

# **SINUNASALES ADENOKARZINOM**

# **RETROSPEKTIVE MONOZENTRISCHE STUDIE VON 55 PATIENTEN MIT ADENOKARZINOMEN VOM INTESTINALEN TYP**



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

Eingereicht von  
**Maximilian Baumann,**  
BSc

Angefertigt am  
**Ordensklinikum Linz**  
GmbH Barmherzige  
Schwestern; Abteilung  
für HNO, Kopf- und  
Halschirurgie

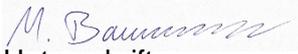
Beurteiler / Beurteilerin  
Prim. Univ.-Prof. Dr.  
Martin Burian

Oktober 2023

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Linz, 23.10.2023

  
Unterschrift

## **DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Burian und OA Dr. Martin Bruch für die hervorragende Betreuung und ihr Vertrauen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Großeltern, die mich stets in jeder Beziehung gefördert, mir das Studium erst ermöglicht und mich finanziell unterstützt haben.

Zusätzlich möchte ich auch meiner Freundin Lena danken, da sie mich in stressigen Zeiten liebevoll unterstützt hat, in allen Belangen motiviert hat und stets eine große Hilfe war.

## Inhaltsverzeichnis

1.	Abstrakt .....	8
1.1.	Abstrakt auf Deutsch .....	8
1.2.	Abstract in English .....	9
2.	Einleitung.....	10
3.	Anatomie .....	11
3.1.	Aufbau der Nase .....	11
3.2.	Nasenmuscheln und Nasengänge .....	12
3.2.1.	Nasenmuscheln.....	12
3.2.2.	Nasengänge .....	12
3.3.	Nasennebenhöhlen.....	13
3.3.1.	Kieferhöhle .....	13
3.3.2.	Stirnhöhle .....	13
3.3.3.	Siebbeinzellen .....	13
3.3.4.	Keilbeinhöhle .....	13
3.3.5.	Angrenzende Strukturen der Nasennebenhöhlen .....	13
3.4.	Riechspalte .....	14
4.	Literaturrecherche .....	15
4.1.	Epidemiologie .....	15
4.2.	Risikofaktoren .....	15
4.3.	Symptome.....	16
4.4.	Diagnostik .....	16
4.4.1.	HNO-spezifische Untersuchung.....	16
4.4.2.	Bildgebung.....	17
4.5.	Lokalisation .....	18
4.6.	Makroskopie.....	19
4.7.	Histologie .....	19
4.7.1.	Intestinal-typ Adenokarzinom (ITAC) .....	19
4.7.1.1.	Papillärer Typ .....	20
4.7.1.2.	Colonischer Typ .....	21
4.7.1.1.	Solider Typ .....	21
4.7.1.2.	Muzinöser Typ.....	22
4.7.1.3.	Gemischter Typ .....	22
4.7.2.	Non-intestinal-typ Adenokarzinom (non-ITAC).....	23
4.7.2.1.	Low-grade non-ITAC.....	23

4.7.2.2. High-grade non-ITAC .....	23
4.7.3. Immunhistochemie .....	23
4.7.3.1. Immunhistochemisches Profil der ITACs .....	23
4.7.3.1.a CDX-2 .....	23
4.7.3.1.b Villin .....	24
4.7.3.1.c Zytokreatine CK7 und CK20 .....	24
4.7.3.2. Immunhistochemisches Profil der non-ITACs .....	25
4.8. TNM-Klassifikation .....	25
4.9. Therapie .....	28
4.9.1. Chirurgie .....	28
4.9.2. Radiotherapie .....	29
4.9.3. Chemotherapie .....	29
4.9.4. Nachsorge .....	29
4.10. Outcome .....	30
5. Methodik .....	31
5.1. Patientenkollektiv .....	31
5.2. Datenerhebung .....	31
5.2.1. Erfasste Daten .....	31
5.3. Fragestellungen .....	31
5.4. Statistische Auswertung .....	32
6. Ergebnisse .....	33
6.1. Patientenkollektiv .....	33
6.2. Zeitliche Verteilung des Auftretens .....	34
6.3. Geschlechterverteilung .....	35
6.4. Alter bei Diagnosestellung .....	35
6.5. Holzstaubexposition .....	35
6.6. Symptome bei Erstdiagnose .....	36
6.7. TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose .....	37
6.7.1. T-Klassifikation .....	37
6.7.2. N-Klassifikation .....	38
6.7.3. M-Klassifikation .....	38
6.8. Histologie .....	38
6.9. Histologisches Grading .....	39
6.10. Immunhistochemie .....	40
6.10.1. CDX-2 .....	40

6.10.2.	CK20 .....	40
6.10.3.	CK7 .....	41
6.10.4.	SATB-2 .....	41
6.10.5.	MUC-2 .....	41
6.11.	Lokalisation.....	42
6.12.	Primäre Therapie.....	43
6.12.1.	Primär extern behandelte Patienten .....	44
6.12.2.	R-Klassifikation endoskopische endonasale Tumorresektion .....	44
6.12.3.	Postoperative Komplikationen .....	45
6.13.	Chemotherapie .....	46
6.14.	Partikeltherapie .....	46
6.15.	Rezidive .....	47
6.16.	Letalität .....	48
6.17.	Follow-Up .....	49
6.18.	Überlebenszeitanalyse .....	49
6.18.1.	Gesamtüberleben .....	50
6.18.2.	Krankheitsspezifisches Überleben.....	51
6.18.3.	Krankheitsfreies Überleben.....	52
6.18.4.	Einfluss des Alters auf das Überleben .....	53
6.18.5.	Einfluss des T-Stadiums auf das Überleben .....	54
6.18.6.	Einfluss des histologischen Grades auf das Überleben .....	55
6.18.7.	Einfluss der adjuvanten Radiotherapie nach endoskopischer endonasaler Resektion auf das Überleben.....	56
7.	Diskussion .....	57
7.1.	Größe der Studienpopulation .....	57
7.2.	Verteilung ITAC vs. non-ITAC .....	57
7.3.	Zeitliche Verteilung der Manifestationen .....	57
7.4.	Manifestationsalter.....	58
7.5.	Geschlecht.....	58
7.6.	Holzstaubexposition.....	58
7.7.	Symptome bei Erstdiagnose .....	59
7.8.	T-Klassifikation bei Erstdiagnose .....	59
7.9.	Lymphknoteninvasion .....	59
7.10.	Metastasierung .....	60
7.11.	Histologie .....	60
7.12.	Histologisches Grading .....	60

7.13.	Immunhistochemie .....	60
7.14.	Lokalisation.....	61
7.15.	Operationsmethode.....	61
7.16.	Radiotherapie .....	62
7.17.	Chemotherapie.....	62
7.18.	Partikeltherapie .....	63
7.19.	Überleben der Gesamtpopulation .....	63
7.20.	Einfluss des Alters auf das Überleben.....	63
7.21.	Einfluss des T-Stadiums auf das Überleben .....	64
7.22.	Einfluss des histologischen Grades auf das Überleben .....	64
7.23.	Einfluss der adjuvanten Radiotherapie nach endoskopischer endonasaler Resektion auf das Überleben .....	64
7.24.	Rezidiv oder Zweitkarzinom .....	65
7.25.	Ausblick .....	65
8.	Zusammenfassung.....	66
9.	Abkürzungsverzeichnis .....	67
10.	Abbildungsverzeichnis .....	69
11.	Tabellenverzeichnis .....	70
12.	Literaturverzeichnis .....	71

## 1. Abstrakt

### 1.1. Abstrakt auf Deutsch

**Hintergrund:** In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden die Daten aller 55 Patienten, die auf Grund eines sinunasalen Adenokarzinoms vom intestinalen Typ (ITAC) an der Abteilung für HNO des Ordensklinikum Linz GmbH Barmherzige Schwestern im Zeitraum vom 01.05.1995 bis zum 31.05.2023 behandelt wurden, analysiert und statistisch ausgewertet. Ziel war die Erfassung der klinischen Merkmale, der Behandlungsergebnisse und der Überlebzeit. Die gewonnenen Erkenntnisse liefern Einblicke in die Krankheitscharakteristika und die therapeutischen Ansätze dieser seltene, aber schwerwiegenden Krebserkrankung im Nasennebenhöhlenbereich. Die Ergebnisse verbessern die Datenlage und können die Grundlage für zukünftige Forschung bilden.

**Methodik:** Die Daten wurden aus der elektronischen Patientenakte (SAP) erhoben und beinhalten Befunde der Bildgebung, Befunde der Pathologie (inkl. Nachbefundung), Operationsberichte, Arztbriefe und Ambulanzberichte. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert in einer verschlüsselten Excel-Tabelle erfasst. Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten wurden abhängig von der Verteilung Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Die Überlebenszeitanalyse wurde mittels Kaplan-Meier-Verfahren durchgeführt. Zur Berechnung des Signifikanzniveaus wurde der Log-Rang-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

**Ergebnisse:** Alle Patienten unserer Studienpopulation waren männlich. Der Altersdurchschnitt bei Diagnose lag bei 60 Jahren. 93 % der aufgetretenen ITACs konnten mit einer Holzstaubexposition assoziiert werden. 57 % der Patienten hatten T1- und T2-Tumore. 53 % der Tumoren wurden histologisch als Grad 2 klassifiziert. Alle Präparate, für die ein immunhistochemischer Befund für CDX-2 und CK20 vorlag, exprimierten diese beiden Marker. Eine CK7-Expression konnte in 78 % nachgewiesen werden. Der Tumorursprung lag in 60 % in der Riechspalte und in 40 % im Bereich des Siebbeins. Mit 84 % wurde der Großteil unserer Studienpopulation mittels endoskopischer endonasaler Tumoresektion behandelt. Dabei konnte in 96 % der Fälle eine R0-Resektion durchgeführt werden. 63 % dieser Patienten erhielten eine postoperative adjuvante Radiotherapie. Das mittlere Follow-Up betrug 57 Monate. Bei 34 % unserer Studienpopulation trat innerhalb des Beobachtungszeitraums mindestens ein Rezidiv auf und 34 % verstarben, 25 % auf Grund ihres sinunasalen Adenokarzinoms. Die 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtüberlebens (OS) unserer Studienpopulation lag bei 70 %, die des krankheitsspezifischen Überlebens (DSS) bei 76 % und die des krankheitsfreien Überlebens (DFS) bei 62 %.

**Conclusio:** In unserer retrospektiven monozentrischen Studie wurden viele in der Literatur vorherrschende Daten bestätigt. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass sich durch die endoskopisch endonasale Tumoresektion hervorragende Ergebnisse erzielen lassen, dass CDX-2, CK20 und CK7 zur immunhistochemischen Differentialdiagnostik geeignet sind und dass in Oberösterreich hauptsächlich Männer in der 6. bis 7. Lebensdekade, die in Holzverarbeitenden Berufen tätig waren, betroffen sind, was analog zu anderen europäischen Ländern ist.

## 1.2. Abstract in English

**Background:** In this retrospective single-center study, we meticulously analyzed and statistically assessed the data of all 55 patients, who underwent treatment of their intestinal-type sinonasal adenocarcinoma (ITAC) at the Department of Otorhinolaryngology at Ordensklinikum Linz GmbH Barmherzige Schwestern during the period from 01.05.1995 to 31.05.2023. Our primary objective was to document the clinical characteristics, treatment outcomes, and survival time of these patients. This investigation provides valuable insights into the characteristics of this rare, yet grave paranasal sinus cancer and the therapeutic approaches employed. The resulting findings not only enhance the currently available data, but also could serve as a foundation for future research.

**Methods:** The dataset was sourced from the electronic patient records system (SAP), encompassing a comprehensive array of clinical information, including radiological findings, pathology reports (including follow-up data), surgical records, medical correspondences, and outpatient clinic reports. To ensure stringent patient confidentiality, all data were pseudonymized and securely stored within an encrypted Excel spreadsheet. The analysis of this dataset involved the application of descriptive statistical methods. For numerical data, mean values and standard deviations or medians and quartiles were calculated depending on the distribution characteristics. Categorical data were presented as absolute and relative frequencies. Survival analysis was conducted using the Kaplan-Meier method, with statistical significance determined by employing the log-rank test. A predetermined threshold for statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

**Results:** All patients within our study population were male. The average age at diagnosis was 60 years. 93 % of the ITACs could be associated with wood dust exposure. 57 % of the patients had T1 and T2 lesions. 53 % of the tumors were histologically classified as grade 2. Immunohistochemical analysis consistently identified the expression of CDX-2 and CK20 markers in all specimens, with CK7 expression noted in 78% of cases. The tumor origin was in the olfactory cleft in 60 % and in the ethmoid region in 40 %. The majority of our study population (84%) underwent endoscopic endonasal tumor resection. In 96 % of the cases, an R0 resection could be performed. Postoperative adjuvant radiotherapy was administered to 63% of these patients. The median follow-up was 57 months. At least one recurrence occurred in 34 % of our study population within the observation period and 34 % died with 25% directly attributed to the malignancy. The 5-year overall survival (OS) rate of our study population was 70%, the disease-specific survival (DSS) rate was 76% and the disease-free survival (DFS) rate was 62%.

**Conclusion:** In our retrospective single-center study, several findings consistent with the existing literature were reaffirmed. Among other findings, it has been demonstrated that excellent outcomes can be achieved through endoscopic endonasal tumor resection. Furthermore, CDX-2, CK20, and CK7 have been confirmed as suitable markers for immunohistochemical differential diagnosis. Additionally, it has been observed that in Upper Austria, predominantly men in their 6th to 7th decade of life, employed in woodworking professions, were mainly affected. This observation aligns with observations reported in other European countries.

## 2. Einleitung

Der Zusammenhang zwischen Holzstaubexposition und Adenokarzinomen vom intestinalen Typ wurde in den 1960er-Jahren von Esmé Hadfield erstbeschrieben während ihrer Tätigkeit als Fachärztin für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde im War Memorial Hospital in High Wycombe [1–4]. Für ihre Entdeckung erhielt sie zahlreiche Ehrungen und war die erste Frau, die in den „Court of Examiners of the Royal College of Surgeons in England“ berufen wurde [3, 4].

Zur damaligen Zeit wurden in High Wycombe etwa dreiviertel der Hartholzmöbel von ganz Großbritannien hergestellt und 9.360 Mitarbeiter waren in holzverarbeitenden Berufen tätig [2]. Gleichzeitig begann ab den 1940ern der Einsatz von elektrischen Maschinen, die einerseits eine größere Menge Staub und andererseits feineren Staub produzierten. Jedoch wurde erst 1988 mit dem „Control of Substance Hazardous to Health“ ein Gesetz bezüglich der Obergrenzen der Staubbelastung in der Luft eingeführt [2]. Das Risiko an einem sinusalen Adenokarzinom zu erkranken wurde für Arbeiter in der Möbelproduktion zwischen 1945 und 1981 in der Gegend um High Wycombe auf mindestens 1 zu 120 geschätzt [2, 5]. Zwischen 1986 und 1990 lag die Inzidenz der sinusalen Adenokarzinome in Buckinghamshire (der Verwaltungsbezirk in dem High Wycombe liegt) bei 0,67 Fällen pro 100.000 Einwohner, während im Rest des Vereinigten Königreiches die Inzidenz bei 0,09 Fällen pro 100.000 Einwohner lag [2].

Trotz dieser klaren epidemiologischen Evidenz ist der Pathomechanismus bis heute unbekannt. Unklar ist ebenso, warum nur ein Teil der exponierten Personen erkranken [1, 6, 7]. Almeyda et al. [1] berichteten von einer unveröffentlichten Studie, in der postmortem Gewebe von nicht erkrankten Arbeitern mit Holzstaubexposition entnommen und histopathologisch untersucht wurde mit dem Ergebnis, dass sich keinerlei prä maligne Veränderungen finden ließen.

Auf Grund der Seltenheit dieser Erkrankung gibt es keinerlei Guidelines bezüglich des therapeutischen Managements und auch keine prospektiven Studien. Die aktuellen Erkenntnisse und Therapieempfehlungen beruhen somit auf retrospektiven Datenanalysen [8, 9].

In dieser Arbeit wurde zuerst die komplexe Anatomie der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen beschrieben als Grundlage für das Verständnis des sinusalen Adenokarzinoms, gefolgt von einer Literaturrecherche, in der der aktuelle Wissenstand erarbeitet wurde. In unserer darauffolgenden retrospektiven Studie wurden die Daten aller 55 Patienten, die auf Grund eines sinusalen Adenokarzinoms vom intestinalen Typ (ITAC) an der Abteilung für HNO des Ordensklinikum Linz GmbH Barmherzigen Schwestern im Zeitraum vom 01.05.1995 bis zum 31.05.2023 behandelt wurden, analysiert und statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse werden mit vorhandenen Studien verglichen und in den literarischen Gesamtkontext eingeordnet.

### 3. Anatomie

Für ein besseres Verständnis des sinunasalen Adenokarzinoms wird nachfolgend auf die komplexe Anatomie der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen eingegangen.

#### 3.1. Aufbau der Nase

Die Nase wird in die äußere Nase (Nasus externus) und die Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen eingeteilt. Die äußere Nase wird einerseits von der knöchernen Nasenwurzel, bestehend aus Os nasale und Processus frontalis maxillae, und andererseits dem knorpeligen Nasenrücken (Dorsum nasi) und den Nasenflügel (Alae nasi) gebildet. Die beiden Nasenflügel umgeben die Nasenlöcher und werden von den Cartilago alares major mit einem innenliegenden Crus mediale und einem außenliegenden Crus laterale gebildet. Die Begrenzung zwischen den beiden Nasenhaupthöhlen bildet der Cartilago septi nasi, dieser schließt sich nach hinten dem knöchernen Nasenseptum an. Das knöcherne Nasenseptum besteht aus dem Vomer und der Lamina perpendicularis ossis ethmoidalis. Somit bilden der knorpelige Cartilago septi nasi gemeinsam mit den knöchernen Anteilen zusammen das Septum nasi [10]. In Tabelle 1 wird auf die genauen anatomischen Begrenzungen der Nasenhaupthöhle eingegangen.

Wände	Begrenzungen
Boden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processus palatinus maxillae</li> <li>• Lamina horizontalis ossis palatini</li> <li>• Canalis incisivus mit N. nasopalatinus</li> </ul>
Dach	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os nasale</li> <li>• Pars nasalis ossis frontale</li> <li>• Lamina cribrosa ossis ethmoidale</li> <li>• Corpus ossis sphenoidales</li> </ul>
Laterale Wand	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processus frontalis und Facies nasalis maxillae</li> <li>• Os lacrimale</li> <li>• Os ethmoidale mit Concha nasalis superior und media und Processus uncinatus</li> <li>• Concha nasalis inferior</li> <li>• Lamina perpendicularis ossis palatinum</li> </ul>
Mediale Wand (Septum nasi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crista nasalis des Processus palatinus der Maxilla</li> <li>• Crista nasalis der Lamina horizontalis des Os palatinum</li> <li>• Lamina perpendicularis des Os ethmoidale</li> <li>• Vomer</li> </ul>

**Tabelle 1:** Begrenzungen der Nasenhaupthöhle

Quelle: in Anlehnung an Aumüller et al. 2020, S. 1040 [10]

## **3.2. Nasenmuscheln und Nasengänge**

### **3.2.1. Nasenmuscheln**

Die Nasenmuscheln bzw. Conchae nasales sind drei knöcherne Strukturen auf beiden Seiten der Nasenhöhle: die untere Muschel (Concha nasalis inferior), die mittlere Muschel (Concha nasalis media) und die obere Muschel (Concha nasalis superior). Sie befinden sich an den lateralen Wänden der Nasenhöhle [10]. Die obere und die mittlere Nasenmuschel werden vom Os ethmoidale gebildet, während die untere Nasenmuschel vom gleichnamigen Knochen Concha nasalis inferior gebildet wird [11].

Ihre Hauptfunktion besteht darin, die Luftströmung zu verwirbeln und die Oberfläche der Nasenschleimhaut zu vergrößern, um eine effiziente Filtration, Befeuchtung und Erwärmung der eingeatmeten Luft zu ermöglichen [11]. Darüber hinaus sind die Nasenmuscheln von entscheidender Bedeutung für den Geruchssinn. Die Luftströmung wird so gelenkt, dass sie das Riechepithel in der oberen Nasenhöhle erreicht. Dort befinden sich die Riechrezeptoren, die die Geruchssignale erkennen und ans Gehirn weiterleiten. Dies ermöglicht uns die Wahrnehmung und Unterscheidung verschiedener Gerüche in unserer Umgebung [12].

### **3.2.2. Nasengänge**

Die Nasengänge bzw. Meatus nasi sind enge, gekrümmte Passagen, die sich zwischen den Nasenmuscheln befinden. Analog zu den Nasenmuscheln gibt es drei Hauptgänge: den unteren Nasengang (Meatus nasi inferior), den mittleren Nasengang (Meatus nasi medius) und den oberen Nasengang (Meatus nasi superior) [10].

Die hinteren Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales posteriores) münden in den oberen Nasengang, der wiederum dorsal im Recessus sphenoidalis der Keilbeinhöhle endet [11].

Die Stirnhöhle, die Kieferhöhle und die vorderen und mittleren Siebbeinzellen sind über den Hiatus semilunaris mit dem mittleren Nasengang verbunden [10, 11].

Der Tränengang bzw. Ductus nasolacrimalis mündet in den unteren Nasengang, der im Nasopharynx endet [11].

Die Nasengänge dienen als Luftleitbahnen für den Ein- und Ausstrom der Atemluft. Während die Luft durch die Nasengänge strömt, wird die Luft durch die Nasenschleimhaut konditioniert, d.h. sie wird erwärmt, befeuchtet und von Partikeln und Verunreinigungen gereinigt. Damit werden die empfindlichen Atemwege vor dem Eintritt von schädlichen Partikeln geschützt und ein Austrocknen der Atemwege durch zu trockene Luft verhindert [10–12].

### **3.3. Nasennebenhöhlen**

Die Nasennebenhöhlen bzw. Sinus paranasales sind laterale und dorsale luftgefüllte Ausstülpungen der Nasenschleimhaut, die mit Ausnahme der Cellulae ethmoidales erst postnatal gebildet werden [11].

#### **3.3.1. Kieferhöhle**

Die Kieferhöhle bzw. Sinus maxillaris ist paarig angelegt und ist mit 12 – 15 cm<sup>3</sup> die größte der vier Nasennebenhöhlen. Ihre Öffnung liegt sehr weit kranial und mündet über den Hiatus semilunaris in den mittleren Nasengang [11].

#### **3.3.2. Stirnhöhle**

Die Stirnhöhle bzw. Sinus frontalis ist ebenfalls paarig angelegt und in ihrer Größe fluktuierend. Sie liegt zwischen der Tabula externa und interna des Os frontale. Ihr Ausführgang, der Ductus nasofrontalis, mündet in den meisten Fällen direkt in oder oberhalb des Recessus frontalis. In weniger als 20% kann er in das Infundibulum frontalis münden [11].

#### **3.3.3. Siebbeinzellen**

Die Größe der Siebbeinzellen bzw. Cellulae ethmoidales ist variabel. Man unterscheidet zwischen den größeren vorderen und den kleineren hinteren Siebbeinzellen. Die vorderen Siebbeinzellen münden über den Hiatus semilunaris in den mittleren Nasengang, wohingegen die hinteren in den oberen Nasengang münden [11].

#### **3.3.4. Keilbeinhöhle**

Die Keilbeinhöhle bzw. Sinus sphenoidalis ist paarig angelegt und wird durch das Septum intersphenoidale getrennt. Der Sinus sphenoidalis ist die am weitesten dorsal gelegene Nasennebenhöhle. Ihr Volumen beträgt zwischen 0,5 bis maximal 10 ml [11].

#### **3.3.5. Angrenzende Strukturen der Nasennebenhöhlen**

Die angrenzenden Strukturen der Nasennebenhöhlen sollen in der folgenden Tabelle 2 anschaulich dargestellt werden.

Nasenneben- höhle	superior	anterior	inferior	medial & lateral
Sinus maxillaris	Orbita	Facies anterior maxillae	Palatum durum bzw. die Wurzeln der Oberkieferzähne	Nasenhöhlenwand
Sinus sphenoidalis	Fossa hypophysialis	Meatus nasopharyngeus im Epipharynx; hintere Siebbeinzellen; Canalis opticus	Meatus nasopharyngeus bzw. Epipharynx; hintere Siebbeinzelle; Fissura orbitalis superior; Canalis opticus	Sinus cavernosus mit den HN III, IV, V, VI; Canalis caroticus
Sinus frontalis	Fossa cranii anterior	Margo supraorbitalis	Orbita	medial das Ostium, das in den Hiatus semilunaris mündet
Cellulae ethmoidales	Fossa cranii anterior	Canalis nasolacrimalis	Sinus maxillaris	medial Recessus sphenoidales; lateral Orbita

**Tabelle 2:** Angrenzende Strukturen der Nasennebenhöhlen  
Quelle: in Anlehnung an Aumüller et al., 2020, S. 1043 [10]

### 3.4. Riechspalte

Die Riechspalte bzw. Sulcus Olfactorius ist eine schmale Rinne, die ganz oben in der Nasenhaupthöhle, direkt unterhalb der Lamina cribrosa liegt [12, 13]. Nach inferior und anterior ist sie offen zur restlichen Nasenhaupthöhle. Nach superior ist sie, von anterior nach posterior aufgelistet, vom Os nasale, dem Os frontale, der Lamina cribrosa des Os ethmoidale und dem vorderen Fortsatz des Daches des Os sphenoidale begrenzt. Nach medial wird sie durch das Nasenseptum abgetrennt. Lateral wird die Riechspalte durch die Lamina conchalis ossis ethmoidalis und der an ihr angehängten oberen und mittleren Nasenmuscheln zu den Siebbeinzellen hin abgegrenzt. Nach posterior wird sie durch die anteriore Wand der Keilbeinhöhle begrenzt [13]. In der Riechspalte selbst befindet sich das Riechepithel, das mit seinen spezialisierten Zellen für die Wahrnehmung von Gerüchen zuständig ist [10–12].

## 4. Literaturrecherche

Betrachtet man die aktuelle Literatur, findet sich der nachfolgend dargestellte Wissensstand.

### 4.1. Epidemiologie

Allgemein werden sinunasale Malignome mit einer Inzidenz von unter 1,5 : 100 000 bei Männern und unter 1 : 100 000 bei Frauen zu den seltenen Erkrankungen gezählt [14]. Sie machen dabei lediglich 0,2 – 0,8 % aller Malignome und 3 – 5 % der Malignome im Kopf-Hals-Bereich aus [7].

Das Adenokarzinom wiederum repräsentiert etwa 8 – 15 % aller sinunasalen Malignome und ist damit das dritthäufigste. Die Inzidenz wird auf weniger als 1 : 100 000 pro Jahr geschätzt [7]. Davon werden 92,3 % der Gruppe der Adenokarzinome vom intestinalen Typ (ITAC) zugeordnet und 7,7 % der der Adenokarzinom vom nicht-intestinalen Typ (non-ITAC) [15]. Die Prävalenz steigt bei Angestellten in holzstaubexponierten Berufen um den Faktor 500 im Vergleich zur männlichen Population und um den Faktor 900 verglichen mit der Gesamtpopulation an [7, 14]. Männer erkranken etwa 4-mal häufiger als Frauen. Hintergrund dürfte die Geschlechterverteilung in den entsprechenden Berufen sein und damit das berufsbedingte Erkrankungsrisiko widerspiegeln [7, 14]. Das sinunasale Adenokarzinom ist bereits seit 1988 in Deutschland eine anerkannte Berufserkrankung nach BK4203 „Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- und Buchenholz“ [6]. In Österreich findet sich die Erkrankung als BK45 „Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Staub von Hartholz“ wieder [16]. Im Zeitraum von 1988 bis 2000 wurden in ganz Deutschland nur 384 Personen entschädigt, was ebenfalls auf die Seltenheit hinweisend ist [6]. Das Manifestationsalter der betroffenen Patienten liegt in der Regel zwischen der 5. und 6. Lebensdekade mit einem mittleren Erkrankungsalter von 58 Jahren [7].

### 4.2. Risikofaktoren

Wie bereits zuvor erwähnt, ist die Korrelation zwischen Holzstaubexposition und dem sinunasalen Adenokarzinom schon lange bekannt und gilt als erwiesen. Daher wird die Erkrankung in vielen Ländern, unter anderem Österreich und Deutschland, als Berufskrankheit angesehen [6, 7, 14, 16]. Der genaue Pathomechanismus und welche Bestandteile des Holzstaubes genau dafür verantwortlich sind, konnte bisher nicht geklärt werden [6, 7].

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der tatsächliche Risikofaktor die Exposition gegenüber Holzstaubpartikeln ist und nicht die Exposition gegenüber branchenüblichen chemischen Produkten wie Polituren, Lacke oder Holzschutzmittel [7]. Außerdem wurde festgestellt, dass Harthölzer wie Buchen-, Eichen- und Ebenholz mit dem größten Erkrankungsrisiko vergesellschaftet sind [7, 17].

Einiges deutet auf eine Beziehung zwischen der Holzstaubdosis und dem Erkrankungsrisiko hin. Personen, die einer Holzstaubkonzentration von mehr als 5 mg / m<sup>3</sup> ausgesetzt sind, haben ein höheres Risiko zu erkranken und die Inzidenz nimmt mit der Expositionsdauer zu. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko tritt aber schon nach einer relativ kurzen Expositionsdauer von unter 5 Jahren auf [7, 18]. Die Latenzzeit ist normalerweise relativ lang und wird im Mittel auf 40 Jahre geschätzt [7, 18].

Da Holzstaub keine mutagenen Eigenschaften besitzt, ist eine Hypothese für den Pathomechanismus, dass es auf Grund der Reizung durch die Holzstaubpartikel zu chronischen inflammatorischen Prozessen kommt, die in weiterer Folge Zellveränderungen stimulieren [7, 18, 19]. Unterstützt wird diese Theorie dadurch, dass bei holzstaubassoziierten ITACs erhöhte COX-2 Werte gefunden wurden [19, 20].

### **4.3. Symptome**

Malignome des Sinusaltrakts verlaufen meist lange asymptomatisch und werden dadurch oft erst spät diagnostiziert [7, 21–23]. Sie verursachen häufig nur unspezifische Symptome, die denen von entzündlichen Nasennebenhölerkrankungen ähneln. Zum Beispiel können eine Obstruktion der Nase, Rhinorrhoe, Epistaxis und Kopf- und Gesichtsschmerzen vorliegen. Da diese Symptome meist nur einseitig auftreten, sollte bei einer unilateralen Symptomatik differentialdiagnostisch auch ein Malignom suspiert werden [21–23].

Fortgeschrittene Malignome, die angrenzende Strukturen erodieren, weisen entsprechende charakteristische Symptome auf. So kann es zu kranialen Neuropathien, Riechstörungen, Exophthalmus, Augenmotilitätsstörungen, Diplopie und anderen Sehstörungen kommen [7, 21–23].

### **4.4. Diagnostik**

#### **4.4.1. HNO-spezifische Untersuchung**

Zu Beginn der Diagnostik sollte immer ein kompletter HNO-Status erfolgen inklusive Palpation von Mundhöhle, des Gesichts und des Halses. Zusätzlich sollte eine groborientierende Visus- und Augenmotilitätsprüfung stattfinden [22].

In weiterer Folge sollte dann die ausführliche Nasenendoskopie erfolgen. Neoplastisches Gewebe besitzt meist eine unregelmäßige Oberfläche und kann bei Kontakt bluten oder manchmal durch ein polypöses Schleimhautödem kaschiert sein [22].

Um die genaue histologische Tumorentität festzustellen, sollte endoskopisch transnasal eine Biopsie entnommen werden, die je nach Notwendigkeit vom Pathologen auch immunhistochemisch untersucht werden kann [22, 24].

#### 4.4.2. Bildgebung

Von radiologischer Seite sollte zunächst eine Bildgebung des Sinusaltrakts mittels Computertomografie (CT) durchgeführt werden [11, 22]. Hierbei ist auf eine ausreichende Auflösung zu achten. Wichtig ist dabei die Rekonstruktion der Bilder mittels Knochenfenster und Weichteilfenster. Entscheidend ist auch die Volumenabtastung in der axialen Ebene, damit Zahnfüllartefakte vermieden werden [22].

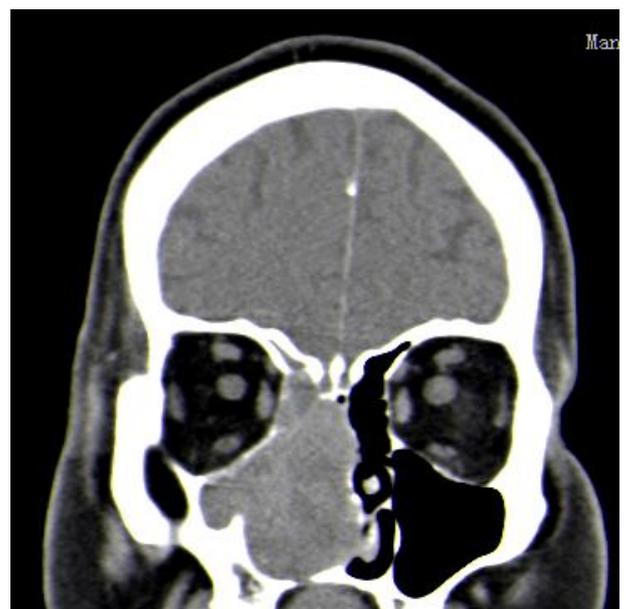
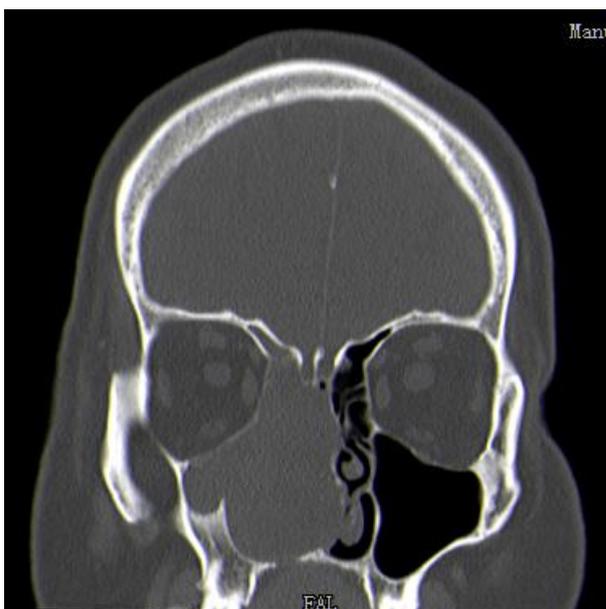
Ergänzend zum CT wird die Magnetresonanztomografie (MRT) eingesetzt, um die Weichteile besser beurteilen zu können. Dadurch kann unter anderem die Invasion des Tumors durch die Sinuswände besser eruiert werden und Tumoranteile besser von schleim- oder flüssigkeitsgefüllten Nasennebenhöhlen unterschieden werden [7, 22].

Durch Kombination beider Verfahren lässt sich präoperativ bereits bestmöglich das Ausmaß der Erkrankung feststellen und so die Operation optimal geplant werden. Zusätzlich können die Daten auch zur intraoperativen Navigation genutzt werden [7, 22].

Die PET-CT wird zur Standarddiagnostik nicht empfohlen, kann jedoch bei der Bildgebung residueller oder rezidivierender Tumoren nützlich sein [22]. Anzumerken ist, dass die sinusalen Adenokarzinome zwar eine gute Aufnahme von 18-F-Fluorodeoxyglucose (FDG) aufweisen, allerdings inflammatorisches Gewebe ebenfalls eine hohe Aufnahme aufweist, was den diagnostischen Wert schmälern kann [7, 24].

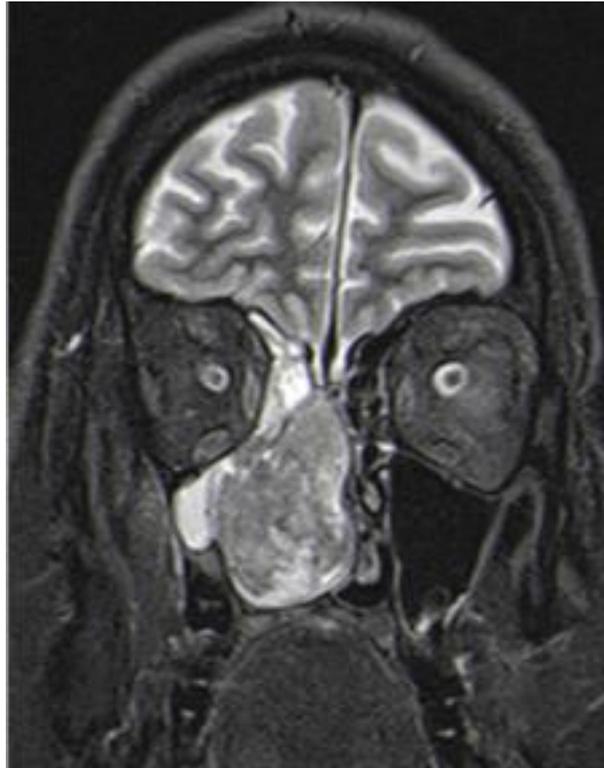
Zur weiteren Umgebungsuntersuchung wird einerseits die Sonografie für die Halsweichteile und andererseits die gängigen Schnittbildverfahren (MRT und CT) für Hals, Thorax und Abdomen eingesetzt [22].

In die nachfolgenden beiden Abbildungen wird ein CT (Abbildung 1) und ein MRT (Abbildung 2) eines sinusalen Adenokarzinoms gezeigt.



**Abbildung 1:** CT eines sinusalen Adenokarzinoms vom intestinalen Typ im Knochenfenster (li.) und Weichteilfenster (re.)

Quelle: Ordensklinikum Linz GmbH Barmherzige Schwestern; Abteilung für HNO, Kopf- und Halschirurgie



**Abbildung 2:** MRT eines sinunasalen Adenokarzinoms

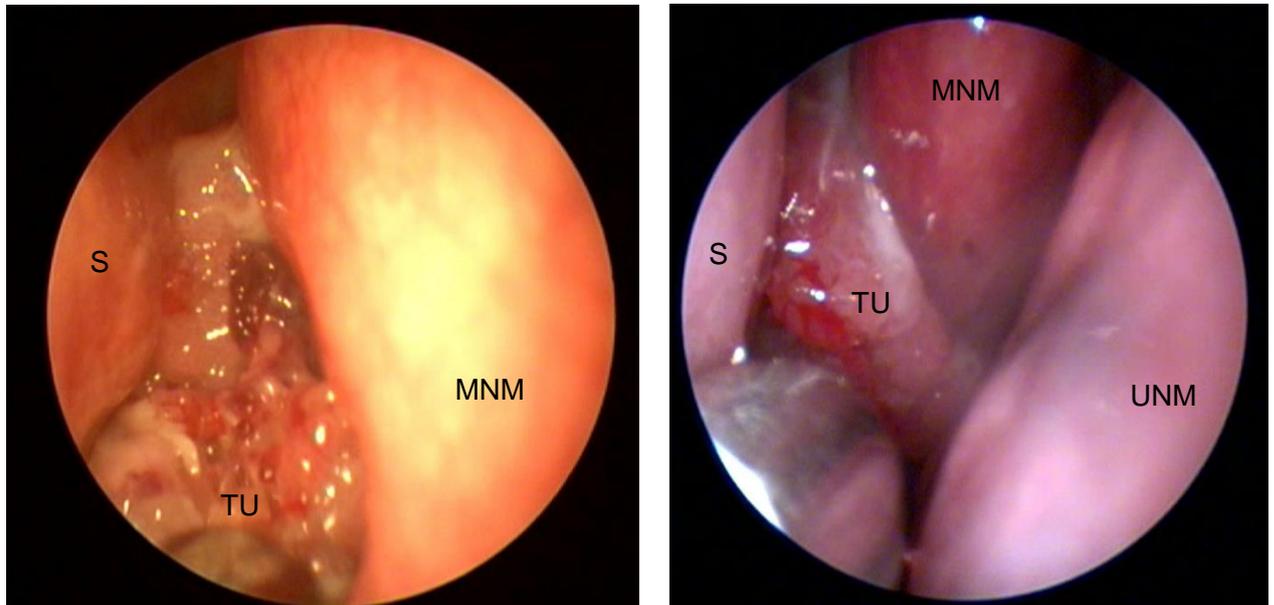
Quelle: Ordensklinikum Linz GmbH Barmherzige Schwestern; Abteilung für HNO, Kopf- und Halschirurgie

#### 4.5. Lokalisation

In vielen Literaturstellen werden das Siebbein und die Nasenhaupthöhle als die beiden häufigsten Lokalisationen des Adenokarzinoms angegeben [8, 13, 19, 25, 26]. Etwa 40% der Tumore haben ihren Ursprung im Siebbein, 27% in der Nasenhaupthöhle und 20% in der Kieferhöhle [7, 8, 19, 25]. In anderen Studien wird die Nasenhaupthöhle deutlich häufiger und teilweise auch als häufigster Ursprungsort angegeben [8, 26]. Das könnte auf zwei Dinge zurückzuführen sein. Einerseits gibt es nationale Unterschiede in den Studienpopulationen, vor allem zwischen Europa und den Vereinigten Staaten, und damit auch in der Holzstaubexposition [26]. Andererseits muss in Betracht gezogen werden, dass es zu Missverständnissen bezüglich der Lageangabe kommt. Denn auch wenn die Nasenhaupthöhle verlegt und die Haupttumormasse dort auffindbar ist, muss trotzdem der genaue Ursprung des Tumors nachverfolgt werden. Weiters trifft eine Lageangabe mit Nasenhaupthöhle für Tumoren deren Ursprung an der mittleren Nasenmuschel liegt nicht zu, da sie anatomisch zum Siebbein gehört [13, 27]. Eine weitere wichtige Erkenntnis der letzten Zeit ist, dass zumindest mit Holzstaubexposition assoziierte Adenokarzinome ihren Ursprung immer in der Riechspalte haben [7, 13, 19, 24, 28, 29]. Auch hierfür liegt der Fehler der abweichenden Lageangaben wahrscheinlich darin, dass zuvor nicht genau genug auf den exakten Ursprungsort eingegangen wurde, was zum Teil auch erst durch den transnasalen endoskopischen Operationszugang möglich wurde [13, 27].

## 4.6. Makroskopie

Makroskopisch präsentieren sich die ITACs als exophytisch wachsende, brüchige Tumoren, die oftmals ulzerieren und hämorrhagische Areale aufweisen. Manchmal ist ihre Konsistenz auch mukoid bis gelatineartig, was bereits ein Hinweis auf ihre histologische Subtypisierung sein kann [23]. In Abbildung 3 wird das endoskopische Bild eines sinunasalen Adenokarzinoms gezeigt.



**Abbildung 3:** Makroskopie eines sinunasalen Adenokarzinoms vom intestinalen Typ durch das Endoskop  
Legende: TU = Tumor, S = Septum, UNM = untere Nasenmuschel, MNM = mittlere Nasenmuschel  
Quelle: Ordensklinikum Linz GmbH Barmherzige Schwestern; Abteilung für HNO, Kopf- und Halschirurgie

## 4.7. Histologie

Die WHO unterteilt die sinunasalen Adenokarzinome in zwei Untergruppen. Einerseits die Gruppe der intestinal-typ Adenokarzinome (ITACs), andererseits die non-intestinal-typ Adenokarzinome (non-ITACs). [30] Die ITACs sind mit 92,3% deutlich häufiger, während die non-ITACs lediglich in 7,7% der Fälle vorkommen [15]. Im Folgenden soll auf die Histologie und histologische Untergliederung der beiden Gruppen eingegangen werden.

### 4.7.1. Intestinal-typ Adenokarzinom (ITAC)

Die ITACs bilden die weitaus größere Gruppe der sinunasalen Adenokarzinome. Histologisch ähneln sie stark dem Bild von Adenokarzinomen oder Adenomen intestinalen Ursprungs und können sogar das Aussehen normaler Darmschleimhaut nachahmen [23, 25, 31]. Mitunter können Paneth-Zellen, enterochromaffine Zellen, Becherzellen und Zylinderzellen, die Zotten mit der darunter liegenden Muscularis mucosae bilden, vorhanden sein. Typischerweise bestehen die ITACs aus dysplastischem Zylinderepithel mit eingestreuten Becherzellen, die Papillen und

Drüsen bilden. Weiters können in der angrenzenden Atemwegsschleimhaut Bereiche mit intestinaler Metaplasie vorhanden sein [23].

Anhand der histologischen Merkmale kann man die ITACs in weitere Subtypen unterteilen. Die Klassifikation von Barnes unterteilte die ITACs in papilläre, colonische, solide, muzinöse und gemischte Typen. Bei der Klassifikation nach Kleinsasser und Schröder werden ITACs in papillär-tubuläre Zylinderzelladenokarzinome (entsprechend dem papillären, colonischen und soliden Typ), alveoläre Becherzelladenokarzinome, Siegelringzelladenokarzinome (entsprechend dem muzinösen Typ) und Übergangsformen (entsprechend dem gemischten Typ) unterteilt [23, 25]. In der angeführten Tabelle 3 werden die beiden Unterteilungssysteme zusammengefasst und einander gegenübergestellt. In der Klassifikation nach Kleinsasser und Schröder steht PTCC für papillary tubular cylinder cell adenocarcinoma bzw. papillär-tubuläres Zylinderzelladenokarzinom und die nachfolgende römische Zahl für den Differenzierungsgrad. [30]

In den nachfolgenden Unterkapiteln werden die fünf histologischen Subtypen nach Barnes genauer erarbeitet.

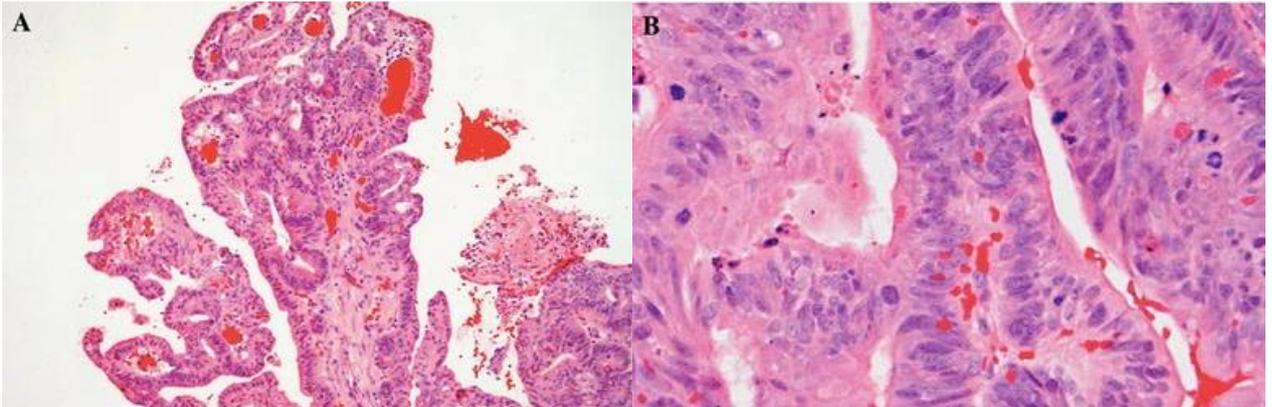
Klassifikation nach Barnes	Klassifikation nach Kleinsasser und Schröder
Papillärer Typ	PTCC-I
Colonischer Typ	PTCC-II
Solider Typ	PTCC-III
Muzinöser Typ	Becherzelladenokarzinom
	Siegelringzelladenokarzinom
Gemischter Typ	Übergangsformen

**Tabelle 3:** Klassifikation nach Barnes verglichen mit Klassifikation nach Kleinsasser und Schröder

Quelle: in Anlehnung an Husgafvel-Pursiainen et al., 2020 [30]

#### 4.7.1.1. Papillärer Typ

Der papilläre Typ (15 – 20 % der ITACs) zeigt eine ausgeprägte papilläre Architektur mit wenigen tubulären Bereichen (siehe Abbildung 4). Die Tumore sind größtenteils aus zylindrischen Becherzellen, die Darmadenome imitieren, aufgebaut. Die Zellkerne sind länglich, unregelmäßig und hyperchrom und es können Mitosefiguren beobachtet werden (siehe Abbildung 5) [25]. Gelegentlich können papilläre ITACs eine normale Darmschleimhaut mit normal aussehenden Zotten und spezialisierten Zelltypen (Becher-, Resorptions-, Paneth- und enterochromaffine Zellen) sowie die Muscularis mucosae rekonstruieren [25].

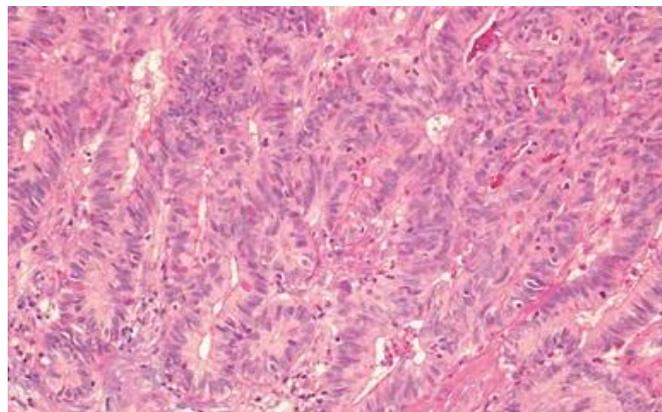


**Abbildung 4:** ITAC papillärer Typ; HE-Färbung  
x250  
Quelle: Leivo, 2016 [25]

**Abbildung 5:** ITAC papillärer Typ; HE-Färbung x400  
Quelle: Leivo, 2016 [25]

#### 4.7.1.2. Colonischer Typ

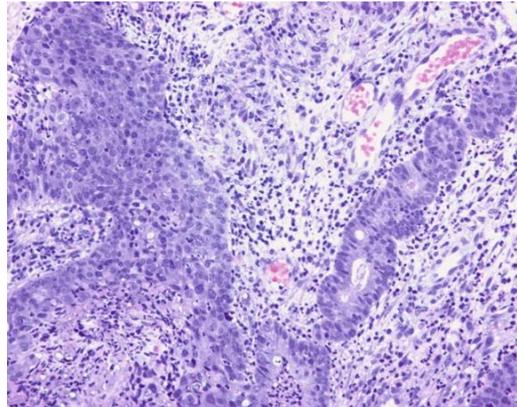
Der mäßig differenzierte colonische Typ kommt mit 35 – 40 % am häufigsten vor. Er weist glanduläre und tubuläre Strukturen auf, die trabekulär angeordnet sind. Dabei ähnelt dieser Typ stark einem herkömmlichen kolorektalen Adenokarzinom (siehe Abbildung 6). Die Drüsen werden von atypischem Zylinderepithel mit unterschiedlicher Kerngröße und -form gebildet. Weiters können intra- und extrazellulärer Schleim und einige Becherzellen vorhanden sein [23, 25].



**Abbildung 6:** ITAC colonischer Typ; HE-Färbung x250  
Quelle: Leivo, 2016 [25]

#### 4.7.1.1. Solider Typ

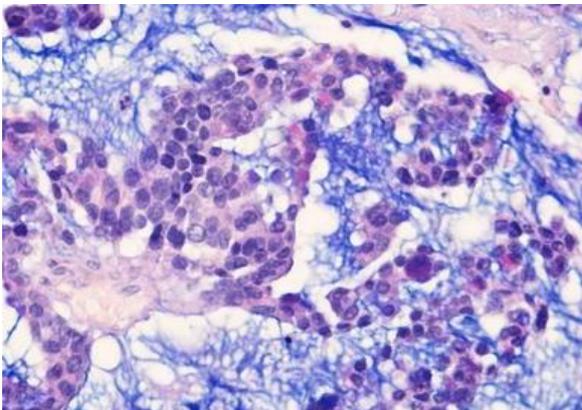
Der wenig differenzierte solide Typ (10 – 15 %) ist aus isoprismatischen und zylindrischen Zellen mit mäßigem bis ausgeprägtem Kernpleomorphismus aufgebaut, die überwiegend solide angeordnet sind (siehe Abbildung 7). Lediglich fokal kann ein glanduläres Wachstumsmuster auftreten [23, 25].



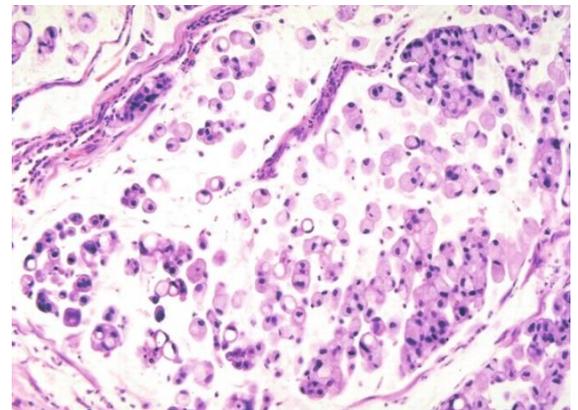
**Abbildung 7:** ITAC solider Typ  
Quelle: Franchi, 2020 [23]

#### 4.7.1.2. Muzinöser Typ

Der muzinöse Typ (20 – 25 %) besteht hauptsächlich aus dilatierten, mit Muzin gefüllten Drüsen, die von isoprismatischen oder zylindrischen schleimproduzierenden Zellen ausgekleidet sind. In den extrazellulären Schleimseen können neoplastische Zellcluster vorkommen (siehe Abbildung 8). Bei einer intrazellulären Anhäufung von Muzin können Siegelringzellen vorhanden sein (siehe Abbildung 9). Muzinöse ITACs ähneln stark den muzinösen Varianten des kolorektalen Adenokarzinoms [23, 25].



**Abbildung 8:** ITAC muzinöser Typ; Alcainblau-Färbung mit PAS-Reaktion x400  
Quelle: Leivo, 2016 [25]



**Abbildung 9:** ITAC muzinöser Typ mit Siegelringzellen  
Quelle: Franchi, 2020 [23]

#### 4.7.1.3. Gemischter Typ

Beim gemischten Typ können die vorhergehend beschriebenen Typen zu unterschiedlichen Anteilen und Ansammlungen vorkommen [25].

#### **4.7.2. Non-intestinal-typ Adenokarzinom (non-ITAC)**

Die non-ITACs werden in die zwei Gruppen der low-grade non-ITACs und der high-grade non-ITACs unterteilt. Beide Varianten kommen nur selten vor, sind aber eine wichtige Differentialdiagnose der ITACs [23, 25, 31].

##### **4.7.2.1. Low-grade non-ITAC**

Die low-grade non-ITACs besitzen eine große Bandbreite an unterschiedlichen Wachstumsmustern mit exophytisch papillären, tubulären, glandulären, trabekulären, kribriformen, klarzelligen und muzinösen Formen [25]. Die Zellen sind in der Regel iso- oder hochprismatisch mit nur geringen zellulären Atypien und in einer einzelligen Schicht angeordnet [23, 25, 31]. Sie besitzen unauffällige runde Zellkerne mit unauffälligen Nukleolen. Mitosefiguren sind nur selten zu sehen [25].

##### **4.7.2.2. High-grade non-ITAC**

Die Morphologie der high-grade non-ITACs ist sehr variabel mit blastomatösen, apokrinen, muzinösen, onkozytären und undifferenzierten Formen. Meist ist ein ausgeprägter nukleärer Pleomorphismus und eine erhöhte atypische Mitoseaktivität vorhanden [25, 31].

#### **4.7.3. Immunhistochemie**

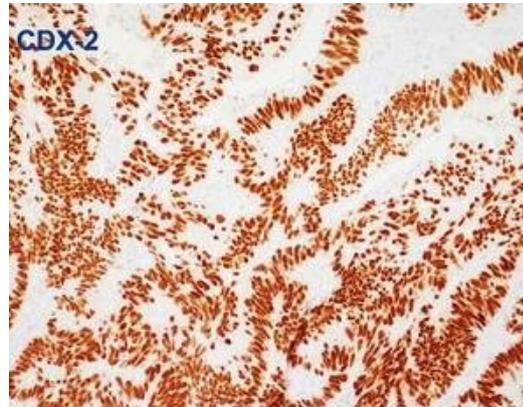
##### **4.7.3.1. Immunhistochemisches Profil der ITACs**

ITACs haben nicht nur lichtmikroskopisch eine große Ähnlichkeit mit intestinalen Adenokarzinomen, sondern auch immunhistochemisch. Immunhistochemische Marker sind einerseits für diagnostische bzw. differentialdiagnostische Zwecke relevant, andererseits könnten sie in Zukunft einen wichtigen Beitrag dazu leisten den Pathomechanismus zu verstehen und möglicherweise für die Früherkennung von Nutzen sein [32]. Typischerweise sind ITACs immunhistochemisch positiv für CDX-2, SATB-2, Villin, MUC-2, CK20 und in unterschiedlicher Ausprägung auch positiv für CK7 [18, 23, 25, 30, 31].

##### **4.7.3.1.a CDX-2**

Bei CDX-2 handelt es sich um einen intestinal-spezifischen Transkriptionsfaktor, der vom CDX-2-Homeobox-Gen gebildet wird. CDX-2 ist eines der ersten Gene, die an der Darmdifferenzierung beteiligt sind und spielt eine wesentliche Rolle bei der Proliferation und Differenzierung von Darmepithelzellen [18, 32]. CDX-2 wird in normaler Kolon- und Dünndarmschleimhaut exprimiert, ist aber auch ein Marker für Adenokarzinome des Gastrointestinaltrakts und des pankreatikobiliären Gangsystems, für Zellen des Barrett-Ösophagus, muzinöse Adenokarzinome des Ovars und Adenokarzinome der Harnblase. Da die sinunasale Schleimhaut ektodermalen Ursprungs ist, besitzt sie normalerweise keine CDX-2-Expression [32]. Die genauen molekularen Mechanismen, die an der metaplastischen Umwandlung von terminal differenziertem Epithel des Sinusaltrakts in ein phänotypisch anderes Epithel beteiligt sind, sind weitgehend unbekannt.

Jedoch wird vermutet, dass CDX-2 dabei eine wesentliche Rolle spielt [18, 32]. In Abbildung 10 ist ein ITAC mit immunhistochemischer Färbung für CDX-2 zu sehen.



**Abbildung 10:** ITAC;  
immunhistochemische Färbung für CDX-2  
Quelle: Leivo, 2016 [25]

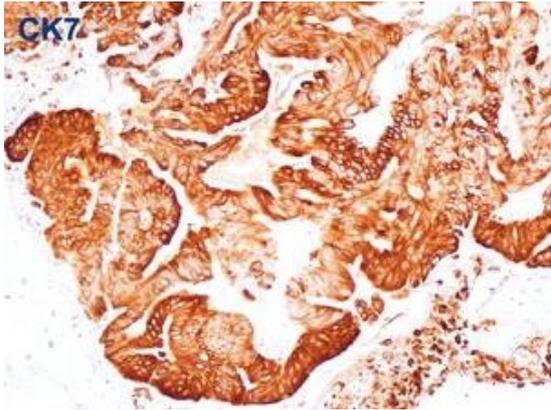
#### 4.7.3.1.b Villin

Villin ist ein spezifisches Zellskelettprotein, das für die Bildung der Mikrovilli des Bürstensaums verantwortlich ist, wie er in Dünn- und Dickdarm, dem pankreatikobiliären Gangsystem und den proximalen Tubuli der Niere vorkommt [18, 32]. Weiters findet man Villin bei gastrointestinalen Adenokarzinomen, wie dem Adenokarzinom des Colons, des Magens, des pankreatikobiliären Systems und beim Barrett-Ösophagus. Übereinstimmend mit dem histologischen Bild sind die ITAC immunhistochemisch apikal positiv auf Villin. Die normale sinusale Mucosa hingegen weist keine Expression von Villin auf [32].

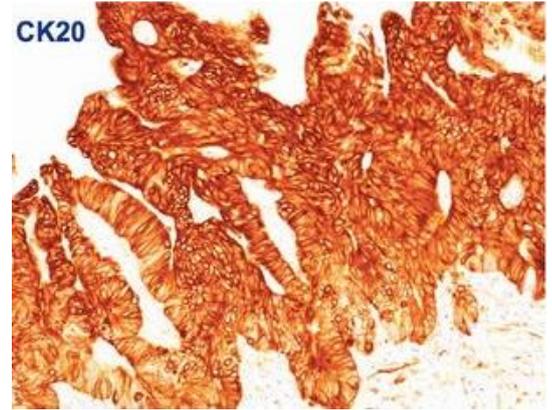
#### 4.7.3.1.c Zytokreatine CK7 und CK20

CK7 und CK20 sind zwei spezifische Zytokreatine. CK20 findet sich in der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts und kommt normalerweise im Sinusaltrakt nicht vor. Die ITACs sind jedoch positiv für CK20. CK7 hingegen ist im normalen sinusalen Epithel vorhanden und wird von den ITACs nur teilweise exprimiert [18, 32]. Eine Hypothese, die von Choi et al. [33] dahinter vermutet wird, ist, dass es bei einer raschen metaplastischen Umwandlung von sinusalem Epithel zu intestinalem Epithel zur Coexpression von CK7 und CK20 kommt, während bei einer langsamen Metaplasie genug Zeit besteht, dass CK7 verschwindet und somit ausschließlich CK20 vorhanden ist.

Abbildung 11 zeigt die immunhistochemische Färbung eines ITAC für CK7 und Abbildung 12 für CK20.



**Abbildung 11:** ITAC; immunhistochemische Färbung für CK7  
Quelle: Leivo, 2016 [25]



**Abbildung 12:** ITAC; immunhistochemische Färbung für CK20  
Quelle: Leivo, 2016 [25]

#### 4.7.3.2. Immunhistochemisches Profil der non-ITACs

Non-ITACs sind immunhistochemisch positiv auf eine Vielzahl von Zytokreatinen, unter anderem CK 7. Die meisten präsentieren in unterschiedlichem Maße charakteristische Marker einer seromuzinösen Differenzierung, wie S100, DOG1 und SOX10 [23, 31].

Für CK20, CDX2 und Villin weisen die non-ITACs keine Immunreaktivität auf. Das ist differentialdiagnostisch relevant, um sie von den ITACs zu unterscheiden, die für die genannten Marker positiv sind [23, 31].

## 4.8. TNM-Klassifikation

Die Klassifikation der Tumore im sinusalen Bereich erfolgt, wie in anderen Körperregionen auch, international standardisiert nach dem TNM-Schema der Union Internationale Contre le Cancer. Seit 2017 ist die 8. Auflage in Kraft, auf die hier näher eingegangen wird [11].

„T“ steht für die lokale Tumorgöße und Infiltration, „N“ für die Lymphknoteninfiltration und „M“ für die Metastasierung. Anhand der einzelnen Parameter der TNM-Klassifikation ergibt sich in weiterer Folge das Stadium des Tumors [11, 34]. Die genaue Klassifikation und Stadieneinteilung ist von großer Relevanz, da sich hieraus die Behandlungsoptionen und -entscheidungen ergeben [34]. Es gibt eine gemeinsame T-Klassifikation für Tumore der Siebbeinzellen, der Stirnhöhle, der Keilbeinhöhle und der Nasenhaupthöhle, sowie eine separate für die der Kieferhöhle [11, 34]. Auf die TNM-Klassifikation wird in den nachfolgenden Tabellen 4 bis 8 genauer eingegangen.

Die Klassifikation wird um den R-Status erweitert, der den Resektionsrand des OP-Präparats nach der histologischen Aufarbeitung beschreibt [11, 34]. Die R-Klassifikation wird in Tabelle 9 erläutert.

Klassifikation	Beschreibung
T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Nasenhöhle oder Siebbeinzellen beschränkt, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T2	Tumor in zwei Unterbezirken eines Bezirks oder Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk innerhalb des Nasen-Siebbeinzellen-Areals, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T3	Tumor breitet sich in die mediale Orbita oder den Orbitaboden aus oder in der Kieferhöhle, hartem Gaumen oder Lamina cribrosa
T4a	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Haut von Nase oder Wange, minimale Ausbreitung in vordere Schädelgrube, Proc. pterygoideus, Keilbeinhöhle oder Stirnhöhle
T4b	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus V2, Nasopharynx, Clivus

**Tabelle 4:** T-Klassifikation für Tumore der Nasenhöhle und Siebbeinzellen

Quelle: in Anlehnung an Reiß, 2021, S. 195 [11]

Klassifikation	Beschreibung
T1	Tumor auf die antrale Schleimhaut begrenzt ohne Arrosion oder Destruktion des Knochens
T2	Tumor mit Arrosion oder Destruktion des Knochens (ausgenommen die posteriore Wand) einschließlich Ausdehnung auf harten Gaumen und/oder mittleren Nasengang
T3	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: Knochen der dorsalen Wand der Kieferhöhle, Subkutangewebe, Wangenhaut, Boden oder mediale Wand der Orbita, Fossa infratemporalis, Fossa pterygopalatina, Sinus ethmoidalis
T4a	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Wangenhaut, Proc. pterygoideus, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa, Siebbeinzellen, Stirnhöhle
T4b	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus V2, Nasopharynx, Clivus

**Tabelle 5:** T-Klassifikation für Tumore der Kieferhöhle

Quelle: in Anlehnung an Reiß, 2021, S. 195 [11]

Klassifikation	Beschreibung
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung

**Tabelle 6:** N-Klassifikation

Quelle: in Anlehnung an Reiß, 2021, S. 197 [11]

Klassifikation	Beschreibung
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tabelle 7:** M-Klassifikation

Quelle: in Anlehnung an Reiß, 2021, S. 200 [11]

Stadium	T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVA	T4a	N0-2	M0
	T1-3	N2	M0
IVB	T1-4a	N3	M0
	T4b	N0-3	M0
IVC	T1-4	N0-3	M1

**Tabelle 8:** Stadieneinteilung

Quelle: in Anlehnung an Reiß, 2021, S. 201 [11]

Klassifikation	Beschreibung
RX	Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

**Tabelle 9:** R-Klassifikation

Quelle: in Anlehnung an Reiß, 2021, S. 205 [11]

## 4.9. Therapie

Das Hauptbehandlungsziel des sinusalen Adenokarzinoms liegt in der R0-Resektion, um damit die Entstehung von Lokalrezidiven zu verhindern, da das krankheitsbedingte Versterben zumeist auf Lokalrezidive zurückzuführen ist. Bei etwa der Hälfte der Patienten kommt es zu Lokalrezidiven, während es lediglich bei 13% zu Fernmetastasen und 8% zu einer Invasion von Lymphknoten kommt [7, 8, 14, 19, 28]. Auf Grund der Seltenheit der Erkrankung sollte die Behandlung immer in spezialisierten Einrichtungen mit der nötigen Expertise und möglichst hohen Fallzahlen stattfinden [9, 22, 35]. Camp et al. [36] konnten ein damit vergesellschaftetes deutlich besseres Outcome beobachten.

### 4.9.1. Chirurgie

Auf Grund der vergleichsweise geringen Strahlensensibilität der sinusalen Adenokarzinome ist die First-Line-Therapie die radikale Tumorsektion mit tumorfreien Resektionsrändern [14]. Seit den 2000-Jahren rückt hierbei immer mehr der endoskopische endonasale Zugang im Vergleich zu den offenen Zugangswegen in den Vordergrund und kann inzwischen als Goldstandard angesehen werden [24, 29]. Ermöglicht wurde das jedoch erst durch die technische Weiterentwicklung der Endoskope, welche zu einer besseren Sicht und damit einer genaueren Unterscheidung zwischen gesunder und pathologischer Schleimhaut führt, die Lernkurve der tätigen Chirurgen und die Entwicklung neuer Operationstechniken [7, 24, 28]. Der Vorteil der endoskopischen Resektion liegt in der geringeren Morbidität, der niedrigeren Komplikationsrate und dem kürzeren Krankenhausaufenthalt bei zumindest gleichem onkologischem Outcome [9, 24, 28, 29, 37]. Die Vorgehensweise der endoskopischen Resektion ist das schrittweise Abtragen des Tumors (Piecemeal-Resektion bzw. Debulking), bis der Ausgangspunkt klar erkennbar ist. In weiterer Folge wird dann der Resttumor an seiner Ausgangsstelle im Gesunden reseziert [7, 24]. Darin liegt einer der großen Unterschiede zu den offenen Zugängen, bei denen in der Regel der Tumor en bloc reseziert wird [7]. Das wichtigste Ziel ist jedoch, wie bereits erwähnt, eine Resektion mit tumorfreien Schnitträndern. Die Wahl des Zugangs ist daher immer abhängig vom Tumor, dem Patienten und den chirurgischen Faktoren [19, 22]. Eine prophylaktische Behandlung der Halslymphknoten bzw. Neck Dissection ist auf Grund der bereits zuvor beschriebenen Seltenheit der Lymphknotenmetastasierung nicht indiziert [9, 19, 37].

#### **4.9.2. Radiotherapie**

Postoperativ wird eine adjuvante Radiotherapie empfohlen. Laut der aktuellen Datenlage ist für low-grade Adenokarzinome mit niedrigem T-Status (T1-2) bei tumorfreien Resektionsrändern die alleinige chirurgische Therapie ohne Radiatio ausreichend. Bei allen anderen, also bereits fortgeschrittenen Tumoren (T3-4), high-grade Adenokarzinomen und nicht tumorfreien Resektionsrändern, besteht die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie [9, 14, 22, 24, 37, 38]. Standardmäßig kommt hierbei inzwischen die intensitätsmodulierte Photonenbestrahlung (IMRT) als Nachfolger der dreidimensionalen Radiotherapie (3D-CRT) zum Einsatz [7, 22, 24]. Dadurch kann das umliegende Gewebe bestmöglich geschont und somit Komplikationen reduziert werden [7]. Die Zieldosis liegt zwischen 50 und 70 Gray und wird fraktioniert in Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gray an 5 Tagen pro Woche für 6 bis 7 Wochen appliziert [7, 24]. Alternativ kann auch eine Protonenbestrahlung oder eine Bestrahlung mit Schwerionen in Betracht gezogen werden [9, 24]. Ebenso wie bei der chirurgischen Therapie ist auch bei der Radiotherapie eine prophylaktische Behandlung der Halslymphknoten nicht empfohlen [9, 19, 24, 37].

#### **4.9.3. Chemotherapie**

Chemotherapeutische Ansätze haben sich bis dato lediglich bei sinusalen Adenokarzinomen mit TP53-Wildtyp oder mutierten TP53 ohne Inaktivierung als wirksam erwiesen [9, 24, 37, 39]. Jedoch besitzen mit 86% die meisten Tumore eine TP53-Mutation [37]. Verwendet wurden dabei Chemotherapieschemata auf Basis von Cisplatin, 5-Fluorouracil und Leucovorin [9, 14, 24, 39]. Aktuell gibt es diesbezüglich noch keine Phase III Studien, in einer prospektiven Phase II Studie konnte jedoch die Wirksamkeit der neoadjuvanten Chemotherapie mit PFL-Schema (Cisplatin, 5-Fluorouracil und Leucovorin) mit funktionstüchtigem TP53 erwiesen werden [14, 24, 39].

Einen weiteren potenziellen chemotherapeutischen Therapieansatz stellt die topische Anwendung von 5-Fluorouracil da [1, 7, 19, 24, 37]. Knegt et al. brachten postoperativ 1- bis 2-mal wöchentlich über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen mit 5%-iger 5-Fluorouracil-Creme getränkte Gazestreifen in die Wundhöhle ein mit guten Ergebnissen [7, 24, 40]. Die Behandlung wird jedoch nicht immer gut vertragen und weist eine hohe Anzahl an Nebenwirkungen auf [7, 40].

#### **4.9.4. Nachsorge**

Die Tumornachsorge im ersten Jahr sollte eine endoskopische Kontrolluntersuchung alle 2 bis 3 Monate und von bildgebender Seite ein MRT alle 3 bis 4 Monate umfassen. Vom 2. Bis zum 5. Jahr sollte halbjährlich eine Kontrolle mittels Nasenendoskopie und ein MRT stattfinden. Danach werden lebenslang jährliche Nachsorgeuntersuchungen inklusive Endoskopie und MRT empfohlen, da Rezidive und Zweitkarzinome auch noch lange nach der initialen Behandlung auftreten können [7, 24, 36].

## 4.10. Outcome

Die Prognose des sinunasalen Adenokarzinoms ist sehr variabel und reicht von guten Heilungschancen in frühen Stadien bis hin zur infausten Prognose bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien [8, 41]. Wie bereits zuvor erwähnt, kommt es bei etwa 50% der Patienten zu Lokalrezidiven. Fernmetastasen werden lediglich bei 13% der Patienten und Lymphknoteninvasion bei 8% der Fälle beobachtet. Das krankheitsbedingte Versterben ist zumeist auf Lokalrezidive zurückzuführen [7, 8, 14, 19, 28]. Allgemein wird die 5-Jahres disease-specific survivalrate (DSS) bzw. krankheitsspezifische Überlebensrate in der Literatur für das sinunasale Adenokarzinom zwischen 60 % und 70 % angegeben [8, 15, 26, 28, 41]. Faktoren, die das Überleben negativ beeinflussen, sind ein Patientenalter von über 75 Jahren, schlecht differenzierte bzw. high-grade Tumoren, bereits fortgeschrittene Tumor bzw. eine hohe T-Klassifikation, Lymphknoteninvasion, die Beteiligung des Sphenoid, der Dura oder des Gehirns und nicht tumorfreie Resektionsränder [8, 9, 14, 15, 19, 41]. Aktuell wird diskutiert, ob Patienten afrikanischer Abstammung tatsächlich ein schlechteres Outcome haben [15, 26, 41]. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied konnte nicht festgestellt werden [26]. Die Gruppe der low-grade papillären ITACs haben die beste Prognose, während die high-grade muzinösen ITACs mit der schlechtesten Prognose assoziiert werden [14, 19, 24, 26].

## **5. Methodik**

Nachfolgend wird die von uns durchgeführte Datenerhebung, unsere Fragestellungen und die angewandten statistischen Methoden näher erläutert.

### **5.1. Patientenkollektiv**

Im Rahmen unserer retrospektiven Studie wurden die Daten aller PatientInnen, die auf Grund eines sinusalen Adenokarzinoms an der Abteilung für HNO des Ordensklinikum Linz GmbH Barmherzigen Schwestern im Zeitraum vom 01.05.1995 bis zum 31.05.2023 in Behandlung waren, analysiert.

### **5.2. Datenerhebung**

Die Daten wurden aus der elektronischen Patientenakte (SAP) erhoben und beinhalten Befunde der Bildgebung, Befunde der Pathologie (inkl. Nachbefundung), Operationsberichte, Arztbriefe und Ambulanzberichte. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert in einer verschlüsselten Excel-Tabelle erfasst.

#### **5.2.1. Erfasste Daten**

Folgende Daten wurden dabei erfasst:

Geschlecht, Alter, Holzstaubexposition, Symptome bei Erstdiagnose, TNM-Klassifikation, Histologie inklusive Immunhistochemie, Lokalisation, Therapie, letzte Kontrolle, Komplikationen, Rezidive, gegebenenfalls Todeszeitpunkt und -ursache.

### **5.3. Fragestellungen**

Aus den erhobenen Daten wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

Geschlechterverteilung, Alter bei Diagnosestellung, Holzstaubexposition, Symptome bei Erstdiagnose, Tumorstadium und Klassifikation, Histologie, Immunhistochemie, Lokalisation, Therapie, Follow-Up, Rezidive und die Überlebenszeit innerhalb der Patientenpopulation.

## 5.4. Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten wurden abhängig von der Verteilung Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Die Überlebenszeitanalyse wurde mittels Kaplan-Meier-Verfahren durchgeführt. Zur Berechnung des Signifikanzniveaus wurde der Log-Rang-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

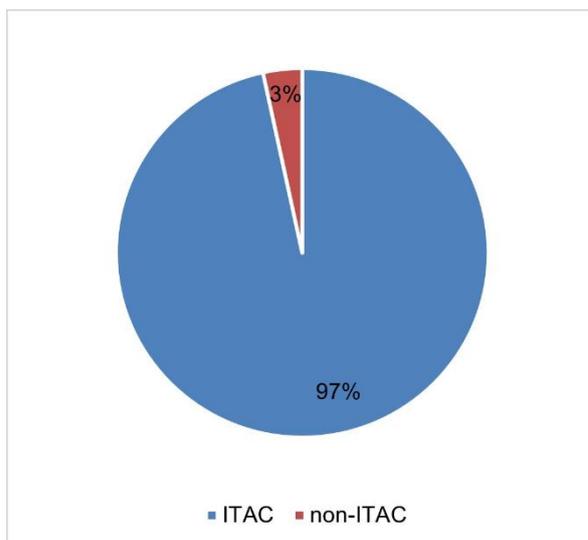
Dazu wurden die Programme Microsoft Excel 16.0 und IBM SPSS Statistics 29.0.1.0 verwendet.

## 6. Ergebnisse

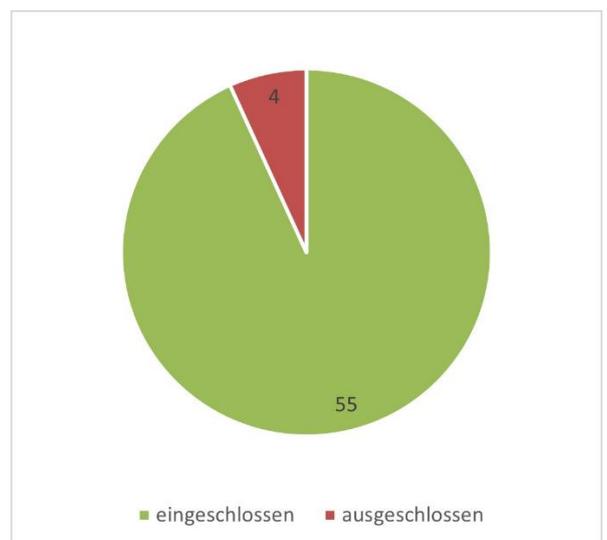
Die gewonnenen Ergebnisse unserer Studie werden nachfolgend präsentiert und mittels Tabellen und Abbildungen anschaulich dargestellt.

### 6.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 59 PatientInnen mit der Diagnose eines sinunasalen Andenokarzinoms an der Abteilung für HNO des Ordensklinikum Linz GmbH Barmherzigen Schwestern im Zeitraum vom 01.05.1995 bis zum 31.05.2023 behandelt. In unsere Studie eingeschlossen wurden davon 55 PatientInnen (93,2 %) mit sinunasalem Adenokarzinom vom intestinalen Typ (ITAC). 2 PatientInnen (3,4 %) wurden ausgeschlossen, da sie ein sinunasales Adenokarzinom vom nicht-intestinalen Typ (non-ITAC) hatten. 2 weitere PatientInnen (3,4 %) hatten zwar die Diagnose eines ITAC, waren allerdings an unserer Abteilung lediglich zu einer einmaligen Kontrolle, wurden aber ansonsten extern behandelt. Daher wurden sie aufgrund fehlender Informationen ausgeschlossen. In den beiden nachfolgenden Abbildung 13 und 14 ist dies anschaulich dargestellt.



**Abbildung 14:** Verteilung ITAC und non-ITAC relative Häufigkeit  
Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 13:** Verteilung eingeschlossene und ausgeschlossene Patienten absolute Häufigkeit  
Quelle: eigene Darstellung

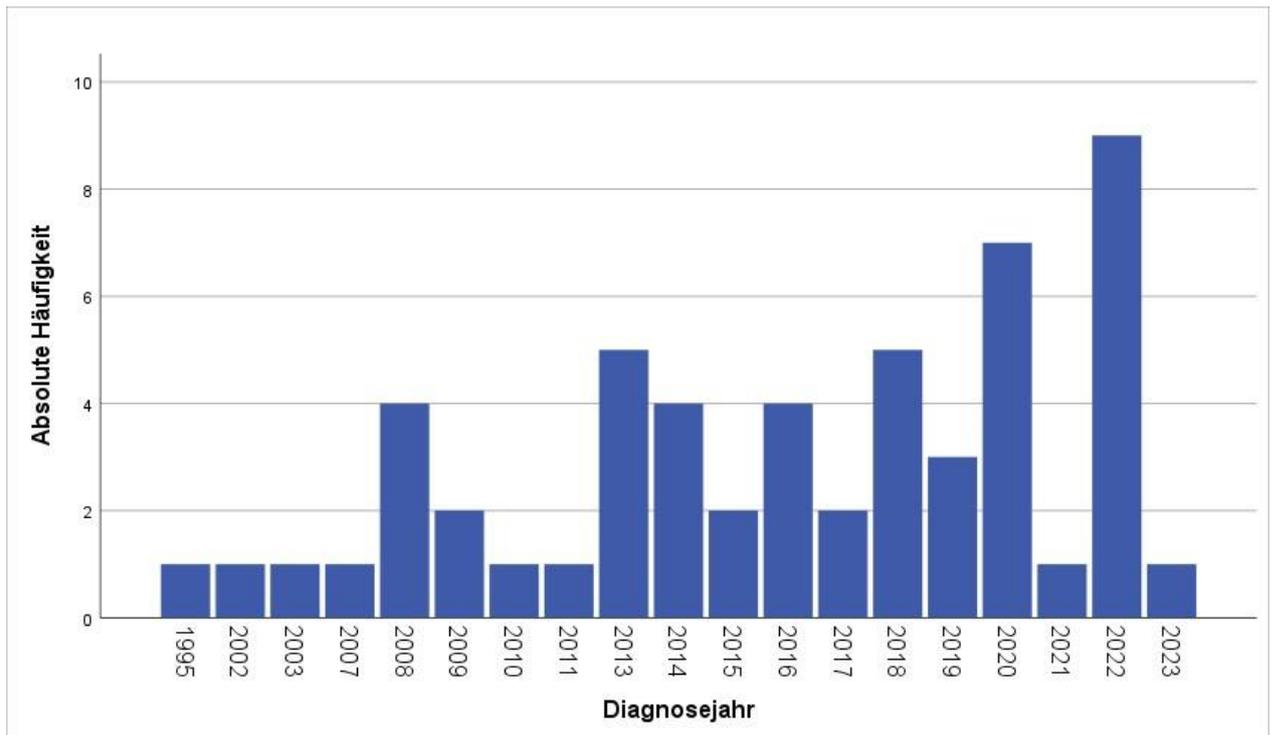
## 6.2. Zeitliche Verteilung des Auftretens

Tabelle 10 und Abbildung 15 zeigt die zeitliche Verteilung der analysierten Fälle aufgeteilt auf die jeweiligen Jahre.

Jahr	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
1995	1	1,8 %
2002	1	1,8 %
2003	1	1,8 %
2007	1	1,8 %
2008	4	7,3 %
2009	2	3,6 %
2010	1	1,8 %
2011	1	1,8 %
2013	5	9,1 %
2014	4	7,3 %
2015	2	3,6 %
2016	4	7,3 %
2017	2	3,6 %
2018	5	9,1 %
2019	3	5,5 %
2020	7	12,7 %
2021	1	1,8 %
2022	9	16,4 %
2023	1	1,8 %
Gesamt	55	100 %

**Tabelle 10:** Jährliche Verteilung der Diagnosen

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 15:** Jährliche Verteilung der Diagnosen absolute Häufigkeit

Quelle: eigene Darstellung

### 6.3. Geschlechterverteilung

Alle der 55 eingeschlossenen Patienten unserer Studie waren männlich.

### 6.4. Alter bei Diagnosestellung

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung unserer Studienpopulation lag bei 60 Jahren mit einer Standardabweichung von 10 Jahren. Der Median war bei 59 Jahren, das 1. Quartil bei 54,5 Jahren und das 3. Quartil bei 63,5 Jahren. Die Spannweite betrug 39 Jahre vom jüngsten Patienten bei Erstdiagnose bis 90 Jahre beim ältesten.

### 6.5. Holzstaubexposition

Bei 51 unserer Patientenpopulation (93 %) lag eine Holzstaubexposition vor. Bei 4 Patienten (7 %) wurde diesbezüglich leider keine Angabe gemacht, sodass über ihre Holzstaubexposition leider keine Aussage getroffen werden kann.

Von den 51 Patienten mit Holzstaubexposition gaben 45 (88 %) an als Tischler bzw. Schreiner tätig zu sein oder gewesen zu sein. Von den übrigen 6 Patienten waren 2 beruflich im Sägewerk tätig, 1 als Orgelbauer, 1 als Eichenfassbinder und 1 als Forstarbeiter. 1 Patient gab an, privat als Hobby mit Holz zu arbeiten.

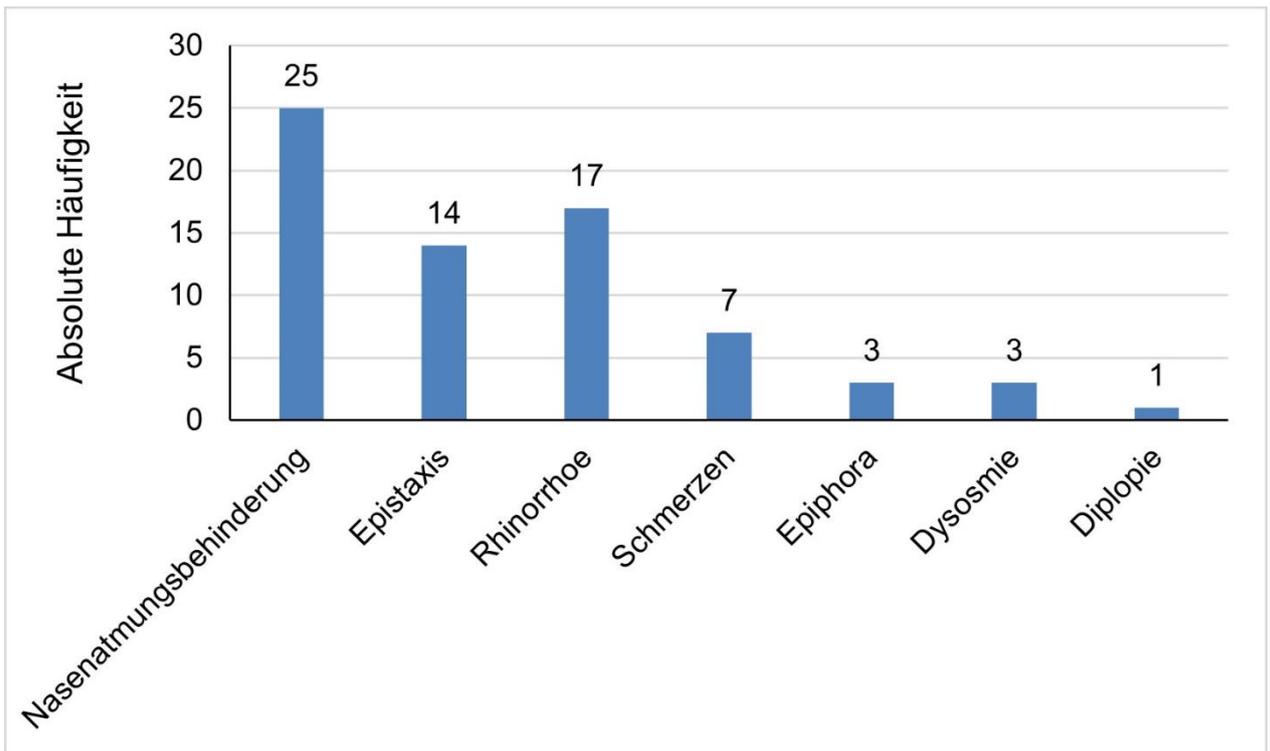
## 6.6. Symptome bei Erstdiagnose

Bei 42 (76 %) unserer Patienten waren die Symptome, mit denen sie sich vorstellten, dokumentiert. Die Symptome wurden unterteilt in Nasenatmungsbehinderung, Epistaxis, Rhinorrhoe, Schmerzen im Bereich des Kopfes oder der Nasennebenhöhlen, Dysosmie, Epiphora und Diplopie. Bei 25 Patienten (60 %) lag eine Nasenatmungsbehinderung vor, 14 Patienten (33 %) gaben an rezent mindestens 1-mal Epistaxis gehabt zu haben, 17 Patienten (41 %) hatten Rhinorrhoe, 7 Patienten (17 %) litten an Schmerzen im Bereich des Kopfes oder der Nasennebenhöhlen, 3 Patienten (7%) gaben an Dysosmie zu haben, 3 Patienten (7%) hatten Epiphora und 1 Patient (2%) hatte Diplopie. Die Verteilung der Symptome wird in der nachfolgenden Tabelle 11 und Abbildung 16 anschaulich dargestellt.

Symptom	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Nasenatmungsbehinderung	25	60 %
Epistaxis	14	33 %
Rhinorrhoe	17	41 %
Schmerzen im Bereich des Kopfes oder der Nasennebenhöhlen	7	17 %
Dysosmie	3	7 %
Epiphora	3	7 %
Diplopie	1	2 %
Gesamt	74	177 %

**Tabelle 11:** Verteilung der Symptome bei Erstdiagnose

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 16:** Verteilung der Symptome bei Erstdiagnose absolute Häufigkeit

Quelle: eigene Darstellung

## 6.7. TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose

Um die Ergebnisse leichter interpretierbar zu machen, wird nachfolgend die TNM-Klassifikation in ihre einzelnen Parameter, die T-Klassifikation, N-Klassifikation und M-Klassifikation, aufgeteilt angegeben.

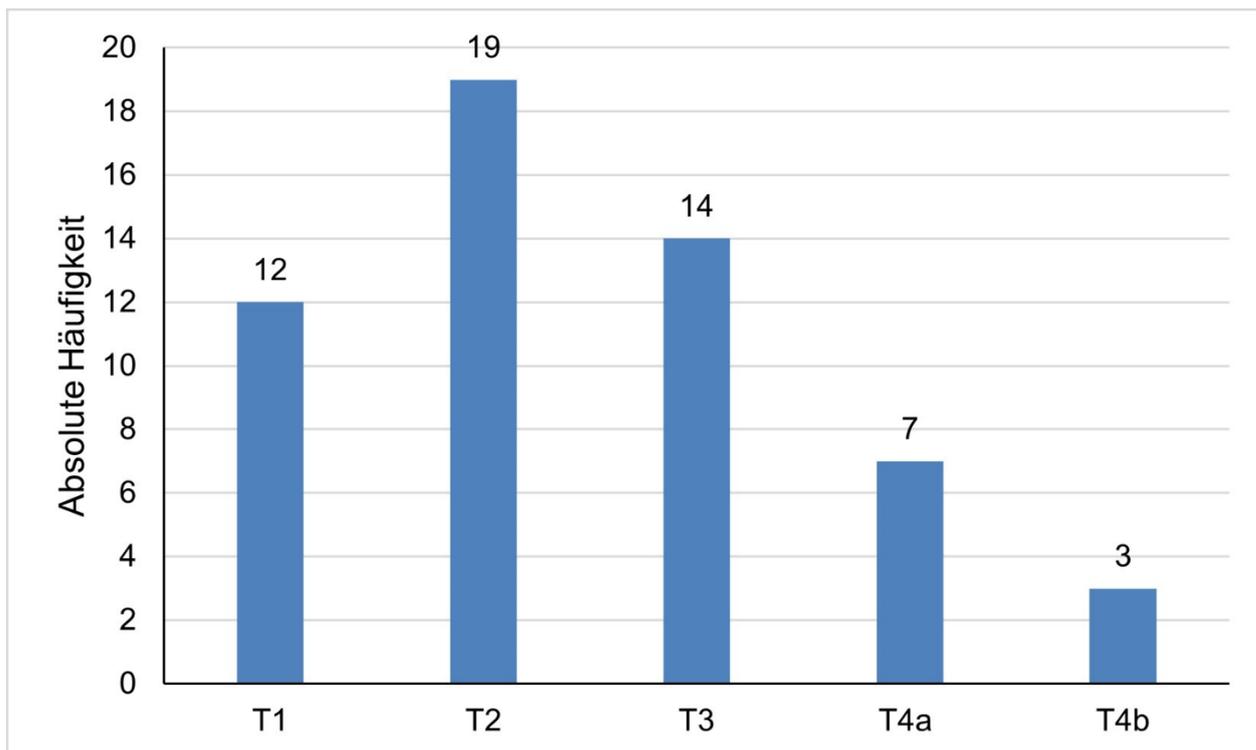
### 6.7.1. T-Klassifikation

In unserer Patientenpopulation hatten 12 Patienten (22 %) einen T1-Tumor, 19 (35 %) einen T2-Tumor, 14 (25 %) einen T3-Tumor, 7 (13 %) einen T4a-Tumor und 3 (5%) einen T4b-Tumor. T2 war somit mit Abstand das häufigste Tumorklassifikation. Die Verteilung der T-Klassifikation wird in Tabelle 12 und Abbildung 17 anschaulich präsentiert.

T-Klassifikation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
T1	12	22 %
T2	19	35 %
T3	14	25 %
T4a	7	13 %
T4b	3	5 %

**Tabelle 12:** Verteilung der T-Klassifikation

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 17:** Verteilung der T-Klassifikation absolute Häufigkeit  
Quelle: eigene Darstellung

### 6.7.2. N-Klassifikation

Lediglich 1 Patient (2 %) hatte bei der Erstdiagnose bereits eine Lymphknoteninvasion. Klassifiziert wurde er als N1(cervical). Zusätzlich bestand bei diesem Patienten bereits eine pulmonale Metastasierung. Insgesamt ergab sie die Klassifikation T2N1(cervical)M1(pul). Zu erwähnen ist weiterhin, dass dieser Patient mit 89 Jahren bei Diagnose der zweitälteste unserer Kohorte war. Aufgrund seines Alters, der Multimorbidität und des fortgeschrittenen Tumorstadiums wurde er primär palliativ behandelt mit Best Supportive Care.

### 6.7.3. M-Klassifikation

Bei 2 Patienten (4 %) lag bei Erstdiagnose bereits eine Metastasierung vor. Einer davon ist der bereits zuvor unter 6.7.2 beschriebene Patient mit zusätzlicher Lymphknoteninvasion. Der andere wurde als T4a N0 M1(multilokulär) klassifiziert. Er war bei Diagnose 60 Jahre alt und lag damit genau im Mittel der Altersverteilung. Dieser Patient verstarb 11 Monate nach Diagnosestellung, wurde aber primär nicht palliativ behandelt.

## 6.8. Histologie

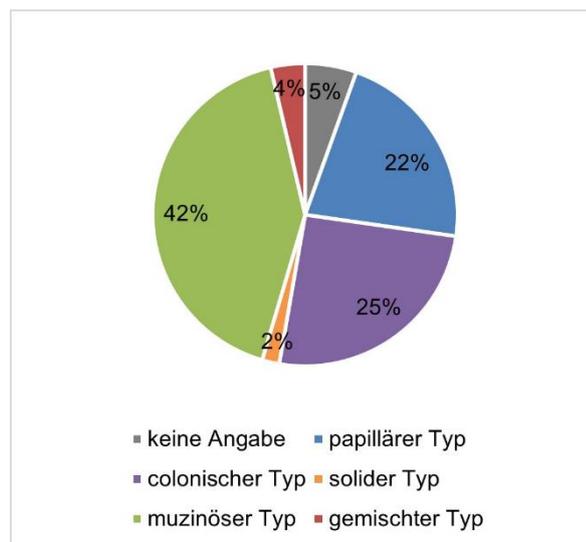
In unserer Studie wurden die intestinalen Adenokarzinome gemäß der Einteilung nach Barnes in histologische Subtypen unterteilt. 12 Tumoren (22 %) wurden als papillärer Typ subklassifiziert,

14 (25 %) als colonischer Typ, 1 (2 %) als solider Typ, 23 (42 %) als muzinöser Typ und 2 (4 %) als gemischter Typ. Für 3 Tumoren (5 %) wurde kein Subtyp angegeben. Die Verteilung wird in der nachfolgenden Tabelle 13 und Abbildung 18 dargestellt. Zu erwähnen ist einerseits, dass die Angaben nicht immer eindeutig waren, und andererseits, dass nicht einheitlich die Klassifikation nach Barnes genutzt wurde, sondern zum Teil auch die Klassifikation nach Kleinsasser und Schröder. Im letzteren Fall wurde eine Umklassifikation gemäß Tabelle 3 vorgenommen.

Histologische Subtyp	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Papillärer Typ	12	22 %
Colonischer Typ	14	25 %
Solider Typ	1	2 %
Muzinöser Typ	23	42 %
Gemischter Typ	2	4 %
Nicht näher bezeichnet	3	5 %

**Tabelle 13:** Verteilung der histologischen Subtypen

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 18:** Verteilung der histologischen Subtypen relative Häufigkeit

Quelle: eigene Darstellung

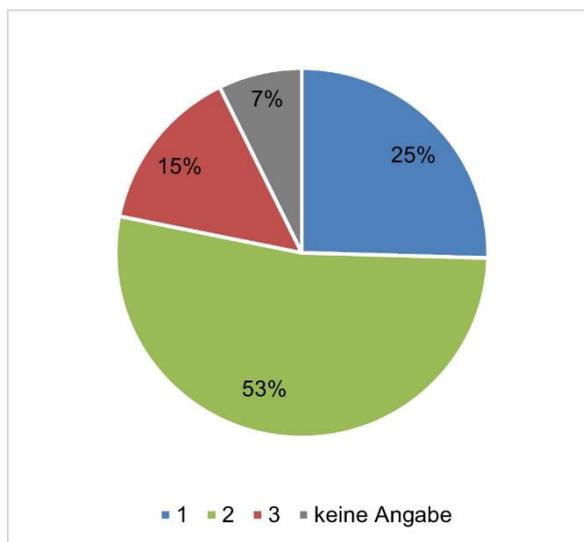
## 6.9. Histologisches Grading

Für 51 unserer Patienten (93 %) wurde ein Grad der histologischen Differenzierung angegeben. Bei 4 Patienten (7 %) war kein Grading dokumentiert. 14 Patienten (25 %) hatten ein gut differenziertes Grad 1 Adenokarzinom, 29 (53 %) und damit der größte Anteil ein mittelgradig bzw. mäßig differenziertes Grad 2 Adenokarzinom und 8 (15 %) ein schlecht bzw. wenig differenziertes Grad 3 Adenokarzinom. Tabelle 14 und Abbildung 19 zeigen die Verteilung des histologischen Gradings.

Histologischer Grad	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Grad 1	14	25 %
Grad 2	29	53 %
Grad 3	8	15 %
Keine Angabe	4	7 %

**Tabelle 14:** Verteilung des histologischen Gradings

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 19:** Verteilung des histologischen Gradings relative Häufigkeit

Quelle: eigene Darstellung

## 6.10. Immunhistochemie

Ein immunhistochemisches Profil wurde bei 31 Patienten (56 %) erstellt. Dabei wurden die Marker CDX-2, CK20, CK7, SATB-2 und MUC-2 untersucht. Die Ergebnisse werden nachfolgende getrennt für jeden Marker präsentiert, um sie besser interpretieren zu können. In Tabelle 15 und Abbildung 20 sind die Ergebnisse anschaulich dargestellt.

### 6.10.1. CDX-2

Die Expression von CDX-2 wurde bei 29 der 31 Patienten (94 %) untersucht. Dabei zeigten alle 29 (100 %) immunhistochemisch untersuchten Präparate eine Expression von CDX-2.

### 6.10.2. CK20

Bei 30 Patienten (97 %) wurde eine immunhistochemische Untersuchung für CK20 durchgeführt. Auch für CK20 ließ sich in allen Fällen (100 %) eine Expression feststellen.

### 6.10.3. CK7

Eine immunhistochemische Untersuchung für CK7 wurde bei 23 (74 %) Patienten durchgeführt. Hierbei wurde ein positiver Befund bei 18 Präparaten (78 %), ein negativer bei 5 (22 %) festgestellt.

### 6.10.4. SATB-2

Die Expression von SATB-2 wurde lediglich bei 4 unserer Patienten (13 %) bestimmt. Hiervon lag bei 3 Präparaten (75 %) ein positives Ergebnis und bei 1 (25 %) ein negatives vor.

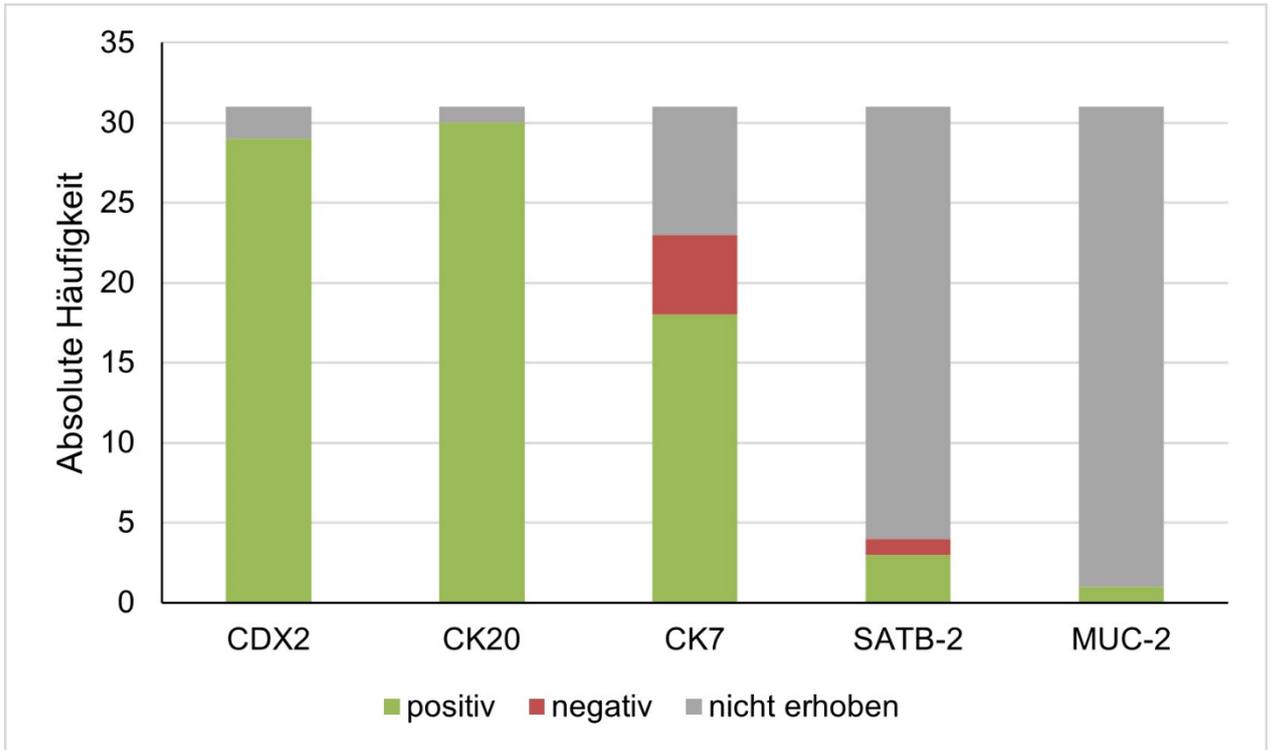
### 6.10.5. MUC-2

Lediglich bei 1 Patienten (3%) wurde eine immunhistochemische Untersuchung für MUC-2 durchgeführt. Diese fiel positiv aus.

Immunhistochemischer Marker	Positiv	Negativ	Nicht erhoben
CDX-2	29	0	2
CK20	30	0	1
CK7	18	5	8
SATB-2	3	1	27
MUC-2	1	0	30

**Tabelle 15:** Absolute Häufigkeit Immunhistochemie

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 20:** Absolute Häufigkeit Immunhistochemie

Quelle: eigene Darstellung

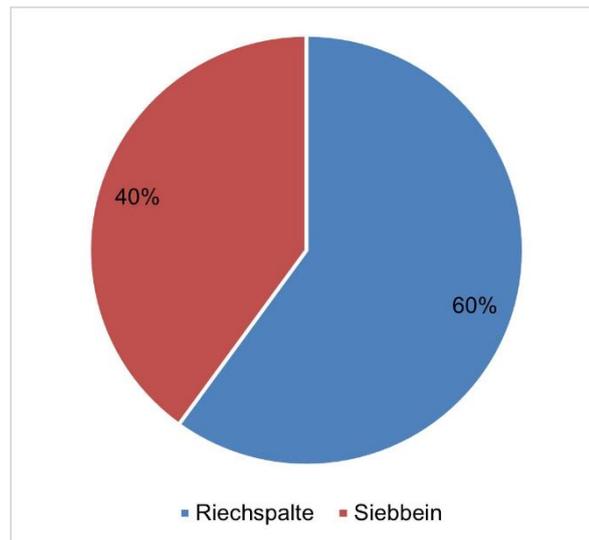
## 6.11. Lokalisation

In unserer Patientenpopulation fand sich der Ursprung der Tumore konsistent entweder in der Riechspalte oder im Siebbein. Bei 33 Patienten (60 %) wurde der Tumorausprung in der Riechspalte lokalisiert, bei 22 (40 %) im Bereich des Siebbeins. Zu erwähnen ist, dass an unserer Abteilung während des Beobachtungszeitraums der Studie ein Paradigmenwechsel bezüglich der Ursprungslokalisierung stattgefunden hat und somit im Laufe der Zeit immer häufiger die Riechspalte als Ursprung angegeben wurde. Zur Veranschaulichung wurde die nachfolgende Tabelle 16 und Abbildung 21 erstellt.

Tumorausprung	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Riechspalte	33	60 %
Siebbein	22	40 %

**Tabelle 16:** Verteilung des Tumorausprungs

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 21:** Verteilung des Tumorursprungs relative Häufigkeit  
Quelle: eigene Darstellung

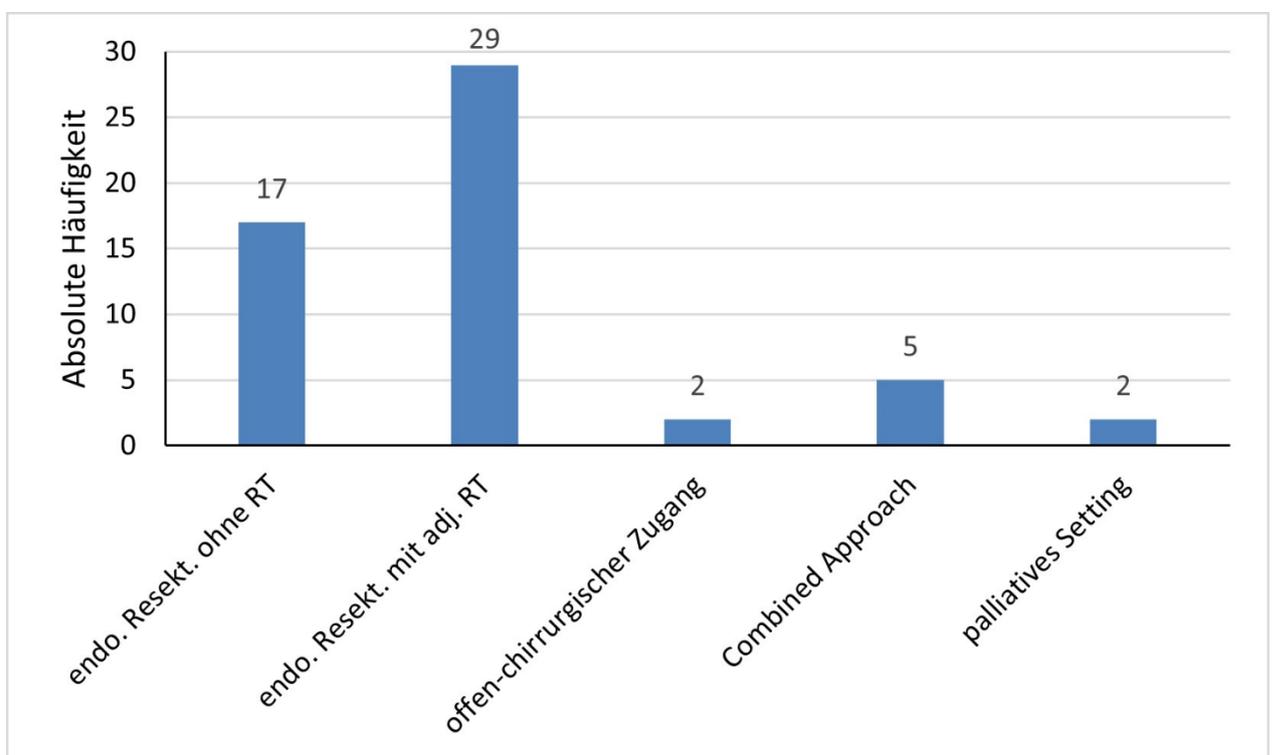
## 6.12. Primäre Therapie

Bei 46 unserer Patienten (84 %) wurde eine endoskopische endonasale Tumorresektion durchgeführt. Davon erhielten 29 (53 %) zusätzlich eine postoperative adjuvante Radiotherapie. 17 (31 %) wurden nicht bestrahlt. Diese Patienten hatten alle eine niedrige T-Klassifikation (T1-2) und negative Resektionsränder oder aber eine adjuvante Radiotherapie wurde patientenseitig abgelehnt, wie es bei 3 Patienten der Fall war. Offene Operationszugänge bildeten in unserer Studienkohorte mit nur 2 entsprechend behandelten Patienten (4 %) die Ausnahme. Dabei wurde einmal die Methode nach Ritter-Jansen angewandt und einmal nach Caldwell-Luc. Bei 5 Patienten (9 %) wurde aufgrund einer bereits vorliegenden intrakraniellen Infiltration ein interdisziplinäres Vorgehen mit der Abteilung für Neurochirurgie im Sinne eines Combined Approach ausgewählt. Hierbei wurde von Seiten der Neurochirurgie eine bifrontale Kraniotomie zur intrakraniellen Tumorresektion und von Seiten der HNO eine endoskopische endonasale Tumorresektion durchgeführt. Lediglich für 2 Patient (4 %) wurde ein primär palliatives Setting gewählt auf Grund ihres fortgeschrittenen Tumorstadiums und ihres hohen Alters. Die beiden Patienten waren auch gleichzeitig mit 89 und 90 Jahren die ältesten unserer Kohorte. Einer dieser beiden Patienten, der bereits unter 6.7.2 näher beschrieben wurde, erhielt lediglich eine supportive analgetische Therapie. Der andere Patient hatte ein T4b-Karzinom und erhielt eine endoskopische endonasale Debulking-Operation, jedoch ohne nachfolgender Radiotherapie auf Grund des hohen Alters. Die Ergebnisse werden in Tabelle 17 und Abbildung 22 präsentiert.

Therapie	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Endoskopische Tumorresektion	17	31 %
Endoskopische Tumorresektion + adjuvante Radiotherapie	29	53 %
Offen-chirurgischer Zugang	2	4 %
Combined Approach	5	9 %
Primär palliatives Setting	2	4 %

**Tabelle 17:** Verteilung der primären Behandlungskonzepte

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 22:** Verteilung der primären Behandlungskonzepte absolute Häufigkeit

Quelle: eigene Darstellung

### 6.12.1. Primär extern behandelte Patienten

5 Patienten (9 %) der Kohorte wurden primär extern behandelt, bevor sie eine weiterführende Behandlung an unserer Abteilung erhielten. Davon wurden 3 Patienten (5 %) zum Zwecke einer Revision des Primärtumors zugewiesen und 2 (4 %) nachdem ein Rezidiv auftrat.

### 6.12.2. R-Klassifikation endoskopische endonasale Tumorresektion

Bei 44 (96 %) der 46 mittels endoskopischer endonasaler Tumorresektion behandelten Patienten ist es gelungen pathohistologisch bestätigte tumorfreie Resektionsränder im Sinne einer R0-Resektion zu erreichen. Lediglich 1 Patient (2 %) hatte postoperativ eine R1-Klassifikation. In 1

Fall (2 %) war eine Beurteilung der Schnittränder nicht möglich und es wurde somit eine RX-Klassifikation vergeben. Die Verteilung wird in Tabelle 18 zusammengefasst.

R-Klassifikation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
R0	44	96 %
R1	1	2 %
RX	1	2 %

**Tabelle 18:** Verteilung R-Klassifikation nach endoskopischer endonasaler Tumorresektion

Quelle: eigene Darstellung

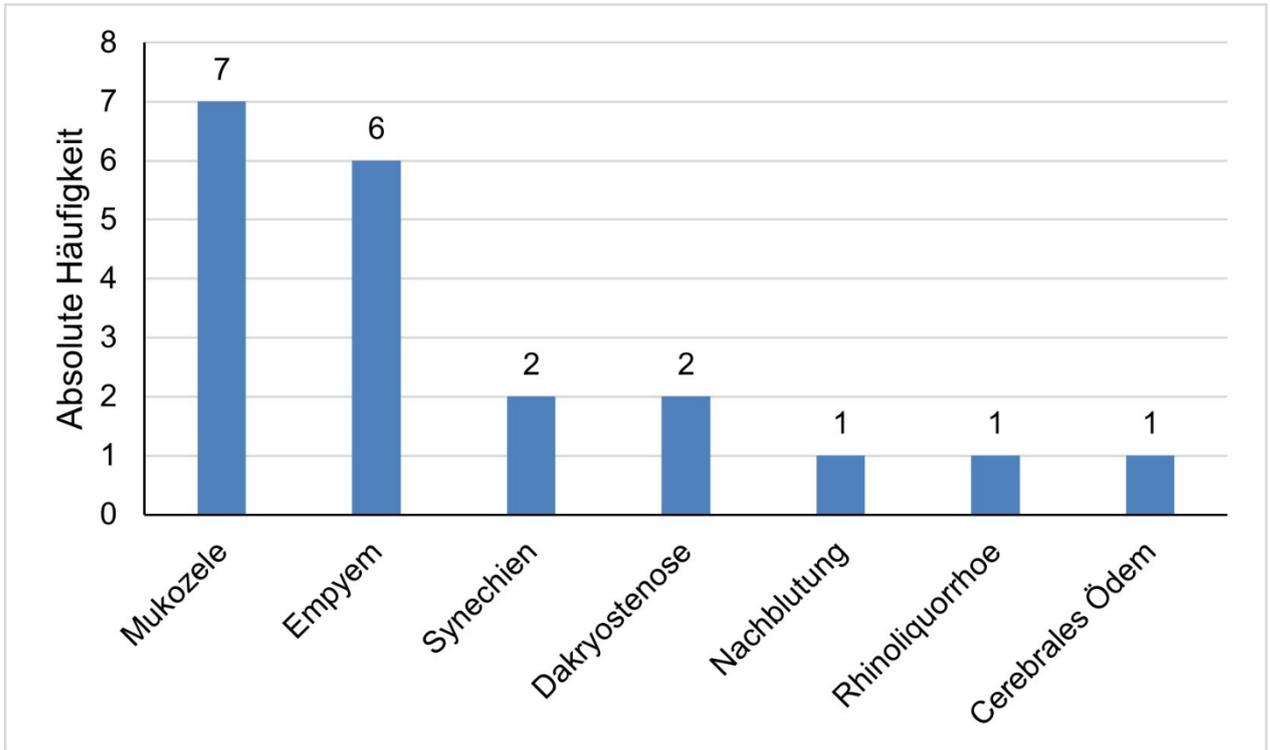
### 6.12.3. Postoperative Komplikationen

Bei 14 Patienten (25 %) unserer Studienpopulation traten postoperative Komplikation auf. Davon hatten 4 Patienten mehrere Komplikationen. Es lag insgesamt 7-mal eine Mukozele vor, 6-mal ein Empyem, 2-mal Synechien der Nasenhaupthöhle, 2-mal eine Dakryostenose (beide beim selben Patienten), 1-mal eine Nachblutung, 1-mal Rhinoliqorrhoe und 1-mal ein cerebrales Ödem. Zu erwähnen ist, dass das cerebrale Ödem und die Rhinoliqorrhoe jeweils nach einem Combined Approach auftraten. Die anderen Komplikationen traten nach endoskopisch endonasalen Resektionen auf. Die Verteilung der Komplikationen ist in Tabelle 19 und Abbildung 23 dargestellt.

Komplikation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Mukozele	7	13 %
Empyem	6	11 %
Synechien der Nasenhaupthöhle	2	4 %
Dakryostenose	2	4 %
Nachblutung	1	2 %
Rhinoliqorrhoe	1	2 %
Cerebrales Ödem	1	2 %

**Tabelle 19:** Verteilung der postoperativen Komplikation

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 23:** Verteilung der postoperativen Komplikation absolute Häufigkeit

Quelle: eigene Darstellung

### 6.13. Chemotherapie

Lediglich 4 Patienten (7 %) unserer Studienpopulation wurden mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Davon erhielten 2 Patienten die Chemotherapie nach der initialen Behandlung mittels Combined Approach gemeinsam mit der Abteilung für Neurochirurgie. Bei beiden lag ein bereits fortgeschrittenes Karzinom mit einmal T4a und einmal T4b vor. Beide erreichten auch nie ein krankheitsfreies Stadium und verstarben weniger als ein Jahr nach Diagnosestellung. Einer von den beiden wurde mit 5-Fluorouracil (5-FU) behandelt, der andere primär mit Carboplatin und nach weiterer Progressio mit Gemcitabin palliativ. Die anderen beiden Patienten wurden erst nachdem sie mehrere Rezidive hatten, chemotherapeutisch behandelt. Auch hier lag jeweils ein fortgeschrittenes Tumorleiden vor. Bei einem der beiden kam es zu einer pulmonalen und ossären Filialisierung. Dieser Patient erhielt Zoledrinsäure in einem palliativen Setting. Der andere wurde mit Cisplatin behandelt. Auch diese beiden Patienten verstarben in weniger als einem Jahr nach Diagnosestellung der Progressio und Beginn der Chemotherapie.

### 6.14. Partikeltherapie

2 Patienten (4 %) unserer Kohorte erhielten eine Protonenbestrahlung. Beide hatten zuvor mehrfach Rezidive, die vor der Bestrahlung endoskopisch endonasal reseziert wurden.

## 6.15. Rezidive

Von unserer Studienpopulation waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 36 Patienten (66 %) rezidivfrei. 19 Patienten (34 %) hatten während des Beobachtungszeitraums mindestens ein Rezidiv. Davon wiederum kam es bei 9 Patienten (16 %) nur einmalig zu einem Rezidiv, 5 (9 %) hatten zweimal ein Rezidiv, 4 (7 %) ein Drittrezidiv und bei 1 Patienten (2 %) trat viermal ein Rezidiv auf. Die Daten werden in Tabelle 20 und Abbildung 24 präsentiert.

In 3 Fällen (5 %) fand sich das Rezidiv auf der anderen Nasenseite als der Primärtumor. Wobei für einen dieser Fälle die Erklärung darin liegt, dass der Primärtumor das Nasenseptum durchbrochen hatte.

Bei 2 Patienten (4 %) kam es zu einer Metastasierung im Rahmen eines Rezidivs. In einem Fall lag eine cerebrale und ossäre Filialisierung vor und im anderen Fall eine pulmonale und ossäre.

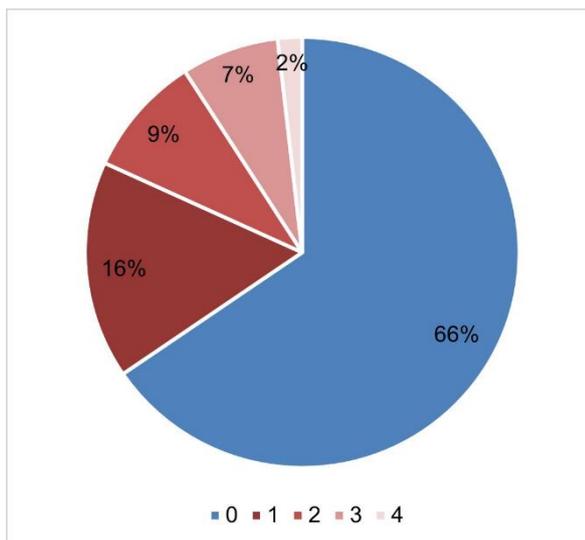
Lediglich bei 1 Patienten (2 %) trat eine Lymphknoteninvasion auf, als ein Rezidiv vorlag. Bei diesem Patienten wurde beidseitig eine Neck Dissection durchgeführt.

Die mittlere Zeit, die bis zum ersten Rezidiv verging, betrug 45 Monate mit einer Standardabweichung von 46 Monaten. Der Median lag bei 27 Monaten, das 1. Quartil bei 11 Monaten und das 3. Quartil bei 67 Monaten. Die Spannweite betrug 7 bis 191 Monate.

Rezidiv	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
0	36	66 %
min. 1	19	34 %
1	9	16 %
2	5	9 %
3	4	7 %
4	1	2 %

**Tabelle 20:** Verteilung der Rezidive

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 24:** Verteilung der Rezidive relative Häufigkeit  
Quelle: eigene Darstellung

## 6.16. Letalität

Innerhalb unserer Studienpopulation verstarben während des Beobachtungszeitraums 19 Patienten (34 %), davon 14 Patienten (25 %) auf Grund ihres sinusalen Adenokarzinoms. Die Verteilung wird in Tabelle 21 und Abbildung 25 gezeigt.

Die mittlere Zeit, die bis zum krankheitsunspezifischen Versterben verging, betrug 47 Monate mit einer Standardabweichung von 54 Monaten. Der Median lag bei 22 Monaten, das 1. Quartil bei 6 Monaten und das 3. Quartil bei 72 Monaten. Die Spannweite war 0 bis 176 Monate.

Für das krankheitsspezifische Versterben lag die mittlere Zeit bei 39 Monaten mit einer Standardabweichung von 50 Monaten. Der Median betrug 17 Monate, das 1. Quartil 5 Monate und das 3. Quartil 40 Monate, bei einer Spannweite von ebenso 0 bis 176 Monaten.

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Nicht verstorben	36	66 %
Krankheitsspezifisches Versterben	14	25 %
Krankheitsunspezifisches Versterben	5	9 %

**Tabelle 21:** Verteilung der Letalität  
Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 25:** relative Häufigkeit Letalität  
Quelle: eigene Darstellung

## 6.17. Follow-Up

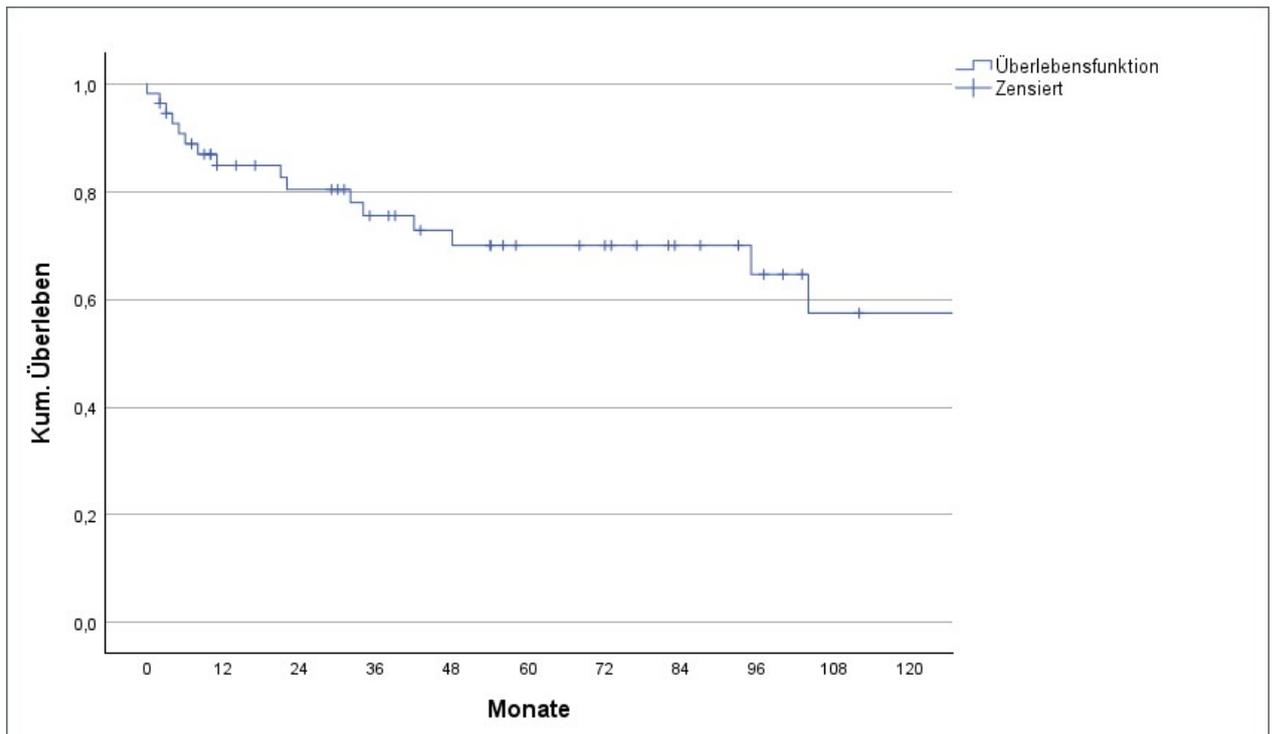
Das mittlere Follow-Up unserer Patientenpopulation betrug 57 Monate mit einer Standardabweichung von 51 Monaten. Der Median lag bei 42 Monaten, das 1. Quartil bei 11 Monaten und das 3. Quartil bei 90 Monaten. Die Spannweite des Follow-Ups betrug 0 bis 192 Monate.

## 6.18. Überlebenszeitanalyse

Es wurden drei unterschiedliche Überlebenszeitanalysen der Gesamtstudienpopulation durchgeführt, das Gesamtüberleben bzw. overall survival (OS), das krankheitsspezifische Überleben bzw. disease-specific survival (DSS) und das krankheitsfreie Überleben bzw. disease-free survival (DFS). Zusätzlich wurde der Einfluss des Alters, des T-Stadiums, des histologischen Grades und der adjuvanten Radiotherapie nach endoskopischer endonasaler Resektion auf das Überleben untersucht. Alle Überlebenszeitanalysen wurden mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens berechnet. Auf die einzelnen Analysen wird in den nachfolgenden Unterpunkten separat eingegangen.

### 6.18.1. Gesamtüberleben

Insgesamt verstarben 19 Patienten (35 %) während des Beobachtungszeitraums. Bei den restlichen 36 Patienten (65 %) trat kein Ereignis ein. Das mittlere Gesamtüberleben betrug 137 Monate (95%-KI 84 Monate; 190 Monate). Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 76 % (95%-KI 64 %; 88 %) die 5-Jahres-Überlebensrate bei 70 % (95%-KI 56 %; 84 %) und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 57 % (95%-KI 38 %; 76 %). Nachfolgend ist die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abbildung 26 zu sehen.

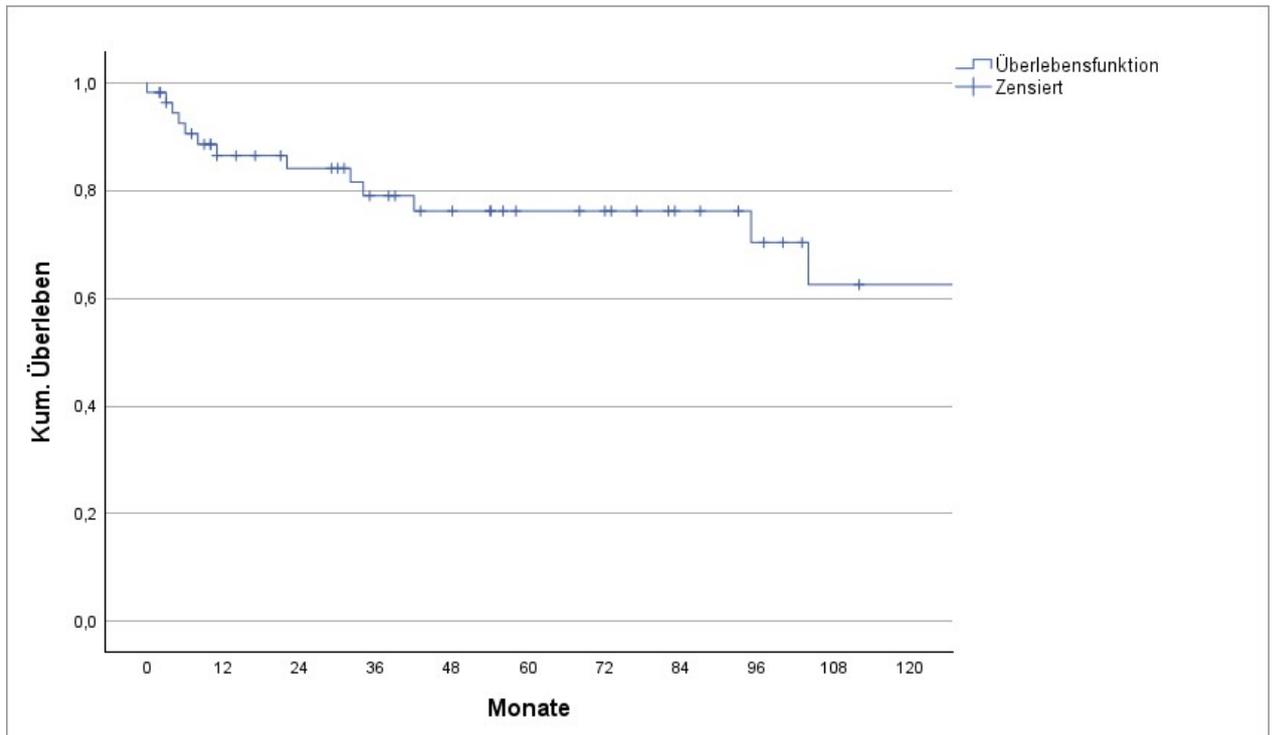


**Abbildung 26:** Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben (OS)

Quelle: eigene Darstellung

### 6.18.2. Krankheitsspezifisches Überleben

In unserer Studienpopulation verstarben 14 Patienten (25 %) an den Folgen ihrer Tumorerkrankung. Die Daten der restlichen 41 Patienten (75 %) waren als zensiert zu werten. Das mittlere krankheitsspezifische Überleben lag bei 176 Monaten (95%- KI 52 Monate; 300 Monate). Die 3-Jahresüberlebensrate betrug 79 % (95%-KI 67 %; 91 %), das 5-Jahresüberleben 76 % (95%-KI 63 %; 89 %) und das 10-Jahresüberleben 63 % (95%-KI 43 %; 83 %). Die Kaplan-Meier-Kurve für das krankheitsspezifische Überleben unserer Studienpopulation ist in Abbildung 27 dargestellt.

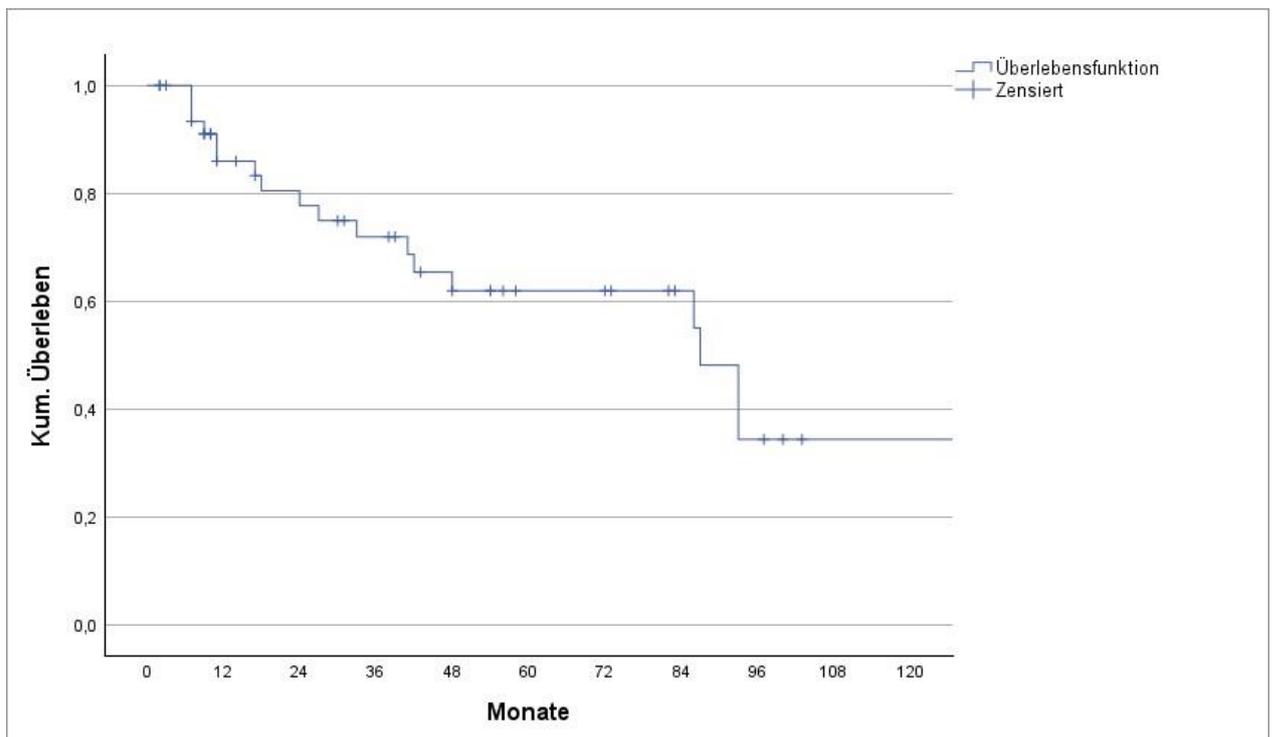


**Abbildung 27:** Kaplan-Meier-Kurve krankheitsspezifisches Überleben (DSS)

Quelle: eigene Darstellung

### 6.18.3. Krankheitsfreies Überleben

Bei der Berechnung des krankheitsfreien bzw. rezidivfreien Überlebens wurden 7 Patienten (13 %) ausgeschlossen, da sie sich zu keinem Zeitpunkt in einer kompletten Remission befanden. Unter den eingeschlossenen Patienten trat bei 19 (40 %) ein Rezidiv auf. Bei 29 Patienten (60 %) kam es zu keinem Ereignis und somit zu einer Zensurierung. Das mittlere krankheitsfreie Überleben unserer Studienpopulation betrug 87 Monate (95%-KI 80 Monate; 94 Monate). Die 3-Jahres-Überlebensrate ergab 72 % (95%-KI 58 %; 86 %), die 5-Jahres-Überlebensrate 62 % (95%-KI 46 %; 78 %) und die 10-Jahres-Überlebensrate 34 % (95%-KI 12 %; 46 %). Die Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsfreien Überlebens ist in Abbildung 28 zu finden.

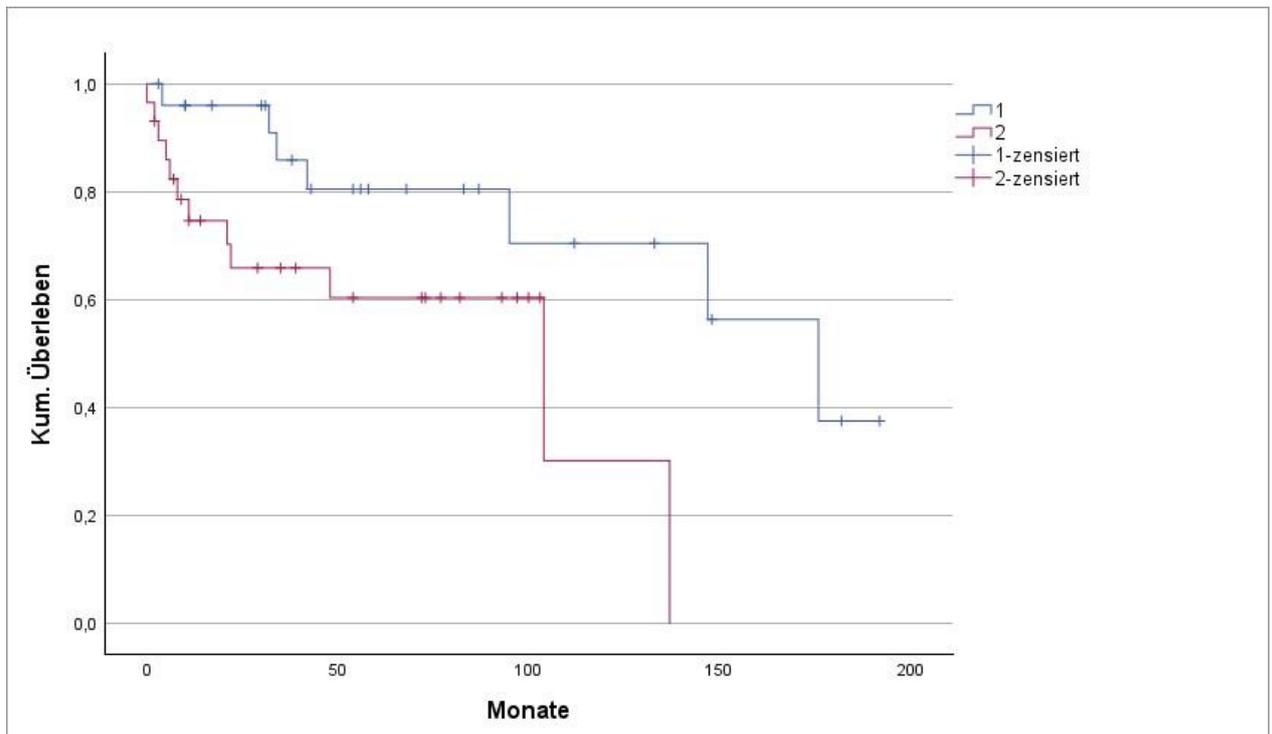


**Abbildung 28:** Kaplan-Meier-Kurve krankheitsfreies Überleben (DFS)

Quelle: eigene Darstellung

#### 6.18.4. Einfluss des Alters auf das Überleben

Das Überleben unserer Studienpopulation wurde hinsichtlich des Alters bei Diagnosestellung analysiert. Hierzu wurden zwei annähernd gleich große Gruppen gebildet, indem unsere Population entsprechend dem Median in eine Gruppe  $< 59$  Jahre und eine zweite Gruppe  $\geq 59$  Jahre geteilt wurde. Hinsichtlich des krankheitsspezifischen und des krankheitsfreien Überlebens konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Das Gesamtüberleben der älteren Gruppe hingegen war signifikant schlechter als das der jüngeren Gruppe ( $p = 0,022$ ). Das mittlere Gesamtüberleben der jüngeren Gruppe betrug 176 Monate (95%-KI 120 Monate; 232 Monate) und das der älteren Gruppe 104 Monate (95%-KI 24 Monate; 184 Monate). Die 3-Jahres-Überlebensrate der jüngeren Gruppe lag bei 86 % (95%-KI 72 %; 100 %), die 5-Jahres-Überlebensrate bei 81 % (95%-KI 65 %; 100 %) und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 71 % (95%-KI 50 %; 99 %). Für die ältere Gruppe war die 3-Jahres-Überlebensrate 66 % (95%-KI 50 %; 87 %), die 5-Jahres-Überlebensrate 60 % (95%-KI 44 %; 84 %) und die 10-Jahres-Überlebensrate 30 % (95%-KI 7 %; 100 %). Die Kaplan-Meier-Kurve der beiden Gruppen ist in Abbildung 29 abgebildet.



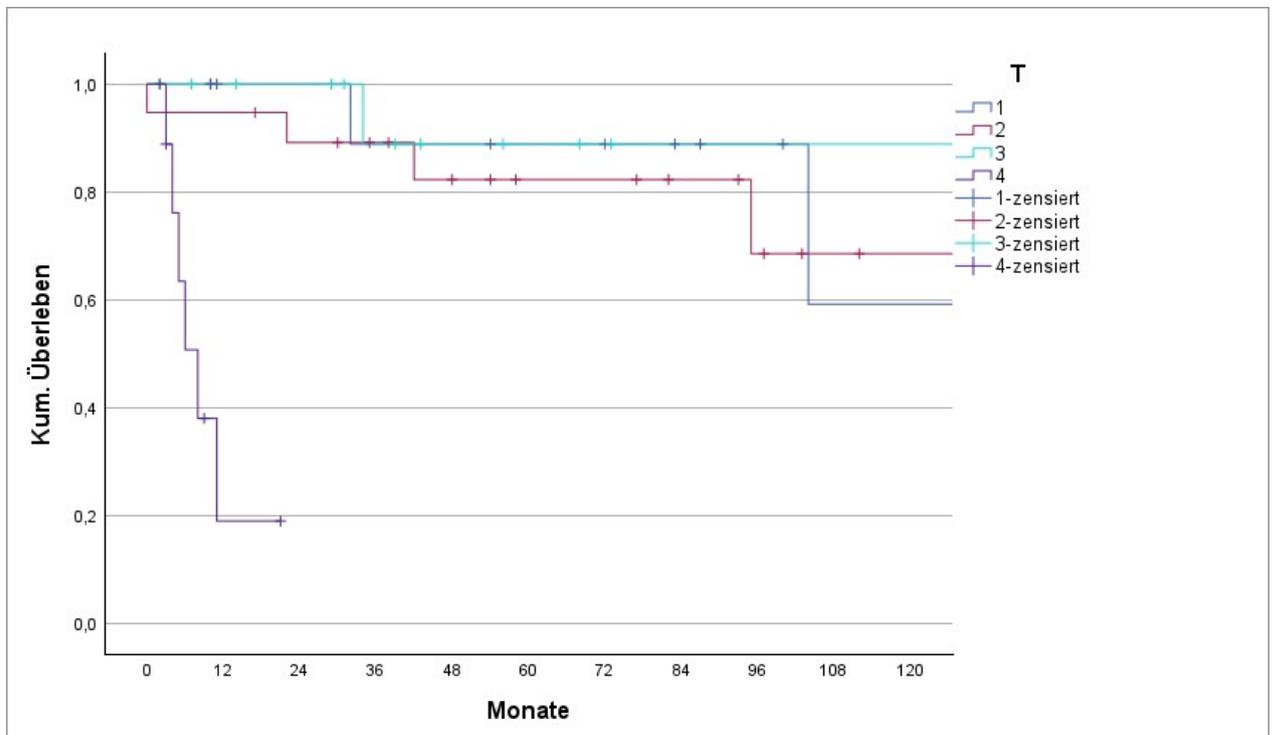
**Abbildung 29:** Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben (OS) nach Altersgruppen

Legende: Gruppe 1  $< 59$  Jahre; Gruppe 2  $\geq 59$  Jahre

Quelle: eigene Darstellung

### 6.18.5. Einfluss des T-Stadiums auf das Überleben

Hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens wurde das T-Stadium als Einflussfaktor untersucht. Die T4a- und T4b-Tumoren wurden in einer Gruppe zusammengefasst als T4 um eine ausreichende Gruppengröße zu erreichen. Die Verteilung der Gruppen ist unter Punkt 5.7.1 bereits beschrieben. Für die Gruppe der T4-Adenokarzinome konnte verglichen mit den anderen Gruppen und der gesamten Studienpopulation ein signifikant schlechteres Überleben festgestellt werden ( $p < 0,001$ ). Zwischen den Gruppen der T1-, T2- und T3-Adenokarzinomen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Das lässt sich unter anderem mit dem großen Anteil an zensierten Daten begründen, der für die Gruppe der T1-Karzinome bei 83 %, für die Gruppe der T2-Karzinome bei 74 % und für die Gruppe der T3-Karzinome bei 93 % lag. Das mittlere krankheitsspezifische Überleben der Patienten mit T4a- und T4b-Adenokarzinomen betrug 8 Monate (95%-KI 4 Monate; 12 Monate). Die Ergebnisse sind mittels Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 30 dargestellt.

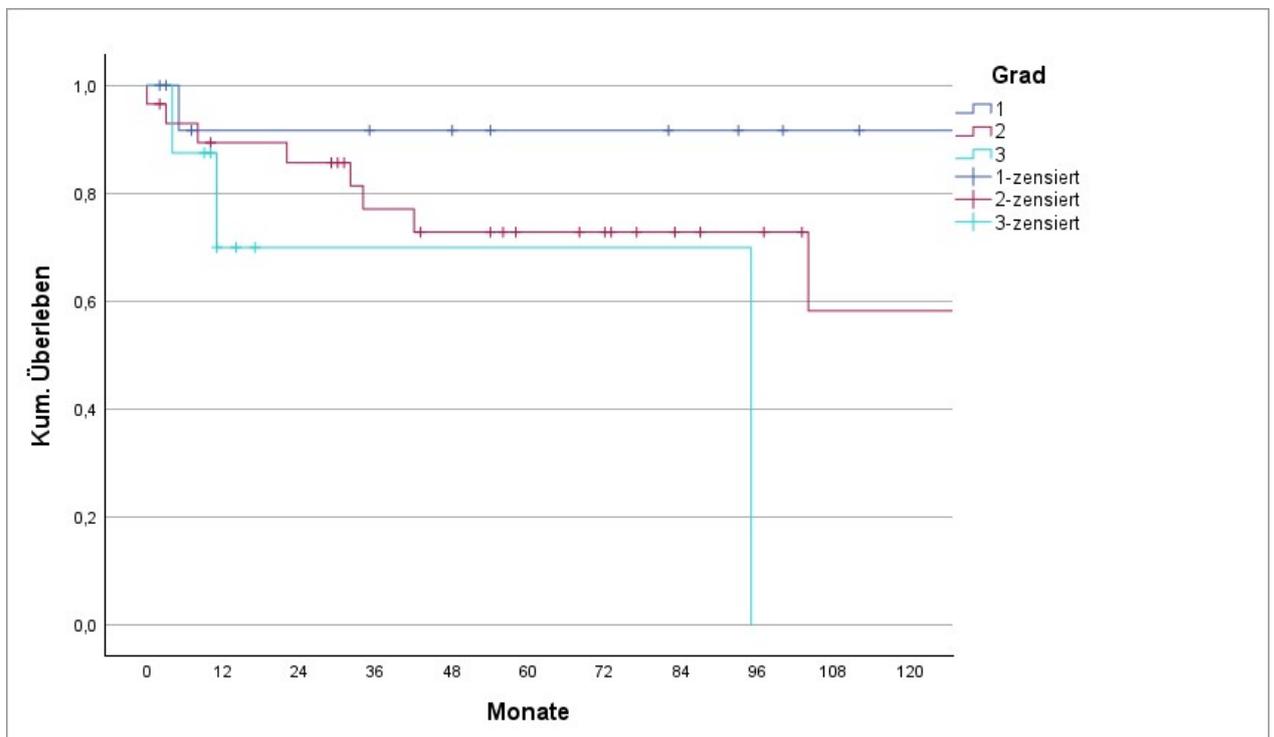


**Abbildung 30:** Kaplan-Meier-Kurve krankheitsspezifisches Überleben (DSS) nach T-Klassifikation

Quelle: eigene Darstellung

### 6.18.6. Einfluss des histologischen Grades auf das Überleben

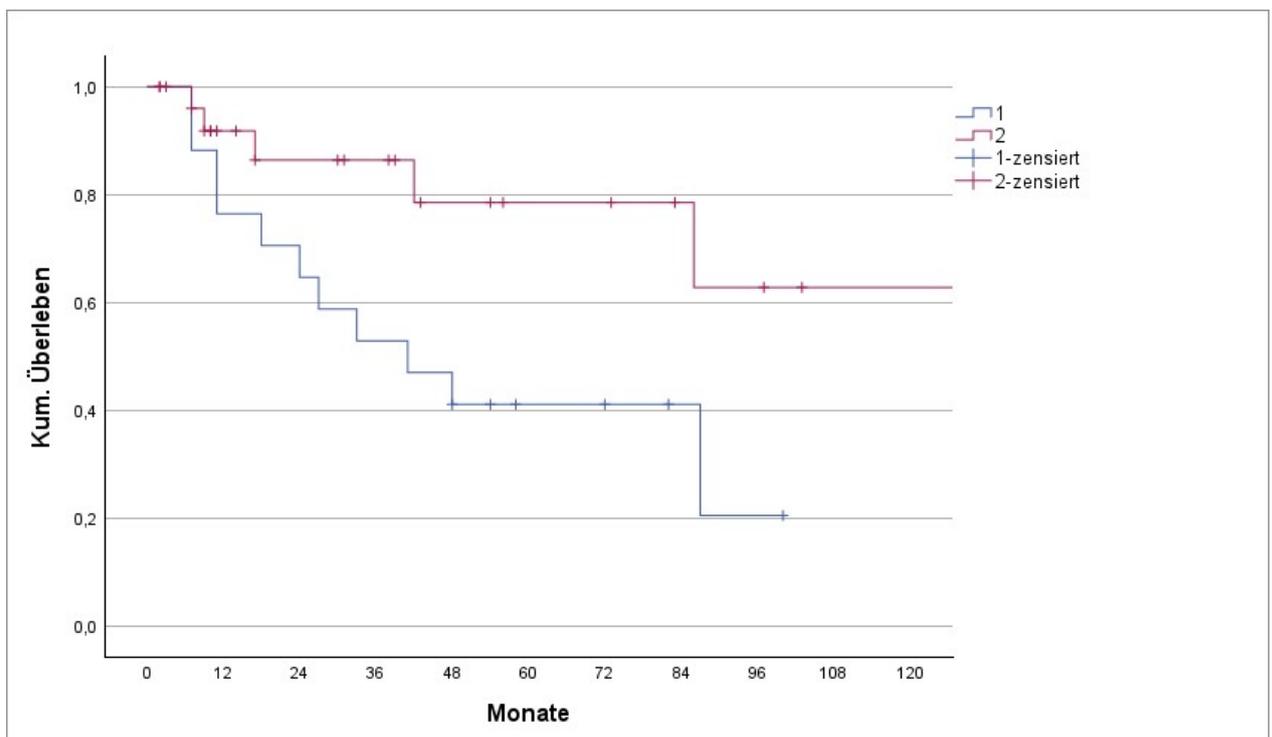
Der Einfluss des histologischen Grades auf das krankheitsspezifische Überleben wurde ebenso untersucht. 4 Patienten (7 %) mussten von der Analyse ausgeschlossen werden, da für sie kein histologisches Grading vorlag. Die Verteilung der einzelnen Gruppen ist unter Punkt 5.9. beschrieben. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen der Grad 1-, Grad 2- und Grad 3-Tumoren festgestellt werden. Zu erwähnen ist allerdings, dass der Unterschied zwischen der Gruppe der Grad 1-Tumore und der Gruppe der Grad 3-Tumore mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,058$  einer Signifikanz nahekam. Die Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsspezifischen Überlebens für die jeweiligen Gruppen des histologischen Grades ist in Abbildung 31 zu sehen.



**Abbildung 31:** Kaplan-Meier-Kurve krankheitsspezifisches Überleben (DSS) nach histologischem Grad  
Quelle: eigene Darstellung

### 6.18.7. Einfluss der adjuvanten Radiotherapie nach endoskopischer endonasaler Resektion auf das Überleben

Weiterhin wurde analysiert, ob die postoperative adjuvante Radiotherapie nach endoskopischer endonasaler Tumorresektion das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben und das krankheitsfreie Überleben beeinflusst. Die beiden Gruppen sind unter Punkt 5.12 näher beschrieben. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des krankheitsspezifischen Überlebens wurde kein signifikanter Unterschied gefunden. Das krankheitsfreie Überleben hingegen war bei der Gruppe ohne Radiotherapie signifikant schlechter ( $p = 0,026$ ). Das mittlere krankheitsfreie Überleben der Gruppe ohne adjuvanter Radiotherapie betrug 41 Monate und das der Gruppe mit adjuvanter Radiotherapie 191 Monate. Die 3-Jahres-Überlebensrate der Gruppe, die keine Radiotherapie erhielt, lag bei 53 % (95 % - KI 29 %; 77 %), die 5-Jahres-Überlebensrate bei 41 % (95%-KI 17 %; 64 %) und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 21 % (95%-KI 0 %; 52 %). Für die Gruppe, die nach der endoskopisch endonasalen Tumorresektion eine adjuvante Radiotherapie hatten, war die 3-Jahres-Überlebensrate 86 % (95%-KI 71 %; 100 %), die 5-Jahres-Überlebensrate 79 % (95%-KI 59 %; 99 %) und die 10-Jahres-Überlebensrate 63 % (95%-KI 31 %; 85 %). Die Kaplan-Meier-Kurve der beiden Gruppen ist in Abbildung 32 abgebildet.



**Abbildung 32:** Kaplan-Meier-Kurve krankheitsfreies Überleben (DFS) ohne/mit adjuvanter Radiotherapie  
 Legende: Gruppe 1 keine adjuvante Radiotherapie; Gruppe 2 adjuvante Radiotherapie  
 Quelle: eigene Darstellung

## **7. Diskussion**

In diesem Teil werden die gefundenen Ergebnisse mit der vorhandenen Literatur verglichen und diskutiert.

### **7.1. Größe der Studienpopulation**

Die Größe unserer Studienpopulation mit 59 gefundenen Patientendatensätzen und den davon in die Studie eingeschlossenen 55 Patienten liegt im Vergleich mit anderen monozentrischen Studien im oberen Mittelfeld. Mit 123 Patienten ist die Studie von Camp et al. [36] die größte monozentrische, während die meisten anderen im Bereich von 40 bis 60 Patienten liegen und weiterhin viele Berichte von kleineren Fallserien vorhanden sind [13, 38, 42–47].

### **7.2. Verteilung ITAC vs. non-ITAC**

In der Literatur wird von einer relativen Häufigkeit von 92,3 % für ITACs und 7,7 % für non-ITACs ausgegangen [15, 48]. In unserer Studie lag die Verteilung bei 96,6 % ITACs und 3,4 % non-ITACs. Damit traten in unserer Studienpopulation zwar nur halb so viele non-ITACs auf wie in der Referenzliteratur, allerdings bewegt sich die Verteilung trotzdem in einem vergleichbaren Rahmen, besonders wenn man die Seltenheit dieser Malignome und damit auch die entsprechend kleinen Studienpopulationen in Betracht zieht. Zusätzlich sollte beachtet werden, dass die genannten Ergebnisse der Literatur aus Nordamerika stammen. Damit gehen unterschiedliche sozioökonomische, ethnische und genetische Faktoren einher.

### **7.3. Zeitliche Verteilung der Manifestationen**

Die Verteilung der Erstmanifestationen pro Jahr ist unter dem Punkt 6.2, in Tabelle 10 und Abbildung 15 angeführt. Die meisten Manifestationen traten im Jahre 2022 auf. Es bestehen zwei große Lücken einmal zwischen den Jahren 1995 und 2002 und einmal zwischen 2003 und 2007. Eine mögliche Erklärung wäre, dass früher sinunasale Adenokarzinome häufiger von kleineren peripheren Abteilungen behandelt wurden, im Gegensatz zu heute. Insgesamt lässt sich kein genauer Trend oder ein Muster daraus ableiten, was abermals die Seltenheit der Erkrankung widerspiegelt.

## 7.4. Manifestationsalter

Das mittlere Manifestationsalter unserer Studienpopulation lag bei 60 Jahren und das mediane Manifestationsalter bei 59 Jahren. 50 % unserer Patienten waren zwischen 54,5 und 63,5 Jahre alt bei Diagnosestellung. Lund et al. [7] gaben ein mittleres Manifestationsalter von 58 Jahren an und, dass das Alter bei Diagnose in der Regel in der 5. bis 6. Lebensdekade liegt. Andere Autoren gaben die 6. und 7. Lebensdekade an [14, 23, 25]. Bei Camp et al. [36] und Kılıç et al. [26] lag das mittlere Manifestationsalter bei 63 Jahren und das mediane Manifestationsalter bei 64 Jahren. Die in unserer Studienpopulation vorgefundene Altersverteilung ist somit sehr gut vergleichbar mit der Literatur und liegt etwa im Durchschnitt.

## 7.5. Geschlecht

Alle der 55 in unserer Studie eingeschlossenen Patienten waren männlich. In der Literatur ist die Geschlechterverteilung sehr breit gefächert. Besonders in Studien aus Nordamerika ist die Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Erkrankten nahezu identisch mit einem nur leichten Überhang an Männern [8, 26, 38, 41]. Dem gegenüber stehen europäische Studien, in denen der Anteil an Männer deutlich höher ausfällt. Doch auch hier ist eine große Bandbreite an unterschiedlichen Zahlen zu finden, die von 1 : 3 – 4 [14, 49] über 1 : 6 [38, 50] bis hin zu über 90 % [27, 36] männliche Erkrankte reicht. Dies lässt sich aus den unterschiedlichen sozioökonomischen Faktoren, vor allem dem Maße an Holzstaubexposition, begründen [14, 36, 38]. Die 100 % männliche Patienten unserer Studienpopulation spiegelt zwar somit wahrscheinlich nicht ganz die Verteilung in der oberösterreichischen Gesamtbevölkerung wider, zeigt aber kombiniert mit der in Punkt 7.6 beschriebenen ursächlichen Holzstaubexposition die zumindest in früheren Jahren übliche männliche Dominanz in den Holzverarbeitenden Berufen auf und lässt sich somit in die Ergebnisse der Literaturrecherche einordnen.

## 7.6. Holzstaubexposition

Wie bereits zuvor unter Punkt 4.1 und 4.2 erwähnt, ist die Korrelation zwischen der Holzstaubexposition, insbesondere von Harthölzern wie Buchen-, Eichen- und Ebenholz, wie sie bei der Produktion von Möbeln verwendet werden, und dem Risiko an einem sinusalen Adenokarzinom zu erkranken erwiesen [6, 7, 17]. Das Risiko steigt dadurch um den Faktor 500 verglichen mit der nicht-exponierten männlichen Population an [7, 14]. Die Latenzzeit ist dabei recht lange und wird durchschnittlich auf 40 Jahre geschätzt [7, 18]. Eine interessante Beobachtung ist, dass die Inzidenz in Nordamerika deutlich niedriger als in Europa ist und dort auch die Geschlechterverteilung fast homogen ist, während in Europa deutlich mehr Männer betroffen sind [27, 38]. Weiterhin liegt der Anteil an Patienten mit einer Holzstaubexposition in amerikanischen Studien bei lediglich 20 %, während in europäischen Arbeiten deutlich höhere Angaben mit über 90 % zu finden sind [25, 36, 49]. Cantu et al. [27] stellten diesbezüglich die drei Hypothesen auf, dass erstens der MAK-Wert für Holzstaub von 5 mg / m<sup>3</sup> in europäischen Tischlereien wahrscheinlich oftmals überschritten wird, zweitens in Europa meist Harthölze wie

Eichen- und Buchenholz, die mit einem höheren Erkrankungsrisiko vergesellschaftet sind, verarbeitet werden, während in Nordamerika öfter Weichholze, wie die von Nadelbäumen, verwendet werden und drittens Sicherheitsmaßnahmen wie Absaugvorrichtungen und Masken in den USA bereits früher eingeführt wurden als in Europa. In unserer Studienpopulation lag bei 93 % der Patienten eine Holzstaubexposition vor. Davon waren 88 % als Tischler bzw. Schreiner tätig und arbeiteten somit explizit mit Harthölzern. Das und die lange Latenzzeit lässt vermuten, dass zumindest früher holzverarbeitende Berufe in Oberösterreich hauptsächlich von Männern ausgeübt wurden.

## **7.7. Symptome bei Erstdiagnose**

Die Symptome bei Erstdiagnose unserer Studienpopulation, Nasenatmungsbehinderung, Epistaxis, Rhinorrhoe, Schmerzen im Bereich des Kopfes oder der Nasennebenhöhlen, Dysosmie, Epiphora und Diplopie, sind ebenso in der Literatur zu finden, jedoch zumeist ohne einer Angabe zur jeweiligen Häufigkeit [21–23, 47]. In unserer Studienpopulation waren Nasenatmungsbehinderung, Rhinorrhoe und Epistaxis die drei mit Abstand häufigsten angegebenen Symptome. Die genauen Angaben bezüglich der Häufigkeit sind unter 6.6 zu finden. In der Studie von Bhayani et al. waren die drei häufigsten Symptome ebenso Nasenatmungsbehinderung, Rhinorrhoe und Epistaxis [47].

## **7.8. T-Klassifikation bei Erstdiagnose**

In unserer Studienpopulation lag mit 35 % am häufigsten ein als T2 klassifizierter Primärtumor vor. Die anderen Klassifikationen (T1, T2, T4) lagen etwa gleich oft vor. Die genaue Verteilung kann Punkt 6.7.1. entnommen werden. In vergleichbaren Studien waren T2-Tumoren ebenfalls am häufigsten [36, 45, 47]. Bei Camp et al. [36] und Bogaerts et al. [45] jedoch fiel der Anteil an als T4 klassifizierten Tumoren deutlich größer aus als der, der T1- und T3-Tumore. Bhayani et al. hingegen hatten, so wie in unserer Studienpopulation, einen etwa gleich großen Anteil Patienten mit einem T2-, T3- und T4-Stadium [47]. Insgesamt lassen sich unsere Ergebnisse mit den drei genannten Studien gut vergleichen.

## **7.9. Lymphknoteninvasion**

Insgesamt trat lediglich bei 4 % unserer Kohorte eine Lymphknoteninvasion auf. Das Auftreten war bei 2 % im Rahmen der Diagnose des Primärtumors und bei 2 %, als es zu einem Rezidiv kam. Die Daten sind unter 6.7.2 und 6.15 zu finden. Da es sich hierbei um Einzelfälle und um individuelle Therapieentscheidungen handelt, lassen sich daraus keine Rückschlüsse ziehen. In der Literatur wird eine Lymphknoteninvasion in etwa 8 % der Fälle angegeben [7, 8, 14, 19, 28]. Somit war das Auftreten in unserer Population deutlich niedriger.

## **7.10. Metastasierung**

Bei 8 % unserer Patienten kam es zu einer Metastasierung. Davon lagen in 4 % der Fälle bei der Erstdiagnose bereits Metastasen vor und in 4 % traten diese erst im Rahmen eines Rezidivs auf. Die Ergebnisse sind unter 6.7.3 und 6.15 beschrieben. Da es sich hierbei ebenso wie bei der Lymphknoteninvasion um Einzelfälle mit individuellem Therapieregime handelt, ergeben sich auch hieraus keine Schlussfolgerungen. Verglichen mit der in der Literatur angegebenen Metastasierungsrate von etwa 13 %, traten in unserer Studienpopulation auch Metastasen seltener auf [7, 8, 14, 19, 28].

## **7.11. Histologie**

Mit 42 % wurden die meisten ITACs unseres Patientenkollektivs als muzinöser Typ klassifiziert. 25 % waren vom colonischen Typ, 22 % vom papillären Typ, 4 % vom gemischten Typ und 2 % vom soliden Typ. Die genauen Daten sind unter Punkt 6.8 zu finden. Bei den 123 Patienten von Camp et al. war die Verteilung sehr ähnlich mit 39 % vom muzinösen Typ, 21 % vom papillären Typ, 19 % vom colonischen Typ, 12 % vom gemischten Typ und 2 % vom soliden Typ [36]. Im Großteil der Literatur hingegen werden colonische ITACs mit 35 – 40 % als häufigste Subtypisierung gefolgt von der Gruppe der muzinösen ITACs mit 20 – 25 % angegeben [23, 25].

## **7.12. Histologisches Grading**

In unserer Studienpopulation lagen mit 53 % größtenteils Grad 2 Tumore vor, während Grad 1 Tumore lediglich bei 25 % der Patienten und Grad 3 Tumore bei 15 % vorlagen. Die genauen Daten dazu sind unter 6.9 angeführt. In den meisten vorhandenen Studien wird nicht explizit auf den jeweiligen Differenzierungsgrad der Tumoren eingegangen, sondern auf die histologischen Subtypen. Bei Cantu et al. [27] jedoch wurden die Verteilung der histologischen Grade explizit angegeben. Die Ergebnisse waren ähnlich wie unsere mit 14,4 % Grad 1 Tumoren, 47,7 % Grad 2 Tumoren und 37,9 % Grad 3 Tumoren.

## **7.13. Immunhistochemie**

Alle ITACs, für die ein immunhistochemischer Befund für CDX-2 und CK20 in den Daten unserer Studie vorlag, waren positiv für diese beiden Marker. Das deckt sich mit den in der Literatur vorgefundenen Angaben, dass ITACs immer CDX-2 und CK20 exprimieren [18, 32]. CK7 war in 78 % der darauf untersuchten Präparate unserer Studie positiv und in 22 % negativ. Auch das stimmt mit der vorhandenen Literatur überein, in der eine teilweise Expression von CK7 bei ITACs beschrieben wird [18, 32]. Eine Hypothese dafür, ist, dass es bei einer raschen metaplastischen Umwandlung von sinunasalem Epithel, welches im Gesunden CK7 exprimiert, zu intestinalem Epithel zur Coexpression von CK7 und CK20 kommt. Während bei einer langsamen Metaplasie

genug Zeit besteht, dass CK7 verschwindet und somit ausschließlich CK20 vorhanden ist [33]. Für SATB-2 lag in 2 Fällen ein positiver Befund und in 1 Fall ein negativer vor. Dies stimmt nicht mit der Literatur überein, da hiernach alle ITACs für SATB-2 positiv sind [31]. Allerdings ist eine so geringe Anzahl an durchgeführten Untersuchungen nicht aussagekräftig. Lediglich 1 Präparat wurde auf die Expression von MUC-2 untersucht. Diese Untersuchung fiel positiv aus. Dies stimmt zwar mit der vorhandenen Literatur überein, ist jedoch auf Grund dessen, dass es sich hier um einen einzigen Befund handelt, ebenso nicht aussagekräftig [25]. Insbesondere die Kombination der beiden immunhistochemischen Marker CDX-2 und CK20 haben differentialdiagnostische Relevanz, um die ITACs von anderen sinusalen Malignomen zu unterscheiden [23, 25, 32, 51]. Ein Expressionsmuster von CK7 hingegen besteht zwar auch bei einem Großteil anderer sinusalen Tumorentitäten und ist daher zur Unterscheidung nicht gut geeignet, kann allerdings genutzt werden um ITACs von metastatischen Tumoren des Gastrointestinaltrakts abzugrenzen [25, 51].

#### **7.14. Lokalisation**

Die Angaben bezüglich der Verteilung des Tumorursprungs variieren in der Literatur sehr stark. Allerdings ist auch hierbei auf die sozioökonomischen Faktoren, insbesondere dem Anteil der Erkrankten mit Holzstaubexposition, zu achten, die in den unterschiedlichen Studienpopulation ebenso stark schwanken, wie unter Punkt 7.6. beschrieben. Jankowski et al. [7, 13] untersuchten in ihrer Studie den genauen Ursprung der mit Holzstaubexposition assoziierten ITACs und fanden dabei heraus, dass diese immer der Riechspalte entspringen. Und auch bei Camp et al. [36] war mit 79 % die Riechspalte der häufigste Tumorursprung. Laut den Daten von Cantu et al. [27] wiederum, haben ITACs, die mit einer Holzstaubexposition assoziiert werden, ihren Ursprung immer im Bereich des Siebbeins. In unserer Studienpopulation wurde für 60 % der ITACs der Tumorursprung in der Riechspalte angegeben und für 40 % im Bereich des Siebbeins. Erwähnt werden muss hierzu, dass während des Beobachtungszeitraums unserer Studie ein Paradigmenwechsel an unserer Abteilung bezüglich der Ursprungslokalisierung stattfand wie in der Literatur auch und somit mit der Zeit die Riechspalte immer häufiger als Ursprung angegeben wurde. Die von uns gefundenen Ergebnisse, finden somit in den zuvor genannten Studien Zuspruch. Zu bedenken ist die anatomische Nähe der Riechspalte und des Siebbeins, bzw. dass das Siebbein Teile der Begrenzung der Riechspalte bildet. Somit ist unter anderem durch das verdrängende Wachstum der ITACs in Richtung des Siebbeins die genaue Lokalisation des Ursprungs häufig schwer zu identifizieren [13].

#### **7.15. Operationsmethode**

In unserer Studienpopulation wurde mit 84 % der Großteil der Patienten primär mittels endoskopischer endonasaler Tumorsektion operiert. Lediglich 2 Patienten und damit 4 % wurden primär über einen offenen Zugang operiert. Somit ist ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen nicht zielführend. Allerdings konnte gezeigt werden, dass sich durch die endonasale endoskopische Tumorsektion hervorragende Ergebnisse erzielen lassen. Bei 96 % der

endoskopisch operierten Patienten konnte eine histologisch bestätigte R0-Resektion durchgeführt werden. Zu postoperativen Komplikationen kam es bei 26 % der endoskopisch endonasal operierten Patienten. Dabei traten Mukozelen und Empyeme mit Abstand am häufigsten auf. Zu einer schwerwiegenden Komplikation kam es lediglich bei 1 Patienten und damit 2 %, der eine postoperative Nachblutung hatte. Bei Vergez et al. [28], Nicolai et al. [52] und Gabory et al. [29] hatten 17,3 %, 10,6 % und 18,9 % der endoskopisch endonasal operierten Patienten keine tumorfreien Resektionsränder. Verglichen mit den drei genannten Studien konnte somit in unserem Patientenkollektiv ein deutlich größerer Anteil an R0-Resektionen durchgeführt werden. In der Studie von Nicolai et al. [52] kam es bei 17 % der endoskopisch behandelten Patienten zu Komplikationen. Jedoch lag der Anteil an schwerwiegenden Komplikationen mit 9,5 % deutlich höher als bei unserer Studie. Vergez et al. [28] verzeichneten in 19 % der Fälle postoperative Komplikationen. Doch auch hier war der Anteil an schwerwiegenden Komplikationen weitaus größer. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass durch unsere Abteilung endoskopisch endonasale Tumorresektionen mit einem sehr hohen Standard und sehr guten Ergebnissen verglichen mit der angegebenen Literatur durchgeführt werden.

## **7.16. Radiotherapie**

Von den 46 endoskopisch endonasal operierten Patienten unserer Studienpopulation erhielten 63 % eine postoperative adjuvante Radiotherapie. Verglichen mit den Studien von Camp et al. [36], Vergez et al. [28], Choussy et al. [53], Gabory et al. [29] und Nicolai et al. [52] in denen jeweils 96 %, 81,8 %, 77,7 %, 72,6 % und 67,3 % der Patienten eine adjuvante Radiotherapie erhielten, fiel in unserer Studie der Anteil geringer aus. Zwar existieren keine Guidelines bezüglich der Therapie von sinusalen Adenokarzinomen, jedoch hat sich gezeigt, dass Patienten mit low-grade Adenokarzinomen (papillärer Typ und colonischer Typ) mit niedrigem T-Status (T1-2) bei tumorfreien Resektionsrändern von einer adjuvanten Radiotherapie nicht profitieren. Bei bereits fortgeschrittenen Tumoren (T3-4), high-grade Adenokarzinomen und nichttumorfreien Resektionsrändern besteht hingegen die absolute Indikation für eine adjuvante Radiotherapie [38, 46, 54, 55]. Letztendlich liegt die Entscheidung für eine adjuvante Radiotherapie maßgeblich beim Chirurgen, da auf Grund der komplexen anatomischen Verhältnisse und der damit einhergehenden Piecemeal-Resektion, die pathologische Beurteilung erschwert ist. Weiterhin ist die Radioonkologie auf eine präzise Weitergabe der Informationen über die zu bestrahlenden Strukturen durch den Chirurgen angewiesen, um das bestmögliche Ergebnis zu erzielen [46].

## **7.17. Chemotherapie**

In der Literatur liegen bis dato wenige Studien bezüglich Chemotherapieschemata vor [38]. In einer Phase II Studie konnte die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie nach PFL-Schema (Cisplatin, 5-Fluorouracil und Leucovorin) gezeigt werden, allerdings nur für ITACs mit funktionstüchtigem TP53 [14, 24, 39]. Einen weiteren publizierten Ansatz stellt die lokale Applikation von 5-Fluorouracil nach stattgehabter Debulking-Operation da [7, 24, 38, 40]. Da in unserer Studienpopulation lediglich 4 Patienten (7 %) chemotherapeutisch behandelt wurden und

es sich dabei um individuelle Entscheidungen bei weit fortgeschrittenen Tumoren handelte, lassen sich bezüglich Chemotherapie keine Rückschlüsse ziehen.

## **7.18. Partikeltherapie**

Die Wirksamkeit der Partikeltherapie ist für die Behandlung von ITACs erwiesen, wie für andere Tumoren auch [9, 24, 38]. Der Vorteil besteht darin, dass die Strahlungs-dosis genauer die Zielstrukturen trifft. Somit erhält man höhere Dosen am Ziel bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes [38]. Von unserer Studienpopulation wurden lediglich 2 Patienten (4 %) mit einer Protonenbestrahlung behandelt. Das ist auf die geringe Verfügbarkeit dieser Therapie zurückzuführen. In Österreich existiert nur ein einziges Zentrum, das MedAustron in Wiener Neustadt, und auch weltweit ist die Anzahl an Institution gering [56].

## **7.19. Überleben der Gesamtpopulation**

In der Literatur wird die 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtüberlebens, des krankheitsspezifischen Überlebens und des krankheitsfreien Überlebens mit 53 – 83 %, 82 – 83 % und 62 – 74 % angegeben [28, 36, 38, 45, 52, 57]. Die 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtüberlebens unserer Studienpopulation lag bei 70 %, die des krankheitsspezifischen Überlebens bei 76 % und die des krankheitsfreien Überlebens bei 62 %. Die von uns erarbeiteten statistischen Ergebnisse fügen sich somit in die der vorhandenen Literatur ein. Die detaillierten Daten und die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind unter den Punkten 6.18.1 bis 6.18.3 zu finden.

## **7.20. Einfluss des Alters auf das Überleben**

Das Gesamtüberleben der Altersgruppe  $\geq 59$  Jahre bei Diagnosestellung war in unserer statistischen Auswertung, wie zu erwarten, signifikant schlechter als das der Gruppe  $< 59$  Jahre. Das krankheitsspezifische und das krankheitsfreie Überleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Daten und die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve sind unter Punkt 6.18.4 zu finden. In der Studie von Camp et al. [36] konnte ein signifikanter schlechteres Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben für älteren Patienten festgestellt werden. Das krankheitsspezifische Überleben ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Chen et al. [48] fanden ein signifikant schlechteres krankheitsspezifisches Überleben bei Patienten, die älter als 75 Jahre bei Diagnosestellung waren.

## 7.21. Einfluss des T-Stadiums auf das Überleben

In unserer statistischen Auswertung konnte ein signifikant schlechteres krankheitsspezifisches Überleben der Patienten mit T4-Tumoren verglichen mit der Gesamtpopulation und den Gruppen der anderen T-Klassifikationen festgestellt werden. Die genauen Ergebnisse und die Kaplan-Meier-Kurve sind unter 6.18.5 angeführt. In den Arbeiten von Camp et al. [36], Choussy et al. [53], Bhayani et al. [47], Nicolai et al. [52], Vergez et al. [28] und Cantu et al. [27] konnte ebenso gezeigt werden, dass das Überleben von Patienten mit T4-Tumoren signifikant schlechter ist. Das bestätigt die von uns gefundenen Ergebnisse.

## 7.22. Einfluss des histologischen Grades auf das Überleben

Wie bereits unter 7.12 erwähnt, wird in den meisten Studien nicht explizit auf den Grad der Differenzierung eingegangen und somit in weiterer Folge der Einfluss auf das Überleben nicht analysiert. Bei Cantu et al. [27] jedoch wurde der Einfluss des histologischen Grades auf das krankheitsspezifische Überleben untersucht, mit dem Ergebnis, dass das Überleben gemäß der Grade schlechter war. Allerdings waren die Ergebnisse statistisch nicht relevant. In unserer Studie wurde dieser Einflussfaktor ebenso untersucht mit demselben Ergebnis, dass ein höherer Grad mit einem schlechteren Überleben assoziiert wird. Jedoch waren auch bei uns die Ergebnisse statistisch nicht relevant. Die Ergebnisse wurden unter Punkt 6.18.6 beschrieben.

## 7.23. Einfluss der adjuvanten Radiotherapie nach endoskopischer endonasaler Resektion auf das Überleben

Nach unseren Ergebnissen unterschied sich das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben der Patienten, die keine adjuvante Radiotherapie nach endoskopischer endonasaler Resektion erhielten, nicht von dem der Patienten, die bestrahlt wurden. Allerdings war das krankheitsfreie Überleben signifikant schlechter ( $p = 0,026$ ). Ein direkter Vergleich der beiden Gruppen ist jedoch nicht möglich auf Grund der unter 7.16 beschriebenen Auswahlkriterien für die alleinige Tumorsektion (niedrige T-Klassifikation, niedriger Malignitätsgrad, tumorfreie Resektionsränder). Die Ergebnisse deuten somit einerseits darauf hin, dass in unserer Studienpopulation möglicherweise mehr Patienten von einer adjuvanten Radiotherapie auf Grund der geringeren Rezidivrate profitiert hätten, andererseits, dass die von uns gewählten Auswahlkriterien adäquat waren, da die Überlebenszeit nicht beeinflusst wurde. Für die Zukunft sind besonders in diesem Bereich weitere Studien erforderlich und Guidelines wären wünschenswert, allerdings ist beides auf Grund der Seltenheit des sinusalen Adenokarzinoms schwierig.

## **7.24. Rezidiv oder Zweitkarzinom**

Vor dem Hintergrund, dass die gesamte Nasenschleimhaut auf beiden Seiten von der Holzstaubexposition betroffen ist und teilweise große Zeiträume zwischen der Behandlung des Primärtumors und der Diagnose eines Rezidivs vergehen, haben wir uns die Frage gestellt, ob es sich bei den Rezidiven nicht teilweise um Zweitkarzinome handelt. Bei Rezidiven, die zeitnahe nach der Behandlung des Primärtumors und auch von derselben Lokalisation oder zumindest derselben Nasenseite ausgehen, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit derselbe Ursprung anzunehmen. In unserer Studienpopulation betrug die Spannweite der Zeit, die zwischen Diagnosestellung des Primärtumors und Auftreten eines Rezidivs verging, 7 bis 191 Monate und bei 25 % der Patienten vergingen mehr als 67 Monate dazwischen. In 3 Fällen konnte beobachtet werden, dass sich das Rezidiv auf der anderen Nasenseite ausbildete als der Primärtumor. Die Daten diesbezüglich sind unter 6.15 angeführt. Das lässt vermuten, dass es sich bei solch langen Zeitspannen, und wenn eine andere Lokalisation insbesondere auf der anderen Nasenseite der Ursprung ist, um ein Zweitkarzinom und nicht ein Rezidiv handelt. Um diese Frage zu klären, wären allerdings sehr detaillierte histopathologische Vergleiche und genetische Analysen zwischen dem Primärtumor und dem Rezidiv von Nöten. Außerdem würde diese Erkenntnis das therapeutische Vorgehen nicht ändern.

## **7.25. Ausblick**

Zum jetzigen Zeitpunkt sind noch keine Targeted Therapies wie z.B. monoklonale Antikörper für das sinunasale Adenokarzinom vorhanden [38, 53]. Die histopathologische und immunhistochemische Ähnlichkeit zu Adenokarzinomen des Gastrointestinaltrakts lässt jedoch vermuten, dass Therapieregime, wie sie dort eingesetzt werden, auch beim sinusalen Adenokarzinom wirksam sein könnten. Von besonderem Interesse wäre in diesem Zusammenhang eine Anti-EGFR-Therapie, da sinunasale Adenokarzinome eine Überexpression an EGFR aufweisen [38, 53]. Auch gastrointestinale Adenokarzinome besitzen eine EGFR-Überexpression und hier bildet die Anti-EGFR-Therapie mit Cetuximab und Panitumumab ein breites Standbein für die Behandlung von fortgeschrittenen Tumoren [58]. In Zukunft wären ähnliche Behandlungskonzepte ebenso für das sinunasale Adenokarzinom denkbar. Allerdings sind dafür entsprechende Studien noch notwendig.

Rourke et al. [2] untersuchten die Entwicklung der Inzidenz des sinusalen Adenokarzinoms unter den Arbeitern mit Holzstaubexposition im High Wycombe District Hospital im Zeitraum von 1965 bis 2012. In ihren Ergebnissen konnte eine stark rückläufige Inzidenz gezeigt werden. Dies ist nicht nur auf den Rückgang der Angestellten in holzverarbeitenden Berufen zurückzuführen, sondern vor allem auf eine Verbesserung der Arbeitnehmerschutzverordnungen. Auf Grund der langen Latenzzeit der Erkrankung lassen sich diese Effekte erst Jahrzehnte später messen und evaluieren [2]. Das lässt die Hoffnung aufkommen, dass sinunasale Adenokarzinome vom intestinalen Typ in Zukunft zumindest fast zur Gänze verschwinden könnten.

## 8. Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnte ein Überblick zum aktuellen Wissenstand und den Therapieempfehlungen erarbeitet werden. Auf Grund der Seltenheit des sinunasalen Adenokarzinoms konnten leider viele Dinge noch nicht abschließend geklärt werden und die Behandlungskonzepte basieren auf retrospektiven Arbeiten. In unserer retrospektiven monozentrischen Studie wurden viele in der Literatur vorherrschende Daten bestätigt. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass sich durch die endoskopisch endonasale Tumorsektion hervorragende Ergebnisse erzielen lassen, dass CDX-2, CK20 und CK7 zur immunhistochemischen Differentialdiagnostik geeignet sind und dass in Oberösterreich hauptsächlich Männer in der 6. bis 7. Lebensdekade, die in holzverarbeitenden Berufen tätig waren, betroffen sind, was analog zu anderen europäischen Ländern ist.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	dreidimensionale Radiotherapie
5-FU	5-Flurouracil
95%-KI	95%-iges Konfidenzintervall
adj. RT	adjuvante Radiotherapie
bzw.	beziehungsweise
CDX-2	caudal-type homebox 2
CK20	Cytokreatinin 20
CK7	Cytokreatinin 7
COX-2	Cyclooxygenase 2
CT	Computer-Tomographie
DFS	diseases-free survival bzw. krankheitsfreies Überleben
DOG1	discovered on GIST 1 - Antikörper
DSS	diseases-specific survival bzw. krankheitsspezifisches Überleben
EGFR	epithelial growth factor receptor
endo. Resekt.	endoskopische Resektion
et al.	et alii
ggf.	gegebenenfalls
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HN	Hirnnerv
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
inkl.	Inklusive
ITAC	intestinal-typ adenocarcinoma bzw. Adenokarzinom vom intestinalen Typ
kum. Überleben	kumulatives Überleben
li.	links
MAK-Wert	maximale Arbeitsplatz.Konzentration
min.	mindestens
MNM	mittlere Nasenmuschel
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MUC-2/1?	Mucin-1
N.	Nervus
non-ITAC	non-intestinal-typ adenocarcinoma bzw. Adenokarzinom vom nicht-intestinalen Typ
OP	Operation
OS	overall survival bzw. Gesamtüberleben
P	p-Wert, Wert für die statistische Signifikanz
PAS-Reaktion	periodic-acidic-shift Reaktion
PET-CT	Positronenemissions-Computer-Tomographie
PFL-Schema	Chemotherapieschemata mit Cisplatin, 5-Flurouracil und Leucovorin
Proc.	Processus
PTCC	papillary tubular cylinder cell adenocarcinoma bzw. papillär-tubuläres Zylinderzelladenokarzinom
pul	pulmonal

re.	rechts
R-Status	Resektionsstatus (genaue Erläuterung in Tabelle 9)
S	Septum
S100	Gruppe von kalziumbindenden Proteinen
SATB-2	special AT-rich sequence-binding protein 2
SOX10	sry-related HMg-Box gene 10
TNM-Klassifikation	internationale Klassifikation zur Einteilung des Tumorstadiums; „T“ = Primärtumor, „N“ = Nodalstatus, „M“ = Metastasen
TP53	Tumorprotein 53
TU	Tumor
UNM	untere Nasenmuschel
USA	United States of America
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CT eines sinunasalen Adenokarzinoms vom intestinalen Typ im Knochenfenster (li.) und Weichteilfenster (re.) .....	17
Abbildung 2: MRT eines sinunasalen Adenokarzinoms .....	18
Abbildung 3: Makroskopie eines sinunasalen Adenokarzinoms vom intestinalen Typ durch das Endoskop .....	19
Abbildung 4: ITAC papillärer Typ; HE-Färbung x250 .....	21
Abbildung 5: ITAC papillärer Typ; HE-Färbung x400 .....	21
Abbildung 6: ITAC colonischer Typ; HE-Färbung x250 .....	21
Abbildung 7: ITAC solider Typ .....	22
Abbildung 8: ITAC muzinöser Typ; Alcainblau-Färbung mit PAS-Reaktion x400 .....	22
Abbildung 9: ITAC muzinöser Typ mit Siegelringzellen.....	22
Abbildung 10: ITAC; immunhistochemische Färbung für CDX-2 .....	24
Abbildung 11: ITAC; immunhistochemische Färbung für CK7 .....	25
Abbildung 12: ITAC; immunhistochemische Färbung für CK20 .....	25
Abbildung 13: Verteilung eingeschlossene und ausgeschlossene Patienten absolute Häufigkeit .....	33
Abbildung 14: Verteilung ITAC und non-ITAC relative Häufigkeit .....	33
Abbildung 15: Jährliche Verteilung der Diagnosen absolute Häufigkeit .....	35
Abbildung 16: Verteilung der Symptome bei Erstdiagnose absolute Häufigkeit .....	37
Abbildung 17: Verteilung der T-Klassifikation absolute Häufigkeit.....	38
Abbildung 18: Verteilung der histologischen Subtypen relative Häufigkeit .....	39
Abbildung 19: Verteilung des histologischen Gradings relative Häufigkeit .....	40
Abbildung 20: Absolute Häufigkeit Immunhistochemie .....	42
Abbildung 21: Verteilung des Tumorursprungs relative Häufigkeit .....	43
Abbildung 22: Verteilung der primären Behandlungskonzepte absolute Häufigkeit .....	44
Abbildung 23: Verteilung der postoperativen Komplikation absolute Häufigkeit.....	46
Abbildung 24: Verteilung der Rezidive relative Häufigkeit.....	48
Abbildung 25: relative Häufigkeit Letalität .....	49
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben (OS) .....	50
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve krankheitsspezifisches Überleben (DSS).....	51
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve krankheitsfreies Überleben (DFS).....	52
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben (OS) nach Altersgruppen .....	53
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve krankheitsspezifisches Überleben (DSS) nach T-Klassifikation.....	54
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve krankheitsspezifisches Überleben (DSS) nach histologischem Grad.....	55
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve krankheitsfreies Überleben (DFS) ohne/mit adjuvanter Radiotherapie .....	56

## 11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Begrenzungen der Nasenhaupthöhle .....	11
Tabelle 2: Angrenzende Strukturen der Nasennebenhöhlen .....	14
Tabelle 3: Klassifikation nach Barnes verglichen mit Klassifikation nach Kleinsasser und Schröder .....	20
Tabelle 4: T-Klassifikation für Tumore der Nasenhöhle und Siebbeinzellen .....	26
Tabelle 5: T-Klassifikation für Tumore der Kieferhöhle .....	26
Tabelle 6: N-Klassifikation .....	27
Tabelle 7: M-Klassifikation .....	27
Tabelle 8: Stadieneinteilung .....	27
Tabelle 9: R-Klassifikation .....	28
Tabelle 10: Jährliche Verteilung der Diagnosen .....	34
Tabelle 11: Verteilung der Symptome bei Erstdiagnose .....	36
Tabelle 12: Verteilung der T-Klassifikation .....	37
Tabelle 13: Verteilung der histologischen Subtypen .....	39
Tabelle 14: Verteilung des histologischen Gradings .....	40
Tabelle 15: Absolute Häufigkeit Immunhistochemie .....	41
Tabelle 16: Verteilung des Tumorursprungs .....	42
Tabelle 17: Verteilung der primären Behandlungskonzepte .....	44
Tabelle 18: Verteilung R-Klassifikation nach endoskopischer endonasaler Tumorresektion .....	45
Tabelle 19: Verteilung der postoperativen Komplikation .....	45
Tabelle 20: Verteilung der Rezidive .....	47
Tabelle 21: Verteilung der Letalität .....	48

## 12. Literaturverzeichnis

1. Almeyda R, Capper J (2008) Is surgical debridement and topical 5 fluorouracil the optimum treatment for woodworkers' adenocarcinoma of the ethmoid sinuses? A case-controlled study of a 20-year experience. *Clin Otolaryngol* 33(5):435–441. doi:10.1111/j.1749-4486.2008.01790.x
2. Rourke T, Grover S, Wager N, Capper J (2014) Decreasing incidence of nasal adenocarcinoma in Wycombe woodworkers. *Laryngoscope* 124(5):1078–1082. doi:10.1002/lary.24495
3. St Hugh's College (o.D.) Esmé Hadfield FRCS (Medicine, 1940). <https://www.st-hughs.ox.ac.uk/wp-content/uploads/2021/04/Esme-Hadfield-profile.pdf>. Zugegriffen: 17. September 2023
4. Royal College of Surgeons of England (2015) Hadfield, Esmé Havelock (1921 - 1992). <https://livesonline.rcseng.ac.uk/biogs/E007976b.htm>. Zugegriffen: 18. September 2023
5. Hadfield EH (1970) A study of adenocarcinoma of the paranasal sinuses in woodworkers in the furniture industry. *Ann R Coll Surg Engl* 46(6):301–319
6. Donhuijsen K, Hattenberger S, Schroeder HG (2004) Sinunasale Karzinome nach Holzstaubbelastung. Morphologisches Spektrum an 160 Fällen. *Pathologie* 25(1):14–20. doi:10.1007/s00292-003-0668-z
7. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P et al (2010) European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 22:1–143
8. Thawani R, Kim MS, Arastu A, Feng Z, West MT, Taflin NF, Thein KZ, Li R, Geltzeiler M, Lee N, Fuller CD, Grandis JR, Floudas CS, Heinrich MC, Hanna E, Chandra RA (2023) The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. *CA Cancer J Clin* 73(1):72–112. doi:10.3322/caac.21752
9. Hachem RA, Beer-Furlan A, Elkhatib A, Rangarajan S, Prevedello D, Blakaj D, Bhatt A, Carrau R (2016) Modern Treatment Outcomes in Sinonasal Malignancies. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 4(4):266–275. doi:10.1007/s40136-016-0133-1
10. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G (2020) 4 Nase und Nasennebenhöhlen. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G (Hrsg) *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
11. Reiß M (2021) *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
12. Standring S (Hrsg) (2016) *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice* [41st ed.], 41. Aufl. Elsevier; Elsevier Limited, New York
13. Jankowski R, Georgel T, Vignaud JM, Hemmaoui B, Toussaint B, Graff P, Geoffrois L, Henrot P, Kaminsky MC (2007) Endoscopic surgery reveals that woodworkers' adenocarcinomas originate in the olfactory cleft. *Rhinology* 45(4):308–314
14. Sommer F (2021) Seltene Erkrankungen der Nase, der Nasennebenhöhlen und der vorderen Schädelbasis. *Laryngorhinootologie* 100(S 01):1-44. doi:10.1055/a-1331-2469
15. Chu Y-H, Sadow PM, Faquin WC (2022) The Pathology of Common Sinonasal and Skull Base Malignancies. In: Saba NF, Lin DT (Hrsg) *Sinonasal and Skull Base Malignancies*. Springer International Publishing, Cham, S 41–63

16. Republik Österreich (2013) Allgemeines Sozialversicherungsgesetz. § 177–Anl. 1
17. Leivo I, Holmila R, Luce D, Steiniche T, Dictor M, Heikkilä P, Husgafvel-Pursiainen K, Wolff H (2021) Occurrence of Sinonasal Intestinal-Type Adenocarcinoma and Non-Intestinal-Type Adenocarcinoma in Two Countries with Different Patterns of Wood Dust Exposure. *Cancers (Basel)* 13(20). doi:10.3390/cancers13205245
18. Lucidi D, Cantaffa C, Miglio M, Spina F, Alicandri Ciuffelli M, Marchioni A, Marchioni D (2023) Tumors of the Nose and Paranasal Sinuses: Promoting Factors and Molecular Mechanisms- A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 24(3). doi:10.3390/ijms24032670
19. Lund VJ, Chisholm EJ, Takes RP, Suárez C, Mendenhall WM, Rinaldo A, Llorente JL, Terhaard CHJ, Rodrigo JP, Maughan E, Ferlito A (2012) Evidence for treatment strategies in sinonasal adenocarcinoma. *Head Neck* 34(8):1168–1178. doi:10.1002/hed.21770
20. Holmila R, Cyr D, Luce D, Heikkilä P, Dictor M, Steiniche T, Stjernvall T, Bornholdt J, Wallin H, Wolff H, Husgafvel-Pursiainen K (2008) COX-2 and p53 in human sinonasal cancer: COX-2 expression is associated with adenocarcinoma histology and wood-dust exposure. *Int J Cancer* 122(9):2154–2159. doi:10.1002/ijc.23360
21. Kawaguchi M, Kato H, Tomita H, Mizuta K, Aoki M, Hara A, Matsuo M (2017) Imaging Characteristics of Malignant Sinonasal Tumors. *J Clin Med* 6(12). doi:10.3390/jcm6120116
22. Zakarneh A, Kaschke O (2023) Malignome der Nasenhaupthöhle und Nasennebenhöhlen. *HNO Nachrichten* 53(3):34–42. doi:10.1007/s00060-023-8580-z
23. Franchi A (2020) Epithelial Tumors. In: Franchi A (Hrsg) *Pathology of Sinonasal Tumors and Tumor-Like Lesions*. Springer International Publishing, Cham, S 85–145
24. Ferrari M, Bossi P, Mattavelli D, Ardighieri L, Nicolai P (2020) Management of sinonasal adenocarcinomas with anterior skull base extension. *J Neurooncol* 150(3):405–417. doi:10.1007/s11060-019-03385-8
25. Leivo I (2016) Sinonasal Adenocarcinoma: Update on Classification, Immunophenotype and Molecular Features. *Head Neck Pathol* 10(1):68–74. doi:10.1007/s12105-016-0694-9
26. Kılıç S, Samarraï R, Kılıç SS, Mikhael M, Baredes S, Eloy JA (2018) Incidence and survival of sinonasal adenocarcinoma by site and histologic subtype. *Acta Otolaryngol* 138(4):415–421. doi:10.1080/00016489.2017.1401229
27. Cantu G, Solero CL, Mariani L, Lo Vullo S, Riccio S, Colombo S, Pompilio M, Perrone F, Formillo P, Quattrone P (2011) Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid sinus in wood and leather workers: a retrospective study of 153 cases. *Head Neck* 33(4):535–542. doi:10.1002/hed.21485
28. Vergez S, Du Mayne MD, Coste A, Gallet P, Jankowski R, Dufour X, Righini C, Reyt E, Choussy O, Serrano E, Crampette L, Debry C, Gabory L de (2014) Multicenter study to assess endoscopic resection of 159 sinonasal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol* 21(4):1384–1390. doi:10.1245/s10434-013-3385-8
29. Gabory L de, Waubant A, Verillaud B, Michel J, Malard O, Rumeau C, Jankowski R, Moya-Plana A, Vergez S, Favier V, Mortuaire G, Righini C, Patron V, Thariat J, Dupin C, Coelho J, Bénard A (2023) Multicenter study to assess surgical treatments of 452 sinonasal intestinal-type adenocarcinomas: A REFCOR study. *Eur J Surg Oncol* 49(1):39–46. doi:10.1016/j.ejso.2022.07.021
30. Husgafvel-Pursiainen K, Carton M, Luce D, Wolff H, Holmila R, Schlünssen V, Bornholdt J, Hansen J (2020) Sinonasal Cancer. In: Anttila S, Boffetta P (Hrsg) *Occupational Cancers*. Springer International Publishing, Cham, S 147–178

31. Jain D, Bishop JA (2023) Malignant Epithelial Tumors of Sinonasal Tract. In: Jain D, Bishop JA (Hrsg) Atlas of Sinonasal Tract Pathology. Springer Nature Singapore, Singapore, S 105–129
32. Kennedy MT, Jordan RCK, Berean KW, Perez-Ordoñez B (2004) Expression pattern of CK7, CK20, CDX-2, and villin in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 57(9):932–937. doi:10.1136/jcp.2004.016964
33. Choi H-R, Sturgis EM, Rashid A, DeMonte F, Luna MA, Batsakis JG, El-Naggar AK (2003) Sinonasal adenocarcinoma: evidence for histogenetic divergence of the enteric and nonenteric phenotypes. *Hum Pathol* 34(11):1101–1107. doi:10.1053/j.humpath.2003.08.024
34. O'Sullivan B, Brierley J (Hrsg) (2015) UICC manual of clinical oncology. John Wiley and Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ
35. Bracigliano A, Tatangelo F, Perri F, Di Lorenzo G, Tafuto R, Ottaiano A, Clemente O, Barretta ML, Losito NS, Santorsola M, Tafuto S (2021) Malignant Sinonasal Tumors: Update on Histological and Clinical Management. *Curr Oncol* 28(4):2420–2438. doi:10.3390/curroncol28040222
36. Camp S, van Gerven L, Poorten VV, Nuyts S, Hermans R, Hauben E, Jorissen M (2016) Long-term follow-up of 123 patients with adenocarcinoma of the sinonasal tract treated with endoscopic resection and postoperative radiation therapy. *Head Neck* 38(2):294–300. doi:10.1002/hed.23900
37. López F, Lund VJ, Suárez C, Snyderman CH, Saba NF, Robbins KT, Vander Poorten V, Strojjan P, Mendenhall WM, Rinaldo A, Ferlito A (2017) The Impact of Histologic Phenotype in the Treatment of Sinonasal Cancer. *Adv Ther* 34(10):2181–2198. doi:10.1007/s12325-017-0605-9
38. Rampinelli V, Ferrari M, Nicolai P (2018) Intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract: an update. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 26(2):115–121. doi:10.1097/MOO.0000000000000445
39. Licitra L, Locati LD, Cavina R, Garassino I, Mattavelli F, Pizzi N, Quattrone P, Valagussa P, Gianni L, Bonadonna G, Solero CL, Cantu G (2003) Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. *Ann Oncol* 14(3):367–372. doi:10.1093/annonc/mdg113
40. Knecht PP, Ah-See KW, vd Velden LA, Kerrebijn J (2001) Adenocarcinoma of the ethmoidal sinus complex: surgical debulking and topical fluorouracil may be the optimal treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127(2):141–146. doi:10.1001/archotol.127.2.141
41. D'Aguillo CM, Kanumuri VV, Khan MN, Sanghvi S, Patel NR, Baredes S, Eloy JA (2014) Demographics and survival trends of sinonasal adenocarcinoma from 1973 to 2009. *Int Forum Allergy Rhinol* 4(9):771–776. doi:10.1002/alr.21342
42. König M, Osnes T, Bratland Å, Jebsen P, Meling TR (2020) Treatment of Sinonasal Adenocarcinoma: A Population-Based Prospective Cohort Study. *J Neurol Surg B Skull Base* 81(6):627–637. doi:10.1055/s-0039-1694050
43. Jardeleza C, Seiberling K, Floreani S, Wormald P-J (2009) Surgical outcomes of endoscopic management of adenocarcinoma of the sinonasal cavity. *Rhinology* 47(4):354–361. doi:10.4193/Rhin08.222
44. Nicolai P, Villaret AB, Bottazzoli M, Rossi E, Valsecchi MG (2011) Ethmoid adenocarcinoma--from craniofacial to endoscopic resections: a single-institution experience over 25 years. *Otolaryngol Head Neck Surg* 145(2):330–337. doi:10.1177/0194599811403873

45. Bogaerts S, Vander Poorten V, Nuyts S, van den Bogaert W, Jorissen M (2008) Results of endoscopic resection followed by radiotherapy for primarily diagnosed adenocarcinomas of the paranasal sinuses. *Head Neck* 30(6):728–736. doi:10.1002/hed.20771
46. Abu-Shama Y, Renard S, Nguyen DT, Henrot P, Toussaint B, Rumeau C, Gallet P, Jankowski R (2022) Descriptive analysis of recurrences of nasal intestinal-type adenocarcinomas after radiotherapy. *Head Neck* 44(6):1356–1367. doi:10.1002/hed.27032
47. Bhayani MK, Yilmaz T, Sweeney A, Calzada G, Roberts DB, Levine NB, DeMonte F, Hanna EY, Kupferman ME (2014) Sinonasal adenocarcinoma: a 16-year experience at a single institution. *Head Neck* 36(10):1490–1496. doi:10.1002/hed.23485
48. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL (2015) Predictors of Survival in Sinonasal Adenocarcinoma. *J Neurol Surg B Skull Base* 76(3):208–213. doi:10.1055/s-0034-1543995
49. Binazzi A, Corfiati M, Di Marzio D, Cacciatore AM, Zajacová J, Mensi C, Galli P, Miligi L, Calisti R, Romeo E, Franchi A, Marinaccio A (2018) Sinonasal cancer in the Italian national surveillance system: Epidemiology, occupation, and public health implications. *Am J Ind Med* 61(3):239–250. doi:10.1002/ajim.22789
50. Turri-Zanoni M, Battaglia P, Lambertoni A, Giovannardi M, Schreiber A, Volpi L, Bolzoni-Villaret A, Lombardi D, Bignami M, Magnoli F, Facco C, Antognoni P, Nicolai P, Castelnuovo P (2015) Treatment strategies for primary early-stage sinonasal adenocarcinoma: A retrospective bi-institutional case-control study. *J Surg Oncol* 112(5):561–567. doi:10.1002/jso.24038
51. Yue C, Piao Y, Bai Y, Liu H, Zhang L (2015) CK7, CK20, SOX10 and CDX2: expressions and diagnostic values in primary adenocarcinoma of the sinonasal tract. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 95(30):2447–2450
52. Nicolai P, Schreiber A, Bolzoni Villaret A, Lombardi D, Morassi L, Raffetti E, Donato F, Battaglia P, Turri-Zanoni M, Bignami M, Castelnuovo P (2016) Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid: Outcomes of a treatment regimen based on endoscopic surgery with or without radiotherapy. *Head Neck* 38 Suppl 1:E996-E1003. doi:10.1002/hed.24144
53. Choussy O, Ferron C, Védrine P-O, Toussaint B, Liétin B, Marandas P, Babin E, Raucourt D de, Reyt E, Cosmidis A, Makeiff M, Dehesdin D (2008) Adenocarcinoma of Ethmoid: a GETTEC retrospective multicenter study of 418 cases. *Laryngoscope* 118(3):437–443. doi:10.1097/MLG.0b013e31815b48e3
54. Zocchi J, Pietrobon G, Campomagnani I, Riggi E, Veronesi G, Borchini R, Pellini R, Volpi L, Bignami M, Castelnuovo P (2020) The role of a post therapeutic surveillance program for sinonasal malignancies: Analysis of 417 patients. *Head Neck* 42(5):963–973. doi:10.1002/hed.26069
55. Choussy O, Ferron C, Védrine P-O, Toussaint B, Liétin B, Marandas P, Babin E, Raucourt D de, Reyt E, Cosmidis A, Makeieff M, Dehesdin D (2010) Role of radiotherapy in the treatment of nasoethmoidal adenocarcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136(2):143–146. doi:10.1001/archoto.2009.212
56. MedAustron (o.D.) Über uns. <https://www.medastron.at/uber-uns/>. Zugegriffen: 15. September 2023
57. Lund V, Howard DJ, Wei WI (2007) Endoscopic resection of malignant tumors of the nose and sinuses. *Am J Rhinol* 21(1):89–94. doi:10.2500/ajr.2007.21.2957
58. Kasi PM, Afaible MG, Herting C, Lukanowski M, Jin Z (2023) Anti-EGFR Antibodies in the Management of Advanced Colorectal Cancer. *Oncologist*. doi:10.1093/oncolo/oyad262