

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde
der Universität zu Lübeck
Direktorin: Prof. Dr. Wollenberg

**Brachytherapie in Kombination mit organ- und
funktionserhaltender Chirurgie als Therapieoption zur
Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit Tumoren
des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Torsten Kolb
aus Wismar

Lübeck 2012

1. **Berichterstatter:** Prof. Dr. med. Jens E. Meyer

2. **Berichterstatter:**

Tag der mündlichen Prüfung:

Zum Druck genehmigt, Lübeck den

Promotionskommission der Sektion Medizin

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	02
2. Abkürzungsverzeichnis	04
3. Einleitung	06
4. Fragestellung	14
5. Material und Methoden	15
5.1. Patientengut	15
5.2. Alters-/ und Geschlechtsverteilung	15
5.3. Tumorklassifikation	15
5.3.1. TNM-Klassifikation	15
5.3.2. UICC-Stadium	18
5.4. Histologie und Grading	19
5.4.1. Histologie	19
5.4.2. Grading	19
5.5. Tumorlokalisation	20
5.6. Therapie	20
5.6.1. Brachytherapie	21
5.6.2. Chirurgie	21
5.6.3. EBRT und Chemotherapie	21
5.6.4. Nachsorge	21
5.7. Datenerhebung	22
5.8. Datenauswertung	22
5.9. Zusammenfassung der Patientencharakteristika	23
6. Ergebnisse	24
6.1. Gesamtüberleben	24
6.2. rezidivfreies Überleben	34
6.3. lokoregionäre Tumorkontrolle	36
6.4. Strahlenschäden und Therapienebenwirkungen	41
6.5. Zusammenfassung der Ergebnisse	43

7. Diskussion	44
8. Zusammenfassung	55
9. Literaturverzeichnis	57
10. Anhang	63
11. Lebenslauf	73
12. Danksagung	74

02. Abkürzungsverzeichnis

PECA	Plattenepithelkarzinom
NNH	Nasennebenhöhlen
NHH	Nasenhaupthöhle
SM	Sinus maxillaris
SE	Sinus ethmoidalis
OP	Operation
IMBT	Intensitätsmodulierte interstitielle Brachytherapie
IABT	Image adaptierte Brachytherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
3D-CRT	dreidimensionale konformale Strahlentherapie
RT	Strahlentherapie
ERBT	perkutane Strahlentherapie
RCT	Radiochemotherapie
ERT	Externe Radiotherapie
CT	Chemotherapie
HDR	High Dose Rate
LDR	Low Dose Rate
PDR	Pulse Dose Rate
CTC	Common Toxicity Criteria
OS	5 Jahresgesamtüberlebensrate

DFS	krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren
LRC	lokoregionäre Tumorkontrolle nach 5 Jahren
LC	lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
MRT	Magnetresonanztomographie

3. Einleitung

Primäre Neoplasien der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen sind relativ selten. Sie machen weniger als 1% aller Malignome des Menschen aus und nur 3-5% aller Malignome des oberen Aerodigestivtrakts. Das Münchener Krebsregister gab für 1997 eine Inzidenz von 0,8:100.000 für Männer und 0,5:100.000 für Frauen an. Damit treten Karzinome der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen deutlich seltener als in Japan (Inzidenz 2,2-2,6:100.000 für Männer und 1,2-1,4:100.000 für Frauen) oder Afrika (Inzidenz 2,5:100.000 für Männer und 1,8:100.000 für Frauen) auf. Die allgemeine Geschlechterverteilung, unabhängig von der Histologie und Lokalisation, liegt bei m:w 3:2. Das Manifestationsalter liegt meist über dem 50. Lebensjahr (1-7, 78-81, 83).

In den luftgefüllten Hohlräumen des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems kann das Tumorwachstum lange Zeit subklinisch verlaufen, bis es zur Infiltration von anliegenden Strukturen kommt. Unspezifische Symptome (Tab.3.1.) treten somit meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf und überschneiden sich mit denen der chronischen Sinusitis. Deshalb werden etwa 75% aller Nasennebenhöhlenkarzinome erst im Stadium III-IV diagnostiziert (Tab.5.1., Tab.5.2.). In diesen Stadien wird eine 5-Jahres Überlebensrate von 30-40% beschrieben. Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur endgültigen Diagnose vergehen im Durchschnitt 6 Monate (7-10).

Nasale Symptome	Einseitige Nasenatmungsbehinderung, Nasenbluten bzw. Rhinorrhoe
Orale Symptome	Kopf- oder Zahnschmerzen, Kieferklemme, aufgeriebener Alveolarkamm, Vorwölbung des Gaumens
Okuläre Symptome	Exophtalmus, Augentränen, Diplopie, Lidschwellung, Schmerzen
Faziale Symptome	Gesichtsasymetrie, Parästhesie, Wangenschwellung

Tab 3.1. Symptome von Tumoren der Nasenhaupt- und Nebenhöhle

Die Nasenhaupt- und Nebenhöhlen lassen sich in sechs anatomische Teilbereiche untergliedern. Von denen ist der Sinus Maxillaris, mit ca. 60% aller bösartigen Neubildungen des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems, am häufigsten betroffen. Darauf folgen Neoplasien von Nasenhöhle und Sinus Ethmoidalis mit Häufigkeitsanteilen von 20-25% und 10-15% auf. Dagegen ist der Nasenvorhof, der Sinus sphenoidalis und der Sinus frontalis relativ selten betroffen (1-4,11-14).

Risikofaktoren sind neben der chronischen Sinusitis, Polypen und Fisteln ebenso der Konsum von Alkohol und Tabak. Als besondere Risikofaktoren sind sowohl das Einatmen von Holzstaub oder von Lösungsmitteln und Färbstoffen der Leder- und Schuhindustrie (Auslöser für Adenokarzinome vom intestinalen Typ) als auch der Kontakt mit Nickel/Nickelverbindungen und Chrom (Auslöser von Plattenepithelkarzinomen) hervor zu heben (7, 15, 16).

Mit 60 - 80% aller Neoplasien ist das Plattenepithelkarzinom die häufigste maligne Tumorentität des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystem. Es befällt meist die Nasenhaupthöhle, die Kieferhöhle und die untere Siebbeinhöhle. Adenokarzinome betreffen häufig die oberen Anteile der Nasennebenhöhle und sind mit 15% die zweithäufigste Entität. Wesentlich seltener sind adenoidzystische Karzinome, Melanome, Sarkome, Ästhesioneuroblastome, undifferenzierte Nasennebenhöhlenkarzinome, Lymphome und Metastasen (häufig: Nierenzellkarzinommetastasen, selten: Metastasen von Tumoren der Lunge oder des Urogenital- und Gastrointestinaltraktes) (7,17-20, 78-81).

Eine konkrete Aussage zur Prognose ist aufgrund der verschiedenen Lokalisationen und Tumorentitäten bisher schwer zu treffen. Im Rahmen der Behandlung sollte ein besonderes Augenmerk auf eine möglichst vollständige Entfernung des Tumors sowie die lokale Tumorkontrolle gelegt werden. Als prognostisch ungünstige Faktoren gelten hohes Alter, ein Plattenepithelkarzinom, Fern- oder Lymphknotenmetastasen bei Diagnosestellung, ein Tumorrezidiv, Tumorgröße $\geq T3$, Tumordinfiltration von Nachbargeweben (besonders Hirn, Fossa pyterygopalatina, Fossa infratemporalis, Proc. Pterygoideus und Sinus cavernosus, Orbita) (7, 22-39,49,76,77).

Tumoren des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems bleiben zwar meist längere Zeit lokal begrenzt, haben jedoch die Eigenschaft, in umliegende Strukturen (Orbita, Schädelbasis, Weichteile) zu infiltrieren. Sie können sowohl hämatogen als auch lymphogen metastasieren. Lymphogene Metastasen können ein- oder beidseitig vorkommen. Fernmetastasen manifestieren sich häufig in Skelett, Hirn und Lunge.

Die lymphogene Metastasierung ist verstärkt von der Lage des Tumors abhängig. Es können retropharyngeale und zervikale, jedoch auch submandibuläre und periparathyreoidale Lymphknoten befallen sein. (7,40,41)

Da sich die Patienten aufgrund der anfangs sehr unspezifischen Symptome meist erst im fortgeschrittenen Stadium vorstellen, ist eine radikale Therapie zur Verbesserung der Prognose oft nicht mehr oder nur noch eingeschränkt möglich, ohne dabei empfindliche und lebenswichtige Strukturen im Kopf-Hals Bereich zusätzlich zu schädigen.

Somit stellt die Behandlung von Tumoren der Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems einen hohen Anspruch an das Therapieteam (3-4). Es erfordert eine enge Kooperation zwischen den involvierten Fachdisziplinen, um einerseits mit der Therapie die Prognose der Patienten zu verbessern und andererseits die wichtigen Funktionen des Kopf-Hals-Bereiches zu erhalten. Zusätzlich sollten die kosmetischen Aspekte bei Interventionen im Gesicht nicht ausser Acht gelassen werden. Durch das infiltrative Wachstumsmuster der Tumore sind mutilierende Eingriffe, wie z. B. die Exenteratio Orbitae, in der Vergangenheit oft unumgänglich gewesen und haben die Patienten in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt. Durch multimodale Therapien, alternative Zugangswege (transnasale bzw. endoskopische Resektion, Midfacial Degloving) und operative plastische Rekonstruktion können radikale Eingriffe zunehmend vermieden oder deren Folgen abgemildert werden.

Für Neoplasien des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystem gibt es bis heute noch keine einheitliche Therapienrichtlinie. Es wird eine Vielzahl von Therapiemodalitäten beschrieben, wie chirurgische Intervention, Radiotherapie sowie die chirurgisch

Intervention mit prä- oder postoperativer Radiotherapie. Die Verfahren werden ebenfalls mit einer systemischen Chemotherapie kombiniert, je nachdem ob ein palliatives oder kuratives Therapieziel besteht. Je nach verwendeter Literatur werden OS von 27-82% angegeben. Zudem betrachten einige Studien nur Neoplasien der Kieferhöhle, andere beschreiben wiederum die des gesamten Nasennebenhöhlensystems oder Tumoren weiterer Teilgebiete und sind somit aufgrund des unterschiedlichen Wachstumsmusters und klinischen Verhaltens schwierig zu vergleichen (22-31). Mehrere Studien haben aber gezeigt, dass multimodale Therapien aus Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie der Monotherapie im Hinblick auf lokale Tumorkontrolle und 5-Jahres Überlebensrate häufig überlegen sind (25,28,31,32,42-44).

Zumeist wird der Herd primär chirurgisch saniert. Bei kleineren Tumoren ($T < 2$) kann die chirurgische Therapie als alleinige Therapie durchgeführt werden. Bei ausgedehnten Tumoren ($T \geq 2$), positivem Nodalstatus und unvollständiger Resektion ($R \geq 1$) sollte eine begleitende Strahlentherapie durchgeführt werden. Bei fortgeschrittenen Tumoren ($T3-4$) kann zusätzlich eine Chemotherapie sinnvoll sein. Eine prophylaktische Neck Dissektion wird bei Tumoren des Nasennebenhöhlensystems nicht vorgeschlagen. Die Strahlentherapie kann sowohl adjuvant als auch neoadjuvant durchgeführt werden. Vor der adjuvanten Radiotherapie wird der Tumor vollständig oder teilweise (Tumordebulking) entfernt. Ist der Tumor primär inoperabel, so kann er neoadjuvant bestrahlt werden. Bei kleineren Nasenhaupthöhlentumoren ($T \leq 2$) und bei palliativer Situation kann die Strahlentherapie auch als alleinige Therapie angewendet werden (7, 23,28,32,45,47,48).

Die Strahlentherapie bietet neben der Chirurgie eine weitere Möglichkeit der lokalen Tumorkontrolle. Hierbei spielt die applizierte Gesamtdosis eine entscheidende Rolle, wobei eine adäquate Dosisapplikation oft durch das angrenzende, gesunde Gewebe erschwert wird. Dennoch hat sich die Radiotherapie in den letzten zwei Jahrzehnten stark weiter entwickelt. Im Gegensatz zur konventionellen Radiotherapie lässt sich bei der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) die Intensität der Strahlendosis dem Bestrahlungsfeld anpassen. Somit können bestimmte Bezirke mit unterschiedlicher Intensität bestrahlt werden (24,32,49,50).

Neben der perkutanen Strahlentherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten die Brachytherapie als alternatives bzw. ergänzendes Therapieverfahren etabliert. Patienten mit Tumoren des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems können von dieser Behandlungsform in besonderem Maße profitieren, da hier eine radioaktive Strahlenquelle direkt bzw. in die Nähe des zu bestrahlenden Gewebes gebracht wird. Dadurch kommt es zu einem steilen Dosisabfall in der Umgebung. Laut Abstandsquadratgesetz wird bei doppeltem Abstand lediglich 25% der Dosis pro Messeinheit erreicht. Somit kann das anliegende Gewebe besser geschont werden, während im Tumorbett hohe Strahlendosen durch den direkten Gewebekontakt erreicht werden.

Die Brachytherapie zeigt deshalb im Vergleich zur perkutanen Radiotherapie weniger Nebenwirkungen (51-53). Die Bestrahlung kann je nach Lage des Fokus an der Körperoberfläche (z.B. bei Hauttumoren), intrakavitär (in natürlichen oder künstlichen Körperhöhlen, z.B. Uterus), intraluminal (z.B. in Gefäßen) oder interstitiell (im Gewebe) durchgeführt werden. Die ICRU 38 (International Commission on Radiation Units and Measurements) unterscheidet je nach Dosisleistung Low-Dose-Rate (LDR

0,4-2Gy/h), - Mid-Dose-Rate (MDR 2-12Gy/h), - High-Dose-Rate (HDR >12Gy/h) voneinander. Ein relativ neues Verfahren ist die Pulsed-dose-rate- Bestrahlung (PDR). Hier wird eine sich schrittweise bewegende Strahlenquelle eingesetzt. Diese Therapie vereint die Vorteile von LDR- und HDR-Brachytherapie (54).

Bei der Behandlung von Hals-Kopf-Tumoren in Deutschland hat sich das HDR-Verfahren bewährt. Im Gegensatz zur LDR sind hier Bestrahlungszeiten im Minutenbereich möglich. Außerdem wird die Gesamtstrahlendosis fraktioniert appliziert, um eine bessere Zellregeneration zwischen den Applikationen zu ermöglichen. Somit kann eine höhere Gesamtdosis erreicht werden, ohne die zytotoxischen Nebenwirkungen einer hohen Einzeldosis zu riskieren. Um die Behandlungszeit zu verkürzen und somit auch rasch wachsende Tumore zu beherrschen, können die einzelnen Fraktionen akzeleriert werden. Die Zeit zwischen den Anwendungen sollte jedoch sechs Stunden nicht unterschreiten. Täglich sind 2-3 einzelne Applikationen möglich (54).

Bei der interstitiellen Brachytherapie im Hals-Kopf-Bereich wird das Afterloadingverfahren eingesetzt, bei dem eine umschlossene Strahlungsquelle computergesteuert über bereits vorher implantierte Hohlschläuche appliziert wird. Somit kann die Strahlenbelastung für das medizinische Personal und den Patienten deutlich reduziert werden (55). Die Applikatoren werden vor Therapiebeginn, nach computergestützter Planung sowie unter radiologischer Kontrolle implantiert, um eine optimale und nebenwirkungsarme Bestrahlung zu gewährleisten. Als Strahlungsquellen werden β - oder γ -Radionuklide wie Cs-137, Co60 und Ir-192 verwendet (54).

Die Möglichkeiten, die Brachytherapie therapeutisch einzusetzen, sind vielfältig. Prinzipiell lassen sich vier Anwendungsgebiete unterscheiden. Die alleinige Brachytherapie mit kurativem Ansatz ist nur unter bestimmten Bedingungen bei kleinen lokal begrenzten Tumoren möglich. Die adjuvante Brachytherapie als Boost zusätzlich zur perkutanen Radiotherapie soll das Risiko eines Rezidivs verringern. Ebenso kann eine alleinige postoperative Brachytherapie die lokale Tumorkontrolle verbessern. Durch eine Brachytherapie als perioperativer neoadjuvanter Boost kann das Tumolvolumen deutlich verkleinert werden, um ein besseres Resektionsergebnis zu erreichen. Auch eine palliative Brachytherapie bei fortgeschrittenem Tumorstadium ohne Heilungsaussichten (24, 53) ist möglich. Ein neues, vielversprechendes Verfahren ist die intraoperative high-dose-rate Brachytherapie, die als Boost zusätzlich zur perkutanen Radiotherapie angewendet werden kann. Sie eignet sich besonders für fortgeschrittene Tumorprozesse (53).

Im Bereich der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen befinden sich besonders viele strahlensensible Strukturen, die im Gegensatz zur Brachytherapie durch die perkutane Radiotherapie kaum geschützt werden können. Die Strukturen der Augenhöhle wie Tränendrüse, Augenlinse, Netzhaut, Ziliarkörper, Sehnerv und Frontalhirn sind bei der Bestrahlung von Tumoren des Nasennebenhöhlensystems besonders häufig betroffen. Zudem sind besonders bei Kindern Knochenwachstumsstörungen zu beobachten. Diese strahlentherapeutischen Nebenwirkungen sind bei der Brachytherapie nur minimal ausgeprägt (7,56-62, 54).

4. Fragestellung

Hat die Verwendung einer Brachytherapie in Kombination mit einer organ- und funktionserhaltenden Chirurgie bei der Behandlung von Tumoren des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems einen Einfluss auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle?

Besteht ein Einfluss von Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, TNM-Stadium, UICC-Stadium, Histologie, Resektionsstatus und ob ein Primärtumor oder Tumorrezidiv behandelt wurde, auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle?

Ist die Brachytherapie auch als Rezidivtherapie geeignet?

Lassen sich durch den Einsatz von einer Brachytherapie therapiebedingte Nebenwirkungen reduzieren?

5. Material und Methoden

5.1. Patientengut

In einer retrospektiven Patientenstudie wurden 120 Patienten betrachtet, die im Zeitraum zwischen 2006 und 2010 aufgrund eines Kopf-Hals Tumors am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein brachytherapiert wurden.

Aus dieser Patientenpopulation wurden 21 Patienten ausgewählt, die aufgrund eines Tumors des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems therapiert wurden. Ziel der kurativen Therapie war es, durch ein multimodales Therapiekonzept das Gesamtüberleben zu verlängern, die Rezidivwahrscheinlichkeit zu senken und die lokoregionäre Tumorkontrolle zu verbessern, bei möglichst erhaltener Funktion und zufriedenstellendem kosmetischen Ergebnis.

5.2. Alters und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 13 männliche (61,91%) und 8 weibliche Patienten (38,09%) therapiert. Das mediane Patientenalter lag zum Zeitpunkt der Brachytherapie bei 65 Jahren, wobei Männer im Median 67 Jahre alt waren, Frauen hingegen 61,5 Jahre. Der jüngste Patient wurde in einem Alter von 27 Jahren therapiert, der älteste war 89 Jahre alt.

5.3. Tumorklassifikation

Die Tumorklassifikation wurde anhand der TNM-Klassifikation vorgenommen. Zudem wurde das UICC-Stadium bestimmt.

5.3.1. TNM-Stadium

Das TNM-Stadium ist eine allgemein gültige Einteilungsmethode für Tumorerkrankungen. Sie beruht auf statistischen Auswertungen und erlaubt

Aussagen zum voraussichtlichen Verlauf der Tumorerkrankungen sowie zur Therapie und zur Prognose. Leider gibt es für bösartige Neubildungen der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen keine allgemeingültige T-Klassifikation. Die im Augenblick gültigen Einteilungen gelten nur für Tumoren der Kiefer- und Siebbeinhöhlen (Tab. 5.1. und 5.2.). Der überwiegende Teil der Patienten (n = 13, 61,91%) wies das T-Stadium T4 auf. Die Tumorstadien T3 (n = 4, 19,05%) und T2 (n = 3, 14,28%) waren in der Patientenpopulation deutlich seltener vertreten. Ein Patient (4,76%) wies das Tumorstadium T1 auf.

Das N-Stadium gibt das Fehlen oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen an. In der Mehrzahl der Fälle (85,71%) wurden keine befallenen Lymphknoten diagnostiziert. Zwei Patienten (9,52%) befanden sich im Stadium N2. Bei einem Patienten konnte der Lymphknotenstatus nicht festgestellt werden. Die N-Stadien N1 und N3 wurden bei keinem Patienten diagnostiziert.

Das M-Stadium gibt das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen an. Bei den meisten Patienten (80,95%) wurden keine Fernmetastasen festgestellt. In zwei Fällen (9,52%) konnte eine Fernmetastasierung nicht ausgeschlossen werden. Bei 2 Patienten (9,52%) wurden Fernmetastasen diagnostiziert. Die N- sowie M-Klassifikation gilt für alle Tumoren im Hals-Kopfbereich (Tab. 5.3. und Tab.5.4.) (82).

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Tumor auf die antrale Schleimhaut begrenzt ohne Arrosion oder Destruktion des Knochens
T2	Tumor mit Arrosion oder Destruktion des Knochens (ausgenommen posteriore Wand) einschließlich Ausdehnung auf harten Gaumen und/oder mittleren Nasengang
T3	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Knochen der dorsalen Wand der Kieferhöhle, Subkutangewebe, Boden oder mediale Wand der Orbita, Fossa pterygopalatina, Sinus ethmoidalis

T4a	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Wangenhaut, Processus pterygoideus, Fossa infratemporalis, Lamina cibrosa, Siebbeinzellen, Stirnhöhle
T4b	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven (ausgenommen des maxillären Ast des N. trigeminus V2), Nasopharynx, Clivus

Tab.5.1. T-Klassifikation für Tumoren der Kieferhöhle (82)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Tumor auf den Unterbezirk der Nasenhöhle oder Siebbeinzelle begrenzt mit oder ohne Arrosion des Knochens
T2	Tumor in Unterbezirken eines Bereichs oder Ausbreitung auf einen Nachbarbereich innerhalb des Nasen-Siebbein-Areals, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T3	Tumor breitet sich in die mediale Orbita, Orbitaboden, Kieferhöhle, harten Gaumen oder Lamina Cribrosa aus
T4a	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Haut von Nase und Wange, minimale Ausbreitung in vordere Schädelgrube, Processus pterygoideus, Keilbeinhöhle oder Siebbeinhöhle
T4b	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven (ausgenommen des maxillären Ast des N. trigeminus V2), Nasopharynx, Clivus

Tab.5.2. T-Klassifikation für Nasenneben,- und Siebbeinhöhilentumoren (82)

Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
pN0	Selektive Neck-Dissektion und histologische Untersuchung von 6 oder mehr Lymphknoten ohne Befund oder radikale oder modifiziert-radikale Neck-Dissektion und histologische Untersuchung von 10 oder mehr Lymphknoten ohne Befund
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3 cm in größter

	Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, > 3 und ≤ 6 cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Tab.5.3. N-Klassifikation f. Hals-Kopf Tumoren (82)

Mx	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tab.5.4. M-Klassifikation f. Hals-Kopf-Tumoren (82)

5.3.2. UICC-Klassifikation

Nach den Vorgaben der Union nationale contre le cancer (UICC) lassen sich mit Hilfe der TNM-Klassifikation Tumorerkrankungen in Stadiengruppen einteilen. Hierbei erfahren die Tumorklassifikationsmerkmale eine Gewichtung (Tab. 5.5.). Insgesamt wies der überwiegende Teil der Patienten (n = 18, 85,71%) bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC-Stadium 3+4) auf. Bei keinem der 21 Patienten lag das UICC-Stadium 1 vor, bei vier Patienten (19,04%) das UICC-Stadium 2, bei zwei Patienten (9,52%) das UICC-Stadium 3 und bei 15 Patienten (71,42%) das UICC-Stadium 4 vor (82).

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium 1	T1	N0	M0
Stadium 2	T2	N0	M0
Stadium 3	T1, T2	N0	M0
	T3	N0, N1	
Stadium IVa	T1, T2, T3	N2	M0

	T4a	N0, N1, N2	
Stadium IVb	T4b Jedes T	Jedes N N3	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Tab.5.5. Einteilung der UICC-Stadien (82)

5.4. Histologie und Grading

5.4.1. Histologie

Anhand des histologischen Befundes konnte der Tumor seinem Ursprungsgewebe zugeordnet werden. Der überwiegende Teil der therapierten Malignome waren Plattenepithelkarzinome (n = 14, 66,67%). Adenoidzystische Karzinome (n = 3, 14,28%), Adenokarzinome (n = 1, 4,76%) adenosquamöse Karzinome (n = 1, 4,76%) und neuroendokrine Karzinome (n = 1, 4,76%). Undifferenzierte Karzinome (n = 1, 4,76%) waren deutlich seltener.

4.4.2. Grading

Das Grading gibt den Differenzierungsgrad G des Tumorgewebes an (Tab.5.6.). Der überwiegende Teil der Patienten (n = 12, 61,90%) wies einen schlecht differenzierten Tumor auf. Mäßig differenzierte Tumoren (n = 1, 4,76%) sowie gut differenzierte Tumoren (n = 7, 33,33%) traten nur vereinzelt auf. Ein Patient wies einen undifferenzierten Tumor auf.

Grading	
Gx	nicht bestimmbar
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Tab.5.6. Einteilung der Differenzierungsgrad G des Tumorgewebes (82)

5.5. Tumorlokalisation

Die Tumorlokalisation gibt den Ausgangsort der Tumorerkrankung an. Bei Nasennebenhöhlentumoren ist es jedoch oft schwierig den Primärlokalisation des Tumors zu bestimmen. Vorwiegend waren die Kieferhöhle (n = 7, 33,33%) und die Nasenhaupthöhle (n = 9, 42,86%) betroffen. Seltener war der Tumor in der Siebbeinhöhle (n = 2, 9,52%), Stirnhöhle (n = 2, 9,52%) und Keilbeinhöhle (n = 1, 4,76%) lokalisiert.

5.6. Therapie

Das multimodale Therapiekonzept beinhaltete in allen Fällen eine brachytherapeutische Versorgung. Diese erfolgte in einem Großteil der Fälle (n = 19, 90,48%) mit zusätzlicher adjuvanter oder neoadjuvanter perkutaner Radiotherapie, mit oder ohne Chemosensibilisierung und chirurgischer Intervention. In 23,80% der Fälle (n = 5) wurde eine chirurgische Versorgung mit einer alleinigen adjuvanten Brachytherapie kombiniert.

5.6.1. Brachytherapie

In 16 Fällen (76,19%) wurde ein Primärtumor brachytherapiert. In 5 Fällen (23,81%) erfolgte die Brachytherapie als Rezidivtherapie. Es wurde eine mediane Strahlendosis von 20,0 Gy über einen medianen Zeitraum von 6 Tagen appliziert. Die Patienten wurden im Median über 6 vorher implantierte Applikatoren bestrahlt.

5.6.2. Chirurgische Versorgung

Ein Grossteil der therapierten Patienten (n = 20, 95,24%) erhielt eine chirurgische Versorgung. Dieses erfolgte in 14 Fällen (66,67%) nach einer neoadjuvanter Strahlentherapie. In der Mehrzahl der Fälle (n = 13, 61,90%) konnte der Tumor R0 reseziert werden. In 6 Fällen (28,57%) kam es zu einer R1 Resektion. In 2 Fällen (9,52%) war der Resektionsstatus unklar.

5.6.3. Perkutane Radiotherapie und Chemotherapie

76,19% (n = 16) der Patienten erhielten eine perkutane Radiotherapie. Diese erfolgte in 25% der Fälle (n =4) als adjuvante Strahlentherapie und in 75% der Fälle (n = 12) als neoadjuvante Strahlentherapie. In fünf Fällen (31,25%) wurde im Rahmen der perkutanen Radiotherapie eine Chemosensibilisierung mit Cisplatin oder mit Cisplatin und Etoposid vorgenommen. Die Patienten wurden mit einer medianen Strahlendosis von 50,4 Gy über einen Zeitraum von 4-8 Wochen therapiert. Es wurde pro Bestrahlung eine Strahlendosis von 1,8-2 Gy verabreicht.

5.6.4. Nachsorge

Zur Sicherung des Therapieerfolgs wurden die Patienten in festgelegten Abständen zur Tumornachsorgeuntersuchung einbestellt. Diese wurden in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Klinik für Strahlentherapie am UKSH sowie von den weiterbehandelnden Ärzten durchgeführt. Die Patienten wurden durch klinische und apparative Untersuchungen auf Lokalrezidive und Metastasen sowie auf mögliche Therapiekomplicationen wie Strahlenschäden untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 20 Monaten (9-64 Monate).

5.7. Datenerhebung

Für die retrospektive Patientenanalyse wurden Daten von insgesamt 21 Patienten mit Tumoren der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen gesammelt. Anhand der Patientenakten wurden u.a. folgende Daten erhoben: Persönliche Daten (Alter, Geschlecht), Datum der Erstdiagnose, Tumorlokalisation, TNM-Stadium, UICC-Stadium, Histologie und Grading, Therapiedaten wie Datum und Art der chirurgischen Therapie, Datum und Dauer der EBRT/Brachytherapie, applizierte Strahlendosis, Vorhandensein von akuten und/oder chronischen Strahlenschäden. Die Strahlenschäden wurden wenn möglich anhand der CTC-Kriterien (Common Criteria of Toxicity Version 2.0.) bestimmt und dokumentiert. Diese Einteilung erlaubt eine Schweregradeinteilung sowie eine Subgruppierung der Strahlenschäden.

Die Follow-Up Daten wurden entweder aus den Patientenakten bestimmt oder durch einen standardisierten Fragebogen, der an die weiterbehandelnden Ärzte gesendet wurde, gewonnen. Der standardisierte Fragebogen beinhaltete u.a. folgende Fragen: Name des Patienten, Geburtsdatum des Patienten, Überleben ja/nein, Todesursache, Todesdatum, Tumorrezidiv ja/nein, Datum der Rezidivdiagnose, Vorhandensein von akuten und/oder chronischen Strahlenschäden (85).

5.8. Datenauswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 19.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Um in einer Ereigniszeitanalyse die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit, krankheitsfreies Überleben sowie die lokoregionäre Kontrollrate in Abhängigkeit von verschiedenen Patientencharakteristika, wie Geschlecht, Alter, T-, N-, M-Stadium, UICC-Stadium, Histologie, Resektionsstatus und ob ein Primärtumor oder ein Tumorrezidiv behandelt wurde, besser miteinander vergleichen zu können, obwohl keine einheitlichen Start und Endpunkte vorliegen, wurde die Methode nach Kaplan-Meier verwendet. Die statistische Signifikanzprüfung erfolgte mit Hilfe des Log Rank Tests. Eine Signifikanz bei einer statistischen Berechnung besteht, wenn der p-Wert $< 0,05$ beträgt (84).

5.9. Zusammenfassung der Patientencharakteristika

	n	%
Geschlecht		
Männer	13	61,90
Frau	8	38,10
Alter		
0-29 Jahre	1	4,76
30-59 Jahre	6	28,57
60-69 Jahre	6	28,57
70-79 Jahre	6	28,57
80-89 Jahre	2	9,52
T-Stadium		
T 1	1	4,76
T2	3	14,28
T3	4	19,05
T4	13	61,91
Tx	0	0
N-Stadium		
N0	18	85,71
N1	0	0
N2	3	14,28

N3	0	0
Nx	0	0
M-Stadium		
M0	17	80,95
M1	2	9,52
Mx	2	9,52
UICC Stadium		
UICC 1	0	0
UICC 2	4	19,04
UICC 3	2	9,52
UICC 4	15	71,42
Histologie		
Plattenepithelkarzinom	14	66,67
Adenokarzinom	1	4,76
adenoidzystisches Karzinom	3	14,28
adenosquamöses Karzinom	1	4,76
Neuroendokrines Karzinom	1	4,76
Undifferenziertes Karzinom	1	4,76
Grading		
G 1	1	4,76
G 2	7	33,33
G 3	13	61,90
G 4	0	0
G x	0	0
Lokalisation		
Sinus Maxillaris	7	33,33
Nasenhaupthöhle	9	42,86
Sinus ethmoidalis	2	9,52
Sinus frontalis	2	9,52
Sinus sphenoidalis	1	4,76
Therapie		
Alleinige BT	0	0
BT+EBRT+CT	1	4,76
Resektion+BT	5	23,80
Resektion+BT+EBRT	10	47,62
Resektion+BT+EBRT+CT	5	23,80
Resektion		
R0	13	61,90
R1	6	28,57
R2	0	0
Rx	2	9,52
Brachytherapie		
Mediane Strahlendosis Dosis	20,0 Gy (10 - 30 Gy)	
Mittlere Behandlungsdauer	6 Tage	
EBRT		
Mediane Strahlendosis	50,4 Gy (30 - 70 Gy)	
Nachsorge		
Mediane Nachbeobachtungszeit	20 Monate (9-64 Monate)	

Tab.5.7. Zusammenfassung der Patientencharakteristika

6. Ergebnisse

6.1. Gesamtüberleben

In einem Zeitraum von 2 bzw. 4 Jahren sind 2 von 21 Patienten verstorben. Der Tod trat 10 bzw. 12 Monate nach Beginn der Brachytherapie ein. Somit liegt das Gesamtüberleben für alle Patienten nach 24 und 48 Monaten bei 90,48%. Folglich war der überwiegende Teil der Patienten nach 2 bzw. 4 Jahren noch am Leben. In Abb.6.1. ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.

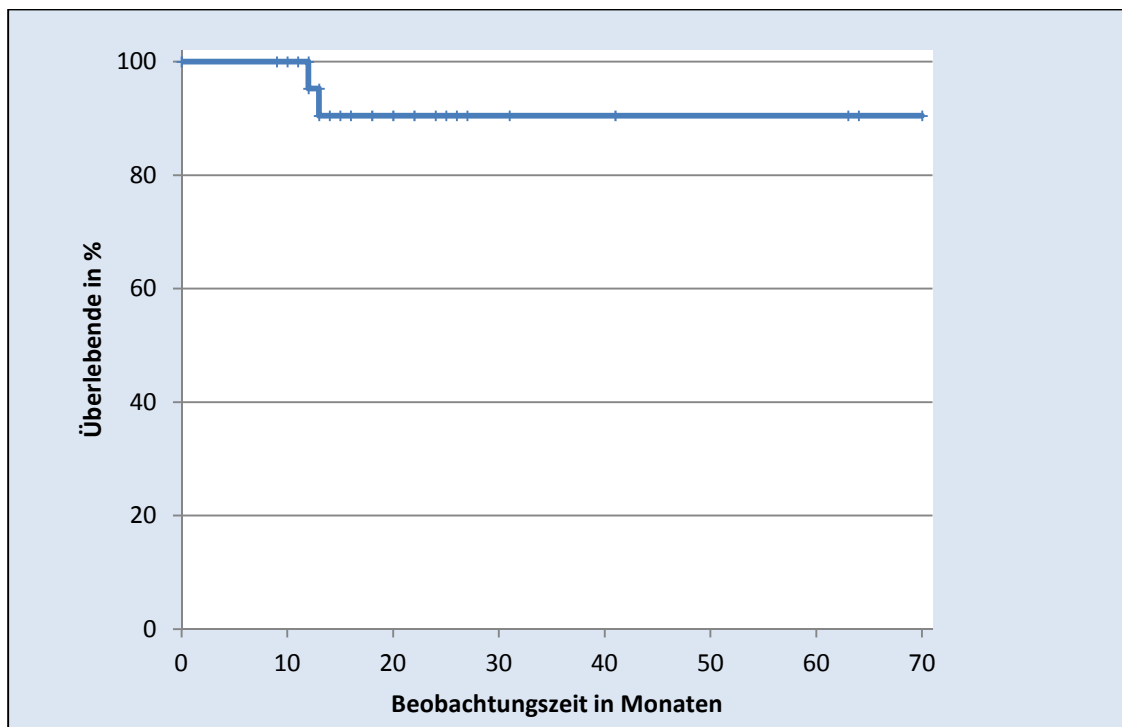


Abb.6.1. Gesamtüberleben

6.1.1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Patientenalters

Patienten, deren Alter unterhalb des Altersmedians lag ($n=13$), wiesen nach 24 und 48 Monaten eine Gesamtüberlebensrate von 84,61% auf. Somit wurden in dieser Patientengruppe alle Todesfälle dokumentiert. Hingegen wiesen Patienten, deren Alter über dem Median lag, eine Gesamtüberlebensrate von 100% nach 2 und 4 Jahren auf. In Abb. 6.2. wurde das altersspezifische Überleben gegen die Zeit aufgetragen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Gesamtüberlebensrate besteht nicht ($p=0,131$).

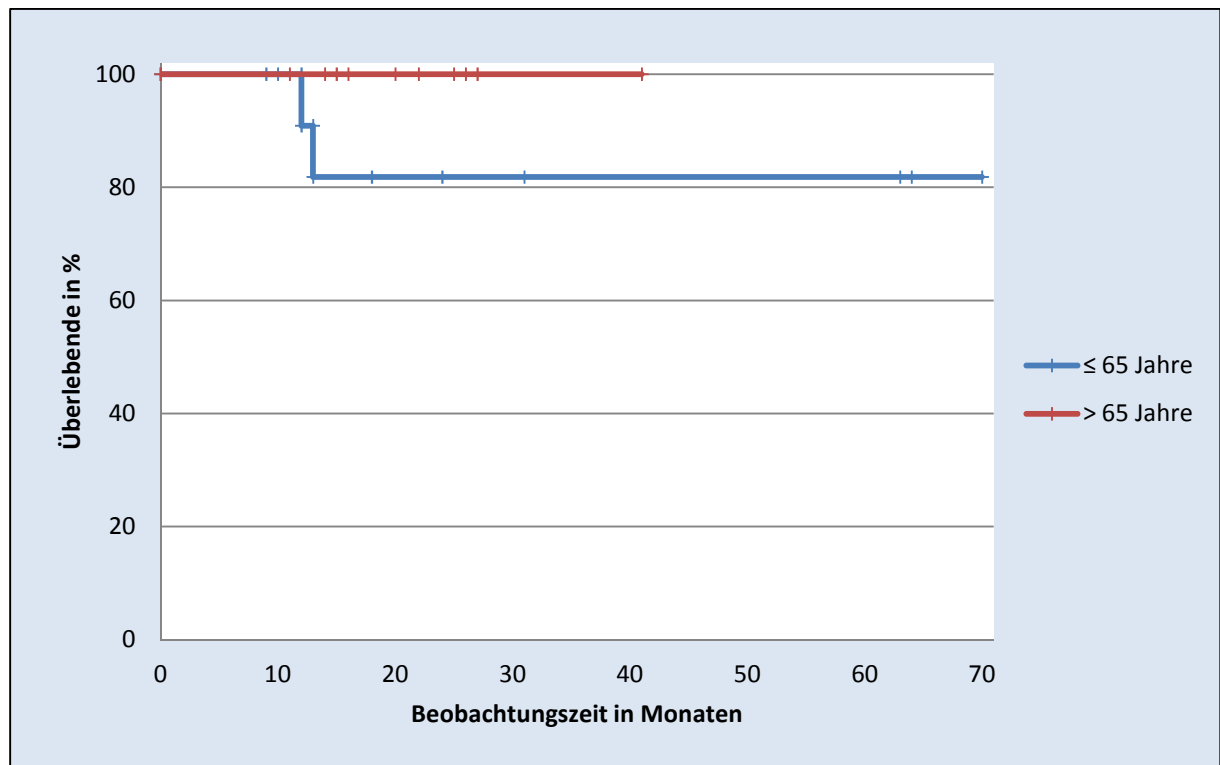


Abb.6.2. altersabhängiges Gesamtüberleben

6.1.2. Geschlechtsspezifisches Gesamtüberleben

Bei den weiblichen Patienten (n=8) zeigte sich sowohl nach 24 Monaten, als auch nach 48 Monaten eine Überlebensrate von 87,5%. Im männlichen Patientenkollektiv (n=13) konnte nach 24 Monaten und nach 48 Monaten ebenfalls eine Überlebensrate von 92,31% beobachtet werden. Eine weibliche Patientin war 10 Monate nach der brachytherapeutischen Versorgung gestorben, ein männlicher Patient nach 12 Monaten. In Abb.6.3. wird das geschlechtsspezifische Überleben gegen die Zeit aufgezeigt.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientengeschlecht und der Gesamtüberlebensrate konnte nicht ermittelt werden ($p=0,803$).

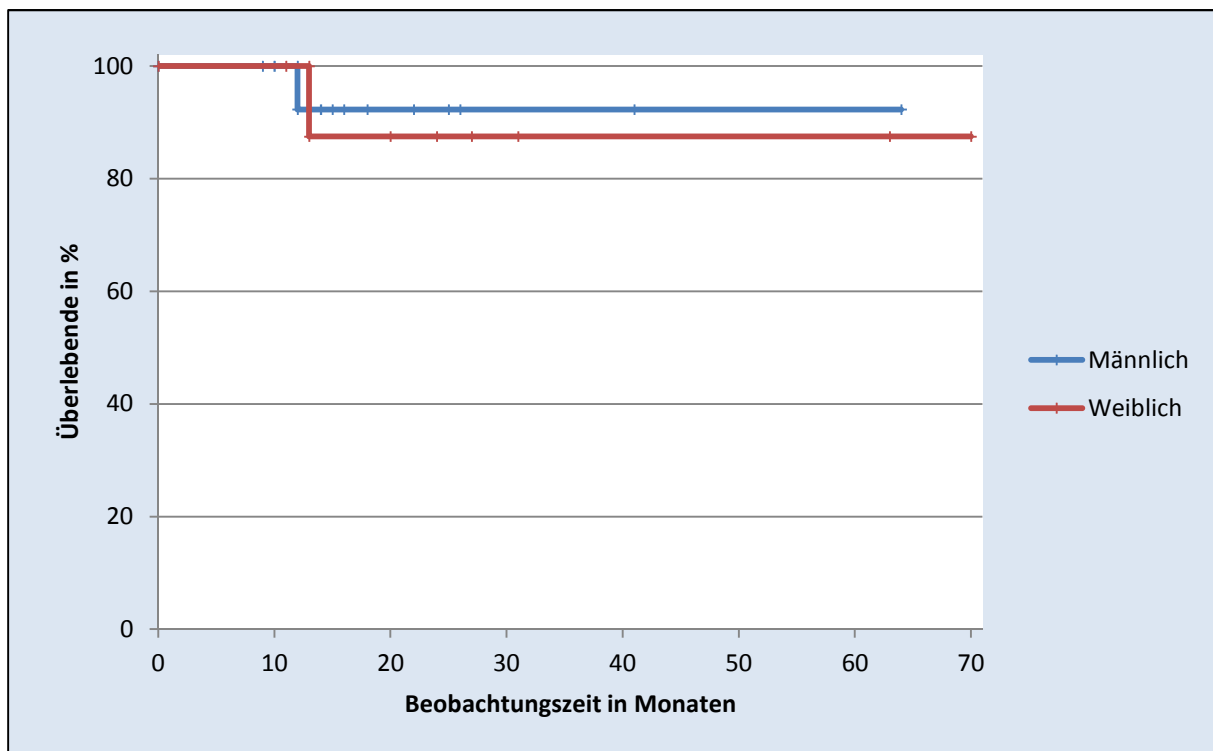


Abb.6.3. geschlechtsabhängiges Gesamtüberleben

6.1.3. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des T – Stadiums

Bei Patienten mit einer Tumorerkrankung im Stadium T3 oder T4 (n = 17) lag die Überlebensrate nach 24 und 48 Monaten bei 88,24%. Bei den Patienten mit Erkrankungen im T1- und T2-Stadium gab es nach 48 Monaten keine Todesfälle. In Abb.6.4. wird das Überleben in Abhängigkeit der Tumorausdehnung gegen die Zeit dargestellt.

Ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,512$) zwischen der Tumorausdehnung und der Gesamtüberlebensrate konnte nicht ermittelt werden.

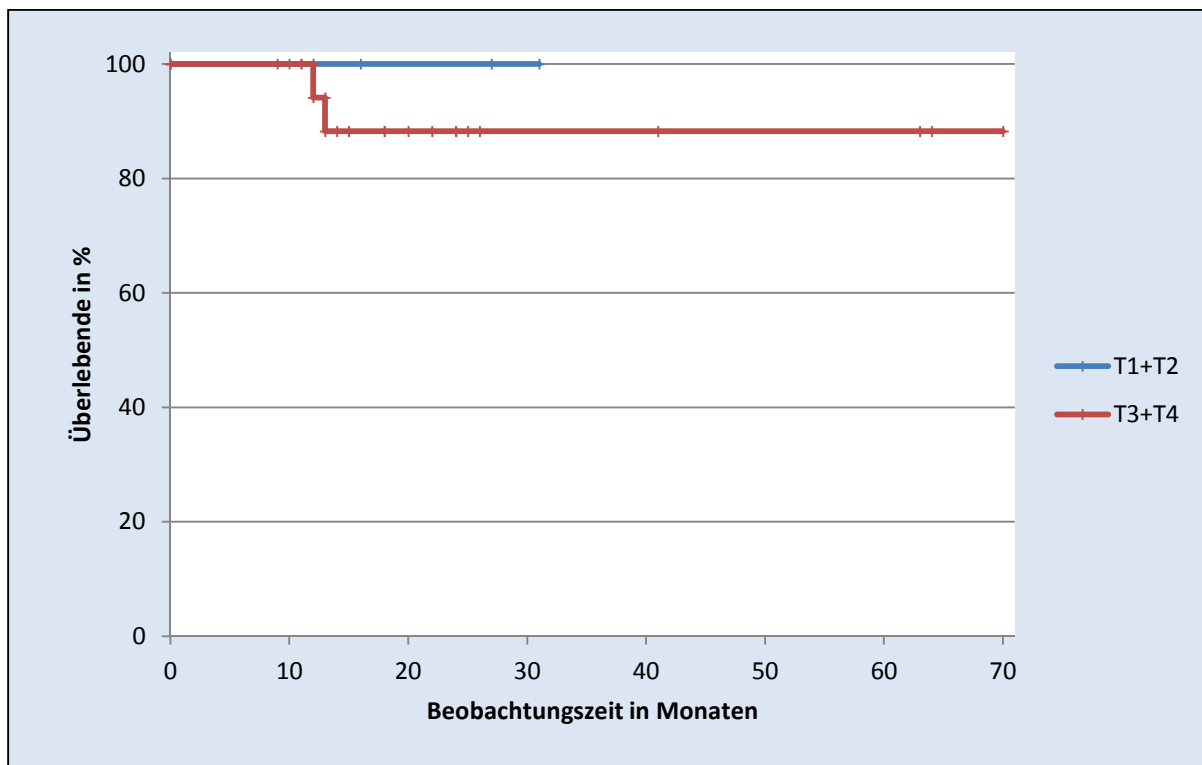


Abb.6.4. Gesamtüberleben nach T-Stadium

6.1.4. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des N – Stadiums

Am geringsten war die Überlebensrate nach 24 und 48 Monaten in der Patientengruppe mit positivem Lymphknotenstatus, (n = 3). Sie beträgt hier 66,66%. Bei Patienten mit N0 Status lag eine Überlebensrate nach 24 und 48 Monaten von 94,44% vor. In Abb.6.5. wird das Überleben in Abhängigkeit des Nodalstatus gegen die Zeit dargestellt.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Nodalstatus und der Gesamtüberlebensrate konnte nicht ermittelt werden (p=0,155).

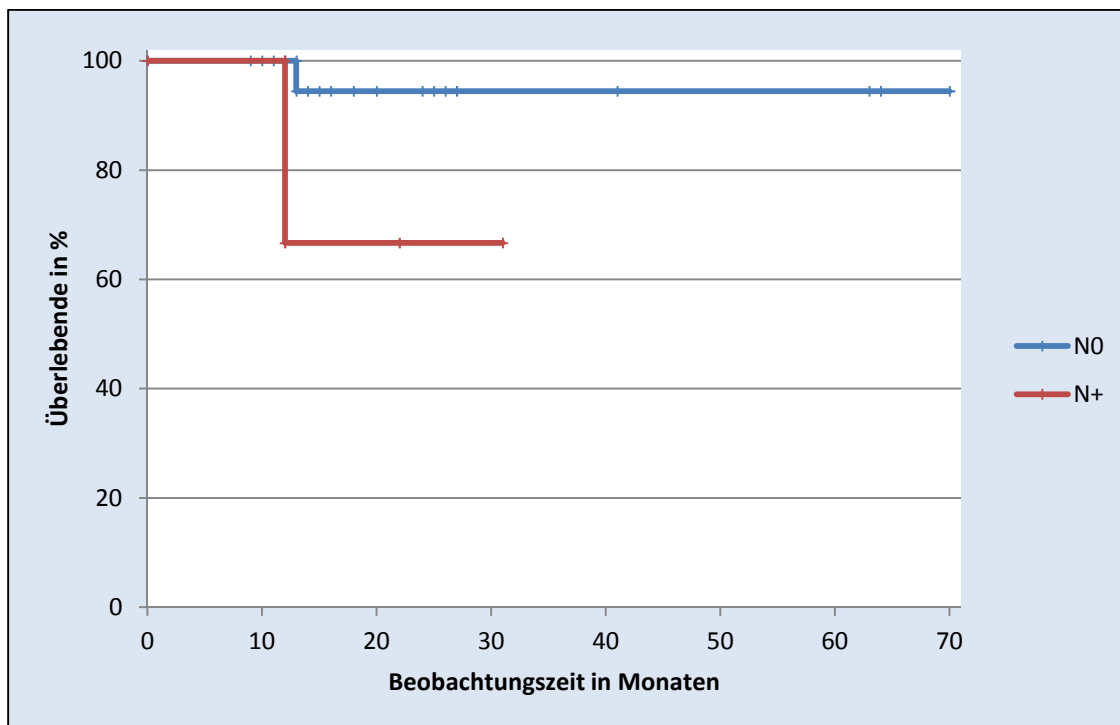


Abb.6.5. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des N-Stadium

6.1.5. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des M – Stadiums

Patienten, bei denen während der Diagnosestellung keine Fernmetastasen beobachtet wurden, wiesen nach 24 und 48 Monaten eine Gesamtüberlebensrate von 94,12% auf. Es wurde in dieser Gruppe ein Todesfall dokumentiert. In der Patientengruppe, bei denen eine Fernmetastasierung nicht ausgeschlossen werden konnte (n=2), wurde ebenfalls ein Todesfall dokumentiert. Die Gesamtüberlebensrate nach 24 und 48 liegt hier bei 50%. Bei Patienten, welche ein M1-Stadium aufwiesen, wurde kein Ereignis beobachtet. In Abb.6.6. ist das Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Fernmetastasen gegen die Zeit aufgetragen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem M-Stadium und der Gesamtüberlebensrate konnte nicht ermittelt werden ($p=0,2389$).

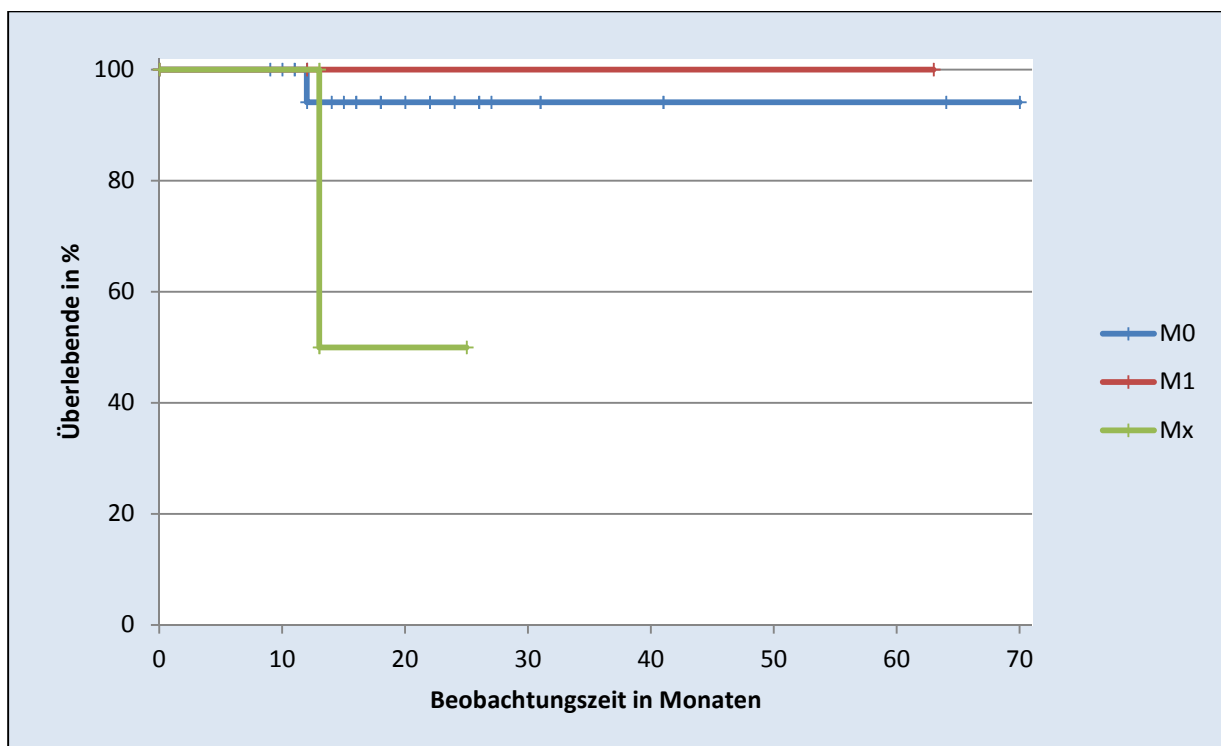


Abb.6.6. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des M-Stadium

6.1.6. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des UICC – Stadiums

Die Gesamtüberlebensrate war bei Patienten im UICC-Stadium 3 oder 4 (n = 17) mit 88,24% nach 24 und 48 Monaten am geringsten. Beide der nach 10 bzw. 12 Monaten verstorbenen Patienten wiesen eine Tumorerkrankung im UICC-Stadium 4 auf. Die Gesamtüberlebensrate der Patienten im UICC-Stadium 1 oder 2 (n = 4) lag nach 24 und 48 Monaten bei 100%. Somit traten alle Todesfälle in einem weit fortgeschrittenen Tumorstadium auf. Die Abb.6.7. stellt das Überleben in Abhängigkeit des UICC-Stadiums gegen die Zeit dar.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen UICC-Stadium und der Gesamtüberlebensrate konnte nicht ermittelt werden ($p=0,512$).

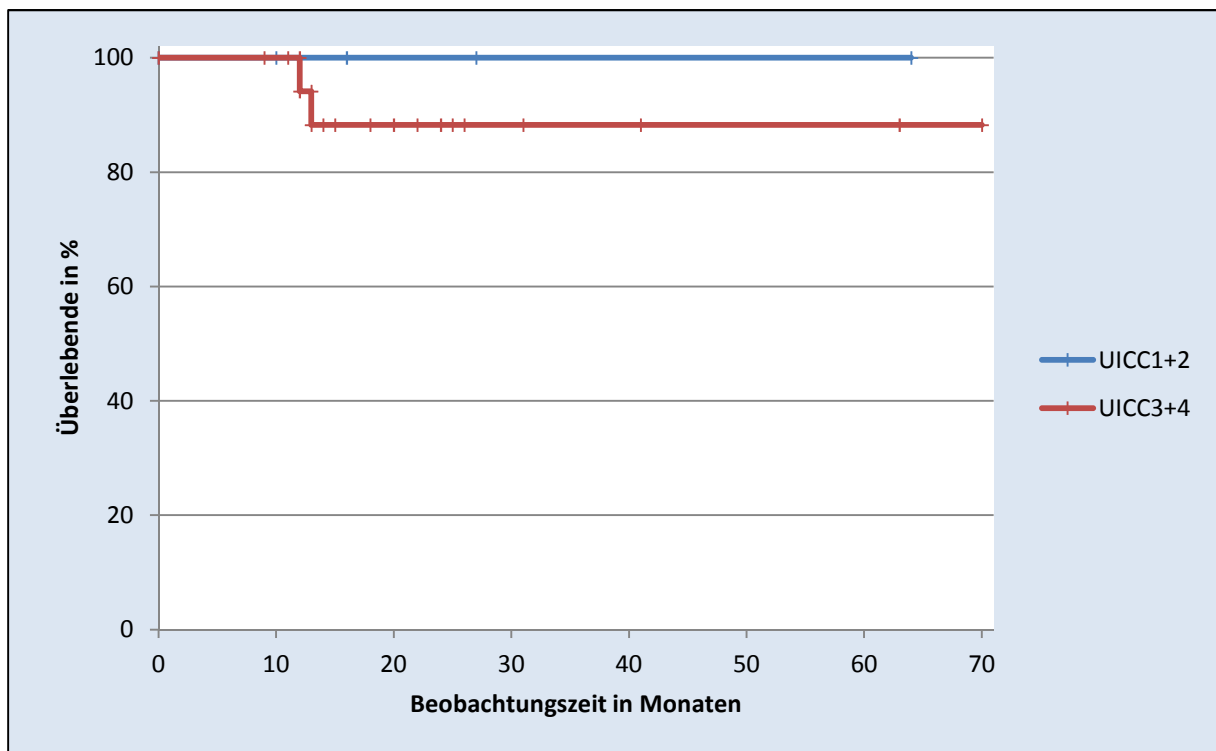


Abb.6.7. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des UICC-Stadium

6.1.7. Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Histologie

Verglichen wurden Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom erkrankt waren (n = 14), mit Patienten, die an einem Adenokarzinom, adenoidzystischen Karzinom, adenosquamösen Karzinom oder an einem undifferenzierten Karzinom (n = 7) erkrankt waren. Die Plattenepithelkarzinom-Gruppe wies nach 24 und 48 Monaten eine Überlebensrate von 85,72% auf. Die Patientenpopulation, welche nicht an einem Plattenepithelkarzinom erkrankt war, wies hingegen eine Überlebensrate von 100% nach 2 und 4 Jahren auf. In Abb.6.8. ist das Überleben in Abhängigkeit der Histologie gegen die Zeit aufgetragen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Histologie und der Gesamtüberlebensrate konnte nicht nachgewiesen werden (p=0,295).

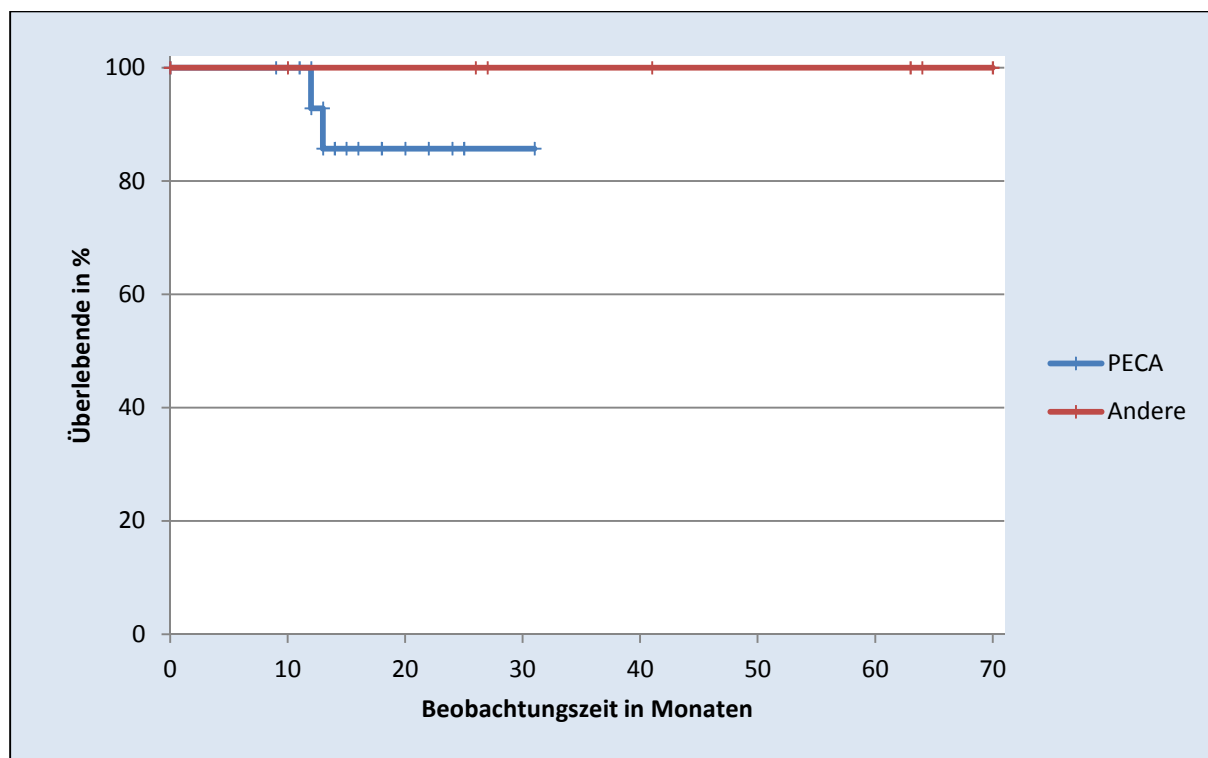


Abb.6.8. Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Histologie

6.1.8. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus

In der Patientengruppe, deren Tumor vollständig reseziert wurde (n=13), verstarben 2 Patienten während der Beobachtungszeit. Es wurden Überlebensraten von 84,61% nach 24 und 48 Monaten dokumentiert. Somit wiesen alle verstorbenen Patienten einen R0-Status auf. In der Rx- und R1 Gruppe wurden keine Ereignisse dokumentiert. Die Abb.6.9. zeigt das Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus gegen die Zeit.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und der Gesamtüberlebensrate konnte nicht ermittelt werden (p=0,539).

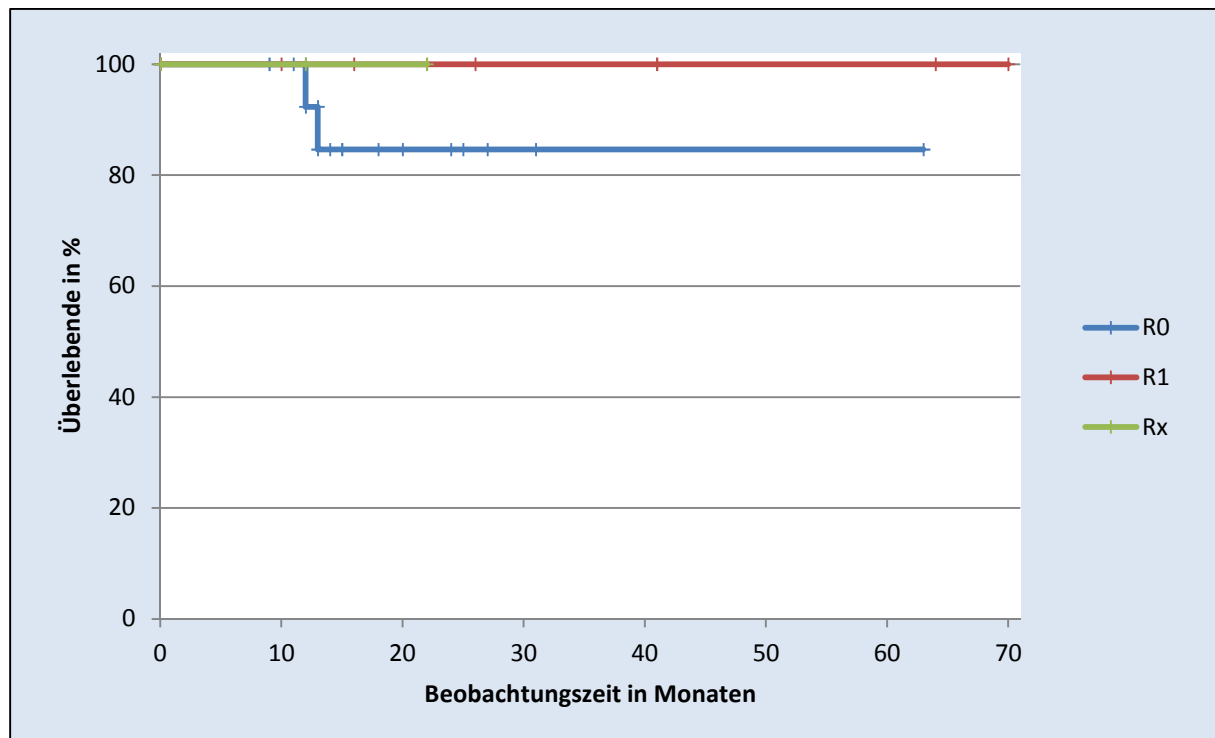


Abb.6.9. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus

6.1.9. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des behandelten Tumors

Patienten, die aufgrund einer neu aufgetretenen Tumorerkrankung brachytherapiert wurden ($n = 16$), wiesen eine Überlebensrate nach 24 und 48 Monaten von 93,75% auf. Die Gruppe, in welcher die Patienten aufgrund eines Tumorrezidivs behandelt wurden ($n = 5$), wies hingegen eine Überlebensrate von 80% nach 24 und 48 Monaten auf. In Abb.6.10. ist das Überleben in Abhängigkeit, ob eine Primär- oder Rezidivtherapie stattgefunden hat, gegen die Zeit aufgetragen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Therapievarianten und der Gesamtüberlebensrate konnte nicht ermittelt werden ($p=0,301$).

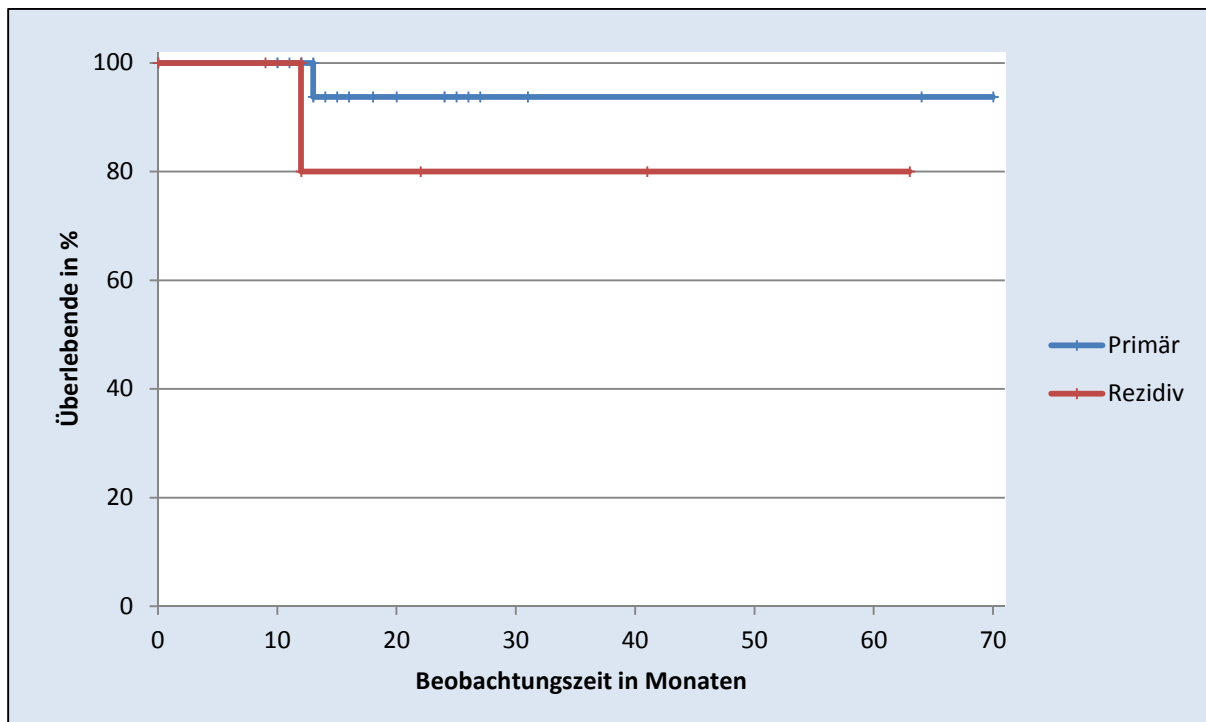


Abb.6.10. Gesamtüberleben in Abhängigkeit des behandelten Tumors

6.2. Rezidivfreies Überleben

In dem Patientenkollektiv von 21 Patienten traten 2 Lokalrezidive und eine Lymphknotenmetastase auf. Die Lokalrezidive traten 9 und 10 Monate nach der brachytherapeutischen Versorgung auf. Beide Patienten verstarben tumorbedingt 10 und 12 Monate nach erfolgter Brachytherapie. Bei einem Patienten wurde 25 Monate nach Brachytherapie ein Lymphknotenrezidiv diagnostiziert. Damit liegt die Rezidivrate nach 24 Monaten bei 9,52%, nach 48 Monaten bei 14,29%.

6.2.1. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Patientenalters

In der Patientengruppe, deren Alter unter dem Altersmedian lag, wurde ein rezidivfreies Überleben nach 24 und 48 Monaten von 84,61% dokumentiert. In dieser Patientengruppe wurden zwei Rezidive dokumentiert. Bei den Patienten, deren Alter über dem Median lag, wurde ein Rezidiv beobachtet (DFS nach 24 Monaten 100% und nach 48 Monaten 87,5%).

6.2.2. Geschlechtsspezifisches, rezidivfreies Überleben

Eine weibliche Patientin erlitt während der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Somit konnte bei den weiblichen Patienten (n= 8) ein rezidivfreies Überleben nach 2 und 4 Jahren von 87,5% ermittelt werden. Bei den Männern (n = 13) wurden insgesamt 2 Rezidive registriert. Das rezidivfreie Überleben nach 24 Monaten beträgt 92,31% und nach 48 Monaten 84,62%.

6.2.3. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Tumorgroße (T)

In der größten Patientengruppe mit dem Tumorstadium T3 oder T4 (n = 17) traten 2 Rezidive auf. Damit lebten 88,23% der Patienten nach 24 Monaten und 82,35% nach 48 Monaten rezidivfrei.

Bei Patienten, die sich bei Diagnosestellung im T1- (n =1) und T2-Stadium (n =3) befanden, wurden keine Rezidive registriert. Das rezidivfreie Überleben für diese Gruppen liegt bei 100%.

6.2.4. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls

Die größte Anzahl an Tumorrezidiven (n=2) wurde in der Gruppe der Patienten beobachtet, die bei Diagnosestellung keine befallenen Lymphknoten aufgewiesen (n=18) haben. Nach 24 Monaten waren 94,44% der Patienten rezidivfrei, nach 48 Monaten noch 88,89%. In der Patientengruppe mit positivem Lymphknotenstatus (n = 3) wurde ein Rezidiv registriert. Rezidivfrei waren nach 24 und 48 Monaten 66,66% der Patienten.

6.2.5. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des M-Stadiums

Die meisten Rezidive traten in der Patientengruppe auf, bei denen eine Fernmetastasierung nicht ausgeschlossen werden konnte. Hier beträgt das DFS nach 24 Monaten 50% und nach 48 Monaten 0%. In der M0-Gruppe wurde eine DFS nach 24 und 48 Monaten von 94,12% beobachtet. In der Patientengruppe mit einer nachgewiesenen Fernmetastasierung (n=2) traten keine Rezidive auf.

6.2.6. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des UICC-Stadiums

Alle Patienten, die ein Rezidiv erlitten, befanden sich bei Diagnosestellung im UICC-Stadium 4. Somit beträgt die Rate für ein rezidivfreies Überleben für Patienten im UICC-Stadium 3 oder 4 (n = 17) nach 24 Monaten 88,23% und nach 48 Monaten 82,35%. Bei Patienten mit UICC-Stadien 1 oder 2 (n = 4) wurden keine Rezidive beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben beträgt hier 100%. Somit traten die Rezidive überwiegend bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium auf.

6.2.7. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Histologie

Die größte Gruppe macht hier die mit den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom aus (n = 14). Alle drei Patienten, die ein Tumorrezidiv erlitten, gehörten dieser Gruppe an. Der Anteil der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, die nach 24 Monaten rezidivfrei waren, liegt bei 85,71% und nach 48 Monaten bei 78,71%. Bei Patienten mit einem Adenokarzinom, einem adenoidzystischen Karzinom, einem adenosquamösen Karzinom oder einem undifferenzierten Karzinom (n = 7) wurden keine Rezidive beobachtet. Das rezidivfreie Überleben liegt hier nach 24 und 48 Monaten bei 100%.

6.2.8. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus

Alle Rezidive traten in der Gruppe der Patienten auf, deren Tumor vollständig reseziert wurde. Wir dokumentierten eine DFS von 84,61% und 76,92% nach 24 sowie nach 48 Monaten. In der Gruppe mit Rx bzw. R1 Resektionsstatus wurden keine Rezidive am Ende der Beobachtungszeit dokumentiert.

6.2.9. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Primärtumors

Patienten, bei denen ein neu aufgetretener Tumor brachytherapiert wurde (n = 16), waren nach 24 Monaten zu 93,75% rezidivfrei nach 48 Monaten zu 87,5%. Von den Patienten die aufgrund eines Tumorrezidivs brachytherapiert wurden, wurde bei einem Patienten ein erneutes Rezidiv diagnostiziert. Die rezidivfreie Überlebenschance beträgt für diese Patientengruppe nach 24 und 48 Monaten 80%.

6.3. Lokoregionäre Tumorkontrolle

In dem Patientenkollektiv von 21 Patienten traten 2 Lokalrezidive und eine Lymphknotenmetastase auf. Die Lokalrezidive traten 9 und 10 Monaten nach der brachytherapeutischen Versorgung auf. Beide Patienten verstarben tumorbedingt 10 und 12 Monaten nach erfolgter Brachytherapie. Bei einem Patienten wurde 25

Monate nach Brachytherapie ein Lymphknotenrezidiv diagnostiziert. Damit liegt die lokoregionäre Tumorkontrolle nach 24 Monaten bei 90,48%, nach 48 Monaten bei 85,71%.

6.3.1. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des Patientenalters

Für Patienten, deren Alter unter dem Altersmedian lag, wurde eine lokoregionäre Tumorkontrolle von 92,31% und 84,61% nach 24 sowie nach 48 Monaten dokumentiert. Bei den Patienten, deren Alter über dem Median lag, wurde eine LRC von 87,5% nach 2 und 4 Jahren beobachtet.

6.3.2. Geschlechtsspezifische lokoregionäre Tumorkontrolle

Bei den weiblichen Patienten (n=8) wurde ein Tumorrezidiv beobachtet, damit liegt die lokoregionäre Tumorkontrolle nach 2 und 4 Jahren bei 87,5%. Hingegen wurden bei den Männern (n = 13) insgesamt 2 Rezidive registriert. Die lokoregionäre Tumorkontrolle beträgt hier 24 Monate nach Brachytherapie 92,31% und nach 48 Monaten 84,62%.

6.3.3. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit der Tumorgröße (T)

Alle Rezidive traten in der Patientengruppe mit dem Tumorstadium T3 oder T4 (n = 17) auf. In dieser Gruppe wurde eine lokoregionäre Tumorkontrolle von 88,23% nach 24 Monaten und 82,35% nach 48 Monaten beobachtet. Bei Patienten, die sich bei Diagnosestellung im T1- (n =1) und T2- (n =3) befanden, war die lokoregionäre Tumorkontrolle nach 24 und 48 Monaten 100%.

6.3.4. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls

Bei den Patienten ohne Lymphknotenbefall (n=18) wurden 2 Tumorrezidive registriert. Somit liegt hier eine lokoregionäre Tumorkontrolle von 94,44% nach 24 Monaten und 88,88% nach 48 Monaten vor. In der Patientengruppe, welche einen

positiven Lymphknotenstatus aufgewiesen hat (n = 3), wurde ein Rezidiv registriert. Die lokoregionäre Tumorkontrolle lag hier nach 24 und 48 Monaten bei 66,66%.

6.3.5. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des M-Stadiums

Bei den Patienten ohne Fernmetastasen konnte eine lokoregionäre Tumorkontrolle von 94,12% nach 24 und 48 Monaten beobachtet werden. Bei den Patienten, bei denen eine Fernmetastasierung nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde eine LRC von 50% bzw. 0% nach 24 und 48 Monaten beobachtet. Somit erlitten alle Patienten dieser Gruppe ein Rezidiv. Bei Patienten mit nachgewiesenen Fernmetastasen wurden keine Ereignisse im Verlauf dokumentiert.

6.3.6. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des UICC-Stadiums

Bei den Patienten die sich im UICC-Stadium 3 oder 4 befanden, traten alle Rezidive auf (n=3). Somit beträgt die lokoregionäre Tumorkontrolle für Patienten im UICC-Stadium 3+4 (n = 17) nach 24 Monaten 88,23% sowie nach 48 Monaten 82,35%. Bei Patienten, welche sich bei Diagnosestellung im UICC-Stadien 1 oder 2 (n = 4) wurden keine Rezidive beobachtet. Die lokoregionäre Tumorkontrolle beträgt hier 100%.

6.3.7. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit der Histologie

Verglichen wurden Patienten, bei denen ein Plattenepithelkarzinom festgestellt wurde, mit Patienten die an einem Adenokarzinom, adenoidzystischen Karzinom, adenosquamösen Karzinom oder undifferenzierten Karzinom litten. In der Gruppe der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom (n=14) wurde eine lokoregionäre Kontrollrate von 85,71% nach 24 Monaten und 78,71% nach 48 Monaten registriert. Das Patientenkollektiv das keinen Plattenepitheltumor (n=7) aufwies, wies eine lokoregionäre Kontrollrate von 100% nach 1 und 2 Jahren auf. Hier wurden keine Rezidive beobachtet.

6.3.8. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des Resektionsstatus

Nach 24 und 48 Monaten dokumentierten wir bei den Patienten mit R0 Resektionsstatus eine LRC von 84,61% und 76,92%. Damit traten alle Rezidive in der Gruppe der Patienten auf, deren Tumor vollständig reseziert wurde. In der Rx bzw. R1 Patientengruppe war die LRC nach 24 und 48 Monaten 100%.

6.3.9. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des Primärtumors

Das Patientenkollektiv, bei dem ein Ersttumor brachytherapiert wurde (n = 16), war nach 24 Monaten zu 93,75% sowie nach 48 Monaten zu 87,5% rezidivfrei. Bei Patienten, die wegen eines Rezidives brachytherapeutisch versorgt wurden, konnte ein erneutes Rezidiv beobachtet werden. Die lokoregionäre Tumorkontrollrate beträgt bei diesen Patienten nach 1 und 2 Jahren 80%.

6.3.10. Zusammenfassung

	OS (in % nach 24/48 Monaten)	DFS (in % nach 24/48 Monaten)	LRC (in % nach 24/48 Monaten)
Alle Patienten	90,48/90,48	90,48/85,71	90,48/85,71
Alter			
≤65	84,61/84,61	84,61/84,61	84,61/84,61
+66	100,0/100,0	100,0/87,50	100,0/87,50
Geschlecht			
männlich	92,31/92,31	92,31/84,62	92,31/84,62
weiblich	87,50/87,50	87,50/87,50	87,50/87,50
Tumorstadium			
T1+T2	100,0/100,0	100,0/100,0	100,0/100,0
T3+T4	88,24/88,24	88,23/82,35	88,23/82,35
N-Stadium			
N0	94,44/94,44	94,44/88,88	94,44/88,88
N+	66,66/66,66	66,66/66,66	66,66/66,66
M-Stadium			
M0	94,12/94,12	94,12/94,12	94,12/94,12
M1	100,0/100,0	100,0/100,0	100,0/100,0
Mx	50,00/50,00	50,00/0	50,00/0
UICC-Stadium			
UICC 1+2	100,0/100,0	100,0/100,0	100,0/100,0
UICC 3+4	88,24/88,24	88,23/82,35	88,23/82,35
Histologie			
PECA	85,72/85,72	85,71/78,71	85,71/78,71
Andere	100,0/100,0	100,0/100,0	100,0/100,0
Resektionsstatus			
R0	84,62/84,62	84,62/76,92	84,62/76,92
R1	100,0/100,0	100,0/100,0	100,0/100,0
Rx	100,0/100,0	100,0/100,0	100,0/100,0
therapierter Tumor			
Primärtumor	93,75/93,75	93,75/87,50	93,75/87,50
Rezidiv	80,00/80,00	80,00/80,00	80,00/80,00

Tab.6.1. Zusammenfassung der Therapieergebnisse

6.4. Therapienebenwirkungen

Bei den durch eine Strahlentherapie verursachten Nebenwirkungen kann zwischen akuten und chronischen Schäden unterschieden werden. Akute Strahlenschäden treten definitionsgemäß bis 90 Tage nach Behandlung auf. Ab dem 91. Tag spricht man von chronischen Strahlenschäden. Um die Einteilung der therapiebedingten Nebenwirkungen zu erleichtern und zu standardisieren, wurden vom National Health Institut Kriterien zur Beurteilung von Strahlenschäden vorgegeben, die sog. Common Toxicity Criteria (CTC) (85). Anhand dieser Kriterien wurde die Dokumentation und Auswertung der Strahlenschäden vorgenommen.

6.4.1. Akute Strahlenreaktionen

Ein Großteil der Patienten (n = 20, 95,24%) wies nach erfolgter Strahlentherapie akute Therapienebenwirkungen nach (Tab.6.2.). Insgesamt wurden 72 akute Strahlenreaktionen registriert. Meist kam es zu Rötungen der bestrahlten Haut (n=12, 16,67%), zu Mukosiden (n=14, 19,44%), zu Schmerzen im Therapieareal (n=10, 13,89%) und zu lokal begrenzten Lymphödemen (n=10, 13,89%). Weniger häufig waren Schleimhautblutungen (n=2, 2,78%) und Schleimhautulzerationen (n=2, 2,78%), Xerostomie (n=3, 4,17%) und Dysphagie (n=2, 2,78%), lokale Infektionen (n=2, 2,78%), Übelkeit und Erbrechen (n=4, 5,56%) sowie Gewichtsverlust (n=3, 4,17%). Wenn die Bestrahlung in der Nähe des Auges erfolgte, kam es gehäuft zu Rötungen der Konjunktiven (n=3, 4,17%), Epiphora (n=2, 2,78%), zu verschwommenen Sehen (n=2, 2,78%) und Doppelbildern (n=1, 1,39%).

6.4.2. Chronische Strahlenreaktionen

Chronische Strahlenschäden waren in dem von uns beobachteten Patientenkollektiv seltener, insgesamt wurden 23 strahlentherapiebedingte Nebenwirkungen bei 14 Patienten (66,67%) registriert (Tab.6.2.). Hier kam es in 4 Fällen (17,39%) zu einer Fibrose der Haut, in 5 Fällen (21,74%) zu einer anhaltenden Xerostomie, in 3 Fällen (13,04%) zu einem anhaltenden Lymphödem, in 2 Fällen (8,70%) zu einem anhaltenden Geschmacksverlust. Des Weiteren kam es in 2 Fällen (8,70%) zu einer anhaltenden Reduktion des Sehvermögens, in 3 Fällen zu einem trockenen Auge, in 2 Fällen (8,70%) zu einer Retinopathie. Eine Patientin beklagte eine Retraktion des Unterlides (n=1, 4,35%) und dadurch über eine Einschränkung des Lidschlusses

(n=1, 4,35%). Sowohl die akuten als auch die chronischen strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen wiesen ein niedriges CTC-Stadium (Grad 1-2) auf. Lediglich in einem Fall wurde eine stationäre Behandlung vorgenommen. Eine Patientin, die aufgrund eines Kieferhöhlenkarzinoms behandelt wurde, klagte über eine ausgeprägte Dysphagie durch ein Larynxödem. Die Patientin wurde hospitalisiert, nach symptomatischer Behandlung konnte die Therapie rasch fortgesetzt werden.

Strahlenreaktionen	N(%)
Akute Strahlenreaktionen	72(100)
Mukositis	14(19,44)
Hautrötung	12(16,76)
Schmerzen	10(13,89)
Lymphödem	10(13,89)
Übelkeit und Erbrechen	4(5,56)
Gewichtsverlust	3(4,17)
Rötung der Konjunktiven	3(4,17)
Xerostomie	3(4,17)
Schleimhautblutungen	2(2,78)
Schleimhautulzerationen	2(2,78)
Dysphagie	2(2,78)
Lokale Infektion	2(2,78)
Epiphora	2(2,78)
Verschwommenes Sehen	2(2,78)
Sehen von Doppelbildern	1(1,39)
Chronische Strahlenreaktionen	23(100)
Xerostomie	5(21,74)
Fibrose der Haut	4(17,39)
Lymphödem	3(13,04)
Trockenes Auge	3(13,04)
Geschmacksverlust	2(8,70)
Visusminderung	2(8,70)
Retinopathie	2(8,70)
Retraktion des Unterliedes	1(4,35)

Einschränkung des Liedschlusses	1(4,35)
---------------------------------	---------

Tab.6.2. Zusammenfassung der akuten und chronischen Strahlenreaktionen

6.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Abschließend dokumentierten wir ein Gesamtüberleben (OS), ein krankheitsfreies Überleben (DFS) und eine lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC) nach 24 Monaten von 90,48% und eine OS, DFS und LRC nach 48 Monaten von 90,48%, 85,71% und 85,71%. Innerhalb der Beobachtungszeit verstarben 2 von 21 Patienten nach erfolgter Brachytherapie. Insgesamt erlitten 3 Patienten ein Tumorrezidiv. Bei 2 Patienten wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert, an dem beide Personen im Verlauf verstarben. Ein Patient erlitt während der Beobachtungszeit eine Lymphknotenmetastase im Halsbereich. Er lebte am Ende der Beobachtungszeit. Für das Patientenalter, das Geschlecht, das TNM-Stadium, den Resektionsstatus, die Histologie und ob ein Primärtumor oder ein Rezidiv behandelt worden sind, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang in Hinblick auf die OS ermittelt werden. Aufgrund der minimalen Änderungen zwischen OS, DFS und LRC befinden sich die einzelnen Kaplan-Meier Kurven der Unterpunkte krankheitsfreies Überleben (DFS) und lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC) im Anhang dieser Promotionsarbeit.

Insgesamt wurden in 95,24% der Fälle akute und in 66,67% der Fälle chronische Strahlenschäden dokumentiert. Alle Strahlenschäden wiesen das CTC-Stadium (85) Grad I oder Grad II auf und waren somit leichtgradig ausgeprägt.

7. Diskussion

Um die Vergleichbarkeit unserer Therapieergebnisse mit aktuellen Studien und der Literatur beurteilen zu können, werden im Folgenden die Eigenschaften unserer Patientenpopulation mit den Angaben von vergleichbaren Studien und denen in der Literatur verglichen.

Alter und Geschlechtsverteilung

In der Literatur werden sinonasale Neolastien als Erkrankungen beschrieben, die jenseits des 50 Lebensjahres auftreten. Sie betreffen etwa zu 2/3 männliche und zu 1/3 weibliche Patienten (7,78-81). Das mediane Patientenalter bei Beginn der Brachytherapie unserer Studie beträgt im Median 65 Jahre. In der Geschlechtsverteilung überwiegen die männlichen Patienten mit 61,91 % den weiblichen Patienten mit 38,09%. Das mediane Alter der 11 Vergleichsstudien beträgt 64 Jahre. Im Median wurden 68,6% männliche Patienten und 31,4% weibliche Patienten behandelt (Tab.7.1.). Damit ist unser Patientenkollektiv in den Punkten Alters- und Geschlechtsverteilung konsistent zu den vergleichbaren Studien bzw. zur Literatur.

Studie	medianes Alter in Jahren	Geschlechterverteilung m/w in %
aktuelle Studie	65	61,9/38,1
Pommier et al (22)	67	65/35
Jansen et al (23)	64,5	68,5/31,5
Waldron et al (24)	64	70/30
Blanco et al (25)	64	67,9/32,1
Padovani et al (26)	67	67/24
Jiang et al (27)	57	70,6/29,4
Hoppe et al (28)	54	62/38
Chen et al (29)	61	60/40
Dirix et al (30)	65	80/20
Dirix et al (31)	58	84,3/15,7
Allen et al (32)	58,5	62/38

Tab.7.1. Übersicht Alters- und Geschlechtsverteilung

Tumorlokalisation

Die überwiegende Anzahl unserer Patienten wiesen einen Tumor auf, dessen Ursprungsort die der Kieferhöhle oder die Nasenhaupthöhle ist. Dieses entspricht der Literatur (1-4,11-14). Die vergleichbaren Studien präsentieren sich sehr inhomogen. Janssen et al (23), Blanco et al (25) und Padovani et al (26) betrachteten lediglich Patienten mit Nasennebenhöhlentumoren. Jiang et al (27) berichtete ausschließlich über Patienten mit ethmoidalen Neoplasien. Daneben befasste sich Waldron et al (24) nur mit Neoplasien, welche in der Kieferhöhle lokalisiert waren. Allen et al (32) untersuchten ausschließlich Patienten mit nasalen und septalen Tumoren. Somit ist unsere Studie, bezogen auf die Tumorlokalisation, nur eingeschränkt vergleichbar. Zudem könnten die Angaben ungenau sein, da bei weit fortgeschrittenen Tumoren der Ursprungsort häufig nicht exakt ermittelt werden kann.

Tumorhistologie

Plattenepithelkarzinome sind weltweit die am häufigsten vorkommenden Tumorhistologie. Bei den sinonasalen Neoplasien machen Plattenepithelkarzinome laut Literatur einen Anteil von 60 - 80% aus (17-20,78-81). Der mediane Anteil der Plattenepithelkarzinome in unseren 11 Vergleichsstudien beträgt 55% (8 - 86,4%) (Tab.7.2.). Jedoch gibt es große Unterschiede zwischen den einzelnen Studien. In unserem Patientenkollektiv machten die Plattenepithelkarzinome 66,7% aus. Dies kann einerseits an der allgemein geringen Probandenanzahl liegen. Zum Anderen berichtete z.B. Dirix et al (31) über die Häufung von Adenokarzinomen bei seinen Patienten, die in 58,3% der Fälle in der Holzindustrie beschäftigt waren, und damit eine 896-fach erhöhtes Risiko hatten ein Adenokarzinom zu erleiden. Im Gegensatz dazu ist das Risiko, durch Holzstaubexposition ein Plattenepithelkarzinom zu erleiden, lediglich 20-fach erhöht(1, 8). Damit sind unsere Patienten hinsichtlich der Tumorhistologie konsistent zu Literatur und vergleichbaren Studien.

Name	PECA	Andere
aktuelle Studie	66,7%	33,3
Pommier et al (22)	37,5	62,5
Jansen et al (23)	55	45
Waldron et al (24)	86,4	13,6
Blanco et al (25)	82,1	17,9
Padovani et al (26)	48	52
Jiang et al (27)	8	92
Hoppe et al (28)	23,5	76,5
Chen et al (29)	58	42
Dirix et al (30)	8	92
Dirix et al (31)	37,8	62,2
Allen et al (32)	66	34

Tab.7.2. Übersicht Alters- und Geschlechtsverteilung

Tumorausdehnungen

Neoplasien können sich in den luftgefüllten Nasenhaupt- und Nebenhöhlen oft symptomlos ausbreiten. Deshalb befinden sich die Patienten bei Diagnosestellung oft bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befinden (1,2,3,9,17-20). In dem von uns beobachteten Patientenkollektiv wiesen bei Beginn der Brachytherapie 76,2% der Patienten entweder eine T3 – oder T4 Tumorausdehnung, also ein fortgeschrittenes Tumorstadium, auf. Bei der Einteilung nach UICC, welche die lymphogene sowie die Fernmetastasierung mit einbezieht, wiesen 80,94% der Patienten ein fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC Stadium 3+4) auf. Die Vergleichsstudien wiesen im Median 84% (von 34%-100%) der Patienten entweder ein T3 oder ein T4 Tumorstadium und damit eine fortgeschrittene Tumorerkrankung auf. Damit ist unser Patientengut konsistent zur Literatur und den zum Vergleich herangezogenen Studien. Der Anteil von Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung belief sich in unserer Studie auf 85,7%. Damit sind unsere Daten konsistent zu den Vergleichsstudien, die einen medianen Anteil von Patienten ohne Lymphknotenbefall von 93% aufwiesen. Die Literatur gibt an, dass Lymphknotenmetastasen selten sind, was auf unsere sowie auf die Vergleichsstudien zutrifft. Die prozentuale Verteilung der T- und N-Stadien ist in Tab.7.3. ersichtlich.

Name	T3+T4 in %	N0 in %
aktuelle Studie	76,2	85,7
Pommier et al (22)	100	97,5
Jansen et al (23)	86	89
Waldron et al (24)	78	84,5
Blanco et al (25)	85,9	93,4
Padovani et al (26)	84	80%
Jiang et al (27)	44,1	97,1
Hoppe et al (28)	81	93
Chen et al (29)	90	89
Dirix et al (30)	84	100
Dirix et al (31)	93,7	96
Allen et al (32)	34	91

Tab.7.3. Häufigkeiten T3-4-Stadien und N0-Stadium

Patientenanzahl und Beobachtungszeitraum

In der von uns durchgeführten retrospektiven Studie beobachteten wir 21 Patienten über einen medianen Zeitraum von 20 Monaten (9-64 Monate). Damit ist unsere Studie den Vergleichsstudien in den Gesichtspunkten Beobachtungszeit und der Anzahl der beobachteten Patienten unterlegen. Sie wiesen im Median eine Patientenanzahl von 73 (25-127) und eine mediane Beobachtungszeit von 60 Monaten (19-600 Monate) auf (Tab.7.4.). Dieses ist zum Einen in der Seltenheit der Erkrankung begründet, zum Anderen ist die Brachytherapie ein relativ neues Behandlungsverfahren, deshalb konnten Patienten bisher nicht über Jahrzehnte beobachtet werden, wie es bei Studien der Fall war, die über die konventionelle Strahlentherapie berichten.

Name	Beobachtungszeitraum in Monaten	Patientenanzahl
aktuelle Studie	20	21
Pommier et al (22)	19	40
Jansen et al (23)	66	73
Waldron et al (24)	48	110
Blanco et al (25)	60	106
Padovani et al (26)	25	25
Jiang et al (27)	64	34
Hoppe et al (28)	60	85
Chen et al (29)	600	127

Dirix et al (30)	27	25
Dirix et al (31)	67	127
Allen et al (32)	123	68

Tab.7.4. Vergleich der Beobachtungszeiträume und Patientenanzahl

Therapie und Therapieerfolg

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der Heterogenität im Hinblick auf Ursprungsort, Histologie, Bestrahlungs- und Operationstechniken sind aussagekräftige Studien selten und schwer zu vergleichen. Die meisten Veröffentlichungen sind retrospektive Studien mit kleiner Probandenanzahl, die an einzelnen Zentren durchgeführt wurden. Aus diesem Grund gibt es noch kein einheitliches Therapieschema.

Die Überlebensraten für Patienten mit Tumoren des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems sind unbefriedigend. Das Problem ist trotz aggressiver Therapie die ungenügende lokale Kontrolle und damit eine hohe Rezidivrate. Lymphknoten- und Fernmetastasen sind seltenere Probleme (25-27, 31). Die mediane Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren (OS), das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren (DFS) und die lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren (LC) von 18 Studien (22-39), welche über die Behandlung von Tumoren des Haupt- und Nebenhöhlensystems berichten (Tab.7.5.), beträgt 55% (27 -82%), 45% (33 - 86%), 60% (39 - 86%). Sie spiegeln dieses Problem wieder.

Das Outcome von Patienten mit Tumoren des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems ist bei solitärer Anwendung von Strahlentherapie oder Chirurgie schlecht (24, 35, 68, 69). Amendola et al. (70) z.B. behandelte Patienten mit primärer Radiotherapie oder primärer Chirurgie und berichtete über eine OS von 35% bzw. 31%. Es hat sich herausgestellt, dass gerade bei Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befinden, von einer multimodalen Therapie, bestehend aus einer chirurgischen Versorgung und einer begleitenden Strahlentherapie, profitieren (25, 28, 31, 32, 49, 76, 77). Blanco et al (25) konnte bei der Behandlung von 106 Patienten mit Nasennebenhöhlenkarzinomen, von denen sich 85,9% in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befanden, aufzeigen, dass sich durch eine Kombinationstherapie aus Chirurgie und Strahlentherapie das DFS

signifikant verbessern lässt. Janssen et al (23) verglich hingegen eine Therapiekombination aus tumorverkleinernder Operation mit einer anschließenden Strahlentherapie bei 73 Patienten mit Nasennebenhöhlenkarzinomen, von denen sich 86% im fortgeschrittenen Stadium befanden. Sie konnten zeigen, dass die LC bei Patienten, die mit einer Kombinationstherapie behandelt worden sind, mit 65% höher war, als die bei Patienten, welche ohne operative Intervention therapiert worden sind. Hier lag die LC bei 47%. In unserer Studie wurde bei 20 von 21 Fällen eine Kombinationstherapie aus Chirurgie und begleitender Bestrahlung vorgenommen. In einem Fall lehnte der Patient die Resektion des Tumors ab und wurde mit einer konventionellen Strahlentherapie mit Chemosensibilisierung und einem anschließenden Brachytherapieboost versorgt.

Bei der Anwendung einer Strahlentherapie zusammen mit einer chirurgischen Versorgung kann die Strahlentherapie prä- oder postoperativ erfolgen. Die postoperative Bestrahlung wird als optimale Bestrahlungsart beschrieben (23, 28, 33, 34, 37, 71). Es gibt jedoch keine randomisierten Studien, die die Überlegenheit der einen oder auch der anderen Methode belegen (72,73). Die mediane OS, DFS und die LC von 11 publizierten Studien (81, 83-85, 89, 95, 98-102), bei denen eine chirurgische Versorgung mit einer postoperativen Bestrahlung kombiniert wurden, sind mit Ergebnissen von 62,5% (16-68%), 52% (35-58%) und 65,5% (19-79%) überdurchschnittlich gut. Hoppe et al (28) z.B. behandelte 85 Patienten mit sinonasalen Tumoren mit einer postoperativen Strahlentherapie, von denen 81% entweder eine T3 oder eine T4 Erkrankung aufwiesen. Er dokumentierte eine OS von 67%, eine DFS von 55% und eine LC von 62%. In der von uns durchgeführten Studie wurde in 75% der Fälle eine neoadjuvante Strahlentherapie eingesetzt. Im Median wurde dabei eine perkutane Strahlendosis von 50,4 Gy (30-70Gy) appliziert. Zudem wurde bei allen Patienten eine perioperative HDR-Brachytherapie in Kombination mit einer chirurgischen Resektion eingesetzt. Nachdem intraoperativ Brachytherapie-Applikatoren (sog. „plastic Tubes“) eingebracht wurden, erfolgte postoperativ eine IABT. Diese wurde als lokale Dosisaufsättigung (sog. „Boost“) nach präoperativer externer Bestrahlung oder als alleinige strahlentherapeutische Maßnahme bei Rezidivtumoren mit Bestrahlung als Bestandteil der Primärtherapie durchgeführt. In 76% der Fälle wurde die Brachytherapie mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert. Die mediane brachytherapeutische Strahlendosis betrug 20,0 Gy (10-30

Gy). Während der Nachbeobachtung erlitten 3 Patienten von 21 Patienten ein Rezidiv, zwei von Ihnen ein Lokalrezidiv an dem die Patienten auch verstarben. Ein Patient entwickelte eine Lymphknotenmetastase im Halsbereich, er war am letzten Beobachtungszeitpunkt noch am Leben. Unsere Ergebnisse mit einer OS von 90,5%, DFS von 90,5% und einer LRC nach 2 Jahren von 90,5% und OS, DFS und LRC nach 4 Jahren von 90,5%, 85,71% und 85,71% sind überdurchschnittlich gut. Vergleichbar gute Ergebnisse wurden bei der Behandlung von sinonasalen Tumoren nur selten beschrieben. Dirix et al (30) dokumentierte bei der Behandlung von 25 Patienten mit sinonasalen Tumoren, von denen sich 84% in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befanden, mit einer neoadjuvanten Bestrahlung und einer chirurgischen Intervention eine 2JOS, 2JDFS und 2JLC von 88%, 77% und 81% ähnlich gute Ergebnisse. Pommier et al (2JLC von 66% und 2JOS von 73%), Padovani et al (2JLC 54%, 2JOS von 24%), Duthoy et al (2JLC von 73%, 2JOS von 68%) und Daley et al (2JLC 62% und 2JOS 69%) therapierten ihre Patienten ebenfalls mit einer Kombination aus Chirurgie und Strahlentherapie und erzielten nach einer zweijährigen Beobachtungszeit deutlich schlechtere Ergebnisse (22, 26, 71, 75). Unsere Ergebnisse können einerseits dadurch erklärt werden, dass in der überwiegenden Zahl der Fälle eine R0 Resektion durchgeführt wurde. Dieses stellt einen prognostisch günstigen Faktor dar (27, 49, 76, 77). Zudem wurde die Implantation der Brachytherapie-Applikatoren von einem erfahrenen Operateur in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Brachytherapie-Experten durchgeführt, was den Therapieerfolg ebenfalls verbessert. Jedoch sind die Ergebnisse aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und kleinen Patientenanzahl eingeschränkt verwertbar. Trotzdem lassen die hervorragenden Ergebnisse die Vermutung zu, dass eine Brachytherapie eine erfolgreiche Therapieoption bei Patienten mit Tumoren des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems sein kann.

Ein fortgeschrittenes Tumorstadium, eine Tumordinfiltration in das zentrale Nervensystem, eine unvollständige Tumorsektion, ein Tumorrezidiv, das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms und ein positiver Lymphknotenstatus sind gesicherte, mit einem schlechteren Outcome einhergehende Tumoreigenschaften (7, 22-39, 49, 76, 77). Bei der statistischen Auswertung unserer Studie konnte kein signifikanter Einfluss von Patientenalter, Geschlecht, UICC- und TNM- Stadium, Resektionsstatus, Histologie sowie Primär- oder Salvagetherapie auf die OS, DFS

und LRC beobachtet werden. Jedoch wiesen alle verstorbenen Patienten sowie die Patienten, welche ein Rezidiv erlitten, ein Plattenepithelkarzinom sowie ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf. Zudem wurde bei Patienten mit einem positiven Nodalstatus, einem Tumorrezidiv, einem vollständigen Resektionsstatus, einem Alter unter oder gleich 65 und einem Mx-Stadium eine Verminderung der OS, DFS und LRC und damit ein schlechter Therapieerfolg registriert.

Ein positiver Nodalstatus, ein Tumorrezidiv, ein Plattenepithelkarzinom und ein fortgeschrittenes Tumorstadium sind sicher belegte negative prognostische Faktoren. In diesem Punkt sind unsere Ergebnisse konsistent zu anderen Studien (7, 22-39, 49, 76, 77). Ein Patientenalter unter oder gleich 65 Jahre sowie ein vollständiger Resektionsstatus stellten sich ebenfalls als ungünstige prognostische Faktoren heraus, obwohl ihr günstiger Einfluss auf den Therapieerfolg gut belegt ist. Das könnte im Umkehrschluss bedeuten, dass es für eine Brachytherapie keine Beschränkung bezüglich des Patientenalters geben sollte. Zudem wiesen alle verstorbenen Patienten eine vollständige Tumorresektion auf, welches ein Hinweis dafür sein kann, dass eine vollständige Tumorresektion kein prognostisch günstiger Faktor ist. Jedoch ist aufgrund der niedrigen Patientenanzahl und an der geringen Anzahl an Ereignissen (Todesfällen oder Tumorrezidiven) eine gewisse Bias wahrscheinlich.

Im Studienverlauf erhielten 5 Patienten aufgrund eines Tumorrezidives eine Brachytherapie. Die OS, DFS und LRC nach 24 und 48 Monaten betrug 80%. Eine Patientin dieser Gruppe erlitt ein Tumorrezidiv, an welchem diese auch verstarb. Aufgrund der niedrigen Patientenanzahl ist die Verwertbarkeit dieser Daten eingeschränkt, sie weisen jedoch auch darauf hin, dass eine perioperative interstitielle Brachytherapie auch als Rezidivtherapie einsetzbar ist.

Nahezu alle Studien, welche die Behandlung von Tumoren des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystem mit konventioneller perkutaner Radiotherapie untersuchen, berichten von einer hohen Komplikationsrate (23-28, 34-39, 64). Ein grosses Problem sind die akuten und chronischen strahlentherapiebedingten Schäden des optischen Systems. Es wird von radiotherapieinduzierten Erblindungsraten von bis zu 37% in Abhängigkeit von Bestrahlungsdosis- und Volumen berichtet (64, 42-44, 74). Neue Bestrahlungsverfahren wie Brachytherapie und IMRT und genauere

dreidimensionale Bestrahlungsplanung durch MRT und PET haben zu einer deutlichen Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen geführt (30, 71, 75). Roa et al (76) berichtet bei der Behandlung von 39 Patienten mit 3D-CRT nach einem medianen Follow-up von 54 Monaten in nur einem Fall von optischer Neuropathie. Es kam zu keiner therapieinduzierten Blindheit. Pommier et al (22) dokumentierte bei der Behandlung von 40 Patienten mit einer 3D Therapieplanung nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten über nur einen Fall mit therapieinduzierter Blindheit. Padovani et al (26) berichteten über 25 Patienten, wo nach einer Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten keinen Fall von therapieinduzierter Blindheit vorkam. Es kam im Verlauf zu einem Fall von Uveitis und einer Retinopathie. Duthoy et al. (71) berichtete bei der Behandlung von 39 Patienten mit adjuvanter IMRT über nur zwei Fälle von Visuseinschränkung. Dirix et al (22) behandelte 21 Patienten mit sinonasalen Tumoren mit IMRT und beschrieb dabei nach zweijähriger Beobachtungszeit keinerlei hochgradige (CTC Grad 3-4) akute oder chronische Strahlenreaktionen. Die Strahlentherapie wurde von unseren Patienten gut vertragen. 95% wiesen akute Strahlenfolgen auf, jedoch wurden bis auf einen Fall keine höhergradigen strahlentherapiebedingten Toxizitäten (CTC 3+4) dokumentiert. Ein Patient musste aufgrund eines akuten Larynxödems stationär behandelt werden. Chronische Strahlenreaktionen wurden deutlich seltener dokumentiert. In drei Fällen kam es zu einer anhaltenden Visusminderung. Bei den chronischen Strahlenschäden wurden ebenfalls nur CTC Grad I-II dokumentiert. Damit lassen sich unsere Ergebnisse mit denen der oben genannten Studien hinsichtlich der oft nur leichtgradig ausgeprägten therapiebedingten Nebenwirkungen vergleichen und damit die Annahme zu, dass eine Brachytherapie eine im Gegensatz zur konventionellen, perkutanen Strahlentherapie eine nebenwirkungsarme Therapieoption ist (85). Ebenfalls kann durch eine effektivere Bestrahlung und genauere Bildgebung auf radikale, mutilierende Chirurgie verzichtet werden. So musste bei den von uns behandelten Patienten lediglich eine Exenteration vorgenommen werden. Zudem war das kosmetische und funktionelle Ergebnis in einer überwiegenden Zahl der Fälle zufriedenstellend. Jedoch wurden die Nachsorgeuntersuchungen oft an verschiedenen Institutionen durchgeführt und nicht immer wurde die Einteilung und Schweregradbestimmung anhand der CTC-Kriterien vorgenommen.

Name	Behandelter Tumor	Behandlung	OS in %	DFS in %	LC in %
Aktuelle Studie	NHH+NNH	Brachytherapie +/- OP +/- EBRT	90,5x	90,5x	90,5x
Pommier et al (22)	NHH+NNH	RT +/- OP	65,9x	-	73,1x
Jansen et al (23)	NNH	OP + postop. RT	46,2	39,3	62,5
Waldron et al (24)	SM	RT +/- OP	43		42
Blanco et al (25)	NNH	RT +/- OP	27	33	39
Padovani et al (26)	NNH	RT +/- OP	24x	24x	44x
Jiang et al (27)	SE	RT +/- OP +/- CT	55	58	71
Hoppe et al (28)	NHH+NNH	OP + postop. RT	67	55	62
Chen et al (29)	NHH+NNH	RT +/- OP +/- CT	52	54	62
Dirix et al (30)	NHH+NNH	OP + postop. RT	88x	77x	81x
Dirix et al (31)	NHH+NNH	RT +/- OP	54	37	53
Allen et al (32)	NHH	RT +/- OP	82	86	86
Jiang et al (33)	SM	OP + postop. RT	-	51	78
Tiwari et al (34)	SE	OP + postop. RT	65	-	-
Dulguerov et al (35)	NHH+NNH	RT und/oder OP +/- CT	63	-	57
Grau et al (36)	NHH+NNH	RT und/oder OP +/- CT	35	-	41
Claus et al (37)	SE	OP + postop. RT	60	36	59
Katz et al (38)	NHH+NNH	RT +/- OP	50	-	60
Porceddu et al (39)	NNH	RT und/oder OP +/- CT	40	34	49

Tab.7.5. Behandlung und Outcome (NHH=Nasenhaupthöhle, NNH=Nasennebenhöhle, SM= Sinus maxillaris, SE= Sinus ethmoidalis, OP= Operation, RT=Radiotherapie, CT=Chemotherapie, EBRT=, OS =Überlebensrate nach 5 Jahren, DFS=krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren, LC=lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren, x nach 2 Jahren, LRC=lokoregionäre Tumorkontrolle)

Kritik

In Hinblick auf die hervorragenden Therapieergebnisse und die geringgradigen, therapiebedingten Nebenwirkungen, den kosmetischen und funktionell zufriedenstellenden Ergebnissen, geben unsere Daten Anlass zur Hoffnung, dass die

Brachytherapie eine effektive und nebenwirkungsarme Therapieergänzung für die Behandlung von Tumoren des Nasenhaupt- und Nebenhöhlensystems sein kann.

Jedoch ist sie aufgrund der im Vergleich zu anderen Studie niedrigen Patientenzahl und des kurzen Beobachtungszeitraumes nur eingeschränkt verwertbar. Zudem ist durch das retrospektive Design und durch den Umstand, dass Diagnostik, Therapie, Nachbehandlung sowie Dokumentation oft in unterschiedlichen Einrichtungen vorgenommen wurde, sind gewisse Bias wahrscheinlich.

8. Zusammenfassung

Neoplasien der Nasenhaut und Nebenhöhlen machen einen Anteil von 3-4 % aller malignen Tumore des oberen Aerodegestivtraktes und sind damit vergleichsweise selten. Aus diesem Grund gibt es nur wenige, aussagekräftige Studien, die sich mit der Therapie dieser Erkrankung auseinandersetzen, ein einheitliches Therapieschema besteht nicht. Sinonasale Neoplasien weisen häufig unspezifische Symptome auf oder verlaufen subklinisch. Sie werden deshalb oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Damit stellt ihre Behandlung eine besondere Herausforderung an das Therapieteam da.

In der von uns durchgeführten retrospektiven Studie beobachteten wir 21 Patienten mit sinonasalen Tumoren, deren Primär- oder Rezidivtherapie eine Brachytherapie beinhaltete über einen medianen Zeitraum von 20 Monaten. Es sollte untersucht werden, ob eine Brachytherapie als Therapiebestandteil einen Einfluss auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, die lokoregionäre Tumorkontrolle sowie auf die strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen hat.

Die Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Histologie, Tumorlokalisierung, waren überwiegend konsistent zur aktuellen Literatur und vergleichbaren Studien. So wiesen in 76,2% der Fälle die Patienten eine Erkrankung im fortgeschrittenen Tumorstadium auf, histologisch überwogen Plattenepithelkarzinome. Die Neoplasien wurden überwiegend in der Kieferhöhle und Nasenhaupthöhle detektiert. Männer waren häufiger betroffen als Frauen. Bei Diagnosestellung befanden sich die meisten Patienten im letzten Lebensdrittel.

Alle Patienten erhielten im Behandlungsverlauf eine HDR-Brachytherapie, die in 95,24% der Fälle mit einer chirurgischen Intervention kombiniert wurde. In 76,19% der Fälle bestand die Strahlentherapie aus einer Brachytherapie und einer perkutanen Strahlentherapie. Zudem erhielten 31,25% der Patienten eine Chemosensibilisierung. Das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle betrug nach 24 Monaten 90,48% und nach 48 Monaten 90,48%, 85,71 und 85,71%. Patienten wiesen in 95,24% der Fälle akute Strahlenschäden auf, chronische Strahlenschäden waren seltener und wurden bei 66,67% der Patienten

dokumentiert. Sowohl akute als auch chronische Strahlenschäden waren in allen Fällen leichtgradig ausgeprägt. Sodass sich die Brachytherapie, im Vergleich zur konventionellen, perkutanen Strahlentherapie als eine nebenwirkungsarme Therapieoption herausgestellt hat. In diesem Punkt sind unsere Ergebnisse konsistent zu Studien, die über den Einsatz von neuartigen Bestrahlungsverfahren (IMRT und Brachytherapie) berichten. In Hinblick auf die dokumentierte Gesamtüberlebensrate, das krankheitsfreie Überleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle wurden vergleichbar gute Ergebnisse bisher nicht veröffentlicht.

Unsere Ergebnisse sind aufgrund der, im Vergleich zu anderen Studien, niedrigen Probandenanzahl und der niedrigen medianen Beobachtungszeit nur eingeschränkt vergleichbar. Sie lassen jedoch die Vermutung zu, dass eine Brachytherapie in Kombination mit einer EBRT und organ- und funktionserhaltenden Chirurgie bei Patienten mit fortgeschrittenen, primären und rezidivierenden sinonasalen Karzinomen eine nebenwirkungsarme und erfolgreiche Therapieoption sein kann.

Um dies zu klären, wäre eine multizentrische, randomisierte, prospektive Studie mit einer hohen Probandenanzahl und ausreichend langer Beobachtungszeit wünschenswert.

9. Literaturverzeichnis

1. Roush G. Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses: Current concepts. *Head Neck Surg* 1979;2:3–11
2. Ayiomamitis A, Parker L, Havas T. The epidemiology of malignancies of the nasal cavities, paranasal sinuses and middle ear in Canada. *Arch Otorhinolaryngol* 1988;244:367–371
3. Muir CS, Nectoux J. Descriptive epidemiology of malignant neoplasms of the nose, nasal Cavities, middle ear, and accessory sinuses. *Clin Otolaryngol* 1980;5:195-211
4. Slootweg PJ, Richardson M. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive system. In: Gnepp DR, ed. *Diagnostic surgical pathology of the head and neck*. Philadelphia: WB Saunders, 2001
5. Hopkins N, McNicoll W, Dalley VW, et al. Cancer of the paranasal sinuses and nasal cavities. Part 1. Clinical features. *J Laryngol Otol* 1984;98:585-595.
6. Lewis JS, Castro EB. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 1972;86:255-262.
7. Reiß M. *Facharztwissen HNO* 2009: 420-423
8. American Joint Committee on Cancer. *Cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
9. Harbo G, Grau C, Bundgaard T, et al. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinico-pathological study of 277 patients. *Acta Oncol* 1997;36:45–50
10. Hosemann W, Dammer R, Bloß H.G, Fietkau R. Therapie maligner Tumoren im Bereich der Nasennebenhöhlen 2002;6:578-595
11. Waldron J, O’Sullivan B, Warde P, et al. Ethmoid sinus cancer: Twenty-nine cases managed with primary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:361–369
12. St-Pierre S, Baker SR. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: analysis of 66 cases. *Head Neck Surg* 1983;5:508-513

13. Shibuya H, Takagi M, Horiuchi J, et al. Clinicopathological study of maxillary sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1709-1712
14. Pezner RD, Moss WT, Tong D, et al. Cervical lymph node metastases in patients with squamous cell carcinoma of the maxillary antrum: the role of elective irradiation of the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1977-1980
15. Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, et al. Nasal cancers in woodworkers in the furniture industry. *BMJ* 1968;2:587-596.
16. Acheson ED, Hadfield EH, Macbeth RG. Carcinoma of the nasal cavity and accessory sinuses In woodworkers. *Lancet* 1967;1:311-312
17. Ellingwood K, Million R. Cancer of the nasal cavity and ethmoid/sphenoid sinuses. *Cancer* 1979;43:1517-1526
18. Bush S, Bagshaw M. Carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer* 1982;50:154-158
19. Tsujii H, Kamada T, Arimoto T, et al. The role of RT in the management of maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 1986;57: 2261-2266.
20. Karim A, Kralendonk J, Njo K, et al. Ethmoid and upper nasal cavity carcinoma: Treatment, results and complications. *RadiotherOncol* 1990;19:109-120.
21. Nunez F, Suarez C, Alvarez I, et al. Sinonasal adenocarcinoma: Epidemiological and clinico-pathological study of 34 cases. *J Otolaryngol* 1993;22:86-90.
22. Pommier P, Ginestet C, Sunyach M, *et al.* Conformal radiotherapy for paranasal sinus and nasal cavity tumors: Three-dimensional treatment planning and preliminary results in 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48: 485- 493
23. Jansen E, Keus R, Hilgers J, et al. Does the combination of RT and debulking surgery favour survival in paranasal sinus carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:27-35
24. Waldron JN, O`Sullivan B, Gullane P, et al. Carcinoma of the maxillary antrum: a retrospective analysis of 110 cases. *Radiother Oncol* 2000;57:167-173
25. Blanco AI, Chao KSC, Ozyigit G, et al. Carcinoma of the paranasal sinuses: Long-term outcomes with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:51-58
26. Padovani L, Pommier P, Clippe S, et al. 3D-CRT for paranasal sinus carcinoma: Clinical results for 25 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:169-176
27. Jiang G, Morrison W, Garden A, et al. Ethmoid sinus carcinomas: Natural history and treatment results. *Radiother Oncol* 1998;49:21-27

28. Hoppe B, Stegman L, Zelefsky M, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting—the MSKCC experience.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:691–702
29. Chen A, Daly M, Bucci K, et al. Carcinomas of the paranasal sinuses and nasal cavity treated with radiotherapy at a single institution: Are we making improvements?
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 69, No. 1, pp. 141–147, 2007
30. Dirix P, Nuyts S, Vanstraelen B, et al, Post-operative intensity-modulated radiotherapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses
Radiotherapy and Oncology 85 (2007) 385–391
31. Dirix P, Nuyts S, Geussens Y, et al. Malignancies of the nasal cavity and the paranasal sinuses: Long term outcome with conformal or three dimensional conformal radiotherapy.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 69, No. 4, pp. 1042–1050, 2007
32. Allen M, Schwartz D, Rana V, et al, Long-term radiotherapy outcomes of nasal cavity and septal cancers.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 71, No. 2, pp. 401–406, 2008
33. Jiang G, Ang KK, Peters L, et al. Maxillary sinus carcinomas: Natural history and results of postoperative RT.
Radiother Oncol 1991;21:193–200
34. Tiwari R, Hardillo J, Tobi H, et al. Carcinoma of the ethmoid:Results of treatment with conventional surgery and post-operative RT.
Eur J Surg Oncol 1999;25:401–405
35. Dulguerov P, Jacobsen M, Allal A, et al. Nasal and paranasal sinus carcinoma: Are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review.
Cancer 2001;92:3012–3029
36. Grau C, Jakobsen M, Harbo G, et al. Sino-nasal cancer in Denmark 1982-1991.
Acta Oncol 2001;40:19–23
37. Claus F, Boterberg T, Ost P, et al. Postoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the ethmoid sinuses: Treatment resultsfor 47 patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54: 1089–1094
38. Katz T, Mendenhall W, Morris C, et al. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses.
Head Neck 2002;24: 821–829
39. Porceddu S, Martin J, Shanker G, et al. Paranasal sinus tumors: Peter Maccallum Cancer Institute experience.
Head Neck 2004; 26:322–330
40. Stern SJ, Hanna E. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. In: Meyer EN, Suen JY, editors.
Cancer of the head and neck. Philadelphia: WB Saunders;1996:205-233
41. Robin PE, Powell DJ. Regional node involvement and distant metastases in carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses.
J Laryngol Otol 1980;94:301-309
42. Shukovsky L, Fletcher G. Retinal and optic nerve complications in a high dose irradiation technique of ethmoid sinus and nasal cavity.

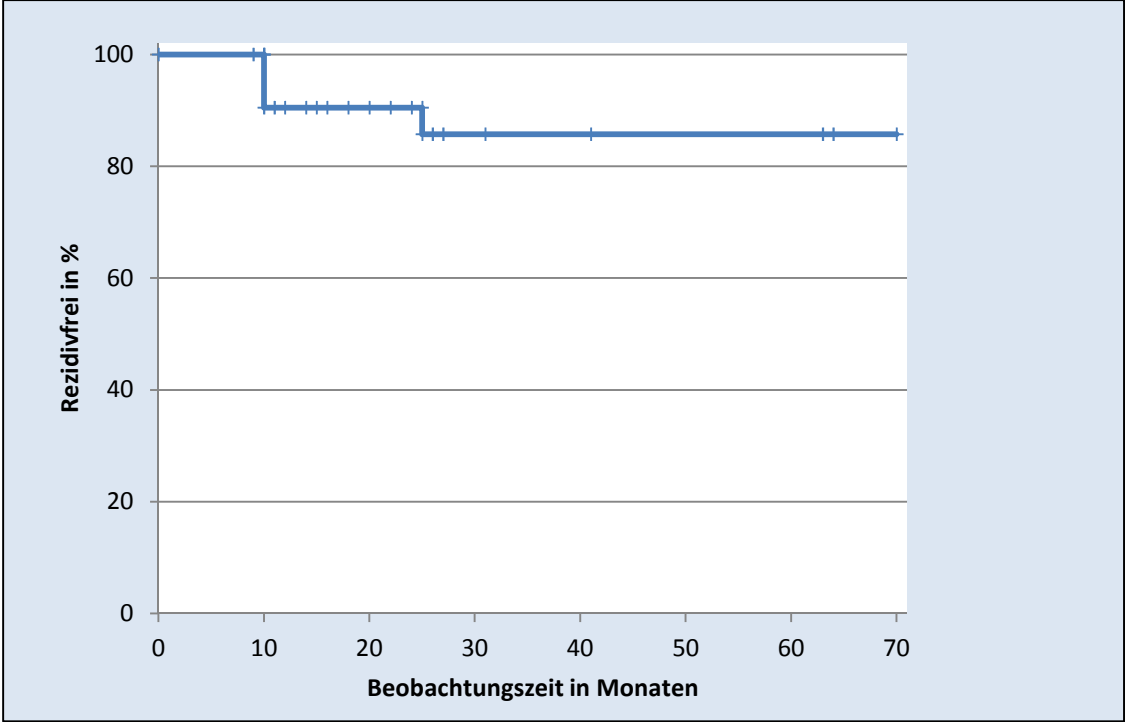
Radiology 1972;104:629–634

43. Parsons J, Bova F, Fitzgerald C, et al. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: Analysis of time-dose factors.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30: 755–763
44. Martel M, Sandler H, Cornblath W, et al. Dose-volume complication analysis for visual pathway structures of patients with advanced paranasal sinus tumors.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:273–284
45. Rosen A, Vokes EE, Scher N, et al. Locoregionally advanced paranasal sinus carcinoma.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993;119:743-746
46. Le Q, Fu KK, Kaplan M, et al. Lymph node metastasis in maxillary sinus carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:541-549
47. Weisman R. Lateral rhinotomy and medial maxillectomy.
Otolaryngol Clin North AM 1995;28:1145-1156
48. Howard D, Lund V, Wei W. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: A 25 year experience.
Head Neck 2006;28:867-873
49. Giri SP, Reddy EK, Gemer LS, Krishnan L, Smalley SR, Evans RG. Management of advanced squamous cell carcinomas of the maxillary sinus.
Cancer 1992;69:657– 661.
50. Tucker SL, Aruga M, Ode S. Squamous cell carcinomas of the maxillary sinus treated with radiation therapy and conservative surgery.
Cancer 1998;82:104-107
51. Tyl JW, Blank LE, Koornneef L (1997) Brachytherapy in orbital tumors.
Ophthalmology 104: 1475 – 1479
52. Denham JW, Baldacchino AC, Gutte G, et al. Remote afterloading techniques for the treatments of nasopharyngeal and endometrial cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:191-195
53. Nag S, Cano ER, Demnes DJ, et al. The american brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1190-1198
54. Koacs G (1997) Augenerhaltende Möglichkeiten der Strahlentherapie bei orbita- und schädelbasisnahen Tumoren. In: Rochels R, Behrendt S (eds) *Orbita Chirurgie*.
Einhorn-Press Verlag GmbH, Reinbek, S 87-91
55. Grigsby PW, Perez CA, Eichling J, et al. Reduction in radiation exposure to nursing personnel with the use of remote afterloading brachytherapy device.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:627-629
56. Tyl JW, Blank LE, Koornneef L (1997) Brachytherapy in orbital tumors.
Ophthalmology 104:1475-1479

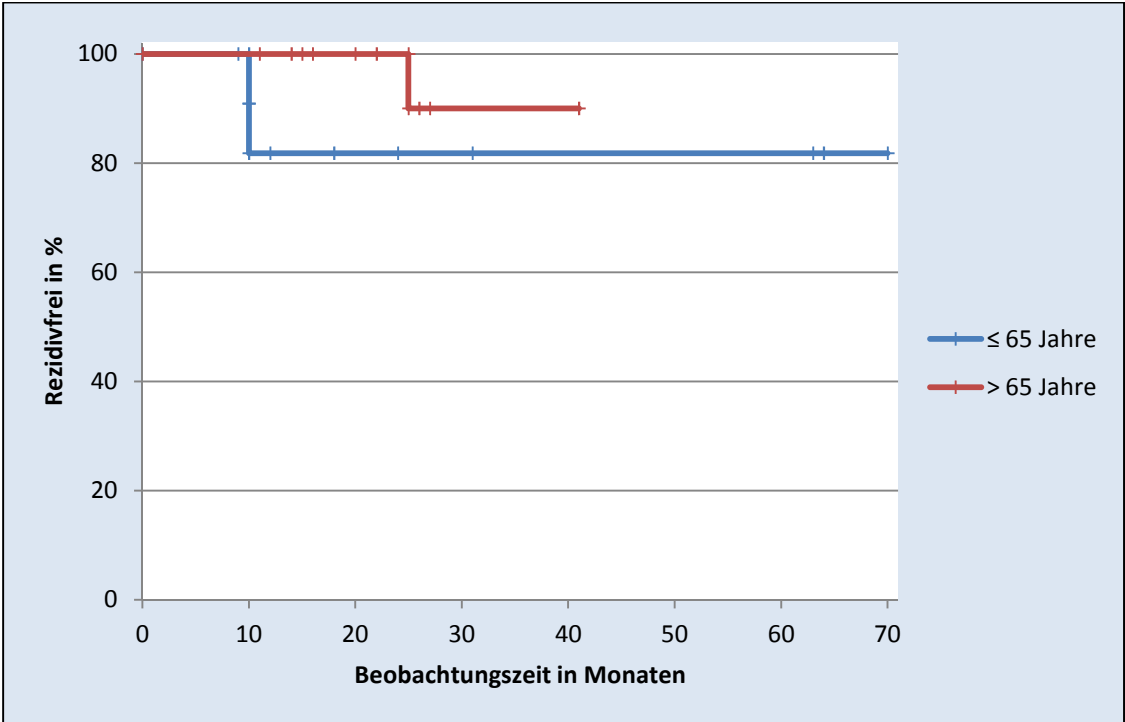
57. Brown GC, Shields JA, Sanborn G et al. (1982) Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 89: 1494-1501
58. Chan RC, Shukovsky LJ (1976) Effects of irradiation on the eye. *Radiology* 120: 673-675
59. Macfan PA, Bedford MA (1979) Ocular complications after therapeutic irradiation. *Br J Ophthalmol* 54: 237-247
60. Wara WM, Irvine AR, Neger RE et al. (1979) Radiation retinopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 81-83
61. Martel M, Sandler H, Comblath W, et al. Dose-volume complication analysis for visual pathway structures of patients with advanced paranasal sinus tumors. *Int J Radiat Biol Phys* 1997;38:273-284
62. Romestaing P, Hullo A. Late effects of radiation on the eye and ocular adnexa. *Cancer Radiother* 1997;1(6):683-691
63. Huang D, Xia P, Akazawa P, et al. Comparison of treatment plans using intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:158-68
64. Jiang GL, Tucker S, Guttenberger R, et al. Radiation-induced injury to the visual pathway. *Radiother Oncol* 1994;30:17-25
65. Karim A, Kralendonk J, Njo K, Tabak J, Elsenaar W, van Balen A. Ethmoid and nasal cavity carcinoma: treatment, results & complications. *Radiother Oncol* 1990;19:109-120
66. Mock U, Georg D, Bogner J, Auerberger T, Pöfter R. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:147-54
67. Roush G. Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses: current concepts. *Head Neck Surg* 1979;2:3-11.
68. Ellingwood K, Million R. Cancer of the nasal cavity and ethmoid/sphenoid sinuses. *Cancer* 1979;43:1517-1526
69. Karim A, Kralendonk J, Njo K, et al. Ethmoid and upper nasal cavity carcinoma: Treatment, results and complications. *Radiother Oncol* 1990;19:109-120
70. Amendola B, Eisert D, Hazra T, et al. Carcinoma of the maxillary antrum: Surgery or radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:743-746
71. Duthoy W, Boterberg T, Claus F, et al. Postoperative IMRT in sinonasal carcinoma. Clinical results in 39 patients. *Cancer* 2005;104:71-82
72. Sisson G, Toriumi D, Atiyah R. Paranasal sinus malignancy: A comprehensive update. *Laryngoscope* 1989;99:143-150
73. Hu Y, Tu G, Qi Y, et al. Comparison of pre- and post-operative RT in the combined treatment of carcinoma of maxillary sinus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1045-1049

74. Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: Relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:599–605
75. Daly M, Chen A, Bucci M, et al. IMRT for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:151–157
76. Roa W, Hazuka M, Sandler H, et al. Results of primary and adjuvant CT-based 3-dimensional radiotherapy for malignant tumors of the paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:857–865
77. Paulino AC, Marks JE, Bricker P, Melian E, Reddy SP, Emami B. Results of treatment of patients with maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 1998;83:457– 465
78. Cornelius CP et al: Maligne Tumoren der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen. aus: *Manual Kopf-Hals-Malignome*. 3. Aufl. Wollenberg B et al (Hrsg). Tumorzentrum München und Zuckschwerdt-Verlag München 2003
79. Daskalakis M et al: Tumoren des Kopf- und Halsbereichs. Aus: *Das Rote Buch*. Berger DP et al (Hrsg). 3. Auflage 2006 Ecomed
80. Tumours of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. Aus: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Barnes L et al (Eds). WHO 2005
81. Bayer, K.: Langzeitergebnisse nach Behandlung maligner Nasenhaupt- und Nasennebenhöhrentumoren. Bochum 2005. Inaugural-Dissertation.
82. Ch. Wittekind, H.-J. Meyer: *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010
83. <http://www.tumorregister-muenchen.de/>
84. Brosius, Felix. SPSS 19 (mitp Professional). Auflage: 2011. Mitp.
85. [CTC des National Cancer Institute, VERSION 3.0 August 2006](#)

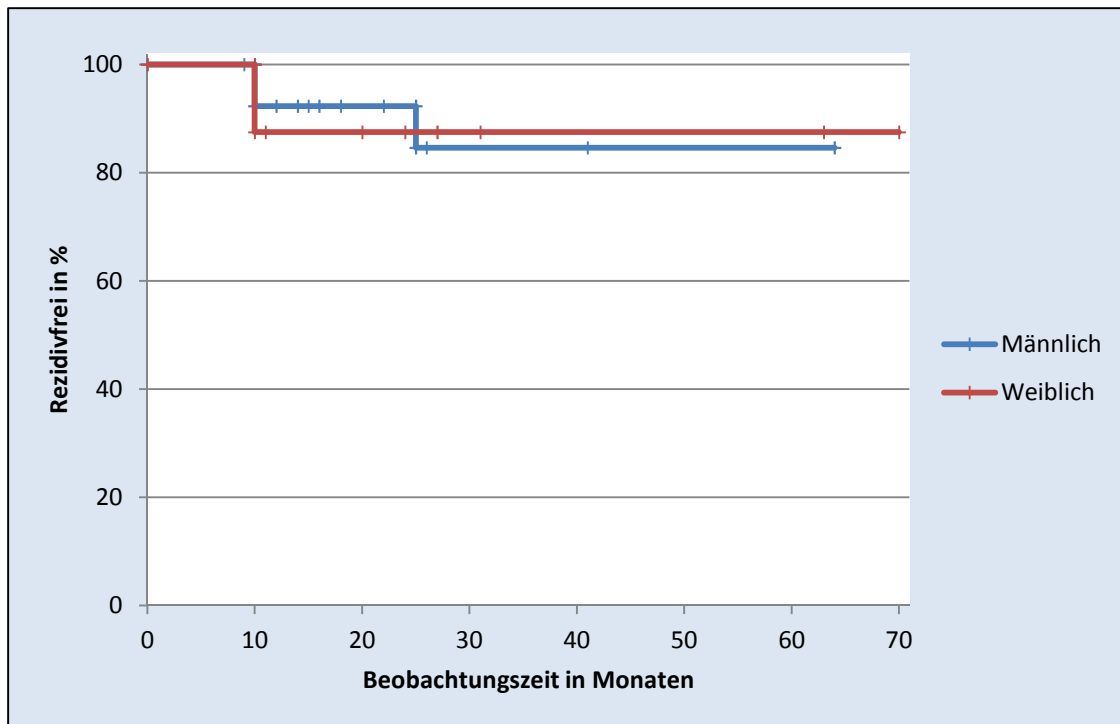
10. Anhang



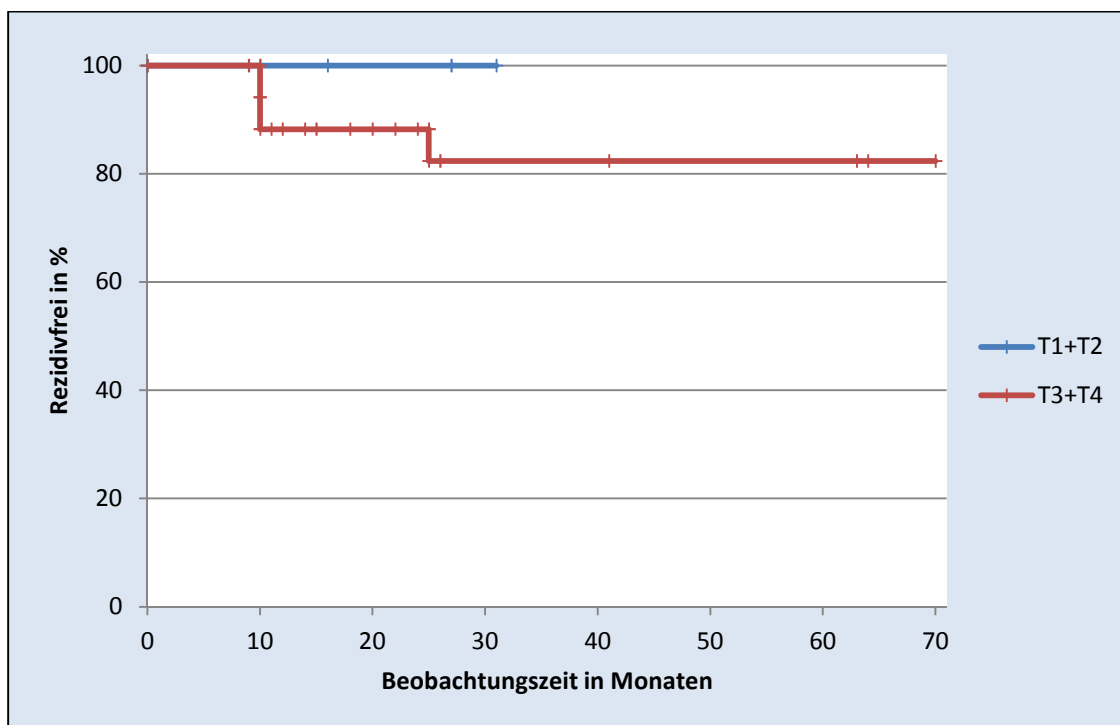
Tab. 9.1. Rezidivfreies Überleben



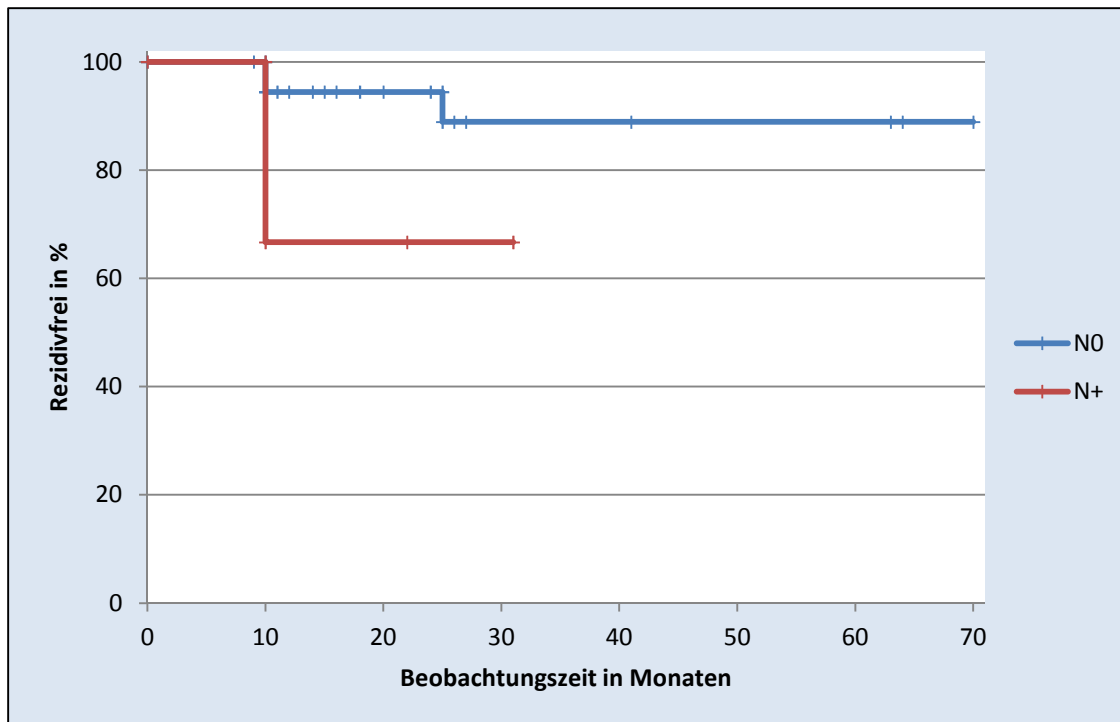
Tab.9.2. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Patientenalters



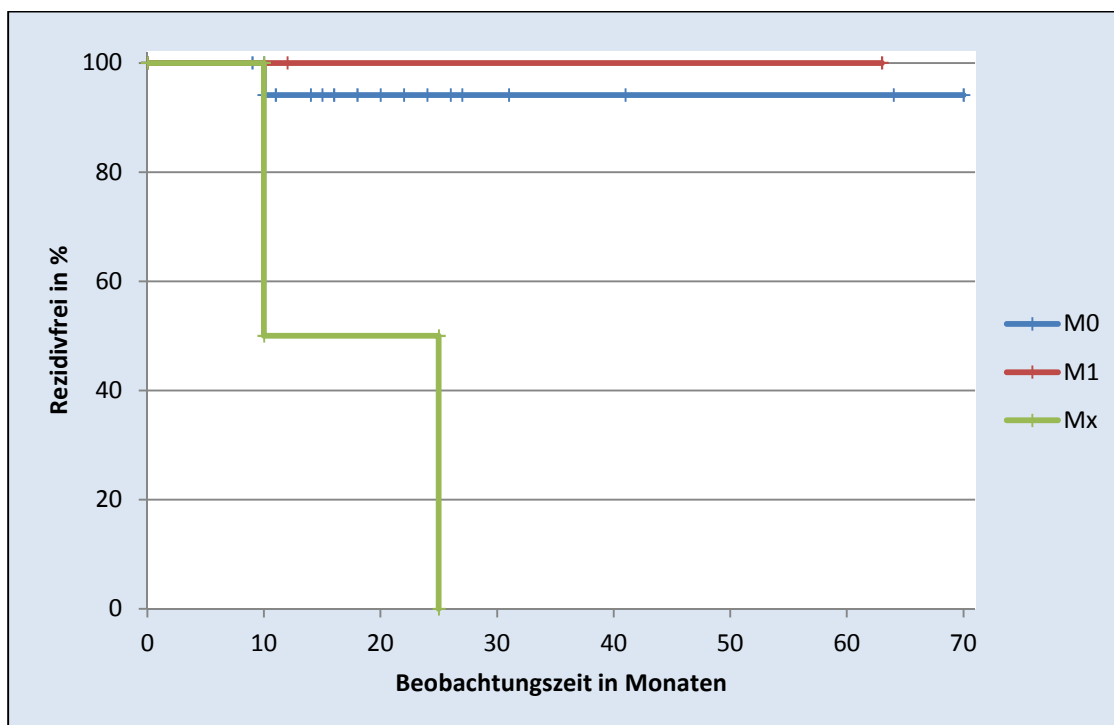
Tab.9.3. Geschlechtsspezifisches, rezidivfreies Überleben



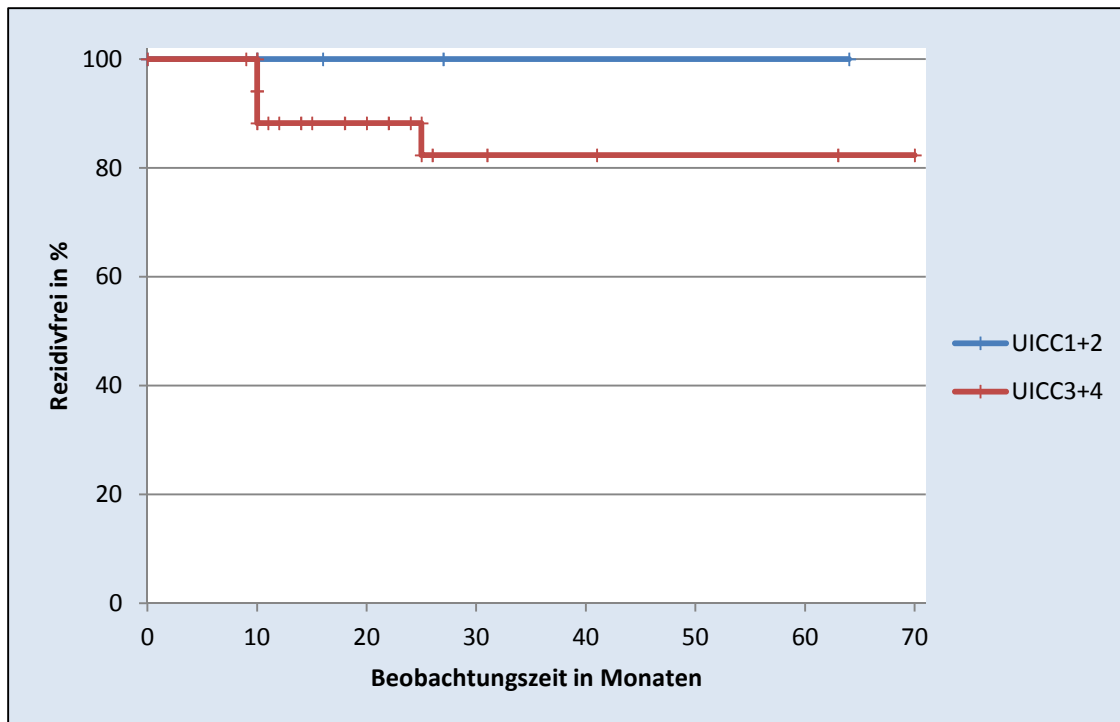
Tab.9.4. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Tumorgröße (T)



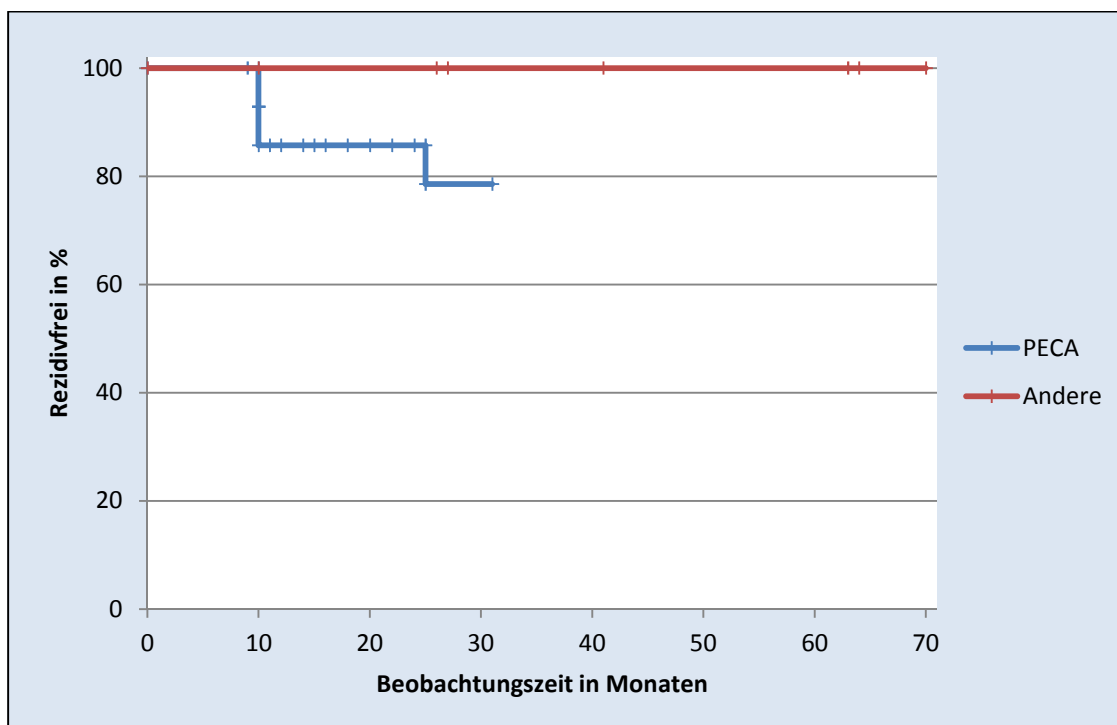
Tab.9.5. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls



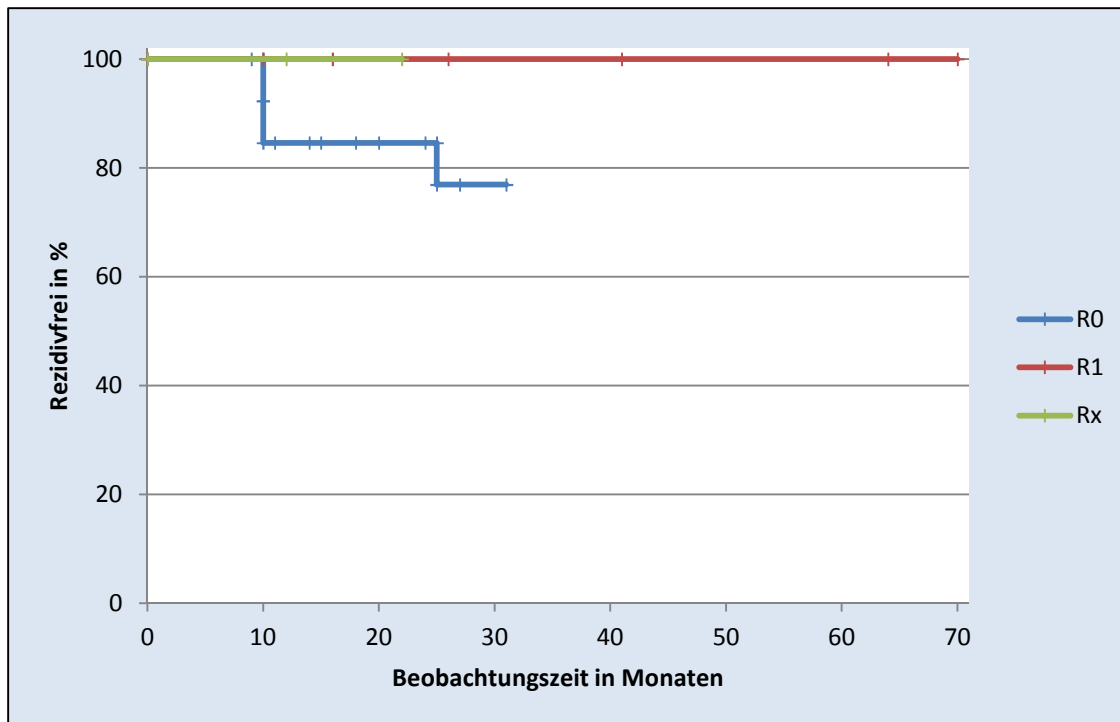
Tab.9.6. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des M-Stadium



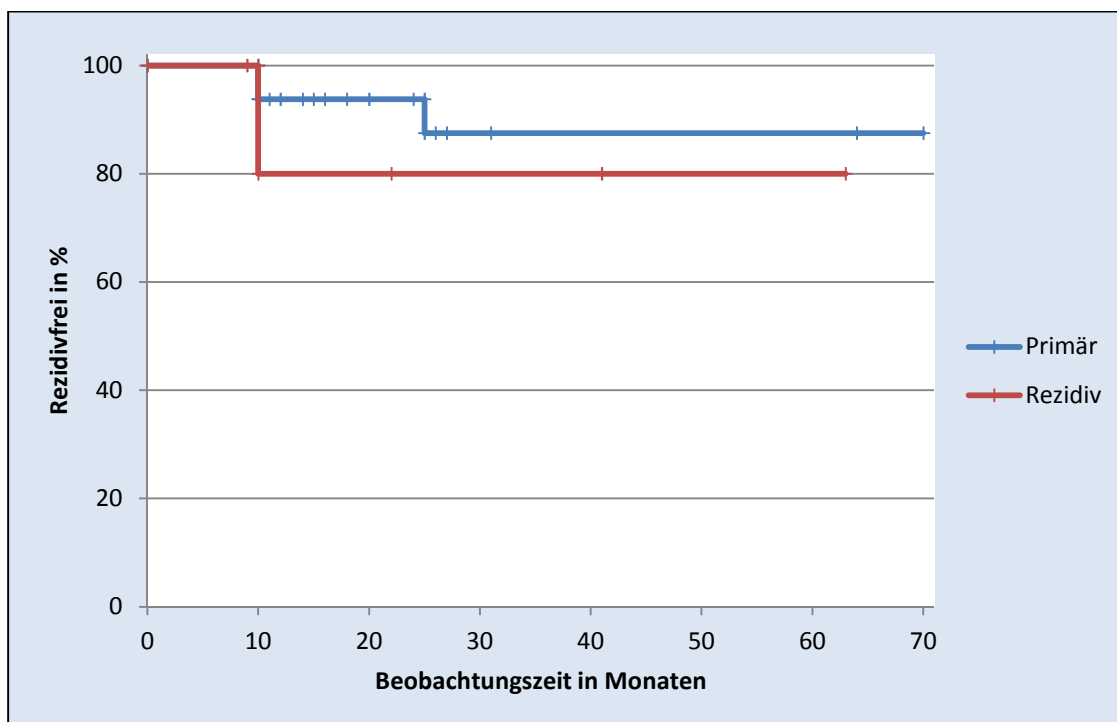
Tab.9.7. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des UICC-Stadium



Tab.9.8. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Histologie



Tab.9.9. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatustatus



Tab.9.10. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Primärtumors

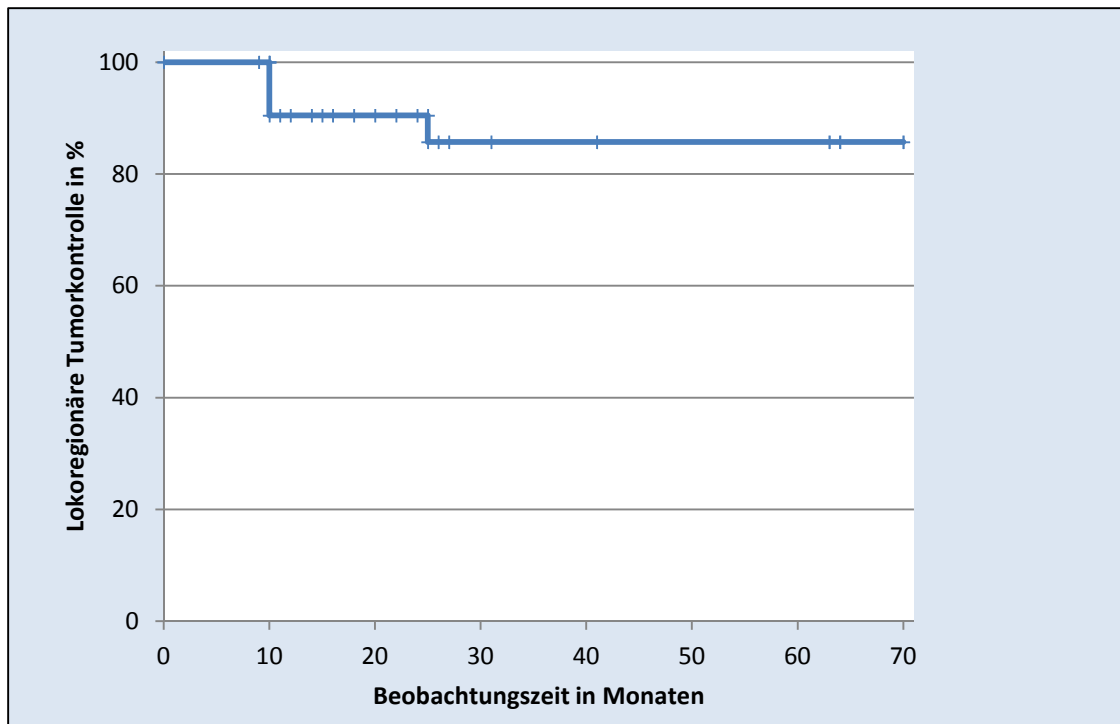


Abb.9.11. Lokoregionäre Tumorkontrolle

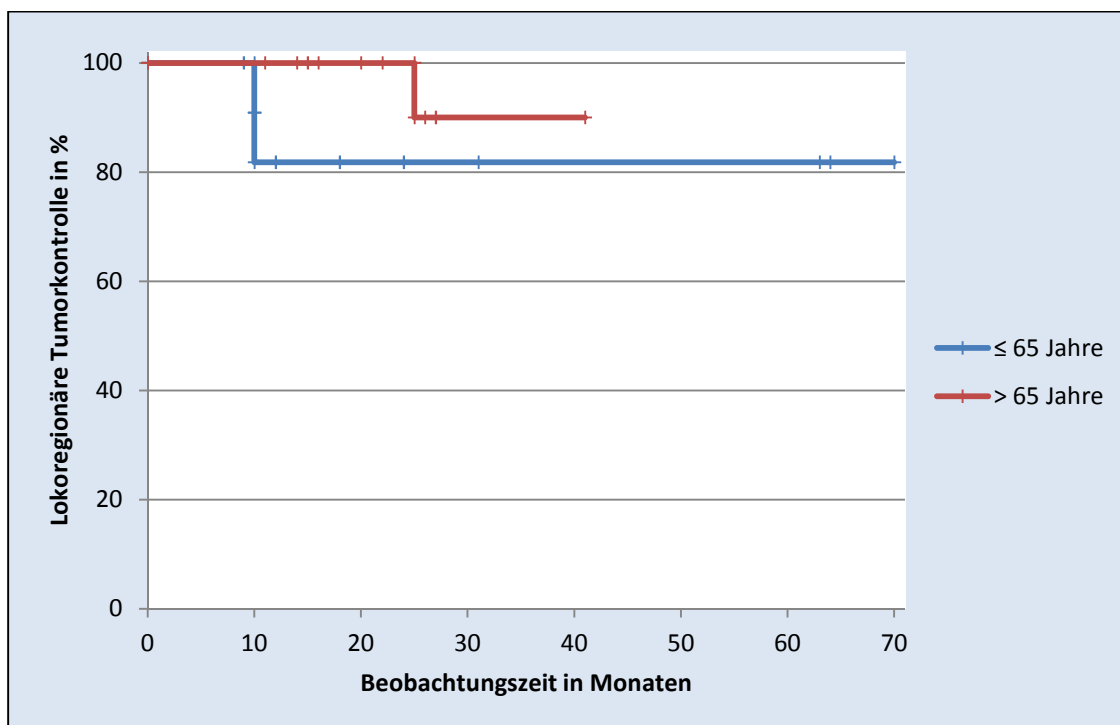


Abb.9.12. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des Patientenalters

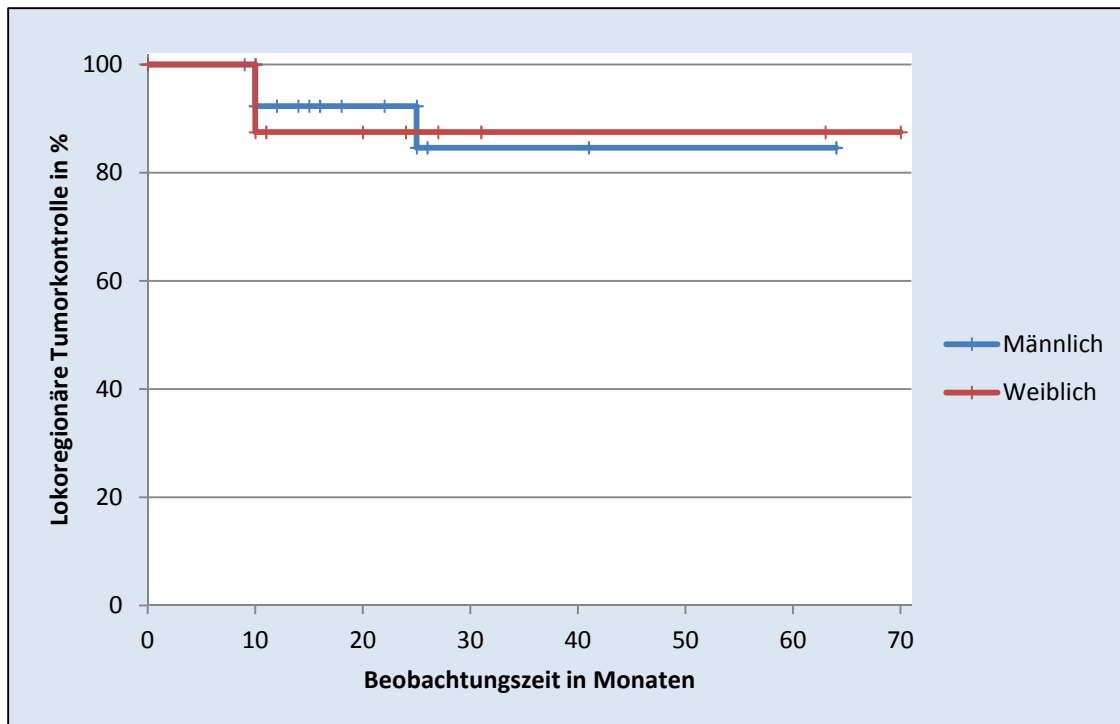


Abb.9.13. Geschlechtsspezifische lokoregionäre Tumorkontrolle

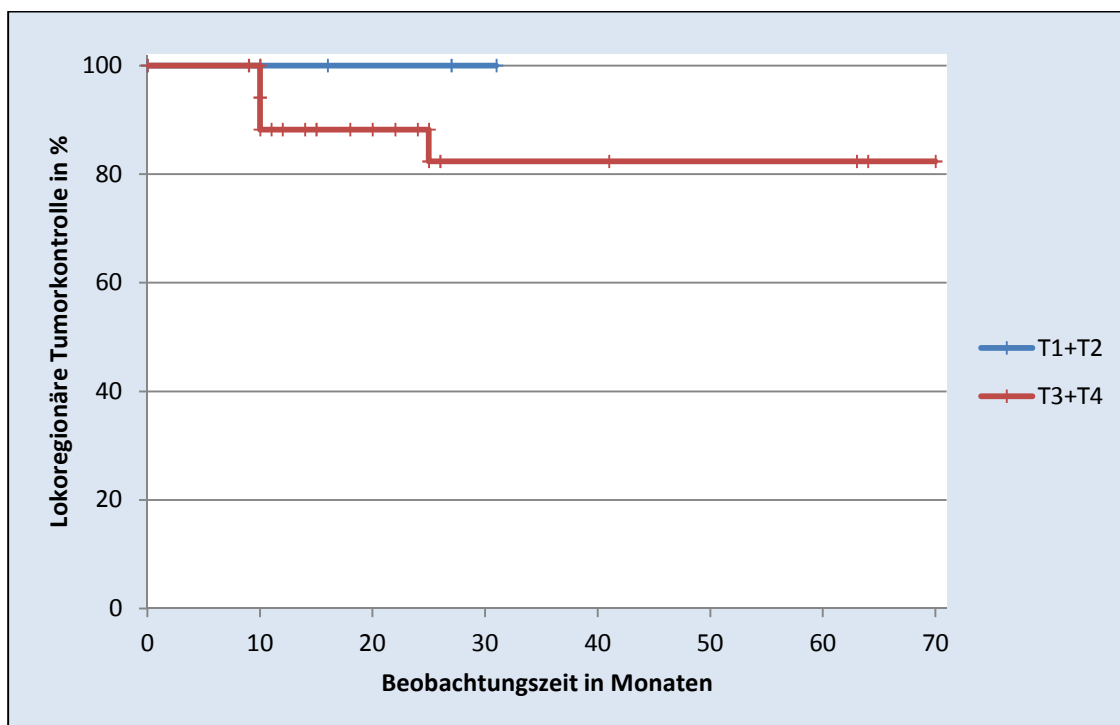


Abb.9.14. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit der Tumorgöße (T)

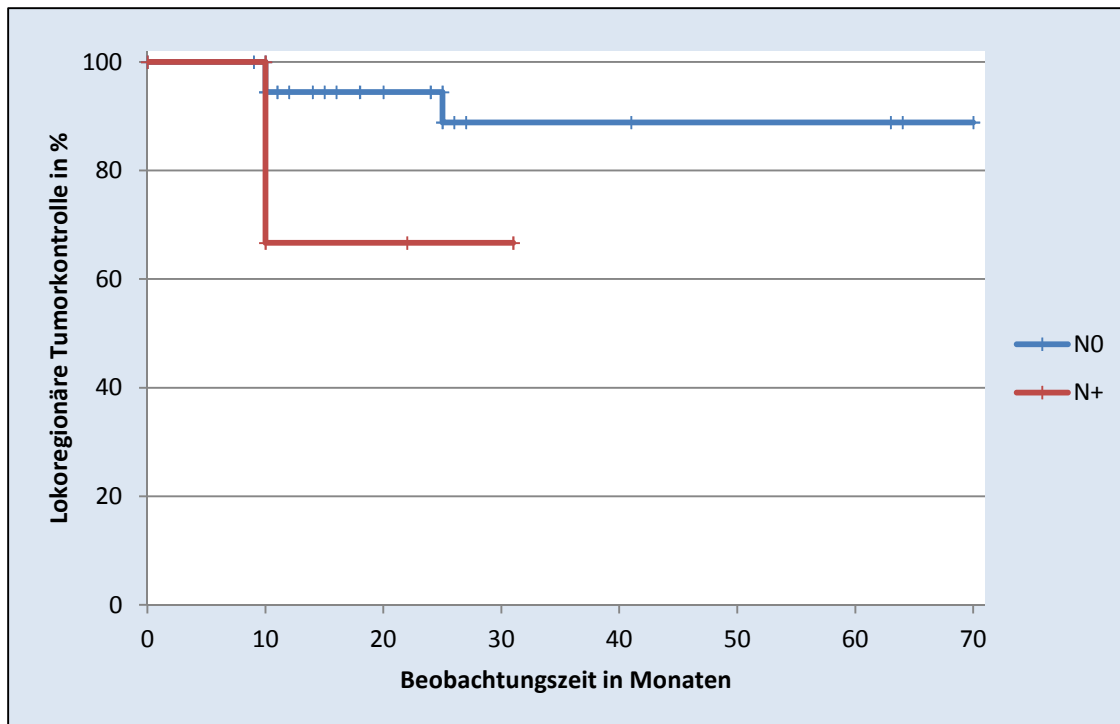


Abb.9.15. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls

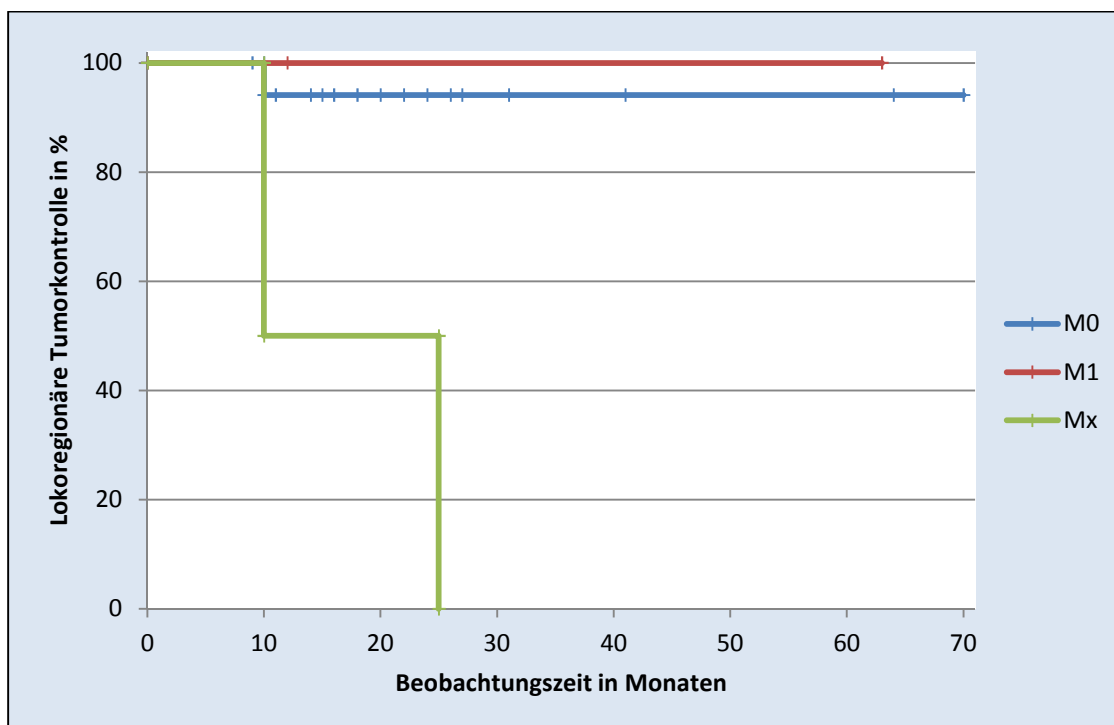


Abb.9.16. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des M-Stadium

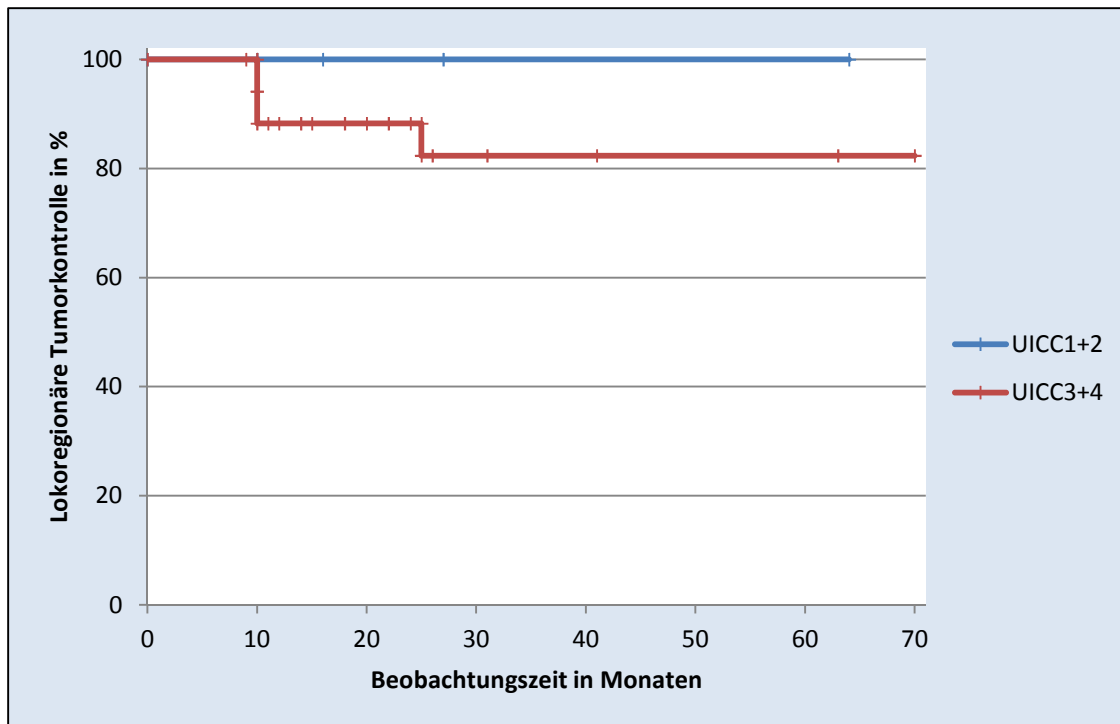


Abb.9.17. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des UICC-Stadium

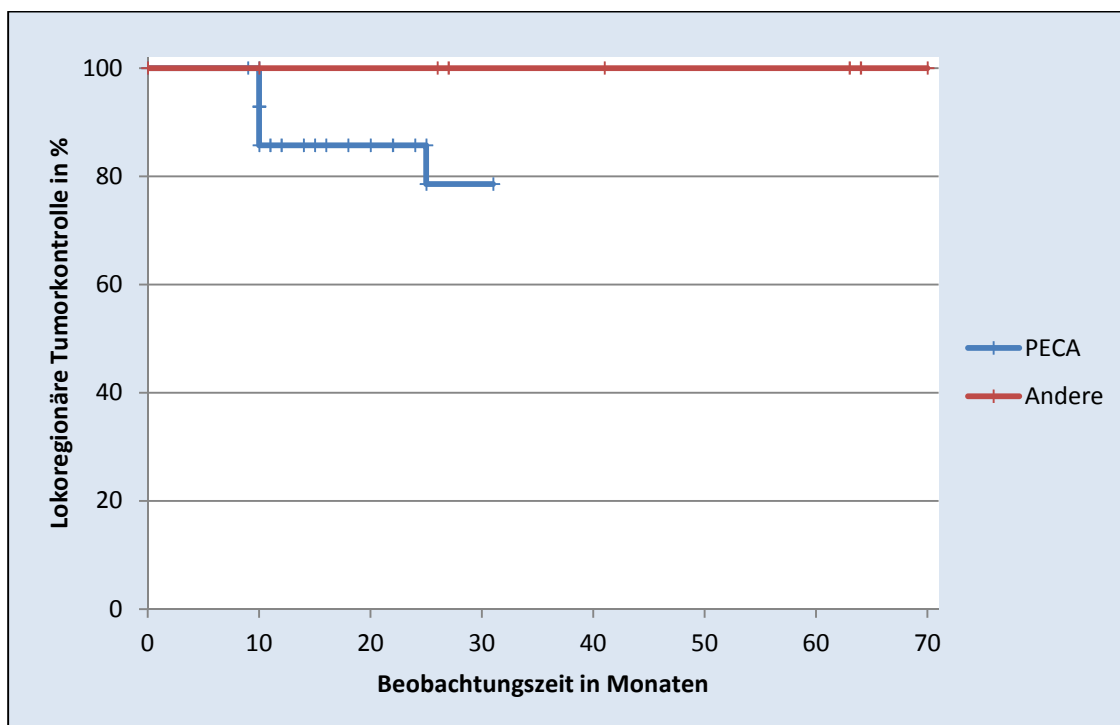


Abb.9.18. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit der Histologie

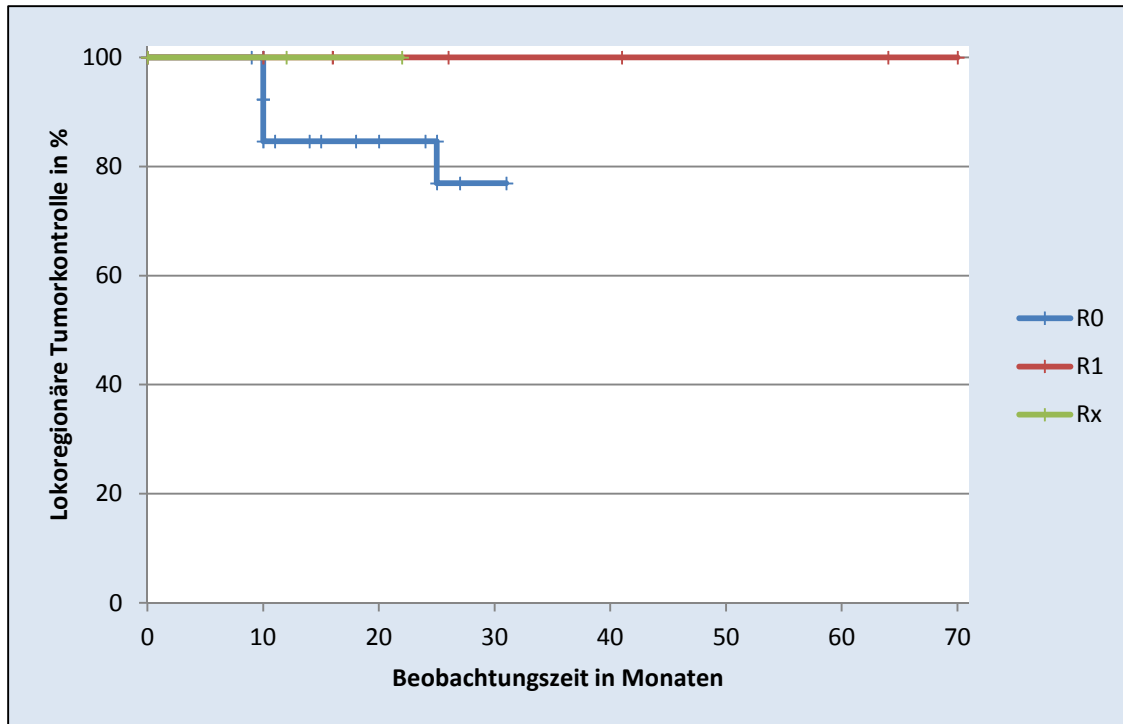


Abb.9.19. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des Resektionsstatus

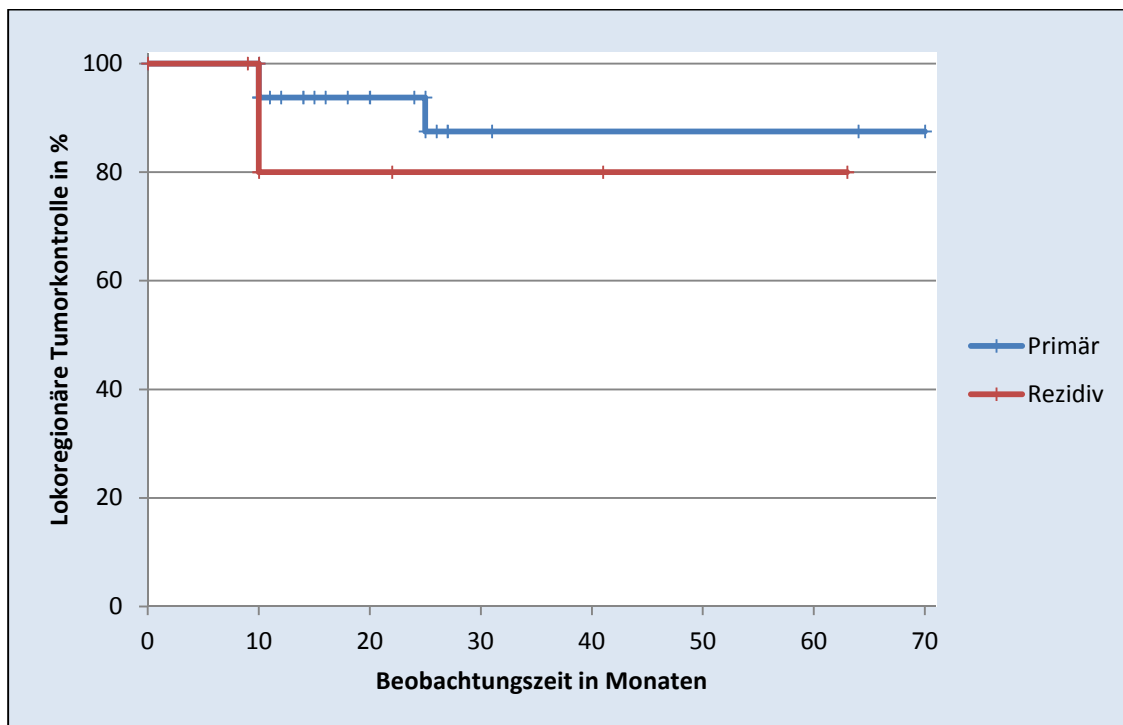


Abb.9.20. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit des Primärtumor

11. Lebenslauf

Name: Torsten Kolb

Geburtsdatum: 27.10.1981

Geburtsort: Wismar

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet

Schulbildung: 09/1988-01/1989 Ostseeschule
02/1989-08/1991 Pestalozzi-Oberschule Wismar
09/1991-08/1992 Fritz-Reuter Grundschule Wismar
09/1992-07/2000 Gerhardt-Hauptmann Gymnasium
Wismar
07/2000 Abitur

Zivildienst: 10/2000-08/2001 Kreiskrankenhaus Wismar im
chirurgischen OP

Berufsausbildung: 10/2001-09/2004 Ausbildung zum staatlich anerkannten
Gesundheits- und Krankenpfleger am DRK-Krankenhaus
Mölln-Ratzeburg gGmbH

Studium: 10/2004-11/2010 an der Universität zu Lübeck im
Studiengang Humanmedizin
11/2010 Absolvierung des Staatsexamens im Studiengang
Humanmedizin

Facharztausbildung: 02/2011 Beginn der Facharztausbildung zum Facharzt für
Innere- und Allgemeinmedizin in der Geriatrie Ratzeburg

12. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Jens E. Meyer und Prof. Dr. med. Dr. med. univ. (H), C. Sc. (H) György Kovács für die freundliche, zuverlässige und kompetente Betreuung meiner Promotionsarbeit herzlich bedanken.

Außerdem gilt mein Dank Frau Prof. Dr. Wollenberg, für die Möglichkeit meine Dissertation an Ihrer Klinik durchführen zu können.

Christian Metzger gilt mein besonderer Dank, für die vielen amüsanten und inspirierenden Stunden, die wir während der Datengewinnung und deren Auswertung verbracht haben.

Norman Itner für seine wertvolle Hilfe in größter Not.

Meiner Ehefrau Julia möchte ich für ihr liebevolles Verständnis, das Spenden von Zuversicht und Motivation und natürlich der Korrektur meiner Texte danken.

Zudem möchte ich mich bei meinen Eltern Gudrun und Karl-Heinz Kolb von ganzem Herzen bedanken, die mich in den letzten 30 Jahren in allen Lebenslagen begleitet haben.

