
22. Dubey S.P., Murthy D.P., Kaleh L.K., Vele D.D. (1999): Malignant tumours of the nasal cavity and the paranasal sinuses in a Melanesian population. Auris Nasus Larynx 26: 57-64
23. Eneroth C.M., Lundberg C. (1975): Mucosal malignant melanomas of the head and neck. Acta Otolaryngol 80: 452-458
24. Fahlbusch R., Honegger J., Buchfelder M. (1993): Operative Therapie von Tumoren im Bereich der Sella, Clivus und Sinus cavernosus. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. Suppl.1: 205-217
25. Feyerabend T. (1990): Die Stellung der Radiotherapie bei der Behandlung des Ästhesioneuroblastoms. HNO 38: 20-23
26. Frazell E.L., Lewis J.S. (1963): Cancer of the nasal cavity and accessory sinuses. A report of the management of 416 patients. Cancer 16: 1293-1301
27. Freedman H.M., DeSanto L.W., Devine K.D., Weiland L.H. (1973): Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Arch. Otolaryngol. 97: 325-329
28. Gádor J., Piffkó P., Hajda M., Lányi F., Pásztor E. (1991): Space-Occupying Processes of Paranasal Sinuses. In Samii M.: Surgery of the Sellar Region and Paranasal Sinuses. Springer, Berlin

29. Ganzer U., Donath K., Schnelzle R. (1992): Geschwülste der inneren Nase, der Nasennebenhöhlen, des Ober- und Unterkiefers. In Naumann H.H., Helms J., Herberhold C.: Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis, Bd 2. Thieme, Stuttgart
30. Gilsbach J.M., Mann W. (1993): Indikationen und Praxis der simultanen Neuro-Rhinochirurgie. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. Suppl. 1: 219-226
31. Grünwald L. (1925): Deskriptive und topographische Anatomie der Nase und ihrer Nebenhöhlen. In Denker A., Kahler O. (Hrsg.): Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Bd 1. Springer/Bergmann, Berlin/München
32. Hadfield E.H. (1970): A study of adenosarkoma of the paranasal sinuses in woodworkers in the furniture industry. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 46: 301-319
33. Harbo G., Grau C., Bundgaard T., Overgaard M., Elbrond O., Sogaard H., Overgaard J. (1997): Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinico-pathological study of 277 patients. Acta Oncol. 36: 45-50
34. Hardell L., Johansson B., Axelson O. (1982): Epidemiological study of nasal and nasopharyngeal cancer and their relation to phenoxy acid or chlorophenol exposure. Amer. J. industr. Med. 3: 247-257
35. Hayes R.B., Kardaun W.P.F., Bruyn A. (1987): Tobacco use and sinusal cancer: a case-control study. Brit. J. Cancer 56: 843-846
36. Herberhold C. (1982): Physiologie und Pathologie der Nasennebenhöhlen. Arch. Otorhinolaryngol. 235: 2-40
37. Hommerich K.W. (1964): Die Geschwülste der Nase und der Nasennebenhöhlen. In

- Berendes J., Link R., Zöllner F: Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde. Thieme, Stuttgart
38. Jackson R.T., Fitz-Hugh G.S., Constable W.C. (1976): Malignant neoplasmas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 86: 726-736
 39. Jackson S.R., Stell P.M. (1991): Second radical neck dissection. *Clin. Otolaryngol.* 16: 52-58
 40. Jesse R.H. (1965): Preoperative versus postoperative radiation in the treatment of squamous carcinoma of the paranasal sinuses. *Am. J. Surg.* 110: 553-556
 41. Kainz J., Stammberger H. (1988): Das Dach des vorderen Siebbeins. *Laryngol. Rhinol. Otol.* 67: 142
 42. Kainz J., Stammberger H. (1991): Gefahrenpunkte der hinteren Rhinobasis. Anatomische, histologische und endoskopische Befunde. *Laryngol. Rhinol. Otol.* 66: 142-149
 43. Kennedy D.W. (1992): Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 102: 1-18
 44. Kleinsasser O., Schroeder H.G. (1988): Adenocarcinomas of the inner nose after expose to wood dust. Morphological findings and relationship between histopathology and clinical behavior in 79 cases. *Arch. Otorhinolaryngol.* 245: 1-15
 45. Klug N., Firsching R. (1993): Tumoren und Pseudotumoren der frontalen Schädelbasis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol. Suppl.* 1: 187-203
 46. Lang J. (1988): Klinische Anatomie der Nase, Nasenhöhle und Nebenhöhlen. Thieme Stuttgart

47. Lang J. (1991): Paranasal Sinuses: Anatomical Considerations. In Samii M.: Surgery of the Sellar Region and Paranasal Sinuses. Springer, Berlin
48. Lang J., Baumeister R. (1982): Über das postnatale Wachstum der Nasenhöhle. Gegenbaurs morphol. Jb. 128: 354-393
49. Lang J., Pahnke J. (1991): Clinical Anatomy of the Sphenoidal Sinus. In Samii M.: Surgery of the Sellar Region and Paranasal Sinuses. Springer, Berlin
50. Larsson L.G., Martensson G. (1954): Carcinome der Nasennebenhöhlen und der Nasenschleimhaut. Acta radiol. 42: 149
51. Lederman R.H. (1970): Tumours of the upper jaw: natural history nad treatment. J. Laryngol. 84: 369-402
52. Lee F., Ogura J.H. (1981): Maxillary sinus carcinoma. Laryngoscope 91: 133-139
53. Leroux-Robert J. (1974): Résultats á long terme du traitement des cancers des fosses nasales et sinus accessoires. Cahiers d'ORL 9: 723-746
54. Lewis J.S., Castro E.B. (1971): Cancer of the nasal cavity and the paranasal sinuses. J. Laryngol. 86: 255-262
55. Lloyd G.A. (1989): Diagnostic imaging of the nose and paranasal sinuses. J. Laryngol. Otol. 103: 453-460
56. Lloyd G.A., Barker P.B. (1991): Subtraction magnetic resonance for tumours of the skull base and sinuses: a new imaging technique. J. Laryngol. Otol. 105: 628-631
57. Luxenberger W., Kole W., Stammberger H., Reittner P. (1999): Computerunterstützte

- Nasennebenhöhlenchirurgie - Der Standard von morgen? Erfahrungen mit dem System "Insta Trak" der Firma VTI. *Laryngorhinootologie* 78: 318-325
58. MacBeth R. (1965): Malignant disease of the paranasal sinuses. *J. Laryngol. Otol.* 79: 593-612
59. Malker H.S.R., McLaughlin J.K., Blott J.W., Weiner J.A., Malker B.K., Ericsson J.L.E., Stone B.J. (1986): Nasal cancer and occupation in Sweden. 1961-1979. *Amer. J. industr. Med.* 9: 477-485
60. Maran A.S.D., Lund V.J. (1990): *Clinical Rhinology*. Thieme, Stuttgart New York
61. Mashankar A.S., Patange V.B., Sharma O.P. (1991): Computed tomography of the paranasal sinus and nasal cavity tumours. *Indian J. Cancer* 28: 208-212
62. May M., Levin H.L., Schaitkin B., Mester S.J. (1993): Complications of endoscopic sinus surgery. In Levine H.L., May M. (eds): *Endoscopic sinus surgery*. Thieme, Stuttgart
63. Mennig H.(1957): Die Heilungsergebnisse bei der Behandlung von Malignomen der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen nach dem Jenaer Vorgehen (Klinik Prof. Zange). *Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir.* 3: 148-152
64. Messerklinger W. (1978): *Endoscopy of the Nose*. Urban & Schwarzenberg, München
65. Messerklinger W., Naumann H.H. (1995): Chirurgie des Nasennebenhöhlensystems. In Naumann H.H., Helms J., Herberhold C., Jahrsdoerfer R.A., Kastenbauer E.R., Panje W.R., Tardy M.R. Jr.: *Kopf- und Hals-Chirurgie, Bd. 1*. Thieme, Stuttgart
66. Muir C.S., Nectoux J. (1980): Descriptive epidemiology of malignant neoplasmas of nose, nasal cavity, middle ear and accessory sinus. *Clin. Otolaryngol.* 5: 195-211

67. Naumann H.H., Helms J., Herberhold C., Jahrsdoerfer R.A., Kastenbauer E.R., Panje W.R., Tardy M.R. Jr. (1995): Kopf- und Hals-Chirurgie, Bd. 1. Thieme, Stuttgart
68. Naumann H.H., Helms J., Herberhold C., Kastenbauer E. (1992): Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart
69. Naumann H.H., Naumann W.H. (1977): Pathophysiologie der Nase und ihrer Nebenhöhlen. In Berendes J., Link R., Zöllner F.: Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Bd. 1. Thieme, Stuttgart
70. Newman D. (1980): A case of adenocarcinoma of the left inferior turbinate body and perforation of the nasal septum in the person of a worker in chrome pigments. *Glasg. med. J.* 33: 469-470
71. Öhngren L.G. (1933): Malignant Tumors of maxillo-ethmoidal region. *Acta Otolaryngol. Suppl.*: 19
72. Onodi A. (1913): Die topographische Anatomie der Nasenhöhlen und ihrer Nebenhöhlen. *Handbuch der speziellen Chirurgie des Ohres und der oberen Luftwege.* Kabitsch, Würzburg
73. Osborn D.A., Winston P. (1961): Carcinoma of the paranasal sinuses. *J. Laryng.* 75: 387
74. Phelps P.D., Beale D.J. (1992): The foramen lacerum - a route of access to the cranial cavity for malignant tumours below the skull base. *Clin. Radiol.* 46: 179-83
75. Pistner H., Reuther J., Reinhart E., Kübler N., Priessnitz B. (1998): Neuer Hydroxylapatitzement für die kraniofaciale Chirurgie. *Mund-Kiefer-Gesichtschir. Suppl.* 1: 37-40

76. Porter M.J., Leung S.F., Ambrose R., Cheung H.S., van Hasselt C.A. (1996): The paranasal sinuses before and after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a computed tomographic study. *J. Laryngol. Otol.* 110: 19-22
77. Rieden K., Lellig U., Schnepfer U. (1989): Radiologische Diagnostik bei entzündlichen und tumorösen Nasennebenhöhlenaffektionen. *Laryngorhinootologie* 68: 543-546
78. Roush G.C. (1979): Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses: current concepts. *Head Neck Surg.* 2: 3-11
79. Scherlacher A., Beaufort-Spontin F. (1990): Strahlentherapie von Kopf-Hals-Malignomen: Entzündungsprophylaxe durch Sulfatbehandlung. *HNO* 38: 24-28
80. Scholtz H.-J., Kramer H.-E. (1967): Zur hämatogenen Metastasierung der Nasen- und Nebenhöhlencarcinome. *Z. Laryng. Rhinol.* 46: 674-683
81. Schwaab G., Wibault P. (1986): Les cancers du massif facial. In: Burgeois J.P. (ed): *Stratégie thérapeutique en cancérologie.* Doin éditeurs. Paris: 79-84
82. Schwab W. (1968): Zur Klassifizierung und Dokumentation bösartiger Geschwülste im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich unter Berücksichtigung der Richtlinien der UICC (TNM-System). *Z. Laryng. Rhinol.* 47: 21
83. Schwab W. (1989): *Praxis der Krebsbehandlung in der Oto-Rhino-Laryngologie.* Demeter, Gräfeling
84. Shankar L., Evans K., Hawke M., Stammberger H. (Hrsg.) (1994): *Atlas der Nasennebenhöhlen.* Chapman & Hall GmbH, Weinheim
85. Simo R., Sykes A.J., Hargreaves S.P., Axon P.R., Birzgalis A. R., Slevin N.J.,

- Farrington W.T. (2000): Metastatic renal cell carcinoma to the nose and paranasal sinuses. *Acta Otorinolaringol. Esp.* 51: 76-79
86. Snow G.B., Vermorken J.B., Pinedo H.M. (1986): Present role of chemotherapy in the treatment of head and neck cancer. In Scheunemann H., Schürmann K., Helms J.: *Tumors of the Skull Base.* De Gryter, Berlin
87. Som M.L. (1974): Surgical management of carcinoma of the maxilla. *Arch. Otolaryngol.* 99: 270-273
88. Stammberger H. (1993): Komplikationen entzündlicher NNH-Erkrankungen einschließlich iatrogen bedingter Komplikationen. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.:* 62-95
89. Tabb H.G., Barranco S.J. (1971): Cancer of the maxillary sinus: An analysis of 108 cases. *Laryngoscope* 81: 818-827
90. Thallemer J., Bachor E., Draf W. (1992): Unsere Erfahrungen mit IONOS-Glasionomer-Zement in der Kopf- und Halschirurgie. *Arch. Otorhinolaryngol. Suppl.* 2: 306
91. Thiel H.-J., Rettinger G. (1986): Der heutige Stand in der Erkennung und Behandlung maligner Nasen- und Nebenhöhlen-Tumoren, 2. Teil: Therapie und Behandlungsergebnisse. *HNO* 34: 96-107
92. Thompson A.C., Morgan D.A., Bradley P.J. (1993): Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Clin. Otolaryngol.* 18: 34-36
93. UICC International Union Against Cancer (1997): *TNM Klassifikation maligner Tumoren.* Springer, Berlin
94. Ungerecht K. (1966): Klinik und Therapie der Tumoren des Gesichtsschädels. *Arch.*

- Ohr-, Nas.- und Kehlk.-Heilk. 187: 1
95. Vader J.P., Minder C.E. (1987): Die Sterblichkeit an Krebsen der Nasen- und Nasennebenhöhlen bei Schweizer Schreibern. Schweiz. med. Wschr. 117: 481-486
 96. Völter C., Baier G., Hoppe F., Schwager K., Helms J. (2001): Diagnostik, Therapie und Ergebnisse in der Behandlung maligner Schädelbasistumoren. Laryngorhinootologie 80: 512-516
 97. Weber R., Draf R., Keerl R., Constantindis J. (1995): Aspekte zur Stirnhöhlenchirurgie. Teil 2. Die externe Stirnhöhlenoperation - der osteoplastische Zugang. HNO 43: 358-363
 98. Winkel K. (1966): Die Strahlentherapie der Tumoren des Gesichtsschädels. Arch. Klin. Exp. Ohren Nasen Kehlkopfheilkd. 187: 337-382
 99. Wustrow F. (1965): Die Tumoren des Gesichtsschädels. Urban & Schwarzenberg, München
 100. Wustrow F. (1966): Über die Ursachen für die unbefriedigenden Heilungserfolge bei der Behandlung der malignen Nasen- und Nebenhöhliertumoren. Arch. Klin. Exp. Ohren Nasen Kehlkopfheilkd. 187: 402-406
 101. Wustrow F. (1968): Vorschläge zur Klassifizierung der Tumoren im Bereich der Nase und ihrer Nebenhöhlen nach TNM-System. Arch. Klin. Exp. Ohren Nasen Kehlkopfheilkd. 191: 640-644
 102. Wustrow F. (1977): Bösartige Tumoren der Nase und ihrer Nebenhöhlen. In Berendes J., Link R., Zöllner F.: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in der Praxis und Klinik, Bd. 2. Thieme, Stuttgart
 103. Wustrow J., Rudert H., Diercks M., Beigel A. (1989): Plattenepithelkarzinome und

- undifferenzierte Karzinome der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen. Strahlenther. Onkol. 165: 468-473
104. Zange J. (1957): Diagnose und Therapie. Grundsätzliches bei Malignomen der Nase und Nebenhöhlen. Fortschr. Kiefer- und Gesichtschir. 3: 139
105. Zbären P., Richard J.M., Schwaab G., Mamelle G.(1987): Malignome der Nase und Nasennebenhöhlen. HNO 35: 246-249
106. Zöllner F. (1956): Der Lidrandschnitt nach Zange. Acta Otolaryngol. 46: 462
107. Zuckerkandl E. (1882): Normale und pathologische Anatomie der Nasenhöhle. Braunmüller, Wien

8. Anhang**Tab. 1: Überlebenszahlen in Abhängigkeit von der Histologie, Tumorgroße, Therapie, lokale Rezidive und den Spätmetastasen**

	Überleben: Jahre nach OP							
	0-1 Jahre (0-23 Monate)		2-4 Jahre (24-59 Monate)		5 Jahre (> 60 Monate)		keine Angabe	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Gesamt:	8	100%	6	100%	31	100%	14	100%
Histologie:								
Adenokarzinom	2	25%	3	50%	9	29%	1	7%
Melanom	2	25%	2	33%	5	16%	4	29%
Plattenepithelkarzinom	1	13%	-	-	6	19%	3	21%
Transitionalzell-Karzinom	1	13%	1	17%	1	3%	1	7%
Sarkom	-	-	-	-	4	13%	-	-
Ästhesio-Neuroblastom	-	-	-	-	1	3%	2	14%
Neuroendokrines Karzinom	1	13%	-	-	1	3%	-	-
adenozystisches Karzinom	-	-	-	-	2	6%	-	-
undifferenziertes Karzinom	-	-	-	-	-	-	2	14%
Hämangioperizytom	1	13%	-	-	-	-	-	-
Mukoepidermoid Karzinom	-	-	-	-	-	-	1	7%
Schmincke Karzinom	-	-	-	-	1	3%	-	-
Chordom	-	-	-	-	1	3%	-	-
histologische Tumorgroße:								
T1: bis 2 cm	-	-	-	-	7	23%	-	-
T2: >2 cm bis 4 cm	2	25%	-	-	12	39%	3	21%
T3: > 4 cm	5	63%	4	67%	10	32%	8	57%
Tis	-	-	-	-	1	3%	-	-
Tx	1	13%	2	33%	1	3%	3	21%
Therapie:								
partielle Resektion	2	25%	-	-	10	32%	5	36%
subtotale Maxillektomie	5	63%	5	83%	20	65%	5	36%
totale OK-Resektion	-	-	-	-	-	-	1	7%
totale OK-Resektion modifiziert	-	-	1	17%	-	-	-	-
Resektion m. E.Orbitae	-	-	1	17%	-	-	1	7%
Resektion + Teile d. Schädelbasis	3	38%	3	50%	9	29%	5	36%
palliative Tumorheilung	-	-	1	17%	2	6%	2	14%
OP+Radiotherapie	6	75%	3	50%	16	52%	8	57%
OP+Chemotherapie	-	-	-	-	4	13%	1	7%
Neck-dissection	-	-	1	17%	3	10%	2	14%
primäre Radiatio	1	13%	-	-	-	-	1	7%
palliative Radiatio	-	-	-	-	1	3%	1	7%
Entfernung v. Gesichtsteilen	2	25%	2	33%	5	16%	4	29%
nur Chemotherapie	-	-	-	-	-	-	1	7%
lokale Rezidive:								
ja	4	50%	6	100%	9	29%	7	50%
nein	-	-	-	-	22	71%	1	7%
nicht bekannt	4	50%	-	-	-	-	6	43%
Spätmetastasen								
ja	3	38%	4	67%	6	19%	-	-
nein	2	25%	1	17%	23	74%	1	7%
nicht bekannt	3	38%	1	17%	2	6%	13	93%

Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der jeweiligen Spalte.

Mein persönlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Helms für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates. Für die freundliche Unterstützung sowie die gewissenhafte Durchsicht des Manuskripts möchte ich mich an dieser Stelle ausdrücklich bei Herrn Dr. med. G. Baier bedanken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. R. Dieler danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Meiner Schwester Ildiko Kasa und meinem Ehemann Richard Steigerwald danke ich für ihre Ratschläge beim Erstellen des Manuskripts.

Schließlich gilt ein großer Dank meinen Eltern, die mir das Studium der Zahnheilkunde und die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Isabell Maria Steigerwald, geb. Kasa
Geburtsdatum: 06. März 1978
Geburtsort: Aschaffenburg
Eltern: Andreas Kasa und Elisabeth Kasa, geb. Würtz

Schulbildung

1984-1988 Grundschule Stockstadt am Main
1988-1994 Friedrich-Dessauer-Gymnasium Aschaffenburg
1994-1996 Alfred-Delp-Oberstufengymnasium Dieburg
Juni 1996 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

1996-2001 Studium der Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
Oktober 1997 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
April 1999 Zahnärztliche Vorprüfung
Dezember 2001 Zahnärztliche Prüfung,
07. Januar 2002 Approbation als Zahnärztin

Tätigkeit als Zahnärztin

seit April 2002 Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Poliklinik für Zahnerhaltung
und
Parodontologie der Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten der Universität Würzburg

Würzburg, den 25. März 2003