

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Direktion: Prof. Dr. Susanne Wiegand

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Retrospektive Auswertung der Diagnostik, der Therapie und des Outcomes  
von Patienten mit einem malignen Primärtumor der Nasenhaupt- und/oder  
Nasennebenhöhlen an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und  
Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, im  
Zeitraum von Januar 2001 bis Juni 2017**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Johanna Puls**  
aus Brunsbüttel

Kiel 2024

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Markus Hoffmann, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

2. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. Katharina C. Kähler, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juli 2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28. April 2025

gez.: Prof. Dr. Martin Laudien, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

(Vorsitzende/r der Prüfungskommission)

## **Inhaltsverzeichnis**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis .....</b>                          | <b>I</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                       | <b>IV</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                       | <b>V</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                         | <b>VI</b> |
| <b>1 Einleitung .....</b>                                | <b>1</b>  |
| 1.1 Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome ..... | 1         |
| 1.1.1 Epidemiologie .....                                | 1         |
| 1.1.2 Risikofaktoren .....                               | 1         |
| 1.1.3 Tumorentitäten.....                                | 3         |
| 1.1.3.1 Plattenepithelkarzinome .....                    | 4         |
| 1.1.3.2 Adenokarzinome .....                             | 4         |
| 1.1.4 Symptome.....                                      | 5         |
| 1.1.5 Diagnostik .....                                   | 6         |
| 1.1.6 Therapie.....                                      | 7         |
| 1.1.6.1 Immuntherapie .....                              | 9         |
| 1.1.7 Prognose .....                                     | 10        |
| 1.2 Komorbidität .....                                   | 11        |
| <b>2 Fragestellung.....</b>                              | <b>13</b> |
| <b>3 Methoden .....</b>                                  | <b>14</b> |
| 3.1 Ethikvotum.....                                      | 14        |
| 3.2 Datenerhebung .....                                  | 14        |
| 3.2.1 Patientengruppe .....                              | 14        |
| 3.2.2 Rauchverhalten.....                                | 15        |

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| 3.2.3 Alkoholkonsum .....        | 16        |
| 3.2.4 Risikofaktoren .....       | 16        |
| 3.2.5 Komorbidität.....          | 16        |
| 3.2.6 Medikation .....           | 16        |
| 3.2.7 Symptome.....              | 17        |
| 3.2.8 Diagnostik .....           | 17        |
| 3.2.9 Tumorlokalisierung.....    | 17        |
| 3.2.10 Tumorentitäten.....       | 17        |
| 3.2.11 Primäre Therapie .....    | 18        |
| 3.2.12 Neck Dissection .....     | 19        |
| 3.2.13 Rekonstruktion.....       | 19        |
| 3.2.14 Rezidiv .....             | 19        |
| 3.2.15 Metachrones Karzinom..... | 19        |
| 3.3 Statistische Mittel.....     | 19        |
| <b>4 Ergebnisse .....</b>        | <b>21</b> |
| 4.1 Patientengruppe .....        | 21        |
| 4.2 Rauchverhalten .....         | 23        |
| 4.3 Alkoholkonsum .....          | 25        |
| 4.4 Risikofaktoren.....          | 26        |
| 4.5 Komorbidität .....           | 26        |
| 4.6 Medikamente .....            | 31        |
| 4.7 Symptome .....               | 31        |
| 4.8 Diagnostik.....              | 33        |
| 4.9 Tumorlokalisierung .....     | 33        |
| 4.10 Tumorentitäten .....        | 35        |
| 4.11 Primäre Therapie .....      | 40        |

|                                    |             |
|------------------------------------|-------------|
| 4.12 Neck Dissection .....         | 43          |
| 4.13 Rekonstruktion.....           | 43          |
| 4.14 Rezidiv.....                  | 43          |
| 4.15 Metachrones Karzinom.....     | 44          |
| <b>5 Diskussion .....</b>          | <b>45</b>   |
| 5.1 Komorbidität .....             | 45          |
| 5.2 Risikofaktoren.....            | 46          |
| 5.3 Patientengruppe .....          | 51          |
| 5.4 Tumorlokalisation .....        | 52          |
| 5.5 Tumorentitäten .....           | 53          |
| 5.6 Symptome .....                 | 55          |
| 5.7 Primäre Therapie.....          | 56          |
| 5.8 Rezidiv.....                   | 57          |
| 5.9 Neck Dissection.....           | 58          |
| 5.10 Limitationen .....            | 58          |
| <b>6 Zusammenfassung .....</b>     | <b>60</b>   |
| <b>Anhang .....</b>                | <b>VII</b>  |
| Charlson-Komorbiditäts-Index ..... | VII         |
| <b>Literaturverzeichnis .....</b>  | <b>VIII</b> |
| <b>Danksagung.....</b>             | <b>XXII</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|             |   |
|-------------|---|
| adjuvant    | adjuvante Therapie  |
| AnxA2       | Annexin A2  |
| CCI         | Charlson-Komorbiditäts-Index  |
| cCT         | Computertomographie des Schädels  |
| cMRT        | Magnetresonanztherapie des Schädels   |
| CT          | Chemotherapie   |
| EGF         | epidermaler Wachstumsfaktor   |
| Ex          | ehemalige Raucher   |
| Gy          | Gray (Einheit der Strahlendosis bei Strahlentherapie)                                     |
| HPV         | humane Papillomviren  |
| IMRT        | intensitätsmodulierte Strahlentherapie  |
| Nase        | Nasenhaupthöhle   |
| neoadjuvant | neoadjuvante Therapie   |
| NNH         | Nasennebenhöhlen  |
| NR          | Nichtraucher  |
| OP          | chirurgische Therapie   |
| OS          | Gesamtüberleben (engl. overall survival)  |
| PD-1        | programmed cell death protein 1   |
| PET         | Positronen-Emissions-Tomographie  |
| PFS         | progressionsfreies Überleben (engl. progression free survival)                            |
| PY          | Packungsjahre (engl. packyears)   |
| R           | aktive Raucher  |
| R(C)T       | Radio-(chemo-)therapie  |
| RT          | Radiotherapie   |
| SLPI        | sekretorischer Leukozytenproteaseinhibitor (engl. Secretory leukocyte protease inhibitor) |
| UICC        | Union for International Cancer Control  |
| YSR         | Jahres-Überlebensrate (engl. year survival rate)  |

## **Abbildungsverzeichnis**

|               |  |    |
|---------------|--|----|
| Abbildung 1:  | OS nach Geschlecht                       | 22 |
| Abbildung 2:  | PFS nach Geschlecht                      | 22 |
| Abbildung 3:  | OS nach Rauchverhalten                   | 24 |
| Abbildung 4:  | PFS nach Rauchverhalten                  | 24 |
| Abbildung 5:  | OS nach Komorbidität                     | 28 |
| Abbildung 6:  | PFS nach Komorbidität                    | 28 |
| Abbildung 7:  | OS nach Rauchverhalten und Komorbidität  | 30 |
| Abbildung 8:  | PFS nach Rauchverhalten und Komorbidität | 30 |
| Abbildung 9:  | OS nach Nasenatmungsbehinderung          | 32 |
| Abbildung 10: | PFS nach Nasenatmungsbehinderung         | 32 |
| Abbildung 11: | OS nach Primärtumorsitz                  | 34 |
| Abbildung 12: | PFS nach Primärtumorsitz                 | 34 |
| Abbildung 13: | OS nach UICC-Stadium                     | 38 |
| Abbildung 14: | PFS nach UICC-Stadium                    | 38 |
| Abbildung 15: | OS nach Therapie                         | 42 |
| Abbildung 16: | PFS nach Therapie                        | 42 |

## Tabellenverzeichnis

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1:  | Rauchen in Abhängigkeit vom Geschlecht                     | 23 |
| Tabelle 2:  | Tabakkonsum in Abhängigkeit vom Geschlecht                 | 25 |
| Tabelle 3:  | Alkoholkonsum in Abhängigkeit vom Geschlecht               | 25 |
| Tabelle 4:  | Quantitativer Alkoholkonsum in Abhängigkeit vom Geschlecht | 26 |
| Tabelle 5:  | Komorbidität in Abhängigkeit vom Geschlecht               | 26 |
| Tabelle 6:  | Rauchen und Komorbidität in Abhängigkeit vom Geschlecht   | 29 |
| Tabelle 7:  | Alter in Abhängigkeit von Komorbidität und Rauchen        | 29 |
| Tabelle 8:  | Tumogröße laut TNM-Klassifikation                          | 35 |
| Tabelle 9:  | Lymphknotenmetastasierung laut TNM-Klassifikation           | 36 |
| Tabelle 10: | Metastasierung laut TNM-Klassifikation                      | 36 |
| Tabelle 11: | UICC-Stadium  | 37 |
| Tabelle 12: | Differenzierung der Primärtumore                           | 39 |
| Tabelle 13: | Infiltration der Blutgefäße (Hamangiosis carcinomatosa)    | 39 |
| Tabelle 14: | Infiltration der Lymphgefäße (Lymphangiosis carcinomatosa)  | 39 |
| Tabelle 15: | Infiltration der Perineuralscheiden                         | 39 |
| Tabelle 16: | Resektionsstatus  | 40 |
| Tabelle 17: | Alter in Abhängigkeit von Therapie                         | 40 |

## 1 Einleitung

### 1.1 Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome

#### 1.1.1 Epidemiologie

Tumore der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen sind selten und machen 3 - 5% der malignen Erkrankungen des Kopf-Hals-Bereiches und weniger als 1% aller malignen Tumorerkrankungen aus (1-4). Sie werden durch ihre anatomischen und funktionellen Zusammenhänge, genau wie die malignen Erkrankungen des Mundes, des Rachens und des Kehlkopfes, den Kopf-Hals-Karzinomen zugeordnet (5). Maligne Tumore des Kopf-Hals-Bereiches machten 2018 den siebthäufigsten Tumor weltweit aus. Die Inzidenz lag bei insgesamt 890.000 und die Mortalität bei insgesamt 450.000 in dem Jahr (6). Insgesamt etwa 4.560 Frauen und 12.660 Männer erkrankten 2014 in Deutschland an malignen Erkrankungen des Kopf-Hals-Bereiches und das mediane Alter bei der Erstdiagnose lag bei 65 Jahren für Frauen und 63 Jahren für Männer (7). Das relative 5-Jahres-Überleben liegt bei 61% für Frauen und bei 51% für Männer (5,8). Insgesamt etwa 1659 Frauen und 5504 Männer sind 2015 laut Mortalitätsdaten aus Deutschland an den Folgen ihres malignen Tumors des Kopf-Hals-Bereiches verstorben (7). Neuere Daten aus Deutschland zu malignen Tumoren der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen, einschließlich der malignen Tumore des Mittelohres, stammen aus 2020. Die Inzidenz lag in diesem Jahr bei insgesamt 440 Frauen und 680 Männern, die Mortalität lag bei insgesamt 86 Frauen und 139 Männer (9). Die Inzidenz und die Mortalität der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome präsentiert sich in den letzten Jahren insgesamt rückläufig (4).

#### 1.1.2 Risikofaktoren

Die Ätiologie der Tumorgenese von Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen ist in vielen Fällen noch ungeklärt. Die Exposition gegenüber Holz- und Lederstaub sowie die Exposition gegenüber organischen und anorganischen Substanzen, wie Formaldehyde, Klebstoffe, Chrom oder Nickel, gelten aktuell als die Hauprisikofaktoren (3,10-12). Der Zusammenhang von Holzstaub und Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen wurde erstmals von Acheson und Mitarbeitern in einer Arbeit aus 1968 beschrieben, nachdem sie eine Häufung von Malignomen der Nasenhaupthöhle bei britischen Holzarbeitern erkannten (13). Der

Zusammenhang von Lederstaub und Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen wurde auf ähnliche Weise bei Arbeitnehmern mit einer entsprechenden Exposition festgestellt (14). Formaldehyd wird unter anderem als Kleb- oder Bindestoff in der Holzproduktion, in der Zellstoff- und Papierherstellung, in der Kunststoffproduktion sowie in der Textilverarbeitung verwendet. Klebstoffe, Chrom und Nickel finden unter anderem in der Metallverarbeitung Verwendung. Eine berufsbedingte Exposition gegenüber Formaldehyden, Klebstoffen, Chrom und Nickel erfolgt neben der Holzindustrie entsprechend in der Papier- und Textilindustrie sowie der Metallindustrie (4,15). Die genannten Stäube und chemischen Substanzen sind nicht direkt kanzerogen, können jedoch durch die Einatmung eine kontinuierliche Reizung der Schleimhäute mit einer konsekutiven chronischen Entzündung auslösen. Der Mechanismus steht in kausalem Zusammenhang mit der Genese verschiedener Karzinome (11,16). Auf zellulärer Ebene werden verschiedene Zytokine und Chemokine aktiviert und schädigen im weiteren Verlauf die Schleimhaut. In der Zellproliferation der Schleimhaut kommt es zu Vorläuferläsionen, wie Metaplasien und Dysplasien und letztlich zum Wachstum des malignen Tumors (11,17,18). Das Risiko steigt mit der Dosis und der Dauer der Exposition. Die durchschnittliche Latenzzeit liegt bei 20 - 40 Jahren, wodurch auch nach Beendigung der Exposition das Risiko der Tumorgenese für viele Jahre besteht (4,11,19). Karzinome der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen werden bei nachgewiesener beruflicher Exposition in einigen Berufsgruppen als Berufserkrankung anerkannt (2,10,11,20-22).

Die karzinogenen Substanzen des inhalativen Tabakrauches und die Ingredienzen von Alkohol scheinen im Gegensatz zu der Genese der meisten Kopf-Hals-Karzinome eine untergeordnete Bedeutung in der Genese von Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen zu haben (6,17,23-27). Das Risiko der Tumorgenese steigt auch bei den karzinogenen Substanzen des inhalativen Tabakrauches und Alkohol mit zunehmender Dosis und Dauer der Exposition (28).

Ein weiterer bedeutender Risikofaktor, der mit der Entstehung von Kopf-Hals-Karzinomen, insbesondere Tonsillenkarzinomen, in Verbindung steht, sind die onkogenen humanen Papillomviren (HPV) vom Typ 16 und 18 (6,17,21,25). Hoffmann und Mitarbeiter identifizieren in einer 2006 veröffentlichten Arbeit auch einen Zusammenhang zwischen HPV und Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen, indem sie HPV16 in Plattenepithelkarzinomen der Siebbeinzellen nachwiesen (29). Youlden und Mitarbeiter beschreiben in einer retrospektiven Arbeit

aus 2013 ebenfalls einen Zusammenhang zwischen HPV und Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen. In der Arbeit geben sie eine Prävalenz von 30% HPV-positiver Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome an (21). In einer 2023 veröffentlichten Arbeit von Kuan und Mitarbeitern wird eine Assoziation von HPV mit malignen Tumoren der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen von 20 - 30% genannt (4). HPV ist eine Gruppe von onkogenen und nicht-onkogenen Viren, die menschliche Schleimhäute infizieren können. Eine Infektion mit HPV ist nicht immer obligat kanzerogen, kann aber zu Veränderungen an der betroffenen Schleimhaut führen und sich über Vorläuferläsionen, wie Metaplasien und Dysplasien zu Karzinomen entwickeln (24,29-31). Die Tumogenese HPV-assozierter Erkrankungen des Anogenitaltrakts, insbesondere der Zervix uteri, ist gut belegt. Der kausale Zusammenhang wurde erstmals durch Harald zur Hausen beschrieben, der für seine Arbeit 2008 den Nobelpreis für Medizin erhielt (24,32,33). Die Mehrzahl der Arbeiten zum natürlichen Verlauf oraler HPV-Infektionen beschreiben eine Korrelation der Prävalenz mit der Anzahl oraler Sexualpartner (34-38). Quabius und Mitarbeiter veröffentlichten 2020 eine prospektive Arbeit zu HPV-Infektionen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und Hyperplasien der Tonsillen, in der sie unter anderem auch das Sexualverhalten der Patienten untersuchten. Die Ergebnisse zeigen keinen Zusammenhang zwischen dem Sexualverhalten und HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen der Tonsillen (32). Weitere Daten deuten zusätzlich auf nicht sexuelle Übertragungsformen, wie beispielsweise vertikale (Übertragung von schwangerer Frau auf ungeborenes Kind) oder horizontale (Übertragung durch direkten Kontakt bei der Geburt) Übertragungen peripartal, hin (39,40).

Das Verständnis von Risikofaktoren als ätiologische Faktoren der Tumogenese und die Kenntnisse über eine mögliche Exposition gegenüber oben genannten Stäuben und chemischen Substanzen, über den Konsum von Tabak sowie Alkohol und auch über den HPV-Status, können klinisch nützliche prognostische Informationen liefern und eine Möglichkeit zur Prävention bieten (4,24).

### 1.1.3 Tumorentitäten

Die bekannten Tumorentitäten der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome sind vielfältig. Die am häufigsten gestellten histopathologischen Diagnosen sind Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome (1,20,41-43). Undifferenzierte Karzinome, neuroendokrine Karzinome oder adenoidzystische Karzinome sind weitere

Tumorentitäten, die aber seltener vorkommen (2,44,45).

#### 1.1.3.1 Plattenepithelkarzinome

Das Plattenepithelkarzinom ist mit den prozentualen Angaben von 50 - 80% die histopathologisch am häufigsten nachgewiesene Entität der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome (2,11,45-47). Männer sind im Vergleich zu Frauen doppelt so häufig von der Erkrankung betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren (11,22,30). Die Lokalisation der Plattenepithelkarzinome ist am häufigsten in der Nasenhaupthöhle, gefolgt von der Kieferhöhle, den Siebbeinzellen und der Keilbeinhöhle (10,30). Die Genese der Plattenepithelkarzinome steht in kausalem Zusammenhang mit der oben genannten Exposition gegenüber Chrom und Nickel. Eine berufliche Exposition wird mit 30% der Plattenepithelkarzinome in Verbindung gebracht (4). Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen bei Patienten aus metallverarbeitenden Berufsgruppen sind daher als Berufserkrankung anerkannt (BkV Nr. 1103 und BkV Nr. 4109) (10,11,20,21). Die Plattenepithelkarzinome stehen in kausalem Zusammenhang zu den karzinogenen Substanzen des inhalativen Tabakrauches (3,11,12,21,28). Llorente und Mitarbeiter berichten in einer Arbeit zu Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen aus 2014 neben der untergeordneten Bedeutung der karzinogenen Substanzen des inhalativen Tabakrauches als Risikofaktor der Tumorgenese, von Hinweisen des 2- bis 3-fach erhöhten Risikos für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen (11). Eine Metastasierung ist mit ca. 5% selten und überwiegend lymphogen. Die Diagnostik erfolgt anhand der Klinik und bildgebender Verfahren (17). In der CT-Bildgebung lässt sich bei ca. 80% der Plattenepithelkarzinome bereits bei Erstdiagnose eine knöcherne Arrosion nachweisen (48). Die vollständige chirurgische Resektion mit einer anschließenden postoperativen Strahlentherapie (adjuvante Therapie) ist einer der Hauptpfeiler in der Therapie der Plattenepithelkarzinome (1,2,30,44). Das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen beträgt 50 - 60% (22,30,47,49).

#### 1.1.3.2 Adenokarzinome

Das Adenokarzinom ist mit den prozentualen Angaben von 10 - 20% die histopathologisch zweithäufigste Entität der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome (11,45-47,50,51). Männer zeigen auch hier mit einer Verteilung von 6 : 1

eine deutlich erhöhte Erkrankungsinzidenz im Vergleich zu Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren (11,22,30). Die Lokalisation der Adenokarzinome befindet sich im Gegensatz zu den Plattenepithelkarzinomen am häufigsten in den Siebbeinzellen (18,49,52,53). Die Genese der Adenokarzinome steht in kausalem Zusammenhang mit der Exposition gegenüber oben genannten Stäuben und chemischen Substanzen. Eine berufliche Exposition wird mit 90% der Adenokarzinome in Verbindung gebracht (4). Adenokarzinome der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen bei Patienten aus holzverarbeitenden Berufsgruppen sind daher als Berufserkrankung anerkannt (BkV Nr. 4203) (2,10,11,21,22). Eine Metastasierung erfolgt selten. Rampinelli und Mitarbeiter veröffentlichten 2018 Daten von ca. 2,4 - 8% lymphogen und ca. 1,7% hämatogen metastasierten Adenokarzinomen bei Erstdiagnose (22). Die Diagnostik erfolgt anhand klinischer und bildgebender Diagnostik (17). Die Bildgebung liefert bereits einen ersten wichtigen Hinweis auf das Vorliegen eines Adenokarzinoms durch die typische Lokalisation in den Siebbeinzellen (22). Die vollständige chirurgische Resektion mit einer anschließenden postoperativen Strahlentherapie (adjuvante Therapie) ist auch bei den Adenokarzinomen einer der Hauptpfeiler in der Therapie (1,2,30,44). Die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit Adenokarzinomen der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen beträgt 60 - 78% (22,30,47,49).

#### 1.1.4 Symptome

Die pneumatisierten Hohlräume der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen ermöglichen ein ausgedehntes Tumorwachstum bevor es zu symptomatischen und funktionellen Beeinträchtigungen kommt. Die initialen Symptome sind folglich zu Beginn der Erkrankung tendenziell unspezifisch. Sie ähneln anfangs einer harmlosen, entzündlichen Erkrankung und präsentieren sich als nasale Beschwerden mit lokalen Schmerzen, Epistaxis, Rhinorrhoe oder Nasenatmungsbehinderung (3,44,54). Im fortgeschrittenen Stadium kommt es je nach Lokalisation des Primärtumors und Infiltration in die umliegenden anatomischen Strukturen zu zusätzlichen okulären Symptomen wie Exophthalmus, Diplopie oder Sehverlust oder zu zusätzlichen oralen Symptomen wie Zahnschmerzen oder Gaumenläsionen (3,44,54). Eine intrakranielle Infiltration kann zu Beschwerden wie Kopfschmerzen, Übelkeit oder neurologischen Ausfällen führen. Eine Infiltration in das umliegende Weichtalgewebe kann zu Schwellungen und Gesichtssymmetrien, Parästhesien oder lokalen Schmerzen

führen (10,20,44,45). Maligne Tumore der Nasenhaupthöhle werden in der Regel früher symptomatisch und erstdiagnostiziert (55).

### 1.1.5 Diagnostik

Die Erstdiagnostik der Nasenhaupth- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome erfolgt durch die tendenziell unspezifischen Symptome meist erst nach einer langen diagnostischen Latenzzeit. Das Erkrankungsstadium ist resultierend oftmals bereits fortgeschritten (1,11,44,56). Die Diagnostik besteht zunächst aus einer ausführlichen Anamnese, einer vollständigen körperlichen Untersuchung mit Schwerpunkt auf den Hals-, Nasen- und Ohrenbereich und einer Endoskopie mit Entnahme einer Probenbiopsie zur histopathologischen Beurteilung des Gewebes, vorausgesetzt der Tumor ist im Untersuchungsstuhl zugänglich. Eine Sonografie der Halslymphknoten dient der Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung und wird bei einem auffälligen Befund mit einer Feinnadelbiopsie zur zytologischen Beurteilung der Zellen komplettiert. Die bildgebenden Verfahren sind die Computertomographie (cCT) mit besonderer Aussagekraft über die Schädelknochen und die Magnetresonanztomographie (cMRT) mit besonderer Aussagekraft über die Schädelweichteile. Mögliche Destruktionen und die patientenspezifischen anatomischen Gegebenheiten können damit dargestellt werden. Eine mögliche hämatogene Tumorausbreitung in Form von Fernmetastasen wird durch bildgebende Verfahren wie Sonografie der Oberbauchorgane, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Thorax und Abdomens und gegebenenfalls einer Skelettszintigrafie diagnostiziert. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann bei der Abklärung weiterer Tumorausbreitung indiziert sein (1,6,11,17). Die Nasenhaupth- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome weisen bei der Erstdiagnose allgemein eine geringe Inzidenz an Lymphknoten- sowie Fernmetastasen auf (1,2,56,57). Eine lymphogene und/oder hämatogene Metastasierung ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Die hämatogene Metastasierung erfolgt bevorzugt in das Skelett, die Lunge und das Hirn (10). Die Stadieneinteilung der Nasenhaupth- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome wird beim Vorliegen aller klinischen Daten und entsprechender Bildgebungen auf der Grundlage von Lokalisation und Ausdehnung gemäß dem aktuellen Klassifizierungssystem der TNM-Klassifikation und der Union for International Cancer Control (UICC) vorgenommen (11).

### 1.1.6 Therapie

Die Therapie der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome stellt auf Grund der anatomischen Lage in der Nähe zu lebenswichtigen und gesunden Strukturen der vorderen Schädelbasis, wie das Hirn, der Hirnstamm, die Augen und die Hirnnerven, eine Herausforderung dar. Sie ist mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden und bedarf daher einer multimodalen Behandlungsplanung und muss individuell an die Patienten- und Tumoreigenschaften angepasst werden (2,42,43,45,58). Ein einheitlicher internationaler und evidenzbasierter Therapiestandard konnte aufgrund der geringen Prävalenz bislang nicht etabliert werden. Ein zusätzlicher Mangel an prospektiven Arbeiten führt häufig zu einer Therapiewahl anhand von retrospektiven Arbeiten (21,45,46,59). Die Therapiemöglichkeiten bestehen aus der Chirurgie (OP), der Strahlentherapie (RT) und der Chemotherapie (CT), sowie der Kombination dieser Möglichkeiten.

Die Chirurgie wird vor allem bei lokalisierten Tumoren im Frühstadium verwendet. Eine R0-Resektion ist hierbei von größerer Bedeutung als eine en-bloc Tumorresektion (60,61). Die Einführung der minimal-invasiven endoskopischen Techniken ermöglicht heute ein weniger destruktives Vorgehen und ist mit weniger operationsbedingter Morbidität sowie besseren kosmetischen Ergebnissen verbunden (1,2,6,17,58). Die fehlenden, ästhetisch beeinträchtigenden Hautschnitte sind mit weniger post-operativen Schmerzen verbunden, was zusätzlich die perioperative Morbidität reduziert und zu einer geringeren Krankenhausaufenthaltsdauer führt. Die endoskopischen Techniken bieten dadurch eine wertvolle Alternative zu offenen Operationsverfahren (60). Eine radikale chirurgische Entfernung der Halslymphknoten im Sinne einer Neck Dissection kann bei histopathologisch gesichertem cervikalen Befall sowie bei Verdacht auf eine Infiltration erfolgen. Bei einer ipsilateralen Neck Dissection werden die Lymphknoten auf der Halsseite des Primärtumors entfernt, während bei einer bilateralen Neck Dissection die Lymphknoten beider Seiten des Halses entfernt werden. Ein klarer Vorteil der elektiven Neck Dissection auf das Gesamtüberleben ist jedoch bislang nicht nachgewiesen (56,57).

Die Strahlentherapie wird als primäre Therapie oder bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ergänzend zur Chirurgie (adjuvante RT) verwendet. Die Strahlungsenergie wird hierbei auf das bestrahlte Gewebe übertragen und führt als erwünschte Wirkung zu Zellschäden, Zelltod und Hemmung der Zellproliferation (62). Die Strahlendosis ist abhängig von der Tumorgröße sowie der Art der Anwendung und variiert von 50 - 70

Gray (Gy) (10). In den letzten Jahren haben neuere Techniken in der Strahlentherapie an Bedeutung gewonnen. Die Hyperfraktionierung beinhaltet mehrere Bestrahlungssitzungen pro Tag jeweils mit reduzierter Strahlendosis. Die Akzelerierung beinhaltet eine Therapie mit der gleichen Strahlendosis, wie bei der konventionellen Strahlentherapie aber über einen kürzeren Behandlungszeitraum. Die Hyperfraktionierung und die Akzelerierung zeigen verglichen mit der konventionellen Strahlentherapie bessere Ergebnisse in der lokoregionären Tumorkontrolle und dem Überleben (63). Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ist eine neuere Technik, die eine genauere Zielabgrenzung und Strahlendosierung ermöglicht. Weniger strahlentolerante Strukturen der vorderen Schädelbasis erhalten eine reduzierte Strahlendosis, wodurch weniger strahleninduzierte Toxizität und ein besseres Überleben erreicht werden kann (2,6,11,17,60). Einige Arbeiten zu IMRT konnten bereits signifikante Daten zu einem besseren Überleben darstellen (64,65). Die IMRT gilt heute als der aktuelle Standard für die klinische Praxis in fortgeschrittenen Krebszentren weltweit (4). Die Protonentherapie zählt ebenfalls zu den neueren Techniken der Strahlentherapie. Das Energiemaximum wird bei der Protonentherapie gegen Ende der Reichweite abgegeben und fällt dahinter auf null ab, sodass kaum Energie in der Flugbahn und hinter dem Zielgewebe abgegeben wird. Die gewünschte Strahlendosis kann durch die genannten physikalischen Eigenschaften deutlich besser im Tumorgebiet positioniert werden. Weniger strahlentolerante Strukturen können auch bei dieser Technik geschont werden und es kommt zu weniger strahleninduzierter Toxizität verbunden mit einem besseren Überleben (2,6,11,17,66). Die Behandlungskosten und die geografische Verfügbarkeit sind aktuell begrenzende Faktoren für die breite Anwendung der Protonentherapie (4).

Die Brachytherapie wird als eine weitere Therapieoption an einigen wenigen Krebszentren angeboten. Die in den Tumorbereich eingelegten Brachysonden platzieren eine maximale Strahlendosis in das Zielgewebe, wodurch das umliegende Gewebe geschont werden kann (62,67).

Die Chemotherapie wird als primäre Therapie, ergänzend zur Chirurgie (neoadjuvante/adjuvante CT), in Kombination mit der Strahlentherapie (neoadjuvante/adjuvante RCT) oder als palliative Therapie verwendet. Indikationen für die Durchführung einer primären/neoadjuvanten/adjuvanten CT/RCT sind lokal fortgeschrittene, metastasierte oder nicht resektable Karzinome sowie nicht operations- und/oder bestrahlungsfähige Patienten (2,11,17,42,58). Die Wahl des

Chemotherapeutikums ist abhängig von dem Allgemeinzustand und dem Alter des Patienten sowie vorangegangenen Therapien. Cisplatin ist ein häufig verwendetes Präparat in der Therapie von Karzinomen und durch eine gute Wirksamkeit ausgezeichnet (68,69). Cisplatin ist ein positiv geladener Komplex, der mit Adenin und Guanin des DNA-Strangs reagieren kann und zu Vernetzungen in dem DNA-Strang führt. Die intrastrang und interstrang Quervernetzungen wirken zytostatisch indem sie beispielsweise zu Fehlern beim Ablesen der DNA-Stränge oder zu DNA-Strangbrüchen führen und dadurch die DNA-Replikation und somit das Tumorwachstum hemmen. Jüngere Patienten ohne Komorbidität erhalten in der Regel hochdosiert Cisplatin, während ältere Patienten mit Komorbidität auf Grund der ebenfalls toxischen Wirkung des Medikaments niedrigere Dosen erhalten. Carboplatin hat ein ähnlichen Wirkmechanismus wie Cisplatin. Der Unterschied ist ein langsamerer Wirkungseintritt durch eine andere chemische Zusammensetzung und entsprechende geringere Wirksamkeit. Patienten mit Komorbidität wie beispielsweise einer Niereninsuffizienz erhalten in der Regel Carboplatin. 5-Fluoruracil ist ein weiteres Chemotherapeutikum, welches bei der Therapie von Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen Verwendung findet. Es ist ein Pyrimidin-Analoga und hemmt die Thymidylat-Synthetase und damit den DNA-Aufbau. Mitomycin C, ein weiteres verwendetes Chemotherapeutikum, ist ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum. Es wirkt durch Entstehung von DNA-Quervernetzungen hemmend auf die DNA- sowie die RNA-Synthese. Ein weiterer Wirkstoff, der in der Therapie der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome Verwendung findet, ist Cetuximab. Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF-Rezeptor) bindet und dessen Wirkung vermindert. Der EGF-Rezeptor ist ein natürlich vorkommender Rezeptor, der die Zellproliferation fördert. Tumorzellen können eine hohe Expression des EGF-Rezeptors zeigen. Die Verwendung von Cetuximab führt demnach zu einer Reduktion der Tumorzellproliferation. In der Therapie der Kopf-Hals-Karzinome wird Cetuximab seit 2006 in Kombination mit einer Strahlentherapie verabreicht, nachdem Arbeiten Vorteile in der lokalen Tumorkontrolle und im Gesamtüberleben zeigten (6,69,70).

#### 1.1.6.1 Immuntherapie

Die Immuntherapie ist ein weiterer Therapieansatz und ermöglicht eine zielgerichtete und personalisierte Behandlung von Patienten mit Nasenhaupt- und/oder

Nasennebenhöhlenkarzinomen (1). In der Immuntherapie werden Immuncheckpoints, die als Rezeptoren auf der Oberfläche von Immunzellen sitzen, inhibiert oder stimuliert. Das menschliche Immunsystem wird durch die Inhibition oder die Stimulation dieser Immuncheckpoints gesteuert und körpereigene Zellen werden durch das Immunsystem nicht angegriffen. PD-1 (programmed cell death protein 1) ist beispielsweise ein inhibitorischer Immuncheckpoint-Rezeptor auf der Oberfläche von Immunzellen. Die Bindung eines passenden Liganden an PD-1 führt zur Stimulation und damit, bei inhibitorischer Wirkung des Rezeptors, zur Unterdrückung einer Immunreaktion. Maligne Tumore und auch Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome können durch Expression passender Liganden auf ihrer Zelloberfläche ebenfalls an PD-1 binden. Sie umgehen dadurch eine Abwehrreaktion des Immunsystems und können unkontrolliert wachsen (71,72). Das Wissen über die Immuncheckpoints sowie die wachsende Zahl an Daten zu genetischen und molekularbiologischen Markern von malignen Tumoren haben die Möglichkeit einer Immuntherapie als weitere Therapie in den letzten Jahren in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses rücken lassen (1,6). Immuncheckpoint-Inhibitoren sind Arzneistoffe, die als medikamentöse Immuntherapie in der Therapie maligner Tumore Verwendung finden. Die Wirkungsweise ist eine Inhibition, beispielsweise des inhibitorischen PD-1 Immuncheckpoints, wodurch zuvor inhibierte Immunzellen aktiviert werden und die körpereigene Immunantwort sowie die Abwehrreaktion des Immunsystems auf Tumorzellen stimuliert wird. Nivolumab und Pembrolizumab sind PD-1 Immuncheckpoint-Inhibitoren, die speziell in der Therapie der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome von Interesse sind (71,72). Verschiedene Arbeiten zeigen, dass eine kombinierte Therapie mit zusätzlich verwendeten PD-1 Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab vor allem bei rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches zu einem dauerhaften Ansprechen und einem längeren Gesamtüberleben führen können. Die Ergebnisse führten 2016 zu einer Zulassung von Nivolumab und Pembrolizumab (6,73,74).

### 1.1.7 Prognose

Die Prognose der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome ist nach wie vor und trotz der neuen Techniken und Therapiemöglichkeiten insgesamt ungünstig und steht in direktem Zusammenhang zu der lokalen Tumorkontrolle. Die Lokalrezidive

und die hohen Mortalitätsraten sind die häufigsten Gründe für ein Therapieversagen (21,45,46). Die 10-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit malignen Tumoren der Nasenhaupthöhle liegt bei 57,8%. Patienten mit malignen Tumoren in den Siebbeinzellen haben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 40,5%, während Patienten mit malignen Tumoren in den Kieferhöhlen eine 10-Jahres-Überlebensrate von 36% und Patienten mit malignen Tumoren der Keilbeinhöhle eine 10-Jahres-Überlebensrate von 35,5% haben (55). Patienten mit malignen Tumoren der Stirnhöhlen haben mit 10-Jahres-Überlebensraten von 34,8% die schlechteste Prognose (55,75). Die Prognose der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome ist außerdem von der genauen histologischen Entität und dem Tumorstadium bei Erstdiagnose abhängig. Patienten mit Adenokarzinomen haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60 - 78%, während Patienten mit Plattenepithelkarzinomen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50 - 60% haben. Patienten mit Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen der T-Kategorien T1, T2, T3 und T4 bei Erstdiagnose haben 5-Jahres-Überlebensraten von 91%, 64%, 72% und 49% (22,30,46,47,49). Der Einsatz multimodaler Behandlungskonzepte wirkt positiv prognostisch auf die Überlebensraten. Die primäre Operation sowie die adjuvante Strahlentherapie ist verglichen mit der alleinigen Strahlentherapie mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einer adjuvanten Strahlentherapie liegt bei 79%, während Patienten, die eine alleinige Strahlentherapie erhalten, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 49% haben (46,76). Ein Rezidiv entwickelt sich oftmals erst nach über fünf Jahren, sodass die Nachsorge langfristig, teilweise sogar lebenslang, erfolgt. Die Nachsorge setzt sich aus einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, mit anschließender Endoskopie und einer Bildgebung zusammen (4).

## 1.2 Komorbidität

Komorbidität bezeichnet das Auftreten zusätzlicher Erkrankungen neben einer Nebendiagnose, die nicht unmittelbar mit der Hauptdiagnose in Zusammenhang stehen. Genetische Veranlagungen, bestimmte Lebensstile sowie sozioökonomische Bedingungen und Umweltfaktoren prädisponieren für das Auftreten von Komorbidität, wie Herz-Kreislauf-, Lungen-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen (77-81). Das Lebensalter ist ein weiterer Faktor, der die Wahrscheinlichkeit des Auftretens sowie den Schweregrad von Komorbidität erhöht (8,82). Viele maligne Erkrankungen, wie auch das Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinom, sind Erkrankungen des

höheren Alters. Die Patienten haben entsprechend bei Erstdiagnose bereits oft altersbedingte Komorbidität. In einer alternden Gesamtbevölkerung, begünstigt durch den demographischen Wandel und einen kontinuierlichen Fortschritt in der Medizin, gewinnt die Komorbidität zunehmend an Bedeutung (8,23,78). Das Vorhandensein von Komorbidität kann dazu führen, dass Patienten nicht oder nur eingeschränkt für die oben genannten Therapieformen geeignet sind. Die Prognose kann folglich durch das Vorhandensein von Komorbidität beeinflusst werden (8,25,78).

## **2 Fragestellung**

Ein Ziel dieser Promotionsarbeit besteht darin, einen detaillierten Überblick über die Patienten mit einem malignen Primärtumor der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen, die im Zeitraum von Januar 2001 bis Juni 2017 in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, erstdiagnostiziert und therapiert wurden, zu bekommen. Das weitere Ziel ist, auf Grundlage der erhobenen Daten, gemeinsame Risikofaktoren und Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zu identifizieren.

### **3 Methoden**

#### **3.1 Ethikvotum**

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat diese Promotionsarbeit beraten (Ethikvotum D560/17). Berufsethische oder berufsrechtliche Bedenken wurden nicht geäußert. Alle ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki wurden befolgt (83). Alle Patienten willigten bei der stationären Aufnahme in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein einer mit der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel konsentierten Einverständniserklärung ein, in der sie ihre persönlichen und medizinischen Daten für Forschungszwecke zur vollen Verfügung stellten.

#### **3.2 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte anhand analoger Patientenakten, die konsekutiv aus dem Archiv der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel herausgesucht und hinsichtlich persönlicher und anamnestischer Daten sowie Daten zur Diagnostik, zur Tumorentität, zur Therapie und zum Krankheitsverlauf untersucht. Die TNM-Klassifikation und das Grading der Tumore erfolgte histopathologisch durch das Institut für Pathologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Die elektronischen Patientenakten des Krankenhausinformationssystems Orbis des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel und die Tumordatenbank ODSeasy Net der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie wurden beim Vorliegen fehlender Informationen sowie zur Prüfung unplausibler Angaben genutzt.

##### **3.2.1 Patientengruppe**

Die Akten von 160 Patienten wurden für diese Promotionsarbeit aus der Tumordatenbank der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel untersucht und ausgewertet. Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines malignen Primärtumors der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen, der im Zeitraum von Januar 2001 bis Juni 2017 erstdiagnostiziert und therapiert wurde sowie das Vorhandensein einer präzisen und lückenlosen Patientenakte. Neunzehn Patienten

wurden nach der tabellarischen Datenerhebung aus der Untersuchungsgruppe zur weiteren Auswertung ausgeschlossen, da es sich entweder bei dem Primärtumor per definitionem nicht um einen malignen Tumor, bzw. nicht um einen malignen Tumor der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen handelte oder die Patientenakten nicht präzise und lückenlos waren. Die Patientenakten wurden auf das Geschlecht, das Alter bei der Erstdiagnose und viele weitere, unten aufgeführte, für die Diagnose und Therapie entscheidende Angaben hin untersucht. Die Dauer der Tumornachsorge, der letzte bekannte Gesundheitsstatus oder ein mögliches Versterben wurden zusätzlich bestimmt. Einige der erhobenen Daten basieren auf subjektiven Angaben der Patienten und können durch das retrospektive Design der Arbeit nicht überprüft werden. In dieser Promotionsarbeit wird von der Korrektheit der Angaben ausgegangen. Im Verlauf dieser Promotionsarbeit wird auf den parallelen Gebrauch der weiblichen und der männlichen Form aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichtet. Die Bezeichnung Patienten impliziert beide Geschlechter.

### 3.2.2 Rauchverhalten

Die Patienten wurden durch eigenanamnestische Angaben zu ihrem Rauchverhalten in Raucher, Nichtraucher und ehemalige Raucher eingeteilt, während Patienten, deren Akten keine Information zum Rauchverhalten enthielten, in die Gruppe „keine Angaben“ eingeteilt wurden. Patienten, die regelmäßig Tabak konsumieren, sind als Raucher klassifiziert, während Nichtraucher niemals aktiv Tabak konsumiert haben. Ehemalige Raucher haben vor der Erstdiagnose ihrer Tumorerkrankung das Rauchen eingestellt, wobei dieser Promotionsarbeit keine Informationen zum kumulativen Tabakkonsum und zum Zeitraum zwischen Beendigung des Tabakkonsums und der Erstdiagnose vorliegen. Die Angaben des quantitativen Rauchverhaltens ermöglichen eine Einteilung der Raucher in drei verschiedene Gruppen. Die Gruppen unterscheiden sich durch die Packungsjahre (PY) in < 10 PY, 10 - 20 PY und in > 20 PY. Die Einheit PY beschreibt die Rauchlast, die ein Patient über einen bestimmten Zeitraum erfährt. Die Rauchlast wird anhand des durchschnittlichen täglichen Konsums an Zigarettenenschachteln (mit einem Inhalt von je 20 Zigaretten) multipliziert mit der Anzahl der Jahre mit bestehendem Tabakkonsum errechnet. Die Patienten, deren Akten keine Information zum quantitativen Rauchverhalten enthielten, wurden ebenfalls in die Gruppe „keine Angaben“ eingeteilt.

### 3.2.3 Alkoholkonsum

Die Patienten wurden durch eigenanamnestische Angaben zu ihrem Alkoholkonsum in sechs verschiedene Gruppen eingeteilt. Die Gruppen wurden durch die quantitativen Abstufungen nie, selten, gelegentlich, regelmäßig und Zustand nach Alkoholabusus klassifiziert. Die Abfrage des Alkoholkonsums basiert auf subjektiven Angaben der untersuchten Patienten, welche durch das retrospektive Design der Arbeit nicht überprüft werden können. Eine einheitliche Messeinheit zur Quantifizierung des Alkoholkonsums gibt es nicht. Patienten, deren Akten keine Information zum Alkoholkonsum enthielten, wurden in die Gruppe ‚keine Angaben‘ eingeteilt.

### 3.2.4 Risikofaktoren

Die Anamnese einiger Patienten zeigt privat oder beruflich bedingten, länger andauernden und/oder wiederholenden Kontakt zu bestimmten Risikofaktoren. Die Patientenakten wurden auf Kontakt zu Staub, Holz, Leder, Asbest, Strahlung und Lösungsmittel als Risikofaktoren durchsucht und die Patienten in die jeweiligen Risikogruppen eingeteilt. Patienten, deren Akten keine Information zu Risikofaktoren enthielten, wurden in die Gruppe ‚keine Angaben‘ eingeteilt.

### 3.2.5 Komorbidität

Die Wertung einer Komorbidität erfolgte anhand des Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI). Der CCI ist eine 1984 entwickelte und leicht anwendbare Methode, um Komorbidität zu gewichten und einzuordnen. Der CCI umfasst 19 Begleiterkrankungen und prognostiziert die 1-Jahres-Mortalität auf Grundlage der Anzahl und des Schweregrads der Begleiterkrankungen (84). Die Patienten wurden auf das Vorhandensein der im Charlson-Komorbiditäts-Index definierten 19 Begleiterkrankungen untersucht und im Anschluss in die tabellarische Datenerhebung aufgenommen. Die Komorbidität gewichtet nach dem CCI ist im Anhang aufgeführt.

### 3.2.6 Medikation

Die Patienten wurden auf die Einnahme von Medikamenten untersucht. Bei einer regelmäßigen Einnahme wurden die Medikamente der Wirkung nach in die Gruppen Antihypertensiva, Antikoagulantien, Antidiabetika, Immunsuppressiva und sonstige Medikamente eingeteilt.

### 3.2.7 Symptome

Alle anamnestisch angegebenen Symptome wurden in die tabellarische Datenerhebung aufgenommen. Die vier meistgenannten Symptome wurden ermittelt und für die statistische Analyse verwendet. Die ermittelten Symptome waren Schmerzen, Epistaxis, Nasenatmungsbehinderung und Rhinorrhoe.

### 3.2.8 Diagnostik

Die durchgeführte Diagnostik wurde ermittelt und in die tabellarische Datenerhebung aufgenommen. Die durchgeführten Arten der Diagnostik waren eine Probenbiopsie, eine Sonografie der Halslymphknoten und eine Bildgebung des Kopfes mittels CT (cCT) oder MRT (cMRT). Zur Bestimmung möglicher Fernmetastasen wurde eine Bildgebung des Thorax und Abdomens mittels Sonografie, Röntgen, CT, MRT oder Skelettszintigrafie durchgeführt.

### 3.2.9 Tumorlokalisierung

Die Lokalisation des Primärtumors wurde ermittelt und den Gruppen Nasenhaupthöhle, Nasennebenhöhlen oder Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen zugeordnet.

### 3.2.10 Tumorentitäten

Alle Primärtumore wurden histopathologisch untersucht und zeigten verhorrende und nicht-verhorrende Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, neuroendokrine Karzinome und sinonasale, undifferenzierte Karzinome.

Die Primärtumore wurden anhand der klinischen Angaben und der entsprechenden Bildgebung auf der Grundlage von Lokalisation und Ausdehnung gemäß der TNM-Klassifikation eingeteilt. Der Buchstabe T steht für die Ausdehnung und die Größe des Primärtumors, während der Buchstabe N für die Anzahl und die Lokalisation metastasierter Lymphknoten und der Buchstabe M für eine mögliche Fernmetastasierung steht (85). Die Kategorien T2 und T3, die Kategorien T4a und T4b, die Kategorien cN0 und pN0 sowie die Kategorien N2b und N2c sind für die statistische Aussagekraft und Übersicht teilweise zu einer Gruppe zusammengefasst. Patienten, deren Akten keine Information zur TNM-Klassifikation enthielten, wurden in die Gruppe ‚Tx‘, ‚Nx‘ oder ‚Mx‘ eingeteilt.

Das Grading beschreibt den Differenzierungsgrad der Tumorzellen. G1 steht für gut differenzierte Zellen, die den gesunden und nicht vom Tumor befallenen Zellen des Gewebes ähneln, während G2 für mäßig differenzierte Zellen und G3 - G4 für schlechte differenzierte Zellen, die keine Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe haben, steht. G3 - G4 differenzierte Tumorzellen sind im Allgemeinen aggressiver als G1 differenzierte Tumorzellen (85). Die Kategorie G1 und G2 sowie G3 und G4 sind für die statistische Aussagekraft und Übersicht teilweise zu einer Gruppe zusammengefasst. Patienten, deren Akten keine Information zum Grading enthielten, wurden in die Gruppe ‚Gx‘ eingeteilt.

Die Patienten wurden außerdem auf eine mögliche Infiltration der Blutgefäße, der Lymphgefäße und der Perineuralscheiden untersucht.

Der Resektionsstatus beschreibt die Vollständigkeit einer Tumorresektion. Eine R0-Resektion bedeutet eine histopathologisch nachgewiesene vollständige Entfernung des tumorbefallenen Gewebes. Eine R1-Resektion bedeutet, dass der Tumor makroskopisch entfernt ist, histopathologisch finden sich jedoch Tumorzellen am Resektionsrand, während bei einer R2-Resektion der Tumor makroskopisch nicht vollständig entfernt werden kann (85).

Das UICC-Stadium wird anhand der TNM-Klassifikation ermittelt. Die Tumore wurden in die UICC-Stadien I, II, III oder IV eingeteilt, wobei das Stadium IV aus den Stadien IVa, IVb und IVc besteht. Die Tumorgröße nimmt vom UICC-Stadium I bis zum UICC-Stadium IV zu. In dem UICC-Stadium III sind regionäre Lymphknoten befallen und in dem UICC-Stadium IV hat der Tumor Fernmetastasen gebildet (85).

### 3.2.11 Primäre Therapie

Die durchgeführte primäre Therapie wurde ermittelt und in die tabellarische Datenerhebung aufgenommen, wobei zunächst zwischen einer kurativen und einer palliativen Therapie unterschieden wurde. Die Patienten, bei denen eine kurative Therapie erfolgte, wurden ihrer primären Therapie nach in die Gruppen allein chirurgische Therapie (OP), neoadjuvante Therapie, adjuvante Therapie oder Radio-(Chemo)-Therapie (R(C)T) eingeordnet. Die neoadjuvante Therapie beinhaltet eine Strahlentherapie (RT) oder eine Chemotherapie (CT) mit anschließender Operation, während die adjuvante Therapie eine Operation mit anschließender Strahlentherapie oder Chemotherapie beinhaltet. Die R(C)T beinhaltet die primäre Strahlentherapie, die primäre Chemotherapie oder die primäre Strahlen- und Chemotherapie.

### 3.2.12 Neck Dissection

Die Patienten wurden auf eine durchgeführte Neck Dissection untersucht und es wurde ermittelt, ob die Neck Dissection ipsilateral oder bilateral erfolgte und ob es Komplikationen bei der Operation gab.

### 3.2.13 Rekonstruktion

Die Patienten wurden auf eine Rekonstruktion der Nase oder Teilen des Gesichts im Verlauf ihrer Therapie untersucht und in die Gruppen magnetische Epithese, Klebeepithese, Augenprothese und Wangenprothese eingeteilt.

### 3.2.14 Rezidiv

Die Patienten wurden auf das Auftreten eines Rezidivs im Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraum untersucht und die genaue Lokalisation und die Therapie in die tabellarische Datenerhebung aufgenommen.

### 3.2.15 Metachrones Karzinom

Die Patienten wurden auf das Auftreten eines metachronen Karzinoms untersucht und die Lokalisation in die tabellarische Datenerhebung aufgenommen. Ein metachrones Karzinom bedeutet das Auftreten eines weiteren Tumors, der zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors noch nicht diagnostiziert wurde.

## 3.3 Statistische Mittel

Die statistische Auswertung der tabellarisch erhobenen Daten erfolgte durch die Erfassung von absoluten sowie relativen Häufigkeiten. Die Kaplan-Meier-Analyse diente der Untersuchung der verschiedenen Parameter auf das Überleben, wobei die primären statistischen Endpunkte das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) waren. Das Gesamtüberleben beschreibt den Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und dem Tod bzw. dem zuletzt dokumentierten Gesundheitsstatus der Patienten, während das progressionsfreie Überleben den Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und dem Progress der Tumorerkrankung der Patienten beschreibt. Der Log Rank-Test wurde anschließend an die Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt, um signifikante Unterschiede zu bestimmen, während bei mehr als zwei Variablen und signifikanten Ergebnissen zusätzlich paarweise Vergleiche (Log Rank (Mantel-Cox)-Test) durchgeführt wurden. Die 3-, 5- und 10-Jahres-

Überlebensraten (3, 5, 10YSR) konnten aus den Daten für das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben abgelesen werden, wobei fehlende Daten darauf hindeuten, dass die letzte Nachverfolgung vor der Zensur im August 2019 lag. Der exakte Test nach Fischer wurde für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Geschlecht, dem Rauchverhalten und dem Alkoholkonsum der Patienten, dem Auftreten und der Anzahl von Komorbidität und dem Zusammenhang zwischen Rauchanamnese und dem Auftreten und der Anzahl von Komorbidität verwendet, wenn es sich um  $2 \times 2$  Kreuztabellen handelte. Der Chi-Quadrat Test wurde bei größeren Kreuztabellen verwendet, während bei signifikanten Ergebnissen zusätzlich der Gruppenvergleich nach Bonferroni durchgeführt wurde. Der Student's t-Test wurde verwendet, um altersbedingte Unterschiede zwischen zwei Gruppen zu analysieren, während bei dem Vergleich von mehr als zwei Gruppen die Analyse mittels one-way-ANOVA und bei signifikanten Ergebnissen anschließend der Gruppenvergleich nach Bonferroni erfolgte. Alle statistischen Analysen wurden mit der SPSS 20.0 Software, IBM, Armonk, NY durchgeführt. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientengruppe

Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt in dieser Datenerhebung mit 93/141 (66%) Männern und 48/141 (34%) Frauen 2:1. Das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose liegt bei  $64,20 \pm 12,23$  Jahren (Altersspanne: 40,02 - 97,95 Jahre; Median: 63,67 Jahre). Die Patienten wurden durchschnittlich 3,28 Jahre in der Tumornachsorge der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein begleitet (Zeitspanne: 1 Tag - 13,97 Jahre; Median: 2,30 Jahre; Standardabweichung: 3,03 Jahre). Der Nachbeobachtungszeitraum sowie die Sterblichkeit wurden im August 2019 zensiert. Insgesamt 97 (68%) der 141 untersuchten Patienten sind bei der zuletzt dokumentierten Erhebung des Gesundheitsstatus tumorfrei, während 27 (19,1%) ein Rezidiv haben und 17 (12,1%) von ihrem initialen Tumor nicht befreit sind. Insgesamt 37 (26,2%) der 141 Patienten versterben im Untersuchungszeitraum, wobei 21/37 (56,8%) an den Folgen ihrer Tumorerkrankung versterben, 6/37 (16,2%) an sonstigen Erkrankungen versterben und 10/37 (27%) keine dokumentierten Angaben zur Todesursache in ihrer Akte haben. Das Gesamtüberleben (OS) aller Patienten beträgt 76,4% nach drei, 69,5% nach fünf und 56,4% nach zehn Jahren. Das progressionsfreie Überleben (PFS) aller Patienten liegt nach drei Jahren bei 63%, nach fünf Jahren bei 57,3% und nach zehn Jahren bei 52,8%. Das Geschlecht zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben (Abb. 1 und 2).

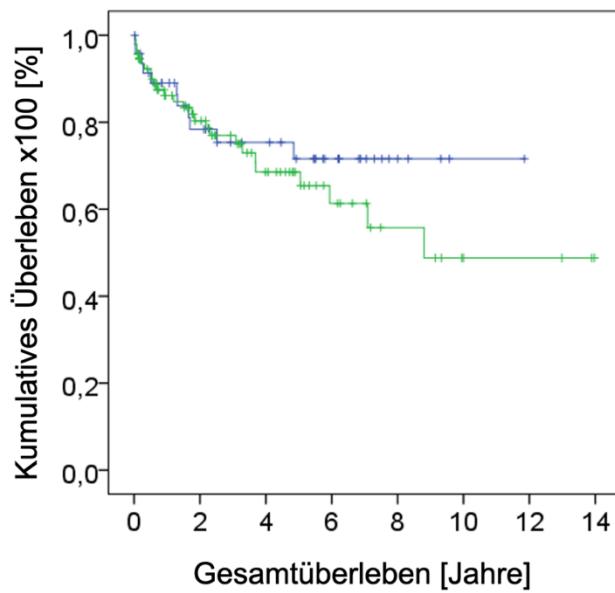


Abbildung 1: **Kaplan-Meier-Kurven von Frauen (blau) und Männern (grün) betrachtet auf das Gesamtüberleben (OS).** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Es zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge (3-, 5-, 10-Jahres-Überleben (3, 5, 10YSR) Frauen: 75,4%, 71,6%, 71,6%; 3, 5, 10YSR Männer: 77%, 68,5%, 48,8%;  $p = 0,431$ ).

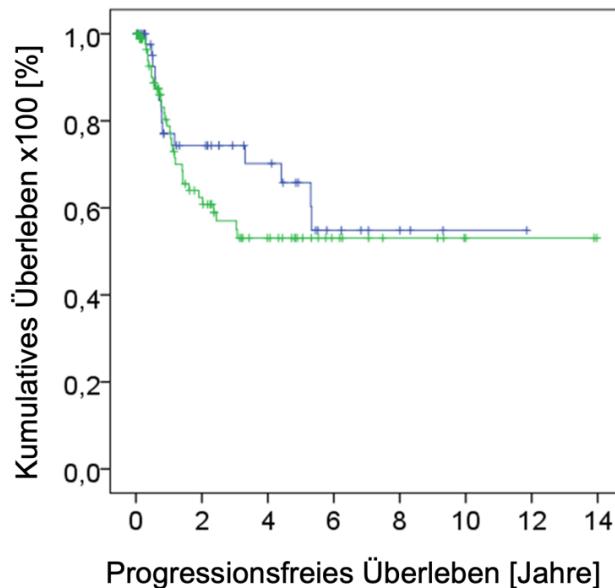


Abbildung 2: **Kaplan-Meier-Kurven von Frauen (blau) und Männern (grün) betrachtet auf das progressionsfreie Überleben (PFS).** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Es zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge (3, 5, 10YSR Frauen: 74,3%, 65,8%, 54,8%; 3, 5, 10YSR Männer: 57,0%, 53,1%, 53,1%;  $p = 0,400$ ).

#### 4.2 Rauchverhalten

Insgesamt 46 (32,6%) der 141 untersuchten Patienten sind Nichtraucher, während 53 (37,6%) aktive Raucher und 35 (24,8%) ehemalige Raucher sind. Keine Angaben zum Rauchverhalten findet man bei 7 (5%) Patienten. Signifikant mehr Männer sind aktive ( $p = 0,0133$ ) oder ehemalige Raucher ( $p = 0,0026$ ; Bonferroni post-hoc Test; Tab. 1).

**Tabelle 1: Rauchverhalten in Abhängigkeit vom Geschlecht**

| Geschlecht |          | Rauchverhalten |           |           | Signifikanz |
|------------|----------|----------------|-----------|-----------|-------------|
|            |          | NR             | R         | Ex        |             |
|            | weiblich | 25 (18,7)      | 15 (11,2) | 7 (5,2)   |             |
|            | männlich | 21 (15,7)      | 38 (28,4) | 28 (20,9) | 0,003       |

Sieben Patientenakten beinhalten keine Angaben zum Rauchverhalten. Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe ( $n = 134$ ). NR: Nichtraucher; R: aktive Raucher; Ex: ehemalige Raucher.

Aktive Raucher ( $58,56 \pm 10,24$  Jahre) sind bei Erstdiagnose signifikant jünger als Nichtraucher ( $67,14 \pm 13,08$  Jahre;  $p = 0,001$ ) und ehemalige Raucher ( $66,17 \pm 10,16$  Jahre;  $p = 0,01$ ; Bonferroni post-hoc Test). Das Rauchverhalten zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben ( $p > 0,05$ , Abb. 3 und 4).

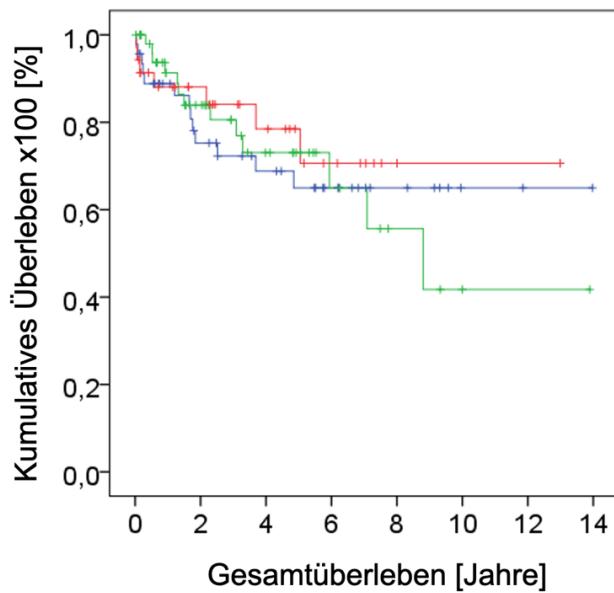


Abbildung 3: **Kaplan-Meier-Kurven von Nichtrauchern (NR, blau), aktiven Rauchern (R; grün) und ehemaligen Rauchern (Ex; rot) betrachtet auf das Gesamtüberleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Es zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge (3, 5, 10YSR NR: 72,3%, 65%, 65%; 3, 5, 10YSR R: 80,6%, 73,1%; 41,7%; 3, 5, 10YSR Ex: 84,1%, 78,5%, 70,6%;  $p = 0,858$ ).

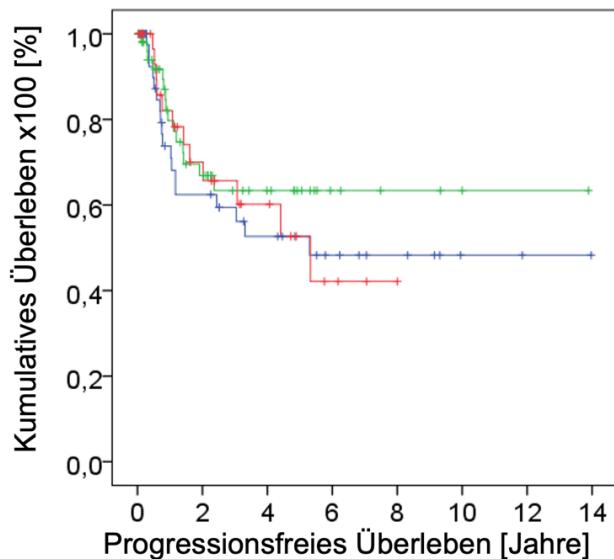


Abbildung 4: **Kaplan-Meier-Kurven von Nichtrauchern (blau), aktiven Rauchern (grün) und ehemaligen Rauchern (rot) betrachtet auf das progressionsfreie Überleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Es zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge (3, 5, 10YSR NR: 59,5%, 52,6%, 48,3%; 3, 5, 10YSR R: 63,4%, 63,4%, 63,4%; 3, 5, 10YSR Ex: 65,6%, 52,7%;  $p = 0,598$ ).

Insgesamt 5 (9,4%) der 53 aktiven Raucher geben einen kumulativen Tabakkonsum von < 10 Packungsjahren (PY) an, während 2 (3,8%) einen Konsum von 10 - 20 PY und 46 (86,8%) einen Konsum von > 20 PY angeben. Signifikant mehr Männer haben einen Tabakkonsum von < 10 ( $p = 0,004$ ) bzw. > 20 PY ( $p = 0,007$ ; Bonferroni post-hoc Test; Tab. 2).

**Tabelle 2: Tabakkonsum in Packungsjahren in Abhängigkeit vom Geschlecht**

| Geschlecht |          | Tabakkonsum in Packungsjahren |         |         |           |           | Signifikanz |
|------------|----------|-------------------------------|---------|---------|-----------|-----------|-------------|
|            |          | NR                            | < 10    | 10 - 20 | > 20      | Ex        |             |
| weiblich   | weiblich | 25 (18,7)                     | 0 (0,0) | 1 (0,7) | 14 (11,2) | 7 (5,2)   | 0,002       |
|            | männlich | 21 (15,7)                     | 5 (3,8) | 1 (0,7) | 32 (23,9) | 28 (20,8) |             |

Sieben Patientenakten beinhalten keine Angaben zum Rauchverhalten. Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 134). NR: Nichtraucher; Ex: ehemalige Raucher.

Der Tabakkonsum in Packungsjahren zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben ( $p > 0,05$ ).

#### 4.3 Alkoholkonsum

Insgesamt 95 (67,4%) der 141 untersuchten Patienten bestätigen einen Konsum von Alkohol, während 42 (29,8%) jeglichen Alkoholkonsum verneinen und 4 (2,8%) keine dokumentierten Angaben zum Alkoholkonsum in ihrer Akte haben. Signifikant mehr Männer konsumieren Alkohol ( $p < 0,0001$ ; Bonferroni post-hoc Test; Tab.3).

**Tabelle 3: Alkoholkonsum in Abhängigkeit vom Geschlecht**

| Geschlecht |          | Alkoholkonsum |           | Signifikanz |
|------------|----------|---------------|-----------|-------------|
|            |          | nein          | ja        |             |
| weiblich   | weiblich | 24 (17,5)     | 23 (16,8) | < 0,0001    |
|            | männlich | 18 (13,1)     | 72 (52,6) |             |

Vier Patientenakten beinhalten keine Angaben zum Alkoholkonsum. Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 137).

Der Alkoholkonsum hat keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben ( $p > 0,05$ ). Insgesamt 23 (24,2%) der 95 Alkoholkonsumierenden Patienten geben seltenen Konsum an, während 47 (49,5%) gelegentlich Alkohol trinken, 19 (20%) regelmäßig Alkohol trinken und 6 (6,3%) von einem vergangenen Alkoholabusus berichten. Signifikant mehr Männer trinken gelegentlich ( $p = 0,002$ ) bzw. regelmäßig ( $p = 0,0003$ ) Alkohol oder sind ehemalige Alkoholiker ( $p = 0,004$ ; Bonferroni post-hoc Test; Tab. 4).

**Tabelle 4: Quantitativer Alkoholkonsum in Abhängigkeit vom Geschlecht**

|            |          | Quantitativer Alkoholkonsum |           |              |            |          | Signifikanz |
|------------|----------|-----------------------------|-----------|--------------|------------|----------|-------------|
| Geschlecht |          | nie                         | selten    | gelegentlich | regelmäßig | Abusus   |             |
|            | weiblich | 10 (7,3)                    | 12 (8,8)  | 0 (0,0)      | 1 (0,7)    | 10 (7,3) |             |
|            | männlich | 13 (9,5)                    | 35 (25,5) | 19 (13,9)    | 5 (3,6)    | 13 (9,5) | < 0,0001    |

Vier Patientenakten beinhalten keine Angaben zum Alkoholkonsum. Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 137).

Der quantitative Alkoholkonsum zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben (p > 0,05).

#### 4.4 Risikofaktoren

Insgesamt 5 (3,5%) der 141 untersuchten Patienten berichten über eine allgemeine Staubexposition, während 4 (2,8%) angeben, beruflich als Maler und Lackierer zu arbeiten und regelmäßigen Kontakt zu Farben, Lacken und Lösungsmittel zu haben. Weitere 4 (2,8%) Patienten sind beruflich oder privat Holz und Holzstaub ausgesetzt, während jeweils einer (0,7%) über Asbestexposition oder von einer vergangenen Strahlenbelastung durch eine vorherige Therapie berichtet. Keine Angaben zu eventuellen Risikofaktoren im beruflichen oder privaten Bereich findet man bei 126 (89,4%) Patienten.

#### 4.5 Komorbidität

Insgesamt 107 (75,9%) der 141 untersuchten Patienten haben laut Akten-dokumentation Begleiterkrankungen, während 34 (24,1%) keine dokumentierte Komorbidität haben. Die Korrelation der Komorbidität mit dem Geschlecht zeigt keine signifikanten Zusammenhänge (p = 0,308; Tab. 5).

**Tabelle 5: Auftreten von Komorbidität in Abhängigkeit vom Geschlecht**

|            |          | Auftreten von Komorbidität |           | Signifikanz |
|------------|----------|----------------------------|-----------|-------------|
| Geschlecht |          | nein                       | ja        |             |
|            | weiblich | 9 (6,4)                    | 39 (27,7) |             |
|            | männlich | 25 (17,7)                  | 68 (48,2) | 0,308       |

Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 141). Der p-Wert zeigt die statistische Signifikanz.

Patienten ohne Komorbidität ( $55,31 \pm 9,94$  Jahre) sind bei Erstdiagnose signifikant jünger als Patienten mit Komorbidität ( $66,71 \pm 11,67$  Jahre;  $p < 0,0001$ ). Patienten ohne Komorbidität haben ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit

Komorbidität (Abb. 5), während das Vorhandensein von Komorbidität keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben zeigt ( $p > 0,05$ , Abb. 6).

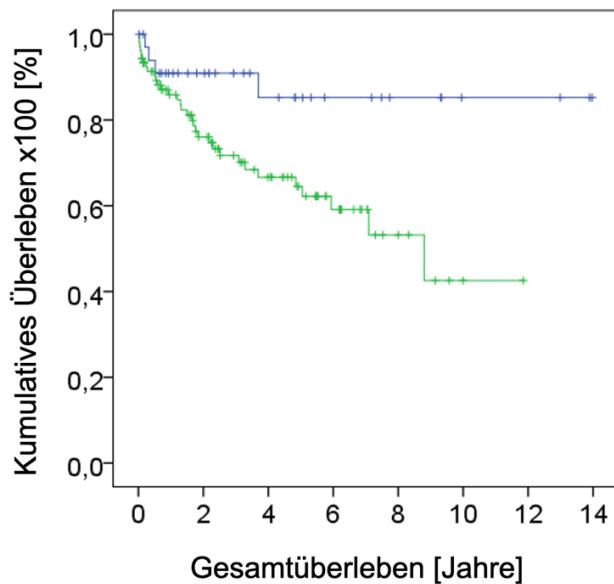


Abbildung 5: **Kaplan-Meier-Kurven von Patienten ohne Komorbidität (blau) und mit Komorbidität (grün) betrachtet auf das Gesamtüberleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Patienten ohne Komorbidität zeigen ein signifikant besseres OS als Patienten mit Komorbidität (3, 5, 10YSR ohne Komorbidität: 90,9%, 85,2%, 85,2%; 3, 5, 10YSR mit Komorbidität: 71,7%, 64,5%, 42,6%;  $p = 0,019$ ).

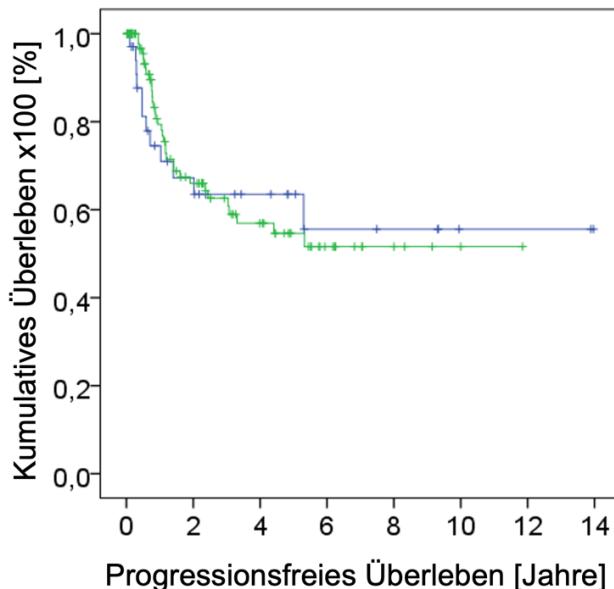


Abbildung 6: **Kaplan-Meier-Kurven von Patienten ohne Komorbidität (blau) und mit Komorbidität (grün) betrachtet auf das progressionsfreie Überleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Es zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge (3, 5, 10YSR ohne Komorbidität: 63,5%, 63,5%, 55,6%; 3, 5, 10YSR mit Komorbidität: 62,6%, 54,6%, 51,6%;  $p = 0,933$ ).

Komorbidität ist bei 35/46 (76,1%) Nichtrauchern, 33/53 (62,3%) aktiven Rauchern und 31/35 (88,6%) ehemaligen Rauchern dokumentiert. Signifikant mehr komorbide Männer sind aktive ( $p = 0,004$ ) und ehemalige Raucher ( $p = 0,002$ ), während komorbide Frauen signifikant häufiger Nichtraucher sind ( $p = 0,002$ ; Bonferroni post-hoc Test; Tab. 6).

**Tabelle 6: Rauchverhalten und Komorbidität in Abhängigkeit vom Geschlecht**

| Geschlecht | Rauchverhalten und das Auftreten von Komorbidität |           |         |                  |           |           |             |
|------------|---|-----------|---------|------------------|-----------|-----------|-------------|
|            | ohne Komorbidität                                 |           |         | mit Komorbidität |           |           |             |
|            | NR  | R         | Ex      | NR               | R         | Ex        | Signifikanz |
| weiblich   | 4 (3,0)   | 4 (3,0)   | 1 (0,7) | 21 (15,7)        | 11 (8,2)  | 6 (4,5)   |             |
| männlich   | 7 (5,2)   | 16 (11,9) | 3 (2,2) | 14 (10,4)        | 22 (16,4) | 25 (18,7) | 0,009       |

Sieben Patientenakten beinhalten keine Angaben zum Rauchverhalten. Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe ( $n = 134$ ). NR: Nichtraucher; R: aktive Raucher; Ex: ehemalige Raucher.

Nichtraucher ohne Komorbidität sind bei Erstdiagnose signifikant jünger als Nichtraucher mit Komorbidität ( $p = 0,006$ ), während komorbide aktive Raucher bei Erstdiagnose signifikant jünger sind als komorbide Nichtraucher ( $p = 0,007$ ; Bonferroni post-hoc Test; Tab. 7).

**Tabelle 7: Patientenalter in Abhängigkeit von Komorbidität und Rauchverhalten**

| Alter      | Rauchverhalten und das Auftreten von Komorbidität |               |               |                  |               |                |             |
|------------|---|---------------|---------------|------------------|---------------|----------------|-------------|
|            | ohne Komorbidität                                 |               |               | mit Komorbidität |               |                |             |
|            | NR<br>(n = 11)                                    | R<br>(n = 20) | Ex<br>(n = 4) | NR<br>(n = 35)   | R<br>(n = 33) | Ex<br>(n = 31) | Signifikanz |
| 56,9±10,50 | 54,33±10,09                                       | 59,25±10,03   | 70,35±12,23   | 61,11±9,59       | 67,07±10,21   |                | < 0,001     |

Sieben Patientenakten beinhalten keine Angaben zum Rauchverhalten. Angabe des Alters in Jahren als Mittelwert  $\pm$  die Standardabweichung. NR: Nichtraucher; R: aktive Raucher; Ex: ehemalige Raucher.

Das Rauchverhalten korreliert mit der Komorbidität zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben ( $p > 0,05$ , Abb. 7 und 8).

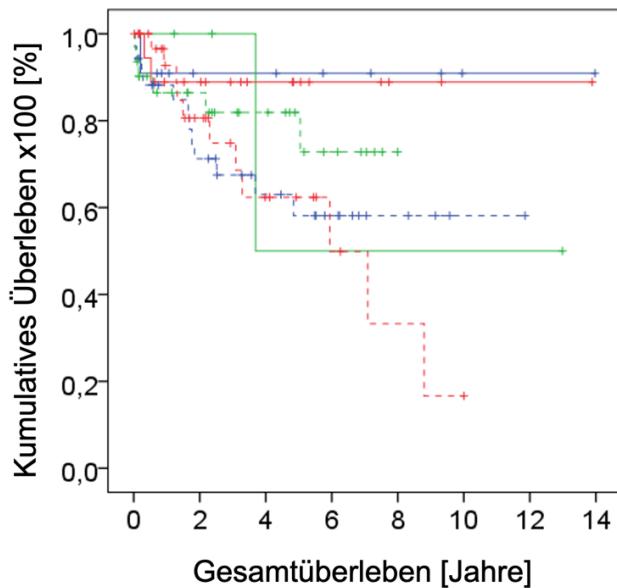


Abbildung 7: **Kaplan-Meier-Kurven von Nichtrauchern ohne Komorbidität (blau)/mit Komorbidität (blau gestrichelt), aktiven Rauchern ohne Komorbidität (rot)/mit Komorbidität (rot gestrichelt) und ehemaligen Rauchern ohne Komorbidität (grün)/mit Komorbidität (grün gestrichelt) betrachtet auf das Gesamtüberleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Es zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge (3, 5, 10YSR NR ohne Komorbidität: 90,9%, 90,9%, 90,9%; 3, 5, 10YSR NR mit Komorbidität: 67,5%, 58,1%, 58,1%; 3, 5, 10YSR R ohne Komorbidität: 88,9%, 88,9%, 88,9%; 3, 5, 10YSR R mit Komorbidität: 74,8%, 62,4%, 16,6%; 3, 5, 10YSR Ex ohne Komorbidität: 100%, 50%, 50%; 3, 5YSR Ex mit Komorbidität: 81,9%, 81,9%;  $p = 0,254$ ).

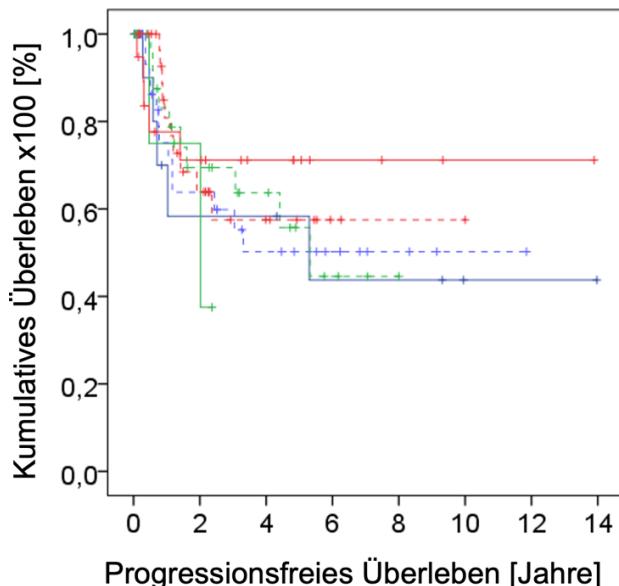


Abbildung 8: **Kaplan-Meier-Kurven von Nichtrauchern ohne Komorbidität (blau)/mit Komorbidität (blau gestrichelt), aktiven Rauchern ohne Komorbidität (rot)/mit Komorbidität (rot gestrichelt) und ehemaligen Rauchern ohne Komorbidität (grün)/mit Komorbidität (grün gestrichelt) betrachtet auf das progressionsfreie Überleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Es zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge (3, 5, 10YSR NR ohne Komorbidität: 58,3%, 58,3%, 43,8%; 3, 5, 10YSR NR mit Komorbidität: 59,8%, 50,2%, 50,2%; 3, 5, 10YSR R ohne Komorbidität: 71,2%, 71,2%, 71,2%; 3, 5, 10YSR R mit Komorbidität: 57,5%, 57,5%, 57,5%; 3, 5YSR Ex ohne Komorbidität: 69,5%, 55,7%;  $p = 0,901$ ).

#### 4.6 Medikamente

Insgesamt 107 (75,9%) der 141 untersuchten Patienten bestätigen eine regelmäßige Einnahme von mindestens einem Medikament, während 34 (24,1%) jegliche Medikamenteneinnahmen verneinen. Antihypertensiva (n = 52; 48,6%) werden in der Anamnese der 107 komorbidien Patienten am häufigsten eingenommen, gefolgt von Antikoagulantien (n = 41; 38,3%), Antidiabetika (n = 13; 12,1%) und Immunsuppressiva (n = 7; 6,5%). Sonstige, nicht näher bezeichnete Medikament werden von 86 (80,4%) Patienten eingenommen.

#### 4.7 Symptome

Das Symptom Schmerz (n = 64; 45,4%) wird in der Anamnese der 141 Patienten am häufigsten genannt, gefolgt von der Epistaxis (n = 44; 31,2%), der Nasenatmungsbehinderung (n = 44; 31,2%) und der Rhinorrhoe (n = 28; 19,9%). Die Nasenatmungsbehinderung hat einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Abb. 9), während das progressionsfreie Überleben nicht beeinflusst wird ( $p > 0,05$ , Abb. 10).

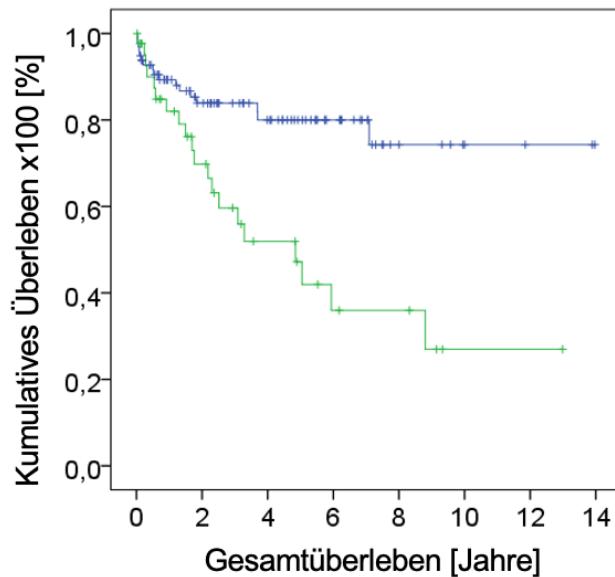


Abbildung 9: **Kaplan-Meier-Kurven von Patienten ohne Nasenatmungsbehinderung (NAB; blau) und mit Nasenatmungsbehinderung (grün) betrachtet auf das Gesamtüberleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Patienten ohne Nasenatmungsbehinderung zeigen ein signifikant besseres OS als Patienten mit Nasenatmungsbehinderung (3, 5, 10YSR ohne NAB: 83,9%, 80,0%, 74,3%; 3, 5, 10YSR mit NAB: 59,6%, 47,3%, 27%;  $p = 0,001$ ).

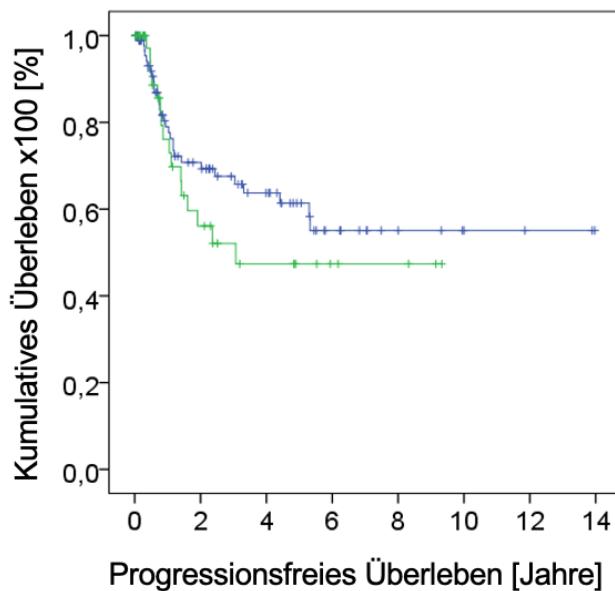


Abbildung 10: **Kaplan-Meier-Kurven von Patienten ohne Nasenatmungsbehinderung (blau) und mit Nasenatmungsbehinderung (grün) betrachtet auf das progressionsfreie Überleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Es zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge (3, 5, 10YSR ohne NAB: 67,6%, 61,4%, 55,1%; 3, 5YSR mit NAB: 52,1%, 47,4%;  $p = 0,322$ ).

#### 4.8 Diagnostik

Eine Probeexzision wird bei allen 141 Patienten durchgeführt. Insgesamt 135 (95,7%) der 141 Patienten erhalten eine Sonografie des lateralen Halses, wobei 24 (17,8%) Patienten auffällige Lymphknoten zeigen. Die Feinnadelpunktion, die bei 18 (75%) der 24 Patienten durchgeführt wird, zeigt bei 6 (33,3%) Patienten zytologisch maligne Zellen. Die Bildgebung des Kopfes erfolgt bei den 141 Patienten durch ein CT-Bild (cCT; n = 88; 62,4%) und ein MRT-Bild (cMRT; n = 46; 32,6%). Die Diagnostik des Thorax der 141 Patienten erfolgt durch ein Röntgen-Bild (n = 81; 57,4%) und ein CT-Bild (n = 27; 19,1%), während die Diagnostik des Abdomens durch eine Sonografie (n = 82; 58,2%), ein CT-Bild (n = 10; 7,1%) und ein MRT-Bild (n = 1; 0,7%) erfolgt. Insgesamt 10 (7,1%) der 141 Patienten bekommen eine Skelettszintigrafie.

#### 4.9 Tumorlokalisierung

Insgesamt 83 (58,9%) der 141 untersuchten Patienten zeigen den Primärtumor in der Nasenhaupthöhle, 41 (29,1%) in der Nasenhaupt- und in den Nasennebenhöhlen und 17 (12,1%) allein in den Nasennebenhöhlen. Patienten mit Primärtumorsitz in der Nasenhaupthöhle haben ein signifikant besseres Gesamt- und progressionsfreies Überleben als Patienten mit Primärtumorsitz in den Nasennebenhöhlen (Abb. 11 und 12).

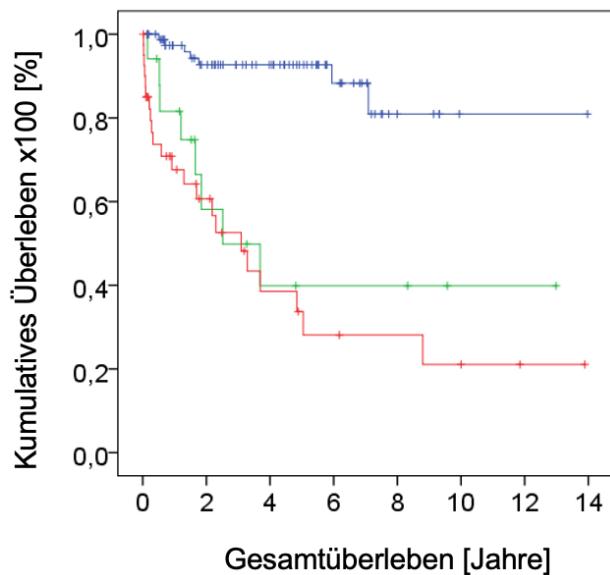


Abbildung 11: **Kaplan-Meier-Kurven von Patienten mit Primärtumorsitz in der Nasehaupthöhle (Nase; blau), den Nasennebenhöhlen (NNH; grün) und der Nasenhaupt- und den Nasennebenhöhlen (Nase + NNH; rot) betrachtet auf das Gesamtüberleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,001$ ). Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten mit Primärtumorsitz in der Nasenhaupthöhle ein signifikant besseres OS haben als Patienten mit Primärtumorsitz in den Nasennebenhöhlen (3, 5, 10YSR Nase: 92,7%, 92,7%, 80,9%; 3, 5, 10YSR NNH: 49,8%, 39,9%, 39,9%;  $p < 0,0001$ ) und mit Primärtumorsitz in der Nasenhaupt- und den Nasennebenhöhlen (3, 5, 10YSR Nase + NNH: 52,6%, 33,7%, 21,1%;  $p < 0,0001$ ). Patienten mit Primärtumorsitz in den Nasennebenhöhlen und mit Primärtumorsitz in der Nasenhaupt- und den Nasennebenhöhlen zeigen keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,424$ ).

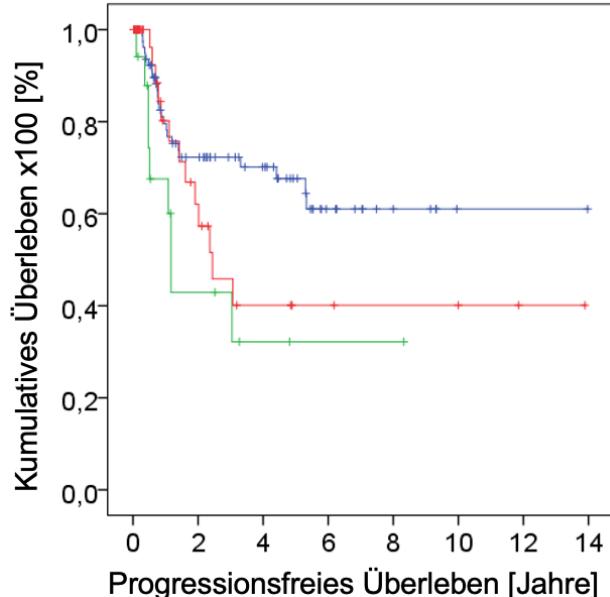


Abbildung 12: **Kaplan-Meier-Kurven von Patienten mit Primärtumorsitz in der Nasehaupthöhle (blau), den Nasennebenhöhlen (grün) und der Nasenhaupt- und den Nasennebenhöhlen (rot) betrachtet auf das progressionsfreie Überleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,004$ ). Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten mit Primärtumorsitz in der Nasenhaupthöhle ein signifikant besseres PFS haben als Patienten mit Primärtumorsitz in den Nasennebenhöhlen (3, 5, 10YSR Nase: 72,3%, 67,6%, 61,0%; 3, 5YSR NNH: 42,9%, 32,2%;  $p = 0,010$ ). Patienten mit Primärtumorsitz in der Nasenhaupt- und den Nasennebenhöhlen (3, 5, 10YSR Nase + NNH: 45,8%, 40,1%, 40,1%) verglichen mit Primärtumorsitz in der Nasenhaupthöhle ( $p = 0,119$ ) und mit Primärtumorsitz in den Nasennebenhöhlen zeigen keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,263$ ).

#### 4.10 Tumorentitäten

Plattenepithelkarzinome (n = 119; 84,4%; verhornd: n = 92; 77,3%; unverhornd: n = 27; 22,7%) sind histopathologisch am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von Adenokarzinomen (n = 15; 10,6%), neuroendokrinen Karzinomen (n = 4; 2,8%) und sinonasalen, undifferenzierten Karzinomen (n = 3; 2,2%).

Die Tumorgröße wird anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt und zeigt die in Tabelle 8 dargestellten Häufigkeiten.

**Tabelle 8: Tumorgröße laut TNM-Klassifikation**

|              | T-Kategorie |            |           |            |          |          |
|--------------|-------------|------------|-----------|------------|----------|----------|
|              | T1          | T2         | T3        | T4a        | T4b      | Tx       |
| Häufigkeiten | 51 (37,5%)  | 24 (17,6%) | 13 (9,6%) | 42 (29,8%) | 3 (2,1%) | 3 (2,2%) |
| T2/T3        |             |            |           |            |          | T4       |
| Häufigkeiten | 37 (27,2%)  |            |           |            |          |          |
|              | 45 (33,1%)  |            |           |            |          |          |

Fünf Patientenakten beinhalten keine Angaben zur T-Kategorie. Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 136).

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und der Tumorgröße ( $p < 0,0001$ ). Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten mit einem T1- (3, 5, 10YSR T1: 92,8%, 92,8%, 72,9%;  $p < 0,0001$ ) und einem T2/T3-Primärtumor (3, 5, 10YSR T2/T3: 81,2%, 71,9%, 66,8%;  $p = 0,002$ ) ein signifikant besseres Gesamtüberleben haben als Patienten mit einem T4-Primärtumor (3, 5, 10YSR T4a: 47,5%, 33,2%, 24,9%). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und der Tumorgröße ( $p < 0,0001$ ). Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten mit einem T1-Primärtumor (3, 5, 10YSR T1: 84,7%, 81%, 76,3%) ein signifikant besseres progressionsfreie Überleben haben als Patienten mit einem T2/T3- (3, 5, 10YSR T2/T3: 57,8%, 43,5%, 36,2%;  $p = 0,001$ ) und einem T4-Primärtumor (3, 5, 10YSR T4a/T4b: 34,4%, 34,4%, 34,4%;  $p < 0,0001$ ). Die Lymphknotenmetastasierung wird wie die Tumorgröße anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt und zeigt die in Tabelle 9 dargestellten Häufigkeiten.

**Tabelle 9: Lymphknotenmetastasierung laut TNM-Klassifikation**

|              | N-Kategorie |          |          |          |          |          |
|--------------|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|              | cN0         | pN0      | N1       | N2b      | N2c      | Nx       |
| Häufigkeiten | 121 (87,1%) | 3 (2,2%) | 3 (2,2%) | 6 (4,3%) | 5 (3,6%) | 1 (0,5%) |
| N0           |             |          |          |          |          | N2       |
| Häufigkeiten | 124 (89,3%) |          |          |          |          |          |
| 11 (7,9%)    |             |          |          |          |          |          |

Zwei Patientenakten beinhalten keine Angaben zum N-Kategorie. Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 139).

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und der Lymphknotenmetastasierung ( $p < 0,0001$ ). Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten mit einem N0-Primärtumor (3, 5, 10YSR N0: 84,5%, 76,6%, 60,1%) ein signifikant besseres Gesamtüberleben haben als Patienten mit einem N1- (3YSR N1: 0%;  $p = 0,002$ ) und einem N2-Primärtumor (3, 5, 10YSR N2: 21,8%, 21,8%, 21,8%;  $p < 0,0001$ ). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und der Lymphknotenmetastasierung ( $p < 0,0001$ ). Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten mit einem N0-Primärtumor (3, 5, 10YSR N0: 66,1%, 59,9%, 54,7%) ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben haben als Patienten mit einem N2-Primärtumor (3, 5, 10YSR N2: 25%, 25%, 25%;  $p = 0,015$ ). Die Metastasierung wird wie die Tumogröße und die Lymphknotenmetastasierung anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt und zeigt die in Tabelle 10 dargestellten Häufigkeiten.

**Tabelle 10: Metastasierung laut TNM-Klassifikation**

|              | M-Kategorie |          |            |
|--------------|-------------|----------|------------|
|              | M0          | M1       | Mx         |
| Häufigkeiten | 113 (81,9%) | 2 (1,4%) | 23 (16,7%) |

Drei Patientenakten beinhalten keine Angaben zum M-Kategorie. Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 138).

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und der Metastasierung ( $p < 0,0001$ ). Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten mit einem M0-Primärtumor (3, 5, 10YSR M0: 79,1%, 71%, 56,6%) ein signifikant besseres Gesamtüberleben haben als Patienten mit einem M1- (3YSR M1: 0%;  $p < 0,0001$ ) und einem Mx-Primärtumor (3, 5YSR Mx: 72,9%, 72,9%;  $p < 0,0001$ ). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und der Metastasierung ( $p = 0,041$ ).

Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten mit einem Mx-Primärtumor (3, 5YSR Mx: 88,2%, 88,2%) ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben haben als Patienten mit einem M0-Primärtumor (3, 5, 10YSR M0: 58,5%, 52%, 47,6%;  $p = 0,015$ ).

Anhand der TNM-Klassifikation werden die Primärtumore in das UICC-Stadium eingeteilt (Tab. 11).

**Tabelle 11: UICC-Stadium**

|              | UICC-Stadium |            |            |            |          |          |
|--------------|--------------|------------|------------|------------|----------|----------|
|              | I            | II         | III        | IVa        | IVb      | IVc      |
| Häufigkeiten | 37 (32,7%)   | 18 (15,9%) | 13 (11,5%) | 41 (36,3%) | 2 (1,8%) | 2 (1,8%) |

Das UICC-Stadium kann bei 28 Patienten nicht bestimmt werden. Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe ( $n = 113$ ).

Patienten des UICC Stadiums I haben ein signifikant besseres Gesamt- und progressionsfreies Überleben als Patienten des UICC Stadiums IV (Abb. 13 und 14).

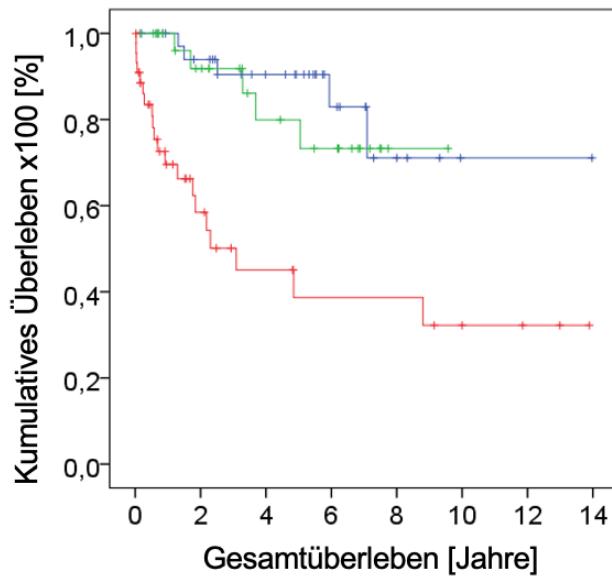


Abbildung 13: **Kaplan-Meier-Kurven des UICC Stadiums I (blau), des UICC Stadiums II/III (grün) und des UICC Stadiums IV (rot) betrachtet auf das Gesamtüberleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,006$ ). Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten des Stadiums UICC I ein signifikant besseres OS haben als Patienten des Stadiums UICC IV (3, 5, 10YSR UICC I: 90,5%, 90,5%, 71,1%; 3, 5, 10YSR UICC IV: 50,1%, 38,7%, 32,2%;  $p < 0,0001$ ). Patienten des Stadiums UICC II/III zeigen ein signifikant besseres OS als Patienten des UICC Stadiums IV (3, 5YSR UICC II/III: 91,8%, 79,9%;  $p = 0,001$ ). Patienten des Stadiums UICC I und des Stadiums UICC II/III zeigen keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,573$ ).

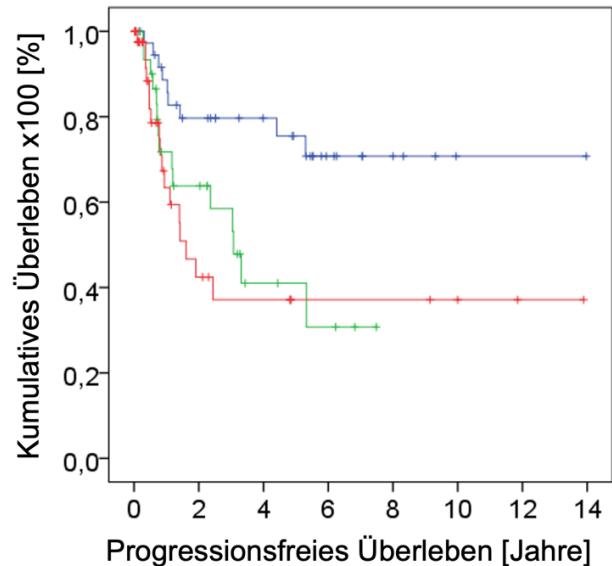


Abbildung 14: **Kaplan-Meier-Kurven des UICC Stadiums I (blau), des UICC Stadiums II/III (grün) und des UICC Stadiums IV (rot) betrachtet auf das progressionsfreie Überleben.** Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,006$ ). Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten des Stadiums UICC I ein signifikant besseres PFS haben als Patienten des Stadiums UICC II/III (3, 5, 10YSR UICC I: 79,7%, 75,5%, 70,7%; 3, 5YSR UICC II/III: 58,5%, 41%;  $p = 0,007$ ) und des Stadiums IV (3, 5, 10YSR UICC IV: 37,1%, 37,1%, 37,1%;  $p = 0,003$ ). Patienten des Stadiums UICC II/III und des Stadiums UICC IV zeigen keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,571$ ).

Die Differenzierung der Primärtumore zeigt die in Tabelle 12 dargestellten Häufigkeiten.

**Tabelle 12: Differenzierung der Primärtumore**

|              | G-Kategorie |            |            |          |
|--------------|-------------|------------|------------|----------|
|              | G1          | G2         | G3         | G4       |
| Häufigkeiten | 10 (7,9%)   | 74 (58,3%) | 40 (31,5%) | 3 (2,4%) |
|              | G1/G2       |            |            |          |
| Häufigkeiten | 84 (66,2%)  |            |            |          |
| 43 (33,9%)   |             |            |            |          |

Vierzehn Patientenakten beinhalten keine Angaben zur Tumordifferenzierung. Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 127).

Die Tumordifferenzierung hat keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben ( $p > 0,05$ ).

Die Infiltration der Blutgefäße, der Lymphgefäße und der Perineuralscheiden zeigen die in Tabelle 13 - 15 dargestellten Häufigkeiten.

**Tabelle 8: Infiltration der Blutgefäße (Hämangiosis carcinomatosa)**

|              | Infiltration der Blutgefäße |          |            |
|--------------|-----------------------------|----------|------------|
|              | ja                          | Nein     | k.A.       |
| Häufigkeiten | 5 (3,5%)                    | 55 (39%) | 81 (57,4%) |

Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 141). k.A.: keine Angaben zur Infiltration der Blutgefäße.

**Tabelle 9: Infiltration der Lymphgefäße (Lymphangiosis carcinomatosa)**

|              | Infiltration der Lymphgefäße |            |            |
|--------------|------------------------------|------------|------------|
|              | ja                           | Nein       | k.A.       |
| Häufigkeiten | 7 (5%)                       | 54 (38,3%) | 80 (56,7%) |

Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 141). k.A.: keine Angaben zur Infiltration der Lymphgefäße.

**Tabelle 10: Infiltration der Perineuralscheiden**

|              | Infiltration der Perineuralscheiden |            |            |
|--------------|-------------------------------------|------------|------------|
|              | ja                                  | Nein       | k.A.       |
| Häufigkeiten | 7 (5,0%)                            | 43 (30,5%) | 91 (64,5%) |

Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 141). k.A.: keine Angaben zur Infiltration der Perineuralscheiden.

Der Resektionsstatus zeigt die in Tabelle 16 dargestellten Häufigkeiten.

**Tabelle 16: Resektionsstatus**

|              | R-Status   |            |          |          |
|--------------|------------|------------|----------|----------|
|              | R0         | R1         | R2       | Rx       |
| Häufigkeiten | 86 (82,7%) | 12 (11,5%) | 3 (2,9%) | 3 (2,9%) |

Siebenunddreißig Patientenakten beinhalten keine Angaben zum Resektionsstatus. Zahlen in Klammern sind Prozent bezogen auf die Untersuchungsgruppe (n = 104).

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und dem Resektionsstatus ( $p > 0,05$ ), während die Kaplan-Meier-Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Resektionsstatus zeigt ( $p < 0,0001$ ). Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten mit einem R0-resizierten Primärtumor (3, 5, 10YSR R0: 72,3%, 66%, 62,9%) ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben haben als Patienten mit einem R1- (3, 5, 10YSR R1: 41,7%, 27,8%, 13,9%;  $p = 0,007$ ) und einem R2-resizierten Primärtumor (3YSR R2: 0%;  $p < 0,0001$ ).

#### 4.11 Primäre Therapie

Insgesamt 135 (95,7%) der 141 untersuchten Patienten erhalten eine kurative Therapie, während 6 (4,3%) palliativ therapeutisch betreut werden. Eine allein chirurgische Therapie (n = 76; 56,3%) wird am häufigsten durchgeführt, gefolgt von der Chirurgie plus risikoadaptierter adjuvanter Therapie (n = 27; 20%), der primären (definitiven) Radio-(chemo-)therapie (n = 22; 16,3%) und der neoadjuvanten Therapie (n = 10; 7,4%). Patienten, die allein chirurgisch therapiert werden ( $p = 0,023$ ) und Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten, sind signifikant jünger als Patienten, die eine primäre Radio-(chemo-)therapie erhalten ( $p = 0,006$ ; Bonferroni post-hoc Test; Tab. 17).

**Tabelle 17: Patientenalter in Abhängigkeit von der Therapie**

|       | OP<br>(n = 76) | adjuvant<br>(n = 27) | R(C)T<br>(n = 22) | neoadjuvant<br>(n = 10) | Signifikanz |
|-------|----------------|----------------------|-------------------|-------------------------|-------------|
| Alter | 62,13 ± 11,28  | 64,45 ± 10,06        | 70,37 ± 14,11     | 55,53 ± 11,25           | 0,004       |

Angabe des Alters in Jahren als Mittelwert ± die Standardabweichung. OP: allein chirurgische Therapie; adjuvant: adjuvante Therapie; R(C)T: Radio-(chemo-)therapie; neoadjuvant: neoadjuvante Therapie.

Patienten, die eine alleinige chirurgische Therapie erhalten, haben ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten, die eine adjuvante Therapie, eine primäre Radio-(chemo-)therapie und eine neoadjuvante Therapie erhalten (Abb. 15), während die verschiedenen Therapien keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie

Überleben haben ( $p > 0,05$ ; Abb. 16).

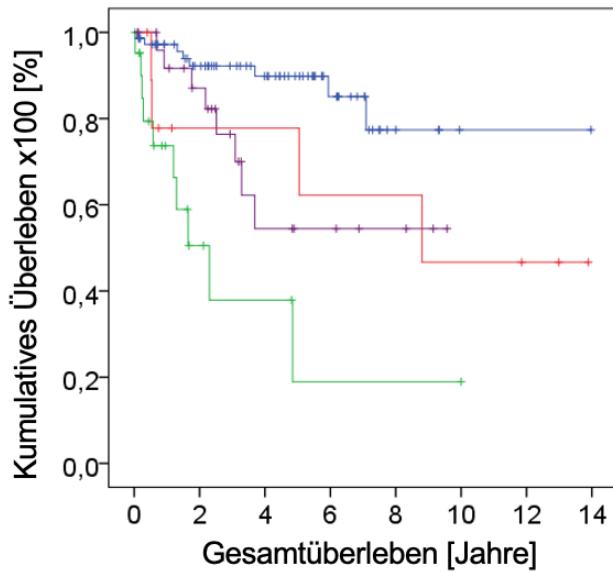


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit allein chirurgischer Therapie (OP; blau), adjuvanter Therapie (adjuvant; lila), primärer Radio-(chemo-)therapie (R(C)T; grün) und neoadjuvanter Therapie (neoadjuvant; rot) betrachtet auf das Gesamtüberleben. Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,0001$ ). Der nachfolgende Log Rank-Test zeigt, dass Patienten mit allein chirurgischer Therapie ein signifikant besseres OS haben als Patienten mit adjuvanter Therapie (3, 5, 10YSR OP: 90,6%, 88,3%, 76,1%; 3, 5YSR adjuvant: 76,4%, 54,4%;  $p = 0,022$ ) und mit alleiniger Radio-(chemo-)therapie (3, 5, 10YSR R(C)T: 37,9%, 19%, 19%;  $p < 0,0001$ ). Patienten mit allein chirurgischer Therapie und Patienten mit neoadjuvanter Therapie zeigen keine signifikanten Unterschiede (3, 5, 10YSR neoadjuvant: 77,8%, 77,8%, 46,7%;  $p = 0,102$ ).

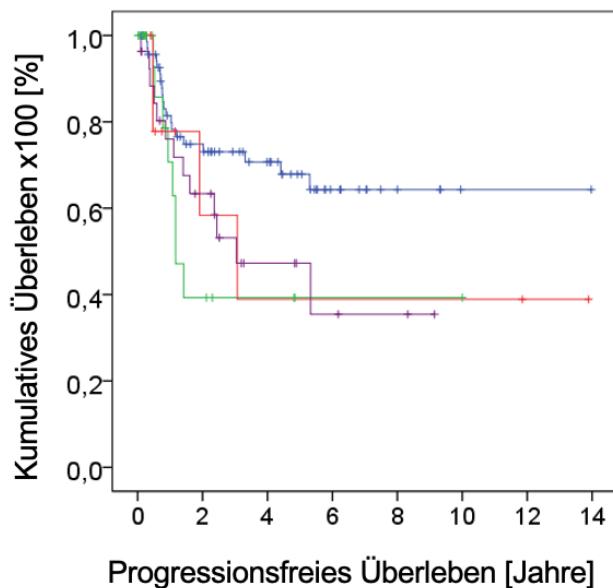


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit allein chirurgischer Therapie (blau), adjuvanter Therapie (lila), primärer Radio-(chemo-)therapie (grün) und neoadjuvanter Therapie (rot) betrachtet auf das progressionsfreie Überleben. Auf der Abszisse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt, auf der Ordinate das kumulative Überleben. Es zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge (3, 5, 10YSR OP: 72,2%, 67,1%, 63,6%; 3, 5YSR adjuvant: 53,2%, 47,3%; 3, 5, 10YSR R(C)T: 39,3%, 39,3%, 39,3%; 3, 5, 10YSR neoadjuvant: 58,3%, 38,9%, 38,9%;  $p = 0,118$ ).

Insgesamt werden 113 (80,1%) der 141 Patienten im Verlauf der primären Therapie operiert, wobei 51 (45,1%) eine Nachresektion erhalten. Komplikationen in Form von Blutungen nach der Operation treten bei 2/51 (1,8%) Patienten auf.

#### 4.12 Neck Dissection

Insgesamt 12 (8,5%) der 141 untersuchten Patienten erhalten eine Neck Dissection, wobei 8 (66,7%) eine ipsilaterale und 4 (33,3%) eine beidseitige Neck Dissection erhalten. Komplikationen in Form eines Apoplex tritt bei 1/12 (8,3%) Patienten auf.

#### 4.13 Rekonstruktion

Insgesamt 46 (40,7%) der 113 operierten Patienten erhalten eine Rekonstruktion der Nase oder Teilen des Gesichts, wobei magnetische Epithesen (n = 30; 65,2%), Klebeepithesen (n = 5; 10,9%), Augenepithesen (n = 3; 6,5%) und Wangenprothesen (n = 2; 4,3%) verwendet werden. Sechs (13%) Patienten haben keine dokumentierten Angaben zur Art der Rekonstruktion in ihrer Akte.

#### 4.14 Rezidiv

Insgesamt 46 (32,6%) der 141 untersuchten Patienten bekommen im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv, wobei 32 (69,6%) ein Lokalrezidiv, 6 (13%) ein Rezidiv in den Halslymphknoten, 5 (10,9%) ein lokoregionäres Rezidiv und 3 (6,5%) neben einem lokoregionären Rezidiv Fernmetastasen bekommen. Die Therapie besteht aus einer Operation mit teilweise anschließender Radiotherapie, Radiochemotherapie, Chemotherapie oder Brachytherapie (n = 26; 56,5%), Best Supportive Care (n = 11; 23,9%), alleiniger Radio-(chemo-)therapie (n = 4; 8,6%) und palliativer Therapie (n = 3; 6,5%). Einer (2,2%) der 46 Patienten wünscht keine Therapie des Rezidivs und einer (2,2%) hat keine dokumentierten Angaben zur Rezidivtherapie in seiner Akte. Insgesamt 15 (32,6%) der 46 Patienten mit einem ersten Rezidiv bekommen im weiteren Verlauf ein zweites Rezidiv, wobei 6 (40%) ein Lokalrezidiv, 5 (33,3%) ein Rezidiv in den Halslymphknoten und 4 (26,7%) neben einem lokoregionären Rezidiv Fernmetastasen bekommen. Die Therapie des zweiten Rezidivs besteht aus einer Operation mit teilweise anschließender Radiotherapie, Radiochemotherapie, Chemotherapie oder Brachytherapie (n = 8; 53,3%), palliativer Therapie (n = 3; 20%), Best Supportive Care (n = 2; 13,3%) und Radiotherapie (n = 1; 6,7%). Einer (6,7%) der 15 Patienten hat keine dokumentierten Angaben zur

Rezidivtherapie in seiner Akte. Insgesamt 4 (26,7%) der 15 Patienten mit einem zweiten Rezidiv bekommen im weiteren Verlauf ein drittes Rezidiv, wobei 2 (20%) ein Lokalrezidiv bekommen und jeweils einer (25%) ein Rezidiv in den Halslymphknoten oder neben einem Lokalrezidiv Fernmetastasen bekommt. Die Therapie des dritten Rezidivs besteht aus der allein chirurgischen Therapie (n = 2; 50%) und Best Supportive Care (n = 2; 50%). Insgesamt einer (25%) der 4 Patienten mit einem dritten Rezidiv bekommt im weiteren Verlauf ein vierter, lokoregionäres Rezidiv, welches palliativ therapiert wird. Der Nachbeobachtungszeitraum sowie die Sterblichkeit der Patienten wird im August 2019 zensiert. Siebenundneunzig (68,8%) der 141 Patienten sind zu diesem Zeitpunkt tumorfrei, während 27 (19,1%) ein Rezidiv haben und 17 (12,1%) von ihrem initialen Tumor nicht befreit sind.

#### 4.15 Metachrones Karzinom

Insgesamt 6 (4,3%) der 141 untersuchten Patienten bekommen ein metachrones Karzinom, wobei 2 (33,3%) ein Karzinom in der Lunge bekommen und jeweils einer (16,7%) ein Magen Karzinom, ein Cup-Syndrom, einen Klatskin-Tumor und ein Rezidiv eines Spinalioms am Ohr bekommt.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Promotionsarbeit konzentriert sich auf die Identifikation von gemeinsamen Risikofaktoren und Einflussfaktoren, die das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinomen beeinflussen. Die Ergebnisse werden im Verlauf der Diskussion vergleichbaren Erkenntnissen der aktuellen Literatur gegenübergestellt und hinsichtlich resultierender Konsequenzen diskutiert. Die verfügbare Literatur zu Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen ist begrenzt, weshalb im Verlauf der Diskussion teilweise Ergebnisse zu Arbeiten über maligne Tumore des Kopf-Hals-Bereiches herangezogen werden, um einen näherungsweisen Vergleich zu ermöglichen.

### 5.1 Komorbidität

Insgesamt 75,9% der untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit haben Komorbidität, während 24,1% keine Komorbidität haben. Die Patienten mit Komorbidität sind bei Erstdiagnose ihres Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinoms signifikant älter als Patienten ohne Komorbidität. Fazel und Mitarbeiter zeigen in einer retrospektiven Arbeit aus 2020 mit 643 Patienten mit einem malignen Tumor des Kopf-Hals-Bereiches bei der Erstdiagnose ebenfalls ein höheres Lebensalter bei Patienten mit Komorbidität (80). Die Diagnose der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome erfolgt, wie bereits oben beschrieben, in der Regel in einem fortgeschrittenen Lebensalter. Ein fortgeschrittenes Alter prädisponiert wiederum für Komorbidität, sodass die Patienten bei Erstdiagnose ihres Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinoms oftmals bereits altersbedingte Komorbidität haben (1,4,8,11,47,55,82). Patienten mit Komorbidität zeigen in dieser Promotionsarbeit ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben verglichen mit Patienten ohne Komorbidität. Das progressionsfreie Überleben wird nicht durch das Vorhandensein von Komorbidität beeinflusst. Vergleichbare Ergebnisse zeigt eine retrospektive Arbeit von Bøje und Mitarbeitern aus 2014. Insgesamt 9388 Patienten mit einem erstdiagnostizierten malignen Tumor des Kopf-Hals-Bereiches wurden auf das Vorhandensein und die Auswirkungen von Komorbidität untersucht. Die Ergebnisse zeigen ein schlechteres Gesamtüberleben für Patienten mit Komorbidität, während das progressionsfreie Überleben nicht beeinflusst wird (78). Fazel und

Mitarbeiter identifizieren in ihrer bereits oben zitierten retrospektiven Arbeit ebenfalls ein schlechteres Gesamtüberleben für Patienten mit Komorbidität (80). Eine mögliche Erklärung für ein früheres Versterben von Patienten mit Komorbidität könnte sich auf die Tumortherapie beziehen. Patienten mit Komorbidität könnten auf Grund ihrer Komorbidität die geplante Therapie nicht vollumfänglich erhalten oder es könnte zu einem frühzeitigen Therapieabbruch kommen. Fazel und Mitarbeiter untersuchen in ihrer bereits oben zitierten retrospektiven Arbeit neben der Korrelation zwischen Komorbidität und Gesamtüberleben auch den Einfluss von Komorbidität auf das Erreichen der Zieldosis der Strahlen- und/oder Chemotherapie. Die Ergebnisse zeigen, dass vorhandene Komorbidität die geplante Therapie nicht beeinflusst (80). Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Bøje und Mitarbeiter in einer 2013 veröffentlichten retrospektiven Arbeit. Die Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss von Komorbidität auf das Erreichen und die Wirksamkeit der geplanten Strahlentherapie bei 12623 Patienten mit einem malignen Tumor des Kopf-Hals-Bereiches und zeigt ebenfalls keinen Einfluss durch das Vorhandensein von Komorbidität auf die geplante Therapie (23). Das frühere Versterben der Patienten mit Komorbidität kann folglich nicht durch einen Progress des malignen Tumors oder Einschränkungen in der therapeutischen Behandlung erklärt werden. Der Tod tritt entsprechend unabhängig von der Tumorerkrankung ein und die Patienten versterben eher an ihrer vorhandenen Komorbidität als an ihrem malignen Tumor. Das Vorhandensein von Komorbidität scheint folglich in erheblichem Maße das Überleben der Patienten zu beeinflussen und sollte als wichtiger Faktor für die Prognoseabschätzung mehr Beachtung im klinischen Alltag erhalten. Die Therapie der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome sollte weniger durch das chronische Alter oder das Vorhandensein von Komorbidität beeinflusst werden, sondern ein multimodales Behandlungskonzept beinhalten und die Behandlung der Komorbidität berücksichtigen, um die Therapie zu optimieren und die Prognose zu verbessern.

## 5.2 Risikofaktoren

Die Abfrage zu Expositionen gegenüber oben genannten Stäuben und chemischen Substanzen wurde in den Patientenakten nicht regelhaft dokumentiert und ist nur bei insgesamt 10,6% der untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit in den Akten zu finden. Die Ergebnisse sind nicht repräsentativ, wodurch die Exposition gegenüber den entsprechenden Stäuben und chemischen Substanzen als die Hauptrisikofaktoren

der Tumorgenese von Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen in dieser Promotionsarbeit nicht weiter dargestellt, verifiziert und diskutiert werden können. Insgesamt 37,7% der untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit sind aktive Raucher, 32,6% sind Nichtraucher und 24,8% sind ehemalige Raucher. Insgesamt 5% der untersuchten Patienten haben keine dokumentierten Angaben zum Rauchverhalten in ihrer Patientenakte. Das männliche Geschlecht hat mit 28,4% einen höheren Anteil an aktiven Rauchern verglichen mit Frauen, die einen Anteil aktiver Raucher von 11,2% haben. Das durchschnittliche Alter der untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit beträgt  $64,20 \pm 12,23$  Jahre. Ein näherungsweiser Vergleich mit aktuellen Daten für das Rauchverhalten in der entsprechenden Altersgruppe der deutschen Gesamtbevölkerung ermöglicht das statistische Bundesamt. Das statistische Bundesamt meldet für 2021 in der Altersgruppe von 50 - 75 Jahren 19,6% aktive Raucher, 53,9% Nichtraucher und 26,5% ehemalige Raucher. Das männliche Geschlecht zeigt auch in den entsprechenden Daten des statistischen Bundesamtes mit 21,7% einen höheren Anteil an aktiven Rauchern verglichen mit Frauen, die einen Anteil aktiver Raucher von 17,6% haben (86). Der Vergleich des Rauchverhaltens der Patienten dieser Promotionsarbeit mit dem Rauchverhalten der deutschen Gesamtbevölkerung zeigt einen höheren Anteil aktiver Raucher unter den Patienten mit einem Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinom. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die karzinogenen Substanzen des inhalativen Tabakrauches die Tumorgenese der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome in erheblich stärkerem Maße beeinflussen könnten als bislang in der Literatur angenommen. Ein weiteres Ergebnis dieser Promotionsarbeit ist, dass aktive Raucher bei Erstdiagnose ihres Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinoms signifikant jünger sind als Nichtraucher und ehemalige Raucher. Das Ergebnis unterstützt die Vermutung des erheblichen Einflusses der karzinogenen Substanzen des inhalativen Tabakrauches auf die Tumorgenese von Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen. Die Literatur weist den Zusammenhang der karzinogenen Substanzen des inhalativen Tabakrauches und der Tumorgenese von Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen eine untergeordnete Bedeutung zu (3,11,12,21,28). Youlden und Mitarbeiter nennen in einer retrospektiven Arbeit aus 2013 über Patienten mit einem Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinom die karzinogenen Substanzen des inhalativen Tabakkonsums als einen weiteren Risikofaktor der Tumorgenese, berichtet aber von einem größeren kausalen Zusammenhang zu den

Plattenepithelkarzinomen (21). Das Rauchverhalten zeigt in dieser Promotionsarbeit interessanterweise keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben. Das Ergebnis steht im Widerspruch zu dem allgemeinen Konsens der Literatur. Verschiedene Arbeiten zum Überleben bei malignen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten und dem Gesamt mortalitätsrisiko (25,27,28,87,88). Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Einfluss des Rauchverhaltens auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben in dieser Promotionsarbeit wäre, dass die karzinogenen Substanzen des inhalativen Tabakrauches zwar die Tumorgenese der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome in erheblichem Maße beeinflussen, das Rauchverhalten bei vorhandenem Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinom jedoch keinen weiteren Einfluss auf den Krankheitsverlauf und damit das Überleben hat. Ein anhaltender Tabakkonsum prädisponiert allerdings für das Auftreten von Komorbidität, ein erhöhtes Rezidivrisiko sowie das Risiko eines metachronen Karzinoms (4,25,28,88). Die genannten Faktoren können sich neben dem in der Literatur beschriebenen überlebenszeitverkürzenden Effekt durch den anhaltenden Tabakkonsum ebenfalls auf das Gesamt mortalitätsrisiko auswirken, sodass unklar bleibt, weshalb das Rauchverhalten in dieser Promotionsarbeit kein Einfluss auf das Überleben zeigt. Sharp und Mitarbeiter zeigen in einer 2014 veröffentlichten, retrospektiven Arbeit mit über 5000 Kopf-Hals-Karzinom-Patienten neben einer signifikant erhöhten Sterblichkeit bei aktiven Rauchern auch einen signifikanten Überlebensvorteil bei einer Rauchentwöhnung verglichen mit einem anhaltenden Tabakkonsum. Der positive Effekt der Rauchentwöhnung zeigt sich überwiegend bei Patienten, die primär chirurgisch therapiert wurden (28). Die Patienten zeigen eine verbesserte Wundheilung und weniger postoperative Komplikationen, wie Lungeninfektionen, neurologische Komplikationen oder verlängerte Intensivaufenthalte (89). Fazel und Mitarbeiter veröffentlichten 2020 eine weitere retrospektive Arbeit mit den bereits oben genannten 643 Patienten mit einem Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches. Die Arbeit untersucht die Auswirkungen einer Änderung im Rauchverhalten nach der Diagnosestellung und bestätigt den positiven Effekt der Rauchentwöhnung verglichen mit anhaltendem Tabakkonsum. Die Arbeit zeigt neben dem positiven Effekt der Rauchentwöhnung auch bereits ab einer Reduktion des Tabakkonsums von weniger als 10 Zigaretten pro Tag einen positiven Effekt auf das Überleben. Der positive Effekt zeigt sich auch hier vor allem bei primär

chirurgisch therapierten Patienten (81).

Der Konsum alkoholhaltiger Getränke zeigt in dieser Promotionsarbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben. Die Literatur findet zu dem Thema des Zusammenhangs von Alkohol mit dem Gesamtmortalitätsrisiko keinen einheitlichen Konsens. Eine 2009 veröffentlichte, prospektive Arbeit von Mayne und Mitarbeitern mit 264 Patienten mit einem Kopf-Hals-Karzinom zeigt ein fünffach erhöhtes Sterberisiko bei bestehendem Alkoholkonsum, während eine prospektiven Arbeit von Duffy und Mitarbeitern aus demselben Jahr mit 504 Patienten mit einem Kopf-Hals-Karzinom keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem Überleben zeigt (27,87). Das Ergebnis bestätigt auch eine prospektive Arbeit von Beynon und Mitarbeitern aus dem Jahr 2018 mit 5000 Patienten mit einem Kopf-Hals-Karzinom, die ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Konsum alkoholischer Getränke und dem Gesamtmortalitätsrisiko finden (77). Alkohol prädisponiert jedoch allgemein bekannt, genau wie oben bereits für das Rauchen beschrieben, für Komorbidität, ein erhöhtes Rezidivrisiko sowie das Risiko eines metachronen Karzinoms (6,17,25,26,90). Eine Rauch- sowie Alkoholentwöhnung sollte folglich und trotz fehlender signifikanter Daten für einen Überlebensvorteil in dieser Promotionsarbeit immer angestrebt werden. Aktiver Tabakkonsum und ein regelmäßiger Konsum von Alkohol sind Suchterkrankungen. Ein Entzug kann für die Patienten sowohl physisch als auch psychisch herausfordernd sein und sollte sich primär lediglich auf das Rauchen oder den Alkoholkonsum konzentrieren. Das Wissen, dass bereits eine Reduktion des Tabakkonsums einen signifikanten Überlebensvorteil zeigt, kann für die Patienten hilfreich und motivierend sein, insbesondere bei der durch die Tumordiagnose begleitenden psychischen Belastung. Das bereits oben erwähnte und anzustrebende multimodale Behandlungskonzept der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome sollte folglich zusätzlich eine ganzheitliche Betreuung der Patienten mit geeignete Ratschläge für die Lebensführung und verschiedenen Entwöhnungsinterventionen anbieten, um die Therapie weiter zu optimieren und die Prognose zu verbessern.

Eine Abfrage zum HPV-Status wurde in den Patientenakten nicht dokumentiert und kann als ein weiterer Risikofaktoren der Tumorgenese von Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen in dieser Promotionsarbeit nicht weiter verifiziert und diskutiert werden. Der Zusammenhang zwischen HPV-assoziierten malignen

Erkrankungen des Kopf-Hals-Bereiches wurde erstmals in den späten 90er Jahren beschrieben und das Wissen nimmt seither stetig zu (24). Einige Arbeiten zu HPV bei malignen Kopf-Hals-Tumoren zeigen, dass Patienten mit einem HPV-negativen Karzinom überwiegend auf einen anamnestisch langjährigen Tabakkonsum zurückzuführen sind (17,24,38,91,92). Die Arbeitsgruppe um Prof. Hoffmann erklärt den Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und HPV-Status anhand einer bislang nicht vollständig geklärten Hypothese, in der von einer Interaktion zwischen HPV mit zwei Proteinen, sekretorischer Leukozytenproteaseinhibitor (SLPI) und Annexin A2 (AnxA2), ausgegangen wird. SLPI wird in verschiedenen Geweben und Flüssigkeiten gefunden und spielt eine Rolle im Schutz der Schleimhäute vor Infektionen, indem es Enzyme hemmt, die beispielsweise von Viren freigesetzt werden. SLPI wird bei Rauchern vermehrt exprimiert (24,92-95). AnxA2 ist an der Regulation von zellulären Prozessen beteiligt und wurde von Woodham und Mitarbeitern in einer 2012 veröffentlichten Arbeit als spezifischer HPV-Rezeptor auf Epithelzellen identifiziert. SLPI kann als natürlicher Ligand AnxA2 blockieren, was folglich zu einer signifikanten Abnahme von HPV-Infektionen führt (96). Hoffmann und Mitarbeiter bestätigen diese Ergebnisse in einer 2013 veröffentlichten Arbeit, in der sie mäßige bis hohe SLPI-Expressionsraten in HPV-negativen Tumor-Gewebeproben gemeinsam mit anamnestisch gesteigerten Tabakkonsum nachwiesen (94). Eine gesteigerte Expression von SLPI wird folglich mit einer protektiven Wirkung gegenüber HPV-Infektionen assoziiert (95). Patienten mit einem HPV-positiven Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches haben dagegen anamnestisch überwiegend selten geraucht. Es gilt als evidenzbasiert, dass ein HPV-positives Karzinom verglichen mit einem HPV-negativen Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches mit einem besseren Ansprechen auf die Therapie, insbesondere auf die Strahlentherapie, und damit mit einer längeren Rezidivfreiheit und einer insgesamt längeren Überlebenszeit einhergeht (6,24,29,38,91,92,97,98). Hoffmann und Mitarbeiter beschreiben in einer 2018 veröffentlichten Arbeit einen Überlebensvorteil durch ein mögliches besseres Ansprechen auf die Therapie vor allem an HPV-positiven Tonsillenkarzinomen (99). Die prophylaktische Impfung gegen HPV gehört weltweit zu den allgemein gültigen Impfempfehlungen und galt lange Zeit nur der weiblichen Bevölkerung. In den meisten Ländern wurde die Impfempfehlung mittlerweile auch auf die männliche Bevölkerung ausgeweitet, da HPV für verschiedenen Erkrankungen prädisponiert, die im erheblichen Maße auch männliche Personen betreffen (24,100,101). Einige Arbeiten

haben bereits den positiven Einfluss der HPV-Impfung anhand sinkender Inzidenzen von benignen sowie malignen HPV-assozierten Erkrankungen dargestellt (24,102,103). Ziel der Impfstrategien sollte es also sein, hohe Impfungsrationen zu erreichen, damit nicht nur geimpfte, sondern auch nicht geimpfte Personen durch die sogenannte Herdenimmunität profitieren (7,24).

### 5.3 Patientengruppe

Das Verhältnis von Männern zu Frauen ist bei den untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit 2 : 1 und zeigt, dass mit 66% vor allem Männer an malignen Tumoren der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen erkranken. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Erstdiagnose liegt bei 64,20 Jahren. Die Ergebnisse entsprechen den Angaben in der Literatur (1,8,11,47,55,104). Turner und Mitarbeiter beschreiben in einer 2012 veröffentlichten Metaanalyse mit 6739 Patienten mit einem Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinom einen Männeranteil von 58,3% (47). Dutta und Mitarbeiter bestätigen in einer 2015 veröffentlichten retrospektiven Arbeit mit 13295 Patienten mit einem Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinom diese Zahlen mit einem Anteil von 58,6% Männern (55). Eine 2019 von Dale und Miterbeitern veröffentlichte prospektive Arbeit identifiziert bei 30 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupthöhle ein Anteil von 67% männlichen Patienten und ein medianes Erkrankungsalter von 66 Jahren (104). Kuan und Mitarbeiter beschreiben in ihrer 2023 veröffentlichten Arbeit einen Männeranteil von 64,4% und ein geschätztes Durchschnittsalter von 62,3 Jahren, wobei 80% der Patienten über 55 Jahre alt und nur 4,3% unter 40 Jahre alt sind (4). Vergleichbare Arbeiten bestätigen das Verhältnis von Männern zu Frauen und geben ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 50 - 70 Jahren an (1,8,47). Eine mögliche Erklärung für die Geschlechterverteilung wäre die häufigere berufsbedingte Exposition von Männern gegenüber den als Hauptrisikofaktoren geltenden Stäuben und chemischen Substanzen (4,11,79). Daten aus dem Jahr 2023 zeigen eine Verteilung zu Gunsten des männlichen Geschlechts in den Berufsgruppen Kunststoff- und Holzherstellung sowie Metallerzeugung und Metallbau. Textil- und Lederberufe zeigen eine annähernd gleiche Geschlechterverteilung (105). Eine alternative Erklärung wäre, der hohe Anteil an aktiven Rauchern unter den Männern und der damit verbundene regelmäßige Konsum der karzinogenen Substanzen des inhalativen Tabakrauches (79,86). Das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben zeigt in dieser

Promotionsarbeit keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. In der Literatur findet sich zu dem Thema des Überlebens korreliert mit dem Geschlecht kein einheitlicher Konsens. Youlden und Mitarbeiter beschreiben in der bereits oben zitierten retrospektiven Arbeit einen Überlebensvorteil für das weibliche Geschlecht (21). Unsal und Mitarbeiter bestätigen das Ergebnis in einer 2018 veröffentlichten retrospektiven Arbeit über Patienten mit einem Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen (106). Die bereits oben zitierte Metaanalyse von Turner und Mitarbeitern beschreibt weder für das eine noch das andere Geschlecht einen Überlebensvorteil (47). Kılıç und Mitarbeiter veröffentlichten 2017 eine Übersichtsarbeit zu Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen in der sie ein geringeres Überleben von Patienten mit Adenokarzinomen unter anderem mit dem weiblichen Geschlecht in Verbindung bringen (30).

#### 5.4 Tumorlokalisierung

Insgesamt 58,9% der Primärtumore der Patienten dieser Promotionsarbeit sind in der Nasenhaupthöhle lokalisiert, während 29,1% in der Nasenhaupt- und in den Nasennebenhöhlen und 12,2% ausschließlich in den Nasennebenhöhlen lokalisiert sind. Die Literatur bestätigt die Nasenhaupthöhle als häufigste primäre Tumorlokalisierung (1,2,44,47). Turner und Mitarbeiter nennen in ihrer bereits oben zitierten Metaanalyse mit einem Anteil von 43,9% die Nasenhaupthöhle als die häufigste primäre Tumorlokalisierung (47). In einer Übersichtsarbeit zu Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen von López und Mitarbeitern aus dem Jahr 2017 wird ohne Angaben von genauen relativen Zahlen ebenfalls die Nasenhaupthöhle als die häufigste primäre Lokalisation benannt (2). Patienten mit dem Primärtumorsitz in der Nasenhaupthöhle zeigen in dieser Promotionsarbeit ein signifikant besseres Gesamt- und progressionsfreies Überleben. Die Daten decken sich mit den Daten aus der Literatur. Grau und Mitarbeiter veröffentlichten 2001 eine retrospektive Arbeit mit 315 Patienten mit einem Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinom und zeigen mit ihren Daten ein besseres Überleben der Patienten mit dem Primärtumorsitz in der Nasenhaupthöhle (107). Turner und Mitarbeiter bestätigen in der bereits oben zitierten Metaanalyse den Überlebensvorteil für Patienten mit dem Primärtumorsitz in der Nasenhaupthöhle (47). Eine mögliche Erklärung für das bessere Gesamt- und progressionsfreie Überleben könnte eine frühzeitige Diagnose der Karzinome der Nasenhaupthöhle in einem entsprechend noch lokal umschriebenen Tumorstadium

durch eine ebenfalls frühere Symptomatik wie Nasenatmungsbehinderung sein. Eine entsprechende Therapie könnte konsekutiv frühzeitig eingeleitet werden (2,47,55). Eine alternative Erklärung könnte die bessere anatomische Erreichbarkeit der Karzinome der Nasenhaupthöhle mit der Möglichkeit einer R0-Resektion sein. Diverse Arbeiten beschrieben die primäre operative Therapie mit einer R0-Resektion als einen Hauptpfeiler der Tumortherapie und damit verbundener lokaler Tumorkontrolle mit konsekutiv besseren Überlebensdaten (1,2,6,10,11,17,58).

## 5.5 Tumorentitäten

Insgesamt 84,4% der untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit haben ein Plattenepithelkarzinom in der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhle, während 10,6% ein Adenokarzinom haben. Neuroendokrine Karzinome sind bei 2,8% und sinonasale undifferenzierte Karzinome bei 2,2% der untersuchten Patienten diagnostiziert worden. Die Daten entsprechen den Angaben in der Literatur (2,10,11,20,42,44). Hosemann und Mitarbeiter veröffentlichten 2002 eine Literaturübersicht über Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen in der sie einen Anteil von 80% Plattenepithelkarzinomen, 15% Adenokarzinomen und 5% sonstigen Karzinomen nennen (10). Peyraga und Mitarbeiter bestätigen diese Zahlen und nennen in einer Arbeit zur Therapie bei Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen aus 2016 einen Anteil von 80% Plattenepithelkarzinomen und 20% Adenokarzinomen (20).

Die Tumogröße des Primärtumors der untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit entspricht bei 37,5% der Kategorie T1 bei Erstdiagnose, während bei 27,7% die Tumogröße der Kategorie T2/T3 und bei 33,1 % die Tumogröße der Kategorie T4 entspricht. Insgesamt 2,2% der untersuchten Patienten haben keine dokumentierten Angaben zur Tumogröße in ihrer Patientenakte. Patienten mit einem T1 und einem T2/T3 klassifizierten Primärtumor haben ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit einem Primärtumor der Kategorie T4. Primärtumore der Kategorie T1 zeigen im progressionsfreien Überleben ein signifikant besseres Überleben als Primärtumore der Kategorien T2/T3 und T4. Karzinome mit einer Tumogröße klassifiziert in die Kategorie T1 sind in ihrem Wachstum noch lokal beschränkt und infiltrieren keine Nachbarstrukturen. In diesem Erkrankungsstadium können Operationen je nach Lage des Primärtumors oftmals als R0-Resektion durchgeführt werden, was sich positiv sowohl auf das Gesamtüberleben als auch auf

das progressionsfreie Überleben auswirken kann (10,11,20). Die Literatur bestätigt die Überlebensdaten für T1 klassifizierte Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome (2,11). Llorente und Mitarbeiter nennen in einer Arbeit zu Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen aus 2014 eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 80% für Karzinome der Kategorie T1 und 30% für Karzinome der Kategorie T4 (11). Dulguerov und Mitarbeiter veröffentlichten 2001 eine retrospektive Arbeit mit 220 Patienten mit einem Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinom und identifizieren für T4 klassifizierte Tumore ebenfalls die schlechtesten Überlebensdaten (46). Die bereits oben zitierte Übersichtsarbeit von Kılıç und Mitarbeitern bestätigt die Ergebnisse, indem auch ihre Daten zeigen, dass eine höhere T-Kategorie eine schlechtere Prognose hat und dass das Tumorvolumen im umgekehrten Zusammenhang zum Überleben steht (30).

Die Lymphknotenmetastasierung der untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit entspricht bei 89,3% der Kategorie N0 bei Erstdiagnose, während bei 2,2% die Lymphknotenmetastasierung der Kategorie N1 und bei 7,9% die Lymphknotenmetastasierung der Kategorie N2 entspricht. Insgesamt 0,5% der untersuchten Patienten haben keine dokumentierten Angaben zur Lymphknotenmetastasierung in ihrer Patientenakte. Patienten mit einem N0 klassifizierten Primärtumor haben ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit bereits vorhandener Lymphknotenmetastasierung der Kategorie N1 oder N2. Primärtumore mit der N-Kategorie N0 zeigen im progressionsfreien Überleben ein signifikant besseres Überleben als Primärtumore mit der N-Kategorie N2. Die Literatur bestätigt die besseren Überlebensdaten für Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome, die noch nicht in lokoregionäre Lymphknoten metastasiert sind (2,11). Llorente und Mitarbeiter beschreiben in ihrer bereits oben zitierten Arbeit eine seltene Lymphknotenmetastasierung für Karzinome der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen (11). López und Mitarbeiter veröffentlichten 2017 eine Arbeit, in der sie die verhältnismäßig seltenere Lymphknotenmetastasierung mit der Annahme, dass der Bereich der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen nur mit wenigen Lymphknoten versorgt wird, erklären (2).

Eine vorhandene Fernmetastasierung der Primärtumore im Sinne der Kategorie M1 liegt nur bei 1,4% der Patienten dieser Promotionsarbeit bei Erstdiagnose vor, während bei 81,9% keine Fernmetastasierung vorliegt. Insgesamt 16,7% der untersuchten Patienten haben keine dokumentierten Angaben zur

Fernmetastasierung in ihrer Patientenakte. Patienten mit einem M0 klassifizierten Primärtumor haben ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit bereits vorhandener Fernmetastasierung. Die Literatur bestätigt die besseren Überlebensdaten für Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome ohne Fernmetastasierung (2,11). Llorente und Mitarbeiter beschreiben in ihrer bereits oben zitierten Arbeit neben der seltenen Lymphknotenmetastasierung auch eine seltene Fernmetastasierung für Karzinome der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen, warnen jedoch auch vor einer Stigmatisierung als ausschließlich lokoregionäre Erkrankung (11).

Der Resektionsstatus wird in dieser Promotionsarbeit bei 82,7% Patienten als R0 klassifiziert, während bei 11,5% der Patienten der Resektionsstatus als R1 und bei 2,9% als R3 klassifiziert wird. Insgesamt 2,9% der untersuchten Patienten haben keine dokumentierten Angaben zum Resektionsstatus in ihrer Patientenakte. Patienten mit einem R0-resizierten Primärtumor haben erwartungsgemäß ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben als Patienten mit einem R1- und einem R2-resizierten Primärtumor. Den Angaben in der Literatur folgend, ist die primäre operative Therapie mit einer R0-Resektion, wie bereits oben beschrieben, ein Hauptpfeiler der Tumortherapie und als entscheidend für die lokale Tumorkontrolle anzusehen. Eine R0-Resektion senkt das Risiko eines Lokalrezidivs und damit verbundener Morbidität und Mortalität (1,2,6,10,11,17,58).

## 5.6 Symptome

Patienten mit dem Symptom der Nasenatmungsbehinderung zeigen in der statistischen Korrelation dieser Promotionsarbeit interessanterweise ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patienten ohne das Symptom der Nasenatmungsbehinderung. Die Nasenatmungsbehinderung ist ein initiales und unspezifisches Symptom zu Beginn der Erkrankung und steht in kausalem Zusammenhang zur primären Tumorlokalisierung in der Nasenhaupthöhle (2,3,44,47,54,55). Das Ergebnis des schlechteren Gesamtüberlebens bei Patienten mit Nasenatmungsbehinderung widerspricht der oben genannten möglichen Erklärung eines besseren Überlebens für Karzinome der Nasenhaupthöhle durch frühzeitige Diagnose und einer konsekutiv frühzeitig eingeleiteten Therapie (2,47,55). Das Ergebnis widerspricht außerdem der oben genannten alternativen Erklärung eines besseren Überlebens für Karzinome der Nasenhaupthöhle durch ihre bessere anatomische Erreichbarkeit und einer

konsekutiven R0-Resektion (1,2,6,10,11,17,58). Grau und Mitarbeiter zeigen in ihrer bereits oben zitierten retrospektiven Arbeit aus 2001 mit 315 Patienten mit einem Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinom ein besseres Überleben der Patienten mit dem Primärtumorsitz in der Nasenhaupthöhle (107). Die vorliegende Promotionsarbeit beinhaltet keine Daten zur Korrelation von vorhandenen Symptomen mit der Tumorlokalisierung, sodass nicht klar differenziert werden kann, ob die Patienten mit einer Nasenatmungsbehinderung auch ausschließlich den Primärtumorsitz in der Nasenhaupthöhle haben. Eine mögliche Erklärung für das schlechtere Gesamtüberleben der Patienten dieser Promotionsarbeit mit dem Symptom der Nasenatmungsbehinderung wäre, dass eine Nasenatmungsbehinderung für einen bereits fortgeschrittenes Tumorwachstum sprechen könnte. Die Erklärung ist vereinbar mit bereits oben genannten Daten der Literatur, die besagen, dass ein fortgeschrittenes Tumorwachstum mit einem schlechteren Überleben einhergeht (2,11,30,46).

## 5.7 Primäre Therapie

Die primäre Therapie ist bei insgesamt 95,7% der untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit initial als eine kurative Therapie geplant, während bei 4,3% der Patienten die primäre Therapie bereits als palliative Therapie geplant wird. Insgesamt 56,3% der untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit werden allein chirurgisch therapiert. Eine zusätzliche Radio-(chemo-)therapie im Sinne einer adjuvanten Therapie erhalten 20%, während 16,3% eine primäre Radio-(chemo-)therapie und 7,4% zunächst eine Radio-(chemo-)therapie im Sinne einer neoadjuvanten Therapie mit anschließender chirurgischer Resektion erhalten. Patienten, die allein chirurgisch therapiert wurden oder eine neoadjuvante Therapie erhielten, sind bei der Erstdiagnose signifikant jünger als Patienten, die eine alleinige Radio-(chemo-)therapie erhielten. Eine mögliche Erklärung für diese Daten könnte vorhandene altersbedingte Komorbidität sein. Eine alternative Erklärung könnte ein im Alter vorangeschrittenes Tumorstadium sein. Die genannten Erklärungen könnten dazu führen, dass bei älteren Patienten mit altersbedingter Komorbidität die Auswahl der Therapie von einer allein chirurgischen oder einer neoadjuvante Therapie hin zu weniger belastenden Therapieverfahren verlagert wird. Im Gesamtüberleben zeigen die Patienten dieser Promotionsarbeit, die einzig chirurgisch therapiert wurden, signifikant bessere Ergebnisse. Das progressionsfreie Überleben wird durch die

verschiedenen Arten der primären Therapie nicht beeinflusst. Die Literatur beschreibt die vollständige chirurgische Resektion mit ausreichend Sicherheitsabstand als einen der Hauptpfeiler der Therapie von Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen. Eine postoperative Radio-(chemo-)therapie im Sinne einer adjuvanten Therapie wird häufig für eine bessere lokale Kontrolle bei fortgeschrittenem Tumorwachstum bei nicht ausreichendem Sicherheitsabstand ergänzt (1,2,10,11,45,47,58). Turner und Mitarbeiter zeigen in der bereits oben zitierten Metaanalyse aus 2012 mit 6739 Patienten mit einem malignen Tumor der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen ein besseres Überleben für Patienten, die allein chirurgisch therapiert werden oder eine adjuvante Strahlentherapie erhalten (47). Die Therapie der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome in fortgeschrittenen Tumorstadien beinhaltet häufig keine chirurgische Resektion und wird oft bereits als palliative Therapie geplant (2,11,17,42,58). Einige Arbeiten beschreiben jedoch auch für Patienten mit Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen im fortgeschrittenen Tumorstadium einen Überlebensvorteil im Zusammenhang mit einer adjuvanten oder einer neoadjuvanten Therapie (108,109). Eine Arbeit aus 2021 von Karp und Mitarbeitern beschäftigt sich mit der Therapie von 805 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen der Kategorie T4b. Die Arbeit zeigt, dass eine Einbeziehung der chirurgischen Resektion als eine Therapie auch bei dem fortgeschrittenen Tumorstadium der Kategorie T4b mit einem verbesserten Überleben verbunden ist (42). Die Therapie der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome sollte folglich und wie oben bereits beschrieben ein multimodales Behandlungskonzept beinhalten und neben der Behandlung der Komorbidität und ganzheitlichen Betreuungen mit verschiedenen Entwöhnungsinterventionen auch alle Therapieoptionen abwägen, um eine optimale, vollumfängliche und individuelle Behandlung zu gewährleisten und die Prognose weiter zu verbessern.

## 5.8 Rezidiv

Insgesamt 32,6% der untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit bekommen im Verlauf der Nachbeobachtungszeit mindestens ein Rezidiv. Diese Daten entsprechen den Daten in der Literatur. Hosemann und Mitarbeiter identifizieren in ihrer bereits oben zitierten Literaturübersicht zur Therapie von Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen aus 2002 bei einem Drittel der Patienten ein

Therapieversagen auf Grund eines Lokalrezidivs innerhalb der ersten zwei Jahre (10). López und Mitarbeiter veröffentlichten 2017 eine Übersichtsarbeit zur Therapie von Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen und beschreiben ein insgesamt hohes Risiko für ein Lokalrezidiv während der gesamten Lebensdauer (2). Die genannten Daten verdeutlichen die Relevanz einer regelmäßigen und andauernden Tumornachsorge bei Patienten mit Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen mit detaillierter Anamnese und körperlicher Untersuchung sowie geeigneter Bildgebung.

### 5.9 Neck Dissection

Insgesamt 8,5% der untersuchten Patienten dieser Promotionsarbeit erhalten eine Neck Dissection. Vergleichbare Daten sind in der Literatur nicht zu finden. Die Daten dieser Promotionsarbeit passen jedoch zu der insgesamt geringen Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bei malignen Tumoren der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen (17,22). Hosemann und Mitarbeiter nennen in ihrer bereits oben zitierten Arbeit einen Lymphknotenbefall von 10% bei Erstdiagnose (10). Eine Neck Dissection wird beim Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen durchgeführt und verringert genau wie eine Strahlentherapie des Halses das Auftreten von Rezidiv-Lymphknotenmetastasen. Eine selektive, prophylaktische Neck Dissection auch bei Fehlen von Lymphknotenmetastasen wird in der Literatur auf Grund der geringen Inzidenz und der bislang fehlenden signifikanten Daten zum Einfluss auf das Überleben noch kontrovers diskutiert (2,56,57,59,60).

### 5.10 Limitationen

Eine wesentliche Limitation dieser Promotionsarbeit besteht darin, dass sie retrospektiver Natur ist. Die Datenerhebung basierte auf analogen Patientenakten, die Potenzial für unvollständige und mangelhafte Anamneseerhebungen und Untersuchungsergebnisse liefern. Der Patient selbst ist ebenfalls eine mögliche Quelle für Informationsverlust, beispielsweise durch Zurückhalten wichtiger Informationen oder mangelnde Ehrlichkeit und verfälschte Selbstwahrnehmung in der Anamnese. Eine weitere Limitation besteht in der unzureichenden Identifikation von Risikofaktoren, insbesondere in Bezug auf die Exposition gegenüber entsprechenden Stäuben und chemischen Substanzen als die Hauptfaktoren der Tumorgenese von Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinomen. Die Anzahl der untersuchten

Patienten ist mit 141 Patienten nicht besonders groß jedoch ausreichend, um signifikante Ergebnisse zu erheben. Die Gewährleistung einer adäquaten Anzahl an Patienten vor allem bei seltenen Erkrankungen erreicht man beispielsweise mit der Wahl einer multizentrischen Studie oder eines möglichst langen Beobachtungszeitraumes. Der Beobachtungszeitraum der Patienten dieser Promotionsarbeit von Januar 2001 bis Juni 2017 ist verhältnismäßig lang. Ein langer Beobachtungszeitraum geht wiederum mit einer Weiterentwicklung in den diagnostischen Maßnahmen und therapeutischen Möglichkeiten einher, was in der Interpretation einiger Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Der Nachbeobachtungszeitraum der Patienten dieser Promotionsarbeit ist mit durchschnittlich 3,28 Jahren verhältnismäßig kurz. Ein kurzer Nachbeobachtungszeitraum kann zu verzerrten Überlebensdaten und einer begrenzten Aussagekraft dieser Daten führen. Eine mögliche Verzerrung muss bei der Interpretation der Daten ebenfalls berücksichtigt werden.

## 6 Zusammenfassung

Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome sind selten, machen 3–5% der malignen Erkrankungen des Kopf-Hals-Bereiches und weniger als 1% der malignen Tumorerkrankungen weltweit aus. Die Prognose ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von knapp über 50% schlecht. Hauptsrisikofaktoren sind die Exposition gegenüber Holz- und Lederstaub sowie gegenüber organischen und anorganischen Substanzen wie Formaldehyd, Klebstoffe, Chrom oder Nickel. Langjähriger Tabak- und Alkoholkonsum gelten als weitere, weniger relevante Risikofaktoren. Infektionen durch onkogene humane Papillomviren werden ebenfalls als mögliche Risikofaktoren diskutiert. Die Erstdiagnose erfolgt oft spät, meist in einem fortgeschrittenen Stadium. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome sind die häufigsten histologischen Diagnosen. Die Therapiemöglichkeiten umfassen Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie und deren Kombinationen, wobei die anatomische Lage eine Herausforderung darstellt. Aufgrund der geringen Inzidenz, histologischen Vielfalt und schlechten Prognose haben bisher nur wenige medizinische Zentren umfangreiche klinische Erfahrungen gesammelt und gesicherte Therapiestandards konnten bislang nicht etabliert werden.

Ein Ziel dieser Promotionsarbeit war es, einen Überblick über Diagnostik und Therapie der Patienten mit einem malignen Primärtumor der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlen zu geben, die von Januar 2001 bis Juni 2017 in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, behandelt wurden. Ein weiteres Ziel war es, zu einem besseren Verständnis der Karzinome beizutragen und Faktoren zu ermitteln, die die Genese und das Überleben beeinflussen.

Die Patientendaten wurden tabellarisch erfasst und statistisch ausgewertet. Der Einfluss verschiedener Parameter auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Geschlechtsbezogene Vergleiche erfolgten mit dem exakten Test nach Fischer, altersbezogene Vergleiche erfolgten mit dem t-Test oder One-way ANOVA. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 20.0 durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit Komorbidität bei Erstdiagnose signifikant älter sind und ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben haben. Das progressionsfreie Überleben wird durch Komorbidität nicht beeinflusst. Aktive Raucher sind bei Erstdiagnose signifikant jünger als Nichtraucher und ehemalige Raucher. Das Rauchverhalten zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben. Ergebnisse einer vorangegangenen Studie zeigen, dass Komorbidität die Tumortherapie nicht beeinflusst. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Versterben von Patienten mit Komorbidität nicht primär auf einen Progress oder Einschränkungen in der therapeutischen Behandlung zurückzuführen ist und die Prognose durch vorhandene Komorbidität stärker beeinflusst wird als von der Tumorerkrankung.

Insgesamt tragen die Ergebnisse dieser Arbeit zu einem besseren Verständnis der Nasenhaupt- und/oder Nasennebenhöhlenkarzinome bei. Weitere klinische Arbeiten sind notwendig, um das Verständnis weiter zu verbessern und einheitliche Therapiestandards zu etablieren, um die Prognose insgesamt zu verbessern.

## Anhang

### Charlson-Komorbiditäts-Index

| Erkrankung                                 | Bewertung |
|--|-----------|
| Herzinfarkt                                | 1         |
| Herzinsuffizienz                           |           |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit   |           |
| Zerebrovaskuläre Erkrankung                |           |
| Demenz                                     |           |
| Chronische Lungenerkrankung                |           |
| Kollagenosen                               |           |
| Ulkuskrankheit                             |           |
| Leichte Lebererkrankung                    |           |
| Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)   |           |
| Hemiplegie                                 | 2         |
| Mäßig schwere bis schwere Nierenerkrankung |           |
| Diabetes mellitus (mit Endorganschäden)    |           |
| Tumorerkrankung                            |           |
| Leukämie                                   |           |
| Lymphom                                    |           |
| Mäßig schwere bis schwere Lebererkrankung  | 3         |
| Metastasierter solider Tumor               | 6         |
| AIDS                                       |           |

## Literaturverzeichnis

1. Hermsen MA, Riobello C, García-Marín R, Cabal VN, Suárez-Fernández L, López F et al. (2020): Translational genomics of sinonasal cancers. *Seminars in Cancer Biology*. 61; 101 - 109.
2. López F, Lund VJ, Suárez C, Snyderman CH, Saba NF, Robbins KT et al. (2017): The impact of histologic phenotype in the treatment of sinonasal cancer. *Advances in Therapy*. 34 (10); 2181 - 2198.
3. Sjöstedt S, Karnov K, Buchwald CV (2018): Diagnostics and treatment of sinonasal cancer. *Ugeskr Læger*. 180; 1 - 4.
4. Kuan EC, Wang EW, Adappa ND, Beswick DM, London NR Jr, Su SY et al. (2024): International consensus statement on allergy and rhinology: sinonasal tumors. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 14 (2); 1 - 640.
5. Barnes B, Bertz J, Buttmann-Schweiger N, Fiebig J, Jordan S, Kraywinkel K et al. (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Berlin.
6. Chow LQM (2020): Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 382 (1); 60 - 72.
7. Wienecke A, Kraywinkel K (2019): Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. *Onkologe*. 25 (3); 190 - 200.
8. Bøje CR (2014): Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 110 (1); 81 - 90.
9. Krebs in Deutschland [Internet]. 07.12.2023. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2023/kid\\_2023\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile)

10. Hosemann W, Dammer R, Bloss HG, Fietkau R (2002): Therapie maligner Tumoren im Bereich der Nasennebenhöhlen. *HNO*. 50 (6); 578 - 593.
11. Llorente JL, López F, Suárez C, Hermsen MA (2014): Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 11 (8); 460 - 472.
12. Arens C (2016): Sinunasale Tumoren. *Laryngo- Rhino- Otologie*. 95 (4); 270 - 291.
13. Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, Macbeth RG (1968): Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. *British Medical Journal*. 2; 587 - 596.
14. Binazzi A, Ferrante P, Marinaccio A (2015): Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 15; 1 - 17.
15. Slack R, Young C, Rushton L (2012): British occupational cancer burden study group. *Occupational cancer in Britain. Nasopharynx and sinonasal cancers*. *British Journal of Cancer*. 107; 49 - 55.
16. Ben-Neriah Y, Karin M (2011): Inflammation meets cancer, with NF-κB as the matchmaker. *Nature Immunology*. 12; 715 - 723.
17. Marur S, Forastiere AA (2016): Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 91 (3); 386 - 396.
18. Bimbi G, Saraceno MS, Riccio S, Gatta G, Licitra L, Cantù G (2004): Adenocarcinoma of ethmoid sinus: an occupational disease. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 24 (4); 199 - 203.
19. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A et al. (2010): European position paper on endoscopic management of tumours of the

nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinology*. 22; 1 - 143.

20. Peyraga G, Lafond C, Pointreau Y, Giraud P, Maingon P (2016): Radiothérapie des cancers des cavités nasosinusien. *Cancer/Radiothérapie*. 20; 99 - 103.
21. Youlden DR, Cramb SM, Peters S, Porceddu SV, Møller H, Fritschi L et al. (2013): International comparisons of the incidence and mortality of sinonasal cancer. *Cancer Epidemiology*. 37 (6); 770 – 779.
22. Rampinelli V, Ferrari M, Nicolai P (2018): Intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract: an update. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 26; 1- 7.
23. Bøje CR, Dalton SO, Grønborg TK, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E et al. (2013): The impact of comorbidity on outcome in 12623 Danish head and neck cancer patients: a population based study from the DAHANCA database. *Acta Oncologica*. 52 (2); 285 - 293.
24. Hoffmann M, Quabius ES (2021): Relevance of human papillomaviruses in head and neck cancer - what remains in 2021 from a clinician's point of view? *Viruses*. 13 (6); 1 - 17.
25. Peterson LA, Bellile EL, Wolf GT, Virani S, Shuman AG, Taylor JM et al. (2016): Cigarette use, comorbidities, and prognosis in a prospective head and neck squamous cell carcinoma population. *Head and Neck*. 38 (12); 1810 - 1820.
26. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. (1988): Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research*. 48 (11); 3282 - 7.
27. Duffy SA, Ronis DL, McLean S, Fowler KE, Gruber SB, Wolf GT et al. (2009): Pretreatment health behaviors predict survival among patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 27 (12); 1969 - 1975.

28. Sharp L, McDevitt J, Carsin AE, Brown C, Comber H (2014): Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: findings from a large, population-based study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 23 (11); 2579 - 2590.
29. Hoffmann M, Klose N, Gottschlich S, Görögh T, Fazel A, Lohrey C et al. (2006): Detection of human papillomavirus DNA in benign and malignant sinonasal neoplasms. *Cancer Letters*. 239 (1); 64 - 70.
30. Kılıç S, Kılıç SS, Kim ES, Baredes S, Mahmoud O, Gray ST et al. (2017): Significance of human papillomavirus positivity in sinonasal squamous cell carcinoma. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 7 (10); 980 - 989.
31. Übertragung HPV [Internet]. 12.09.2022. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/HPV/FAQ02.html#:~:text=Humane%20Papillomviren%20werden%20über%20direkten,infizieren%20die%20Epithelzellen%20der%20Basalzellschicht>.
32. Quabius ES, Fazel A, Knieling C, Gebhardt S, Laudien M, Moore C et al. (2020): No association between HPV-status in tonsillar tissue and sexual behavior of the patients in a northern German population - critical view of the link between HPV natural history and HPV-driven carcinogenesis. *Papillomavirus Research*. 10; 1 - 24.
33. zur Hausen H (1987): Papillomaviruses in human cancers. *Applied Pathology*. 5; 19 - 24.
34. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S et al. (2008): Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 100 (6); 407 - 420.
35. Beachler DC, Weber KM, Margolick JB, Strickler HD, Cranston RD, Burk RD et al. (2012): Risk factors for oral HPV infection among a high prevalence population

- of HIV-positive and at-risk HIV-negative adults. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 21 (1); 122 - 133.
36. King EM, Oomeer S, Gilson R, Copas A, Beddows S, Soldan K et al. (2016): Oral human papillomavirus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 11 (7); 1 - 17.
  37. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W et al. (2015): NHANES 2009-2012 Findings: Association of sexual behaviors with higher prevalence of oral oncogenic human papillomavirus infections in U.S. men. *Cancer Research.* 75 (12); 2468 - 2477.
  38. Drake VE, Fakhry C, Windon MJ, Stewart CM, Akst L, Hillel A et al. (2021): Timing, number, and type of sexual partners associated with risk of oropharyngeal cancer. *Cancer.* 127; 1029 - 1038.
  39. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G (2017): Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 43 (3); 429 - 435.
  40. Syrjänen S, Rintala M, Sarkola M, Willberg J, Rautava J, Koskimaa H et al. (2021): Oral human papillomavirus infection in children during the first 6 years of life, Finland. *Emerging Infectious Diseases.* 27 (3); 759 - 766.
  41. Contrera KJ, Woody NM, Rahman M, Sindwani R, Burkey BB (2020): Clinical management of emerging sinonasal malignancies. *Head and Neck.* 42 (8); 2202 - 2212.
  42. Karp JM, Hu KS, Persky M, Persky M, Jacobson A, Tran T et al. (2022): Including surgical resection in the multimodal management of very locally advanced sinonasal cancer. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States).* 167 (3); 494 - 500.
  43. Virk JS, Chan J, Dimitrov L, Williamson A, Sandison A, Weir J et al. (2020):

Sinonasal cancer: an overview of the emerging subtypes. *Journal of Laryngology and Otology*. 134 (3); 191 - 196.

44. Bossi P, Saba NF, Vermorken JB, Strojan P, Pala L, de Bree R et al. (2015): The role of systemic therapy in the management of sinonasal cancer: a critical review. *Cancer Treatment Reviews*. 41 (10); 836 - 843.
45. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K et al. (2014): Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 15 (9); 1027 - 1038.
46. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T (2001): Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer*. 92; 3012 - 3029.
47. Turner JH, Reh DD (2012): Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head and Neck*. 34 (6); 877 - 885.
48. Das S, Kirsch CF (2005): Imaging of lumps and bumps in the nose: a review of sinonasal tumours. *Cancer Imaging*. 5 (1); 167 - 177.
49. Bhayani MK, Yilmaz T, Sweeney A, Calzada G, Roberts DB, Levine NB et al. (2014): Sinonasal adenocarcinoma: a 16-year experience at a single institution. *Head and Neck*. 36; 1490 - 1496.
50. Khademi B, Moradi A, Hoseini S, Mohammadianpanah M (2009): Malignant neoplasms of the sinonasal tract: report of 71 patients and literature review and analysis. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 13; 191 - 199.
51. Franchi A, Miligi L, Palomba A, Giovannetti L, Santucci M (2011): Sinonasal carcinomas: recent advances in molecular and phenotypic characterization and their clinical implications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 79 (3); 265 -

52. Kuijpers JH, Louwman MW, Peters R, Janssens GO, Burdorf AL, Coebergh JW (2012): Trends in sinonasal cancer in The Netherlands: more squamous cell cancer, less adenocarcinoma. A population-based study 1973-2009. *European Journal of Cancer*. 48 (15); 2369 - 2374.
53. Orvidas LJ, Lewis JE, Weaver AL, Bagniewski SM, Olsen KD (2005): Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses: a retrospective study of diagnosis, histologic characteristics, and outcomes in 24 patients. *Head and Neck*. 27; 370 - 375.
54. Kawaguchi M, Kato H, Tomita H, Mizuta K, Aoki M, Hara A et al. (2017): Imaging characteristics of malignant sinonasal tumors. *Journal of Clinical Medicine*. 6 (12); 1 - 15.
55. Dutta R, Dubal PM, Svider PF, Liu JK, Baredes S, Eloy JA (2015): Sinonasal malignancies: A population-based analysis of site-specific incidence and survival. *Laryngoscope*. 125 (11); 2491 - 2497.
56. Cantù G, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S et al. (2008): Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment. *Archives of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 134 (2); 170 - 177.
57. Abu-Ghanem S, Horowitz G, Abergel A, Yehuda M, Gutfeld O, Carmel NN et al. (2015): Elective neck irradiation versus observation in squamous cell carcinoma of the maxillary sinus with N0 neck: A meta-analysis and review of the literature. *Head and Neck*. 37; 1823-1828.
58. Licitra L, Resteghini C, Bossi P (2020): The evolving role of systemic therapy in the primary treatment of sinonasal cancer. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. 84; 78 - 86.

59. Bossi P, Farina D, Gatta G, Lombardi D, Nicolai P, Orlandi E (2016): Paranasal sinus cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 98; 45 - 61.
60. Robbins KT, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Strojan P, Snyderman CH et al. (2011): Contemporary management of sinonasal cancer. *Head and Neck*. 33; 1352 - 1365.
61. Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zanation A, Prevedello D, Gardner P et al. (2008): Endoscopic skull base surgery: principles of endonasal oncological surgery. *Journal of Surgical Oncology*. 97; 658 - 664.
62. Reiser M, Kuhn FP, Debus J (2011): *Radiologie*. Thieme. Stuttgart.
63. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J et al. (2006): Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *The Lancet*. 368; 843-854.
64. Duprez F, Madani I, Morbée L, Bonte K, Deron P, Domján V et al. (2012): IMRT for sinonasal tumors minimizes severe late ocular toxicity and preserves disease control and survival. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 83; 252 - 259.
65. Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M, Vander Poorten V, Nuyts S (2010): Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 78 (4); 998 - 1004.
66. Blanchard P, Gunn GB, Lin A, Foote RL, Lee NY, Frank SJ (2018): Proton therapy for head and neck cancers. *Seminars in Radiation Oncology*. 28 (1); 53 - 63.
67. Teudt IU, Meyer JE, Ritter M, Wollenberg B, Kolb T, Maune S et al. (2014): Perioperative image-adapted brachytherapy for the treatment of paranasal sinus and nasal cavity malignancies. *Brachytherapy*. 13 (2); 178 - 186.

68. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE (2007): The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. *Nature Clinical Practice Oncology*. 4 (3); 156 - 171.
69. Böhm R, Culman J, Gohlke P, Luippold GR. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie* [Internet]. 2020. Verfügbar unter: [https://books.google.com/books/about/Kurzlehrbuch\\_Pharmakologie\\_und\\_Toxikologie.html?hl=&id=uP14zwEACAAJ](https://books.google.com/books/about/Kurzlehrbuch_Pharmakologie_und_Toxikologie.html?hl=&id=uP14zwEACAAJ)
70. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB et al. (2006): Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*. 354; 567 - 578.
71. Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, Soo RA (2017): De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *The Lancet Oncology*. 18 (12); 731 - 741.
72. Pico de Coaña Y, Choudhury A, Kiessling R (2015): Checkpoint blockade for cancer therapy: revitalizing a suppressed immune system. *Trends in Molecular Medicine*. 21 (8); 482 - 491.
73. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L et al. (2016): Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*. 375 (19); 1856 - 1867.
74. Burtress B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr et al. (2019): Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 394 (10212); 1915 - 1928.
75. Bhojwani A, Unsal A, Dubal PM, Echanique KA, Baredes S, Liu JK et al. (2016): Frontal sinus malignancies: a population-based analysis of incidence and survival. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 154; 735 - 741.

76. Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB (2002): Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. Head and Neck. 24; 821 - 829.
77. Beynon RA, Lang S, Schimansky S, Penfold CM, Waylen A, Thomas SJ et al. (2018): Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: Results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. International Journal of Cancer. 143 (5); 1114 - 1127.
78. Bøje CR, Dalton SO, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E, Johansen J et al. (2014): Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: a national cohort study from the DAHANCA database. Radiotherapy and Oncology. 110 (1); 91 - 97.
79. Wienecke A, Kraywinkel K (2018): Tobacco-associated cancers in Germany- incidence and mortality trends since 1995. Bundesgesundheitsblatt. 61 (11); 1399 - 1406.
80. Fazel A, Quabius ES, Fabian A, Schleicher T, Kress K, Laudien M et al. (2020): The influence of smoking and co-morbidity on dose achievement in primary or adjuvant radio(chemo)therapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Frontiers in Oncology. 10; 1 - 11.
81. Fazel A, Quabius ES, Gonzales-Donate M, Laudien M, Herzog A, Kress K et al. (2020): Alteration of smoking habit at time of first diagnosis influences survival of patients with HNSCC. Molecular and Clinical Oncolog. 13 (5); 1 - 10.
82. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, Flood KL, Spitznagel EL, Steyerberg EW (2008): The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 67 (2); 124 - 132.
83. Association WM. World Medical Association declaration of Helsinki [Internet]. 1964. Verfügbar unter: XVII

[https://books.google.com/books/about/World\\_Medical\\_Association\\_declaration\\_of.html?hl=&id=QQ8ZrgEACAAJ](https://books.google.com/books/about/World_Medical_Association_declaration_of.html?hl=&id=QQ8ZrgEACAAJ)

84. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987): A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 40 (5); 373 - 383.
85. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren [Internet]. VCH; 2020. Verfügbar unter: [https://books.google.com/books/about/TNM\\_Klassifikation\\_maligner\\_Tumoren.html?hl=&id=H9VHywEACAAJ](https://books.google.com/books/about/TNM_Klassifikation_maligner_Tumoren.html?hl=&id=H9VHywEACAAJ)
86. Statistisches Bundesamt. Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht [Internet]. 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-rauchverhalten.html>
87. Mayne ST, Cartmel B, Kirsh V, Goodwin WJ Jr (2009): Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 18 (12); 3368 - 3374.
88. Hatcher JL, Sterba KR, Tooze JA, Day TA, Carpenter MJ, Alberg AJ et al. (2016): Tobacco use and surgical outcomes in patients with head and neck cancer. *Head and Neck*. 38 (5); 700 - 706.
89. Grønkjær M, Eliasen M, Skov-Estrup LS, Tolstrup JS, Christiansen AH, Mikkelsen SS et al. (2014): Preoperative smoking status and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery*. 259 (1); 52 - 71.
90. Day GL, Blot WJ, Shore RE, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS et al. (1994): Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *Journal of the National Cancer Institute. Clinical Otolaryngology*. 86;

91. Shewale JB, Pickard RKL, Xiao W, Jiang B, Gillison ML (2021): Independent association of marijuana use and poor oral hygiene with HPV-negative but not HPV-positive head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer*. 127; 2099 - 2110.
92. Quabius ES, Tribius S, Heinrichs A, Haaser D, Kühnel A, Laudien M et al. (2021): HPV DNA/RNA detection in various oral and oropharyngeal biomaterials identifies active HPV infections also in non-neoplastic tonsils. *Translational Oncology*. 14 (2); 1 - 8.
93. Quabius ES, Görögh T, Fischer GS, Hoffmann AS, Gebhard M, Evert M et al. (2015): The antileukoprotease secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) and its role in the prevention of HPV-infections in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Letters*. 357; 339 - 345.
94. Hoffmann M, Quabius ES, Tribius S, Hebebrand L, Görögh T, Halec G et al. (2013): Human papillomavirus infection in head and neck cancer: the role of the secretory leukocyte protease inhibitor. *Oncology Reports*. 29.(5); 1962 – 1968.
95. Quabius ES, Möller P, Haag J, Pfannenschmidt S, Hedderich J, Görögh T et al. (2014): The role of the antileukoprotease SLPI in smoking-induced human papillomavirus-independent head and neck squamous cell carcinomas. *International Journal of Cancer*. 134; 1323 - 1334.
96. Woodham AW, Da Silva DM, Skeate JG, Raff AB, Ambroso MR, Brand HE et al. (2012): The S100A10 subunit of the annexin A2 heterotetramer facilitates L2-mediated human papillomavirus infection. *PLOS ONE*. 7 (8); 1 - 15.
97. Quabius ES, Haag J, Kühnel A, Henry H, Hoffmann AS, Görögh T et al. (2015): Geographical and anatomical influences on human papillomavirus prevalence diversity in head and neck squamous cell carcinoma in Germany. *International Journal of Oncology*. 46 (1); 414 - 422.

98. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF et al. (2010): Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *New England Journal of Medicine*. 363 (1); 24 - 35.
99. Hoffmann M, Quabius ES, Tribius S, Gebhardt S, Görögh T, Hedderich J et al. (2018): Influence of HPV-status on survival of patients with tonsillar carcinomas (TSCC) treated by CO<sub>2</sub>-laser surgery plus risk adapted therapy - a 10 year retrospective single centre study. *Cancer Letters*. 413; 59 - 68.
100. Wolff E, Elfström KM, Haugen Cange H, Larsson S, Englund H, Sparén P et al. (2018): Cost-effectiveness of sex-neutral HPV-vaccination in Sweden, accounting for herd-immunity and sexual behaviour. *Vaccine*. 36 (34); 5160 - 5165.
101. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N (2018): Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine*. 36 (19); 2529 - 2544.
102. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X et al. (2012): Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology*. 13; 89 - 99.
103. Tyros G, Mastrafssi S, Gregoriou S, Nicolaïdou E (2021): Incidence of anogenital warts: epidemiological risk factors and real-life impact of human papillomavirus vaccination. *International Journal of STD & AIDS*. 32; 4 - 13.
104. Dale OT, Pring M, Davies A, Leary S, Ingarfield K, Toms S et al. (2019): Squamous cell carcinoma of the nasal cavity: A descriptive analysis of cases from the head and neck 5000 study. 44 (6); 961 - 967.
105. Anteil von Frauen und Männern in verschiedenen Berufsgruppen in Deutschland

am 30. Juni 2023 [Internet]. 2024. Verfügbar unter:  
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/167555/umfrage/frauenanteil-in-verschiedenen-berufsgruppen-in-deutschland/>

106. Unsal AA, Kılıç S, Dubal PM, Baredes S, Eloy JA (2018): A population-based comparison of European and North American sinonasal cancer survival. *Auris Nasus Larynx.* 45 (4); 815 - 824.
107. Grau C, Jakobsen MH, Harbo G, Svane-Knudsen V, Wedervang K, Larsen SK et al. (2001): Sino-nasal cancer in Denmark 1982-1991- a nationwide survey. *Acta Oncologica.* 40 (1); 19 - 23.
108. Robin TP, Jones BL, Gordon OM, Phan A, Abbott D, McDermott JD et al. (2017): A comprehensive comparative analysis of treatment modalities for sinonasal malignancies. *Cancer.* 123 (16); 3040 - 3049.
109. Paré A, Blanchard P, Rosellini S, Aupérin A, Gorphe P, Casiraghi O et al. (2017): Outcomes of multimodal management for sinonasal squamous cell carcinoma. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 45 (8); 1124 - 1132.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Petra Ambrosch, als ehemalige Direktorin der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes. Weiter danke ich Frau Prof. Dr. Susanne Wiegand, als neue Direktorin der Klinik, für die wohlwollende Begleitung in der letzten Phase der Promotionsarbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Markus Hoffmann, meinem Doktorvater und stellvertretenden Direktor der Klinik. Ich bedanke mich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit und die großartige Betreuung. Mit seiner herzlichen Art sowie seinen ehrlichen Worten und genau dem richtigen Druck in den entscheidenden Momenten, ist vor allem er an der Fertigstellung dieser Promotionsarbeit nach einer wirklich langen und mühseligen Zeit maßgeblich verantwortlich.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. med. Elgar Susanne Quabius für die Unterstützung in der statistischen Auswertung sowie dem Lesen und Korrigieren einiger Abschnitte dieser Promotionsarbeit. Mit ihrer unbegrenzten Erreichbarkeit bei jeglichen Fragen auch nach Feierabend und am Wochenende und ihrer Engelsgeduld beim Vermitteln der Statistik, ist auch sie maßgeblich an der Fertigstellung dieser Promotionsarbeit beteiligt.

Ein großes Dankeschön gilt auch Frau Petra Kolodzi für die große Hilfe beim Besorgen und Wegsortieren der Patientenakten und der netten Zeit gemeinsam im Büro während der Datenerhebung.

Mein besonderer Dank gilt abschließend meiner Familie und meinen Freunden. Meinen Eltern bin ich unendlich dankbar für die bedingungslose Liebe und Unterstützung in meinem Leben. Vor allem mein Papa hat mich durch sein penetrantes Nachfragen immer wieder an die Arbeit getrieben. Meinen Geschwistern und Freunden danke ich für die Tipps und Tricks im Umgang mit Excel, Word sowie wissenschaftlichen Arbeiten und der nötigen Unterstützung und Ablenkung in dieser langen Zeit.

Meinem Mann bin ich unendlich dankbar für das aufmerksame Lesen dieser Promotionsarbeit mit anschließend wertvoller Kritik und wichtigen, weiteren Ideen. Außerdem danke ich ihm für seine bedingungslose und liebevolle Unterstützung in wirklich allen Lebenslagen.