Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. T. Hoffmann

Ätiologie, Epidemiologie, prognostische Faktoren sowie Therapie- und Rekonstruktionsverfahren bei Plattenepithelkarzinomen des Naseneinganges

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Anne-Kathrin Boeck
2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Marc Scheithauer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Kampmeier

Tag der Promotion: 09.07.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I
Abkürzungsverzeichnis III
1 Einleitung 1
1.1 Das Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges 1
1.2 Anatomie des Naseneinganges 1
1.3 Klinik des Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges 2
1.4 Klassifizierungssysteme 4
1.5 Ätiologie 6
1.6 Epidemiologie 8
1.7 Prognostische Faktoren 10
1.8 Therapie 12
1.9 Rekonstruktion 15
1.10 Fragestellung und Zielsetzung 19
2 Material und Methoden 20
2.1 Studienart, Studienort und Studienzeitraum 20
2.2 Angewendete Operations- und Rekonstruktionstechniken 22
2.3 Klassifizierungssystem 26
2.4 Statistische Verfahren 27
3 Ergebnisse 28
3.1 Patientenpopulation 28
3.2 Tumorbeschreibung 30
3.3 Therapie 33
3.4 Rekonstruktion 34
3.5 Follow up 38
4 Diskussion 40
4.1 Epidemiologische Gesichtspunkte 40
4.2 Tumoreigenschaften 41
4.3 Ätiologische Gesichtspunkte 42
4.4 Therapieverfahren 46
4.5 Rekonstruktionstechniken 48

5 Zusammenfassung 52
6 Literaturverzeichnis 54
Anhang 58
Danksagung 60
Lebenslauf 61

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee of Cancer
BW	Baden-Württemberg
CCCU	Comprehensive Cancer Center Ulm
cGy	Centigray
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EPA	Elektronische Patientenakte
Gy	Gray
HNO-Ambulanz	Hals-Nasen-Ohren-Ambulanz
HPV	Humane Papillom Viren
HPV 16	Humane Papillom Viren Typ 16
ICD	International Classification of Diseases
J.	Jahre
Mill.	Millionen
mm	Millimeter
PCE	Plattenepithelkarzinom
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positronenemissionstomographie
UICC	Union International Contre le Cancer

1 Einleitung

1.1 Das Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges

Das Plattenepithelkarzinom (PEC) des Naseneinganges ist mit einer Prävalenz von 0,62 Prozent aller Kopf- und Halstumore ein seltener Tumor [1, 13, 17]. In der Region des Naseneinganges ist das Plattenepithelkarzinom jedoch der häufigste Tumor [15, 17, 23]. Die Arbeitsgruppe von Talmi et al. gibt an, dass es nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Tumor ist [21]. Neben dem Plattenepithelkarzinom gehören Melanome und Adnextumoren wie Talgdrüsentumoren und Tumoren exokriner Drüsen zu den Tumoren des Naseneinganges.

1.2 Anatomie des Naseneinganges

Der Naseneingang ist ein birnenförmiger Raum mit einem maximalen Durchmessers von 1,5- 2,0 cm. Er bildet den Eingang zur Nasenhöhle und ist mit Plattenepithel bedeckt, welches Talgdrüsen und Haarfollikel enthält. Er dehnt sich von den vorderen Nasenlöchern bis zum Limen nasi aus. Hierbei handelt es sich um einen Bezirk, der die mukokutane Grenze am Dach der Nasenhöhle markiert und durch die untere Grenze des Seitenknorpels gebildet wird. Die laterale Wand des Einganges wird durch die Nasenflügel gebildet. Die mediale Wand besteht aus dem unteren Teil des knorpeligen Septums, dem membranösen Septum und der Columella. Der Nasendom wird durch die Verbindung beider Wände gebildet, der Nasenboden zwischen den beiden Wänden bildet die untere Ausdehnung des Naseneinganges [1, 15, 19, 26].
Abbildung 1a zeigt die Nasenbasis und Abbildung 1b die laterale Wand der Nase.

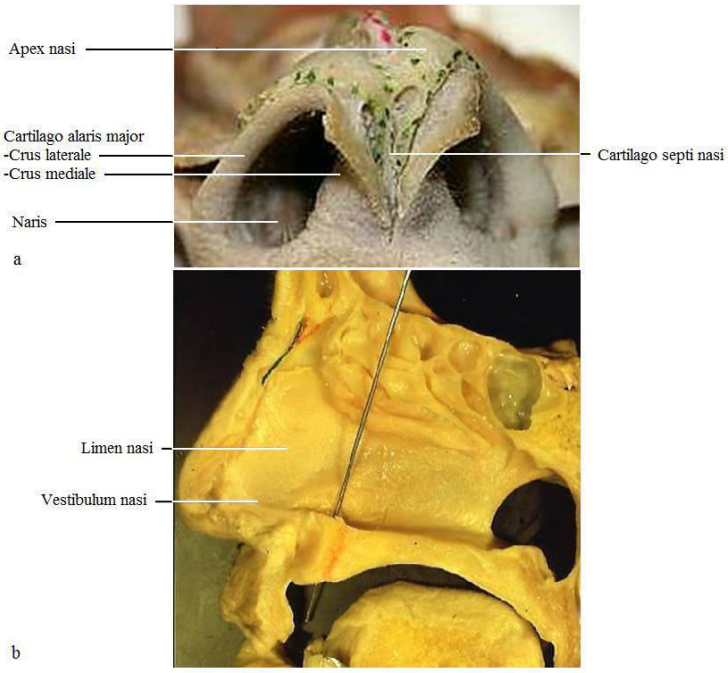

Abbildung 1: (a) Nasenbasis; (b) Laterale Wand der Nase
(Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. med. M. Scheithauer Universitätsklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde)

Der Lymphabfluss des Naseneinganges erfolgt primär zu den submandibulären, präauriculären, nasolabialen und fazialen Lymphknoten. Gelegentlich zeigt sich ein Abfluss hin zu den subdigastrischen und submentalen Lymphknoten. Die Drainage der Lymphe erfolgt meist ipsilateral kann aber auch bilateral sein, besonders dann, wenn der Tumor die Columella, den Nasenboden oder angrenzende Strukturen wie die obere Lippe befällt [1, 11, 17, 26].

1.3 Klinik des Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges

Die Arbeitsgruppe um Horsmans et al. gibt als Ursprungsorte des Plattenepithelkarzinoms das Nasenseptum (44%), den Boden des Naseneinganges (29%), die Ala nasi (24%) und das Dach des Naseneinganges (3%) an [3, 9].

Von den Patienten werden Symptome, wie das Wachstum des Tumors, obstruktives Verhalten des Tumors, Schmerzen im Naseneingang, eine Reizung des Naseneinganges, Ulzerationen und Blutungen beschrieben [1, 9].

Der Tumor wird häufig fehldiagnostiziert, da er einer Entzündung des Naseneinganges, einem vorangegangenem Trauma oder einer Infektion ähneln kann. Dies kann dazu führen, dass der Tumor verspätet diagnostiziert wird. Als Folge können radikalere Therapien notwendig werden, die die ästhetischen Resultate verschlechtern oder die Überlebensraten reduzieren können [5, 14, 19, 21].

Das Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges hat eine bessere Prognose als Tumoren der Nasenhaupthöhle und der Nasennebenhöhlen. Verglichen mit epidermalen Tumoren der Nase zeigen PEC des Naseneinganges jedoch eine schlechtere Prognose [19].

Die Differenzierungsgrade reichen von gut über mäßig bis schlecht differenziert (G1-G3). Bei Diagnosestellung sind die meisten Tumoren gut bis mittelmäßig differenziert [15].

Positive Lymphknoten bei Diagnosestellung finden sich in weniger als 10% der Fälle und werden vor allem in den submandibulären Lymphknoten gefunden [13, 23, 26]. Gelegentlich zeigen sich Lymphknotenmetastasen auch in fazialen und präaurikulären Lymphknoten. Handelt es sich um fortgeschrittene Tumoren oder Rezidive des Primärtumors so sind positive Lymphknoten häufiger [14, 15]. Positive Lymphknoten stehen für eine schlechte Prognose [5, 9, 13, 23].

1.4 Klassifizierungssysteme

Es gibt kein generell akzeptiertes T-Staging-System, nach dem das Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges klassifiziert werden kann [5, 25]. In vorrangegangenen Studien wurden bisher drei unterschiedliche Klassifizierungssysteme verwendet. Einige Autoren wählen das System nach Wang andere das System der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und wieder andere die Klassifizierung nach dem American Joint Committee of Cancer (AJCC) [3, 11, 14].

Die Klassifizierung bei Lymphknoten- oder Fernmetastasen erfolgt nach den generellen Regeln des UICC von 1992 [9, 17].

Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

Das UICC beschreibt im Jahr 2002 vier Tumorstadien (T1-T4). Das T1 Stadium bedeutet nach diesem System, dass der Tumor auf eine Seite beschränkt ist. Befällt ein Tumor beide Seiten der Nase oder die angrenzende nasoethmoidale Seite, so wird er dem T2 Stadium zugeordnet. Das T3 Stadium zeichnet sich durch einen Befall der medialen Wand oder des medialen Bodens der Orbita, des Sinus maxillaris, dem Gaumen oder der Siebbeinplatte aus. Nach diesem System wird das T4 Stadium in ein T4a und ein T4b Stadium unterteilt. Tumoren des T4a Stadiums infiltrieren die anteriore Orbita, die Haut der Nase oder Wange, die anteriore kraniale Fossa, den sphenoidalen oder den frontalen Sinus. Im T4b Stadium wird der Apex der Orbita, die Dura, das Gehirn, die mittlere Schädelgrube, die Hirnnerven (nicht nur der 2. Hirnnerv), der Nasopharynx oder der Clivus infiltriert [1].

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Hierbei handelt es sich um ein System, welches ursprünglich entwickelt wurde, um Hauttumoren zu klassifizieren. Es weist 4 Stadien auf (T1-T4). Zum T1 Stadium gehören Primärtumoren die einen maximalen Durchmesser von 2 cm nicht überschreiten. Vom T2 Stadium spricht man wiederrum bei Tumoren mit einem Durchmesser von 2- 5 cm. Das T3 Stadium zeichnet sich durch Tumoren aus, die einen Durchmesser von mehr als 5 cm aufweisen. Die Tumoren des T4 Stadiums zeigen ein invasives Wachstum [15]. Die Tumoren werden somit primär auf Grund ihrer Größe eingeteilt. Eine Ausnahme

bildet das T4 Stadium, zu dem Tumoren jeder Größe gehören, unter der Bedingung, dass sie Knorpel, Knochen, Nerven oder Muskeln infiltrieren.

Wang

Das Klassifizierungssystem von Wang weist 3 Stadien (T1-T3) auf. Das T1 Stadium beinhaltet Läsionen, die auf den Naseneingang limitiert sind, relativ oberflächlich wachsen und eine Seite oder mehrere involvieren. Läsionen, die sich vom Naseneingang auf angrenzende Strukturen wie das obere Nasenseptum, die obere Lippe, das Philtrum, die Haut der Nase und/oder der Nasolabialfalte ausdehnen, aber nicht am darunterliegenden Knochen fixiert sind, gehören dem T2 Stadium an. Das T3 Stadium enthält Läsionen mit massiver Ausdehnung zum harten Gaumen, dem buccogingivalen Sulcus, zu großen Bereichen der oberen Lippe, dem unteren Nasenseptum, zum ethmoidalen System und/oder den angrenzenden Nebenhöhlen, die an tiefen Muskeln und Knochen fixiert sind [9, 13, 17].

1.5 Ätiologie

Prädisponierende karzinogene Risikofaktoren scheinen für diesen Tumor nicht zu existieren [13, 19, 23]. Dennoch sollen hier einige potentielle Risikofaktoren aufgezeigt werden.

Schäden durch Sonnenlichtexposition

Der bekannte Effekt, dass Sonnenlicht die Haut schädigt, scheint beim Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges keine Rolle zu spielen. Als Grund hierfür wird angegeben, dass der Naseneingang von der direkten Sonneneinstrahlung abgeschirmt wird [19, 23]. Die Studie von Talmi et al. gibt hingegen an, dass Bereiche des Naseneinganges, die unmittelbar in der Nähe der Nares liegen, dem Sonnenlicht ausgesetzt sind [22].

Nikotinabusus

Der Einfluss des Rauchens auf die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms wird kontrovers betrachtet. Die Meinungen der Autoren reichen hier von der Aussage, dass das Rauchen einen starken Einfluss ausübt bis hin zu dem Standpunkt, dass Rauchen keine Auswirkung auf die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges hat [13, 19, 21, 23]. Die Studie von Talmi et al. kommt zu der Annahme, dass die wiederholte Schädigung der mukösen Abwehr bei starken Rauchern der Auslöser für das Plattenepithelkarzinom sein könnte [22].

Inhalation von Holzstaub

Die Studie von Taxy berichtet von zwei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges, die in der Möbelindustrie angestellt sind. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Holzstaub eine Rolle bei der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges spielt. Jedoch sollte erwähnt werden, dass Holztoxine typischerweise eher mit der Entstehung von Adenokarzinomen in den Nasennebenhöhlen assoziiert sind [23].

Infektionen mit Humanen Papillom Viren (HPV)

Es liegen zahlreiche Studien vor, die einen Zusammenhang zwischen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereiches und HPV nachweisen konnten [2, 4, 24]. Klozar et al. beschreibt eine HPV Prävalenz in Kopf- und Halstumoren von 25,9% und die höchste Prävalenz bei Oropharynxtumoren mit 35,6% [12]. Es existieren jedoch bisher keine Studien, die sich speziell mit der Rolle von HPV bei Plattenepithelkarzinomen des Naseneinganges beschäftigen. Die Rolle von HPV in Tumoren des Nasenseptums wurde in vorangegangenen Studien untersucht. Dennoch konnte keine generelle Aussage darüber getroffen werden, ob Humane Papillom Viren eine Rolle bei Tumoren des Naseneinganges spielen [1].

In der vorliegenden Studie soll überprüft werden, ob HPV speziell bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Naseneinganges ätiologisch bedeutsam ist.

Mechanische Schädigung

Nach unserem Kenntnisstand gibt es in der aktuellen Literatur keinen Hinweis, dass mechanische Schädigungen eine Rolle bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Naseneinganges spielen.

1.6 Epidemiologie

Die Prävalenz liegt bezogen auf alle Pathologien bei 0,04%. Demzufolge kommt das PEC des Naseneinganges eher selten vor. Betrachtet man nur die Pathologien des Kopfes und des Halses so zeigt sich eine Prävalenz von 0,62% [1, 17]. Die berechnete Inzidenz liegt bei 0,41% pro 100 000 Einwohner [9]. Eine weitere Studie gibt eine geschätzte Inzidenz von 1,99 pro 1 Millionen Einwohner an [3].

Männer sind zwei- bis viermal so häufig betroffen wie Frauen [11, 13, 15, 19]. Eine weitere Studie zeigt eine ausgeglichene geschlechtsspezifische Prävalenz [9].

Das Erkrankungsalter reicht von 32 bis 94 Jahre [3, 9, 14, 23]. Die höchste Inzidenz liegt in der siebten bis achten Lebensdekade [11].

In den meisten Fällen haben die Patienten eine weiße Hautfarbe [14, 17, 23]. Es wird von zwei farbigen Patienten berichtet, wobei ein Patient kreolischer und ein Patient indonesischer Herkunft ist [17]. Eine Studie berichtet von ausschließlich weiß-häutigen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges, obwohl ein Drittel der Basispopulation schwarz und lateinamerikanisch ist [23]. Somit scheint es eine sehr geringere Inzidenz in farbigen Rassen zu geben [17]. Das typische Patientenprofil zeigt daher einen älteren weißen Mann [17, 23].

Das 5- Jahres- Gesamtüberleben liegt zwischen 50% und 68% [1, 3]. Vergleicht man das 5- Jahres- Gesamtüberleben von oberflächlichen Tumoren, die nur die Haut infiltrieren und tiefen Tumoren, welche die Subkutis, den Knorpel oder den Knochen infiltrieren, so zeigt sich bei oberflächlichen Tumoren ein 5- Jahres- Gesamtüberleben von 72% verglichen mit 40% bei tiefen Tumoren. Betrachtet man das 5- Jahres- Überleben bezogen auf das T- Stadium nach Wang, so ergibt sich für T1 Tumoren ein Wert von 72%, für T2 Tumoren ein Wert von 45% und für T3 Tumoren ein Wert von 32%. Wird das 5- Jahres- Gesamtüberleben auf Grund des Lymphknotenstatus berechnet, so ergibt sich für Patienten mit negativen Lymphkoten (N0- Hals) ein 5- Jahres- Gesamtüberleben von 65% verglichen mit 40% bei Patienten mit positiven Lymphknoten (N+ Hals) [11].

Das 5- Jahres- erkrankungsspezifische- Überleben bei T1 Tumoren liegt bei 100%, bei T2 Tumoren bei 76%. Betrachtet man Patienten mit unauffälligen Halslymphknoten liegt das 5- Jahres- erkrankungsspezifische- Überleben bei 100%, verglichen mit 39% bei Patienten, die bei Diagnosestellung positive Halslymphknoten aufweisen. Die Klassifizierung erfolgte in dieser Studie nach Wang [17]. Die 5- Jahres- erkrankungsspezifische- Überlebensrate liegt zwischen 64-97% [9].

1.7 Prognostische Faktoren

Das Alter des Patienten stellt einen signifikanten prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dar, nicht aber für das erkrankungsfreie Überleben [1].

Das T- Stadium spielt als prognostischer Faktor sowohl für das Gesamtüberleben in 5 Jahren als auch für das erkrankungsfreie Überleben in 5 Jahren eine entscheidende Rolle. Mit steigendem T- Stadium nimmt das 5- Jahres- Überleben deutlich ab (T1: 77% und T4: 22%) [11].

Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor ist der Lymphknotenstatus. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen reduziert die Überlebensrate um ungefähr 50% [21]. Sind die Lymphknoten bei Diagnosestellung negativ, so zeigt sich verglichen mit positiven Lymphknoten ein deutlich besseres 5- Jahres- spezifisches- Überleben (positive Lymphknoten: 38% und negative Lymphknoten 100%) [17]. Auch das 5- Jahres- Gesamtüberleben zeigt mit 65% einen deutlich besseren Wert für Patienten mit negativen Halslymphknoten verglichen mit 40% bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus [11]. Des Weiteren ist der Lymphknotenstatus ein wichtiger Indikator dafür, ob in der Zukunft regionale und lokale Rezidive auftreten werden [17].

Daneben stellt das Wang Klassifizierungssystem einen starken Einflusswert bezogen auf das 5- Jahres- Gesamtüberleben und bezogen auf das 5- Jahres- erkrankungsfreie- Überleben dar [11, 13]. Das T1 Stadium weist mit 72% das Beste 5- Jahres- Gesamtüberleben auf. Im T3 Stadium zeigt sich nur noch ein 5- Jahres- Gesamtüberleben von 32% [11].

Ebenso spielt die Infiltrationstiefe eine entscheidende Rolle. Patienten, bei denen die tieferen Gewebe der Columella und des Nasenseptums betroffen sind, weisen eine schlechte Prognose auf [3]. Oberflächlich wachsende Tumoren zeigen ein 5- Jahres- Gesamtüberleben von 72%, wohingegen Tumoren, die tiefer infiltrieren, ein 5- Jahres- Gesamtüberleben von 40% erkennen lassen. Infiltriert der Tumor den Knochen, besteht eine sehr schlechte Prognose.

Entscheidend ist außerdem die Größe des Tumors. Tumoren, die kleiner als 10 mm sind, weisen ein 5- Jahres- Gesamtüberleben von 82% auf, wohingegen Tumoren, die

eine Größe von 40 mm überschreiten, ein 5- Jahres- Gesamtüberleben von 41% erreichen [11].

Die histologische Differenzierung zeigt eine ansteigend schlechtere Prognose für schlechter differenzierte Tumoren. Dies konnte jedoch keine statistische Relevanz erzielen.

Für lokale Rezidive ergeben sich im Allgemeinen keine schlechteren Prognosen, wenn sie mit Hilfe einer chirurgischen Resektion geheilt werden können. Regionale Rezidive haben eine schlechte Prognose, 75% der Patienten versterben innerhalb von 12 Monaten [17].

Prognostische Faktoren, die das Risiko für okkulte Lymphknotenmetastasen erhöhen, sind ein großes Tumorvolumen, Rezidive, entzündliche Hautveränderungen und die Infiltration von tiefen Strukturen, die vermehrt Lymphkapillaren aufweisen, wie zum Beispiel die Oberlippe oder die Columella [14].

Ist der Ursprungsort des Tumors das Septum nasi, so ist die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv deutlich höher als bei Tumoren an einer anderen Stelle des Naseneinganges [9].

1.8 Therapie

Allgemein wird das Therapiekonzept im Rahmen einer onkologischen Falldemonstration vor Experten (Tumorboard) und mit dem Patienten diskutiert und festgelegt.

Bisher wurde aber kein Goldstandard festgelegt, der angibt, welches die beste Therapie für das Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges darstellt [9]. Die am häufigsten angewendeten Therapieformen stellen jedoch die chirurgische Entfernung und die primäre Radiatio dar [9, 14, 19, 26]. Die meisten Studien stimmen mit der Aussage überein, dass sowohl Radiatio als auch chirurgische Entfernung in frühen Läsionen ähnlich gute Ergebnisse erzielen [3, 15, 17, 26]. Die Studie von Mendenhall et al. geht davon aus, dass es bei den meisten Läsionen bezogen auf das Überleben keine Rolle spielt, ob die Patienten mit Radiatio oder chirurgischer Entfernung therapiert werden. Jedoch sieht diese Studie die Radiatio aufgrund geringerer Komplikationen verglichen mit der Rekonstruktion als Therapie der Wahl. Die chirurgische Entfernung wird zur Heilung von sehr frühen Läsionen eingesetzt, die auch nach einer Operation gute ästhetische Resultate liefern oder bei fortgeschrittenen Tumoren, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Heilung durch Radiatio gering ist und zur Heilung von Patienten, die ein Rezidiv aufweisen [15].

Patienten mit einem T1 Tumor werden entweder primär mit einer kurativen Radiatio behandelt oder operiert, wenn die Erzielung eines ästhetisch guten Resultates möglich ist [3, 13, 14, 19]. Wird bei einem T1 Tumor die Radiatio als Therapie gewählt, so ist eine Bestrahlung mit 54 Gray (Gy) in 18 Fraktionen einer Bestrahlung mit 62-66 Gy in 31-33 Fraktionen vorzuziehen. Wird der T1 Tumor im Bereich des Septums lokalisiert, so sollte der Tumor aufgrund des hohen Risikos für ein Rezidiv chirurgisch entfernt werden [1].

Weist der Patient einen T2 Tumor auf, wird dieser Tumor laut dem derzeitigen Kenntnisstand besser mit einer radikalen Resektion therapiert. Einige Autoren vorangegangener Studien sehen hier jedoch das Problem der im Vergleich zur Radiatio deutlich schlechteren ästhetischen Resultate. Aus diesem Grund wurden Patienten mit einen T2 Tumor dieser Studiengruppen zunächst bestrahlt, um ein besseres ästhetisches Outcome zu erzielen. Die chirurgische Entfernung kam in diesen Fällen

zum Einsatz, wenn der Tumor nicht auf die Bestrahlung angesprochen hat oder sich ein Rezidiv gezeigt hat [13, 17].

Teilweise wird beschrieben, dass bereits in diesem Stadium eine radikale Operation und postoperative Radiatio durchgeführt werden sollten [1, 3].

T3 und T4 Tumoren mit Knorpel- und/oder Knocheninvasion werden chirurgisch entfernt und erhalten eine postoperative Radiatio. Die Wahrscheinlichkeit, eine lokale Kontrolle nur durch Radiatio oder durch chirurgische Entfernung zu erzielen, ist gering [1, 3, 15, 19]. Eine weitere Therapieoption für diese fortgeschrittenen Tumorstadien ist die Radiochemotherapie. Cisplatin potenziert die Wirkung der Radiatio und kann so eine höhere lokale Ansprechrate erzielen [13].

Zeigen sich bei einem Patienten Lymphknotenmetastasen, so ist die Therapie der Wahl die radikale loko-regionale chirurgische Entfernung mit anschließender Radiatio [17].

Die meisten Autoren stimmen mit der Aussage überein, dass Patienten, die einen klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus zeigen, keine elektive Entfernung der Halslymphknoten erhalten sollten. Erklärt wird diese Vorgehensweise damit, dass nur ein sehr geringer Anteil der Patienten mit klinisch nicht involvierten Halslymphknoten später Lymphknotenmetastasen entwickelt. Sollten dennoch verspätet Metastasen in den Halslymphknoten auftreten, so können diese Patienten in den meisten Fällen durch radikale chirurgische Entfernung geheilt werden. Demnach wird nur ungefähr 1% der Patienten mit klinisch nicht involvierten Halslymphknoten von einer elektiven Entfernung der Halslymphknoten profitieren [9, 19, 21, 26]. Um die radikale Entfernung klinisch unauffälliger Halslymphknoten zu vermeiden, sollte stattdessen ein zielgerichtetes Staging des Halses bei Diagnosestellung erfolgen. Weiterhin sollten sonographische Kontrollen der Halslymphknoten im Rahmen der onkologischen Nachsorge durchgeführt werden [21].

Wird die Radiatio als Therapie angewendet, stehen sowohl die perkutane Bestrahlung als auch die Brachytherapie zur Verfügung. Die interstitielle Bestrahlung kann als alleinige Therapie eingesetzt werden oder aber als Anschlussbehandlung an eine externe Bestrahlung fungieren. Vorteile der Brachytherapie bestehen darin, dass ein

geringeres Gewebevolumen mit einer Hochdosistherapie behandelt wird, die Therapiedauer verkürzt werden kann und die Wahrscheinlichkeit der lokalen Kontrolle erhöht wird [9]. Bei der Brachytherapie im Gesichtsbereich handelt es sich jedoch um eine veraltete Therapieform die heute nicht mehr zeitgemäß ist und daher nicht mehr angewendet wird. Die externe Bestrahlung wird vor allem dann eingesetzt, wenn große Tumormassen vorliegen oder wenn Patienten eine Kontraindikation für eine Vollnarkose aufweisen [13, 14].

Wenngleich die Radiatio in den meisten Fällen bessere kosmetische Resultate erzielt, sollten die Nebenwirkungen nicht außer Acht gelassen werden. Hierzu zählen Trockenheit der Nase, Krustenbildung, die Entstehung von Teleangiektasien, eine Entfärbung der Gesichtshaut, eine Reizung des angrenzenden normalen Gewebes, Gewebenekrosen wie Osteonekrosen vor allem der Maxilla, Mukositis, Epistaxis, eine Stenose der Nase, Katarakt, Septumperforationen, die Entstehung von Sarkomen und der Verlust einer Therapiemöglichkeit für die Zukunft [3, 15, 17].

1.9 Rekonstruktion

Im Anschluss an eine erfolgreiche R0- Resektion spielt die Rekonstruktion der entstandenen Defekte sowohl für die Ästhetik als auch für die Funktionalität der Nase eine entscheidende Rolle [8, 10, 16]. Bei der Rekonstruktion muss zwischen rein inneren und durchgehenden Defekten unterschieden werden. Im Folgenden sollen einige Rekonstruktionstechniken vorgestellt werden.

Um kleinere Defekte zu rekonstruieren, die das strukturelle Gerüst der Nase nicht tangieren, können freie **Hauttransplantate** verwendet werden. Die besten Resultate, in Bezug auf Struktur und Farbe, können mithilfe von präaurikulären, postaurikulären sowie supraclavikulären Transplantaten erzielt werden.

Liegen Läsionen des kaudalen Anteils des Nasenrückens und/oder der Nasenspitze vor und sind diese kleiner als 2 cm, so stellt die **VY-Verschiebung nach Rieger** eine gute Therapieoption dar. Laut der Originalbeschreibung wird in diesem Fall ein Lappen von kaudal der Läsion beginnend nach lateral und superior entlang der Seitenwand der Nase bis hin zur Glabella gebildet. In der Studie von Rohrich et al. werden Modifikationen dieser Vorgehensweise beschrieben. Um eine Narbe im Bereich der Glabella zu vermeiden, wird eine transversale Inzision im Bereich der Nasenwurzel gesetzt, sodass die Narbe im Bereich der natürlichen Nasenfalte zu liegen kommt. Anschließend wird der Lappen von kranial nach kaudal verschoben. Die Verschiebung nach kaudal ermöglicht es einen Defekt des mittleren Nasenrückens zu verschließen. Der kraniale Anteil der Inzision wird über eine longitudinale VY- Verschiebung verschlossen. Wird ein Defekte des Nasenrückens mit dieser Technik verschlossen, kann es zu einer Anhebung der Nasenspitze mit einer Vergrößerung des Nasolabialwinkels kommen. Aus diesem Grund sollte eine Überkorrektur vermieden werden.

Als weitere Rekonstruktionstechnik zur Abdeckung großer Defekte der Nasenspitze, der Columella oder der Ala nasi ist die **paramediane oder mediane Stirnlappenplastik** zu nennen. Hierbei wird ein axialer Lappen, der durch die A. supratrochlearis versorgt wird, gebildet. Das Stirngewebe kann verwendet werden, da ein anastomosenreicher Plexus zwischen der A. supratrochlearis und der A. supraorbitalis besteht. Die A.

supratrochlearis entspringt knapp oberhalb des medialen Augenwinkels. Bei der Konstruktion des Lappens muss darauf geachtet werden, dass der Durchmesser der Basis im Bereich des Gefäßstils der A. supratrochlearis nicht kleiner als 1,2 cm ist. Andernfalls besteht die Gefahr einer Komprimierung des Gefäßstils bei der folgenden Rotation. Die Entnahmestelle kann durch einem primären Wundverschluss versorgt werden oder der sekundären Wundheilung überlassen werden. Im Fall der sekundären Wundheilung heilt die Läsion innerhalb von sechs Wochen und hinterlässt eine kaum sichtbare Narbe. Die Rekonstruktion mithilfe des Stirnlappens erfolgt in drei Schritten. Zuerst wird der Lappen angehoben, anschließend wird der Defekt mit dem gewonnenen Lappen bedeckt. Circa 4 Wochen später wird der Lappenstiel durchtrennt. Anschließend erfolgt die Feinkorrektur. Es können zahlreiche Feinkorrekturen nötig sein, bis ein symmetrisch und ästhetisch zufriedenstellendes Ergebnis erzielt wird [16].

Wird das strukturelle Gerüst der Nase, also der Knorpel oder der knöcherne Anteil der Nase reseziert, wird eine **Rekonstruktion mit Knorpeltransplantaten oder composite grafts** notwendig. Es können autogene, allogene und alloplastische Transplantate verwendet werden. Vorteile des autogenen Materials sind die Langlebigkeit, die sofortige Verfügbarkeit, die Flexibilität sowie die fehlende Immunreaktion. Die gefürchtetste Komplikation bei der Verwendung von autogenem Material ist die Verziehung im Bereich der Empfängerregion. Zu dieser kommt es am häufigsten, wenn Transplantate aus Rippen gewonnen werden.

Freie Knorpeltransplantate (Strukturtransplantate) können unter anderem aus der Ohrmuschel oder aus Rippen gewonnen werden. Ihre Aufgabe ist es, die Stabilität der Seitenwände und des Nasenrückens zu gewährleisten um eine Obstruktion der Nase zu vermeiden. Desweiteren wird durch die Strukturtransplantate die Form der Nase vor allem im Bereich des Nasenflügelrandes und der Nasenspitze wieder hergestellt.

Ohrmuscheltransplantate können leicht entnommen werden, ohne größere ästhetische Defekte zu verursachen [8, 10, 18]. Weitere Vorteile sind die Flexibilität sowie die ähnliche Dicke und Stabilität verglichen mit dem oberen und unteren lateralen Knorpel der Nase [8, 18]. Sie können als einlagige Transplantate verwendet werden oder zusammen genäht werden, um das Volumen und die Festigkeit zu erhöhen.

Besonders geeignet sind diese Transplantate aufgrund ihrer Flexibilität, um zum Beispiel die Kontur der Nasenspitze zu formen. Die Studie von Immerman et al. beschreibt, dass die Transplantate häufig der kontraktilen Belastung, die der Rekonstruktion folgt, nicht standhalten können [10]. Dahingegen wird in der Studie von Raghavan et al. von der geringen Tendenz zur Kontraktion bei Ohrmuscheltransplantaten berichtet [18].

Bei den **Rippenknorpeltransplantaten** handelt es sich um exzellente Strukturtransplantate. Da es ein großes Angebot an Rippenknorpel gibt, finden diese Transplantate bei langstreckigen Defekten zur Nasenrückenrekonstruktion Verwendung. Für die nasale Transplantation kann Rippenknorpel von der fünften, sechsten, siebten oder achten Rippe entnommen werden. Da der exzentrisch gelegene Teil des Rippenknorpels das Risiko einer Verziehung erhöht, wird nur der zentrale Kern der Rippe verwendet. Man spricht hierbei von einem balancierten Rippenknorpel-transplantat.

Freie Knorpeltransplantate müssen von einer vaskularisierten Schicht bedeckt werden. Hierfür eignen sich lokale Hautlappen oder der Stirnlappen. Für beide Lappenplastiken ist ein zweiter Eingriff notwendig [10].

Sowohl das Ohrmuscheltransplantat als auch das Rippenknorpeltransplantat bilden ein kompaktes Gerüst, das selten resorbiert wird, außer es kommt zu einer Infektion [18].

Composite grafts dienen als Ersatzgewebe für Haut, Knorpel und Perichondrium und liefern somit alle benötigten Gewebe um eine einzeitige Operation durchführen zu können, die im Regelfall exzellente Ergebnisse hervorbringt [8, 10, 18]. Diese Transplantate werden bevorzugt verwendet, um Rekonstruktionen der Innenauskleidung durchzuführen, wenn gleichzeitig auch Stabilität gebraucht wird. Da der composite graft an sich ein avaskuläres Gewebe darstellt, hängt er von der passiven Diffusion von Sauerstoff und Nährstoffen durch das Perichondrium aus der Peripherie ab. Diese Diffusion stellt somit den limitierenden Faktor dar. Innerhalb von 18 Stunden sollte die Revaskularisierung des composite grafts stattfinden. Es bilden sich Anastomosen zwischen Gefäßen des subdermalen Plexus des Transplantates und den Gefäßen des umliegenden Gewebes. Nach 72 Stunden wachsen Kapillaren des Empfängergewebes in das Transplantat ein und ermöglichen so eine adäquate Mikrozirkulation, die für das

Überleben der Chondrozyten benötigt wird [10]. Die obere Grenze des composite grafts variiert je nach Autor und reicht von 1,0 cm x 1,0 cm (klein) bis zu 3,5 cm x 2,5 cm (groß). Bevor jedoch ein großer composite graft entnommen wird, muss überprüft werden, ob der Patient zuvor bestrahlt wurde, Komorbiditäten aufweist oder Raucher ist. In diesen Fällen sollte der composite graft nicht größer als 1,5 cm sein, da anderenfalls das Risiko für Wundheilungsstörungen und Nekrosen steigt [20].

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Transplantat funktionsfähig bleibt, ist bei Rauchern, bei Diabetikern, an voroperierten Bereichen und bei einer postoperativen Radiatio geringer [10, 18].

1.10 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es die Epidemiologie, die Ätiologie sowie prognostisch relevante Faktoren des Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges retrospektiv zu betrachten und mit vorangegangenen Studien zu vergleichen. Desweiteren sollen Therapie- und Rekonstruktionsverfahren beschrieben und verglichen werden.

Ein besonderes Augenmerk soll auf die Beteiligung von Humanen Papillom Viren an der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges gelegt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienart, Studienort und Studienzeitraum

Retrospektiv recherchierten wir nach Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges. Hierzu wurde die Datenbank (EPA) der Hals-Nasen-Ohren-Klinik (HNO-Klinik) der Universität Ulm nach dem ICD 10 Code C30.0 und Suchbegriffen wie Naseneingang und Plattenepithelkarzinom durchsucht. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die kein Plattenepithelkarzinom zeigten (z.B. Basalzellkarzinome) oder Patienten, bei denen der Tumor außerhalb des Naseneinganges zu finden war (z.B. Hauttumoren oder Tumoren der Nasennebenhöhlen). Von 2000 bis 2012 konnten 21 Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges identifiziert werden. Anschließend erfolgte eine Überprüfung der gewonnenen Daten. Verzeichnet wurden das Alter, das Geschlecht, das Rauchverhalten und der Beruf der identifizierten Patienten. Ebenso wurden Leitsymptome, der Zeitpunkt der ersten Symptomatik, der Zeitpunkt der Diagnosestellung, die Tumorlokalisation und -ausdehnung, der histologische Differenzierungsgrad, die Art der Therapie und der Nachbeobachtungszeitraum dokumentiert. Außerdem standen Operationsberichte sowie präoperative, intraoperative und postoperative Fotographien der Patienten bzw. der Tumore zur Verfügung.

Die Größe des Tumors wurde als Resektat durch den Pathologen definiert. Die Tumoren wurden nach dem UICC Klassifizierungssystem eingruppiert. Weiterhin führten die Pathologen der Uniklinik Ulm eine Testung des entnommenen Materials auf Humane Papillom Viren mithilfe einer Polymerase Chain Reaction auf Humane Papillom Viren durch.

Entsprechend dem Tumorboardbeschluss bestand die Primärtherapie aus der chirurgischen Entfernung des Tumors, der in einigen Fällen eine postoperative Radiatio folgte. Die Therapie erfolgte bei allen Patienten dieses Kollektivs aus kurativer Intention.

Kontrolluntersuchungen fanden im Rahmen der onkologischen Nachsorge, in den ersten zwei Jahren alle drei Monate statt. Im Anschluss erfolgten die Kontrollen in sechsmonatigen Abständen bis zur Vollendung des fünften Jahres nach Abschluss der letzten Therapie. Trat in diesen fünf Jahren kein Rezidiv des Tumors auf, so galten die

Patienten als rezidivfrei. Eine weitere regelmäßige Kontrolle fand ab diesem Zeitpunkt nur auf Wunsch des jeweiligen Patienten statt.

2.2 Angewendete Operations- und Rekonstruktionstechniken

Im Falle der **endonasalen Resektion** wird der Tumor im Anschluss an die Infiltrationsanästhesie mit einem Skalpell umschnitten. Hierbei wird ein zirkulärer Sicherheitsabstand zum makroskopisch sichtbaren Tumor von drei bis fünf mm eingehalten. Mit dem Winkelscherchen erfolgt die Präparation des Tumors. Besteht der Verdacht einer Tiefeninfiltration, so werden der Tumor und der darunterliegende Knorpel „en bloc“ reseziert. Anschließend findet eine Inspektion und Fotodokumentation des Tumorresektates statt. Zeigt sich ein nicht ausreichender Sicherheitsabstand, erfolgt die Nachresektion des betroffenen Bereiches. Zuletzt werden zirkulär um die ehemalige Tumorregion herum und aus der Tiefe Randschnitte gewonnen.

Wird eine **Tumorresektion über den externen („offenen“) Zugang** durchgeführt, erfolgen ein beidseitiger Nasenflügelrandschnitt und eine V-förmige Inzision der Columella. Die Nasenweichteile werden nach oben geklappt. Nun kann der Tumor unter Sicht und unter Mitnahme aller betroffenen Areale entfernt werden. Auch hier werden zum Schluss Randschnitte in alle Richtungen und in die Tiefe durchgeführt.

Bei der **Teilablatio nasi** werden zunächst die Columella und der Nasenflügel durchtrennt. Dann findet die Resektion des Septums unter Sicherheitsabstand zum Tumor statt. Anschließend erfolgt eine Resektion des Nasenseitenknorpelanteils bis zur Apertura piriformis. Im Anschluss daran durchtrennt man den knöchernen Nasenpyramidenanteil. Zuletzt wird die Nase an der Lamina perpendicularis abgesetzt.

Im Falle der **Ablatio nasi** wird eine Inzision der Haut entlang der Apertura piriformis beidseits durchgeführt. Anschließend durchtrennt ein lateraler Schnitt die Flügelknorpelregion sowie ein kaudaler Schnitt die Columella. Abschließend werden Haut und Schleimhaut im Sinne einer mukokutanen Anastomose vernäht.

Bei der **Rekonstruktion der Innenstruktur unter Zuhilfenahme eines composite grafts** wird zunächst die Defektgröße abgeschätzt. Nach einer kutanen und transkartilaginären Inzision im Cavum conchae wird das composite graft präpariert und entfernt, eine Inzision der retroaurikulären Haut durchgeführt und ein durchgreifender Defekt gebildet. Im Weiteren findet die Umschneidung des retroaurikulären Insellappens statt, der bis auf das periostale Niveau präpariert wird. Es folgt die Mobilisierung und das

Einschwenken des Lappens in den entstandenen Defekt. Der Lappen wird mit Declene 5/0 fortlaufend eingenäht. Der Wundverschluss retroaurikulär erfolgt zweischichtig, die Hautnaht wird mit Declene 4/0 durchgeführt.
Nach der Konditionierung des Wundgrundes wird das composite graft eingepasst, so dass die bestehenden Defekte bestmöglich rekonstruiert werden. Das composite graft wird mit Vicryl 3/0 oder Vicryl 4/0 eingenäht. Zuletzt werden Septumfolien eingenäht.
Abbildung 2a zeigt die Entnahmestelle eines mittelgroßen composite grafts aus dem Cavum conchae. Abbildung 2b zeigt den entnommenen composite graft.

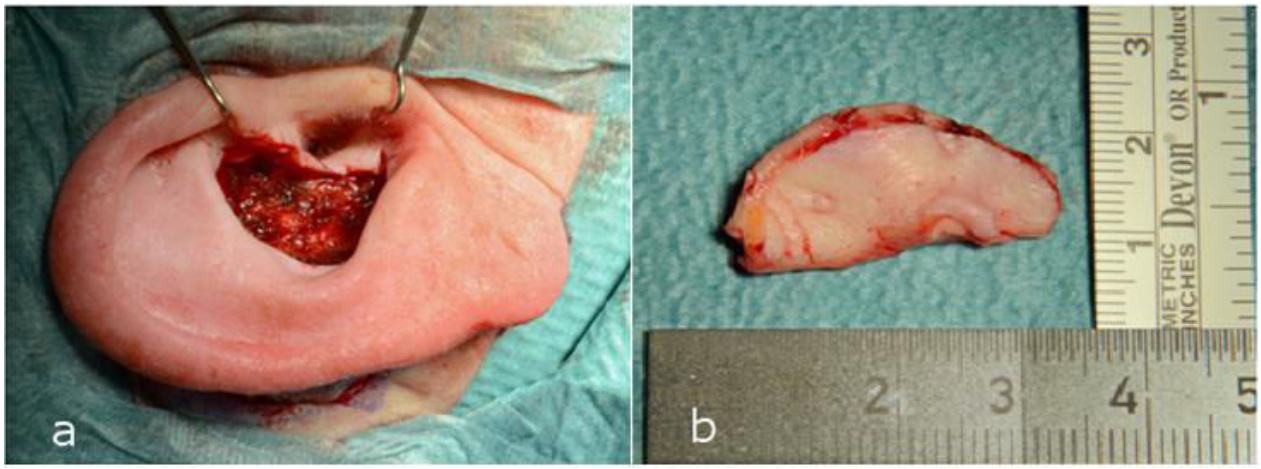

Abbildung 2: (a) Entnahmestelle eines mittelgroßen composite grafts aus dem Cavum conchae; (b) Entnommener composite graft [20]
(Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. med. M. Scheithauer Universitätsklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde)

Soll eine Defektdeckung des Nasenrückens erfolgen, kann dies mithilfe einer **VY-Verschiebung nach Rieger** sowie einer **Z-Lappenplastik der Glabella** erreicht werden. Zunächst wird der Wundrand angefrischt. Anschließend werden die VY-Verschiebung bis weit über die Glabella und der Z-Lappen eingezeichnet. Nachdem auch die Kipplappen eingezeichnet worden sind, werden diese mit dem Skalpell Nr. 15 umschnitten und nach medial präpariert. Der Wundverschluss erfolgt mit Vincryl 4/0 P3. Nun wird der Rieger-Lappen bis auf das Niveau der nasalen Muskeln umschnitten. Nach Mobilisierung der umliegende Nasenhaut und Erstellung des zweiten Z-Schenkels der Z-Lappenplastik werden als nächstes die Lappen in der Glabella verschoben. Der Lappen

wird nun zweischichtig eingenäht, wobei die Hautnaht als Einzelknopfnaht mit Declene 5/0 erstellt wird.

Tritt eine postradiogene Verziehung der Nasenspitze mit einem Verschluss des Vestibulums auf, so kann eine **Nasenrekonstruktion mit Stirnlappen und Rippenknorpel** indiziert sein. In diesem Fall wird im Anschluss an den Hautschnitt das subkutane Fettgewebe und die Thoraxmuskulatur durchtrennt, um die sechste Rippe darstellen zu können. Jetzt wird eine H-förmige Inzision auf der Oberseite der Rippe gesetzt und das Perichondrium abgeschoben. Nach der Ablösung der Interkostal-muskulatur kann ein 4 cm langer Rippenknorpelspan entnommen werden. Nun folgen die Anlage einer Redondrainage und der Wundverschluss. Dem Rippenknorpel wird ein zentraler Span zur Rekonstruktion des Nasenrückens und des kaudalen Septums entnommen. Anschießend erfolgt eine Inzision der Columella als umgekehrtes V und ein Flügelknorpelrandschnitt rechts. Als nächstes wird ein Kipplappen im Bereich des linken Nasenflügels umschnitten. Somit kann die Haut schrittweise nach kranial präpariert werden. Mithilfe des Kipplappens soll die Haut des Vestibulums rekonstruiert werden. Es folgt das Einbringen des Rippenknorpelspans in die Columellatasche. Um den Span zu fixieren wird die Tasche dorsal mit Vicryl 3/0 verschlossen. Im Anschluss wird ein weiterer Rippenknorpelspan zurechtgeschnitten um den linken lateralen Flügelknorpel zu rekonstruieren. Die Einnaht erfolgt mittels mehrerer Vicryl 3/0 und Vicryl 4/0 Nähte. Hierbei ist das Ziel die Öffnung des Vestibulums nach lateral. Nasenflügel und Columella sollten spannungsfrei mit der vorhandenen Haut verschlossen werden können. Nun erfolgt die Planung des paramedianen Stirnlappens. Der Stirnlappen, der an der A. supratrochlearis gestielt ist, wird unter Zuhilfenahme einer Schablone umschnitten. Es folgen die subkutane Mobilisierung und das Einschwenken des Lappens in den Defekt. Die Stirnhaut wird mobilisiert und der kaudale Anteil des Entnahmegebietes vernäht. Kranial kann man das Areal der sekundären Wundheilung überlassen. Zuletzt wird der Stirnlappen mithilfe Declene 4/0 und Declene 5/0 möglichst spannungsfrei und unter Adaptation aller Hauträndер eingenäht.

Abbildung 3a zeigt einen Defekt der Ala nasi. Abbildung 3 b zeigt die Rekonstruktion des Defektes mithilfe eines Stirnlappens.

Soll nach einer Ablatio nasi eine Epithesenversorgung stattfinden, so ist hierfür die **Implantation einer Titanplatte** notwendig. Die Implantation erfolgt mit Hilfe von jeweils vier Fixierungspunkten in der Nähe des Orbitarandes sowie an der Apertura piriformis.

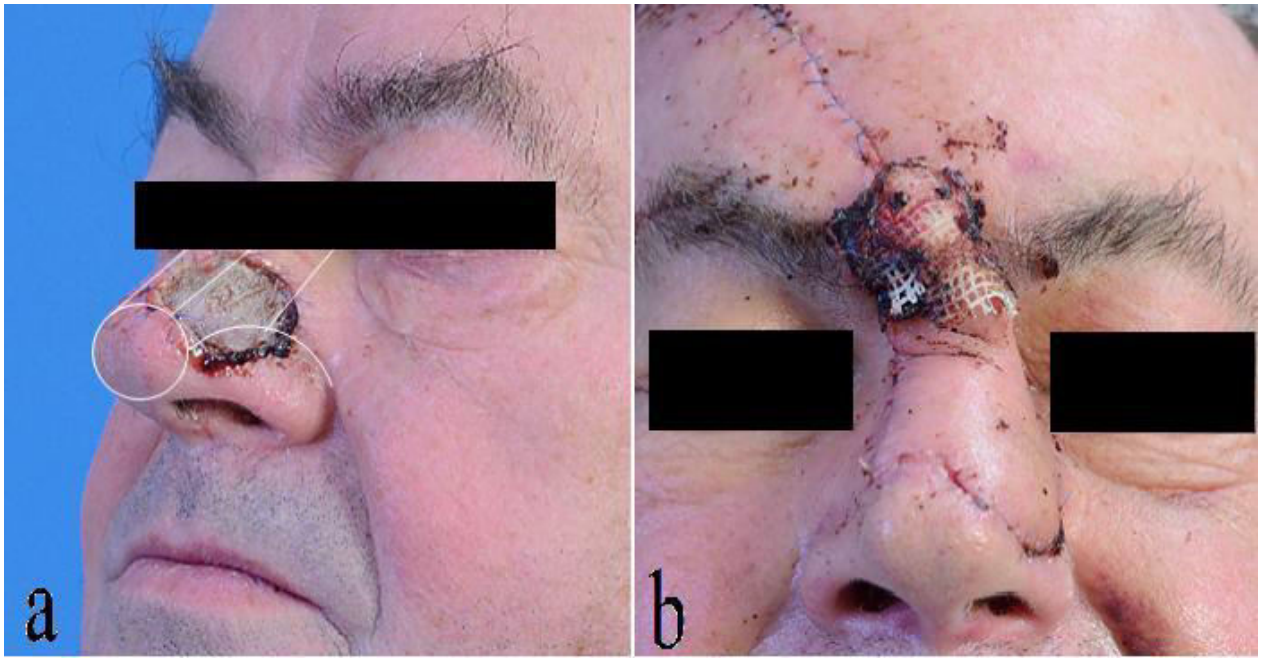

Abbildung 3: (a) Übergreifender Defekt der linken Nasenspitze sowie des Nasenabgangs und (b) Nasenrekonstruktion mithilfe eines Stirnlappens bei einem Patienten unseres Studienkollektivs mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneingangs, der zwischen 2000 und 2012 an der Universitätsklinik Ulm aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges behandelt worden ist.
(Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. med. M. Scheithauer Universitätsklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde)

2.3 Klassifizierungssystem

Die Tumoren unserer Studie wurden retrospektiv nach dem UICC System klassifiziert. Es werden vier Tumorstadien unterschieden. Das T1 Stadium bedeutet, dass der Tumor auf eine Seite beschränkt ist. Befällt ein Tumor beide Seiten der Nase oder die angrenzende nasoethmoidale Region, so wird er dem T2 Stadium zugeordnet. Das T3 Stadium zeichnet sich durch einen Befall der medialen Wand oder des medialen Bodens der Orbita, des Sinus maxillaris, dem Gaumen oder der Siebbeinplatte aus. Nach diesem von uns verwendeten System wird das T4 Stadium in ein T4a und ein T4b Stadium unterteilt. Tumoren des T4a Stadiums involvieren die anteriore Orbita, die Haut der Nase oder Wange, die anteriore kraniale Fossa, den sphenoidalen oder den frontalen Sinus. Im T4b Stadium wird der Apex der Orbita, die Dura, das Gehirn, die mittlere Schädelgrube, die Hirnnerven (nicht nur der 2. Hirnnerv), der Nasopharynx oder der Clivus infiltriert (4).

Das Lymphknotenstaging erfolgte ebenfalls nach dem UICC System.

2.4 Statistische Verfahren

Nach vollständiger Erfassung der Daten werden diese in ein einheitliches Format, eine Microsoft Excel-Datei, transferiert, die gewonnenen Daten vollständig kontrolliert und auf ihre Übereinstimmung mit den Probandennummern überprüft.

Die Berechnung von Mittelwert und Median findet Anwendung für stetige Merkmale. Die Angabe kategorialer Merkmale erfolgt in absoluten und relativen Häufigkeiten.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

Insgesamt umfasst die Studiengruppe 21 Patienten, davon 11 Frauen (52,4%) und 10 Männer (47,6%), im Alter zwischen 36 und 78 Jahren bei Erstdiagnose (Mittelwert 54,9 Jahre, Median 51 Jahre). Der Tumor trat in vierzehn Fällen (66,7%) auf der linken und in sieben Fällen (33,3%) auf der rechten Seite des Naseneinganges auf. Alle Patienten unseres Kollektivs weisen eine weiße Hautfarbe auf. Zehn Patienten der vorliegenden Studie sind Nichtraucher, bei einem weiteren Patienten ist ein Zustand nach Nikotinabusus bekannt. Weitere neun Patienten sind zum Zeitpunkt der Studie Raucher. Bei einem weiteren Patienten konnte das Rauchverhalten nicht eruiert werden. Von den Patienten wurden als Leitsymptome entzündliche und/oder schmerzhafte Raumforderungen im Vestibulum nasi, Fremdkörpergefühl, Nasenatmungsbehinderung, rezidivierende Epistaxis und Müdigkeit angegeben. Der Zeitraum zwischen der ersten Symptomatik und der Diagnosestellung lag zwischen 0 und 48 Monaten (Mittelwert 7,2 Monate, Median 3 Monate). Die Diagnose wurde durch Probeentnahme in der Uniklinik Ulm oder durch die zuweisenden HNO Ärzte gesichert.

Abbildung 4 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs bei Erstdiagnose.

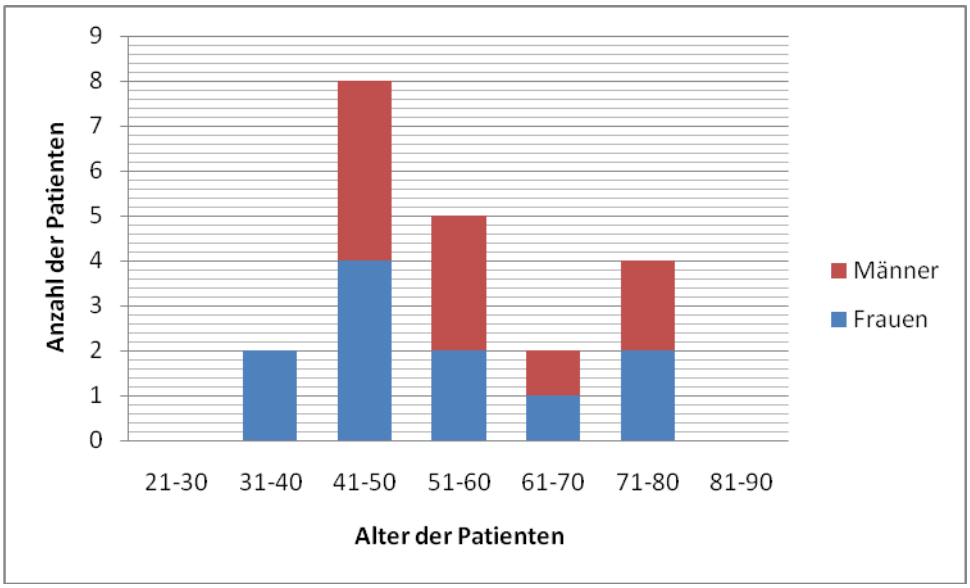

Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Erstdiagnose des Plattenpithelkarzinoms des Naseneingangs bei Patienten unseres Studienkollektivs mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneingangs, die von 2000 bis 2012 an der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden, (n=21) (n = Anzahl der Patienten unseres Studienkollektivs)

3.2 Tumorbeschreibung

Die Tumorausdehnung wurde postoperativ nach der ersten Operation in Zusammenarbeit mit den Pathologen des Institutes für Pathologie der Universität Ulm (Leiter des Institutes: Prof. Dr. Möller) bestimmt. Die Lokalisation des Tumors war bei elf Patienten die Nasenklappenregion (52,4%) bei fünf Patienten das vordere Septum nasi (23,8%), bei drei Patienten der Nasendom (14,3%), bei einem Patienten die ventrale seitliche Nasenwand und bei einem Patienten der ventrale Nasenboden.

Die Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der ersten Operation war bei 19 Patienten pT1 (90,5%) und einmal pT2. In einem weiteren Fall lag ein Carcinoma in situ vor. Alle Befunde gingen ohne Lymphknotenmetastasen einher. Bei 1/21 Patienten lagen pulmonale und ossäre Metastasen vor. In 7/21 Fällen zeigte der Tumor eine G1 Differenzierung, in 10/21 Fällen eine G2 Differenzierung und in weiteren 2/21 Fällen eine G3 Differenzierung. In 1/21 Tumoren zeigten sich alle Grade der Differenzierung (G1-G3). Für einen weiteren Tumor konnte keine eindeutige Angabe bezüglich des Differenzierungsgrades gefunden werden.

Abbildung 5 zeigt die Lokalisation und das Verteilungsmuster der Plattenepithelkarzinome unseres Studienkollektivs projiziert auf das rechte Vestibulum nasi.

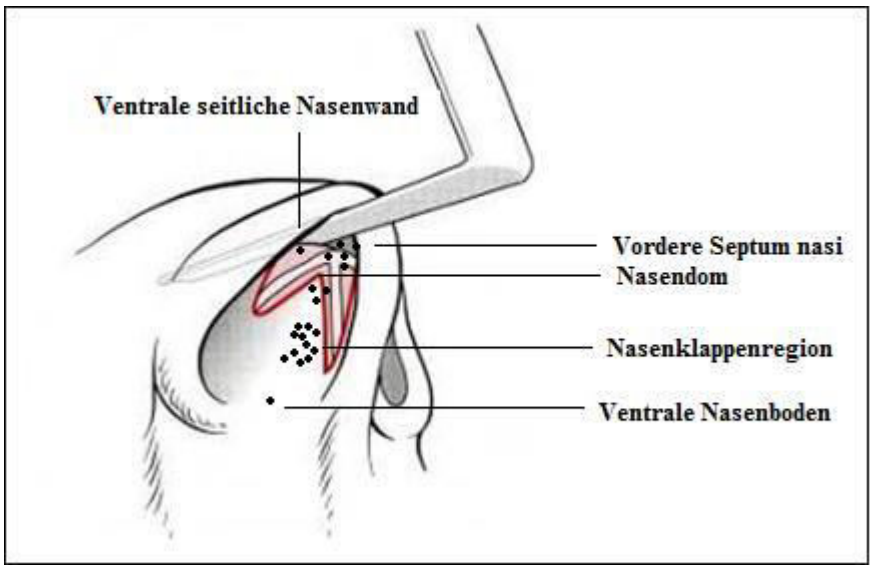

Abbildung 5: Lokalisation und Verteilungsmuster der Plattenepithelkarzinome des Naseneingangs projiziert auf das rechte Vestibulum nasi bei Patienten unseres Studienkollektivs mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges, die von 2000 bis 2012 an der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden. (n=21) (n = Anzahl der Patienten unseres Studienkollektivs, jeder schwarze Punkt stellt den Ursprungsort eines Tumors dar) (Modifizierte Abbildung; freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. med. M. Scheithauer Universitätsklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde)

Abbildung 6 zeigt die histopathologischen Differenzierungsgrade nach Tumorstadium bei Erstdiagnose.

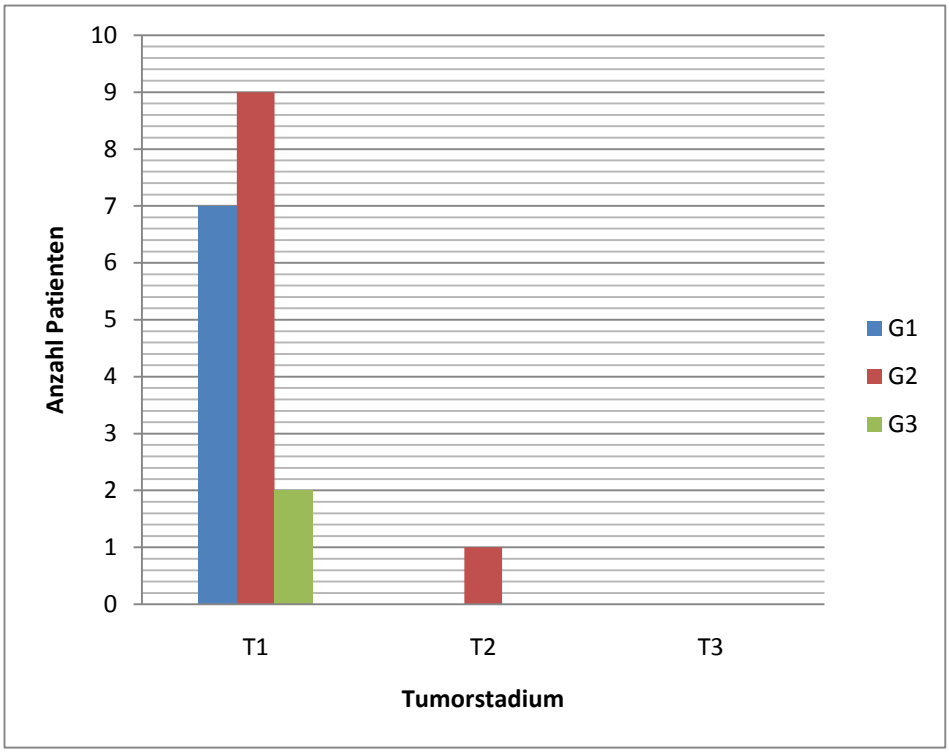

Abbildung 6: Histopathologische Differenzierungsgrade der Tumorstadien bei Erstdiagnose des Plattenepithelkarzinoms des Naseneingangs bei Patienten unseres Studienkollektivs mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneingangs, die von 2000 bis 2012 an der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden. (n=19) (n = Anzahl der Patienten mit eindeutig identifizierbarem Tumorstadium und histopathologischem Differenzierungsgrad, T1 = Tumorstadium 1, T2 = Tumorstadium 2, T3 = Tumorstadium 3, G1 = histopathologischer Differenzierungsgrad 1, G2 = histopathologischer Differenzierungsgrad 2, G3 = histopathologischer Differenzierungsgrad 3)

Des Weiteren untersuchten die Pathologen der Universität Ulm das ihnen zugesendete Material mithilfe einer PCR auf HPV. In zwei Fällen fiel die HPV PCR positiv aus. Die Patienten, die diese HPV positiven Tumoren aufwiesen, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 72 und 78 Jahre alt. Die HPV konnten einmal im Tumor eines Mannes und im anderen Fall im Tumor einer Frau nachgewiesen werden. Der Patient war Nichtraucher wohingegen die Patientin Nikotin konsumierte.

3.3 Therapie

Als kurative Therapie wurde bei allen Patienten zuerst die chirurgische Entfernung des Primärtumors durchgeführt. Bei 15 Patienten (71,4%) wurde der Tumor durch eine endonasale Exzision entfernt. In weiteren 5 Fällen (23,8%) fand eine Resektion über einen offenen Zugang statt. Bei einem Patienten musste als Primärtherapie eine Ablatio nasi durchgeführt werden. In 18 von 21 Fällen (86%) konnte der Tumor R0 reseziert werden. Bei drei Patienten lag nach der ersten Operation eine R1-Situation vor. Diese Patienten wurden erneut operiert, in zwei Fällen konnte hierdurch eine R0 Situation erreicht werden. Der dritte Patient zeigt trotz Nachresektion einen fortbestehenden R1 Zustand. In dieser Situation wäre nur noch eine Ablatio nasi zur weiteren Therapie in Frage gekommen. Da bei diesem Patienten jedoch aufgrund von Fernmetastasen eine Palliativsituation vorlag, wurde diese als nicht sinnvoll erachtet. Zehn Patienten (46,6%) erhielten eine postoperative Radiatio.

Das operative Management ist in der Abbildung 7 veranschaulicht.

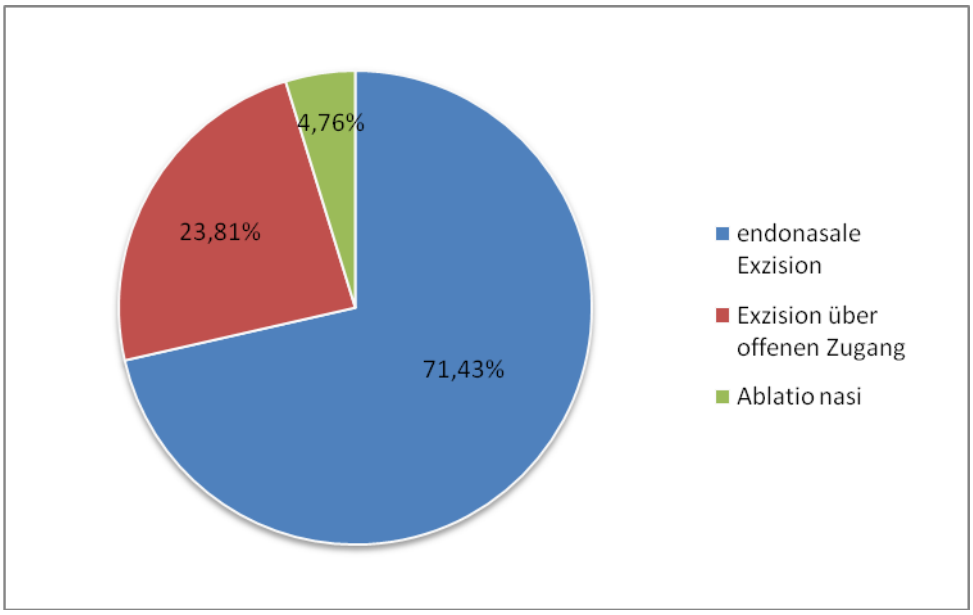

Abbildung 7: Operatives Management: Prozentuelle Verteilung der angewendeten Operationstechniken bei Patienten unseres Studienkollektivs mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges, die von 2000 bis 2012 an der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden. (100 % entsprechen den 21 Patienten unseres Studienkollektivs)

3.4 Rekonstruktion

Die entstandenen Defekte wurden in zehn Fällen (47,6%) entweder einzeitig im Anschluss an eine Nachresektion mithilfe eines Ohrmuschel composite grafts rekonstruiert oder in einem sekundärem Eingriff durch einen Ohrmuschel composite graft gedeckt.

In vier Fällen (19,0%) war eine Standardrekonstruktion mit nur einem composite graft nicht möglich. Hier mussten zwei composite grafts verwendet werden.

In einem Fall musste die Nase mehrfach rekonstruiert werden. Zunächst wurde auch hier ein composite graft von der Ohrmuschel verwendet, dann wurde aufgrund einer postradiogenen Schrumpfnase eine Nasenrekonstruktion mit autologer Rippe und Ohrmuschel composite graft durchgeführt. Im Verlauf kam es dann zu einer starken, narbigen und postradiogenen Verziehung der gesamten Nasenspitze mit nahezu komplettem Verschluss des Vestibulum nasis. Daraufhin wurde eine Rekonstruktion mit Stirnlappen und Rippenknorpel durchgeführt. In einem weiteren Fall waren eine Defektdeckung des Nasenrückens mit Kipplappen und VY-Verschiebung nach Rieger und eine Z-Lappenplastik der Glabella notwendig.

Bei einem Patienten musste aufgrund eines Rezidivs eine Ablatio nasi durchgeführt werden, die mit einer Titanplatte zur Epithesenverankerung versorgt wurde.

Bei sechs Patienten (28,6%) fand keine Rekonstruktion statt, wobei eine Patientin dieser Gruppe die empfohlene Rekonstruktion ablehnte. Bei ihr entwickelte sich aufgrund mangelnder Stabilität und fehlender Innenauskleidung eine Sattelnase.

Abbildung 8 zeigt die durchgeführten Defektdeckungen auch im Bezug auf die vorrangegangene Operationstechnik.

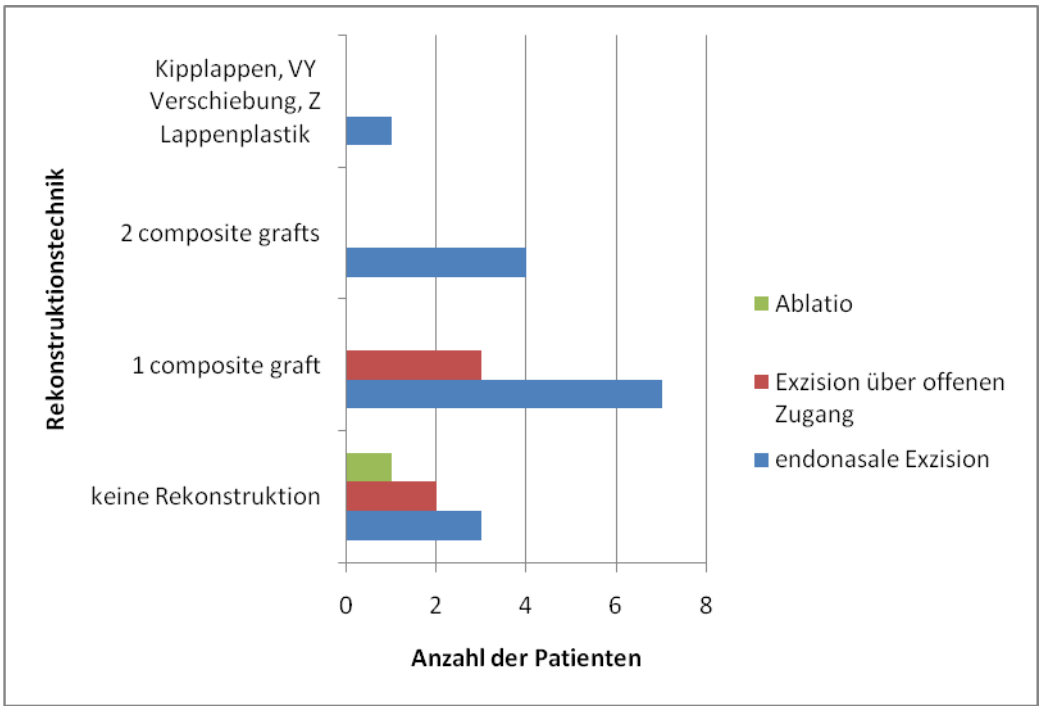

Abbildung 8: Art und Häufigkeit der Rekonstruktionstechnik unter Bezugnahme auf die vorangegangene Operationstechnik bei Patienten unseres Studienkollektivs mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges, die von 2000 bis 2012 an der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden. (n=21) (n = Anzahl der Patienten unseres Studienkollektivs)

Abbildung 9 zeigt einen in die Nasenklappenregion eingenähten composite graft, Abbildung 10 zeigt den Zustand nach Ablatio nasi und Implantation einer Titanplatte, Abbildung 11 die Epithesenversorgung und Abbildung 12 das Bild einer Sattelnase aufgrund der nicht erwünschten Rekonstruktion.

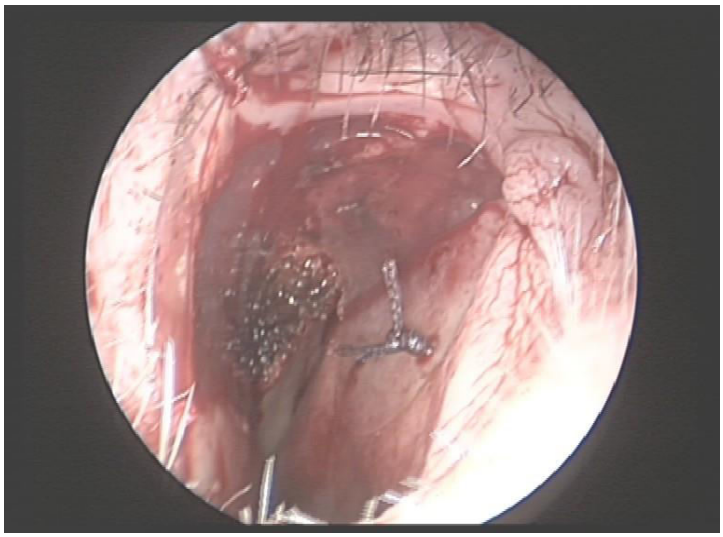

Abbildung 9: In die Nasenklappenregion eingenähter Ohrmuschel composite graft bei einem Patienten unseres Studienkollektivs, der zwischen 2000 und 2012 an der Universitätsklinik Ulm aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges behandelt worden ist.
(Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. med. M. Scheithauer Universitätsklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde)

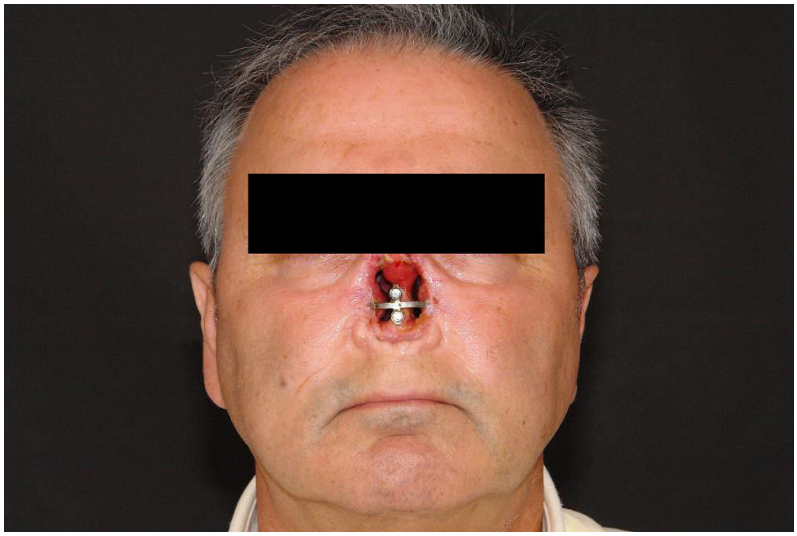

Abbildung 10: Zustand nach Ablatio nasi und Implantation einer Titanplatte zur späteren Fixierung der Nasenepithese bei einem Patienten unseres Studienkollektivs, der zwischen 2000 und 2012 an der Universitätsklinik Ulm aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges behandelt worden ist.
(Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. med. M. Scheithauer Universitätsklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde)

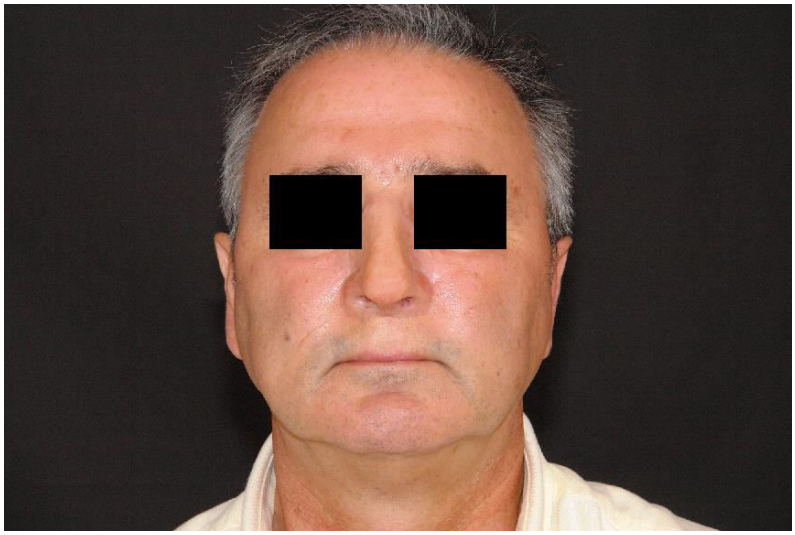

Abbildung 11: Epithesenversorgung nach Ablatio nasi bei einem Patienten unseres Studienkollektivs, der zwischen 2000 und 2012 an der Universitätsklinik Ulm aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges behandelt worden ist.
(Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. med. M. Scheithauer Universitätsklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde)

Abbildung 12: Sattelnase aufgrund der nicht gewünschten Rekonstruktion bei einer Patientin unseres Studienkollektivs, die zwischen 2000 und 2012 an der Universitätsklinik Ulm aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges behandelt worden ist.
(Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. med. M. Scheithauer Universitätsklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde)

3.5 Follow up

Der Nachsorgezeitraum lag zwischen einem und sechzig Monaten (Mittelwert 24 Monate; Median 20 Monate).

Zu den regelmäßig durchgeführten Staging-Untersuchungen während des Nachsorgezeitraumes gehörten die Endoskopie der Nase, die palpatorische und sonographische Untersuchung des Halses, die Oberbauchsonographie, das Röntgen des Thoraxes und ein CT mit Kontrastmittel der Nase und der Nasennebenhöhlen. In den ersten drei Jahren nach Erstdiagnose wurde eine Kontrolle alle drei Monate empfohlen. Bis zum Abschluss des fünften Jahres sollten Kontrolluntersuchungen alle sechs Monate erfolgen.

Ein Rezidiv wurde während der Nachbeobachtungszeit bei einem Patienten trotz histologischer R0-Resektion zwei Jahre nach Erstdiagnose beobachtet. Hier erfolgte eine Teilablatio nasi und eine Implantation einer Titanplatte zur späteren Epithesenverankerung.

In einem Fall wurde das Plattenepihelkarzinom des Naseneingangs R1 reseziert. Auch in der Nachresektion konnte nur eine R1 Situation erreicht werden. Als nächster Schritt wäre nur noch eine Ablatio nasi möglich gewesen. Da im PET-CT jedoch pulmonale und ossäre Filiae festgestellt wurden, lag eine Palliativsituation vor, weshalb von der Ablatio Abstand genommen wurde. Auch vom interdisziplinären onkologischen Board des CCCU wurde in Bezug auf das R1 resezierte Plattenepihelkarzinom des Naseneingangs ein zuwartendes Verhalten empfohlen. Eine lokale Radiatio mit Aufsättigung sollte nur bei Symptomen erfolgen. Der Patient wurde zur Evaluation und Beginn einer palliativen Chemotherapie in die Klinik für Innere Medizin überwiesen. Des Weiteren ist bei diesem Patienten ein vorangegangenes supraglottisches Plattenepithelkarzinom des Larynx (pT3, pN2c, M0, R0, G2) zu nennen.

Bei den verbleibenden 19 Patienten (90,5%) zeigten sich bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Rezidive.

Als Nebenwirkungen der postoperativen Radiatio gaben die Patienten die folgende Symptomen an: Krustenbildung, Epistaxis, Trockenheit der endonasalen Schleimhäute, Nasenatmungsbehinderungen, Xerostomie, Anosmie, Geschmacksverlust, Gewichtsverlust und Haarausfall.

Tabelle 1 zeigt die angegebenen Nebenwirkungen, sortiert nach der Häufigkeit des Auftretens.

Tabelle 1: Nebenwirkungen der postoperativen Radiatio nach Häufigkeit des Auftretens in unserem Studienkollektiv bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges, die zwischen 2000 und 2012 an der Universitätsklinik Ulm behandelt worden sind.

Nebenwirkung	**Anzahl der Patienten**
Nasenatmungsbehinderung	5
Xerostomie	4
Krustenbildung	2
Epistaxis	2
Haarausfall	2
Trockenheit der endonasalen Schleimhäute	2
Anosmie	1
Geschmacksverlust	1
Gewichtsverlust	1

Nur ein Patient, der eine postoperative Radiatio erhalten hatte, berichtete beschwerdefrei zu sein.

Mit Ausnahme einer Patientin, bei der es zu einem „lost to follow up“ kam, wurden alle Patienten in der HNO-Ambulanz der Uniklinik Ulm sowie zeitlich versetzt bei den niedergelassenen Kollegen engmaschig wieder vorstellig. Als tumorfrei können zum Zeitpunkt des Studienendes 19 Patienten beschrieben werden.

4 Diskussion

4.1 Epidemiologische Gesichtspunkte

Von 2000 bis 2012 wurden in der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Ulm 21 Patienten mit einem PEC des Naseneinganges in kurativer Absicht operiert. Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, bei denen Männer häufiger betroffen sind als Frauen, ist unser Geschlechterverhältnis nahezu ausgeglichen [11, 13, 19, 23]. Horsmans et al. kommen auf das gleiche Ergebnis [9]. Das durchschnittliche Auftreten zwischen dem 30. und 90. Lebensjahr können wir bestätigen [1, 3, 14]. Unsere Spitzeninzidenz liegt zwischen der vierten und sechsten Lebensdekade, wobei ein zweiter Erkrankungsgipfel in der siebten bis achten Lebensdekade zu erkennen ist. Dieser zweite Gipfel deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Jeannon et al [11]. Viele Studien geben an, dass das PEC des Naseneinganges nahezu ausschließlich bei Menschen mit einer weißen Hautfarbe auftritt [14, 17, 23, 25]. Dies trifft mit den Beobachtungen unserer Studie überein. Gelegentlich wird von einzelnen Erkrankten berichtet die lateinamerikanischer Herkunft sind [25].

4.2 Tumoreigenschaften

Die PEC des Naseneinganges sind selten, wohingegen benigne Erkrankungen des Naseneinganges häufig vorkommen [11]. Bösartige Tumoren des Naseneinganges werden durch benigne Erkrankungen maskiert. Hierdurch kommt es zu einer verzögerten Diagnosestellung [3, 5, 19, 21]. Jeannon et al. geben eine mittlere Verzögerung von 10 Monaten an [11]. Dies ist ein alarmierendes Zeichen und macht deutlich, dass diese Tumore aufgrund geringer Symptome aber auch wegen diagnostischer Schwierigkeiten spät erkannt werden. Auch in der vorliegenden Studie zeigt sich eine durchschnittliche Verzögerung von sieben Monaten. Die in vorangegangen Studien beschriebenen Symptome, welche durch das PEC auftreten werden, ähneln den Symptomen, die die Patienten unseres Studienkollektivs angegeben haben [1, 9]. Die von Horsmans et al. und Dowley et al. beschriebenen Ursprungsorte des Naseneingangskarzinoms konnten auch als Ursprungsorte unserer Tumoren identifiziert werden [3, 9]. Die Klassifizierung unserer Tumoren erfolgte nach dem Klassifizierungssystem der UICC. Ein Vergleich der Häufigkeit der einzelnen Tumorstadien mit anderen Studien fällt schwer, da einige Studien das Klassifizierungssystem von Wang [1, 3, 11, 13] verwenden, wohingegen andere das der AJCC [14, 25] oder der UICC [1, 3, 11] anwenden. Die meisten Tumoren wiesen bei Diagnosestellung eine gute bis mäßige Differenzierung auf. Dies deckt sich mit den Angaben der Literatur [11, 15]. Bei keinem Patienten konnten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Die Literatur beschreibt eine Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei Diagnosestellung von weniger als 10%. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Metastasen vorliegen, steigt bei fortgeschrittenen Tumoren und im Falle eines Rezidivs [14, 15]. Die Prognose verschlechtert sich bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen [5, 9, 13, 23]. Zu diesen Annahmen bringt die vorliegende Studie keine neuen Erkenntnisse, da weder fortgeschrittene Tumorstadien noch Lymphknotenmetastasen vorlagen. Es fällt auf, dass trotz der sehr guten Lymph-drainage der Nase Metastasen in lokoregionäre Lymphknoten extrem selten sind.

4.3 Ätiologische Gesichtspunkte

Bisher sind keine klaren Risikofaktoren für die Entstehung eines PEC des Naseneinganges bekannt. Kontrovers diskutiert werden Risikofaktoren wie die Sonnenlichtexposition, der Nikotinabusus, die Holzstaubinhalation und eine Infektion mit HPV [1, 13, 21, 22].

Im Rahmen der vorliegenden Studie fiel eine durch die Pathologen der Universität Ulm durchgeführte HPV PCR in zwei Fällen positiv aus. Zahlreiche Studien beschreiben den Einfluss von HPV bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches [2, 7, 12, 24]. Hierbei wurden bisher hauptsächlich die Oropharynxkarzinome betrachtet [2, 4, 24]. Die Studie von Chung und Gillison weist darauf hin, dass Patienten mit HPV positiven Tumoren des Kopf-Halsbereiches jünger sind, seltener Tabakbelastungen ausgesetzt sind und eine bessere Ausgangssituation aufweisen [2]. In unserer Studie zeigten die Patienten mit den HPV positiven Tumoren ein höheres Lebensalter bei Diagnosestellung. Dies deckt sich mit den Angaben der Studie von Klozar et al., die darauf hinweisen, dass bei HPV positiven Tumoren im Vergleich zu HPV negativen Tumoren auch ältere Patienten betroffen sein können [12].

Viele Autoren kommen wie Chung und Gillison zu dem Ergebnis, dass Patienten mit HPV positiven Tumoren seltener bzw. nicht rauchen [4, 12]. Das Fehlen des Nikotinkonsums trifft nur für einen der beiden Patienten mit einem HPV positiven Tumor unseres Studienkollektives zu. Eine synergistische Wirkung von Tabakkonsum und HPV bei der Entstehung des PECs des Naseneinganges kann mit Hilfe unserer Studie somit nicht belegt werden. Die Studie von Gillison et al. beschreibt zwei parallele Wege, die bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches eine Rolle spielen. Zum einen den Weg, der durch Umweltfaktoren wie Tabak getriggert wird, und zum anderen einen zweiten Weg, der durch infektiöse Agenzien wie HPV angetrieben wird. Die Autoren beschreiben jedoch, dass ein Überlappen beider Wege möglich ist und somit eine synergistische Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann, auch wenn HPV positive Tumoren häufiger bei Nichtrauchern auftreten als bei Rauchern [7].

Einige Studien geben an, dass HPV positive Tumoren verglichen mit negativen kleiner sind [2]. Auch in unserer Studie lag in beiden HPV positiven Fällen ein T1 Tumor vor.

Hierbei ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt, da mehr als 90% der Tumoren unserer Studie ein T1 Stadium aufwiesen.

Die Studie von Chung und Gillison gibt weiterhin an, dass Patienten, die mit Cisplatin oder einer Radiatio behandelt werden, im Falle eines HPV positiven Tumoren ein signifikant besseres Endergebnis als Patienten mit HPV negativen Tumoren erzielen [2]. Auch die Studie von Fakhry erwähnt das bessere Ansprechen der HPV positiven Kopf- und Halstumoren auf eine Radiatio oder auf eine kombinierte Radio-Chemotherapie [4]. Einige Studien geben an, dass Patienten mit HPV positiven Kopf- und Halstumoren eine bessere Prognose haben als Patienten mit HPV negativen Tumoren [2, 4, 7, 12]. Als Gründe hierfür werden das Fehlen einer flächigen Tumorausbreitung, die Kontrolle durch das Immunsystem und die wirksame apoptotische Wirkung der Radiatio bei HPV positiven Tumoren gesehen [4, 7, 12]. In der Studie von Klozar et al. wird beschrieben, dass HPV positive Tumoren wahrscheinlich weniger aggressiv therapiert werden müssen als HPV negative Tumoren [12].

Es liegen Publikationen vor, die annehmen, dass HPV positive Tumoren eine eigene klinische Entität darstellen und somit von den HPV negativen Tumoren abzugrenzen sind [4, 6]. Hierzu liegen jedoch kontroverse Meinungen vor, die vermerken, dass der HPV Status als prognostischer Faktor alleine nicht ausreicht, um Patientengruppen voneinander abzugrenzen [2]. Die vorliegende Arbeit erbringt hier keine neuen Erkenntnisse.

Die Studie von Houten et al. gibt zu bedenken, dass die Detektion von HPV mithilfe der PCR äußerst sensitiv ist, sodass sehr niedrige Level an DNA Kopien detektiert werden können. Dies könnte der Studie zu Folge zu vielen falsch positiven Ergebnissen geführt haben [24]. Ebenso sieht dies die Arbeitsgruppe von Gillison et al. [7]. Auch die Publikation von Klozar et al. gibt an, dass das Vorhandensein von HPV DNA nicht zwangsläufig bedeutet, dass das Virus eine ätiologische Rolle bei der Karzinogenese spielt [12]. Wir teilen die Meinung der Gruppe um Houten et al, dass es sinnvoll wäre, nicht nur eine HPV PCR durchzuführen, sondern auch nach der Expression der Onkogene E6 und E7 zu suchen, um die Anzahl falsch positiver Ergebnisse zu reduzieren.

In beiden HPV positiven Tumoren unserer Studie konnte HPV des Typs 16 mithilfe einer PCR nachgewiesen werden. Dieses gehäufte Auftreten von v.a. HPV 16 deckt sich mit den Ergebnissen vorrangegangener Studien [4, 6, 12, 24].
Als Übertragungsweg für die HPV in Oropharynxkarzinomen wird das Sexualverhalten gesehen [2, 6, 12, 24].

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass das PEC des Naseneinganges nahezu gleich häufig bei Rauchern und Nichtrauchern auftritt. Somit stellt sich das Rauchen nach den Ergebnissen unserer Studie nicht als eindeutiger Risikofaktor für die Entstehung des PECs des Naseneinganges dar. In der aktuellen Literatur liegen jedoch kontroverse Meinungen vor. Agger et al. geben an, dass das Rauchen einen Risikofaktor für die Entstehung des PEC darstellen könnte, da der überwiegende Anteil der Patienten dieser Studie Raucher sind [1]. Auch die Arbeitsgruppe um Kummer et al. zeigt mit 85% einen großen Raucheranteil unter den Patienten mit einem PEC des Naseneinganges. Die Studie geht davon aus, dass das PEC des Naseneinganges eine Erkrankung der Raucher ist [13]. Die Studie von Jeannon et al. gibt eine positive Raucheranamnese von 75% an [11]. Die Studie von Talmi et al. ist der Ansicht, dass das Rauchen die Mukosa der Nase schädigt und somit die Entstehung des PEC des Naseneinganges auslöst [22]. Als Erklärung für den relativ geringen Anteil der Raucher unter den Patienten unseres Kollektivs, könnte das relativ geringe Rauchverhalten in BW gesehen werden. Das statistische Landesamt von Baden-Württemberg gibt an, dass BW im Vergleich der 16 Bundesländer die niedrigste Raucherquote aufweist. In BW sind laut einer Umfrage 23% der auskunftsbereiten Bevölkerung Raucher [27].
Somit wäre es wichtig, dass weitere Studien folgen, die das Rauchen als eindeutigen Risikofaktor identifizieren oder ausschließen können.
Weiterhin arbeitete ein Erkrankter unseres Studienkollektivs als Schreiner und könnte somit einer beruflichen Holzstaubinhalation ausgesetzt gewesen sein. Die Studie von Taxy berichtet ebenfalls von zwei Patienten mit einem PEC des Naseneinganges, die in der Möbelindustrie gearbeitet haben und somit Holztoxinen ausgesetzt gewesen sein könnten [23].
Desweiteren könnte die Seltenheit der Erkrankung in farbigen Rassen einen Hinweis darauf geben, dass die Exposition von Sonnenlicht einen Einfluss auf die Entstehung

des PECs des Naseneinganges ausübt. Die Studie von Talmi et al. weist darauf hin, dass zumindest der Teil des Naseneinganges, der unmittelbar an die Nares angrenzt, dem Sonnenlicht ausgesetzt ist [22].

In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte keine statistisch relevante Verknüpfung zwischen Noxen und Tumorgröße oder Aggressivität hergestellt werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen geringen Fallzahl ist eine statistische Interpretation sehr schwer. In der vorliegenden Studie könnte es sich deshalb um eine Normalverteilung der Bevölkerung handeln. Es besteht demnach weiterer Klärungsbedarf. Da bisher keine Studien vorliegen, die sich speziell mit der Rolle von HPV bei Plattenepithelkarzinomen des Naseneinganges beschäftigen, sollten weitere Studien folgen, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen.

4.4 Therapieverfahren

In der Literatur liegen kontroverse Meinungen bezüglich der Behandlung von malignen Tumoren im Naseneingang im Frühstadium vor [9]. Als Primärtherapie bevorzugten wir sowohl für die Patienten mit einem T1 als auch für die Patientin mit einem T2 Tumor die radikale lokale Tumorexzision. Je nach Ausdehnung des Tumors führten wir entweder eine endonasale Resektion, eine Resektion via offenen Zugang oder eine Ablatio nasi durch. Die Wahl des Operationsverfahrens sollte der jeweilige Operateur je nach Lokalisation und persönlicher Erfahrung wählen. Agger et al. sind wie wir der Ansicht, dass die chirurgische Behandlung bei T1 Tumoren anderen Therapieverfahren überlegen ist [1]. In der Literatur zeichnet sich jedoch ein Trend zur Radiatio bei frühen Tumorstadien ab, da hierbei bessere ästhetische Resultate erwartet werden. Ein operatives Vorgehen wird als Alternative gesehen, wenn bei frühen Tumorstadien gute Ergebnisse erzielt werden konnten [13, 15, 25]. Die Studie von Patel et al. stimmt mit uns in der Aussage überein, dass T2 Tumoren besser operativ entfernt werden sollten [17]. Von Bedeutung ist für uns, dass durch die chirurgische Entfernung eine R0 Situation erzielt werden kann und eventuell entstandene ästhetische Defekte mithilfe von composite grafts und Lappenplastiken suffizient rekonstruiert werden können. Weiterhin spricht gegen eine primäre Bestrahlung das Risiko der Spätkarzinombildung. Desweiteren sollten die unerwünschten Wirkungen einer Bestrahlung nicht außer acht gelassen werden. Die in unserer Studienpopulation aufgetretenen Nebenwirkungen der Radiatio konnten auch in anderen Studienkollektiven beobachtet werde [3, 15]. Ebenso wie Patel et al. sind wir der Ansicht, dass es bei einer primären Bestrahlung zu einem Verlust von Therapieoptionen in der Zukunft kommen könnte [17]. Aus diesen Gründen empfehlen wir die primäre Tumorresektion. Eine postoperative lokale Bestrahlung erachten wir vor allem in der Rezidivsituation oder in Fällen der Ablehnung von weiteren Operationen als sinnvoll.

Lymphknotenmetastasen treten bei Diagnosestellung selten auf [11]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Die Studie von McCollough et al. gibt an, dass 5% der Patienten Lymphknotenmetastasen zeigen [14]. Die Studie von Mendenhall et al. gibt an, dass das Risiko der Entstehung von Lymphknotenmetastasen bei einem ursprünglichen N0 Zustand ohne eine elektive Neck dissection unter 15% liegt [15]. Die

Studie von McCollough et al. beschreibt das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei 10-20% der Patienten, die keine Neck dissection erhalten haben [14]. Obwohl wir bei keinem Patienten unseres Studienkollektivs eine elektive Neck dissection durchgeführt haben, entwickelte bisher kein Patient Lymphknotenmetastasen. Aus diesen Gründen und wegen der möglichen Entstehung von Nebenwirkungen erachten wir eine elektive Neck dissection als nicht sinnvoll. Dies deckt sich mit den Aussagen vorrangegangener Studien [1, 14, 17, 19]. Stattdessen empfehlen wir ein adäquates Staging der Halslymphknoten bei Diagnose sowie eine fortlaufende Kontrolle dieser während der Zeit des follow-ups. Dies entspricht den Empfehlungen mehrerer Studien [1, 19, 21]. Die Studie von Talmi et al. vermutet, dass eine Biopsie der Wächter-lymphknoten eine Entscheidungshilfe darstellen könnte, ob eine elektive Neck dissection notwendig ist [21].
Zu dem Zeitpunkt der Publikation können wir über 90% der Patienten als tumorfrei einstufen. Dies bestätigt uns in der Annahme, dass die primäre Tumorresektion sowie eine radikale Nachresektion bei dem Vorliegen einer R1 Situation in Kombination mit einer adjuvanten Bestrahlung gute Ergebnisse erzielen kann.

Die meisten Autoren empfehlen, ebenso wie wir, einen Nachsorgezeitraum von fünf Jahren, wobei die Kontrollen in den ersten zwei bis drei Jahren in einem Abstand von drei Monaten erfolgen sollten und in den anschließenden Jahren in sechsmonatigen Abständen [1]. Ein Rezidiv trat in unserer Studie trotz histologischer in sano Resektion 2 Jahre nach Erstdiagnose auf. Vorrangegangene Studien beschreiben das Auftreten der meisten lokalen oder regionalen Rezidive ebenfalls in der frühen Phase des follow ups [1,9]

4.5 Rekonstruktionstechniken

Wie zahlreiche Autoren zuvor beschrieben haben, sehen wir die Rekonstruktion von Defekten der Nase als eine chirurgisch anspruchsvolle Aufgabe an, da bei der Beurteilung des Ergebnisses sowohl die Funktionalität als auch die Ästhetik eine entscheidende Rolle spielen [10, 16, 18, 20].

In einem unserer Fälle, bei dem nach der Tumorresektion ein Hautdefekt im Bereich des Nasenrückens vorlag, verwendeten wir als Rekonstruktionstechnik die Defektdeckung mit VY- Verschiebung nach Rieger und eine Z-Lappenplastik der Glabella, wie sie auch in der Studie von Michelotti und Mackay beschrieben wird [16].

Ebenfalls in der Studie von Michelotti und Mackay wird der paramediane Stirnlappen als eine mögliche Rekonstruktionstechnik für größere Defekte erwähnt. Diese Rekonstruktionstechnik wendeten wir bei einem unserer Patienten an, bei dem nach Rekonstruktion mit einem composite graft und Rippenknorpel eine narbige und postradiogene Verziehung der Nasenspitze mit nahezu komplettem Verschluss des Vestibulum nasis aufgetreten war. Wie in der Studie von Michelotti und Mackay geschildert, führten wir auch bei unserem Patienten eine Revisionsoperation zur Lappenausdünnung durch [16].

Ist jedoch eine Rekonstruktion von mehrschichtigen Defekten erforderlich, so stellen freie aurikuläre composite grafts eine gut beschriebene und weitverbreitete Technik dar [8]. Auch in unserem Studienkollektiv zeigte sich die Rekonstruktion der entstandenen Defekte mithilfe von composite grafts mit 67% als die am häufigsten angewendete Rekonstruktionstechnik. Wie in vorrangegangenen Studien beschrieben, erfolgt die Versorgung freier composite grafts in den ersten 72 Stunden nur über Diffusion. Erst dann wachsen Kapillaren aus dem Empfängergewebe in den composite graft ein und ermöglichen eine adäquate Mikrozirkulation. Um während dieser ersten 72 Stunden die Diffusion zu verbessern, wurden den Patienten unserer Studiengruppe Septumfolien eingenäht und für 10 Tage belassen. Diese sollten einen konstanten, moderaten und zirkulären Druck auf den composite graft ausüben. Unsere Patienten erhielten im

Anschluss speziell angepasste Obturatoren, um der Gefahr der Wundheilungsstörung sowie der Narbenbildung entgegenzuwirken [10]. Diese sollten 6 Monate lang nachts getragen werden. In 82% der Fälle konnten wir hierdurch eine zufriedenstellende Einheilung des composite grafts erreichen. Die Studie von Scheithauer et al. zeigt mit einer zufriedenstellenden Einheilung der composite grafts in 96% der Fälle bessere Ergebnisse [20]. Als Ursache hierfür könnten die unterschiedlichen Patientenkollektive gesehen werden. Während in unserer Studie ausschließlich Patienten mit malignen Tumoren behandelt wurden, schließt die Studie von Scheithauer et al. auch Patienten mit iatrogenen Naseneingangsstenosen, posttraumatischen Naseneingangsstenosen, benignen Tumoren und Patienten mit Nasenspalten ein. Somit könnte die postoperative Bestrahlung, die bei 47% unseres Patientenkollektives durchgeführt wurde, als eine Ursache für das abweichende Ergebnis gesehen werden. Zahlreiche vorangegangene Studien beschreiben das Risiko der Wundheilungsstörung, das durch eine Bestrahlung ausgelöst wird [10, 18, 20].
Als Entnahmestelle für den composite graft verwendeten wir in allen Fällen das Cavum conchae. Ebenso wie die Studiengruppe von Scheithauer et al. sehen wir diesen composite graft als den optimalsten an. Auch den sofortigen Verschluss des entstandenen Defektes im Bereich des Cavum conchae führten wir in allen Fällen wie in der Studie von Scheithauer et al. beschrieben mithilfe eines retroaurikulären Insellappens durch [20].

Bei sechs unserer Patienten führten wir keine Rekonstruktion durch, wobei in einem Fall die empfohlene Rekonstruktion abgelehnt wurde. Abweichend von der Arbeitsgruppe um Immerman et al. konnten wir feststellen, dass in unserer Studie in 80% der Fälle auch ohne Rekonstruktion zufriedenstellende Ergebnisse erzielt wurden [10]. Nur bei der Patientin, die die empfohlene Rekonstruktion ablehnte, entwickelte sich eine Schrumpfnase mit Einschränkung der Nasenatmung.

Letztendlich sind wir der Ansicht, dass für jeden Patienten individuell abgewogen werden muss, ob eine Rekonstruktion erforderlich ist und wenn ja, welche Rekonstruktionstechnik am besten geeignet ist.

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Zunächst ist, aufgrund der Seltenheit des Tumors, die kleine Studienpopulation zu nennen. Eine weitere Limitation stellt das Studiendesign dar. Aufgrund der Wahl des Designs können keine Kausalitäten sondern nur Assoziationen untersucht werden. Auch wurde die HPV Beteiligung an der Tumorprogression in dieser Studie nur mithilfe einer PCR erbracht und nicht durch den Nachweis der viralen Onkogene E6 und E7. Weiterhin steht ein vollständiger Nachsorgebericht über fünf Jahre für diese Studie noch aus, da die letzten Patienten im Jahr 2011 operiert wurden.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse in zahlreichen Punkten mit den Ergebnissen vorrangegangener Studien übereinstimmen. In der Vergangenheit haben sich viele Autoren mit der Rolle von HPV bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches, vor allem in Bezug auf Oropharyngxkarzinomen, beschäftigt. Die vorliegende Studie zeigt nun auf, dass HPV eventuell auch bei der Entstehung der Plattenepithelkarzinome des Naseneinganges eine ätiologische Rolle spielen könnten. Wie auch vorrangegangene Studien konnten wir mithilfe der HPV PCR HPV 16 nachweisen [4, 6, 12, 24]. Der von Chung und Gillison geäußerte Verdacht, dass Patienten mit einem HPV positiven Tumor jünger sind und geringeren Tabakbelastungen ausgesetzt sind, lässt sich in unserer Studie nicht bestätigen [2]. Ebenso kann die Annahme von Kummer et al. und Talmi et al., dass das PEC des Naseneinganges eine Erkrankung des Rauchers ist, in unserer Studie nicht bestätigt werden [13, 22]. Des Weiteren befürworten wir entgegen des Trends der vorrangegangenen Literatur auch für T1 Tumore die radikale Tumorexzision [13, 15, 25]. Ein Vergleich der beiden Therapieoptionen (Radiatio und chirurgische Entfernung) ist jedoch erschwert, da kein einheitliches Klassifizierungssystem für das PEC des Naseneinganges existiert.

Die Einführung eines einheitlichen Staging-Systems und die Durchführung einer großen institutionenübergreifenden prospektiven Studie könnten weitere Klarheit über die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms des Naseneinganges erbringen sowie wichtige Erkenntnisse zu Therapie- und Präventionsmaßnahmen aufzeigen.

5 Zusammenfassung

Das Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges ist ein relativ seltener Tumor, für den es bisher kein generell akzeptiertes T-Staging-System gibt. Als Risikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Naseneinganges werden Humane Papillom Viren, der Nikotinabusus, die Holzstaubinhalation und die Sonnenlicht-exposition gesehen. Bisher wurde kein Goldstandard festgelegt, der angibt, welches die beste Therapie für das Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges darstellt. Die am häufigsten angewendeten Therapieformen sind die primär chirurgische Resektion und die primäre Radiatio. Um im Anschluss an die chirurgische Resektion kleinere, oberflächlichere Defekte zu rekonstruieren, können an konkaven Arealen der Nase äußerlich freie Hauttransplantate verwendet werden. Wird das strukturelle Gerüst der Nase beschädigt, so wird eine Rekonstruktion mit Knorpeltransplantaten oder composite grafts notwendig.

Retrospektiv wurde die Datenbank „Elektronische Patientenakte“ der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik Ulm unter Zuhilfenahme des International Classification of Deaseases 10 Codes C30.0 nach Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges durchsucht. Die Tumoren wurden nach dem TNM System der Union International Contre le Cancer klassifiziert. Die Pathologen der Uniklinik Ulm führten eine Testung des entnommenen Materials auf Humane Papillom Viren mithilfe einer Polymerase Chain Reaction durch.

Insgesamt umfasst die Klientel 21 Patienten und zeigt ein nahezu ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Die Spitzeninzidenz liegt in unserer Studie zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr. Zehn Patienten der vorliegenden Studie sind Nichtraucher, weitere neun Patienten sind zum Zeitpunkt der Studie Raucher. Die Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der ersten Operation war bei 19 Patienten pT1 (90,5%) und einmal pT2. In einem weiteren Fall lag ein Carcinoma in situ vor. Alle Befunde gingen ohne Lymphknotenmetastasen einher. In zwei Fällen fiel die durchgeführte Polymerase Chain Reaction positiv für Humane Papillom Viren aus. Die Patienten, die diese für Humane Papillom Viren Typ 16 positiven Tumoren zeigten, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 72 und 78 Jahre alt. Das Virus konnte einmal im Tumor eines Mannes und im anderen Fall im Tumor einer Frau nachgewiesen werden. Der Patient war

Nichtraucher wohingegen die Patientin Nikotin konsumierte. Als kurativer Therapieversuch wurde bei allen Patienten die chirurgische Entfernung des Primärtumors durchgeführt und die entstandenen Defekte in 57,1% der Fälle mit einem Ohrmuschel composite graft gedeckt.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, bei denen Männer zwei- bis viermal häufiger an Plattenepithelkarzinom des Naseneinganges erkranken als Frauen, liegt unser Geschlechterverhältnis bei nahezu 1:1. Das durchschnittliche Auftreten zwischen dem 30. und 90. Lebensjahr sowie das Auftreten bei nahezu ausschließlich Menschen mit einer weißen Hautfarbe können wir bestätigen. Weiterhin konnten die in der Literatur beschriebenen Ursprungsorte des Tumors, wie das Septum nasi, die Nasenflügel, das Nasendach und der Nasenboden auch in unserer Studie als Ursprungsorte der Tumoren identifiziert werden. Außerdem fiel bei der Untersuchung der Differenzierungsgrade die vorbeschriebene Häufung der guten bis mäßigen Differenzierung auf. In der Literatur zeichnet sich bei dem Vorliegen von frühen Tumorstadien ein Trend zur Radiatio ab, da hierbei bessere ästhetische Resultate erwartet werden. Von Bedeutung für uns ist jedoch, dass durch die chirurgische Entfernung eine R0 Situation erzielt werden kann. Eventuell entstandene ästhetische Defekte lassen sich mithilfe von composite grafts und Lappenplastiken suffizient rekonstruieren. Eine postoperative lokale Bestrahlung erachten wir vor allem nach einer R1 Resektion als sinnvoll. Das seltene Auftreten von Lymphknotenmetastasen, welches auch in der Literatur beschrieben wird, deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Deswegen und auch aufgrund des möglichen Auftretens von Nebenwirkungen erachten wir, wie viele Autoren, eine elektive Neck dissection als nicht sinnvoll. Wie viele vorangegangene Studien empfehlen wir, ein adäquates Staging der Halslymphknoten bei Diagnose sowie eine fortlaufende Kontrolle dieser während der Zeit des follow-ups. Zu dem Zeitpunkt der Publikation können wir über 90% der Patienten als tumorfrei einstufen. Dies bestätigt uns in der Annahme, dass die primäre Tumorexzision sowie eine radikale Nachresektion bei dem Vorliegen einer R1 Situation in Kombination mit einer adjuvanten Bestrahlung gute Ergebnisse erzielen kann. Wie in der zitierten Literatur beschrieben, trat in unserer Studie das Rezidiv in der Frühphase des follow ups auf.

6 Literaturverzeichnis

1. Agger A, von Buchwald C, Madsen A R, Yde J, Lesnikova I, Christensen C B, Foghsgaard S, Christensen T B, Hansen H S, Larsen S, Bentzen J, Andersen E, Andersen L, Grau C: Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule 1993-2002: a nationwide retrospective study from DAHANCA. Head Neck, 31: 1593-1599(2009)

2. Chung C H, Gillison M L: Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. Clin.Cancer Res., 15: 6758-6762(2009)

3. Dowley A, Hoskison E, Allibone R, Jones N S: Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule: a 20-year case series and literature review. J.Laryngol.Otol., 122: 1019-1023(2008)

4. Fakhry C, Westra W H, Li S, Cmelak A, Ridge J A, Pinto H, Forastiere A, Gillison M L: Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J.Natl.Cancer Inst., 100: 261-269(2008)

5. Fornelli R A, Fedok F G, Wilson E P, Rodman S M: Squamous cell carcinoma of the anterior nasal cavity: a dual institution review. Otolaryngol.Head.Neck.Surg., 123: 207-210(2000)

6. Gillison M L, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R: Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J.Natl.Cancer Inst., 100: 407-420(2008)

7. Gillison M L, Koch W M, Capone R B, Spafford M, Westra W H, Wu L, Zahurak M L, Daniel R W, Viglione M, Symer D E, Shah K V, Sidransky D: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J.Natl.Cancer Inst., 92: 709-720(2000)

8. Haug M D, Rieger U M, Witt P, Gubisch W: Managing the ear as a donor site for composite graft in nasal reconstruction: update on technical refinements and donor site morbidity in 110 cases. Ann.Plast.Surg., 63: 171-175(2009)

9. Horsmans J D, Godballe C, Jorgensen K E, Bastholt L, Lontoft E: Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Rhinology, 37: 117-121(1999)

10. Immerman S, White W M, Constantinides M: Cartilage grafting in nasal reconstruction. Facial Plast.Surg.Clin.North.Am., 19: 175-182(2011)

11. Jeannon J P, Riddle P J, Irish J, O'sullivan B, Brown D H, Gullane P: Prognostic indicators in carcinoma of the nasal vestibule. Clin.Otolaryngol., 32: 19-23(2007)

12. Klozar J, Tachezy R, Rotnaglova E, Koslabova E, Salakova M, Hamsikova E: Human papillomavirus in head and neck tumors: epidemiological, molecular and clinical aspects. Wien.Med.Wochenschr., 160: 305-309(2010)

13. Kummer E, Rasch C R, Keus R B, Tan I B, Balm A J: T stage as prognostic factor in irradiated localized squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Head Neck, 24: 268-273(2002)

14. McCollough W M, Mendenhall N P, Parsons J T, Mendenhall W M, Stringer S P, Cassisi N J, Million R R: Radiotherapy alone for squamous cell carcinoma of the nasal vestibule: management of the primary site and regional lymphatics. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys., 26: 73-79(1993)

15. Mendenhall W M, Stringer S P, Cassisi N J, Mendenhall N P: Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Head Neck, 21: 385-393(1999)

16. Michelotti B, Mackay D: Nasal reconstruction. Clin.Anat., 25: 86-98(2012)

17. Patel P, Tiwari R, Karim A B, Nauta J J, Snow G B: Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. J.Laryngol.Otol., 106: 332-336(1992)

18. Raghavan U, Jones N S: Use of the auricular composite graft in nasal reconstruction. J.Laryngol.Otol., 115: 885-893(2001)

19. Samaha M, Yoskovitch A, Hier M P, Black M J: Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. J.Otolaryngol., 29: 98-101(2000)

20. Scheithauer M O, Rotter N, Lindemann J, Schulz M, Rettinger G, Veit J A: The auricle's cavum conchae composite graft in nasal reconstruction. Am.J.Rhinol.Allergy, 27: e53-e57(2013)

21. Talmi Y P, Ferlito A, Takes R P, Strojan P, Langendijk J A, Shaha A R, Rinaldo A: Lymph node metastasis in nasal vestibule cancer: a review. Head Neck, 33: 1783-1788(2011)

22. Talmi Y P, Wolf M, Horowitz Z, Bedrin L, Kronenberg J, Pfeffer M R: Smoking-induced squamous-cell cancer of the nose. Arch.Environ.Health, 57: 422-424(2002)

23. Taxy J B: Squamous carcinoma of the nasal vestibule: an analysis of five cases and literature review. Am.J.Clin.Pathol., 107: 698-703(1997)

24. van Houten V M, Snijders P J, van den Brekel M W, Kummer J A, Meijer C J, van Leeuwen B, Denkers F, Smeele L E, Snow G B, Brakenhoff R H: Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. Int.J.Cancer, 93: 232-235(2001)

25. Wallace A, Morris C G, Kirwan J, Amdur R J, Werning J W, Mendenhall W M: Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Am.J.Clin.Oncol., 30: 612-616(2007)

26. Wong C S, Cummings B J: The place of radiation therapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. A review. Acta Oncol., 27: 203-208(1988)

27. Krentz A, Statistisches Landesamt Baden-Württemberg: www.statistik.baden-wuerttemberg.de/veroeffentl/Monatshefte/essay.asp?xYear=2010&xMonth=08&eNr=06 (23.02.2013)

Anhang

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: (a) Nasenbasis; (b) Laterale Wand der Nase 2
Abbildung 2: (a) Entnahmestelle eines mittelgroßen composite grafts aus dem Cavum conchae; (b) Entnommener composite graft [20] 23
Abbildung 3: (a) Übergreifender Defekt der linken Nasenspitze sowie des Nasenabgangs und (b) Nasenrekonstruktion mithilfe eines Stirnlappens bei einem Patienten unseres Studienkollektivs 25
Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung unseres Studienkollektivs bei Erstdiagnose des Plattenepithelkarzinoms des Naseneingangs (n=21) 29
Abbildung 5: Lokalisation und Verteilungsmuster der Plattenepithelkarzinome des Naseneingangs unseres Studienkollektivs projiziert auf das rechte Vestibulum nasi (n=21) 31
Abbildung 6: Histopathologische Differenzierungsgrade der Tumorstadien unseres Studienkollektivs bei Erstdiagnose des Plattenepithelkarzinoms des Naseneingangs (n=19) 32
Abbildung 7: Operatives Management: Prozentuelle Verteilung der an unserem Studienkollektiv angewendeten Operationstechniken bei Plattenepithelkarzinomen des Naseneingangs 33
Abbildung 8: Art und Häufigkeit der Rekonstruktionstechnik unter Bezugnahme auf die vorrangegangene Operationstechnik bei Plattenepithelkarzinomen des Naseneingangs in unserem Studienkollektiv (n=21) 35
Abbildung 9: In die Nasenklappenregion eingenähter Ohrmuschel composite graft bei einem Patienten unseres Studienkollektivs 36
Abbildung 10: Zustand nach Ablatio nasi und Implantation einer Titanplatte zur späteren Fixierung der Nasenepithese bei einem Patienten unseres Studienkollektivs 36
Abbildung 11: Epithesenversorgung nach Ablatio nasi bei einem Patienten unseres Studienkollektivs 37
Abbildung 12: Sattelnase aufgrund der nicht gewünschten Rekonstruktion bei einem Patienten unseres Studienkollektivs 37

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Nebenwirkungen der postoperativen Radiatio nach Häufigkeit des Auftretens in unserem Studienkollektiv 39

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich mich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. G. Rettinger für die interessante Aufgabenstellung und Herrn Prof. Dr. M. Scheithauer für die hervorragende Betreuung und die stete Motivation.

Mein Dank richtet sich auch an Frau M. Reith die mir alle Artikel, die ich für meine Doktorarbeit benötigt habe, schnellstmöglich bereitgestellt hat.

Weiterhin danke ich Frau G. Vazquez für ihre außerordentliche Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft.

Meiner Familie und meinem Freund Dr. med. Artur Greinert danke ich für Verständnis, Motivation und Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Anne-Kathrin Boeck
Anschrift:	Bindstr. 51
	88239 Wangen im Allgäu
Geburtsdatum:	07.04.1987
Geburtsort:	Hannover
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

Schulische Ausbildung:

1993 - 1997	Eduard-Orth-Grundschule (Germersheim)
1997 - 2006	Edith-Stein-Gymnasium (Speyer)

Akademische Ausbildung:

2006 - 2007	Vorbereitungsjahr an der Universität Szeged (Ungarn)
2007 - 2009	Studium der Humanmedizin an der Universität Szeged (Ungarn)
2009 - 2012	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm (Deutschland)
2012 - 2013	Praktisches Jahr an der Stauferklinik in Mutlangen
November 2013	Staatsexamen (Ärztliche Prüfung)

Beruflicher Werdegang:

Mai 2014 - heute	Assistenzärztin der Kinderklinik Ravensburg