

**Aus der Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie und radiologische Onkologie**

Direktor: Prof. Dr. med. G. Schmitt

Ästhesioneuroblastome

**Eine Analyse von 26 Fällen -
Therapiemodalitäten und Langzeitergebnisse**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich - Heine - Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Martin Wittkamp

2001

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**Gez. Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Dekan**

Referent: Univ.-Prof. Dr. Schmitt

Korreferent: Priv.- Doz. Dr. Gattermann

I. Ziel der Arbeit.....	5
II. Einleitung	5
II.1. Historischer Überblick.....	5
II.2. Epidemiologie.....	7
II.3. Pathologie	7
II.3.1. Pathoätiologie und Histogenese.....	7
II.3.2 Morphologie.....	9
II.3.2.1 <i>Lichtmikroskopie</i>	9
II.3.2.2. <i>Elektronenmikroskopie</i>	11
II.3.3. Immunhistochemie	11
II.3.4. Histogenese und Zytogenetik.....	12
II.4. Klassifikation	14
II.4.1 Klinische Klassifikationssysteme	14
II.4.2. Histomorphologische Klassifikation	16
II.5. Klinische Symptomatik	16
II.6. Klinische Diagnostik	17
II.7. Therapiemöglichkeiten	18
III. Material und Methoden.....	19
IV. Ergebnisse	24
V. Diskussion	30
V.1. Therapiemodalitäten und bisher veröffentlichte Fälle.....	30
V.1.1. <i>Chirurgische Therapie</i>	30
<i>Tabelle 8: Rate an Lokalrezidiven nach ausschließlicher Operation</i>	31
Autor	31

V.1.2 Radiotherapie.....	33
V.1.3. Chemotherapie.....	41
V.1.4. Prophylaktische Behandlung regionärer Lymphknoten	44
V.1.5. Prognosefaktoren.....	45
VI. Zusammenfassung.....	48

Ästhesioneuroblastome

Eine Analyse von 26 Fällen - Therapiemodalitäten und Langzeitergebnisse

I. Ziel der Arbeit

Anhand der in der Klinik für Strahlentherapie und radiologischen Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Zeitraum von 1986 bis 1997 behandelten Patienten mit histologisch gesicherten Ästhesioneuroblastomen soll eine Analyse der Therapiemodalitäten und eine Auswertung der Langzeitergebnisse erfolgen.

II. Einleitung

II.1. Historischer Überblick

Ästhesioneuroblastome sind seltene Tumoren des olfaktorischen Neuroepithels. Sie wurden erstmals 1924 durch Berger und Luc¹ beschrieben. Zunächst als „Ästhesioneuroepitheliome“ bezeichnet, folgten Beschreibungen als Ästhesioneurozytom² und Ästhesioneuroblastom³. Weitere Synonyme waren olfaktorisches intranasales Neuroblastom⁴, Ästhesioneuroepitheliom, olfaktorisches Ästhesioneurom⁵, Tumor der Riechplakoden⁶ und neuroolfaktorischer Tumor⁷. Sie belegen die schon seinerzeit bestehende diagnostische Unsicherheit, die sich aus der ungewöhnlichen histologischen Polymorphie dieser Tumoren ergab.

Ästhesioneuroblastome sind in der Regio olfactoria lokalisiert, welche die obere Nasenmuschel, die kranial anschließende laterale Wandpartie und den gegenüberliegenden Septumabschnitt umfaßt.

Das Riechepithel unterscheidet sich vom umliegenden respiratorischen Epithel durch seinen Aufbau aus drei verschiedenen Zelltypen.

Sinnesorgan sind die olfaktorischen Sinneszellen, das heißt bipolare Zellen, deren Zellkörper in der Mitte oder zur Basis der Epithels gelegen sind und deren dendritische Fortsätze im Niveau der Epitheloberfläche zu kolbenförmigen, mit Sinnshaaren besetzten Verdickungen auslaufen. Der basale Fortsatz stellt sich als Axon dar, welches das Riechepithel zur Basalmembran durchläuft und dort von Schwann'schen Zellen gruppenweise umschichtet wird. Die dünnen, marklosen Axonbündel werden hierbei nicht durch Schwann'sche Zellfortsätze voneinander getrennt. Die als Fila olfactoria bezeichneten Bündel durchsetzen die Lamina cribrosa des Os ethmoidale und gelangen zum Bulbus olfactorius. In ihrer Gesamtheit bilden sie den Nervus olfactorius.

Experimentell nachgewiesen ist bei verschiedenen Spezies und auch bei Primaten eine zyklische Regenerationsfähigkeit der Rezeptorzellen mit einer Lebensdauer von 30 bis 40 Tagen⁸. Dies stellt eine Besonderheit des Nervus olfactorius dar. Eine morphologische Differenzierung der Sinneszellen in einzelne Geruchsqualitäten ist umstritten.

Neben den Sinneszellen unterscheidet man als weitere Bestandteile des Riechepithels die Stütz- und Basalzellen. Dabei erfüllen die Stützzellen mit ihren weit epithelwärts gelegenen Zellkernen offenbar eine mechanische Aufgabe. Durch basalwärts gelegene lipofuszinähnliche Organellen entsteht die gelbbraune Farbe der Riechschleimhaut.

In Nachbarschaft der Basalmembran finden sich die Basalzellen. Unterschieden werden zwei morphologische Varianten. Zunächst lassen sich polygonale Zellen mit heterochromatinreichen Kernen identifizieren, die offenbar ebenfalls Stützfunktion haben. Daneben existieren rundlich begrenzte Zellen mit euchromatischen Kernen, die in ihrem Aussehen stark an Neuroblasten erinnern. Diese Zellen wurden von Anders als „Blastenzellen“ bezeichnet⁹ und entsprechen offensichtlich den Stammzellen der potenziellen Sinneszellen. Diese Zellen werden heute als Ursprungsort der Ästhesioneuroblastome angesehen.

II.2. Epidemiologie

Ästhesioneuroblastome sind relativ seltene Tumoren. Im Rahmen des „Los Angeles County Surveillance Program“ wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren ein bis zwei Neuerkrankungen pro Jahr beobachtet, bezogen auf eine Gesamtpopulation von 7000000¹⁰. Der Tumor macht etwa 3% aller Neoplasien der Nasenhöhle aus¹¹. Das entspricht einem Anteil von 0,2% aller Karzinome¹².

Die Erkrankung betrifft alle Altersgruppen. Die Angaben reichen von 9 Monaten¹³ bis zu 84 Jahren¹⁴.

Die Geschlechtsverteilung ist annähernd ausgewogen. Während Bailey (1975) noch ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts mit 74 Patienten gegenüber 45 Patientinnen und Elkon (1979) ein umgekehrtes Verhältnis von 52 Männern zu 97 Frauen angaben, wird in einer Übersichtsarbeit von Broich (1997) ein Geschlechtsverhältnis von 53,36% männlichen zu 46,64% weiblichen Patienten bei insgesamt 551 analysierten Fällen berichtet.

II.3. Pathologie

II.3.1. Pathoätiologie und Histogenese

Über die histogenetische Zuordnung des Ästhesioneuroblastoms existieren verschiedene Theorien. Als Ursprungsorte werden das embryonale Vomeronasalorgan, die ektodermale olfaktorische Plakode oder eine endodermale olfaktorische Gewebebildung, das Ganglion Loci, angeführt¹⁵.

Andere Autoren vermuteten eine Herleitung vom nasalen respiratorischen Epithel oder eine Verwandtschaft mit neuroendokrinen Zellen¹⁶, wobei sich diese Beobachtung auf den elektronenmikroskopischen Nachweis von neurosekretorischen Granula im Zytoplasma der

Tumorzellen stützt. Micheau postulierte 1975 aufgrund des histochemischen Nachweises von Dopamin- β -Carboxylase und Katecholaminen den Bezug des Tumors zum sympathischen Nervensystem¹⁷. Die vermutete diagnostische Relevanz durch Einführung einer Urinanalyse auf Vanillinmandelsäure ließ sich in nachfolgenden Untersuchungen jedoch nicht erhärten.

Eine Beziehung zu Zellreihen des „Amin-precursor-uptake and decarboxylation-system“ (APUD-System) wurde ebenfalls vermutet, da ultrastrukturelle Gemeinsamkeiten bestehen¹⁸. Dagegen spricht jedoch das Fehlen von Enzymen des Amindecarboxylierungsstoffwechsels in den weitaus meisten Fällen.

Es wurden trotzdem mehrfach auffällige Befunde erhoben. So beschrieb Castaneda (1991) die Sekretion von Vanillin- und Homovanillinmandelsäure (VMA und HVA) bei einem 16jährigen Patienten mit äußerst aggressiv wachsendem Tumor¹⁹. Weiterhin wurde Tyrosinhydroxylase in Tumorgewebe eines ebenfalls 16jährigen Patienten²⁰ nachgewiesen. Damit ergab sich ein Hinweis auf Zellelemente sympathischer neuronaler Genese in den kranialen Anteilen der Nasenhöhle²¹

Allgemein wird heute jedoch der Ursprung des Ästhesioneuroblastoms in den Stammzellen des olfaktorischen Epithels gesehen^{22 23 24}.

Ästhesioneuroblastome sind nicht auf den Menschen beschränkt. Experimentelle Tumoren wurden bei Mardern und Nerzen erzeugt²⁵. Häufig sind auch Publikationen über Rattenmodelle²⁶. Daneben wurde der Tumor bei Hunden, Pferden, Katzen und Primaten beschrieben^{27 28 29 30 31}. Weiterhin sind Ästhesioneuroblastome bei Fischen und Reptilien bekannt.

Bis heute sind keine eindeutigen Risikoparameter nachgewiesen. Es existiert offensichtlich auch keine Geschlechtspräferenz und keine Präferenz unterschiedlicher Rassen. Ästhesioneuroblastome sind in allen geografischen Regionen, so zum Beispiel in Europa und Nordamerika, aber auch von chinesischen^{32 33}, afrikanischen³⁴, israelischen³⁵, japanischen^{36 37}, thailändischen³⁸ und russischen^{39 40 41 42 43 44} Autoren beschrieben worden.

Es sind keine eindeutigen Bezüge zu andere Tumoren oder Erkrankungen zu erkennen. 1991 wurde von Klein ein Ästhesioneuroblastom beschrieben, das mit langer Latenz nach erfolgreicher Behandlung eines Retinoblastoms auftrat⁴⁵. Frierson et al. und Russel und

Mitarbeiter berichteten 1989 über zwei ähnliche Fälle^{46 47}. Auf die diagnostische Unsicherheit bei der Klassifizierung der beschriebenen Tumoren als Ästhesioneuroblastome oder Verwandte der Rundzelltumoren wie PNET oder Ewing-Sarkom wird hingewiesen, ebenso auf die erhöhte Rate an Sekundärtumoren und radiogen induzierte Tumoren bei Retinoblastomen.

Obwohl beim Menschen keine auslösenden Noxen für die Entstehung eines Ästhesioneuroblastoms bekannt sind und bisher auch kein Zusammenhang mit chemischen oder biologischen Karzinogenen beschrieben ist, gelang die experimentelle Induktion im Tiermodell. So berichteten Pelfrene und Garcia 1976 über das Auftreten von Ästhesioneuroblastomen in weiblichen MRC-Wistar-Ratten nach oraler Gabe von 1-Nitrosopiperazin. Daneben sind die Injektion von 1,2-Diäthylhydrazin⁴⁸, Inhalation von Dimethylnitrosamin und N-Methyl-N-Vinyl-Nitrosamin⁴⁹, intravenöse Applikation von N-Nitrosomorpholin, N-Methyl-N-Allyl-Nitrosamin, N-Nitrosopiperazin (Thomas 1965) und Diäthylnitrosamin⁵⁰ sowie die orale Applikation von 1-Nitrosopiperazin und Nitrosothiomorpholin⁵¹, 2,6-Dimethylnitrosomorpholin und N-Nitrosopiperidin⁵² als auslösende Noxen bekannt.

Zur viralen Tumorinduktion liegen verschiedene experimentelle Arbeiten vor. Schrenzel und Mitarbeiter (1990) wiesen Retrovirus C Partikel in drei Fällen von spontan aufgetretenen Ästhesioneuroblastomen bei Katzen⁵³ nach. Es gelang die Zuordnung zum feline Leukämievirus, obwohl die Tiere keine Leukämien entwickelten. Weiterhin wurde die Induktion von Ästhesioneuroblastomen bei Mäusen in Zusammenhang mit Gen-Sequenzen des humanen Adenovirus 12E1A und 12E1B gesetzt⁵⁴.

II.3.2 Morphologie

II.3.2.1 Lichtmikroskopie

Lichtmikroskopisch ist das Ästhesioneuroblastom, ebenso wie die verwandten Tumoren der Gruppe der Rundzelltumoren, durch kleine undifferenzierte Rundzellen gekennzeichnet. Diese sind dicht angeordnet und nur undeutlich voneinander abgrenzbar. Ein Stroma im

eigentlichen Sinn ist nicht sicher zu erkennen⁵⁵. Jedoch werden fibrovaskuläre bindegewebige Stränge zwischen den in Haufen angeordneten Tumorzellnestern gefunden. Häufig ist eine leukozytäre Infiltration zu beobachten. Das dem Tumorgewebe aufgelagerte respiratorische Epithel ist geschichtet, zum Teil auch erodiert und mit plattenepithelialen Metaplasien durchsetzt.

Die Tumorzellen sind irregulär geformt, polygonal und haben dunkle, vakuolisierte Kerne mit deutlich abgrenzbaren Nukleoli. Es finden sich auch spindelartige Zellen sowie hellzellige und dunkle, an Neuroblasten erinnernde Zellen⁵⁶. Das Zytoplasma ist überwiegend klar, eosinophil und vakuolisiert, zum Teil mit dystrophen Kalzifizierungen und Nekrosen. Im Stroma sind hyaline Strukturen neben unterschiedlich dicht angeordneten Blutgefäßen sichtbar. Hirose und Mitarbeiter beschrieben bei 22 Tumoren ein breit gefächertes morphologisches Spektrum zwischen dem histologischen Bild eines klassischen Neuroblastoms und eines Paraganglioms, wobei häufig Mischformen vorlagen und in einem Fall auch epitheliale Elemente in den Vordergrund traten⁵⁷.

Ein entscheidendes lichtmikroskopisches Kriterium stellen die von fast allen Autoren beschriebenen Pseudorosetten dar. Hier sind zwei Grundtypen zu unterscheiden: die Homer-Wright-Rosetten, die vorwiegend auch in Neuroblastomen gefunden werden⁵⁸, und die Flexner-Rosetten, die in Retinoblastomen und Ependymomen beobachtet werden⁵⁹ ⁶⁰. Kennzeichnend für die Homer-Wright-Rosetten ist ein winziges Lumen, das von den supranukleären Anteilen der Tumorzellen gebildet wird. Demgegenüber besitzen Flexner-Rosetten ein durch eine Membranen von den Tumorzellen deutlich abgrenzbares größeres zentrales Lumen. Die Verteilung der jeweiligen Rosettenart und ihr prinzipielles Vorkommen sind aber nicht beweisend für ein Ästhesioneuroblastom. Mills und Fechner beschrieben verschiedene Fälle, in denen eine oder sogar beide Rosettenarten fehlten und schlossen daraus, daß Flexner-Rosetten bei Ästhesioneuroblastomen aufgrund ihrer Inkonstanz in den histopathologischen Befunden eine geringere Aussagefähigkeit haben als Homer-Wright-Rosetten⁶¹. Damit relativiert sich die 1960 von Obert und Mitarbeitern getroffene Aussage, wonach 6 Merkmale für die Diagnose eines Ästhesioneuroblastoms beweisend seien⁶²:

1. das Vorliegen von Rosetten oder Pseudorosetten (i. e. Flexner- oder Homer-Wright-Rosetten)
2. lobuläre Segmentierungen durch fibrovaskuläre Septen
3. ovale oder runde Zellkernformen
4. klar erkennbares nukleäres Chromatin

5. klares, spärliches Zytoplasma
6. interzelluläre plexiforme Fasern

Viele dieser Elemente sind heute umstritten. In fast allen Berichten lassen sich Abweichungen von diesem histopathologischen Grundtyp erkennen. So fanden Hirose und Mitarbeiter⁵⁷ keine fibrilläre Matrix. Chaudry und Mitarbeiter⁵⁶ beschrieben eine palisadenartige Anordnung anstatt einer lobulären Ausrichtung der Tumorzellen. Diese Aussagen verdeutlichen die Notwendigkeit einer weiteren Charakterisierung des Ästhesioneuroblastoms mit ultrastrukturellen, immunhistochemischen und molekulargenetischen Techniken.

II.3.2.2. Elektronenmikroskopie

Elektronenmikroskopisch imponieren zunächst die dichten, membranbegrenzten neurosekretorischen Granula. Diese wichtigste ultrastrukturelle Komponente wurde 1970 von McGavran⁶³ beschrieben. Daneben fallen Mikrotubuli, Mikrofilamente und zahlreiche intrazytoplasmatische Granula auf, die degenerierten neurosekretorischen Vakuolen entsprechen und damit die Verwandtschaft dieser Tumoren mit der neurosekretorischen Zellreihe belegen. Die Vielzahl dieser Zellorganellen im elektronenmikroskopischen Bild ist für einige Autoren diagnostisch wegweisend⁶⁴. Daneben werden auch den Schwann'schen Zellen ähnelnde Strukturen beschrieben⁶⁵. Die ultrastrukturelle Analyse als diagnostisches Zusatzverfahren ist weitgehend anerkannt und sollte nach Auffassung verschiedener Autoren zur sicheren Beurteilung generell durchgeführt werden⁶⁶. Ergänzend sei darauf hingewiesen, daß in einigen Fällen auch dendritische Zellfortsätze mit Mikrofilamenten und Mikrotubuli vorhanden sind. Auch Axone wurden nachgewiesen⁶⁷.

II.3.3. Immunhistochemie

Immunhistochemische Untersuchungen sind von großer Bedeutung für die sichere Diagnose der Ästhesioneuroblastome. Der Nachweis der neuronspezifischen Enolase (NSE) wird neben neurosekretorischen Granula als ein Hauptmerkmal für die Diagnosestellung angesehen⁶⁸. Dies begründet die Abstammung des Tumors von Zellen der Neuralleiste. Der Nachweis von

NSE wird ergänzt durch das S-100 Protein als Marker für Elemente der Schwann'schen Zellen⁶⁹. Daneben finden sich verschiedentlich saures Gliaprotein (GFAP)⁷⁰, Vimentin und Serotonin sowie Antineurofilament-Antikörper⁷¹. Die Reaktion auf Keratin und Desmin wird kontrovers beurteilt. Du und Mitarbeiter wiesen diese Proteine nie nach⁷², während Haudenschild und Burkhardt sie in Einzelfällen fanden (persönliche Mitteilung). Andere Autoren bestätigen diese Sonderfälle⁷³. Ebenso sind positive Reaktionen mit Antineurofilament Antikörpern, Dopamin -beta-Hydroxylase, Norepinephrin und Vasopressin beschrieben worden⁷⁴. Auch positive Somatostatinrezeptoren sind bekannt^{75 76}.

Die Häufigkeitsverteilung für die einzelnen immunhistochemischen Marker weist eine Positivität für die neuronspezifische Enolase von etwa 85 % auf, wohingegen der Nachweis von S-100 Antigen nur in 60-70% der Fälle gelingt.

Vereinzelt wurden auch Glykoproteine wie Synaptophysin und Chromogranin A sowie Mikrotubuli assoziiertes Protein (MAP) als neurogene Marker von Ästhesioneuroblastomen beschrieben^{77 78}.

II.3.4. Histogenese und Zytogenetik

Der histogenetische Ursprung der Ästhesioneuroblastome von der Neuralleiste beziehungsweise von den neuroektodermalen Stammzellen des olfaktorischen Epithels gilt heute als gesichert. Daher ergeben sich auch zytogenetisch enge Beziehungen zu den sogenannten Rundzelltumoren, insbesondere zur Familie der malignen peripheren neuroektodermalen Tumoren (MPNET) und dem Ewing-Sarkom.

In einer Vielzahl der Fälle findet sich ebenso wie bei Zellen des Ewing-Sarkoms oder der MPNET-Familie eine reziproke Translokation $t(11;21)(q24;q12)$ ^{79 80}.

Daneben wurden auch Genomanomalien wie die Trisomie 8 oder die Oktasomie 5 beschrieben⁸¹. Zusätzlich treten Pseudotetraploidien und Metaphaseabnormalitäten auf.

In vielen Fällen sind Protoonkogene und Onkogene der myc-Gruppe, wie c-myc oder N-myc vorhanden, weiterhin das Onkogen *dbl*⁸² und die Oberflächenglykoproteine p30/32 MIC 2⁸³.

Auch diese Befunde deuten auf die Verwandtschaft mit den Tumoren der MPNET-Familie hin.

Dagegen berichteten Nelson, Perlman und Askin 1995, daß von 18 untersuchten Ästhesioneuroblastomen keines eine Positivität für MIC-2 zeigte, was nach Meinung der Autoren eine Verwandtschaft mit den peripheren neuroektodermalen Tumoren ausschließt⁸⁴. Zuvor hatten jedoch Fellingner und Mitarbeiter 1995 in einem Fall eine positive Antikörperreaktion mit MIC-2 nachgewiesen⁸⁵.

Neuere Arbeiten ziehen daher differenziertere Analysemethoden zum Vergleich der Tumorentitäten hinzu. Dabei wurde die EWS/FLI 1 Fusion als Nachweis der bereits beschriebenen reziproken Translokation t(11;22)(q24,p12) an Formalin-fixierten Proben über in-situ Fluoreszenz-Hybridisierung gemessen. Diese Translokation wurde zwar ursprünglich auch bei Ästhesioneuroblastomen beschrieben, gilt aber auch als klassisches Merkmal der Rundzelltumoren beziehungsweise der Ewing-Sarkom-Familie. Erstaunlicherweise zeigte keiner von 13 Tumoren, die eindeutig als Ästhesioneuroblastome klassifiziert worden waren, eine Positivität für die EWS/FLI 1 Fusion. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß keine Beziehung zur Ewing-Sarkom-Familie bestehe⁸⁶. Ergänzt wird diese Auffassung durch eine Arbeit mit umfassender Analyse zusätzlicher Parameter wie der Trisomie 8, der EWS/ERG- und der EWS/FEV- Fusion. Auch hierbei wurde bei keinem von fünf untersuchten Fällen eine Positivität gefunden⁸⁷.

Es liegen nur wenige Untersuchungen zum Verteilungsmuster von p53 Genveränderungen in Ästhesioneuroblastomen vor. Papadaki und Mitarbeiter⁸⁸ fanden eine schwache bis mittelgradig ausgeprägte Verteilung von p53-Wildtyp in 9 von 14 Fällen. Es wurden keine p53 Mutationen nachgewiesen. Dafür trat in einigen Fällen eine Hyperexpression von p53 auf. Dies wurde als Reaktion auf die Wachstumsdysregulation gewertet. Gestützt wurde diese These durch die Beobachtung einer Wildtyp-Hyperexpression in Rezidivtumoren⁸⁸.

II.4. Klassifikation

II.4.1 Klinische Klassifikationssysteme

Aufgrund des lokal destruierenden Wachstums der Ästhesioneuroblastome im Bereich der Lamina cribrosa, der Nasennebenhöhlen und der vorderen Schädelgrube wurden verschiedene anatomisch begründete Klassifikationssysteme formuliert.

Als erste definierten Kadish und Mitarbeiter 1976 eine klinische Einteilung, welche bisher die weiteste Verbreitung fand⁸⁹ (Tabelle 1).

Stadium	Klinische Ausbreitung
A	Tumor beschränkt auf Nasenhöhle
B	Ausdehnung in Nasenhaupt- und Nebenhöhlen
C	Ausdehnung über Nasenhaupt- und Nebenhöhlen hinaus

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Ästhesioneuroblastome nach Kadish et al. (1976)

Diese klinische Einteilung wurde 17 Jahre später durch Morita und Mitarbeiter verfeinert, indem das Stadium C in zwei Untergruppen aufgeteilt wurde⁹⁰ (Tabelle 2):

Stadium	Klinische Ausbreitung
A	Tumor beschränkt auf Nasenhöhle
B	Ausdehnung in Nasenhaupt- und Nebenhöhlen
C	Ausdehnung über Nasenhaupt- und Nebenhöhlen hinaus
D	Nachweis von Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Ästhesioneuroblastome nach Morita et al. (1993)

Zur weiterführenden Systematik schlugen Biller und Mitarbeiter 1990 ein System in Anlehnung an die TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) vor⁹¹. Diese Klassifikation stellt die Bewertung der Operabilität durch detailliertere Beschreibung der lokalen Tumorausdehnung in den Vordergrund (Tabelle 3) :

Stadium	Tumorausdehnung
T1	Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen ohne Os sphenoidale
T2	Ausdehnung in periorbitales Gewebe und Schädelhöhle
T3	Ausdehnung nach intrazerebral (operabel)
T4	Ausdehnung nach intrazerebral (inoperabel)
N	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Ästhesioneuroblastome nach Biller et al. (1990)

Dulgherov und Calcaterra modifizierten diese Einteilung 1992, indem sie den Aspekt der Operabilität in den Hintergrund stellten und statt dessen eine an die diagnostische Bildgebung angelehnte Beschreibung der Tumorausdehnung einführten⁹² (Tabelle 4):

Stadium	Tumorausdehnung
T1	Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen ohne Os sphenoidale
T2	Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen mit Befall des Os sphenoidale
T3	Ausdehnung nach intrakranial und intraorbital
T4	Ausdehnung nach intrazerebral
N	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen

Tabelle 4: Stadieneinteilung der Ästhesioneuroblastome nach Dulgherov et al. (1992)

Obwohl immer wieder versucht wurde, aus der klinischen Ausbreitung Prognoseparameter abzuleiten, wurde die Klassifikation nach Kadish bisher von den meisten Autoren bevorzugt.

II.4.2. Histomorphologische Klassifikation

Zur Bewertung der Prognose versuchte Hyams 1982, eine histomorphologisch begründete Klassifikation einzuführen, die sich an lichtmikroskopischen Kriterien orientierte⁹³ (Tabelle 5):

Stadium	Lobuläre Zytoarchitektur	Mitose-index	Kernpolimorphismus	Fibrilläre Matrix	Rosetten	Nekrosen
I	Erhalten	0	Keiner	Ausgeprägt	Homer-Wright	Keine
II	Erhalten	Niedrig	Niedrig	Vorhanden	Homer-Wright	Keine
III	Erhalten/ Verloren	Mäßig	Mäßig	Selten	Flexner	Selten
IV	Erhalten/ Verloren	Hoch	Hoch	Keine	Keine	Häufig

Tabelle 5: Histomorphologische Stadienenteilung der Ästhesioneuroblastome nach Hyams et al. (1982)

II.5. Klinische Symptomatik

Aus der topografischen Lage der Tumoren in der kranialen Nasenhaupthöhle sind die klinischen Symptome abzuleiten. Zunächst treten Epistaxis, unilateral behinderte Nasenatmung, Hyp- oder Anosmie, Rhinorrhoe, Cephalgien und Gesichtsschwellungen auf. Diese unspezifischen Beschwerden können zunächst zur Fehldiagnose einer Sinusitis führen,

zumal bei zunehmender Tumorausdehnung tatsächlich eine Verlegung der Ostien der Nasennebenhöhlen resultieren kann.

Als Spätsymptome bei intraorbitaler und intrakranialer Ausdehnung wurden Diplopie, Visuseinschränkung, Exophthalmus, Epifora, Stauungspapillen, Hirndrucksymptomatik, und in Abhängigkeit von der Hirngewebsinfiltration fokale neurologische Ausfälle und Störungen im hypothalamisch-hypophysären Regelkreis beschrieben.

Auch können regionäre Lymphknotenmetastasen bei asymptomatischem Primärtumor zur Diagnose führen⁹⁴. Die gleichen Autoren vertreten die Auffassung, daß frühzeitig in das Gehirn infiltrierende Tumoren seltener Fernmetastasen ausbilden.

Die Inzidenz von lokoregionären Metastasen und von Fernmetastasen variiert erheblich, da die beschriebenen Fallzahlen in den Einzelpublikationen gering sind. In einer Übersichtsarbeit wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von zervikalen Lymphknotenmetastasen im Krankheitsverlauf mit bis zu 25% angegeben⁹⁵. Das Risiko einer Fernmetastasierung betrage 13-20%. Als Zielorgane werden Skelett, Leber, Lunge, Meningen, mediastinale und abdominale Lymphknoten sowie in seltenen Fällen spinale und chorioidale Metastasen aufgeführt^{96 97 98}.

Bemerkenswert ist die hohe Rate an Lokalrezidiven, die nach Schwaab und Mitarbeitern für alle Therapiemodalitäten bis zu 44% beträgt⁹⁶.

II.6. Klinische Diagnostik

Aufgrund der Lokalisation der Ästhesioneuroblastome in der Nasenhaupthöhle werden bei dem Auftreten erster Symptome die Inspektion mit flexibler Rhinoskopie und Nasopharyngoskopie sowie Biopsien durchgeführt.

Bei positiver Histologie folgt eine Computertomographie mit intravenöser Kontrastmittelinjektion in axialer und koronarer Schnittführung und Ausspielung im Weichteil- und Knochenfenster⁹⁹. Hierdurch können dann die Weichteilinfiltration und das Ausmaß der Knochendestruktion erfasst werden. Ergänzt werden die Untersuchungen durch

eine Computertomographie der Halsweichteile zur Beurteilung des zervikalen Lymphknotenstatus. Die Sonographie der Halsweichteile gilt heute als gleichwertig.

Mit Einführung der Magnetresonanztomographie entstand ein neues Diagnoseinstrument mit hervorragender Darstellung der Weichteilstrukturen. Insbesondere ergibt sich die Möglichkeit, zwischen Tumoranteilen und inflammatorischen Begleitreaktionen zu differenzieren¹⁰⁰. Nach Injektion von Gadopentadimeglumin stellen sich die Tumoranteile in der T1-Wichtung gegenüber Hirngewebe hypodens dar. In der T2-Wichtung sind sie hyperdens, weil sich das Kontrastmittel in den gut vaskularisierten Tumoren anreichert.

Aus dieser Beobachtung wurde der Versuch einer diagnostischen Abgrenzung gegenüber epithelialen Neoplasien der Nasennebenhöhlen abgeleitet.

Zwei vergleichende Arbeiten zur Wertigkeit der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie an histologisch identifizierten Tumoren zeigten aber einen Vorteil der MR-Technik bei der Bewertung der Tumorausdehnung nach intrakranial und intrazerebral^{101 102}. Auch ließ sich dabei kein charakteristisches Signalverhalten von Ästhesioneuroblastomen belegen. Vielmehr zeigten die Tumoren eine Vielzahl von Signalmustern, die eine ätiologische Zuordnung nicht zuließen.

In Ergänzung zum klinischen Staging wird die Durchführung von Thoraxübersichtsaufnahmen in zwei Ebenen sowie einer Ganzkörperskelettszintigraphie und einer orientierenden Sonographie des Abdomens empfohlen.

II.7. Therapiemöglichkeiten

In der aktuellen Literatur wird eine stadienadaptierte Kombination von Operation, Radiotherapie und Chemotherapie empfohlen^{11 12}. Dabei werden im Stadium A und B operative Maßnahmen wie die laterale Rhinotomie oder, in neuerer Zeit bevorzugt, die kraniofaziale Resektion als kombinierter otorhinologisch-neurochirurgischer Eingriff empfohlen. Inwieweit in frühen Stadien eine aggressive Vorgehensweise durch einen kombinierten Eingriff der lateralen Rhinotomie vorzuziehen ist, bleibt Gegenstand der Diskussion. Eine adjuvante Radiotherapie wird abhängig vom angewandten

Operationsverfahren und vom Resektionszustand von den meisten Autoren eingesetzt, obwohl sie nach derzeitigem Kenntnisstand als fakultativ eingestuft wird.

In den fortgeschrittenen Stadien B und C wird heute die kraniofaziale Resektion mit nachfolgender konsolidierender Radiotherapie als Standard angesehen.

Daneben existiert eine Vielzahl von modifizierten Behandlungskonzepten wie neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie, neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, regionale Chemotherapie und Hochdosis-Chemotherapie mit Knochenmarktransplantation in der Primär- oder Rezidivsituation, deren Stellenwert aufgrund der geringen Fallzahlen fragwürdig ist.

III. Material und Methoden

In den Jahren 1979 bis 2000 wurden in der Klinik für Strahlentherapie und radiologischen Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, der Klinik für Strahlentherapie des Alfred-Krupp-Krankenhauses Essen, der Klinik für Strahlentherapie des Lukas-Krankenhauses Neuss, der Klinik für Strahlentherapie der städtischen Krankenanstalten Krefeld sowie in der Abteilung für Strahlentherapie des Kreiskrankenhauses Gummersbach und der Medizinischen Hochschule Hannover insgesamt 26 Patienten mit einem histologisch gesicherten Ästhesioneuroblastom behandelt. Dabei entfiel die überwiegende Mehrzahl mit 20 Patienten auf die Klinik für Strahlentherapie und radiologischen Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Die Patienten waren bei Diagnosestellung durchschnittlich 53,1 Jahre (24 bis 73) alt. Es fand sich eine zweigipfelige Altersverteilung mit Maxima zwischen 24 und 33 (4 Patienten) sowie zwischen 50 und 73 Jahren (19 Patienten).

Die Geschlechterverteilung war mit 13 männlichen und 13 weiblichen Patienten ausgeglichen.

Die klinische Stadieneinteilung erfolgte nach dem System von Kadish. Dies geschah einerseits aus Gründen der Praktikabilität, um eine Vergleichbarkeit mit Ergebnissen der bisher veröffentlichten Arbeiten zu ermöglichen, und andererseits wegen der weiten Verbreitung dieses Systems und seiner bisher unwiderlegten Gültigkeit im Hinblick auf den Prognosefaktor Tumorausdehnung zu Therapiebeginn. Es fanden sich 3 Patienten im Stadium Kadish A, 7 im Stadium B und 16 im Stadium C. Bezüglich der Klassifizierung ergaben sich anhand der computer- und kernspintomographischen Befunde sowie der vorhandenen Operationsberichte in keinem Fall Unsicherheiten.

In 19 Fällen wurde die Diagnose im Rahmen der Primäroperation gestellt, in 7 Fällen erfolgte eine Biopsie als alleinige chirurgische Maßnahme. In 14 Fällen wurde über eine laterale Rhinotomie, bei drei dieser Fälle explizit über einen Zugangsweg nach Caldwell-Luc operiert. Zweimal wurde aufgrund eines Tumoreinbruchs in die Orbita eine Exenteratio orbitae durchgeführt. Nur in einem Fall erfolgte ein otorhinologisch-neurochirurgisch kombinierter Eingriff im Sinne einer kraniofazialen Resektion. Bei den übrigen Patienten wurden über eine Kieferhöhlenresektion Tumoranteile entfernt.

In allen Fällen wurde die Diagnose histologisch gesichert. Bei unklaren Befunden wurden Referenzpathologen hinzugezogen. Bei der Hälfte der Fälle konnte der Differenzierungsgrad nach dem Einteilungsvorschlag von Hyams nachvollzogen werden. Dabei fand sich 8 mal ein Grad III bis IV -Tumor und 3 mal ein Grad II-Tumor. Lediglich in einen Fall wurde ein Grad I-Tumor gefunden. Bei einem Patienten war keine klare Unterscheidung zwischen einem undifferenzierten malignen Melanom und einem schlecht differenzierten Ästhesioneuroblastom möglich. Der Pathologe führte dies auf die Zugehörigkeit beider Entitäten zu den Tumoren der neuroendokrinen Zellreihe zurück. In einem anderen Fall ergab sich die Schwierigkeit, den zunächst als Ästhesioneuroblastom bezeichneten Primärtumor von einem im weiteren Verlauf multifokal aufgetretenen primitiven peripheren neuroektodermalen Tumor abzugrenzen. Auch hier konnte letztendlich keine klare Unterscheidung getroffen werden. Aufgrund des Nachweises des MIC-2 Gens war ein primärer PNET wahrscheinlicher. In einem weiteren Fall wurde bei einem neuroendokrinen Primärtumor das Rezidiv als Ästhesioneuroblastom angesehen.

Bei einer Patientin wurde primär ein malignes Melanom der Extremitäten beschrieben. Drei weitere Patienten entwickelten im Verlauf Sekundärtumoren. Dabei handelte es sich um ein intestinales Karzinoid, ein Prostatakarzinom und einen multifokalen PNET.

Zur Stagingdiagnostik wurden zunächst Computertomogramme und/oder Magnetresonanztomogramme angefertigt, weiterhin Röntgenübersichtsaufnahmen der Thoraxorgane in zwei Ebenen und eine Sonographie des Abdomens. In vielen Fällen wurde zusätzlich eine Knochenszintigraphie durchgeführt.

Zu den Verlaufskontrollen nach der Primärtherapie gehörten regelmäßige computer- und/oder-kernspintomographische Untersuchungen.

Die Radiotherapie wurde nach Anfertigung von Rechnerplänen in Mehrfeldertechniken an Telekobaltgeräten oder Linearbeschleunigern durchgeführt. Im Verlauf der Bestrahlung wurden möglichst einmal pro Woche Verifikationsaufnahmen angefertigt.

In Tabelle 6 sind die Charakteristika der Patienten zusammengefasst.

Tabelle 6 a ,b und c: Charakteristika von 26 Patienten mit Ästhesioneuroblastomen

Nr.	Initialen	m/w	Alter	Stadium Kadish	N M primär	Operations- verfahren	Strahlen- therapie	Chemo- therapie
1	v.d.B.,L	m	70	B	N0 M0	Lat. Rhinotomie	PT 60 Gy	keine
2	B.I.	w	41	C	N1 M0	Lat. Rhinotomie, Exenteratio R2	keine	keine
3	D.H.	w	68	C	N0 M1	PE	keine	keine
4	F.A.	w	54	C	N0 M0	Lat. Rhinotomie R0	PT 70 Gy	keine
5	H. T.	m	61	C	N0 M0	Caldwell-Luc R2 1.Rezidiv: Exstirpation 1. Rezidiv: Exstirpation, M1	PT 70 Gy	CisDDP
6	K. O.	m	64	C	N0 M0	Lat. Rhinotomie R1, Exenteratio	PT 63,7 Gy	ADM/IFO im Tumorprogreß

7	L. M.	w	62	C	N0 M0	Lat. Rhinotomie 1.Rezidiv: keine Therapie	PT 70 Gy	keine
8	M. P.	m	72	C	N0 M0 2°N1	Lat. Rhinotomie LK- Rezidiv:ND	PT 60 Gy	keine
9	R.K.	m	73	B	N0 M0	Lat. Rhinotomie Ro	PT 40 Gy 1.Rezidiv: 40 Gy	4 x CHOP
10	R.K.	w	24	A	N0 M0 2°M1	Lat. Rhinotomie 1.Rezidiv: Exstirpation	2. Rezidiv 60Gy	keine
11	S. H.	w	69	A	N0 M0	Lat. Rhinotomie R0	PT 60 Gy	keine
12	S. K.	w	49	C	N0 M0 2°M1	PE	PT 70 Gy	ADM/DTIC in M1 Situation
13	W. H.	m	26	C	N0 M0	Caldwell- Luc	PT 70 Gy	CisDDP/ ADM
14	M.H.	w	54	B	N0 M0 2°N1	Lat. Rhinotomie R0 Lk-Rezidiv: Exstirpation	keine	keine
15	C.A.	w	33	B	N0 M0	Lat. Rhinotomie und fkt. ND li.	PT 60 Gy	keine
16	B.R.	m	55	B	N1 M0	PE, Caldwell- Luc	Präop. 50 Gy	CisDDP/ Ifo neoadjuvant
17	M.H.	w	52	C	N1 M0	Lat. Rhinotomie 4. Rezidiv: keine Therapie	PT 51 Gy 1.Rezidiv: 30 Gy 2.Rezidiv: 28 Gy	keine Epi/IFO Epi/IFO 3.Rezidiv: Epi/IFO

18	S.P.	m	50	B	N0 M0	Lat. Rhinotomie Exenteratio	PT 50 Gy 1.Rezidiv: 30,6Gy	2. Rezidiv: CisDDP/ IFO, CisDDP mono keine
19	W.M.	w	47	C	N0 M0	Lat. Rhinotomie 1.Rezidiv: Exstirpation 2.Rezidiv: Exstirpation	PT 56 Gy	keine
20	S.F.	m	22	C	Nx M0	Kraniofaz. Resektion	PT 53,4 Gy LAW 50 Gy	EVAIA
21	W.D.	m	71	C	N0 M0	PE	PT 50 Gy	keine
22	W.B.	m	32	C	N0 M0	PE	PT 54 Gy	keine
23	H.E.	w	50	C	N0 M0	PE	PT 50 Gy	keine
24	R.D.	m	61	C	N0 M0	PE	PT 50 Gy	keine
25	S.L.	w	70	C	N0 M0 2°N1	Lat. Rhinotomie LK-Rezidiv: SHA	PT 56 Gy	keine
26	B.R.	m	55	A	N0 M0	Lat. Rhinotomie	PT 60 Gy	keine

Legende: PT = Primärtumor, ND = Neck dissection, PE = Probeexzision, SHA = Suprahyoidale Ausräumung, fkt. ND= funktionelle Neck dissection, LAW = zervikale Lymphabflußwege

ADM = Adriamycin, CisDDP = Cisplatin, Epi = Epirubicin, IFO = Ifosfamid

CHOP = Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison

EVAIA = Epirubicin, Vincristin, Adriamycin, Ifosfamid, Actinomycin D

IV. Ergebnisse

Alle Patienten wurden nachuntersucht. Die mediane Beobachtungszeit betrug 64 Monate mit einer Streuung von 2 bis 214 Monaten. Erfasst wurden Überlebenszeit, Überlebensraten, Zeitintervall bis zum Auftreten eines Lokal- und Lymphknotenrezidivs und / oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen.

Die mediane Überlebenszeit im Gesamtkollektiv lag bei 64 Monaten mit einer Streuung von 2 bis 214 Monaten. Die mediane Überlebenszeit für Patienten im Stadium Kadish A betrug 150,5 Monate, im Stadium B 59,1 Monate und im Stadium C 40,3 Monate.

Die rezidivfreie Überlebenszeit für alle Patienten wurde zu 51,8 Monaten errechnet. Dabei ergab sich stadienspezifisch für Patienten im Stadium Kadish A eine rezidivfreie Überlebenszeit von 84 Monaten, im Stadium B von 43,4 Monaten und im Stadium C von 27,8 Monaten.

Es entwickelten sich bei 7 von 26 Patienten Lokalrezidive. Dies entspricht einem Anteil von 26,9 %. Stadienabhängig entspricht dies einem Patienten im Stadium Kadish A (14,3%), 2 Patienten im Stadium B (28,6%) und 4 Patienten im Stadium C (57,1%). Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten des Lokalrezidivs lag im Gesamtkollektiv bei 61,8 Monaten.

Zervikale Lymphknotenmetastasen entwickelten sich in 4 Fällen. Das entspricht einem Anteil von 15,3%. Alle Patienten dieser Gruppe befanden sich im Stadium C. Daneben bestanden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 3 Patienten Lymphknotenmetastasen, und zwar bei einem Patienten im Stadium B und bei 2 Patienten im Stadium C. Insgesamt wiesen also 7 Patienten zervikale Lymphknotenmetastasen auf. Dies entspricht einem Anteil von 27%. Das mediane Intervall bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen betrug 64,2 Monaten.

Bei 6 Patienten traten im Verlauf Fernmetastasen auf. Dies entspricht einem Anteil von 23,1%. Dabei befand sich ein Patient im Stadium A (16,7%), ein Patient im Stadium B (16,7%) und 4 Patienten im Stadium C (66,7%). Das mediane Intervall bis zur Entwicklung von Fernmetastasen wurde zu 46,2 Monaten ermittelt.

Ein Patient wies bereits bei Erstdiagnose eine Fernmetastasierung auf. Er überlebte 6 Monate.

Die 5-Jahre-Überlebensrate aller Patienten betrug 47,6 %. Stadienspezifisch ergab sich dabei für alle Patienten im Stadium A eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100% (3/3), im Stadium B 71,4% (5/7) und im Stadium C 25% (4/16).

Die 10-Jahre-Überlebensrate ist mit 15,4% anzugeben, wobei sich ein Patient im Stadium A (33,3%), ein weiterer im Stadium B (33,3%) und zwei Patienten im Stadium C (12,5%) befanden. Tabelle 7 a und b gibt einen Überblick über die Therapieergebnisse:

Tabelle 7 a und b: Therapieergebnisse (Zeitangaben in Monaten)

Pat.	Überlebenszeit	Krankheitsfreie ÜLZ	Zeit bis zum Lokalrez.	Zeit bis zur LK-Metastasierung	Zeit bis zur Fernmetastasierung	Anzahl der Lokalrezidive	Aktueller Zustand
1	88	88	0	0	0	0	Lebt tumorfrei
2	2	0	0	0	0	0	Tod durch Tumorkachexie
3	4	0	0	0	0	0	Tod durch Progreß/Metastasen
4	110	0	0	0	0	0	Lebt mit Resttumor
5	86	65	65	65	73	2	Prostata-Ca als Zweit-Tumor Tod i nterkurrent
6	9	0	0	0	0	0	Tod durch Tumorprogreß
7	127	79	79	0	0	1	Lebt mit Tumor
8	8	0	0	7	0	0	Tod durch Lymphknotenmetastasen
9	26	12	12	0	0	1	Tod durch Pneumonie
10	214	169	169	0	170	2	Tod durch Lungenmetastasen
11	84	84	0	0	0	0	Lebt tumorfrei

Pat.	Überlebenszeit	Krankheitsfreie ÜLZ	Zeit bis zum Lokalrez.	Zeit bis zur LK-Metastasierung	Zeit bis zur Fernmetastasierung	Anzahl der Lokalrezidive	Aktueller Zustand
12	179	12	0	0	12	0	Lebt mit Resttumor
13	22	13	0	0	13	0	Tod durch Tumorprogreß
14	82	51	0	51	0	0	Lebt mit Tumor
15	68	68	0	0	0	0	Tod durch multifokalen PNET
16	6	0	0	0	6	0	Tod durch Progreß/Koma diabeticum
17	46	12	12	0	0	4	Tod durch Progreß
18	126	73	73	0	0	2	Lebt unter Chemotherapie
19	68	21	21	0	0	3	Lebt mit Rezidivtumor
20	31	0	0	0	0	0	Lebt tumorfrei
21	3	0	0	0	0	0	Tod durch Progreß
22	12	0	0	0	0	0	Lebt mit Resttumor
23	2	0	0	0	2	0	Tod durch Lungenembolie
24	6	0	0	0	0	0	Tod durch Progreß/Metastasen
25	6	0	0	6	0	0	Lebt unter Rezidivtherapie
26	12	0	0	0	0	0	Lebt tumorfrei

Abkürzungen: Pat.= Patient

Wie bereits erwähnt wurde, entstand bei einer Patientin im Verlauf ihrer Erkrankung ein Karzinoid des Dünndarms. Im weiteren Verlauf kam es auch zu Lebermetastasen, die reseziert wurden. Eine weitere Patientin entwickelte im Krankheitsverlauf einen multifokalen PNET, der schließlich zum Tode führte. Ein dritter Patient erkrankte an einem Prostatatumor. Schließlich wies eine Patientin in ihrer Vorgeschichte ein malignes Melanom auf.

Damit ergibt sich bezüglich der Behandlungsgruppen folgendes Bild:

Insgesamt wurden 20 der 26 (76,9%) Patienten in kurativer Intention operiert. Dabei wurde die laterale Rhinotomie in 19 von 20 Fällen angewandt. Nur in einem Fall wurde eine kraniofaziale Resektion als kombinierter otorhinolaryngologisch- neurochirurgischer Eingriff durchgeführt.

Eine postoperative Radiotherapie wurde bei 17 der 20 Patienten (85%) eingesetzt. Lediglich 5 Patienten (19,2%) erhielten nach bioptischer Diagnosesicherung eine primäre Radiotherapie. Ein Patient blieb ohne tumorspezifische Behandlung und verstarb nach 2 Monaten.

Die zervikalen Lymphabflußwege wurden in zwei Fällen prophylaktisch im Sinne einer Neck-Dissektion operiert. Hierbei handelte es sich um Patienten ohne zervikalen Lymphknotenbefall. Eine prophylaktische Bestrahlung im primären Therapiekonzept erfolgte nur in einem Fall. Hier bestand der sonographische Verdacht auf zervikale Lymphknotenmetastasen.

Eine Chemotherapie wurde primär und in der Rezidivsituation eingesetzt. Zum Einsatz kamen dabei in adjuvanter postoperativer Intention in je einem Fall eine Kombinations-Chemotherapie mit den Substanzen Cisplatin und Adriamycin, eine Kombinations-Chemotherapie nach dem EVAIA-Konzept und eine Cisplatin-Monotherapie. In einem weiteren Fall wurde eine neoadjuvante Cisplatin-Ifosfamid-Chemotherapie durchgeführt. Alle Patienten dieser Gruppe befanden sich im Stadium B (1) oder C (3) nach Kadish. Die mediane Überlebenszeit betrug 64,8 Monate mit einer Streuung von 6 bis 179 Monaten.

Für die drei Patienten mit Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 18 Monaten mit einer Streuung von 2 bis 46 Monate.

Der Patient mit einer Fernmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt überlebte 6 Monate.

Für Patienten mit lokoregionalen Rezidiven ergab sich von diesem Zeitpunkt an eine mediane Überlebenszeit von 20,8 Monaten mit einer Streuung von 1 bis 45 Monaten.

Dabei handelte es sich um 7 Lokalrezidive und 3 Lymphknotenrezidive.

Die Rezidivbehandlung erfolgte in drei Fällen durch primäre Bestrahlung, in drei Fällen durch operative Maßnahmen und in vier Fällen durch eine Chemotherapie. In einem Fall wurde nach Rezidivexstirpation adjuvant bestrahlt.

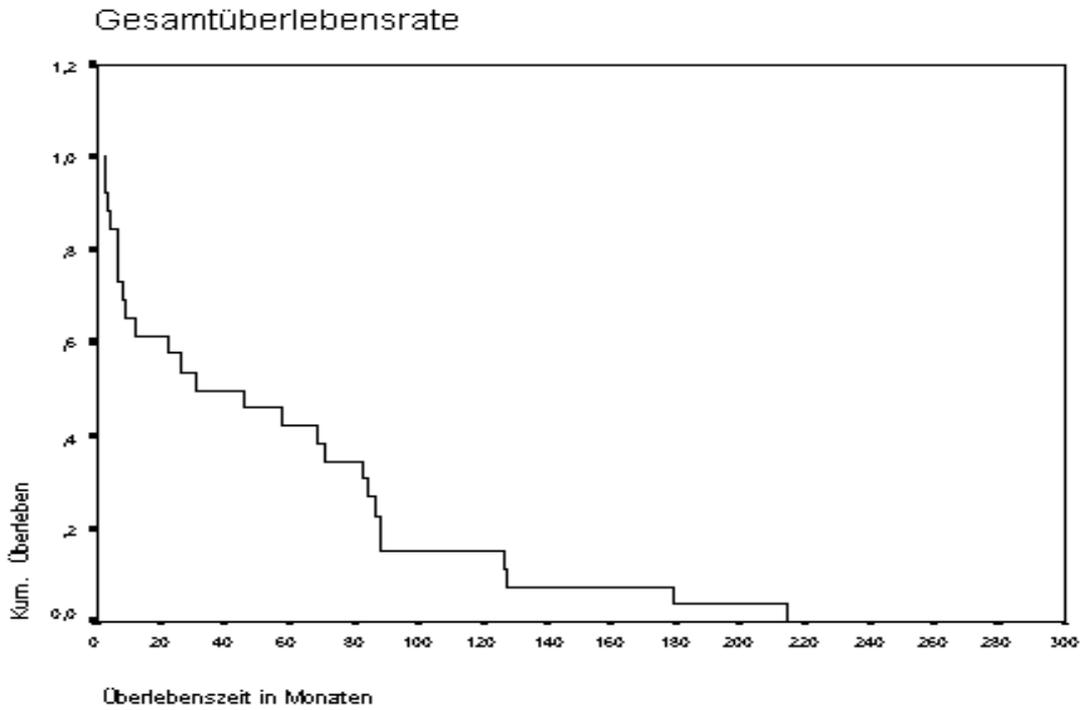
Bei insgesamt 5 Patienten kam es im Krankheitsverlauf zu zwei oder mehreren Rezidiven. Diese wurden in zwei Fällen exstirpiert, in einem Fall bestrahlt und in zwei weiteren Fällen radiochemotherapiert.

Nach Diagnose eines solitären Lymphknotenrezidivs betrug die mediane Überlebenszeit 14,3 Monate mit einer Streuung von 1 bis 45 Monaten, nach Diagnose eines Lokalrezidivs 37,6 Monate mit einer Streuung von 14 bis 53 Monaten.

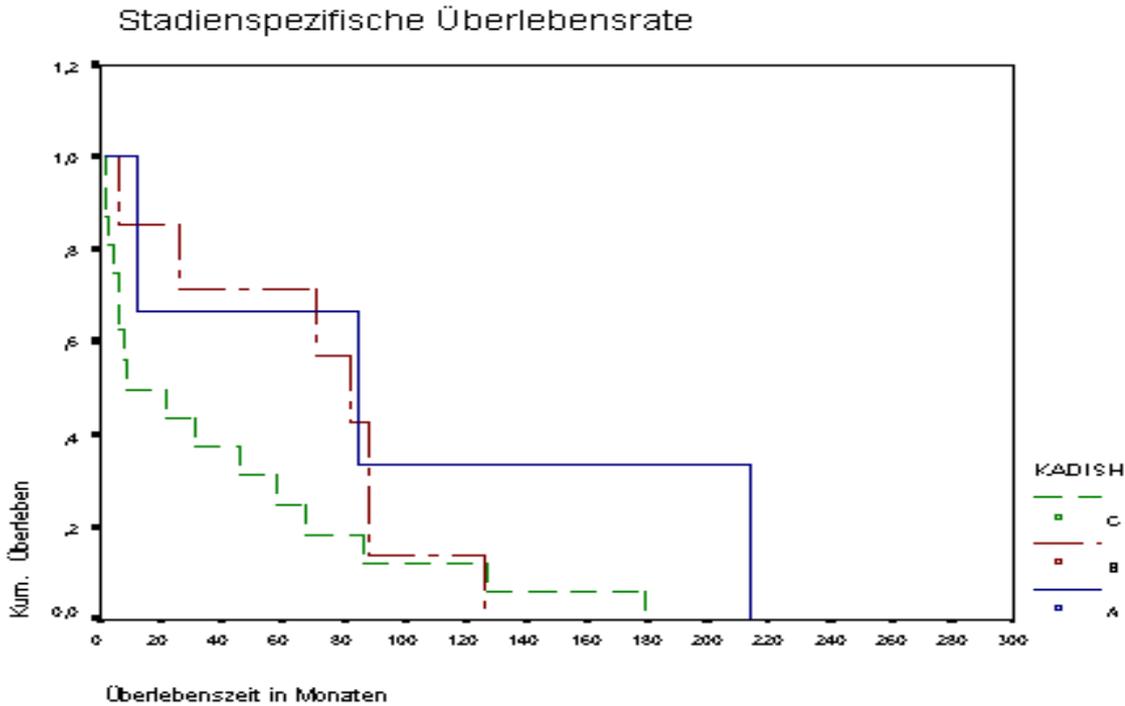
Für die 6 Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickelten, ergab sich von diesem Zeitpunkt an eine mediane Überlebenszeit von 16,5 Monaten. Das Zeitintervall betrug 4 bis 48 Monaten.

Die Grafiken 1 und 2 zeigen die Überlebensraten der Patienten, berechnet nach der Kaplan – Meier – Methode.

Grafik 1: Gesamtüberlebensrate nach Kaplan-Meier



Grafik 2: Stadienspezifische Überlebensraten für die Stadien Kadish A, B und C nach Kaplan-Meier



V. Diskussion

V.1. Therapiemodalitäten und bisher veröffentlichte Fälle

Seit dem Zeitpunkt der Erstbeschreibung durch Berger und Luc-Richard im Jahre 1924¹ bis zum Juli 2000 wurden insgesamt 1825 Fälle in der Literatur berichtet.

Einschränkend ist zu sagen, daß nicht alle Veröffentlichungen international zur Verfügung stehen und in Datenbanken erfasst sind. Auch wurde ein Teil der bisher beschriebenen Fälle mehrfach zitiert oder von verschiedenen Autoren simultan veröffentlicht.

Daher halten Broich und Mitarbeiter¹⁰³ 945 Patientenbeschreibungen bis zum Jahre 1994 für realistisch. Nach aktueller Auswertung bis Juli 2000 ist die Angabe auf 1090 angestiegen. Hierbei ist kritisch anzumerken, daß Broich und Mitarbeiter etwa 35 Patienten aus dem asiatischen, russischen und deutschen Sprachraum nicht berücksichtigt haben.

Obwohl aufgrund der niedrigen Inzidenz dieser Tumorentität die umfangreichsten Einzelpublikationen 45 bis 49 Fälle enthalten, werden seit 1980 durchschnittlich 10 bis 15 Patienten pro Mitteilung erfasst. In früheren Jahren wurden meist Einzelfallbeschreibungen oder Patientenzahlen von 5 bis 10 gefunden. Behandlungsempfehlungen sind deswegen aus diesem sehr inhomogenen und teilweise unzureichend dokumentierten Patientengut nicht abzuleiten. Therapiestudien liegen bis zum heutigen Zeitpunkt nur in Ansätzen vor. Die Behandlungsstrategie ist deswegen Gegenstand kontinuierlicher interdisziplinärer Diskussion.

V.1.1. Chirurgische Therapie

Operationen werden in der Primär- und Rezidivtherapie durchgeführt. Allgemein wird ein differenziertes, stadienadaptiertes Vorgehen empfohlen¹¹: In den Stadien Kadish A und B wird eine laterale Rhinotomie nach Caldwell - Luc vorgeschlagen. Der Autor weist jedoch auf die Gefahr eines Lokalrezidivs aufgrund der unzureichenden Beurteilbarkeit der Lamina cribrosa und der olfaktorischen Rinne hin.

Daher wird heute die kombinierte kraniofaziale Resektion mit Entfernung des Nervus olfactorius, der Lamina cribrosa und des Sinus sphenoidalis bis zum Apex orbitae als Standardverfahren empfohlen. Dieses Vorgehen gilt in den Stadien B und C als obligat. In neuerer Zeit werden in Ergänzung zu den neurochirurgischen Verfahren lappengestützte Techniken propagiert, die zu einem deutlich besseren kosmetischen Ergebnis bei leichter Beurteilbarkeit der Resektionshöhle im Rahmen der Nachsorge führen sollen¹⁰⁴. Als Nebenwirkungen der kombinierten Operationstechniken wurden Liquorfisteln, Meningitiden, subdurale Abszesse und subdurale Blutungen sowie Läsionen vor allem des Nervus supraorbitalis beschrieben.

Die operativen Maßnahmen reichen von radikalen, kurativ intendierten Konzepten über tumorreduktive Eingriffe bei kombinierten Therapieschemata bis hin zu palliativen Operationen in Rezidivfällen.

Als Kontraindikationen für ein primär chirurgisches Vorgehen werden die Infiltration des Chiasma opticum, des Sinus cavernosus und der Einbruch in die mittlere Schädelgrube sowie das Vorliegen von Fernmetastasen genannt^{105 106 107}.

Die Rate an Lokalrezidiven nach primärer Operation liegt derzeit mit durchschnittlich 59 % sehr hoch. Hierbei muß aber die zum Teil erhebliche Schwankungsbreite in der Literatur beachtet werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Rate an Lokalrezidiven nach ausschließlicher Operation

Autor	Anzahl der Patienten	Prozentsatz der Lokalrezidive
Biller et al. 1990 ⁹¹	1/8	12,5
Levine et al. 1999 ¹⁰⁸	5/35	14,3
Elkon et al. 1979 ¹⁰⁹	4/9	44,0
Koka et al. 1998 ¹¹⁰	11/25	44,0
Kadish et al. 1976 ⁸⁹	4/8	50,0
Foote et al. 1993 ¹¹¹	13/22	59,0
Beitler et al. 1991 ¹¹²	2/3	67,0
O'Connor et al. 1989 ¹¹³	3/4	75,0
Dulgherov und Calcaterra 1992 ⁹²	6/7	86,0

Als prognostisch negative Einflußfaktoren für das operative Therapieergebnis und damit auch für die Lokalrezidivrate und Überlebenswahrscheinlichkeit gelten intrakranielle Infiltration mit Überschreitung der Dura mater und positive histologische Schnittträger¹¹⁴.

Damit bleibt die alleinige chirurgische Therapie mit einem hohen Lokalrezidivrisiko behaftet. Gleichwohl wird sie in den Stadien A und B von einigen Autoren wie zum Beispiel von Elkon und Mitarbeitern als ausreichende Maßnahme angesehen¹⁰⁹.

Im eigenen Patientengut betragen die rezidivfreien Überlebenszeiten nach alleiniger Operation 2, 22, 51 und 169 Monate. Die beiden zuletzt aufgeführten Patienten erreichten nach Rezidivtherapie Überlebenszeiten von 68 und 214 Monaten. Ein Patient verstarb vor Einleitung einer adjuvanten Therapie infolge Tumorprogresses. Damit ergibt sich eine Lokalrezidivrate von 66,7% bei alleiniger operativer Therapie. Lediglich die letztgenannte Patientin befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Stadium A nach Kadish, alle anderen im Stadium B. Für die alleinige operative Therapie ergeben sich somit 5- und 10-Jahresüberlebensraten von 50% respektive 25%.

Bei den Operationsverfahren überwog die laterale Rhinotomie. Lediglich ein Patient wurde mit einer kraniofazialen Resektion behandelt. Weder die Häufigkeit noch die mediane Zeit bis zum Auftreten der Rezidive unterscheidet sich von den Literaturangaben, so daß ein Einfluß des Operationsverfahrens auf das Überleben nicht zu bestehen scheint

Bei 16 der 26 Patienten (61,5%) wurde einer Resektion mit postoperativer Radiotherapie durchgeführt, bei einem (3,8%) eine neoadjuvanten Radiotherapie. Auch hier überwog bezüglich der Wahl des Operationsverfahrens die laterale Rhinotomie.

Drei Patienten wurden wegen Rezidiven erneut operiert. Danach wurden Überlebenszeiten von 44, 48 und 49 Monaten erreicht.

V.1.2 Radiotherapie

Bereits der erste von Berger und Luc Richard 1924 beschriebene Patient erhielt eine definitive Radiotherapie¹. Im Laufe der folgenden Jahrzehnte entwickelte sich die postoperative Bestrahlung zum festen Bestandteil der Standardtherapie der Ästhesioneuroblastome.

Als klinisches Zielvolumen werden heute die Nasenhaupthöhle, die Keilbeinhöhle, die Sinus ethmoidales, die Sinus maxillares und die vordere Schädelgrube angesehen^{115 116}. Die Dosierung beträgt 50 Gy in der adjuvanten Situation⁹² und 60 bis 70 Gy bei der Primärtherapie¹¹⁶. Als Nebenwirkungen werden Visusminderung durch radiogene Katarakt oder Optikusatrophie sowie eine Atrophie der Nasenschleimhäute beschrieben. Dosislimitierend sind somit die Risikoorgane Chiasma opticum und Nervus opticus. Selten wurden auch Visusverluste bis hin zur Erblindung durch radiogene Opticusatrophie oder Retinopathien berichtet^{117 128}. In einem Fall wurde eine Frontalhirnnekrose nach Bestrahlung beobachtet¹¹⁸. Überdies beschrieben Levine und Mitarbeiter¹⁰⁸ ein Plattenepithelkarzinom der Nasenmuschel 11 Jahre nach Radiotherapie eines Ästhesioneuroblastoms als radiogene Zweitneoplasie.

Bei der kontrovers diskutierten Einbeziehung der zervikalen Lymphabflußwege in das Bestrahlungsvolumen zweiter Ordnung werden bei prophylaktischer Intention 50 Gy Zielvolumendosis angegeben¹¹⁶.

Eine primäre Radiotherapie erhielten seit Erstbeschreibung lediglich 29 Patienten. Danach traten 15 Rezidive auf, entsprechend einem Anteil von 51%. Es läßt sich daraus eine 5-Jahres-Überlebensrate von 72% ableiten, jedoch wurden innerhalb dieser Zeit 12 Lokalrezidive (41%) beobachtet. Bei 9 Patienten (21%) traten Fernmetastasen auf.

In der richtungsweisenden Arbeit von Foote und Mitarbeitern über die Ergebnisse verschiedener Behandlungsstrategien der Mayo-Klinik von 1951 bis 1990 wurden chirurgische und kombinierte Behandlungsmodalitäten mit adjuvanter Bestrahlung verglichen¹¹¹. Von insgesamt 49 Patienten entfielen auf die rein operative Therapiegruppe 22 und auf die kombiniert behandelte Gruppe 26. Ein Fall wurde von der Analyse ausgeschlossen. Es ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von insgesamt 69%, mit 81% im operierten und 70% im kombiniert behandelten Patientengut. Die lokale 5-Jahres-

Kontrollrate betrug 72% in der ersten und 86% in der zweiten Gruppe. Trotz lokal weit fortgeschrittener Tumoren mit geringerem Differenzierungsgrad wurde eine verbesserte lokale Kontrollrate in der kombiniert behandelten Gruppe erreicht. Dabei muß aber beachtet werden, daß aus heutiger Sicht obsolete Operationsverfahren wie die laterale Rhinotomie auch in fortgeschrittenen Stadien der ersten Gruppe in das Ergebnis einfließen. Die Autoren empfahlen daraufhin eine kombinierte Therapie bei lokal fortgeschrittenen und gering differenzierten Tumoren. Als postoperative Dosen wurden 55.5 Gy in rechneroptimierter Bestrahlungstechnik unabhängig vom Ausmaß der Resektion angegeben. Bei 22% der Patienten traten zervikale Lymphknotenmetastasen auf. Eine lokale Kontrolle wurde durch Exstirpation und/oder Radiotherapie erzielt. Daraus wurde die Empfehlung abgeleitet, eine primäre Therapie der Halslymphknoten nur bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen zum Diagnosezeitpunkt durchzuführen^{90 111}.

Die Vorteile einer bimodalen Therapie werden von den meisten Autoren bestätigt. So fanden Lund und Milroy 1993 bei 20 Patienten klare Vorteile bei der Kombination von kraniofazialer Resektion und prä- beziehungsweise postoperativer Radiotherapie, wobei eine zervikale Metastasierungsrate bis zu 62% angegeben wurde¹¹⁹.

Guedea und Mitarbeiter bestätigten dieses Behandlungskonzept mit einer kleinen Analyse von 7 Fällen¹²⁰. Eine hochdosierte Radiotherapie mit einer Zielvolumendosis von 60 Gy erbrachte nach Resektion eine effektive lokale Tumorkontrolle. In begrenzten Tumorstadien ist nach Ansicht der Autoren eine alleinige Radiotherapie in gleicher Dosierung ebenso erfolgreich.

Strnad und Mitarbeiter kamen zu einem ähnlichen Ergebnis¹²¹. Von 12 Patienten waren 11 kombiniert behandelt und einer primär bestrahlt worden. Es ergab sich eine lokale Kontrolle von 67% bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 72% und einem krankheitsfreien Überleben im gleichen Zeitraum von 55%. Auch hier wird ein kombiniertes Vorgehen empfohlen.

Slevin und Mitarbeiter wiesen in 9 Fällen den Vorteil einer adjuvanten Radiotherapie nach R1-Resektion oder im Rezdiv nach¹²². Dies bezog sich auch auf limitierte Tumorstadien und steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Biller und Mitarbeitern, die bei 3 von 5 Patienten im Stadium A oder B nach neoadjuvanter Radiotherapie mit 55 Gy und nachfolgender Resektion Lokalrezidive innerhalb von 2 Jahren beobachteten⁹¹. In einem Fall

entwickelten sich Fernmetastasen. Bei einem von weiteren 8 primär operierten Patienten, die bei gleichen Tumorstadien keine adjuvante Therapie erhalten hatten, trat ein Rezidiv auf. Daraus wurde geschlossen, daß eine neoadjuvante Radiotherapie in Kombination mit extrakranialer Resektion keine Vorteile gegenüber der primären kraniofazialen Operation zeige, und daß eine adjuvante Radiotherapie in den Stadien A und B nach einer solchen Operation lediglich in R1-Situationen gerechtfertigt sei.

Ahern und Poulsen beschrieben bei 4 von 7 Patienten eine lokale Tumorkontrolle bei einem differenzierten Vorgehen mit extrakranialer Resektion und postoperativer Radiotherapie in frühen Stadien sowie kraniofazialer ausgedehnter Operation und nachfolgender Bestrahlung in fortgeschrittenen Fällen¹²³.

Diese Daten bestätigen die Auffassung von Biller und Mitarbeitern und werden durch Mohanti et al. bestärkt. Die Autoren halten in begrenzten Stadien eine laterale Rhinotomie für ausreichend, während in den fortgeschrittenen Stadien B und C eine ausgedehntere Operationstechnik mit adjuvanter Radiotherapie empfohlen wird¹²⁴.

Dulguerov und Calcaterra beschrieben die Erfahrungen des UCLA Medical Center in Los Angeles von 1970 bis 1990. In die Analyse gingen Daten von 26 Patienten ein, von denen 12 nach Resektion bestrahlt wurden, während weitere 7 nur operiert und weitere 5 nur bestrahlt worden waren. Es ergaben sich tumorfreie 5-Jahresüberlebensraten von 83% versus 14% versus 40%. Bei 33% traten im Verlauf Lokalrezidive auf, in 17% der Fälle kam es zu zervikalen Lymphknotenmetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten wurde mit 74% und die 10-Jahresüberlebensrate mit 60% angegeben. Auch hierbei wurde im modifizierten Stagingssystem des Autors für das Stadium T1 eine laterale Rhinotomie als ausreichend erachtet. Ab dem Stadium T2 wurde die kraniofaziale Resektion empfohlen. In jedem Fall wurde die adjuvante Radiotherapie favorisiert⁹².

In der Originalarbeit von Kadish aus dem Jahr 1976 wurde bei 17 Patienten mit unterschiedlichen Therapiesequenzen die neoadjuvante Radiotherapie mit nachfolgender extrakranialer Operation vorgeschlagen, da nach alleiniger Operation eine Lokalrezidivrate von 50% resultierte⁸⁹. Zuvor hatte bereits Medeloff in einer Literaturanalyse unter Berücksichtigung von 6 eigenen Fällen ein kombiniertes Vorgehen von lateraler Rhinotomie und adjuvanter Radiotherapie befürwortet¹²⁵. Auch Bailey und Mitarbeiter fanden die besten

Ergebnisse nach primärer Resektion und anschließender Strahlentherapie¹²⁶. Diese Vorgehensweise wurde 1980 von Daly et al. bestätigt¹²⁷. Bei 7 Patienten ergab sich für die kombiniert behandelten 4 Patienten das längste krankheitsfreie Intervall.

Auch Ahmad und Fayos bestätigten 1980 diese Daten. Bei 9 Patienten wurde durch Operation und nachfolgende hochdosierte Radiotherapie eine lokale Kontrollrate von 67% erreicht. Als Nebenwirkung der Radiotherapie wurde eine einseitige Amaurose beschrieben¹²⁸.

1979 veröffentlichten Elkon und Mitarbeiter eine Literaturanalyse von 97 Patienten aus den Jahren 1966 bis 1979¹⁰⁹. Bei einem biphasischen Altersgipfel von 10 bis 20 und 51 bis 60 Jahren war eine primäre Operation, eine primäre Strahlentherapie oder eine Kombination von beiden angewendet worden. Dabei ergaben sich für die Stadien A und B nach Kadish 3-Jahres-Überlebensraten von 89% beziehungsweise 83%. Für die Patienten im Stadium C betrug die 3-Jahres-Überlebensrate 53%. Die 5-Jahres-Überlebensraten errechneten sich zu 75%, 68% und 48%. Elkon et al. kamen zu dem Schluß, daß in den frühen Stadien kein Vorteil einer kombinierten Behandlung gegenüber den Monotherapien bestünde. Es traten 68% Lokalrezidive auf, die durch eine Salvagetherapie effektiv behandelt werden konnten. Gleiches galt für sequenziell aufgetretene zervikale Lymphknotenmetastasen. Hierbei wurde die Rezidivrate mit 10% angegeben. Eine prophylaktische Behandlung der regionären Lymphabflußwege wurde daher als Übertherapie abgelehnt. Bei einem Halslymphknotenbefall wurde eine primäre Radiotherapie mit 50 Gy und nachfolgender funktioneller Neck-Dissektion als wirksamste Sequenz angesehen. Eine kombinierte Behandlung erbrachte nur im fortgeschrittenen Stadium C Vorteile.

Levine und Mitarbeiter beschrieben bei 26 Patienten die Ergebnisse der unterschiedlichen Resektionsverfahren von 1960 bis 1985¹²⁹. Dabei wurde nach präoperativer Radiotherapie in jedem klinischen Stadium entweder eine laterale Rhinotomie (Behandlungsgruppe 1960 bis 1975) oder eine kraniofaziale Resektion (Behandlungsgruppe 1976 bis 1985) durchgeführt. Daran schloß sich eine postoperative Radiotherapie an, die im Stadium Kadish C noch durch eine adjuvante Chemotherapie ergänzt wurde. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß eine kombinierte Therapie unter Einschluß der kraniofazialen Resektion in allen Stadien die Therapieergebnisse verbesserte.

Auch Spaulding und Mitarbeiter verglichen 30 Fälle aus zwei unterschiedlichen Behandlungszeiträumen¹³⁰. In der ersten Gruppe aus den Jahren 1959 bis 1975 wurden alle Patienten stadienübergreifend einer präoperativen Radiotherapie mit nachfolgender Sanierungsoperation unterzogen. Charakteristisch waren einfache Operationstechniken wie die laterale Rhinotomie und simple Bestrahlungstechniken wie ventrale Telekobalt-Stehfelder. In einer zweiten Behandlungsära von 1975 bis 1985 wurde im Stadium A und B eine präoperative Radiotherapie mit einer kraniofazialen Resektion kombiniert, im Stadium C wurde zusätzlich eine neoadjuvante Polychemotherapie vorgeschaltet. Die Zwei-Jahres-Überlebensraten betragen in der ersten Gruppe 70% und in der zweiten Gruppe 87%, bei den Patienten im Stadium C 50% respektive 88%. Im Stadium C wurde die lokale Kontrollrate von 25% in der ersten auf 57% in der zweiten Gruppe erhöht.

Zervikale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen traten bei jeweils 17% auf. Die Lokalrezidivrate betrug in beiden Gruppen 32% und konnte damit trotz modernerer Therapiemodalitäten in der zweiten Gruppe nicht gesenkt werden. Eine Salvagetherapie war sowohl bei Rezidiven als auch bei Fernmetastasen erfolgreich. In letzterem Fall beinhaltete sie auch eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Knochenmarktransplantation.

1993 veröffentlichten Zappia und Mitarbeiter Ergebnisse von 21 Patienten¹⁴. Sie hatten entweder eine alleinige Operation, eine ergänzend postoperative Radiotherapie oder in fortgeschrittenen Fällen eine zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Dabei ergab sich im Stadium C eine 5-Jahresüberlebensrate von 50% bei einer Lokalrezidivrate von 38% sowie 19% zervikalen Lymphknotenmetastasen. Es fanden sich auch hier klare Vorteile der kombinierten Therapie in fortgeschrittenen Stadien. Weiterhin wurde ein Vorteil der kraniofazialen Resektion gegenüber der lateralen Rhinotomie bestätigt.

Eden und Mitarbeiter erreichten bei einer erneuten Auswertung von 40 Patienten der Universität von Virginia durch präoperative Radiotherapie mit 50 Gy und nachfolgende kraniofaziale Resektion in den Stadien A und B sowie zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie im Stadium C eine 5-Jahres-Überlebensrate von 78%, eine 10-Jahres-Überlebensrate von 71% und eine 15-Jahres-Überlebensrate von 65%¹³¹. Es traten insgesamt 55% vorwiegend lokoregionale Rezidive auf. Nur bei 10% wurden zervikale Lymphknotenmetastasen gefunden. Diese Ergebnisse belegen nach aggressiver Therapie ein Langzeitüberleben auch für Patienten im Stadium C sowie einen eindeutigen Vorteil der

kraniofazialen Resektion und der neoadjuvanten Radiotherapie. Allerdings traten bei der Langzeitbeobachtung in 10 % Sekundärtumoren auf.

Die Langzeitbeobachtungen der Universität von Virginia wurden in jüngster Zeit durch Levine und Mitarbeiter vervollständigt¹⁰⁸. Die Autoren untersuchten insgesamt 35 Fälle aller Stadien, die durch Operation und adjuvante Bestrahlung behandelt worden waren. 22 Patienten im Stadium Kadish C hatten eine Chemotherapie erhalten. Ausgewertet wurden nur solche, die das weitgehend standardisierte Therapieprogramm vollständig durchlaufen hatten und Nachbeobachtungszeiten bis zu 21 Jahren aufwiesen. Es zeigte sich nach der kombinierten Behandlungsmodalität ein krankheitsfreies Überleben von 80% nach 8 Jahren. Für das gleiche Patientenkollektiv errechneten Polin und Mitarbeiter eine Gesamtüberlebensrate von 81% über 5 Jahre und 54,5% über 10 Jahre¹³². Lokalrezidive traten bei 14% nach einem durchschnittlichen Intervall von 6 Jahren nach Diagnosestellung auf. Insgesamt entwickelten 37% der Patienten Metastasen, davon 84% erst im Verlauf der Nachbeobachtung. Zervikale Lymphknotenmetastasen fanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 6% und im weiteren Verlauf bei 26 % der Patienten. Sowohl im Rezidiv als auch bei Auftreten von Fernmetastasen erwies sich eine Salvagetherapie als außerordentlich erfolgreich. Im Vergleich zu früheren Veröffentlichungen ließ sich damit eine deutlich verlängerte Überlebenszeit und lokale Kontrollrate im Stadium C erzielen. So gaben Kadish und Mitarbeiter z. B. 1976 für Patienten im Stadium C eine 3-Jahres-Überlebensrate von nur 11% an⁸⁹.

Diese Ergebnisse wurden 1998 durch Lai und Mitarbeiter bestätigt¹³³. Auch hier fand sich ein krankheitsfreies Intervall von bis zu 5 Jahren für Patienten im Stadium C nach bimodaler Therapie.

Koka und Mitarbeiter fassten 1998 die Ergebnisse des Institut Gustave Roussy zusammen¹¹⁰. Von 1980 bis 1995 waren insgesamt 40 Patienten behandelt worden. Die weitaus meisten Tumoren befanden sich zum Diagnosezeitpunkt im Stadium T3 oder T4 (je 15 Patienten). Sie wurden einer kombinierter Radiochemotherapie oder Resektion nach neoadjuvanter Chemotherapie und nachfolgender Radiotherapie unterzogen. Insgesamt fand sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 51%. Bei 53% entwickelten sich Lokalrezidive. Allerdings traten auch bei 40% Metastasen auf, wobei zervikale Lymphknotenmetastasen 28% ausmachten.

Martinez und Mitarbeiter berichteten 1998 über 5-Jahres-Überlebensraten von 75% und 60% in den Stadien A und B nach Operation und adjuvanter Radiotherapie sowie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 41% im Stadium C bei gleichen Therapiemodalitäten, ergänzt durch adjuvante Chemotherapie¹³⁴.

Abschließend läßt sich somit generell die Empfehlung zu einem kombinierten Behandlungskonzept geben. Die Bestrahlung erfolgt neoadjuvant mit 50 Gy oder postoperativ mit 60 Gy. Ab dem Stadium Kadish B gilt eine kraniofaziale Resektion als Standard. Inwieweit auch im Stadium A eine aggressive Kombinationstherapie gerechtfertigt ist, bleibt Gegenstand der Diskussion. Ein Trend zur kombinierten Therapie zeichnet sich auch in diesen frühen Stadien ab, weil die Überlebensraten im Vergleich zu älteren Publikationen deutlich verbessert wurden.

Problematisch bleibt jedoch die statistische Beurteilbarkeit dieser Ergebnisse wegen der zum Teil über Jahre bis Jahrzehnte durchgeführten retrospektiven Datenerfassung unter Einschluß unterschiedlicher Operationsmethoden und erheblicher Unterschiede der Bestrahlungstechniken und Dosierungen.

Zu erwähnen sind noch einige Arbeiten mit hocheffektiven Behandlungsansätzen. So beschrieben Schulz-Wendtland und Mitarbeiter 1990 den Fall einer interstitiellen beziehungsweise intrakavitären Radiotherapie im Nachladeverfahren mit ¹⁹²Ir bei einem Patienten mit dem Rezidiv eines Ästhesioneuroblastoms nach kombinierter Vorbehandlung¹³⁵. Die Autoren erreichten eine komplette Remission und eine weitere rezidivfreie Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten. Stammberger et al.¹³⁶ sowie Walch und Mitarbeiter¹³⁷ beschrieben kürzlich eine ähnlich komplexe Therapiemaßnahme: Drei Patienten erhielten eine endoskopische transnasale Tumoresektion mit nachfolgender stereotaktischer Radiochirurgie mit einer Dosis von 32 bis 40 Gy im Dosismaximum unter Verwendung eines Gamma-Knife Teletherapiegerätes über 1 bis 5 Isozentren. Es wurden krankheitsfreie Überlebensraten von 71, 50 und 39 Monaten berichtet.

Bhattacharyya und Mitarbeiter beschrieben 9 Patienten, die im Stadium T3 nach Dulgherov zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Resektion bei Therapieversagen unter Chemotherapie (1/9) oder eine Radiotherapie mit Protonen bis zu einer Dosis von 68 Gy im Falle eines Ansprechens unter Chemotherapie (8/ 9) erhielten. In

allen Fällen kam es nach der Kombinationstherapie zu einer Vollremission. Das mittlere krankheitsfreie Intervall betrug zum Zeitpunkt der Analyse 14 Monaten¹³⁸.

Kumar und Mitarbeiter berichteten 1991 über die erfolgreiche Therapie eines Rezidivtumors zwei Jahre nach primärer Radiotherapie mittels ¹²⁵I-Seeds¹³⁹. Auch hierbei wurde im Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr eine Vollremission erreicht.

Im eigenen Patientengut wurde eine alleinige Radiotherapie bei 5 der 26 Patienten (19,2 %) angewendet. Die Überlebenszeiten betrugen 2, 3, 6 und in zwei Fällen 12 Monate. Alle Patienten wiesen ein Stadium Kadish C auf. Damit ergeben sich deutlich schlechtere Überlebensraten als im Literaturvergleich. Bedacht werden muß aber der durchweg schlechte Allgemeinzustand dieser Patienten, von denen einer im metastasierten Stadium nach 3 Monaten und ein anderer durch Progreß der Grunderkrankung 2 Monate nach Therapiebeginn verstarb. In allen Fällen wurde der Primärtumor zu Therapiebeginn als inoperabel angesehen. In einem Fall trat jedoch innerhalb von 12 Monaten eine deutliche Tumorremission ein. Der Patient erhielt daraufhin wegen Liquorrhoe aus einer Schädelbasisarrosion eine Tumorresektion.

Eine bimodale Behandlung erhielten 17 von unseren Patienten. Dabei handelte es sich um 16 adjuvant behandelte und einen neoadjuvant bestrahlten Patienten. Es ergaben sich Überlebenszeiten von 6, 6, 8, 12, 22, 26, 31, 46, 68, 82, 86, 88, 110, 126, 127, 179 und 214 Monaten. Dies entspricht einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 70,7 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien liegt bei 52,9%, und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 23,5%. Stadienbezogen errechnet sich eine mediane Überlebenszeit von 135 Monaten für Patienten im Stadium A (3 Patienten), 80 Monate für Patienten im Stadium B (6 Patienten) und 44 Monate im Stadium C (8 Patienten).

Die rezidivfreie Überlebenszeit im kombiniert behandelten Kollektiv liegt bei 31,7 Monaten für alle Stadien. Stadienspezifisch ergibt sich eine Überlebenszeit von 63,7 Monaten für Patienten im Stadium A (7 Patienten), 61 Monaten für Patienten im Stadium B (6 Patienten) und 44 Monaten im Stadium C. Insgesamt entwickelten 10 Patienten in dieser Gruppe ein Rezidiv. Das entspricht einem Anteil von 58,9%. In 4 Fällen (40%) entstanden Lymphknotenrezidive, in 6 Fällen Lokalrezidive (60%).

Es ergibt sich somit eine relativ gute Übereinstimmung der 5- und 10-Jahres-Überlebensraten mit der älteren Literatur. Im Vergleich mit den neueren Veröffentlichungen sind unsere Ergebnisse für das Gesamtüberleben sowie für die Raten an Lokal- und Lymphknotenrezidiven ungünstiger. Dies hängt damit zusammen, daß Levine et al., Polin et al. sowie Eden und Mitarbeiter deutlich aggressivere Behandlungsschemata mit Einsatz von adjuvanten Chemotherapien und der kraniofazialen Resektion in jedem Stadium angewandt haben. Zum anderen lag bei den genannten Autoren auch eine erhebliche Selektion vor, da nur Patienten in gutem Allgemeinzustand mit resektablen Tumoren erfasst wurden. Besonders zu beachten ist die relativ hohe Anzahl an Lokalrezidiven und zervikalen Rezidiven bei unseren Patienten. Dies muß vor dem Hintergrund einer prophylaktischen elektiven Radiotherapie der zervikalen Lymphabflußwege gesehen werden, die nur in einem Fall durchgeführt wurde. Daneben erfolgte in zwei Fällen eine funktionelle Neck-Dissektion. Keiner der prophylaktisch behandelten Patienten entwickelte ein zervikales Rezidiv.

Drei Lokalrezidive wurden erneut bestrahlt, wobei die Patienten im Rahmen der Primärtherapie postoperativ 40, 51 oder 50 Gy erhalten hatten. Es wurden dabei im Rezidivfall nochmals 40, 30 oder 30,6 Gy appliziert. In einem Fall erfolgte die Rezidivbestrahlung erst nach Resektion. Im Rahmen der primären Operation hatte der Patient keine Bestrahlung erhalten. Es wurden Überlebenszeiten von 15, 36, 48 und 58 Monaten erreicht. Daraus ergibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 39,3 Monaten nach Rezidivtherapie.

V.1.3. Chemotherapie

Die Chemotherapie wird bei Patienten mit Ästhesioneuroblastom seit Mitte der 80iger Jahre zunehmend neoadjuvant oder adjuvant eingesetzt. Anlaß hierzu waren die guten Erfahrungen mit Polychemotherapien bei Neuroblastomen in der pädiatrischen Onkologie.

Erste Berichte reichen in die 60er und 70er Jahre zurück¹⁴⁰. Bereits 1966 veröffentlichte Tingwald eine Literaturübersicht mit zwei eigenen Beobachtungen⁶.

Größere Fallzahlen wurden von Silva et al. 1982¹⁴¹ und Wade und Mitarbeitern 1984¹⁴² mitgeteilt. Letzterer beschrieb Kombinationschemotherapien mit Cyclophosphamid, Vincristin, Thiotepa, Doxorubicin und DTIC bei 5 Patienten. Dabei wurden sogar in disseminierten Stadien lokale Remissionen beobachtet. Generell wurden Polychemotherapien im Stadium C nach Kadish in adjuvanter oder neoadjuvanter Intention angewandt. Herzog und Mitarbeiter veröffentlichten 1988 die Verläufe von 2 Patienten, wobei unter der Therapie mit Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin und Cisplatin in einem Fall ein Progredienz auftrat¹⁴³. Spaulding et al. berichteten über ein neoadjuvantes Chemotherapieregime mit Cyclophosphamid und Vincristin gefolgt von Radiotherapie und Sanierungsoperation¹³⁰. Dabei wurde im Stadium C eine lokale Kontrollrate von 57% erzielt. Schwaab und Mitarbeiter veröffentlichten im gleichen Jahr Ergebnisse von 7 Patienten, die mit unterschiedlichen zytotoxischen Substanzen behandelt worden waren. Dabei kam es lediglich in einem Fall zu einer Vollremission und in den restlichen sechs Fällen zum Progredienz¹⁴⁴.

Goldsweig und Sundaresan berichteten 1990 über Remissionen bei 19 von 20 Patienten mit Rezidiven¹⁴⁵. Polonowski und Mitarbeiter bestätigten dieses Ergebnis in einer Fallbeobachtung¹⁴⁶ mit kompletter Remission. In beiden Arbeiten wurde der Effekt einer Cisplatin-haltigen Kombinations-Chemotherapie hervorgehoben. Auch Polin et al.¹³² sowie Levine und Mitarbeiter¹²⁹ betonen den Effekt einer neoadjuvanten Chemotherapie unter Verwendung von Cisplatin und Vincristin, Etoposid oder Ifosfamid in fortgeschrittenen Fällen. Martinez et al.¹³⁴ und Koka und Mitarbeiter¹¹⁰ kamen zu dem gleichen Ergebnis. Damit scheinen sich Cisplatin-haltige Kombinationen im Rahmen neoadjuvanter radiochemotherapeutischer Konzepte bei fortgeschrittenen Stadien zu etablieren.

Auch bei Rezidiven wurden Kombinations-Chemotherapien erprobt. So berichteten McElroy et al. 1998 über die Erfahrung der Mayo-Klinik der letzten 25 Jahre¹⁴⁷. Insgesamt erhielten 10 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Primärdiagnose im Stadium Kadish C befanden, in der Rezidivsituation unterschiedliche Kombinations-Chemotherapien. In jedem Fall wurden Cisplatin sowie wechselnde Kombinationen von Etoposid, Ifosfamid, Vincristin oder Adriamycin mit Bleomycin oder Cytosinarabinosid appliziert. Zwei Patienten wurden neoadjuvant behandelt. Nur bei undifferenzierten Tumoren kam es zu Remissionen. Die mittlere Überlebenszeit betrug 26,5 Monate ab Beginn der Chemotherapie mit einer Streuung von 2- 67 Monaten. Bei gut differenzierten Tumoren wurden 33% Remissionen beobachtet,

während 67% größenkonstant blieben. Hier betrug die mittlere Überlebenszeit 44,5 Monate mit einer Streuung von 3-130 Monaten.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, daß bereits 1991 Aliev und Probatova bei 11 Patienten die alleinige Radiochemotherapie favorisierten und eine operative Resektion des Primärtumors erst bei Progreß anstrebten⁴⁰. Diese Auffassung konnte sich in der internationalen Literatur aber nicht durchsetzen.

In den 80er Jahren wurden vermehrt Hochdosis-Chemotherapien in Anlehnung an Konzepte bei Hochrisikopatientinnen mit Mammakarzinomen eingeführt. Zunächst berichteten O'Connor und Mitarbeiter über einen Fall im Stadium Kadish C, der einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Knochenmarktransplantation unterzogen wurde¹⁴⁸. Zuvor war eine Radiotherapie und Tumorresektion erfolgt. Der Patient blieb in der Nachsorge rezidivfrei. Stewart et al. griffen diese Konzepte auf¹⁴⁹. Es wurden 8 Patienten im Stadium C nach Kadish behandelt. Alle waren zunächst operiert sowie konventionell chemo- und radiotherapiert worden. Zwei Patienten blieben rezidivfrei, zwei weitere wiesen ein signifikant verlängertes progressionsfreies Intervall auf. Damit wurde die Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Knochenmarktransplantation als Salvagetherapie bei Versagen der konventionellen Modalitäten eingeführt.

In der Folgezeit berichteten auch andere Autoren über erfolgreiche Hochdosistherapien bei Rezidiven. So beschrieben Eden und Mitarbeiter 1994 eine Salvagetherapie bei 5 Patienten in der von Stewart angegebenen Technik mit deutlichen Remissionen¹³¹. In jüngerer Zeit publizierten Nguyen und Mitarbeiter zwei Fälle aus der pädiatrischen Onkologie mit alleiniger Hochdosis-Chemotherapie und nachfolgender autologer Knochenmarktransplantation¹⁵⁰. Die Patienten wiesen ein krankheitsfreies Intervall von 56 Monaten auf.

Als Sonderfall muß die lokoregionale Chemotherapie bei Rezidiven angesehen werden. Watne und Hager¹⁵⁶ beschrieben erstmals die selektive intraarterielle Chemotherapie über einen in die Arteria carotis communis eingebrachten Katheter. Hierdurch konnte eine Tumorremission erzielt werden.

Bei unseren Patienten wurde eine neoadjuvante Chemotherapie mit den Substanzen Cisplatin und Ifosfamid durchgeführt. Ein Patient überlebte 6 Monate nach Operation und Radio-

therapie und verstarb im Koma diabeticum bei Tumorprogreß. In einem weiteren Fall wurde eine primäre Radiotherapie mit zwei simultanen Cisplatin-Kursen als Radiosensitizer kombiniert. Der Patient weist eine rezidivfreie Überlebenszeit von 65 Monaten auf. In einem dritten Fall wurden 4 adjuvante Chemotherapie Kurse nach dem EVAIA-Schema verabreicht. Der Patient lebt rezidivfrei.

In weiteren vier Fällen erfolgte eine Rezidivtherapie mit unterschiedlichen Zytostatika-Kombinationen. Es wurden Adriamycin/Ifosfamid, Epirubicin/Ifosfamid, Cisplatin/Ifosfamid, und Cyclophosphamid/Adriamycin/Vincristin/Prednison verwendet. Bei allen Patienten wurden gute Remissionen mit Überlebenszeiten von 9, 14, 27 und 36 Monaten erzielt. Das entspricht einer mittleren Überlebenszeit von 21,5 Monaten im Rezidivfall und korreliert mit den Literaturangaben. In einem Fall wurde die Chemotherapie mit einer Radiotherapie kombiniert.

V.1.4. Prophylaktische Behandlung regionärer Lymphknoten

Hinsichtlich einer prophylaktischen Therapie der zervikalen Lymphknoten raten die meisten Autoren zu einem abwartenden Verhalten¹⁰³. Eine prophylaktische Neck-Dissektion bei klinisch blanden Befunden in der Computertomographie, Sonographie oder Magnetresonanztomographie gilt als nicht indiziert¹². Diese Ansicht wird durch das Auftreten von bis zu 20% zervikaler Lymphknotenmetastasen im Verlauf der Erkrankung gestützt.

Foote und Mitarbeiter fanden eine zervikale Lymphknotenmetastasierung von 22% und halten wegen der guten Ergebnisse der anschließenden Salvage-Therapie eine generelle prophylaktische Behandlung der zervikalen Lymphknoten für überflüssig¹¹¹. Eden und Mitarbeiter berichteten über eine regionäre Metastasierungsrate von 10% und bestätigten damit diese Aussage¹³¹. Auch Spaulding et al.¹³⁰ sowie Elkon und Mitarbeiter¹⁰⁹ fanden zervikale Lymphknotenmetastasen in 17% beziehungsweise 10% der Fälle und schlossen sich der Behandlungsempfehlung von Foote et al. an. Im Falle eines manifesten Lymphknotenbefalls wurde die perkutane Radiotherapie der zervikalen Lymphabflußwege bis zu einer Zielvolumendosis von 50 Gy mit nachfolgender funktioneller Neck-Dissektion empfohlen.

Abweichende Meinungen vertraten Davis und Weissler¹⁵¹ sowie Beitler und Mitarbeiter¹¹². Davis und Weissler fanden eine zervikale Metastasierungsrate von 27% in den Stadien A und B und von 44% im Stadium C nach Kadish. Verglichen mit den zum Teil erheblich geringeren Inzidenzen in früheren Veröffentlichungen, die auf schlechtere diagnostische Verfahren und die geringere Überlebenszeit zurückgeführt werden, zeigt sich damit im Verlauf der Erkrankung eine unerwartet hohe Rate an zervikalen Rezidiven. Davis und Weissler empfehlen daher eine prophylaktische Radiotherapie der zervikalen Lymphabflußwege bei ausgesuchten Patienten im Stadium C. Am Memorial Sloan Kettering Cancer Center traten bei 4 von 14 Patienten (28%) im Beobachtungszeitraum zervikale Lymphknotenmetastasen auf. Bei den von 1966 bis 1991 veröffentlichten Fällen ergab sich eine Rate von 19%, entsprechend 21 von 110 Patienten. Von diesen 21 Patienten verstarben 6 im weiteren Verlauf. Dies entspricht einer Rate von 29%. Hieraus zogen die Autoren den Schluß, eine prophylaktische Behandlung der zervikale Lymphabflußwege in ausgesuchten Fällen durchzuführen.

Wie bereits erwähnt, haben wir eine prophylaktische Behandlung der zervikalen Lymphabflußwege bis 50 Gy bei einer Patientin im Stadium C durchgeführt. Bei zwei Patienten im Stadium B erfolgte im Rahmen der Primärtherapie eine funktionelle Neck-Dissektion ohne Metastasennachweis. Bei allen drei Patienten entwickelten sich im weiteren Verlauf keine zervikalen Lymphknotenmetastasen.

V.1.5. Prognosefaktoren

Seit der Erstbeschreibung des Ästhesioneuroblastoms sind eine Vielzahl von Prognosefaktoren diskutiert worden. Vor dem Hintergrund der geringen Fallzahlen der Einzelmitteilungen und einem äußerst heterogenen Patientenkollektiv sind aber nur in sehr beschränktem Umfang Aussagen über die statistische Relevanz dieser Faktoren möglich.

Kadish und Mitarbeiter betonten in ihrer Veröffentlichung von 1976 die Bedeutung des Tumorstadiums für das Überleben⁸⁹. Dies wird von nahezu allen Autoren bestätigt. Schwaab et al. wiesen insbesondere auf den ungünstigen Einfluß eines intrakraniellen Tumoreinbruchs hin¹⁴⁴. Bei Patienten mit intrakranieller Tumorausdehnung fand sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 18% gegenüber 59% bei Patienten ohne diesen Risikofaktor. Weiterhin

wurde bei manifesten zervikalen Lymphknotenmetastasen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 11% gegenüber 63,5% bei Patienten ohne regionäre Lymphknotenmetastasen als signifikanter Einflußfaktor beschrieben.

1998 fügten Koka et al. weitere Faktoren hinzu. So erwiesen sich die primäre Ansprechrate auf eine Chemotherapie und das Operationsverfahren als Prognosefaktoren. Operativ schnitten kombinierte Verfahren mit neurochirurgischer Tumorsektion und lateraler Rhinotomie besser ab als die reine laterale Rhinotomie¹¹⁰. Zervikale Lymphknotenmetastasen traten nach einer prophylaktischen perkutanen Radiotherapie und bei einer prophylaktischen Chemotherapie seltener auf. Es wurde jedoch kein Signifikanzniveau erreicht. Lediglich zervikale Lymphknotenmetastasen hatten signifikanten Einfluß auf das Überleben ($p < 0,0001$, log rank Test). Tumorausdehnung und Behandlungsschema ergaben keine statistischen Unterschiede. Zervikale Lymphknotenmetastasen wurden als Risikofaktor für Fernmetastasen bestätigt.

Elkon et al. gaben die Tumorausdehnung zum Diagnosezeitpunkt und die eingesetzten Therapiemodalitäten als Prognosefaktoren an¹⁰⁹. In den Stadien A und B nach Kadish wurde kein Vorteil kombinierter Therapien gegenüber einer Monotherapie gesehen. Dieser Vorteil bestand jedoch nur im Stadium C. Levine und Mitarbeiter sahen dagegen in allen Stadien einen Vorteil des kombinierten operativen und radiotherapeutischen Vorgehens gegenüber der Monotherapie¹²⁹.

Zappia und Mitarbeiter betonten die Bedeutung des Operationsverfahrens und des weiteren therapeutischen Vorgehens auf das Überleben. Dabei schnitten Patienten mit kraniofazialer Resektion sowie mit der Kombination von Radiotherapie und Operation besser ab als Patienten, die nur eine laterale Rhinotomie oder nur eine Radiotherapie erhalten hatten¹⁴.

Auch Levine et al. und Irish und Mitarbeiter bestätigten diese Einflußfaktoren. Erstere wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate von 82% bei Patienten mit kraniofazialer Resektion gegenüber 37% bei Anwendung der lateralen Rhinotomie nach¹²⁹. Letztere demonstrierten darüber hinaus den negativen Einfluß von zervikalen Lymphknotenmetastasen auf das Überleben bei 12 Patienten¹⁵².

Polin und Mitarbeiter stellten das Lebensalter der Patienten, die Tumorausdehnung und die neoadjuvante Therapie bei fortgeschrittenen Tumoren als Prognosefaktoren heraus¹³². Dabei ergab sich ein signifikanter Einfluß des Alters auf das krankheitsfreie Intervall ($p = 0,008$) und weiterhin ein Einfluß des Stadiums sowie des Ansprechens auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie auf die tumorspezifische Überlebensrate ($p = 0.056$ bzw. $0,050$).

Daneben gab es eine Vielzahl von Ansätzen, den histologischen Differenzierungsgrad als Prognosekriterium zu etablieren. 1982 postulierten Hyams et al. den Einfluß der Tumordifferenzierung auf die Therapieergebnisse⁹³. 1955 versuchten McCormack und Harris, das Auftreten von Rosetten im lichtmikroskopischen Erscheinungsbild mit dem Wachstumsverhalten der Tumoren in Verbindung zu bringen¹⁵³.

Mendeloff schlug dagegen eine unterschiedliche morphologische Einteilung vor¹²⁵. Er unterschied 1.) „Esthesioneuropitheliome“ mit neuroblastischer Komponente und dem Nachweis von Rosetten, 2.) „Esthesioneurocytome“ mit neuroblastischer Komponente ohne Nachweis von Rosetten und 3.) „Esthesioneuroblastome“, bei denen beide Merkmale fehlten. Nach Resektion und adjuvanter Radiotherapie zeigte sich ein schlechterer Verlauf der neuroblastischen Subgruppe. Es ließ sich aber keine Korrelation zwischen Stadium und Prognose belegen.

1963 kamen Hutter et al. zu dem gleichen Ergebnis: Es ließ sich keine prognostische Bedeutung der histologischen Subgruppen herausarbeiten¹⁵⁴. Auch Schwaab und Mitarbeiter haben keinen Einfluß der Histologie auf das Therapieergebnis sichern können¹⁴⁴. Jedoch berichtete De Monte in einer Analyse des MD Anderson Hospitals über einen besseren Verlauf bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Regio olfactoria im Vergleich zu Patienten mit olfaktorischen Neuroblastomen. Hierbei wurde die histologische Untergruppe als Prognosefaktor gewertet¹⁵⁵.

Im eigenen Patientengut war allenfalls die Tumorausdehnung als Prognosefaktor abzugrenzen. Patienten im Stadium A nach Kadish wiesen eine mediane Überlebenszeit von 150,5 Monaten im Vergleich zu 59,1 Monaten im Stadium B und 27,8 Monaten im Stadium C auf. Erwartungsgemäß entwickelten sich Lokalrezidive und Fernmetastasen bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien häufiger und zu einem früheren Zeitpunkt. Der histologische Differenzierungsgrad hatte keinen Einfluß auf die Überlebenszeit

VI. Zusammenfassung

Es wurden die Behandlungsergebnisse von 26 Patienten mit Ästhesioneuroblastomen über einen Zeitraum von 1986 bis 2000 analysiert. Hierunter waren 13 Männer und 13 Frauen mit einem mittleren Alter von 53,1 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Drei Patienten wurden ausschließlich durch laterale Rhinotomie operiert, 17 wurden nach lateraler Rhinotomie bzw. kraniofazialer Resektion bestrahlt und 5 Patienten wurden multimodal behandelt.

Die medianen Überlebenszeiten betragen 150,5 Monate für das Stadium Kadish A, 59,1 Monate für das Stadium B und 40,3 Monate für das Stadium C.

Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen 100% für das Stadium Kadish A, 71,4% für das Stadium B und 25% für das Stadium C.

Als einziger Prognosefaktor wurde die Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ermittelt. Der histologische Differenzierungsgrad und zervikale Lymphknotenmetastasen hatten keinen Einfluß auf das Überleben.

Die Ergebnisse stehen in weitgehender Übereinstimmung mit der Literatur. Es zeichnet sich aber ein Vorteil multimodaler Therapieansätze auch bei frühen Tumorstadien ab.

VII. Literaturverzeichnis

- 1 Berger L, Luc Richard, L'esthesioneuroepitheliome olfactif, Bull. de l' assoc. Franc. pour l' etude du cancer (Paris) 13: 410-420, 1924
- 2 Berger L, Coutard H: L'esthesioneurocytome olfactif; Bull. de l'assoc. Franc. pour l'etude du cancer (Paris) 13: 404-414, 1924
- 3 Portmann NM, Bonnard ET: Sur un cas de tumeur nerveuse de fosses nasale (esthesioneuroblastome); Acta Otolaryngol. 13: 52-57, 1928
- 4 Schall LA, Lineback M: Primary intranasal neuroblastoma: report of 3 cases; Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 60 : 221-229, 1951
- 5 Gerard-Marchant R, Micheau C.; Microscopical diagnosis of olfactory esthesioneuromas: general review and report of five cases; J. Natl. Cancer Inst. 35: 75-82, 1965
- 6 Tingwald FR: Olfactory placode tumors; Laryngoscope 76: 196-211, 1966
- 7 Sirtori C, Calearo C, Teatini GP: An uncommon case of neurogenic tumor; Arch. Otolaryngol. 67: 93-97, 1965
- 8 Akert A, In Benninghoff A: Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, 14. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1985
- 9 Anders KH: Der Feinbau der Regio olfactoria von Makrosmatikern; Z.Zellf.mikr.Anat. 69: 140-154, 1966
- 10 Preston-Martin S, Henderson BE: Esthesioneuroblastoma; CA, 34(6), 356 (letter), 1984
- 11 Stewart FM, Frierson HF, Levine PA, Spaulding, C: Esthesioneuroblastoma. In Williams JG, Krikorian MR (editors): Textbook of Uncommon Cancer, John Wiley and Sons Ltd., 631-652, 1988
- 12 Pape H, Wildfang I, Issing, PR: Ästhesioneuroblastom. In Schmoll (Hrsg): Internistische Tumorthherapie, 1581-1589, 1997
- 13 De Champs C, Demenocq F, Le Merle P: Neuroblastome olfactif revelé par une cécité chez une fillette de 9 mois; Arch. Fr. Pediatr. 42/2: 119-121, 1985
- 14 Zappia JJ, Carrol WR, Wolf GT, Ho L, Krouse GJ: Olfactory neuroblastoma: the results of modern treatment approaches at the University of Michigan; Head and Neck 15: 190-196, 1993
- 15 Martin JF, Dargeut M, Gignaux M,: Les tumeurs des fosses nasales; Ann. Otolaryngol. 66: 253-266, 1949
- 16 Mc Gavran MH. Neurogenous nasal neoplasms; Ann. Otolaryngol. 81: 169-174, 1970
- 17 Micheau C, Guerinot F, Bohuon C, Brugere J: Dopamine- β -hydroxylase and catecholamines in olfactory esthesioneuroma; Cancer 35: 1309-1312, 1975
- 18 Misugi K, Misugi N, Newton WA: Fine structural study of neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and pheochromoneurocytoma; Arch. Pathol. 86: 160-170, 1968
- 19 Castaneda VL, Cheah MS, Saldivar VA, Parmley RT: Cytogenetic and molecular evaluation of clinically aggressive esthesioneuroblastoma; Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. Spring. , 13(1): 62-70, 1991
- 20 Takahashi H, Wakabayashi K, Ikuta F, Tanimura K: Esthesioneuroblastoma: a nasal catecholamine-producing tumor of neural crest origin. Demonstration of tyrosine-hydroxylase-immunoreactive tumor cells; Acta Neuropathol. – Berl.; 76(29): 522-527, 1988

-
- 21 Djalilian RJ, Zujko RD, Weiland LH: Olfactory neuroblastoma; *Surg. Clin. Northam.* 57: 751-762, 1977
 - 22 Micheau C: A new histochemical and biochemical approach to olfactory esthesioneuroblastoma: A nasal tumor of neural crest origin; *Cancer* 40: 314-318, 1977
 - 23 Cantrell RW, Ghorayeb BY Fitz-Hugh GS: Esthesioneuroblastoma: Diagnosis and treatment; *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 86: 760-765, 1977
 - 24 Shah JP, Feghali J: Esthesioneuroblastoma; *CA* 33: 155-159, 1979
 - 25 Koppang N, Rivenson M, Reith A Dahle HK, Evensen O, Hoffmann D: A study of tobacco carcinogenesis XLVIII Carcinogenesis of N-nitrosomonicotine in mink; *Carcinogenesis* 13: 1957-1860, 1992
 - 26 Pelfrene A, Garcia H: Chemically induced esthesioneuroblastoma in rats; *Z. Krebsforsch.* 86: 113-119, 1976
 - 27 Dahme E, Bilzer T, Mannl A: Zur Diagnose primärer Riechschleimhauttumoren, dargestellt an einem Ästhesioneuroepitheliom beim Hund; *Tierärztl. Prax. (Suppl)* 1: 112-122, 1985
 - 28 Smith MO, Turrel JM, Bailey CS, Cain GR: Neurologic abnormalities as the predominant signs of neoplasia of the nasal cavity in dogs and cats: seven cases (1973-1986); *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195 (2): 242-245, 1989
 - 29 Cox NR, Powers RD: Olfactory neuroblastoma in two cats; *Vet Pathol* 26: 341-343, 1989
 - 30 Correa P, Dalgard DW, Adamson RH: Olfactory neuroepithelioma in a *Cynomolgus* monkey; *J. Med. Primatol.* 4: 51-61, 1975
 - 31 Loupal G, Mikula M: Olfaktoriusneuroblastom bei einem Pferd; *Pferdeheilkunde* 1: 6569, 1985
 - 32 Ciu SX: Olfactory neuroblastoma-a report of 4 cases and review of the literature; *Chung-Hua-Chung-Liu-Tsa-Chih* 13(4): 316-318, 1991
 - 33 Tu MC: Treatment of olfactory neuroblastoma: a case report of 14 cases; *Chung-Hua-Erh-Pi-Yen-Hou-Ko-Tsa-Chih* 25(2): 98-99, 126-127, 1990
 - 34 Eleckham GC, Siddigui N, Mukherjee DK, Ikerionwu SE: Esthesioneuroblastoma: report of two cases in Nigerians, *J. Laryngol. Otol.* 94(9): 1081-1085, 1980
 - 35 Samuel J, Shanon E: Esthesioneuroblastoma; *Harefuah* 86(6): 317-320, 1974
 - 36 Utsunomiya M, Ishii C, Miura S, Tada S, Kikuchi Y, Yamaguchi H: A case of olfactory neuroblastoma with exuberant Hyperostosis; *Rinsho-Hoshasen* 34(9): 1019-1022, 1989
 - 37 Ishikawa M, Nakazawa T, Nioka H, Matsuda M, Handa J: Olfactory neuroblastoma with intracranial extension. Report of two cases; *Neurol. Med. Chir. Tokio* 29(10): 902-907, 1989
 - 38 Leeungurasatien P, Tantachamroon T, Martin T, Eiumtragul P, Handagoon P: Olfactory neuroblastoma in northern Thailand; *Jpn. J. Ophthalmol.* 41(1): 27-30, 1997
 - 39 Morokhoev VI: Errors in the early diagnosis of malignant tumors of the ethmoid sinus; *Vestn. Otorinolaringol.* (5): 60-64, 1990
 - 40 Aliev BM, Probatova NA: The treatment procedure in olfactory (esthesioneurogenic) tumors; *Vopr. Onkol.* 37(2): 215-219, 1991
 - 41 Korolev VA, Zaitsev VB: Lesions of the nasal cavity, paranasal sinuses and oro- and laryngo-pharynx in esthesioneuroblastoma; *Vestn. Otorinolaringol.* (3): 36-37, 1992

-
- 42 Smirnova IN, Golovin VF: Esthesioneuroblastoma; Zh. Ushn. Nos. Gorl. Bolezn. (1): 99-100, 1977
 - 43 Shevchenko AM, Gladkii NI, Vengerovskii VA: Esthesioneuroblastoma of the nasal cavity; Vestn. Otorinolaringol. (1): 84, 1977
 - 44 Aleksandrova NM, Kusakina GK, Kolycheva NI: Esthesioblastoma of the nose; Arkh. Patol. 38(2): 81-84, 1976
 - 45 Klein EA, Anzil AP, Mezacappa P, Borderon M, Ho V,: Sinonasal primitive neuroectodermal tumor arising in a long term survivor of heritable unilateral retinoblastoma; Cancer 70: 423-431, 1991
 - 46 Frierson HF, Ross GW, Stewart FM, Newman SA, Kelly MD: Unusual sinonasal small-cell neoplasms following radiotherapy for bilateral retinoblastoma; Am. J. Surg. Pathol. 13: 947-954, 1989
 - 47 Russel DS, Rubinstein LJ: Pathology of tumors of the nervous system, 5th Ed. Baltimore: William and Wilkins, 1989
 - 48 Druckrey H, Preussmann R, Matzkies F, Ivankovic S: Carcinogene Wirkung von 1,2-Diäthylhydrazin an Ratten; Naturwissenschaften 53: 557-558, 1966
 - 49 Thomas C: Zur Morphologie der Nasennebenhöhrentumoren bei den Ratten; Z. Krebsforsch. 67: 1-10, 1965
 - 50 Herrold K McD: Induction of olfactory neuroepithelial tumors in Syrian golden hamsters by diethylnitrosamin; Cancer 17: 114-121, 1964
 - 51 Garcia H, Keefer L, Lijinski W, Wenyon CEM: Carcinogenicity of nitrosomorpholin und 1-nitrosopiperazine in rats; Z. Krebsforsch. 74: 179-184, 1970
 - 52 Vollrath M, Altmannsberger M: Chemically induced Esthesioepithelioma: Ultrastructural Findings; Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 98: 256-266, 1989
 - 53 Schrenzel K, Higgins RJ, Hinrichs SH, Smith MO, Toten M: Type C retroviral expression in spontaneous feline olfactory neuroblastomas; Acta. Neuropathol. 80: 547-553, 1990
 - 54 Dawe CJ: Neoplasms induced by Polyoma virus in the upper respiratory tracts of mice. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (Eds.): Cancer of the rhinopharynx; Copenhagen, Ejnar Munksgaard, pp179-196, 1967
 - 55 Vollrath M, Altmannsberger M: Ästhesioneuroblastom: Histogenese und Diagnose; Strahlenther. Onkol. 165: 461-467, 1989
 - 56 Chaudhry AP, Haar JG, Koul A, Nickerson PA: Olfactory neuroblastoma (Esthesioneuroblastoma) - A light and ultrastructural study of two cases; Cancer 44: 564-579, 1979
 - 57 Hirose T, Scheithauer B, Lopes BS, Gerber, HA, Altermatt HJ, Harner SG, Vandenberg SR: Olfactory neuroblastoma – An immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study; Cancer 76: 4-19, 1995
 - 58 Wright JH: Neurocytomas or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized; J. exp. Med. 12, 1910
 - 59 Flexner S: A peculiar glioma (neuroepithelioma) of the retina; Bull J. Hopkins Hosp. 2: 442, 1891
 - 60 Rubinstein LJ: The definition of ependymoblastoma; Arch. Path. 90: 35, 1970
 - 61 Mills SE, Fechner RE: „Undifferentiated“ Neoplasms of the Sinonasal Region: Differential diagnosis based on clinical, light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural features; Sem. Diagn. Pathol. 6: 316-328, 1989

-
- 62 Obert GJ, Devine KD, Mc Donald JR: Olfactory neuroblastoma; *Cancer* 13, 205-215, 1960
- 63 McGavran MH: Neurogenous nasal neoplasm. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 79, 547-550, 1970
- 64 Taxy JB, Bharani NK, Mills SE: The spectrum of olfactory neural tumors. A light-microscopic immunohistochemical and ultrastructural analysis; *Am. J. Surg.* 10, 687-695, 1986
- 65 Taxy JB, Hidvegi DF: Olfactory neuroblastoma. An ultrastructural study. *Cancer* 39, 131-138, 1977
- 66 Ji X: Significance of electron microscopy in the diagnosis of undifferentiated neoplasms of the nose and nasal sinuses. *Chung-Hua-Erh-Pi-Yen-Hu-Ko-Tsa-Chi* 26 (1), 29-31, 62-63, 1991
- 67 Spalke G, Mennel HD, Martin G: Histogenesis of olfactory neuroblastoma. Electron microscopy of typical human case. *Pathol. Res. Pract.* 180 (5), 516-520, 1985
- 68 Choi HSH, Anderson PJ: Immunohistochemical diagnosis of olfactory neuroblastoma. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 44, 18-31, 1986
- 69 Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 19, 739-744, 1965
- 70 Schwob JL, Farber NB, Gottlieb DI: Neurons of the olfactory epithelium in adult rats contain vimentin. *J. Neurosci.* 6, 208-214, 1986
- 71 Trojanowski JQ, Lee V, Pillsbury N, Lee S: Neuronal origin of human esthesioneuroblastoma demonstrated with antineurofilament antibodies. *N. Engl. J. Med.* 307, 159-161, 1982
- 72 Du ZM, Li YS, Wong BF: Electron microscopic and immunohistochemical findings in case of olfactory neuroblastoma. *J. Clin. Pathol.* 46, 83-85, 1993
- 73 Silva EG, Battifora H: Immunoreactivity for keratin and neuron specific cavity. *Lab. Invest.* 52, 62 A- 63 A, 1985
- 74 Micheau C, Guerinot F, Bohuon C: Dopamin-beta-hydroxylase and catecholamines in an olfactory esthesioneuroma. *Cancer* 35,1309-1312, 1975
- 75 Ramsay HA, Kairemo KJ, Jekunen AP: Somatostatin receptor imaging of an olfactory neuroblastoma. *J. Laryngol. Otol.* 110 (12), 1161-1163, 1996
- 76 Garcia VA, Garcia DCE: Olfactory esthesioneuroblastoma: Scintigraphic expression of somatostatin receptors. *Rev. Esp. de Med. Nucl.* 18 (5), 367-370, 1999
- 77 Artlieb U, Krepler R, Wiche G: Expression of Microtubule associated proteins (MAP 1/2) in human neuroblasts and differential diagnosis of immature neuroblasts. *Lab. Invest.* 53, 6844-6869, 1985
- 78 Axe S, Kuhadja FP: Esthesioneuroblastoma. Intermediate filaments, neuroendocrine and tissue-specific antigens. *Am. J. Clin. Pathol.* 88, 139-145, 1987
- 79 Turc-Care C, Philip I, Berger MP, Philip T: Chromosome study of Ewing's sarcoma cell lines. *Cancer Genet. Cytogenet.* 12, 1-19, 1984
- 80 Stephenson CF, Bridge JA, Sandberg AA: Cytogenetic and pathologic aspects af Ewing's sarcoma and neuroectodermal tumors. *Hum .Pathol.* 1270-1277, 1992
- 81 Castaneda VL, Cheah MSC, Saldwar VA, Richmond CM: Cytogenetic and molecular evaluation of clinically aggressive esthesioneuroblastoma. *Am. J. Ped. Hematol. Oncol.* 13, 62-70, 1991
- 82 Navarro S, Pellin A, Noguera R, Diaz MP: dbl oncogene expression in childhood tumors and tumor cell line. *Diagn. Mol. Pathol.* 2, 158-162, 1993

-
- 83 Roessner A, Jürgens H: Round cell tumors of bone. *Path. Res. Pract.* 189, 1111-1136, 1993
 - 84 Nelson RS, Perlman EJ, Askin FB: Is esthesioneuroblastoma a peripheral neuroectodermal tumor? *Hum. Pathol.* 26 (6), 639-641, 1995
 - 85 Fellingner EJ, Garin-Chesa P, Triche TJ, Huvos AG, Rettig WJ: Immunochemical analysis of Ewing's sarcoma cell surface antigen p30/32 MIC-2. *Am. J. Path.* 139 (2), 317-325, 1991
 - 86 Kumar S, Perlman E, Pack S, Davis M, Zhang P: Absence of EWS/Fli 1 fusion in olfactory neuroblastomas indicates these tumors do not belong to the Ewing's sarcoma family. *Hum. Pathol.* 30 (11), 1356-1360, 1999
 - 87 Mezzelani A, Torinelli S, Minoletti F, Pierotti MA: Esthesioneuroblastoma is not a member of the primitive peripheral neuroectodermal tumor-Ewing's group. *Br. J. Cancer* 81 (4), 586-591, 1999
 - 88 Papadaki H, Kounelis S, Kapadia SB, Bakker A: Relationship of p53 gene alterations with tumor progression and recurrence in olfactory neuroblastoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 20 (6), 715-721, 1996
 - 89 Kadish S, Goodman M, Wang CC: Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 37, 1571-1576, 1976
 - 90 Morita A, Ebersol MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM: Esthesioneuroblastoma prognosis and management. *Neurosurgery* 32, 706-715, 1993
 - 91 Biller HF, Lawson W, Lachdev V, Som P: Esthesioneuroblastoma. Surgical treatment without radiation. *Laryngoscope* 100, 1199-1201, 1990
 - 92 Dulgherov P, Calcaterra T: Esthesioneuroblastoma. The UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope* 102, 843-848, 1992
 - 93 Hyams VJ, Batsakes JG, Morales AR: Olfactory neuroblastoma in special tumors of the head and neck. *ASCP Press Chicago*, 24-29, 1982
 - 94 Hurst RW, Erickson S, Cail WS, Newman SA, Levine PA, Burke J, Cantrell RW: Computed tomographic features of esthesioneuroblastoma. *Neuroradiology* 31, 253-257, 1989
 - 95 Som PM, Dillon WP, Sze G, Lidov M, Biller H, Lawson W: Benign and malignant sinonasal lesions with intracranial extension: differentiation with MR imaging. *Radiology* 172, 763-766, 1989
 - 96 Li C, Yousem DM, Hayden RE, Doty RL: Olfactory neuroblastoma: MR evaluation. *Am. J. Neuroradiol.* 14, 1167-1171, 1993
 - 97 Pikuth D, Heywang-Kobrunner SA, Spielmann RP: Computed tomography and magnetic resonance imaging features of olfactory neuroblastoma: an analysis of 22 cases. *Clin. Otolaryngol.* 24 (5), 457-461, 1999
 - 98 Calearo C, Pastore A, Merlo R: Il cancro del massiccio faciale. *Acta. Otorhinol. Ital. Suppl.* 14, 3-27, 1987
 - 99 Pape H, Wurm R, Schmitt G: Pathogenese und Klinik der Ästhesioneuroblastome. *Tumordiagn. Therapie* 11, 237-242, 1990
 - 100 Schwaab G, Micheau C, Pacheco L, Domenge C, Le Guillou C, Marandas PO: Olfactory esthesioneuroma: A report of 40 cases. *Laryngoscope* 98, 872-876, 1988
 - 101 Weissgold DJ, Gragoudas ES, Kent C, Amrein PC, Dickersin GR: Choroidal metastasis from olfactory neuroblastoma. *Retina* 19, 459-462, 1999
 - 102 Carpentier PJ, Ebels EJ: Olfactory neuroblastoma with spinal metastasis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 88, 203-208, 1986

-
- 103 Broich G, Pagliari A, Ottaviani F: Esthesioneuroblastoma: A general review of the cases published since the discovery of the tumor in 1924. *Anticancer Res.* 17, 2683-2706, 1997
 - 104 Vanaclocha V, Saiz-Sapena N: Surgical treatment of anterior skull base tumours. *Acta Neurochir. Wien* 139 (9), 857-868, 1997
 - 105 Bebear JR, Stoll D, Darrouzet V: L'ethmoidectomie totale par voie mixte rhinoneurochirurgicale pour les tumeurs malignes de l'étage antérieur. *Rev. Laryngol.* 3,203-206, 1990
 - 106 Levine PA, Scher R, Jane JA: The craniofacial resection: eleven years experience at the University of Virginia. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 101, 665-669, 1989
 - 107 Sartoris A, Cortesina G, Busca GP, Pia F, Giardino C: Anterior craniofacial resection for nasal-paranasal tumors extended to the skull base. *Acta Otorhinol. Ital.* 11, 317-327, 1991
 - 108 Levine PA, Gallagher R, Cantrell RW: Esthesioneuroblastoma: reflections of a 21-year experience. *Laryngoscope* 109, 1539-1543, 1999
 - 109 Elkon D, Hightower SI, Linn ML, Cantrell RW, Constable WC: Esthesioneuroblastoma. *Cancer* 44, 1087-1094, 1979
 - 110 Koka VN, Julieron M, Bourhis J, Janot F, Le Ridant AM, Schwaab G: Aesthesioneuroblastoma. *J. Laryngol. Otol.* 112, 628-633, 1998
 - 111 Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD: Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 27, 835-842, 1993
 - 112 Beitler JJ, Fass DE, Bremer HA, Huvas A, Fuks Z: Esthesioneuroblastoma: is there a role for elective neck treatment? *Head Neck* 13, 321-326, 1991
 - 113 O'Connor TA, Mc Lean P, Juillard GJF, Parker RG: Olfactory neuroblastoma. *Cancer* 63, 2426-2428, 1989
 - 114 Bilsky MH, Kraus DH, Strong EW, Harrison LB, Gutin PH: Extended anterior craniofacial resection for intracranial extension of malignant tumors. *Am. J. Surg.* 174, 565-568, 1997
 - 115 Lindberg RD: Miscellaneous malignant tumors of the head and neck. In: Fletcher GH (Ed.): *Textbook of Radiotherapy*, Lea & Febinger, Philadelphia, 389-391, 1980
 - 116 Sack H, Thesen N: Bestrahlungsplanung. Nasenhöhle und Regio olfactoria. Thieme, Stuttgart/New York, 111-113, 116, 1998
 - 117 Parsons J, Bova, F, Fitzgerald C: Radiation retinopathy after external beam irradiation: Analysis of time-dose-factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30, 765-773, 1994
 - 118 Baron SH: Brain radiation necrosis following treatment of an esthesioneuroblastoma. *Laryngoscope* 89, 214-223, 1979
 - 119 Lund VJ, Milroy C: Olfactory neuroblastoma. Clinical and pathological aspects. *Rhinology* 31, 1-6 1993
 - 120 Guedea F, van Limbergen E, van den Bogaert W: High dose level radiation therapy for local tumor control in esthesioneuroblastoma. *Eur. J. Cancer* 30A (12), 1757-1760, 1994
 - 121 Strnad V, Grabenbauer GG, Dunst J, Sauer R: Radiotherapie beim Ästhesioneuroblastom. *Strahlenther. Oncol.* 170 (2), 79-85, 1993
 - 122 Slevin NJ, Irvin JR, Banerjee SS, Gupta NK, Farrington WT: Olfactory neural tumors- the role of external beam radiotherapy. *J. Laryngol. Otol.* 110, 1012-1016, 1996

-
- 123 Ahern VA, Poulsen MG: Olfactory neuroblastoma: management of a rare tumor at the Queensland Radium Institute. *Australian Radiol.* 35, 366-369, 1991
 - 124 Mohanti BK, Rath GK, Baser B: Recurrent olfactory neuroblastoma treated by radiation, surgery and chemotherapy. *J. Surg. Oncol.* 34, 22-26, 1987
 - 125 Mendeloff J. The olfactory neuroepithelial tumors: A review of the literature and report of six additional cases. *Cancer* 10, 944-956, 1957
 - 126 Bailey BJ, Barton S: Olfactory neuroblastoma: Management and prognosis. *Arch. Otolaryngol.* 101, 1-5, 1975
 - 127 Daly NJ, Voigt JJ, Combes PF: Diagnosis and treatment of olfactory neuroblastoma in seven patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6, 1735-1738, 1980
 - 128 Ahmad H, Fayos JV: Role of radiation therapy in the treatment of olfactory neuroblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6, 349-352, 1980
 - 129 Levine PA, McLean WC, Cantrell RW: Esthesioneuroblastoma: The University of Virginia experience 1960-1985. *Laryngoscope* 96, 742-746, 1986
 - 130 Spaulding CA, Krauyak MS, Constable WC, Stewart FM: Esthesioneuroblastoma: a comparison of two treatment eras. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 581-590, 1988
 - 131 Eden BV, Debo RF, Larner JM, Kelly MD, Levine PA, Stewart FM, Cantrell RW, Constable WC: Esthesioneuroblastoma. Long-term outcome and patterns of failure: the University of Virginia experience, *Cancer* 73, 2556-2562, 1994
 - 132 Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, Levine PA: The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma. *Neurosurgery* 42, 1029-1037, 1998
 - 133 Lai CH, Wang CA, Tsang NM, Hsueh C: Kadish stage C olfactory neuroblastoma successfully treated by chemotherapy and radiation. *Chang keng i hsueh tsa chih* 21 (4), 487-492, 1998
 - 134 Martinez SJ, Dominguez Ugidos LJ, Urpegui GA, Sancho Serrano E: Olfactory neuroblastoma: review of seven cases. *Acta Otorhinolaryngol. Esp.* 49 (4), 293-296, 1998
 - 135 Schulz-Wendtland R, Wilhelm KR, Bauer M, Mende V, Dreyer M: Aesthesioneuroblastom-Rezidivbehandlung mit Hilfe der ferngesteuerten Afterloadingtechnik. *Strahlenther. Onkol.* 166, 147-150, 1990
 - 136 Stammberger H, Anderhuber W, Walch C, Papaefthymiou G: Possibilities and limitations of endoscopic management of nasal and paranasal sinus malignancies. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 53 (3), 199-205, 1999
 - 137 Walch C, Stammberger H, Anderhuber W, Unger F, Köle W, Feichtinger K: The minimally invasive approach to olfactory neuroblastoma: Combined endoscopic and stereotactic treatment. *Laryngoscope* 110, 635-640, 2000
 - 138 Bhattacharyya N, Thornton AF, Joseph MP, Goodman ML, Amrein PC: Successful treatment of esthesioneuroblastoma and neuroendocrine carcinoma with combined chemotherapy and proton radiation. *Arch Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 123 (1), 34-40, 1997
 - 139 Kumar PP, Ogren FP, McComb RD, Jones EO, McCaul GF: Retreatment of advanced esthesioneuroblastoma with high activity I-125 endocurietherapy. *J. Natl. Med. Assoc.* 83, 735-738, 1991
 - 140 Grahne B: Olfactory neuroblastoma. *Acta Otolaryngol.* 59, 55-64, 1965
 - 141 Silva EG, Butler JJ, McKay B, Goepfert H: Neuroblastomas and neuroendocrine carcinomas of the nasal cavity. *Cancer* 50, 2388-2405, 1982

-
- 142 Wade PM, Smith RE, Johns ME: Response of esthesioneuroblastoma to chemotherapy. Report of five cases and review of the literature. *Cancer* 53, 1036-1041, 1984
 - 143 Herzog J, Schmidt B, Petersen D, Schabet M: Das Neuroblastom des Nervus olfactorius. *Strahlenther. Onkol.* 164, 515-526, 1988
 - 144 Schwaab G, Micheau C, Pacheco L: Olfactory esthesioneuroma: A report of 40 cases. *Laryngoscope* 98, 872-876, 1988
 - 145 Goldsweig HG, Sundaresan N: Chemotherapy of recurrent esthesioneuroblastoma: Case report and review of the literature. *Am. J. Clin. Oncol.* 13, 139-143, 1990
 - 146 Polonowski JM, Brasm D, Roux FX, Bassot V: Esthesioneuroblastoma: Complete tumor response after induction chemotherapy. *Ear Nose Throat J.* 69, 743-746, 1990
 - 147 Mc Elroy EA, Buckner JC, Lewis JE: Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma. The Mayo Clinic experience. *Neurosurgery* 42, 1023-1027, 1998
 - 148 O'Connor Jr GT, Droke CR, Johns ME, Cail WS, Win Hr, Niskanen E: Treatment of advanced esthesioneuroblastoma with high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Cancer* 55: 347-349, 1989
 - 149 Stewart FM, Lazarus HM, Levine PA, Stewart KA, Tabarra IA, Spaulding CA: High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for esthesioneuroblastoma and sinu-nasal undifferentiated carcinoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 12, 217-221, 1989
 - 150 Nguyen QA, Villablanca JG, Siegel SE, Crockett DM: Esthesioneuroblastoma in the pediatric age-group: the role of chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 37 (1), 45-52, 1996
 - 151 Davis RE, Weissler MC: Esthesioneuroblastoma and neck metastasis. *Head and Neck* 14, 477-482, 1992
 - 152 Irish J, Dasgupta R, Freeman J, Gullane P, Gentili F, Brown D: Outcome and analysis of the surgical management of esthesioneuroblastoma. *J. Otolaryngol.* 26 (1), 1-7, 1997
 - 153 McCormack LJ, Harris HE: Neurogenic tumors of the nasal fossa. *JAMA* 157, 318-321, 1955
 - 154 Hutter RVP, Lewis JS, Foote Jr FW, Tollefsen HR: Esthesioneuroblastoma: A clinical and pathological study. *Am. J. Surg.* 106, 748, 1963
 - 155 De Monte : Esthesioneuroblastoma: The Houston Experience. *Comment Neurosurg.* 42 (5), 1028, 1998
 - 156 Watne K, Hager B: Treatment of recurrent esthesioneuroblastoma with combined intraarterial chemotherapy. A case report. *J. Neurooncol.* 5, 47-50, 1987

- ¹ Berger L, Luc Richard, L'esthesioneuroepitheliome olfactif, Bull de l' assoc franc pour l' etude du cancer (Paris) 13: 410-420, 1924
- ² Berger L, Coutard H: L'esthesioneurocytome olfactif; Bull de l'assoc franc pour l'etude du cancer (Paris) 13: 404-414, 1924
- ³ Portmann NM, Bonnard ET: Sur un un cas de tumeur nerveuse de fosses nasale (esthesioneuroblastome); Acta Otolaryngol 13: 52-57, 1928
- ⁴ Schall LA, Lineback M: Primary intranasal neuroblastoma: report of 3 cases: Ann Otol Rhinol Laryngol 60 : 221-229, 1951
- ⁵ Gerard-Marchant R, Micheau C,: Microscopical diagnosis of olfactory esthesioneuromas: general review and report of five cases; J Natl Cancer Inst 35: 75-82, 1965
- ⁶ Tingwald FR: Olfactory placode tumors; Laryngoscope 76: 196-211, 1966
- ⁷ Sirtori C, Calearo C, Teatini GP: An uncommon case of neurogenic tumor; Arch Otolaryngol 67: 93-97, 1965
- ⁸ Akert A in Benninghoff A: Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, 14. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1985
- ⁹ Anders KH: Der Feinbau der Regio olfactoria von Makrosmatikern; Z.Zellf.mikr.Anat. 69: 140-154, 1966
- ¹⁰ Preston-Martin S, Henderson BE: Esthesioneuroblastoma; CA, 34(6), 356 (letter), 1984
- ¹¹ Stewart FM, Frierson HF, Levine PA, Spaulding, C: Esthesioneuroblastoma in Williams, JG, Krikorian, MR (editors): Textbook of Uncommon Cancer, John Wiley and Sons Ltd., 631-652, 1988
- ¹² Pape H, Wildfang I, Issing, PR: Ästhesioneuroblastom in Schmoll (Hrsg): Internistische Tumorthherapie, 1581-1589, 1997
- ¹³ De Champs C, Demenocq F, Merle P: Neuroblastome olfactif revele par une cecite chez une fillette de 9 mois; Arch. Fr. Pediatr. 42/2: 119-121, 1985
- ¹⁴ Zappia JJ, Carrol WR, Wolf GT, Ho L, Krouse GJ: Olfactory neuroblastoma: the results of modern treatment approaches at the University of michigan; Head and Neck 15: 190-196, 1993
- ¹⁵ Martin JF, Dargeut M, Gignaux M,: Les tumeurs des fosses nasales; Ann Otolaryngol 66: 253-266, 1949
- ¹⁶ Mc Gavran MH. Neurogenous nasal neoplasms; Ann Otolaryngol 81: 169-174, 1970
- ¹⁷ Micheau C, Guerinot F, Bohuou C, Brugere J: Dopamine-B-Hydroxylase and catecholamines in olfactory esthesioneuroma; Cancer 35: 1309-1312, 1975
- ¹⁸ Misugi K, Misugi N, Newton WA: Fine structural study of neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and pheochromoneurocytoma; Arch Pathol 86: 160-170, 1968
- ¹⁹ Castaneda VL, Cheah MS, Saldivar VA, Parmley RT: Cytogenetic and molecular evaluation of clinically aggressive esthesioneuroblastoma; Am-J-Pediatr-Hematol-Oncol, Spring, 13(1): 62-70, 1991
- ²⁰ Takahashi H, Wakabayashi K, Ikuta F, Tanimura K: Esthesioneuroblastoma: a nasal catecholamine-producing tumor of neural rest origin. Demonstration of tyrosine hydeoxylase-immunoreactive tumor cells; Acta Neuropathol – Berl.; 76(29): 522-527, 1988
- ²¹ Djalilian RJ, Zujko RD, Weiland LH: Olfactory neuroblastoma; Surg Clin Northnam 57: 751-762, 1977
- ²² Micheau C: A new histochemical and biochemical approach to olfactory esthesioneuroblastoma: A nasal tumor of neural crest origin; Cancer 40: 314-318, 1977
- ²³ Cantell RW, Ghorayeb BY Fitz-Hugh GS: Esthesioneuroblastoma: Diagnosis and treatment; Ann Otol Rhinol Laryngol 86: 760-765, 1877
- ²⁴ Shah JP, Feghali J: Esthesioneuroblastoma; CA 33: 155-159, 1979
- ²⁵ Koppang N, Rivenson M, Reith A Dahle HK, Evensen O, Hoffmann D: A study of tobacco carcinogenesis XLVIII Carcinogenesis of N'-nitrosomocotine in mink; Carcinogenesis 13: 1957-1860, 1992
- ²⁶ Pelfrene a, Garcia H: Chemically induced esthesioneuroblastoma in rats; Z. Krebsforsch. 86: 113-119, 1976
- ²⁷ Dahme E, Bilzer T, Mannl A: Zur Diagnose primärer Rirchschleimhautumoren, dargestellt an einem Ästhesioneuroepitheliom beim Hund; Tierärztl Prax (Suppl) 1: 112-122, 1985
- ²⁸ Shmith MO, Turrel JM, Bailey CS, Cain GR: Neurologic abnormalities as the predominant signs of neoplasia of the nasal cavity in dogs and cats: seven cases (1973-1986); J-Am-Vet-Med-Assoc. 195 (2): 242-245, 1989
- ²⁹ Cox NR, Powers RD: Olfactory neuroblastoma in two cats; Vet Pathol 26: 341-343,1989
- ³⁰ Correa P, Dalgard DW, Adamson RH: Olfactory neuroepithelioma in a Cynomolgus monkey; J Med Primatol 4: 51-61, 1975
- ³¹ Loupal G, Mikula M: Olfaktoriusneuroblastoma bei einem Pferd; Pferdeheilkunde 1: 6569, 1985
- ³² Ciu SX: [Olfactory neuroblastoma-areport of 4 cases and review of the literatue]; Chung-Hua-Chung-Liu-Tsa-Chih 13(4): 316-318, 1991
- ³³ Tu MC: [Treatment of olfactory neuroblastoma: a case report of 14 cases]; Chung-Hua-Erh-Pi-Yen-Hou-Ko-Tsa-Chih 25(2): 98-99, 126-127, 1990
- ³⁴ Eleckham GC, Siddigui N, Mukherjee DK, Ikerionwu SE: Esthesioneuroblastoma: report of two cases in Nigerians, J Laryngol Otol 94(9): 1081-1085, 1980
- ³⁵ Samuel J, Shanon E: [Esthesioneuroblastoma]; Harefuah 86(6): 317-320, 1974

- ³⁶ Utsunomiya M, Ishii C, Miura S, Tada S, Kikuchi Y, Yamaguchi H: [a case of olfactory neuroblastoma with exuberant Hyperostosis]; *Rinsho-Hoshasen* 34(9): 1019-1022, 1989
- ³⁷ Ishikawa m, Nakazawa T, Nioka H, Matsuda M, Handa J: [Olfactory neuroblastoma with intracranial extension. Report of two cases]; *Neurol Med Chir Tokio* 29(10): 902-907, 1989
- ³⁸ Leeungurasatien P, Tantachamroon T, Martin T, Eiumtragul P, Handagoon P: Olfactory neuroblastoma in northern Thailand; *Jpn J Ophthalmol* 41(1): 27-30, 1997
- ³⁹ Morokhoev VI: [Errors in the early diagnosis of malignant tumors of the ethmoid sinus]; *Vestn Otorinolaringol Sep-Oct(5)*: 60-64, 1990
- ⁴⁰ Aliev BM, Probatova NA: [The treatment procedure in olfactory (esthesioneurogenic) tumors]; *Vopr Onkol* 37(2): 215-219, 1991
- ⁴¹ Korolev VA, Zaitsev VB: [Lesions of the nasal cavity, paranasal sinuses and oro- and laryngo-pharynx in esthesioneuroblastoma]; *Vestn Otorinolaringol May-Jun (3)*: 36-37, 1992
- ⁴² Smirnova IN, Golovin VF: [Esthesioneuroblastoma]; *Zh Ushn Nos gorl Bolezn (1)*: 99-100, 1977
- ⁴³ Shevchenko AM, Gladkii NI, Vengerovskii VA: [Esthesioneuroblastoma of the nasal cavity]; *Vestn Otorinolaringol Jan-feb (1)*: 84, 1977
- ⁴⁴ Aleksandrova NM, Kusakina GK, Kolycheva NI: [Esthesioblastoma of the nose]; *Arkh Patol* 38(2): 81-84, 1976
- ⁴⁵ Klein EA, Anzil AP, Mezacappa P, Borderon M, Ho V,: Sinonasal primitive neuroectodermal tumor arising in a long term survivor of heritable unilateral retinoblastoma; *Cancer* 70: 423-431, 1991
- ⁴⁶ Frierson HF, Ross GW, Stewart FM, Newman SA, Kelly MD: Unusual sinonasal small-cell neoplasms following radiotherapy for bilateral retinoblastoma; *Am J Surg Pathol* 13: 947-954, 1989
- ⁴⁷ Russel DS, Rubinstein LJ: Pathology of tumors of the nervous system, 5th ed. Baltimore: William and Wilkins, 1989
- ⁴⁸ Druckrey H, Preussmann R, Matzkies F, Ivankovic S: Carcinogene Wirkung von 1,2-Diäthylhydrazin an Ratten; *Naturwissenschaften* 53: 557-558, 1966
- ⁴⁹ Thomas C: zur Morphologie der Nasennebenhöhrentumoren bei den Ratten; *Z Krebsforsch* 67: 1-10, 1965
- ⁵⁰ Herrold K McD: Induction of olfactory neuroepithelial tumors in Syrian golden hamsters by diethylnitrosamin; *Cancer* 17: 114-121, 1964
- ⁵¹ Garcia H, Keefer L, Lijinski W, Wenyon CEM: Carcinogenicity of nitrosomorpholin und 1-nitrosopiperazine in rats; *Z Krebsforsch* 74: 179-184, 1970
- ⁵² Vollrath M, Altmannsberger M: Chemically Induced Esthesioepithelioma: Ultrastructural Findings; *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 256-266, 1989
- ⁵³ Schrenzel K, Higgins RJ, Hinrichs SH, Smith MO, toten M: Tyoe C retroviral expression in spontaneous feline olfactory neuroblastomas; *Acta Neuropathol* 80: 547-553, 1990
- ⁵⁴ Dawe CJ: Neoplasms induced by Polyoma virus in the upper respiratory tracts of mice; in Muir CS, Shanmugaratnam K (editors): *Cancer of the Rhinopharynx*; Copenhagen, Ejnar Munksgaard, pp179-196, 1967
- ⁵⁵ Vollrath M, Altmannsberger M: Ästhesioneuroblastom: Histogenese und Diagnose; *Strahlenther Onkol* 165: 461-467, 1989
- ⁵⁶ Chaudhry AP, Haar JG, Koul A, Nickerson PA: Olfactory neuroblastoma (Esthesioneuroblastoma)- A Light and Ultrastructural Study of Two Cases; *Cancer* 44: 564-579, 1979
- ⁵⁷ Hirose T, Scheithauer B, Lopes BS, Gerber, HA, Altermatt HJ, Harner SG, Vandenberg SR: Olfactory Neuroblastoma-An Immunohistochemical, Ultrastructural, and Flow Cytometric Study; *Cancer* 76: 4-19, 1995
- ⁵⁸ Wright JH: Neurocytomas or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized; *J exp Med* 12, 1910
- ⁵⁹ Flexner S: A peculiar glioma (neuroepitelima) of the retina; *Bull J. Hopkins Hosp.* 2: 442, 1891
- ⁶⁰ Rubinstein LJ: The definition of ependymoblastoma; *Arch Path* 90: 35, 1970
- ⁶¹ Mills SE, Fechner RE: „Undifferentiated“ Neoplasms of the Sinonasal Region: Differential Diagnosis Based on Clinical, Light Microscopic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Features; *Sem in Diagn Pathol* 6: 316-328, 1989
- ⁶² Obert GJ, Devine KD, Mc Donald JR: Olfactory neuroblastoma; *Cancer* 13, 205-215, 1960
- ⁶³ McGavran MH: Neurogenous nasal neoplasm. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 79, 547-550, 1970
- ⁶⁴ Taxy JB, Bharani NK, Mills SE: The spectrum of olfactory neural tumors. A light-microscopic immunohistochemical and ultrastructural analysis; *Am J Surg* 10, 687-695, 1986
- ⁶⁵ Taxy JB, Hidvegi DF: Olfactory neuroblastoma. A ultrastructural study. *Cancer* 39, 131-138, 1977
- ⁶⁶ Ji X: Significance of electron microscopy in the diagnosis of undifferentiated neoplasms of the nose and nasal sinuses. *Chung-Hua-Erh-Pi-Yen-Hu-Ko-Tsa-Chi* 26 (1), 29-31, 62-63, 1991
- ⁶⁷ Spalke G, Mennel HD, Martin G: Histogenesis of olfactory neuroblastoma. Electron microscopy of typical human case. *Pathol Res Pract* 180 (5), 516-520, 1985
- ⁶⁸ Choi HSH, Anderson PJ: Immunohistochemical diagnosis of olfactory neuroblastoma. *J neuropathol Exp Neurol* 44, 18-31, 1986
- ⁶⁹ Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 19, 739-744, 1965

-
- ⁷⁰ Schwob JL, Farber NB, Gottlieb DI: Neurons of the olfactory epithelium in adult rats contain vimentin. *J Neurosci* 6, 208-214, 1986
- ⁷¹ Trojanowski JQ, Lee V, Pillsbury N, Lee S: Neuronal origin of human esthesioneuroblastoma demonstrated with antineurofilament antibodies. *N Engl J Med* 307, 159-161, 1982
- ⁷² Du ZM, Li YS, Wong BF: Electron microscopic and immunohistochemical findings in case of olfactory neuroblastoma. *J Clin Pathol* 46, 83-85, 1993
- ⁷³ Silva EG, Battifora H: Immunoreactivity for keratin and neuron specific cavity. *Lab Invest* 52, 62 A- 63 A, 1985
- ⁷⁴ Micheau C, Guerinot F, Bohuon C: Dopamin-beta-hydroxylase and catecholamines in an olfactory esthesioneuroma. *Cancer* 35,1309-1312, 1975
- ⁷⁵ Garcia VA, Garcia DCE: Olfactory esthesioneuroblastoma: [Scintigraphic expression of somatostatin receptors], *Rev Esp de Med Nucl* 18 (5), 367-370, 1999
- ⁷⁶ Ramsay HA, Kairemo KJ, Jekunen AP: Somatostatin receptor imaging of an olfactory neuroblastoma. *J Laryngol Otol* 110 (12), 1161-1163,, 1996
- ⁷⁷ Artlieb U, Krepler R, Wiche G: Expression of Microtubule associated proteins (MAP 1/2) in human neuroblasts and differential diagnosis of immature neuroblasts. *Lab Invest* 53, 6844-6869, 1985
- ⁷⁸ Axe S, Kuhadja FP: Esthesioneuroblastoma. Intermediate filaments, neuroendocrine and tissue-specific antigens. *Am J Clin Pathol* 88, 139-145, 1987
- ⁷⁹ Turc-Care31 C, Philip I, Berger MP, Philip T: Chromosome study of Ewing's sarcoma cell lines, *cancer Genet Cytogenet* 12, 1-19, 1984
- ⁸⁰ Stephenson CF, Bridge JA, Sandberg AA: Cytogenetic and pathologic aspects of Ewing's sarcoma and neuroectodermal tumors. *Hum Pathol* 1270-1277, 1992
- ⁸¹ Castaneda VL, Cheah MSC, Saldwar VA, Richmond CM: Cytogenetic and molecular evaluation of clinically aggressive esthesioneuroblastoma. *Am J Ped Hematol Oncol* 13, 62-70, 1991
- ⁸² Navarro S, Pellin A, Noguera R, Diaz MP: dbl oncogene expression in childhood tumors and tumor cell lines, *Diagn Mol Pathol* 2, 158-162, 1993
- ⁸³ Roessner A, Jürgens H: Round cell tumors of bone. *Path Res Pract* 189, 1111-1136, 1993
- ⁸⁴ Nelson RS, Perlman EJ, Askin FB: Is esthesioneuroblastoma a peripheral neuroectodermal tumor? *Hum Pathol* 26 (6), 639-641, 1995
- ⁸⁵ Fellingner EJ, Garin-Chesa P, Triche TJ, Huvos AG, Rettig WJ: Immunochemical analysis of Ewing's sarcoma cell surface antigen p30/32 MIC-2. *Am J Path* 139 (2), 317-325, 1991
- ⁸⁶ Kumar S, Perlman E, Pack S, Davis-M, Zhang P: Absence of EWS/Fli 1 fusion in olfactory neuroblastomas indicates these tumors do not belong to the Ewing's sarcoma family. *Hum Pathol* 30 (11), 1356-1360, 1999
- ⁸⁷ Mezzelani A, Torinelli S, Minoletti F, Pierotti MA: Esthesioneuroblastoma is not a member of the primitive peripheral neuroectodermal tumor-Ewing's group. *Br J Cancer* 81 (4), 586-591, 1999
- ⁸⁸ Papadaki H, Kounelis S, Kapadia SB, Bakker A: Relationship of p53 gene alterations with tumor progression and recurrence in olfactory neuroblastoma. *Am j Surg Pathol* 20 (6), 715-721, 1996
- ⁸⁹ Kadish S, Goodman M, Wang CC: Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 37, 1571-1576, 1976
- ⁹⁰ Morita A, Ebersol MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM: Esthesioneuroblastoma prognosis and management. *Neurosurgery* 32, 706-715, 1993
- ⁹¹ Biller HF, Lawson W, Lachdev V, Som P: Esthesioneuroblastoma. Surgical treatment without radiation. *Laryngoscope* 100, 1199-1201, 1990
- ⁹² Dulgherov P, Calcaterra T: Esthesioneuroblastoma. The UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope* 102, 843-848, 1992
- ⁹³ Hyams VJ, Batsakes JG, Morales AR: Olfactory neuroblastoma in special tumors of the head and neck. *ASCP Press Chicago*, 24-29, 1982
- ⁹⁴ Calearo C, Pastore A, Merlo R: Il cancro del massiccio faciale. *Acta Otorhinol Ital Suppl* 14, 3-27, 1987
- ⁹⁵ Pape H, Wurm R, Schmitt G: Pathogenese und Klinik der Ästhesioneuroblastome. *Tumordiag Therapie* 11, 237-242, 1990
- ⁹⁶ Schwaab G, Micheau C, Pacheco L, Domenge C, Le Guillou C, Marandas PO: Olfactory esthesioneuroma: A report of 40 cases. *Laryngoscope* 98, 872-876, 1988
- ⁹⁷ Weissgold DJ, Gragoudas ES, Kent C, Amrein PC, Dickersin GR: Choroidal metastasis from olfactory neuroblastoma. *Retina* 19 (5), 459-462, 1999
- ⁹⁸ Carpentier PJ, Ebels EJ: Olfactory neuroblastoma with spinal metastasis. *Clin Neurol Neurosurg* 88 (3), 203-208, 1986
- ⁹⁹ Hurst RW, Erickson S, Cail WS, Newman SA, Levine PA, Burke J, Cantrell RW: Computed tomographic features of esthesioneuroblastoma. *Neuroradiology* 31, 253-257, 1989
- ¹⁰⁰ Som PM, Dillon WP, Sze G, Lidov M, Biller H, Lawson W: Benign and malignant sinonasal lesions with intracranial extension: differentiation with MR imaging. *Radiology* 172, 763-766, 1989

- ¹⁰¹ Li C, Yousem DM, Hayden RE, Doty RL: Olfactory neuroblastoma: MR evaluation. *Am J Neuroradiol* 14 (5), 1167-1171, 1993
- ¹⁰² Pikuth D, Heywang-Kobrunner SA, Spielmann RP: Computed tomographic and magnetic resonance imaging features of olfactory neuroblastoma: an analysis of 22 cases. *Clin Otolaryngol* 24 (5), 457-461, 1999
- ¹⁰³ Broich G, Pagliari A, Ottaviani F: Esthesioneuroblastoma: A general review of the cases published since the discovery of the tumor in 1924. *Anticancer Res* 17, 2683-2706, 1997
- ¹⁰⁴ Vanaclocha V, Saiz-Sapena N: Surgical treatment of anterior skull base tumours. *Acta Neurochir Wien* 139 (9), 857-868, 1997
- ¹⁰⁵ Bebear JR, Stoll D, Darrouzet V: L'ethmoidectomie totale par voie mixte rhinoneurochirurgicale pour les tumeurs malignes de l'etage anterieur. *Revue Laryngol* 3, 203-206, 1990
- ¹⁰⁶ Levine PA, Scher R, Jane JA: The craniofacial resection: eleven years experience at the University of Virginia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 101, 665-669, 1989
- ¹⁰⁷ Sartoris A, Cortesina G, Busca GP, Pia F, Giardano C: Anterior craniofacial resection for nasal-paranasal tumors extended to the skull base. *Acta Otorhinol Ital* 11, 317-327, 1991
- ¹⁰⁸ Levine PA, Gallagher R, Cantrell RW: esthesioneuroblastoma: reflections of a 21-year experience. *Laryngoscope* 109, 1539-1543, 1999
- ¹⁰⁹ Elkon D, Hightower SI, Linn ML, Cantrell RW, Constable WC: Esthesioneuroblastoma. *Cancer* 44, 1087-1094, 1979
- ¹¹⁰ Koka VN, Julieron M, Bourhis J, Janot F, Le Ridant AM, Schwaab G: Aesthesioneuroblastoma, *J Laryngol Otol* 112, 628-633, 1998
- ¹¹¹ Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD: Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27, 835-842, 1993
- ¹¹² Beitler JJ, Fass DE, Bremer HA, Huvas A, Fuks Z: Esthesioneuroblastoma: is there a role for elective neck treatment? *Head Neck* 13, 321-326, 1991
- ¹¹³ O'Connor TA, McLean P, Juillard GJF, Parker RG: Olfactory neuroblastoma. *Cancer* 63, 2426-2428, 1989
- ¹¹⁴ Bilsky MH, Kraus DH, Strong EW, Harrison LB, Gutin PH: Extended anterior craniofacial resection for intracranial extension of malignant tumors. *Am J Surg* 174, 565-568, 1997
- ¹¹⁵ Lindberg RD: Miscellaneous malignant tumors of the head and neck. In: Fletcher GH ed *Textbook of Radiotherapy*, Lea & Febinger, Philadelphia, 389-391, 1980
- ¹¹⁶ Sack H, Thesen N: Bestrahlungsplanung. *Nasenhöhle und Regio olfaktorica*. Georg Thieme, Stuttgart/New York, 111-113, 116, 1998
- ¹¹⁷ Parsons J, Bova, F, Fitzgerald C: Radiation retinopathie after external beam irradiation: Analysis of time-dose-factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30, 765-773, 1994
- ¹¹⁸ Baron SH: Brain radiation necrosis following treatment of an esthesioneuroblastoma. *Laryngoscope* 89, 214-223, 1979
- ¹¹⁹ Lund VJ, Milroy C: Olfactory neuroblastoma. Clinical and pathological aspects. *Rhinology* 31, 1-6 1993
- ¹²⁰ Guedea F, van Limbergen E, van den Bogaert W: High dose level radiation therapy for local tumor control in esthesioneuroblastoma. *Europ J Cancer* 30A (12), 1757-1760, 1994
- ¹²¹ Strnad V, Grabenbauer GG, Dunst J, Sauer R: Radiotherapie beim Ästhesioneuroblastom. *Strahlenther Oncol* 170 (2), 79-85, 1993
- ¹²² Slevin NJ, Irvin JR, Banerjee SS, Gupta NK, Farrington WT: Olfactory neural tumors- the role of external beam radiotherapy. *J Laryngol Otol* 110, 1012-1016, 1996
- ¹²³ Ahern VA, Poulsen MG: Olfactory neuroblastoma: management of a rare tumor at the Queensland Radium Institute. *Australian Radiol* 35, 366-369, 1991
- ¹²⁴ Mohanti BK, Rath GK, Baser B: Recurrent olfactory neuroblastoma treated by radiation, surgery and chemotherapy. *J Surg Oncol* 34, 22-26, 1987
- ¹²⁵ Mendeloff J. The olfactory neuroepithelial tumors: A review of the literature and report of six additional cases. *Cancer* 10, 944-956, 1957
- ¹²⁶ Bailey BJ, Barton S: Olfactory neuroblastoma: Management and prognosis. *Arch Otolaryngol* 101, 1-5, 1975
- ¹²⁷ Daly NJ, Voigt JJ, Combes PF: Diagnosis and treatment of olfactory neuroblastoma in seven patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6, 1735-1738, 1980
- ¹²⁸ Ahmad H, Fayos JV: Role of radiation therapy in the treatment of olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6, 349-352, 1980
- ¹²⁹ Levine PA, McLean WC, Cantrell RW: Esthesioneuroblastoma: The University of Virginia experience 1960-1985. *Laryngoscope* 96, 742-746, 1986
- ¹³⁰ Spaulding CA, Krauyak MS, Constable WC, Stewart FM: Esthesioneuroblastoma: a comparison of two treatment eras. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15, 581-590, 1988
- ¹³¹ Eden BV, Debo RF, Larner JM, Kelly MD, Levine PA, Stewart FM, Cantrell RW, Constable WC: Esthesioneuroblastoma. Long-term outcome and patterns of failure: the University of Virginia experience, *Cancer* 73, 2556-2562, 1994

- ¹³² Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, Levine PA: The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma. *Neurosurgery* 42 (5), 1029-1037, 1998
- ¹³³ Lai CH, Wang CA, Tsang NM, Hsueh C: Kadish stage C olfactory neuroblastoma successfully treated by Chemotherapy and radiation. *Chang keng i hsueh tsa chih* 21 (4), 487-492, 1998
- ¹³⁴ Martinez SJ, Dominguez Ugidos LJ, Urpegui GA, Sancho Serrano E: Olfactory neuroblastoma: review of seven cases. *Acta Otorrinolaryngol Esp* 49 (4), 293-296, 1998
- ¹³⁵ Schulz-Wendtland R, Wilhelm KR, Bauer M, Mende V, Dreyer M: Ästhesioneuroblastom-Residivbehandlung mit Hilfe der ferngesteuerten Afterloading-technik. *Strahlenther Onkol* 166, 147-150, 1990
- ¹³⁶ Stammberger H, Anderhuber W, Walch C, Papaefthymiou G: Possibilities and limitations of endoscopic management of nasal and paranasal sinus malignancies. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 53 (3), 199-205, 1999
- ¹³⁷ Walch C, Stammberger H, Anderhuber W, Unger F, Köle W, Feichtinger K: The minimally invasive approach to olfactory neuroblastoma: Combined endoscopic and stereotactic treatment. *Laryngoscope* 110, 635-640, 2000
- ¹³⁸ Bhattacharyya N, Thornton AF, Joseph MP, Goodman ML, Amrein PC: Successful treatment of esthesioneuroblastoma and neuroendocrine carcinoma with combined chemotherapy and proton radiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123 (1), 34-40, 1997
- ¹³⁹ Kumar PP, Ogren FP, McComb RD, Jones EO, McCaul GF: Retreatment of advanced esthesioneuroblastoma with high-activity I-125 endocurietherapy. *J Natl Med Assoc* 83, 735-738, 1991
- ¹⁴⁰ Grahne B: Olfactory neuroblastoma. *Acta Otolaryngol* 59, 55-64, 1965
- ¹⁴¹ Silva EG, Butler JJ, McKay B, Goepfert H: Neuroblastomas and neuroendocrine carcinomas of the nasal cavity. *Cancer* 50, 2388-2405, 1982
- ¹⁴² Wade PM, Smith RE, Johns ME: Response of esthesioneuroblastoma to chemotherapy. Report of five cases and review of the literature. *Cancer* 53, 1036-1041, 1984
- ¹⁴³ Herzog J, Schmidt B, Petersen D, Schabet M: Das Neuroblastom des Nervus olfactorius. *Strahlenther Onkol* 164, 515-526, 1988
- ¹⁴⁴ Schwaab G, Micheau C, Pacheco L: Olfactory esthesioneuroma: A report of 40 cases. *Laryngoscope* 98, 872-876, 1988
- ¹⁴⁵ Goldsweig HG, Sundaresan N: Chemotherapy of recurrent esthesioneuroblastoma: Case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 13, 139-143, 1990
- ¹⁴⁶ Polonowski JM, Brasnu D, Roux FX, Bassot V: Esthesioneuroblastoma: Complete tumor response after induction chemotherapy. *Ear Nose Throat J* 69, 743-746, 1990
- ¹⁴⁷ Mc Elroy EA, Buckner JC, Lewis JE: Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma. The Mayo Clinic experience. *Neurosurgery* 42 (5), 1023-1027, 1998
- ¹⁴⁸ O'Connor Jr GT, Droke CR, Johns ME, Cail WS, Win Hr, Niskanen E: Treatment of advanced esthesioneuroblastoma with high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Cancer* 55: 347-349, 1989
- ¹⁴⁹ Stewart FM, Lazarus HM, Levine PA, Stewart KA, Tabarra IA, Spaulding CA: High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for esthesioneuroblastoma and sinu-nasal undifferentiated carcinoma. *Am J Clin Oncol* 12, 217-221, 1989
- ¹⁵⁰ Nguyen QA, Villablanca JG, Siegel SE, Crockett DM: Esthesioneuroblastoma in the pediatric age-group: the role of chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 37 (1), 45-52, 1996
- ¹⁵¹ Davis RE, Weissler MC: Esthesioneuroblastoma and neck metastasis. *Head and Neck* 14, 477-482, 1992
- ¹⁵² Irish J, Dasgupta R, Freeman J, Gullane P, Gentili F, Brown D: Outcome and analysis of the surgical management of esthesioneuroblastoma. *J Otolaryngol* 26 (1), 1-7, 1997
- ¹⁵³ McCormack LJ, Harris HE: Neurogenic tumors of the nasal fossa. *JAMA* 157, 318-321, 1955
- ¹⁵⁴ Hutter RVP, Lewis JS, Foote Jr FW, Tollefsen HR: Esthesioneuroblastoma: A clinical and pathological study. *A J Surg* 106, 748, 1963
- ¹⁵⁵ De Monte : [Esthesioneuroblastoma: The Houston Experience] *Comment Neurosurgery* 42 (5), 1028, 1998
- ¹⁵⁵ Watne K, Hager B: Treatment of recurrent esthesioneuroblastoma with combined intraarterial chemotherapy. A case report. *J Neurooncol* 5: 47-50, 1987
