

J. Doescher^{1,5}, S. Ott², J. Kövi³, J. Steinacker^{4,5}, T. K. Hoffmann^{1,5}, F. Sommer^{1,5}

¹Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

²Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinikum Heidenheim, Heidenheim, Deutschland

³Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

⁴Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

⁵iSOUL Konsortium, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Diagnostik und Therapie maligner Nasentumoren

Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen gehören zu den seltenen Erkrankungen und umfassen eine Vielzahl von histologischen Entitäten. Die Inzidenz liegt laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut bei 0,4 Neuerkrankungen in der Nasenhaupthöhle und 0,3 in den Nasennebenhöhlen auf 100.000 Einwohner. Damit liegt ihr Anteil an den Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs bei etwa 3–5% [32]. Die häufigste Entität bildet mit etwa 50% das Plattenepithelkarzinom, gefolgt vom Adenokarzinom (etwa 13%) und selteneren Entitäten wie dem adenoidzystischen Karzinom, dem Ästhesioneuroblastom und dem Schleimhautmelanom [14].

Durch die komplexe Anatomie und das meist verborgene Wachstum wird die Diagnose häufig spät gestellt, und die Tu-

moren sind entsprechend weit fortgeschritten. Die umliegenden Strukturen, insbesondere Orbita und Schädelbasis, erfordern nicht selten komplexe Therapieentscheidungen im interdisziplinären Kontext.

Diagnostik

Sinunasale Karzinome (SNK) können sich durch verschiedene Symptome bemerkbar machen. Meist sind diese unspezifisch und von einer chronischen Sinusitis nicht zu unterscheiden. Es kann zu Druckgefühl über den Nasennebenhöhlen, zu Nasenatmungsbehinderung, Riechminderung oder Epistaxis kommen. Bei streng einseitigem Vorliegen solcher Symptome sollte frühzeitig an eine bösartige Neubildung gedacht werden und neben der obligatorischen Nasenendoskopie eine Schnittbildgebung angestoßen werden. Hierbei empfiehlt sich zunächst eine Computertomographie (CT) der Nasennebenhöhlen, welche bei begründetem Malignitätsverdacht bereits mit Kontrastmittel erfolgen und die Halsweichteile miteinbeziehen sollte. Zur weiteren Abgrenzung, insbesondere zur Beurteilung der Schädelbasis oder einer möglichen Infiltration des Subkutangewebes oder der äußeren Haut, sollte zudem eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden.

Diagnostik und Therapie maligner Nasentumoren

Zusammenfassung

Die Behandlung von Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle ist aufgrund der Heterogenität der Tumoren und der anatomischen Verhältnisse komplex. Es gibt nur wenige Studien, welche Therapien miteinander vergleichen. Den Goldstandard stellt die vollständige Resektion des Tumors dar, was jedoch häufig schwierig zu kontrollieren ist. Zunehmend werden radikale offene Operationstechniken durch minimal-invasive endoskopische Techniken bei gleichbleibender onkologischer Kontrolle ersetzt. Die Behandlung der Lymphknoten ist bei einem unauffälligen Halsstatus Gegenstand von Diskussionen, und die Empfehlungen reichen von einer abwartenden Strategie bis zu einer elektiven Neck-Dissection. Aktuell wird der Einsatz einer Wächterlymphknotenbiopsie geprüft. Die Strahlentherapie ist v. a. Teil des adjuvanten Therapiekonzepts. Als primäre Option wird

sie eher zurückhaltend eingesetzt und ist inoperablen Befunden vorbehalten. Die Wahl des passenden Chemotherapieschemas ist mitunter abhängig von der jeweiligen Entität. Allerdings wird meist, aufgrund fehlender Studien, ein ähnliches Regime wie bei Kopf-Hals-Karzinomen der Mundhöhle, des Pharynx und Larynx gewählt. Die Rolle von Immuncheckpointinhibitoren ist noch unklar, erste Daten sind jedoch ähnlich erfolgversprechend wie bei anderen Kopf-Hals-Karzinomen.

Diagnosis and treatment of malignant sinonasal tumors

Abstract

The treatment of sinonasal carcinomas is complex due to their heterogeneity and the anatomical conditions. There are only few studies comparing therapies. The gold standard is complete resection of the tumour, but this is often difficult to control. Increasingly, radical open surgical methods are being replaced by minimally invasive endoscopic techniques while maintaining oncological control. Treatment of the lymph nodes in case of an inconspicuous neck status is the subject of debate and recommendations range from watchful waiting to elective neck dissection. Currently, the use of sentinel lymph node biopsy is under investigation. Radiotherapy is mainly part of the adjuvant treatment concept. As a primary option, it is used rather cautiously

and reserved for inoperable findings. The choice of the appropriate chemotherapy regimen is mainly dependent on the particular tumour entity. However, due to a lack of studies, a regimen similar to that used for head and neck carcinomas of the oral cavity, pharynx and larynx is usually chosen. The role of immune checkpoint inhibitors is still unclear, but initial data are similarly promising as for other head and neck carcinomas.

tomographie (MRT) der entsprechenden Region durchgeführt werden [23]. Durch Kombination beider Modalitäten kann die größtmögliche diagnostische Genauigkeit erreicht werden [16]. Auf der einen Seite können in besonderen Fällen, beispielsweise schwer zugänglichen Tumoren, oder bei mehrfach negativen Biopsien, die Modalitäten mit einer Positronenemissionstomographie (PET) kombiniert werden (**Abb. 1**). Auf der anderen Seite wurde in einer Arbeit über die optimale Nachsorge der Wert einer Kombination aus PET und CT analysiert. Die Autoren konnten diese Bildgebungsmodalität nur bedingt empfehlen, da sie in der sinonasalen Region eine schlechte Spezifität aufweist (40%). Dies liegt einerseits an der Nähe zur Schädelbasis und dem Hirn und andererseits an möglichen chronisch-entzündlichen Komponenten nach Operation und Bestrahlung [31].

Therapie

Chirurgischer Ansatz

In der Vergangenheit wurde bei malignen Tumoren das Verfahren einer En-bloc-Resektion mit entsprechendem Sicherheitsabstand und ohne Eröffnung des Tumors als Goldstandard angesehen. Diese Maßgabe machte eine Resektion über einen offenen Zugang erforderlich, was mit einer nicht unerheblichen

Morbidität und Veränderung des äußeren Erscheinungsbilds des Patienten einherging. Durch die technischen Fortschritte in der Endoskopie konnte dieses Dogma jedoch weitestgehend verlassen werden, und so ist die offene Chirurgie nur noch bei weit fortgeschrittenen Karzinomen erforderlich. Selbst in solchen Fällen kann die Morbidität durch modifizierte offene Zugänge, wie dem „midfacial degloving“ als Ergänzung zu einem primär endoskopischen Vorgehen verringert werden (**Abb. 2 und 3**). Als hilfreiches Instrument für eine präzise und schonende endoskopische Chirurgie wird die CT-gestützte intraoperative Navigation angesehen. Durch eine Fusion mit MRT-Datensätzen kann der Tumor noch besser visualisiert und in Gänze reseziert werden [15].

» Der wichtigste Parameter einer erfolgreichen Resektion sind tumorfreie Schnittränder

In den letzten Jahren gab es einige Untersuchungen zur Sicherheit in Bezug auf das onkologische Ergebnis, jedoch waren die meisten Kohorten relativ unausgewogen. Hagemann et al. konnten in einer monozentrischen Erhebung 225 Patienten auswerten. Die Verteilung offen-chirurgisch vs. endoskopisch therapierter Patienten war weitgehend ausgeglichen (45,3 vs. 54,6%). Das T-Stadium war erwartungsgemäß etwas höher in



Abb. 1 53-jähriger Patient mit einem mäßig differenzierten, herdförmig verhornenden invasiven Plattenepithelkarzinom. Ausdehnung des tumorösen Prozesses im Clivus mit Infiltration des Sinus sphenoidalis sowie des Felsenbeins rechts. Z. n. 3-facher Probenentnahme (PE) nach Cisplatin wöchentlich ohne Malignitätsnachweis, PET-MRT zur Identifikation vitaler Tumoranteile, nachfolgend erfolgreiche PE mit Tumornachweis. **a** Sequenz: T1 VIBE FS transversal post-KM (8 ml gadoliniumhaltiges KM, z. B. Gadovist i.v.) 3 T, Gerät: Siemens mMR Biograph (Fa. Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), *weiße gefüllte Pfeile* Tumorinfiltration mit knöchernen Arrosionen des Os sphenoidale, des Clivus und der Felsenbeinspitze sowie der Weichteile der rechten Fossa pterygopalatina. **b** AC-Datensatz ^{18}F -FDG-PET-MRT-non-TOF-Scanner Siemens mMR Biograph, *schwarze gefüllte Pfeile* intensive FDG-avide Foci, rechts betont an der Hinterwand des Sinus sphenoidalis, „SUV mean/peak/max“: 28,9/19,0/45,0. **c** Fusion T1 VIBE FS transversal post-KM und AC-Datensatz ^{18}F -FDG-PET-MRT-non-TOF-Scanner Siemens mMR Biograph. AC Attenuation Correction, FDG Fluorodesoxyglukose, FS Fettsättigung, KM Kontrastmittel, MRT Magnetresonanztomographie, PET Positronenemissionstomographie, SUV „standardized uptake value“, TOF „time of flight“, VIBE „volume-interpolated breath-hold examination“

der ersten Gruppe. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war für die Gesamtheit der endoskopisch behandelten Patienten sogar signifikant besser als für die offen-resezierten Patienten (76,1 vs. 59,5 %; $p=0,024$) und bei isoliert betrachteten T4-Stadien zumindest vergleichbar [11].

Der wichtigste Parameter einer erfolgreichen Resektion sind tumorfreie Schnittränder. Die Relevanz tumorfreier Schnitträn-

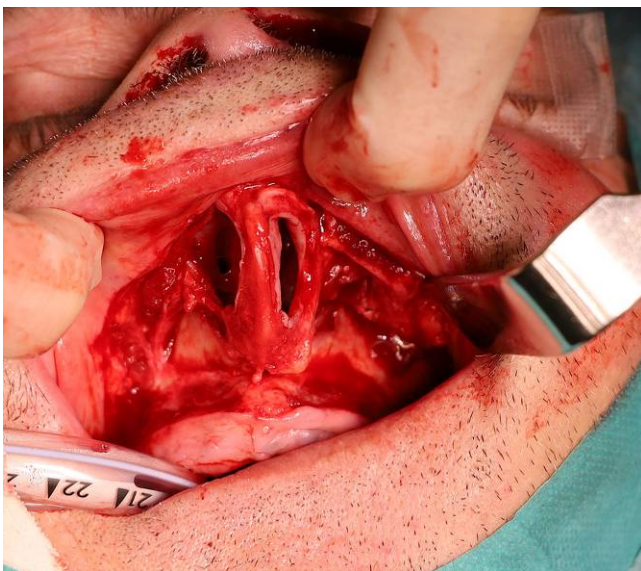


Abb. 2 Kombinierte Resektion eines ausgedehnten Plattenepithelkarzinoms der Nasennebenhöhlen links. Zu einer transnasalen Resektion der Tumoranteile des Siebbeins ergänzend durchgeführtes „midfacial degloving“ mit Resektion der Kieferhöhlenvorderwand linksseitig für eine bessere Erreichbarkeit der lateralen Bereiche inklusive des infiltrierten Weichgewebes der Wange links

der zeigt eine kleine Fallserie von Nakamaru et al. Von 15 endoskopisch resezierten Patienten wiesen 4 positive Schnittränder auf. Die Patienten mit einer R0-Resektion zeigten kein Rezidiv, wohingegen das krankheitsspezifische 5-Jahres-Überleben in der Gruppe mit positiven Schnittändern bei lediglich 38% lag [18]. Die Beurteilung der Tumorränder ist bei endoskopisch-fragmentierter Resektion umso kritischer, da hier schnell die Übersicht über das Gesamtpräparat verlorengeht. In der Studie von Hagemann et al. fällt auf, dass für beide Gruppen in weniger als der Hälfte der Fälle ein Resektionsstatus (R) angegeben wird, was die Schwierigkeit einer suffizienten Beurteilung unterstreicht. Allerdings unterscheidet sich die Rate positiver Schnittränder auch in anderen Kohorten nicht relevant zwischen endoskopischer oder offener Resektion. Es wird über positive Schnittränder in 20–30% der Fälle berichtet [8, 13]. Auch primär offen-chirurgische Konzepte machen den Einsatz von Endoskopen bisweilen erforderlich, da die Anatomie verwinkelt ist und der Tumorursprung so besser gefunden werden kann. Dafür wird von einigen Autoren die „multilayer centripetal technique“ in 5 Schritten empfohlen:

- Reduktion des Neoplas mavolumens,
- zentripetale subperiostale ethmoidal-nasale Resektion,
- Entfernung des unter dem Tumor liegenden Knochens (Septum, Schädelbasis und Lamina papyracea),
- Entfernung der Dura, des Bulbus olfactorius und der Periorbita und
- Duraplastik [5].

Das Ausmaß der Resektion und damit die Anwendung der einzelnen Schritte muss natürlich an die Größe und Infiltration des jeweiligen Tumors angepasst werden.

Zusammenfassend können die Indikationen für eine endoskopische Resektion mit günstigem Verlauf folgendermaßen dargestellt werden. Infrage kommen Patienten ohne Infiltration

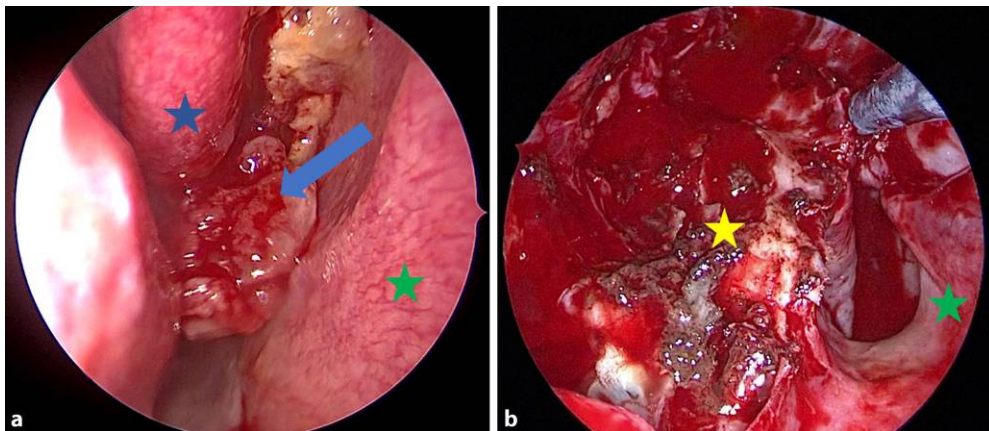


Abb. 3 Transnasal-endoskopisches Vorgehen. **a** Präoperativer Situs mit Tumor aus dem mittleren Nasengang und Ausdehnung in die Nasenhaupthöhle. **b** Intraoperativer Situs nach transnasaler Resektion eines Plattenepithelkarzinoms der dorsalen Kieferhöhle rechts. Resektion der gesamten lateralen Nasenwand bzw. medialen Kieferhöhlenwand, der dorsalen Kieferhöhlenwand und des Weichgewebes vor der Pterygoidmuskulatur. *Blauer Stern* mittlere Nasenmuschel, *grüner Stern* Septum, *gelber Stern* retromaxillärer Raum nach Resektion der A. maxillaris, *blauer Pfeil* Tumor

des Sinus frontalis, der Orbita, der Tränenwege und der äußeren Wände des Sinus maxillaris. Eine Infiltration der Dura und sogar des Hirns, insbesondere im medialen Anteil zwischen den Orbitae, stellt keine Limitation dar. Anhand der TNM-Klassifikation kann für kleine Stadien wie T1–T2 und das Stadium T3 ohne größere knöcherne Destruktionen eine endoskopische Resektion empfohlen werden. Generell wird auch bei einem primär endoskopischen Vorgehen empfohlen, für ein Umschwenken auf einen offenen Zugang vorbereitet zu sein und den Patienten im Vorfeld entsprechend aufzuklären [12].

Behandlung der Halslymphknoten

Bei Befall der Halslymphknoten und eindeutigen klinischen und radiologischen Befunden steht eine Mitbehandlung außer Frage. Innerhalb eines primär chirurgischen Konzepts sollte dementsprechend eine Neck-Dissection durchgeführt werden, wobei sich das Ausmaß nach der Lokalisation der suspekten Knoten richtet. So wird die Halsseite mit positivem Nodalstatus modifiziert radikal operiert und, bei nur einseitig auffälligen Lymphknoten, die Gegenseite einer selektiven Neck-Dissection zugeführt [23].

Unklar und bislang ohne eindeutige Empfehlung bleibt allerdings die Therapie klinisch unauffälliger Lymphknoten, also bei cN0-Status. Hierzu sollte man zunächst betrachten, wie häufig eine lymphogene Metastasierung auftritt. Dies ist von Entität zu Entität unterschiedlich und wird am häufigsten bei Plattenepithelkarzinomen beobachtet, bei denen befallene Lymphknoten in etwa 10% bei Erstdiagnose vorliegen und in etwa 13% im Verlauf auftreten [19, 29]. Die Rate an okkulten Metastasen bei Erstdiagnose wird zwischen 3 und 25% angegeben, ist bisher jedoch wenig und nicht systematisch erforscht worden [4]. Mögliche Risikofaktoren, welche eine lymphogene Metastasierung begünstigen und bei Vorliegen zu einer elektiven Halslymphknotenbehandlung führen sollten, werden kontrovers diskutiert, und die Daten widersprechen sich mitunter. So wurde in einer Studie die Infiltration der Dura und in einer anderen Studie das Vorliegen eher kleiner T-Stadien mit einer verstärkten Lymphknotenmetastasierung assoziiert [3, 22]. Grundsätzlich kann eine (s)elektive Neck-Dissection bei ei-

ner Metastasenwahrscheinlichkeit okkulten Lymphknoten von 15–20% empfohlen werden [24]. Diese liegt für SNK deutlich darunter, womit eine Neck-Dissection nicht zu empfehlen wäre. Auf der anderen Seite scheint das Gesamtüberleben signifikant durch das Vorliegen und Auftreten von Lymphknotenmetastasen verkürzt zu werden (Hazard Ratio 1,555 für N1 und 1,6 für N2/N3) [28]. Zurzeit wird die Entscheidung zur Behandlung der Halslymphknoten bei klinisch unauffälligem Nodalstatus jeweils individuell für den Patienten getroffen und könnte zukünftig durch sensitivere Untersuchungstechniken differenzierter gefällt werden.

» Die lymphatische Drainage der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhlen ist hochkomplex organisiert

Sollte eine prophylaktische Therapie erfolgen, gilt es, die Lymphabflusswege der Nase zu berücksichtigen. Die lymphatische Drainage der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhlen ist in hochkomplexen Mustern organisiert. Die vorderen Regionen drainieren in die subdiaphragmatischen Lymphknoten und die hinteren Regionen in die retropharyngealen Lymphknoten. Die Drainage der Nasennebenhöhle ist mit den Kollektoren der Nasenhöhle verbunden [30]. Dass die retropharyngealen Knoten die Hauptdrainage der Nase und der Nasennebenhöhle sind, steht im Gegensatz zu den Beobachtungen, die in Bezug auf die Metastasierungsmuster gemacht wurden. Laut einer MRT-Scan-Studie finden sich klinisch verdächtige Lymphknoten auch retropharyngeal, jedoch verstärkt im Level Ib und Level IIa [10]. In einer großen retrospektiven Analyse von 299 sinunasalen Malignomen traten pathologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen v. a. in Level II (69%), gefolgt von Level I (45%) auf. Eine Beteiligung retropharyngealer Knoten wurde nur in einem kleineren Teil der Fälle (17%) gesehen und war eher mit großen Tumoren assoziiert, bei denen das Epizentrum nicht zuverlässig identifiziert werden konnte [22]. Dies bedeutet, dass bei einer elektiven Neck-Dissection oder Halsbestrahlung die Level I und II im Fokus stehen sollten. Durch die Lage der Speicheldrüsen und des Ramus margina-

lis des N. facialis in dieser Region ist die Morbidität relativ hoch und muss ins Verhältnis zur Metastasierungsrate gesetzt werden.

Eine mögliche Alternative stellt die Wächterlymphknotenbiopsie dar. Hierzu gibt es v. a. für Mundhöhlenkarzinome gute Erfahrungen, und eine kleine Fallserie zeigte auch für das SNK vielversprechende Ergebnisse. Die Detektionsrate des Wächterlymphknotens lag bei 66,6%, und es konnte mit dieser Methode in einem von 6 Fällen eine okkulte Metastase gesichert werden [9]. Um das schonendere Konzept einer Wächterlymphknotenbiopsie bei SNK zu prüfen, wurde eine klinische Studie an der Ulmer HNO-Klinik initiiert (SentiNose Pilot, DRKS00022304). Die primären Fragestellungen sind die Morbidität der Prozedur und die Metastasendetektionsrate.

Radiatio und medikamentöse Therapie

Im multimodalen Therapiekonzept der SNK spielt die Strahlentherapie eine wichtige Rolle, auch wenn die Datenlage bei bestimmten histologischen Typen vergleichsweise dünn ist und Entscheidungen auf der Basis retrospektiver Studien getroffen werden. Lokalrezidive sind bei SNK häufig und treten isoliert in etwa 30% auf. Zusätzlich kommt es bei etwa 8% zu kombinierten Lokalrezidiven mit Beteiligung der Lymphknoten und/oder Fernmetastasen [17]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer adjuvanten Radiatio (RT) v. a. bei den Stadien T3–T4 [2].

Eine Schwierigkeit bei der Bestrahlung von Tumoren im Bereich der Nase und der Nasennebenhöhlen ist die Nähe zu kritischen Risikoorganen wie z. B. der Augenlinse, der Retina, des Sehnervs oder des Chiasmus. Daher ist die exakte Positionierung des Patienten von großer Bedeutung. Dies wird mithilfe einer thermoplastischen Fixationsmaske gewährleistet. Zudem können diese Strukturen durch moderne RT-Techniken wie der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) oder der volumenmodulierten Bestrahlung (VMAT) besonders gut geschont werden. Mit diesen Bestrahlungstechniken wird eine homogene Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens mit einem steilen Dosisabfall zu den Risikoorganen erreicht, wodurch eine höhere Strahlendosis im Zielvolumen verabreicht werden kann, als dies bei konventionellen Techniken möglich ist.

Die Protonenbestrahlung, sofern verfügbar, stellt eine weitere Therapieoption bei der Behandlung von SNK dar. Hier kann aufgrund der physikalischen Eigenschaften ein noch steilerer Dosisgradient erreicht werden, wodurch das Risiko einer Schädigung des Sehapparats und des zentralen Nervensystems weiter reduziert wird. In einer entsprechenden Studie konnten im Median 73,8 Gy verabreicht werden und eine lokale Kontrolle über 3 Jahre in 83% erreicht werden [6]. Demgegenüber wird von einer vergleichbaren lokalen Kontrollrate von 76% in einer Studie mit IMRT berichtet [7].

» Eine primäre RT oder Radiochemotherapie (RCT) sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden

Die Brachytherapie wird aufgrund des erschwerten Zugangs v. a. für Karzinome des Naseneingangs, analog zu Karzinomen der Lippe, empfohlen. Allerdings sollte sie auch hier nur an Zentren mit entsprechend großer Expertise eingesetzt werden [1].

Eine primäre RT oder Radiochemotherapie (RCT) sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden und ist i. d. R. Patienten mit inoperablen Befunden vorbehalten. Um insbesondere das Auge zu erhalten, wird bei entsprechenden Befunden eine Induktionschemotherapie mit platinhaltigen Substanzen empfohlen. Alternativ kann nach einer Induktionschemotherapie zunächst eine Operation mit anschließender RT erfolgen. Diese Strategie wird aktuell in einer randomisierten klinischen Studie überprüft (NCT03493425) [26].

Aufgrund der geringen Inzidenz von SNK gibt es nur sehr wenige klinische Studien, die sich mit diesen Entitäten explizit befassen, und so werden Chemotherapie- oder Radiochemotherapieprotokolle i. d. R. durch Extrapolation der Ansätze verabreicht, die bei ähnlichen, häufigeren Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs angewandt werden.

Die klassische Indikation zur Chemotherapie bei SNK ist die palliative Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren, wenn Operation und Strahlentherapie kontraindiziert sind oder die Krankheit nicht mehr effektiv kurativ behandeln kann.

Neue Entwicklungen in der Strahlentherapie haben jedoch das Interesse am Einsatz der Chemotherapie als Primärtherapie bei SNK wiederaufleben lassen. Die Chemotherapie kann vor, gleichzeitig mit oder als adjuvante Modalität zur Strahlentherapie eingesetzt werden. Dies ist abhängig von der Tumorhistologie oder dem verwendeten Strahlen- und Chemotherapieprotokoll. Ähnlich wie bei den häufigeren Kopf-Hals-Karzinomen konnte auch bei lokal fortgeschrittenen SNK ein Überlebensvorteil bei der Zugabe von Cetuximab zur Strahlentherapie in kurativer Intention gezeigt werden (Gesamtüberleben, OS: 18,9 vs. 26,6 Monate) [25]. Einen Sonderfall stellen Karzinome mit neuroendokriner Differenzierung dar. Hierzu zählen das undifferenzierte sinuassale Karzinom (SNUC), das sinuassale neuroendokrine Karzinom, das kleinzellige Karzinom und das Ästhesioneuroblastom. Für diese Tumoren wird eine Kombinationsradiochemotherapie mit neoadjuvanter Gabe von Etoposid und Cisplatin empfohlen. In einer kleinen Studie zu diesem Protokoll konnte eine Ansprechrate von 80% erzielt werden [21].

Die Wahl des Chemotherapieregimes im Rahmen der palliativen Behandlung sollte individuell auf Basis der Patientencharakteristika und der jeweiligen Entität getroffen werden. Es können Cisplatin und Etoposid, aber auch eine Kombination aus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin zum Einsatz kommen [23].

Immunchekpointinhibitoren (ICI) haben die Therapie von palliativen Kopf-Hals-Karzinomen um eine wirksame Strategie erweitert. Allerdings waren SNK bei den Zulassungsstudien nicht miteingeschlossen, und so gibt es nur wenige Daten zur Wirksamkeit bei diesen Tumoren. Eine kleine Fallserie aus Boston konnte eine Ansprechrate von 27,2% unabhängig von der PD-L1-Expression (2 Responder negativ) bei plattenepithelialen SNK feststellen. Insbesondere im Vergleich zu einer Ansprechrate von etwa 14% in den Zulassungsstudien bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Pharynx und Larynx sind diese Ergebnisse ermutigend, und es sollten weitere Daten erhoben und der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden [20]. Auch bei Adenokarzinomen mit intestinaler Differenzierung könnte eine Therapie mit ICI erfolgversprechend

sein, da in einer Expressionsanalyse 33 % der Fälle PD-L1 auf tumorinfiltrierenden Lymphozyten exprimierten [27].

Fazit für die Praxis

- Sinusale Karzinome sind eine heterogene Gruppe verschiedenster Entitäten und zählen zu den seltenen Erkrankungen. Daher gibt es nur geringe, auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Evidenz.
- Zum Staging gehören eine Computertomographie zur Beurteilung der knöchernen Strukturen sowie eine Magnetresonanztomographie zur Bewertung der Infiltration von Dura, Augenhalt und äußerer Haut.
- Die Chirurgie ist bei operablen Befunden die Therapie der Wahl.
- Ein endoskopisches Vorgehen ist auch für größere Tumoren möglich.
- Zur prophylaktischen Behandlung der zervikalen Lymphknoten kann bislang keine valide Empfehlung ausgesprochen werden.
- Die Strahlentherapie erfolgt v. a. postoperativ und insbesondere nach endoskopischer Tumorresektion mit nicht eindeutig klaren Absetzungsändern und großen Tumoren.
- In der palliativen Situation berichten Fallserien über akzeptable Ansprechraten von einer Checkpointinhibition.

Literatur

1. Bussu F, Tagliaferri L, Piras A et al (2021) Multidisciplinary approach to nose vestibule malignancies: setting new standards. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 41:S158–S165. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-41-2021-16>
2. Camp S, Van Gerven L, Vander PV et al (2016) Long-term follow-up of 123 patients with adenocarcinoma of the sinonasal tract treated with endoscopic resection and postoperative radiation therapy. *Head Neck* 38:294–300. <https://doi.org/10.1002/hed.23900>
3. Cantù G, Bimbi G, Miceli R et al (2008) Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:170. <https://doi.org/10.1001/archoto.2007.30>
4. Castelnau-Marchand P, Levy A, Moya-Plana A et al (2016) Sinonasal squamous cell carcinoma without clinical lymph node involvement. *Strahlenther Onkol* 192:537–544. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-0997-5>
5. Castelnuovo P, Battaglia P, Locatelli D et al (2006) Endonasal micro-endoscopic treatment of malignant tumors of the paranasal sinuses and anterior skull base. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 17:152–167. <https://doi.org/10.1016/j.otot.2006.06.002>
6. Dagan R, Bryant C, Li Z et al (2016) Outcomes of Sinonasal cancer treated with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95:377–385. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.019>
7. Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M et al (2010) Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:998–1004. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.067>
8. Farquhar D, Kim L, Worrall D et al (2016) Propensity score analysis of endoscopic and open approaches to malignant paranasal and anterior skull base tumor outcomes. *Laryngoscope* 126:1724–1729. <https://doi.org/10.1002/lary.25885>
9. Fernandez JM, Santaolalla F, Del Rey AS et al (2005) Preliminary study of the lymphatic drainage system of the nose and paranasal sinuses and its role in detection of sentinel metastatic nodes. *Acta Otolaryngol* 125:566–570
10. Guan X, Wang X, Liu Y et al (2013) Lymph node metastasis in sinonasal squamous cell carcinoma treated with IMRT/3D-CRT. *Oral Oncol* 49:60–65. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.07.009>
11. Hagemann J, Roesner J, Helling S et al (2019) Long-term outcome for open and endoscopically resected sinonasal tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 160:862–869. <https://doi.org/10.1177/0194599818815881>
12. Homma A, Nakamaru Y, Lund VJ et al (2020) Endonasal endoscopic surgery for sinonasal squamous cell carcinoma from an oncological perspective. *Auris Nasus Larynx*. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.11.018>
13. Kılıç S, Kılıç SS, Baredes S et al (2018) Comparison of endoscopic and open resection of sinonasal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis of 652 patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 8:421–434. <https://doi.org/10.1002/alr.22040>
14. Llorente JL, Lopez F, Suarez C, Hermesen MA (2014) Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol* 11:460–472. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.97>
15. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P et al (2010) European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 22:1–143
16. Madani G, Beale TJ, Lund VJ (2009) Imaging of sinonasal tumors. *Semin Ultrasound CT MR* 30:25–38. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2008.10.013>
17. Mirghani H, Hartl D, Mortuaire G et al (2013) Nodal recurrence of sinonasal cancer: does the risk of cervical relapse justify a prophylactic neck treatment? *Oral Oncol* 49:374–380. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.10.002>
18. Nakamaru Y, Suzuki M, Kano S et al (2020) The role of endoscopic resection for selected patients with sinonasal squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 48:131–137. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.06.014>
19. Paré A, Blanchard P, Rosellini S et al (2017) Outcomes of multimodal management for sinonasal squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 45:1124–1132. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.05.006>
20. Park JC, Faquin WC, Durbeck J, Faden DL (2020) Immune checkpoint inhibitors in sinonasal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 109:104776. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104776>
21. Patil VM, Joshi A, Noronha V et al (2016) Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced and borderline resectable nonsquamous sinonasal tumors (esthesioneuroblastoma and sinonasal tumor with neuroendocrine differentiation). *Int J Surg Oncol*. <https://doi.org/10.1155/2016/6923730>
22. Peck BW, Van Abel KM, Moore EJ, Price DL (2018) Rates and locations of regional metastases in sinonasal malignancies: the mayo clinic experience. *J Neurol Surg B Skull Base* 79:282–288. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607288>
23. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D et al (2020) Head and neck cancers, version 2.2020. *J Natl Compr Cancer Netw* 18:873–898. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0031>
24. Pitman KT (2000) Rationale for elective neck dissection. *Am J Otolaryngol* 21:31–37. [https://doi.org/10.1016/S0196-0709\(00\)80121-0](https://doi.org/10.1016/S0196-0709(00)80121-0)
25. Qiu X, Yang J (2018) Clinical study of cetuximab combined with radical radiotherapy in the treatment of locally advanced sinonasal squamous cell carcinoma. *J BUON* 23:1111–1117
26. Reyes C, Patel M, Solares CA (2020) Sinonasal malignancy and orbital exenteration sparing cancer surgery. *J Neurol Surg B Skull Base* 81:369–375. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713937>
27. Riobello C, Vivanco B, Reda S et al (2018) Programmed death ligand-1 expression as immunotherapeutic target in sinonasal cancer. *Head Neck* 40:818–827. <https://doi.org/10.1002/hed.25067>
28. Robin TP, Jones BL, Gordon OM et al (2017) A comprehensive comparative analysis of treatment modalities for sinonasal malignancies. *Cancer* 123:3040–3049. <https://doi.org/10.1002/cncr.30686>
29. Unsal AA, Dubal PM, Patel TD et al (2016) Squamous cell carcinoma of the nasal cavity: a population-based analysis. *Laryngoscope* 126:560–565. <https://doi.org/10.1002/lary.25531>
30. Werner JA, Dünne AA, Myers JN (2003) Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck* 25:322–332. <https://doi.org/10.1002/hed.10257>
31. Workman AD, Palmer JN, Adappa ND (2017) Posttreatment surveillance for sinonasal malignancy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 25:86–92. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000330>
32. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2019) Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. <https://>

doi.org/10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 (Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt)

Korrespondenzadresse

J. Doescher

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und
Halschirurgie
Universitätsklinikum Ulm
Frauensteige 12, 89075 Ulm, Deutschland
Johannes.doescher@uniklinik-ulm.de