

Version 1.1: 26. marts 2009 (se revisionsoversigt under pkt. 1.4)

Karcinom i næse og bihuler

*Nationale retningslinier for udredning,
behandling og rehabilitering*

Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi (DSHHO) og
Den Danske Hoved-hals Cancer Gruppe (DAHANCA)
2007

Tilgængelig i pdf format på
www.dshho.dk og
www.dahanca.dk

INDHOLDSFORTEGNELSE

INDHOLDSFORTEGNELSE	2
1. INTRODUKTION	4
1.1 FORMÅL MED IMPLEMENTERING AF RETNINGSLINIER FOR SINO-NASAL CANCER	4
1.2 AFGRÆNSNING – KOMMISSORIUM.....	4
1.3 DE INVOLVEREDE SELSKABER OG PERSONER.....	4
1.4 REVISIONER, OPDATERINGER, ÆNDRINGER ETC.	7
2. METODE	7
2.1 STRUKTUR.....	7
2.2 TIDSPLAN	7
2.2 LITTERATURGENNEMGANG	8
<i>Identifikation og udvælgelse af litteratur</i>	8
<i>Kritisk litteraturlæsning ved hjælp af checklister</i>	8
<i>Evidensniveauer</i>	8
3. ÆTIOLOGI OG EPIDEMIOLOGI	9
3.1 ANATOMI.....	9
3.2 ÆTIOLOGI OG EPIDEMIOLOGI.....	9
3.3 STADIEINDELING	10
4. UDREDNING	11
4.1 KLINISK UNDERSØGELSE	11
4.2 BILLEDDIAGNOSTIK.....	11
<i>CT-skanning</i>	12
<i>MR-skanning</i>	12
<i>PET-skanning</i>	12
4.3 PATOLOGI.....	13
<i>Histologiske typer og differentialdiagnoser</i>	13
4.4 ORGANISATION – TVÆRFAGLIGT SAMARBEJDE.....	15
5. BEHANDLING	18
5.1 VALG AF PRIMÆR BEHANDLING	18
5.2 KIRURGI	18
<i>Åben sino-nasal kirurgi</i>	18
<i>Endoskopisk kirurgi</i>	19
5.3 STRÅLEBEHANDLING	19
<i>Præ- versus postoperativ strålebehandling</i>	20
<i>Teknik, dosis og fraktionering</i>	20
<i>Lejring</i>	20
<i>Targetdefinitioner</i>	20
<i>Naxogin</i>	21
<i>Indikationer for postoperativ strålebehandling</i>	21
<i>Kemo-strålebehandling</i>	22
<i>Brachyterapi</i>	22
<i>Partikelterapi</i>	22
<i>Stereotaksi</i>	23
5.4 BEHANDLING AF HALSEN (KIRURGI ELLER STRÅLEBEHANDLING).....	23
5.5 RECIDIV BEHANDLING	23
6. REHABILITERING OG FOLLOW-UP	26
6.1 KIRURGISK REHABILITERING	26

<i>Funktionel rekonstruktion</i>	26
<i>Dental rehabilitering</i>	27
6.2 PROTESER OG OBTURATORER	28
6.3 ØJNE OG SYN	28
6.4 ANDEN REHABILITERING	29
<i>Psykosocial, tale, ernæring mv.</i>	29
<i>Kosmetisk</i>	29
6.4 EFTERKONTROL	29
<i>Hyppighed af efterkontroller</i>	29
<i>Undersøgelser</i>	29
7. KVALITETSSIKRING	31
7.1 PEER-REVIEW	31
7.2 REGISTRERING, SKEMAER, DATABASER	31
7.3 INDIKATORER	31
7.4 AUDIT.....	32
8. KONKLUSIONER OG ANBEFALINGER	33
9. OVERSIGT OVER BILAG	34
APPENDIKS 1: SØGESTRATEGIER	35
APPENDIKS 2: STADIEINDDDELING OG KLASSIFIKATION	39
APPENDIKS 3: EKSEMPEL PÅ PROTOKOL FOR CT-SCANNING	41
APPENDIKS 4: EKSEMPEL PÅ PROTOKOL FOR MR-SKANNING	42
APPENDIKS 5: WHO HISTOLOGISK KLASSIFIKATION	43
APPENDIKS 6: PRAKTISKE FORHOLD VEDRØRENDE PATOLOGI.....	44
<i>Organisering</i>	44
<i>Immunhistokemi undersøgelse</i>	44
<i>Diagnose kodning</i>	45
APPENDIX 7: EVIDENSTABELLER.....	46
<i>Behandlingsstrategi fordelt på lokalisation af primær tumor</i>	62
<i>Kirurgi +/- strålebehandling fordelt på lokalisation af primær tumor</i>	65
<i>Præ- eller postoperativ strålebehandling?</i>	67
<i>Kemoterapi</i>	68

1. Introduktion

1.1 Formål med implementering af retningslinier for sino-nasal cancer

Karcinomer i næse og bihuler er sjældne og behandles som øvrig hoved-hals cancer på specialafdelinger ved de fem onkologiske centre i Danmark. Det foregår i et multidisciplinært samarbejde mellem øre-næse-hals kirurger, onkologer, plastikkirurger, patologer, radiologer, tandlæger, neurokirurger og kliniske fysiologer. Formålet med retningslinierne er at give evidensbaserede anbefalinger til brug i de lokale tværfaglige teams, som er involveret i håndtering af denne patientgruppe. Retningslinierne er tilstræbt at være i overensstemmelse med internationale rekommandationer.

1.2 Afgrænsning – kommissorium

Projektets opgave var at udarbejde et referenceprogram for udredning, behandling, rehabilitering og efterkontrol af patienter med sino-nasal cancer. Referenceprogrammet skulle udarbejdes på grundlag af relevant videnskabelig dokumentation og på det metodologiske grundlag beskrevet i ”Vejledning i udarbejdelse af Referenceprogrammer”, Sundhedsstyrelsen, februar 2004, med henblik på at kunne opnå certificering af Sundhedsstyrelsen.

Referenceprogrammet skulle især afklare valg af diagnostiske procedurer, behandling og efterkontrol. Desuden skulle programmet indeholde en beskrivelse af organisatoriske og patientmæssige foranstaltninger med henblik på at sikre hensigtsmæssige patientforløb i de forskellige sygdomsfasen.

1.3 De involverede selskaber og personer

De ovenfor nævnte faggrupper samarbejder til daglig i det videnskabelige selskab Dansk Selskab for Hoved- og Halsonkologi (DSHHO) og den multidisciplinære gruppe Den Danske Hoved-Hals Cancer Gruppe (DAHANCA). Styregruppen for projektet har bestået af

Professor Cai Grau (formand)
Onkologisk afdeling Århus

Overlæge Marianne Hamilton Therkildsen
Patologisk Institut Rigshospital, København

Overlæge Birgitte Svolgaard
Billeddiagnostisk afdeling, Odense

Overlæge Christian Buchwald
Hoved-halskirurgisk afdeling, Rigshospitalet

Overlæge John Jakobsen
Hoved-halskirurgisk afdeling, Odense

Overlæge Claus Andrup Kristensen
Onkologisk afdeling, Rigshospitalet

Overlæge Susanne Larsen
Onkologisk afdeling, Odense

Overlæge Troels Bundgaard
Hoved-halskirurgisk afdeling, Århus

Medlemmer af arbejdsgrupperne fremgår af tabel 1.

Herudover har følgende skandinaviske kolleger velvilligt bidraget med gennemlæsning og kommentering af den færdige udgave:

Professor Reidar Grénman
Dept of ORL/Head & Neck Surgery
Turku, Finland

Professor Johan Wennerberg
Dept of ORL/Head & Neck Surgery
Univ. Hospital, Lund, Sverige

Professor Jan Olofsson
Haukeland Universitetssykehus
Bergen, Norge

Overlæge Jan Folkvard Evensen
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
Oslo, Norge

Overlæge Claes Mercke
Radiumhemmet, Karolinska Sjukhuset,
Stockholm, Sverige

Arbejdsgrupper

(*styregruppemedlem)

Epidemiologi, Ætiologi, Patologi

<i>Marianne Hamilton Therkildsen*</i>	Patologi	RH
Christian Maare	Onkologi	Herlev
Annelise Krogdahl	Patologi	Odense
Benedicte Parm Ulhøj	Patologi	Århus
Torben Steiniche	Patologi	Århus
Katalin Kiss	Patologi	Herlev

Billeddiagnostik

<i>Birgitte Svolgaard*</i>	Radiologi	Odense
Helle Hjorth Johannesen	Radiologi	Herlev
Leif Sørensen	Radiologi	Århus
Annika Loft Jacobsen	NUK	RH
John Jakobsen	HH kirurgi	Odense

Kirurgi

<i>John Jakobsen*</i>	HH kirurgi	Odense
<i>Christian Buchwald*</i>	HH kirurgi	RH
Ulrik Pedersen	HH kirurgi	Århus
Claus Andersen	Neurokirurgi	Odense
Lars Poulsgaard	Neurokirurgi	RH
Leif Christensen	Neurokirurgi	Århus
Henrik Glad	HH kirurgi	RH
Irene Wessel	HH kirurgi	RH
Claus Gregers Pedersen	HH kirurgi	Århus

Onkologi

<i>Claus Andrup Kristensen*</i>	Onkologi	RH
Jens Bentzen	Onkologi	Herlev
Lisbeth Juhler Andersen	Onkologi	Ålborg
Kenneth Jensen	Onkologi	Århus

Rekonstruktion og rehabilitering

<i>Susanne Larsen*</i>	Onkologi	Odense
Troels Bundgaard	HH kirurgi	Århus
Frederik Møller	protesekonsulent	Århus
Esben Aagaard	TMK	Odense
Thomas Kofod	TMK	RH
Monica Rixen	anoplastolog	RH
Hanne Primdahl	Onkologi	Odense/Århus
Jan Ulrik Prause	Oftalmologi	RH
Michael Kjeldgaard	Oftalmologi	Odense

Følgegruppe

<i>Cai Grau* (projektleder)</i>	Onkologi	Århus
Christian Godballe	HH kirurgi	Odense
Hanne Sand Hansen	Onkologi	RH
Hanna Frank	Onkologi	Ålborg
Jens Overgaard	Onkologi	Århus
Marie Overgaard	Onkologi	Århus
Birgitte Melgaard Poulsen	Patologi	Ålborg

1.4 Revisioner, opdateringer, ændringer etc.

Version 1.0: Retningslinjerne blev godkendt af DAHANCA og DSHHO marts 2007 og offentliggjort 14. april 2007.

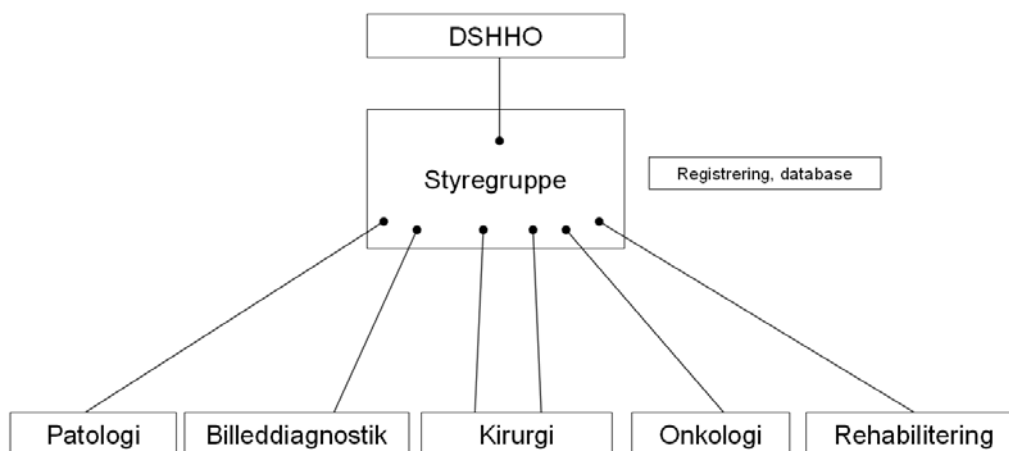
Version 1.1: Ved DAHANCA møde 26. marts 2009 enedes man om at ændre flg.:

- Side 20: Sætningen ”Planocellulære carcinomer behandles med accelereret / hyperfraktioneret strålebehandling, naxogin og evt. kemoterapi i henhold til DAHANCA’s generelle retningslinier” ændres til ”Planocellulære carcinomer *kan* behandles med accelereret/hyperfraktioneret strålebehandling, naxogin og evt. kemoterapi i henhold til DAHANCA’s generelle retningslinier.”
- Side 29: Sætningen ”Billeddiagnostik (MR eller PET/CT) udføres 2 mdr., 1 år og 2 år efter behandling, herefter kun ved klinisk mistanke om recidiv” ændres til ”Billeddiagnostik (MR eller PET/CT) *bør* udføres 2 mdr., 1 år og 2 år efter behandling, herefter kun ved klinisk mistanke om recidiv.”

2. Metode

2.1 Struktur

Projektet har været forankret i det multidisciplinære videnskabelige selskab Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi (DSHHO). En repræsentant fra bestyrelsen for DSHHO indgik i arbejdet som formand for styregruppen. I styregruppen indgik endvidere formændene for de fem nedsatte arbejdsgrupper, hvis sammensætning fremgår af tabel 1.



2.2 Tidsplan

Stormøde (alle) – tirsdag den 23. august 2005

1. Præsentation og diskussion af kommissorium
2. Fokusering af spørgsmål
3. Godkendelse af tidsplan
4. Sammensætning af arbejdsgrupper og styregruppe

Arbejdsgruppernes arbejde

5. Litteratursøgning
6. Kritisk gennemgang og vurdering - skriftligt
7. Opstilling af anbefalinger - 1. november 2006

Sammenskrivning (styregruppen)

8. Udkast til referenceprogram udsendes til høring – januar 2007

Høring (åbent for alle) - 8. februar 2007

9. Præsentation og diskussion på høringsseminar

Redaktionel efterbehandling (styregruppen):

10. Peer review (nordiske kolleger) februar-marts 2007

11. Endelig godkendelse af styregruppen og DSHHO – 23. marts 2007

12. Publikation og implementering – april 2007

2.2 Litteraturgennemgang

Identifikation og udvælgelse af litteratur

De enkelte arbejdsgrupper fastlagde sammen med universitetsbibliotekerne søgestrategier som anført i bilag 1. Søgestrategierne skulle fokusere på den bedst tilgængelige sundhedsvidenskabelige dokumentation og tilstræbe størst mulig dækning af undersøgelser med den højeste grad af evidens. Studier blev prioriteret således:

- Eksisterende referenceprogrammer, MTV rapporter, metaanalyser og systematiske litteraturgennemgange
- Randomiserede, klinisk kontrollerede forsøg
- Deskriptive studier

Søgningernes periode afhang af de involverede emner og fokuserede spørgsmål.

Kritisk litteraturlæsning ved hjælp af checklister

De fundne artikler blev kritisk gennemlæst med vurdering af validitet, valg af design til at besvare undersøgelsens formål, og om det valgte design efterfølgende er gennemført korrekt. Der anvendtes checklister fra www.sfr.dk. Checklisterne systematiserede den interne gyldighed (validitet), resultaternes generaliserbarhed, beskrivelse af studiet, og generelle kommentarer og konklusion.

Evidensniveauer

Litteraturen blev gradueret i henhold til international standard:

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt over RCT Randomiseret, kontrolleret studie	Ia Ib	A
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie Kohorteundersøgelse Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	IIa IIb	B
Casekontrolundersøgelse Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode) Beslutningsanalyse Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier, oversigtsartikel Ekspertvurdering, ledende artikel	IV	D

Kilde: Pedersen T, Gluud CN, Gøtzsche PC, Matzen P, Wille-Jørgensen PA. Hvad er evidensbaseret medicin? Ugeskr Læger

3. Ætiologi og epidemiologi

3.1 Anatomi

Den sino-nasale region omfatter næsecavitet og paranasale sinus (sinus maxillaris, etmoidalis (højre og venstre), frontalis og sphenoidalis). Næsekaviteten underinddeles ifølge UICC/AJCC i septum, bund, lateral væg og vestibulum. Vestibulum nasi cancer udgør en behandlingsmæssig selvstændig gruppe, som ikke er behandlet i denne udgave af referenceprogrammet.

Af primær-tumorerne opstår 50-70% i sinus maxillaris, 15-30% i cavum nasi og 10-20% i sinus ethmoidalis (WHO 2005, Götte 2004, Dulguerov 2001a).

3.2 Ætiologi og epidemiologi

Cancer i næse og bihuler er sjælden, og en lang række ætiologiske faktorer er blevet påvist. Incidens, lokalisation og histologisk type kan variere fra land til land på grund af beskæftigelsesmæssige, sociale og genetiske faktorer. Ifølge tal fra cancerregisteret 2003 blev der i 2003 i Danmark registreret 36 tilfælde af kræft i næse og bihuler hos mænd og 27 hos kvinder, i alt 63 (Cancerregisteret 2003). Incidensen af olfactorius neuroblastom er 0.4/million/år (Theilgaard et al 2003).

Rygning øger risikoen for udvikling af sino-nasal cancer med faktor 1,3 til 3 (Kuper 2002, 't Mannetje 1999), og associationen synes stærkest for planocellulært karcinom ('t Mannetje 1999).

Sinonasale papillomer består af inverte, exofytiske og cylinder celle papillomer. De inverte papillomer er i ca 10% af tilfældene associeret med malignitet (oftest pladecelle karcinom), mens de to øvrige typer papillomer kun sjældent diagnosticeres i relation med cancer. Human papilloma virus (HPV) er årsag til de exofytiske papillomer og kan også påvises i et mindretal af de inverte papillomer. Karcinomet ses hovedsagligt synkront med det inverte papillom og mindre hyppigt som led i en metakron udvikling. HPV kan identificeres i et mindretal af disse blandede neoplasier samt blandt pladecelle karcinomerne. De HPV-negative papillomer med karcinom udtrykker typisk p53 overekspression. Der er påvist en incidens af sinonale papillomer med karcinom på ca. 0,4 nye tilfælde pr. million pr. år i Danmark, svarende til ca 15% af diagnosticerede sinonasale pladecelle karcinomer (Buchwald 2001, 2007, Syrjanen 2003). Der er således evidens for, at HPV, som det kendes fra andre slimhinder, til en vis grad er involveret i udviklingen af benigne og maligne sinonasale neoplasier.

Sino-nasal cancer er i mange tilfælde arbejdsbetinget. Hos mænd kan op til 39 % og hos kvinder op til 11 % af alle sinonasale cancere relateres til arbejdsbetinget eksposition for skadelige stoffer ('t Mannetje 1999). En høj risiko for udvikling af specielt adenokarcinomer er associeret med beskæftigelse i jobs, som relaterer sig til forarbejdning af træ (Gordon 1998, Demers 1995), og risikoen er størst hos de personer, som udsættes for de højeste træstøvkoncentrationer (Demers 1995). Støv i forbindelse med forarbejdning af læder og tekstiler og udsættelse for støv indeholdende nikkel (fornikling) og krom (forkromning) øger ifølge flere rapporter også risikoen for at udvikle sino-nasal cancer (Luce 2002, Sunderman 2001). Derimod tyder meget på at formaldehyd eksposition ikke øger risikoen for udvikling af sino-nasal cancer (Collins 1997, Coggon 2003).

Læger og tandlæger har pligt til at anmelde lidelser eller symptomer, som skyldes, eller formodes at skyldes, arbejdsbetinget udsættelse for carcinogener.

Anbefaling

- Udredning af patient bør omfatte en grundig arbejdsanamnese.

3.3 Stadieinddeling

Karcinomer stadieinddeles i henhold til UICC/AJC klassifikation (se appendix 1). Op til 70% af tilfælde med karcinomer i paranasal sinus præsenterer sig på diagnosetidspunktet i avancerede stadier (T3 og T4), med indvækst i omkringliggende strukturer.

Lymfeknudemetastaser

Lymfeknudemetastaser kan være lokaliseret på halsen (level I og II), retropharyngealt og og parapharyngealt. Frekvensen af lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunktet er afhængig af tumortype og T-stadium, hvilket også gælder for frekvensen af nodalt recidiv. Lymfeknude metastaser er ikke hyppige (ca 10%) og ses hyppigst ved avanceret primærtumor (Kim 1999, Grau 2001, Dulguerov 2001a, Myers 2004, WHO 2005).

Frekvensen af lymfeknudemetastaser ved olfactorius neuroblastom angives meget varierende i litteraturen (Levine 1999, Dulguerov 2001b, Diaz 2005, Theilgaard 2003, Constantinidis 2004). I en metaanalyse omfattende 390 patienter fandtes gennemsnitlig 5% med lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunkt, og 16% udviklede nodalt recidiv (Dulguerov 2001b). Rinaldo (2002) fandt i en gennemgang af data fra 15 studier omfattende i alt 320 patienter at 23% havde metastaser til lymfeknuder.

Fjernmetastaser

Fjernmetastaser findes i ca. 2 % af alle nye tilfælde på diagnosetidspunktet (Grau 2001). Små 10% udvikler fjernmetastaser på et senere tidspunkt (Dulguerov 2001a)

Sekundære tumorer

Man bør være opmærksom på at metastasering til denne region kan forekomme. Dette er for eksempel beskrevet for renalcelle karcinomer, brystkræft og prostatakarcinomer (Göttte 2004)

Referencer

- Buchwald C, Lindeberg H, Pedersen BL, Franzmann MB. Human papilloma virus and p53 expression in carcinomas associated with sinonasal papillomas: a Danish Epidemiological study 1980-1998. *Laryngoscope*. 2001 jun; 111(6): 1104-10.
- Buchwald C, Bradley. The Risks of Malignancy in Inverted Papilloma of the Nose and Paranasal Sinuses. *Current Opinion in Otolaryngology and Head & Neck Surgery* 2007 (in press).
- Cancerregistret 2003 – foreløbige opgørelse – Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2005 : 9
- Collins JJ, Acquavella JF, Esmen NA. An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. *J Occup Environ Med*. 1997 Jul;39(7):639-51.
- Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. Extended follow-up of a cohort of british chemical workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Nov 5;95(21):1608-15.
- Constantinidis J, Steinhart H, Koch M, Buchfelder M, Schaezner A, Weidenbecher M, Iro H. Olfactory neuroblastoma: the University of Erlangen-Nuremberg experience 1975-2000. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 May;130(5):567-74
- Demers PA, Kogevinas M, Boffetta P, Leclerc A, Luce D, Gerin M, Battista G, Belli S, Bolm-Audorf U, Brinton LA, et al. Wood dust and sino-nasal cancer: pooled re-analysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med*. 1995 Aug;28(2):151-66.
- Dias FL, Sa GM, Lima RA, Kligerman J, Leoncio MP, Freitas EQ et al. Patterns of failure and outcome in esthesioneuroblastoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(11):1186-1192.
- Diaz EM, Jr., Johnigan RH, III, Pero C, El-Naggar AK, Roberts DB, Barker JL et al. Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head Neck* 2005; 27(2):138-149.
- Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001a; 92(12):3012-3029.
- Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001b; 2(11):683-690.
- Gordon I, Boffetta P, Demers PA. A case study comparing a meta-analysis and a pooled analysis of studies of sinonasal cancer among wood workers. *Epidemiology*. 1998 Sep;9(5):518-24.

Gotte K, Hormann K. Sinonasal malignancy: what's new? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004; 66(2):85-97.

Grau C, Jakobsen MH, Harbo G, Svane-Knudsen V, Wedervang K, Larsen SK et al. Sino-nasal cancer in Denmark 1982-1991--a nationwide survey. *Acta Oncol* 2001; 40(1):19-23.

Kim GE, Chung EJ, Lim JJ, Keum KC, Lee SW, Cho JH et al. Clinical significance of neck node metastasis in squamous cell carcinoma of the maxillary antrum. *Am J Otolaryngol* 1999; 20(6):383-390.

Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med* 2002 Sep;252(3):206-24.

Levine PA, Gallagher R, Cantrell RW. Esthesioneuroblastoma: reflections of a 21-year experience. *Laryngoscope* 1999; 109(10):1539-1543.

Luce D, Leclerc A, Begin D, Demers PA, Gerin M, Orłowski E, Kogevinas M, Belli S, Bugel I, Bolm-Audorff U, Brinton LA, Comba P, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Preston-Martin S, Vaughan TL, Zheng W, Boffetta P. Sinonasal cancer and occupational

exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2002 Mar;13(2):147-57.

Myers LL, Oxford LE. Differential diagnosis and treatment options in paranasal sinus cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13(1):167-186.

Sunderman FW. Jr., *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2001, 31(1): 3-24

Syrjanen KJ. HPV infections in benign and malignant sinonasal lesions. *J Clin Pathol*. 2003 Mar;56(3):174-81.

Theilgaard SA, Buchwald C, Ingeholm P, Kornum LS, Eriksen JG, Sand HH. Esthesioneuroblastoma: a Danish demographic study of 40 patients registered between 1978 and 2000. *Acta Otolaryngol* 2003; 123(3):433-439.

't Mannelje A, Kogevinas M, Luce D, Demers PA, Begin D, Bolm-Audorff U, Comba P, Gerin M, Hardell L, Hayes RB, Leclerc A, Magnani C, Merler E, Tobias A, Boffetta. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am J Ind Med*. 1999 Jul;36(1):101-7.

4. Udredning

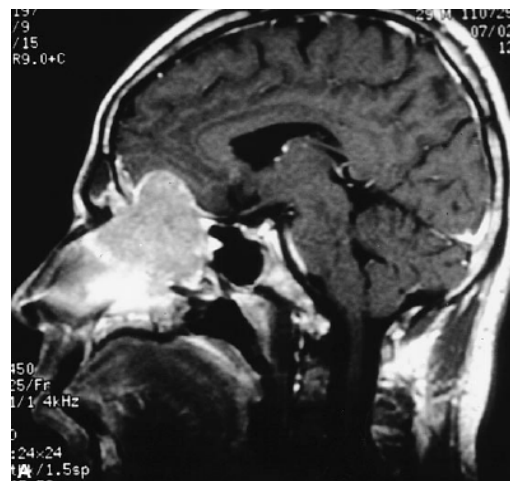
4.1 Klinisk undersøgelse

Udover almindelig øre-næse og hals-undersøgelse inklusive otoneurologisk undersøgelse kan næsekavitet og til dels bihulerne undersøges endoskopisk, evt. med supplerende biopsier ved tilfælde af eller mistanke om næse-bihulecancer. Hvis den objektive undersøgelse eller supplerende CT- og/ eller MR scanninger tyder på mulig involvering af orbita, nervus opticus eller anterior eller lateral skull base (evt. basis cranii) skal patienten også have foretaget undersøgelse ved øjenkirurg og neurokirurg forud for et evt. kirurgisk indgreb.

4.2 Billeddiagnostik

De klassiske billeddiagnostiske muligheder i hoved-halsområdet er CT- og MR- skanning. I de senere år er tilkommet mulighed for funktionel billeddannelse med PET, som vil blive selvstændigt beskrevet senere i dette kapitel.

Formålet med billeddiagnostik er at lokalisere primærtumor og evt. lymfeknudemetastaser. Korrekt udførte undersøgelser gør det muligt, at fastlægge omfanget af primærtumor og at lokalisere patologiske lymfeknuder i henhold til den aktuelle klassifikation. Desuden udgør CT- og MR-scanning den dokumentation, der er nødvendig for at følge sygdomsforløbet.



Tidligt i forløbet vil en malign sygdom klinisk ofte fremtræde inflammatorisk, og der kan ligeledes være inflammatoriske forandringer ved billeddiagnostik (Loevner 2002). Differentiering mellem tumor og inflammation kan være vanskelig. Hertil er en bedste undersøgelse MR-scanning med kontrast (Chong 1996,98, Li 1993, Lloyd 1987, Nemzek 2006).

CT- og MR-scanning kan påvise indvækst i omgivende strukturer samt dybtliggende, ikke palpable lymfeknuder (Bradley 2006, Pickuth 1999, Li 1993). CT og MR er komplementære og ofte bør begge udføres for at få tilstrækkelig information om indvækst samt destruktion af finere knoglestrukturer (Eustace 1995, Ginsberg 1999, Schuknecht 2002, Curtin 1998). Ved recidivmis-tanke er MR bedre end CT til differentiering mellem fibrose og tumor (Ng 1999, Lell 2000).

CT- og MR-scanning bør udføres efter faste protokoller for at opnå pålidelige og sammenlignelige resultater, ikke mindst ved klassifikation af metastatiske halslymfeknuder.

CT-skanning

CT-scanning udført før og efter intravenøs kontrast kan med stor sikkerhed påvise primær tumor samt patologiske lymfeknuder. Desuden kan CT med større sikkerhed end MR påvise forkalkninger samt knogledestruktioner (Chow 2006, Eisen 2000, Eustace 1995, Moesson 1995, Schuknecht 2002, Lloyd 1987). En korrekt udført CT-scanning giver ofte tilstrækkelig information. Det kan dog være vanskeligt at skelne mellem inflammatoriske forandringer og tumorbvæv. Et eksempel på protokol for CT-skanning er givet i Appendix 3.

MR-skanning

MR-scanning er bedre end CT til påvisning af perineural vækst, indvækst i basis cranii samt intrakraniell spredning. Desuden kan snitplanerne lægges valgfrit. Det er af stor betydning, at MR-scanninger udføres efter standardiserede protokoller, således at undersøgelser, udført på forskellige sygehuse, kan sammenlignes. Det samme gælder undersøgelser før og efter behandling. Rutinemæssig kontrolscanning 3-4 måneder efter behandling kan anbefales som sammenligningsgrundlag for follow-up undersøgelser. Et eksempel på protokol for MR-skanning er givet i Appendix 4.

PET-skanning

Der er kun ganske få videnskabelige arbejder vedrørende brugen af PET-skanning ved sino-nasal cancer. Alle er med evidensniveau III-IV.

Den største serie findes i et retrospektivt arbejde (Wild 2006) omhandlende gevinsten af ^{18}F -FDG PET/CT hos patienter med karcinom i sinus/nasal regionen og orbita. Enogtyve konsekutive patienter (26 scanninger) henvist med henblik på staging (9 patienter, 9 scanninger) eller restaging (15 patienter, 17 scanninger). Alle patienter havde forud for PET/CT skanningen fået udført CT eller MR, og henvisningsgrunden var således usikkerhed med hensyn til tolkningen af disse. Primær tumor var lokaliseret i sinus maxillaris (n=9), sinus sphenoidalis (n=3), nasal kaviteten (n=3) eller orbita/sinus ethmoidalis (n=2). ^{18}F -FDG-optaget var højt i planocellulære- og lavt differentierede karcinomer samt i et transitiocellulært karcinom og et rhabdomyosarkom. ^{18}F -FDG-optaget var kun moderat forøget i et malignt haemangiopericytom. ^{18}F -FDG-optaget var variabelt i adenoid- cystiske karcinomer: højt i et tilfælde, moderat øget i et andet men ikke forøget i et tredje tilfælde. PET/CT skanningen medførte ændret behandlingsplan hos to af patienterne ved staging og hos 7 af patienterne ved restaging. Forfatterne konkluderede at ^{18}F -FDG PET/CT skanning til restaging kan supplere med diagnostisk relevant information ved tumortyper med højt ^{18}F -FDG-optag hvorimod undersøgelsen synes at være mindre værdifuld ved staging.

Ninomiya (2004) sammenlignede optagelsen af ^{11}C -choline med ^{18}F -FDG i såvel benigne som maligne lidelser i cavum nasi og nasale sini. ^{18}F -FDG optaget fandtes højt i planocellulære karcinomer (n=5) og i et tilfælde af malignt melanom. Der var moderat forhøjet ^{18}F -FDG optag i et tilfælde af adenokarcinom og et tilfælde af adenosquamøst karcinom, begge i sinus ethmoidalis. Der synes ikke at være nævneværdige fordele ved brug af ^{11}C -choline frem for ^{18}F -FDG.

Et engelsk arbejde (Slevin 1999) undersøgte brugen af ^{18}F -FDG PET til hoved-hals cancer med henblik på at kunne vurdere tumors histologiske grad og stråleterapieresponseevaluering. Fire af de inkluderede patienter havde sino-nasal cancer, der alle havde et højt ^{18}F -FDG-optag. Det samme fandt Sakamoto (1997). I materialet indgik tre patienter med planocellulært karcinom, én patient med adenoid cystisk karcinom og én patient med malignt fibrøst histiocytom, alle lokaliseret i sinus maxillaris og alle kraftigt ^{18}F -FDG-optagende.

Et prospektivt arbejde (Greven 1994) undersøgte værdien af ^{18}F -FDG PET som responseevaluering 1 og 4 måneder efter stråleterapi. To af patienterne havde cancer i de paranasale sini (histologi ikke oplyst), begge ^{18}F -FDG optagende. Skanninger udført 4 måneder efter radioterapi synes at afspejle sygdomsstatus mere korrekt end skanninger udført blot én måned efter endt radioterapi.

Endelig fandtes en kasuistik vedr. en patient med esthesioneuroblastom som blev PET skannet og hvor tumor var stærkt ^{18}F -FDG-optagende (Yu 2004).

Anbefaling

- Billeddiagnostisk udredning med CT- og/eller MR-scanning er nødvendig for at bestemme anatomi og tumorudbredning, herunder indvækst i omgivende strukturer samt dybtliggende, ikke palpable lymfeknuder.
- CT- og MR er komplementære og ofte bør begge udføres for at få tilstrækkelig information om indvækst samt destruktion af finere knoglestrukturer
- Ved recidivmistanke er MR og PET bedre end CT til differentiering mellem fibrose og tumor
- CT- og MR-scanning bør udføres efter faste protokoller for at opnå pålidelige og sammenlignelige resultater
- ^{18}F -FDG PET/CT kan anvendes som supplement i udredningen af patienter med sino-nasal cancer i de tilfælde, hvor der er usikkerhed ved tolkningen af MR og/eller CT.

4.3 Patologi

Histologiske typer og differentialdiagnoser

Tumor i sino-nasalområdet udviser stor histologisk heterogenitet. Ensartet klassifikation og malignitetsgradering af tumorerne er obligatorisk og sker i henhold til den seneste WHO klassifikation 2005 (Appendiks 1). Den histologiske type og malignitetsgradering har både prognostisk og behandlingsmæssig betydning om end de undersøgte serier er små (Dulguerov 2001a, Grau 2001, Waldron 2003, Battacharyya 2003, Rosenthal 2004, Ganly 2005, Day 2005).

Den hyppigste maligne epiteliale primær tumor i sino-nasal regionen er planocellulært karcinom (40-80%), efterfulgt af adenokarcinom (10-20 %) (Grau C. 2001, WHO 2005). Desuden ses karcinomer af spytkirteltype (hyppigst adenoid-cystisk karcinom), udifferentieret sinonasalt karcinom (SNUC) og neuroendokrine neoplasmer, herunder olfaktorisk neuroblastom. Sidstnævnte er medtaget i dette referenceprogram idet sygdommen behandles i multidisciplinær hoved-hals cancer gruppe med nogenlunde samme principper som karcinomer.

I sino-nasal regionen forekommer også tumorer af andre typer, herunder maligne lymfomer, melanomer og sarkomer. Behandling af disse tumortyper er ikke omfattet af dette program, især fordi den primære behandling involverer en række andre behandlingsprincipper (kemoterapi, biologisk målrettet terapi og immunterapi), som ligger udenfor den multidisciplinære hoved-hals cancer gruppes ekspertområde.

Planocellulære karcinomer

Inddeles i keratiniserende og non-keratiniserende (= cylindercellekarcinom). (WHO 2005). Sidst-

nævnte er en distinkt tumor i sinonasalregionen. Herudover findes andre varianter af pladeepitelcellekarcinom, men disse er sjældne i denne region. Desuden skal det nævnes at inverteret papillom har ca. 10% risiko for at udvikle malignitet (Batsakis 2001).

Adenokarcinomer

Disse er glandulære neoplasmer eksklusive spytkirteltumorer og inddeles i intestinal –type adenokarcinomer (ITAC) og non- intestinal-type adenokarcinomer. Sidstnævnte kan yderligere inddeles i low-grade og high-grade tumorer. Histologisk undertype og malignitetsgrad er af prognostisk betydning for adenokarcinomer (Franquemont 1991, Franchi 1999, Kleinsasser 1988, Heffner 1982, Alessi 1988, Franchi 2004). I 2003 blev der beskrevet en ny subtype: Sino-nasal tubulopapillær low-grade adenokarcinom (Skalova 2003, Luna 2004), denne indgår i WHO klassifikationen under sino-nasal non-ITAC-type. Immunhistokemisk undersøgelse er af værdi i differentialdiagnosen mellem ITAC og non-ITAC, idet intestinale adenokarcinomer udtrykker CK20, CDX-2 og MUC2 og af og til CK7, meden non-intestinale AD udtrykker CK7 men ikke de øvrige antigener (Cathro 2004, Choi 2003, Kennedy 2006, Abecasis 2004).

Karcinomer af spytkirteltype

Adenoid cystisk karcinom er den hyppigste tumor type, de øvrige typer er meget sjældne (WHO 2005). Prognostisk inddeles adenoid cystisk karcinom i en tubulo-kribriform og en solid type (WHO 2006).

Sinonasalt udifferentieret karcinom

Sjælden (ca 100 tilfælde i litteraturen) men meget aggressiv tumor med en dårlig prognose (WHO 2005, Gallo 1993, Rosenthal 2004, Smith 2000, Mendelhall 2006, Enepekides 2005, Ejaz & Wenig 2005).

Olfaktorius neuroblastom, esthesioneuroblastom

Olfaktorius neuroblastom er en malign neuroectodermal tumor, som graderes i grad I-IV henhold til Hyams (WHO 2005). Nogle studier har vist at den histologiske malignitetsgradering har prognostisk betydning (Morita 1993, Eriksen 2000, Diaz 2003, Dulquerov 2001b, Miyamoto 2000, Constantinidis 2004, medens andre ikke har kunnet vise dette (Levine 1999, Oskurian 2002, Theilgaard 2003).

Olfaktorius neuroblastom er medtaget i referenceprogrammet for karcinomer fordi den kan være vanskelig at skelne fra visse karcinomer. Differentialdiagnoserne til olfaktorius neuroblastom (high grade) inkluderer sinonasalt udifferentieret karcinom, småcellet udifferentieret neuroendokrint karcinom, nasopharynx-type karcinom, sino-nasalt lavt differentieret karcinom, lymfoepitelialt karcinom, malignt melanom, nasal-type NK/T-celle lymfom.

Differentialdiagnosen mellem olfaktorius neuroblastom og sinonasalt udifferentieret karcinom er vigtig, da det har prognostisk og behandlingsmæssig konsekvens (Enepekides 2005). Immunhistokemisk undersøgelse er af stor værdi, da differentialdiagnosen mellem ovenstående tumorer kan volde vanskeligheder (Ejaz 2005, Dulguerov 2001a, Rinaldo 2002, WHO 2005). Det er nødvendigt at inkludere et stort panel af markører, inklusive, melanocytære, myogene, hæmatologiske såvel som epiteliale, neurogene og endocrine markører (Haas 2003, Ejaz 2005). Selv et stort panel af immunhistokemiske markører tillader dog ikke altid at stille en eksakt diagnose hvad angår olfaktorius neuroblastom, sino-nasalt udifferentieret karcinom og sinonasalt neuroendokrint karcinom (Haas 2003). I henhold til nogle studier er olfaktorius neuroblastom grad IV i virkeligheden et sino-nasalt udifferentieret karcinom (Levine 1999). Pilotundersøgelser peger på at hASH1 mRNA muligt kan anvendes som diagnostisk markør idet high grade olfaktorius neuroblastom har et højt hASH1 niveau i forhold til andre lavt differentierede tumorer (Carney 1993, Mhawech 2004). Hvad angår differentialdiagnosen til nasopharynx karcinom i forhold til sino-

nasalt udifferentieret karcinom udtrykker nasopharynx karcinom i endemiske områder EBV, mens sino-nasalt udifferentieret karcinom er negativ (Cerilli 2001, Jeng 2002).

Immunhistokemi med et panel af cytokeratiner kan endvidere være til hjælp i differentialdiagnosen mellem lavt differentierede karcinomer af forskellig type (Franchi 2002)

Af histologirapportens konklusion skal det fremgå, om det drejer sig om en mikroskopisk radikal (R0) eller mikroskopisk uradikal (R1) resektion. Resektionsafstanden defineres mikroskopisk som: > 5mm ”fri rand” (M09400), 1-5 mm ”tæt på” (kan kodes M0940B, resektionsafstand ikke tilstrækkelig), < 1 mm ”ikke fri rand” (M09401). De praktiske forhold vedrørende frysensnit, håndtering af præparat og svarafgivelse er i App. 6.

4.4 Organisation – tværfagligt samarbejde

Udredning af patienter med sino-nasal cancer er en specialistopgave, der kræver udpræget samarbejde mellem de involverede specialer. For at skabe optimale patientforløb og højne det faglige niveau kan ugentlige fælles- konferencer med deltagelse af øre-næse-halskirurger, onkologer, neurokirurger, øjenkirurger, patologer og radiologer være nyttige. På sådanne konferencer fremlægges sygehistorie med samtidig fremvisning af relevant patologi og billeddiagnostik. På den baggrund aftales behandlingsstrategi. En sådan organisation er i overensstemmelse med anbefalingerne i Kræftplan II (2005).

Anbefalinger

- Patienter med sino-nasal cancer bør udredes og behandles i et multidisciplinært team
- Der skal være adgang til billeddiagnostisk udredning og behandlingskontrol med CT, MR og evt. PET/CT.
- De histologiske præparater skal vurderes af patologer med specialuddannelse i hoved-hals patologi
- En formaliseret konference med deltagelse af de involverede specialer anbefales

Referencer

- Abecasis J, Viana G, Pissarra C, Pereira T, Fonseca I, Soares J. Adenocarcinomas of the nasal cavity and paranasal sinuses: a clinicopathological and immunohistochemical study of 14 cases. *Histopathology* 2004; 45(3):254-259.
- Alessi DM, Trapp TK, Fu YS, Calcaterra TC. Nonsalivary sinonasal adenocarcinoma. *Arch Oto-laryngol Head Neck Surg* 1988; 114(9):996-999.
- Batsakis JG, Suarez P. Schneiderian papillomas and carcinomas: a review. *Adv Anat Pathol* 2001; 8(2):53-64.
- Bradley, Patrick J. Diagnosis and management of esthesioneuroblastom. Jones, Nisk S. Robertson Iain. (11), 112-118. 2006. *Current opinion in Otolaryngology*.
- Carney ME, O'Reilly RC, Sholevar B, Buiakova OI, Lowry LD, Keane WM et al. Expression of the human Achaete-scute 1 gene in olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma). *J Neurooncol* 1995; 26(1):35-43.
- Cathro HP, Mills SE. Immunophenotypic differences between intestinal-type and low-grade papillary sinonasal adenocarcinomas: an immunohistochemical study of 22 cases utilizing CDX2 and MUC2. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(8):1026-1032.
- Cerilli LA, Holst VA, Brandwein MS, Stoler MH, Mills SE. Sinonasal undifferentiated carcinoma: immunohistochemical profile and lack of EBV association. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(2):156-163.
- Choi HR, Sturgis EM, Rashid A, DeMonte F, Luna MA, Batsakis JG et al. Sinonasal adenocarcinoma: evidence for histogenetic divergence of the enteric and nonenteric phenotypes. *Hum Pathol* 2003; 34(11):1101-1107.
- Chong V F H. Computed Tomographic and Magnetic Resonance Imaging Findings in Paranasal Sinus Involvement in Nasopharyngeal carcinoma. 1998.
- Chow J. Epithelial Tumors of the Paranasal sinuses and Nasal cavity. Leonetti J., Mafee M. 31, 61-73. 2006. *Radiologic Clinics of North America*.
- Curtin Hugh. Extension to the orbit from paraorbital disease. Rabinov JD. 36, 1201-1212. 1998. *Imaging in Ophthalmology*.
- Curtin Hugh. Comparison of CT and MR Imaging in Staging of Neck Metastases. Ishwaran H., Mancuso A. dailly R. Caudry D. McNell B. 276, 123-130. 2006.

- Day TA, Beas RA, Schlosser RJ, Woodworth BA, Barredo J, Sharma AK et al. Management of paranasal sinus malignancy. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6(1):3-18.
- Diaz EM, Jr., Johnigan RH, III, Pero C, El-Naggar AK, Roberts DB, Barker JL et al. Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head Neck* 2005; 27(2):138-149.
- Dulguerov P, Allal AS. Nasal and paranasal sinus carcinoma: how can we continue to make progress? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14(2):67-72.
- Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001; 92(12):3012-3029.
- Eisen Marc. Preoperative Imaging to predict orbital invasion by tumor. Yousem D., Loevner L. Thaier E. Warren B. Goldberg A. 456-462. 2000. *Head and Neck*.
- Ejaz A, Wenig BM. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinical and pathologic features and a discussion on classification, cellular differentiation, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2005; 12(3):134-143.
- Eustace S. Pre-operative Imaging of Esthesioneuroblastoma. Suojanen J. Buff B. Mceniff J. Januario J. Norris C. *Clinical Radiology* (50), 639-643. 1995.
- Enepekides DJ. Sinonasal undifferentiated carcinoma: an update. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13(4):222-225.
- Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, Ancukiewicz M, Mcintyre J, Adams J et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer* 2002; 94(10):2623-2634.
- Franchi A, Massi D, Palomba A, Biancalani M, Santucci M. CDX-2, cytokeratin 7 and cytokeratin 20 immunohistochemical expression in the differential diagnosis of primary adenocarcinomas of the sinonasal tract. *Virchows Arch* 2004; 445(1):63-67.
- Franchi A, Moroni M, Massi D, Paglierani M, Santucci M. Sinonasal undifferentiated carcinoma, nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma, and keratinizing and nonkeratinizing squamous cell carcinoma express different cytokeratin patterns. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(12):1597-1604.
- Franquemont DW, Fechner RE, Mills SE. Histologic classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(4):368-375.
- Gallo O, Graziani P, Fini-Storchi O. Undifferentiated carcinoma of the nose and paranasal sinuses. An immunohistochemical and clinical study. *Ear Nose Throat J* 1993; 72(9):588-5.
- Ganly I, Patel SG, Singh B, Kraus DH, Bridger PG, Cantu G et al. Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: Report of an International Collaborative Study. *Head Neck* 2005; 27(7):575-584.
- Ginsberg L. Imaging of Perineural Tumor Spread in Head and Neck Cancer. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 20(3), 175-186. 1999.
- Gotte K, Hormann K. Sinonasal malignancy: what's new? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004; 66(2):85-97.
- Grau C, Jakobsen MH, Harbo G, Svane-Knudsen V, Wedervang K, Larsen SK et al. Sino-nasal cancer in Denmark 1982-1991--a nationwide survey. *Acta Oncol* 2001; 40(1):19-23.
- Greven KM, Williams DW 3rd, Keyes JW Jr, McGuirt WF, Watson NE Jr, Randall ME, Raben M, Geisinger KR, Cappellari JO. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994; 74: 1355-9.
- Haas I, Ganzer U. Does sophisticated diagnostic workup on neuroectodermal tumors have an impact on the treatment of esthesioneuroblastoma? *Onkologie* 2003;26(3):261-267.
- Heffner DK, Hyams VJ, Hauck KW, Lingeman C. Low-grade adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 1982; 50(2):312-322.
- Jeng YM, Sung MT, Fang CL, Huang HY, Mao TL, Cheng W et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma and nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma: two clinically, biologically, and histopathologically distinct entities. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(3):371-376.
- Kennedy MT, Jordan RC, Berean KW, Perez-Ordenez B. Expression pattern of CK7, CK20, CDX-2, and villin in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2004; 57(9):932-937.
- Kim GE, Chung EJ, Lim JJ, Keum KC, Lee SW, Cho JH et al. Clinical significance of neck node metastasis in squamous cell carcinoma of the maxillary antrum. *Am J Otolaryngol* 1999; 20(6):383-390.
- Kleinsasser O, Schroeder HG. Adenocarcinomas of the inner nose after exposure to wood dust. Morphological findings and relationships between histopathology and clinical behavior in 79 cases. *Arch Otorhinolaryngol* 1988; 245(1):1-15.
- Li Cheng. Olfactory Neuroblastoma: MR Evaluation. Yosem D, Hayden R. Doty R. *AJNR*. 14, 1167-1171. 1993.
- Lloyd Glyn. Magnetic resonance imaging in the evaluation of nose and paranasal sinus disease. Lund V., Phelps PD. Howard DJ. *The British Journal of Radiology*. 60, 957-968. 1987.
- Lloyd Glyn. *Radiology in Focus*. Ophth FRC, lund V. Howard D. Savy L. Optimum imaging for sinonasal malignancy. *The Journal of Laryngology and Otology* 114, 557-562. 2000.
- Loevner Laurie. Imaging of neoplasms of the paranasal sinuses. Sonners A. *Magn Resonans Imaging Clin N Am*. 10, 467-493. 2002.

- Lell M. Head and neck tumors: imaging recurrent tumor and Post-therapeutic changes with CT and MRI. Baum U., Gress H, Nomayr A, Nkenke E, Koester M, Lenz M, Bautz W. *European Journal of Radiology* 33, 239-247. 2000.
- Lenz M. Methods: MRT. Gress H., Dobritz B. Kerstings-Sommerhoff. *European Journal of Radiology* 33, 178-184. 2000.
- Luna MA. Sinonasal tubulopapillary low-grade adenocarcinoma: a specific diagnosis or just another seromucous adenocarcinoma? *Adv Anat Pathol* 2005; 12(3):109-115.
- Lund VJ, Howard D, Wei W, Spittle M. Olfactory neuroblastoma: past, present, and future? *Laryngoscope* 2003; 113(3):502-507.
- Maghami E, Kraus DH. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(3):411-424.
- Mendenhall WM, Mendenhall CM, Riggs CE, Jr., Vilaret DB, Mendenhall NP. Sinonasal undifferentiated carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006; 29(1):27-31.
- Mhaweck P, Berczy M, Assaly M, Herrmann F, Bouzourene H, Allal AS et al. Human achaete-scute homologue (hASH1) mRNA level as a diagnostic marker to distinguish esthesioneuroblastoma from poorly differentiated tumors arising in the sinonasal tract. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(1):100-105.
- Mosesson R. The Radiographic Evaluation of Sinonasal Tumors. *Som Peter*. 28, 1097-1114. 1995. Paranasal Sinus Tumors.
- Myers LL, Oxford LE. Differential diagnosis and treatment options in paranasal sinus cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13(1):167-186.
- Nemzek Wiliam. Perineural Spread of Head and Neck Tumors How accurate Is MR Imaging. Hecht S., Gandour-Edwards R. Donald P. McKennan K. *AJNR* 19, 701-706. 2006.
- Ng S.H. MRI in recurrent nasopharyngeal carcinoma. Chang J.T.C Ko Y.L and Wan Y.L. Tang L.M.Chen W.C. (41), 855-862. 1999. *Neuroradiology*.
- Ninomiya H, Oriuchi N, Kahn N, Higuchi T, Endo K, Takahashi K, Chikamatsu K, Kamada H, Furuya N. Diagnosis of tumor in the nasal cavity and paranasal sinuses with [11C]choline PET: comparative study with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) PET. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 29-34.
- Oskouian RJ, Jr., Jane JA, Sr., Dumont AS, Sheehan JM, Laurent JJ, Levine PA. Esthesioneuroblastoma: clinical presentation, radiological, and pathological features, treatment, review of the literature, and the University of Virginia experience. *Neurosurg Focus* 2002; 12(5):e4.
- Pickuth D. Imaging in recurrent esthesioneuroblastoma. Heywang-Kobrunner SH. 72, 1052-1057. 1999. *Br J Radiol*.
- Recommendations for Cross-Sectional Imaging in Cancer Management. Royal College of Radiologists. 2006
- Rosenthal DI, Barker JL, Jr., El Naggar AK, Glisson BS, Kies MS, Diaz EM, Jr. et al. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation: patterns of failure according to histologic phenotype. *Cancer* 2004; 101(11):2567-2573.
- Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, Okamura T, Ochi H. Positron emission tomographic imaging of head and neck lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254: S123-6.
- Schuknecht B. Stellenwert radiologischer Bildgebung der Nasennebenhöhlen. Simmen D. *Laryngo-Rhino-Otol.* (81), 126-146. 2002.
- Skalova A, Cardesa A, Leivo I, Pfaltz M, Ryska A, Simpson R et al. Sinonasal tubulopapillary low-grade adenocarcinoma. Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural features of poorly recognised entity. *Virchows Arch* 2003; 443(2):152-158.
- Smith SR, Som P, Fahmy A, Lawson W, Sacks S, Brandwein M. A clinicopathological study of si-nonasal neuroendocrine carcinoma and sinonasal undifferentiated carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110(10 Pt 1):1617-1622.
- Sievers K.W. Paranasal sinuses and nasopharynx CT and MRI. Gress H., Baum U. Dobritz M. Lenz M. 33, 185-202. 2006. *European Journal of Radiology*.
- Slevin NJ, Collins CD, Hastings DL, Waller ML, Johnson RJ, Cowan RA, Birzgalis AR, Farrington WT, Swindell R. The diagnostic value of positron emission tomography (PET) with radiolabelled fluorodeoxyglucose (18F-FDG) in head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 548-54.
- Theilgaard SA, Buchwald C, Ingeholm P, Kornum LS, Eriksen JG, Sand HH. Esthesioneuroblastoma: a Danish demographic study of 40 patients registered between 1978 and 2000. *Acta Otolaryngol* 2003; 123(3):433-439.
- Tran L, Sidrys J, Horton D, Sadeghi A, Parker RG. Malignant salivary gland tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. The UCLA experience. *Am J Clin Oncol* 1989; 12(5):387-392.
- Waldron J, Witterick I. Paranasal sinus cancer: caveats and controversies. *World J Surg* 2003; 27(7):849-855.
- Wild D, Eyrich GK, Ciernik IF, Stoeckli SJ, Schuknecht B, Goerres GW. In-line (18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) in patients with carcinoma of the sinus/nasal area and orbit. *J Craniomaxillofac Surg* 2006; 34: 9-16.
- Yu J, Koch CA, Patsalides A, Chang R, Altemus RM, Nieman LK, Pacak K. Ectopic Cushing's syndrome caused by an esthesioneuroblastoma. *Endocr Pract* 2004; 10: 119-24.

5. Behandling

5.1 Valg af primær behandling

Kurativ loko-regional behandling af sino-nasal cancer kan være operation og/eller strålebehandling. Behandlingsstrategi ved sino-nasalcancer har ikke været genstand for randomiserede studier. Mange forfattere anbefaler primær kirurgi efterfulgt af strålebehandling (S-RT) til de fleste situationer fraset meget tidlige stadier af cancer i cavum nasi og maxillens mediale væg, der alene opereres (Le 2000, Waldron 1998, Tran 1989, Tiwari 2000, Paulino 1998, Jansen 2000), eller primær strålebehandling med efterfølgende kirurgi (RT-S) til meget fremskredne tilfælde. Strålebehandling som monoterapi er oftest kun blevet anbefalet til fremskredne tilfælde (Paulino 1998), men der er enkelte rapporter om resultater med radikal strålebehandling, der kan sammenlignes med kombineret behandling (Logue 1991). Ifølge Million (1989) er knogle- eller brusk involvering, som det oftest ses ved sino-nasalcancer, *per se* ikke nødvendigvis indikation for kirurgi.

De mange retrospektive studier er præget af selektionsbias hvor strålebehandling uden forudgående kirurgi anvendes til patienter med udbredt sygdom. En undtagelse er dog Tran (1989), der rapporterede resultaterne for behandling af spytkirteltumorer i sino-nasal området. I denne undersøgelse var der flest fremskredne tumorer i gruppen, der havde fået kombinationsbehandling. Denne gruppe havde også den bedste lokalkontrol. I de retrospektive studier fandtes argumentation for stort set alle behandlingsstrategier. Argumenterne bygger primært på ”overbevisende” citater af andre forfattere, som er kommet frem til en anbefaling ud fra retrospektive analyse.



5.2 Kirurgi

Åben sino-nasal kirurgi

Den tilsigtede primære kirurgiske behandling er radikalkirurgisk fjernelse af tumor med fri resektionsmargin. Det kirurgiske indgreb udføres dels for at fjerne tumor radikalt samt for senere at kunne visualisere tumorområdet ved kontrol med mulighed for biopsi. En stor del af sino-nasale cancere er på diagnosetidspunktet ofte fremskredne med indvækst i det paranasale rum, orbita eller basis cranii, der umuliggør resektionsmargin ud over få millimeter. Avancerede og mutilerende kirurgiske indgreb som f.eks. enukleation er ikke relevante hvis de præoperative undersøgelser indikerer, at der ikke er udsigt til at kunne operere patienten radikalt. Sino-nasal tumor

kirurgi foretages på specialafdelinger med onkokirurgisk kompetence og etableret samarbejde med bl.a. neurokirurger, øjenkirurger, og kæbekirurger, sidstnævnte med henblik på den optimale rekonstruktion.

Fordelene ved primær kirurgi er, at tumorbyrden reduceres og at marginerne kan defineres patologisk. Resektionsrande kan bestemmes peroperativt ud fra frysemikroskopi og dermed vejlede kirurgen. Den kirurgiske margin har prognostisk betydning (Ganly 2005), men er bestemt resektionsafstand er vanskelig at fastlægge. Især den vigtige margin til øjenhulen kan være svær at definere. Nogle forfattere definerer f.eks. indikationen for orbital exenteration som invasion af den periorbitale fascie og ikke som invasion af knoglen – en vurdering der sandsynligvis kun kan foretages peroperativt (Tiwari 2000). McCary (1995) anbefalede også at øjet, om muligt, spares, og anvendte gentagne peroperative frysesnit-kontroller for at evaluere marginer. Kraus (1992) fandt ingen orbitale recidiver blandt 14 ethmoid cancere med bevaret øje (5 ofrede øjne pga. orbi-

tal involvering), og andre viste, at intraorbital invasion uden enucleation gav dårligere overlevelse (Dulguerov 2001). Fra Memorial-Sloane Kettering Cancer Center anbefalede man i et review, at orbital-indholdet bevares såfremt der ikke er invasion ind i orbitalt fedt, muskulatur eller apex (Maghami 2004). Tiwari (1999) understregede, at hvis der ikke kan opnås frie marginer alle steder bør øjet ofres. I et velgennemført studie med 66 patienter anvendtes veldefinerede kriterier for bevaring af øjet, trods tumorer, der omskadede eller invaderede orbita-hulen (Imola 2002). Øjet kunne bevares i 54 tilfælde hvor periorbita kunne reseceres; 91% opnåede funktionelt syn, 54% helt uden synshandicap. Der anvendtes primær rekonstruktion af orbitahulen. Den lokale tumorkontrol var ens blandt dem, der fik fjernet øjet og dem, der bevarede det. Strålebehandling blev givet til de fleste, især postoperativt. Orbitalindholdet skånedes efter 50 Gy. Nishino (2000) rapporterede anvendelsen af intra-areteriel kemoterapi med meget komplekse regimer.

Endoskopisk kirurgi

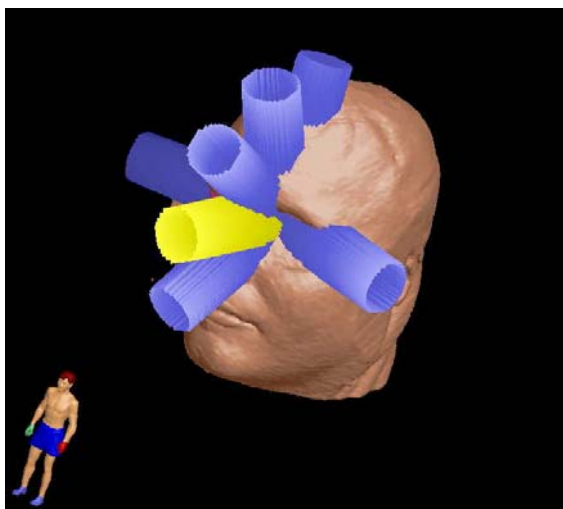
Ved endoskopisk kirurgi i cavum nasi og paranasale sinui er adgangen via næseborerne. Kirurgien opfattes som minimal invasiv i modsætning til de tidligere omtalte klassiske transfaciale kirurgiske procedurer (ex. lateral rhinotomi). Tumor fjernes vejledt af et stift endoskop (velkendt fra "functional endoscopic sinus surgery, FESS"). Kritikkerne har anført, at der ved endoskopisk kirurgi ikke foretages en 'en bloc resektion', men en stykvis fjernelse af tumor. Fortalere lægger vægt på at kirurgien er mere præcis og medfører en mindre behandlingsmorbiditet. I de senere år har computervejledt kirurgi ('computer aided surgery' CAS, eller image guided surgery) vundet indpas såvel internationalt som nationalt i den kirurgiske behandling af næse-bihule-lidelser inklusive i cancerbehandlingen. Patientens præoperative data indlæses på en computer til brug under det kirurgiske indgreb. Ved CAS-FESS er det muligt for kirurgen under operationen at navigerer med samtidig brug af CT scanning, idet computer skærmen afbildes CT scanning i 3 planer sammen med det endoskopiske billede af operationsfeltet. Herved opnås en 3-dimensionel kirurgi med afbildning af ex. nærliggende synsnerve og hjerne. Som led i den fortsatte udvikling kan præoperativ CT scanning nu fusioneres med MR scanning. Dette muliggør en peroperativ differentiering mellem ex. cancer, øvrige bløddeler og knoglevæv. Ved mistanke om ossøs involvering ex. af lamina cribrosa kan endoskopisk affræsning med bor anvendes (Batra 2005).

Der er få studier omhandlende endoskopisk resektion af sino-nasale karcinomer, og de er alle med evidensniveau IV. Batra et al. (2005) er den eneste undersøgelse, der (retrospektivt) sammenligner resultatet af endoskopisk resektion med brug af computervejledt kirurgi (n=9) med traditionel extern adgang/resektion (n=16). Der er ikke anført hvilke patienter, der måtte være ekskluderet fra deres materiale. Der findes her ingen forskel i overlevelse, recidiv eller morbiditet. Artiklen sætter spørgsmåltegn ved muligheden for 'en bloc resektion' for disse tumorer ved både extern adgang og endoskopisk resektion. De konkluderer, at endoskopisk resektion med brug af CT og MR image guidance anbefales i udvalgte tilfælde.

Fælles for de øvrige artikler er, at de præsenterer selekterede patientmaterialer af med begrænset størrelse. Der er ingen sammenligning med anden gruppe/behandling. Stadiestemmelse er oftest god for esthesioneuroblastom, men ellers mangelfuld. Der ikke sammenlignet mellem behandlingsresultat og tumor stadiet. Der suppleres generelt med stråleterapi og i flere tilfælde med kemoterapi. Alle studier er retrospektive uden anført follow-up program. Ingen forfattere anfører, hvornår/hvorfor image guidance er værdifuld, og radikalitet anføres/forklares ikke.

5.3 Strålebehandling

Strålebehandling kan anvendes alene eller i kombination med kirurgi eller kemoterapi.



Præ- versus postoperativ strålebehandling

Der findes et enkelt randomiseret forsøg med præ- versus postoperativ strålebehandling ved blandede hoved-halscancere (få maxilcancere) (Snow 1980). Her fandtes ingen forskel i lokalkontrol eller overlevelse. Tupchong (1991) fandt i et stort materiale af hoved- hals cancer patienter, der *ikke* indeholdt sino-nasalcancere, at der var fordele vedrørende lokalkontrol ved postoperativ strålebehandling. Der findes en ældre retrospektiv opgørelse af patienter med sino-nasal cancer, der beskæftigede sig med præ- versus postoperativ strålebehandling. Studiet er refereret af Wennerberg (1995). Her fandtes ingen forskel i overlevel-

se eller loko-regional kontrol, men igen øget morbiditet ved præoperativ strålebehandling. Overordnet for alle hoved-hals cancer konkluderedes, at postoperativ strålebehandling giver bedre loko-regional kontrol.

Ulempen ved primær operation og postoperativ strålebehandling er, at patienterne får bivirkninger fra begge behandlinger. Stråledosimetrien bliver vanskeligere ved de store luftfyldte hulrum der ses postoperativt, og vandfyldte balloner er blevet anvendt for at give mere homogen dosis (Jiang 1991). Et retrospektivt kinesisk studie fandt signifikant forskel på overlevelse og lokalkontrol ved præ- frem for postoperativ strålebehandling, men også øget morbiditet (operationskomplikationer) (Hu 1982). Sisson (1989) nåede frem til det modsatte, men anbefalede præoperativ strålebehandling til de avancerede cancer.

Der kan være strålebiologiske fordele ved præoperativ strålebehandling (mindre hypoksi), men strålebiologien er også blevet taget til indtægt for det modsatte argument: tumor skrumper ikke koncentrisk ved præoperativ behandling og området, der skal excideres bliver derfor ikke mindre. Jansen (2000) rapporterede, at debulking kirurgi downstagede tumor (fra cT4=49% til pT4=26%), med mulighed for at give mere skånsom stråleterapi til følge. MacNab (1992) rapporterede, at kirurgerne havde tendens til præoperativt at overvurdere især orbital involvering i forhold til patologibeskrivelsen, uden MR.

Teknik, dosis og fraktionering

Strålebehandling bør gives som 3D-konform strålebehandling eller eventuelt intensitetsmoduleret strålebehandling (IMRT). IMRT indebærer ofte fordele i form af bedre target-dækning og lavere dosis til risikoorganer. Planocellulære carcinomer kan behandles med accelereret/hyperfraktioneret strålebehandling, naxogin og evt. kemoterapi i henhold til DAHANCA's generelle retningslinier. Undtaget herfra er tilfælde hvor synsbanerne eller hjernestammen modtager doser tæt på tolerancen, idet accelereret strålebehandling og kemo-strålebehandling øger risikoen for stråleinduceret neurotoxicitet. Derfor vil hovedparten af patienterne blive behandlet uden accelereret eller kemoterapi, men med Naxogin. Totaldosis ved primær kurativ strålebehandling er 66-70 Gy/33-35 fraktioner, ved postoperativ strålebehandling 60-66 Gy.

Lejring

Patienten immobiliseres i henhold til afdelingsstandard og instrueres i at stirre fremad med åbne øjne, for at spare retina og submucøse kirtler på øjenlåget mest muligt. Der kan anvendes mundblok for at presse tungen nedad såfremt den kan komme i feltet. Skuldrene fikseres hvis halsen behandles.

Targetdefinitioner

CTV-Tumor: Indeholder som minimum GTV uden margin. Margin kan tillægges efter onkolo-

gens vurdering. Ved postoperativ strålebehandling defineres CTV-T som primærtumor området bestemt ud fra præoperativ billeddiagnostik, operationsbeskrivelse og evt. peroperative biopsier.

CTV-Elektiv: Skal indeholde CTV-T med op til 1,0 cm margin i alle retninger, dog ikke gennem intakt knogle.

- Ved lymfeknude-negativ (N0) sygdom behandles elektive lymfeknuderegioner kun hvis der er tumorudbredning til regioner der normalt ”udløser” elektiv bestråling; hud, gane, cavum oris eller pharynx. Der skal som minimum gives elektiv bestråling mod level Ib, II og evt. III ved indvækst i cavum oris, oropharynx samt ansigtshud. Evt. større felter ved indvækst i nasopharynx.
- Ved lymfeknude-positiv (N1-3) sygdom gives elektiv bestråling, minimum level Ib, II og evt. III samt det nærmeste mere distale level på den involverede side. Der foretages som hovedregel behandling af ipsilateral hals, men hvis primær tumor involverer midtlinie behandles begge sider af halsen.

CTV-E(ektiv) højrisiko: Kan anvendes ved IMRT til at angive områder med særlig høj risiko for subklinisk udbredning, jævnfør den generelle beskrivelse af begrebet.

ITV: Der tillægges ingen indre margin da den indre bevægelighed er neglignabel.

Risikoorganer - følgende organer og strukturer skal indtegnes og indgå i dosisplanlægning:

- Chisma opticum, n. opticus, bagerste del af øjet, forreste del af øjet, hjernestamme, evt. gl. parotis og medulla.
- Vær specielt opmærksom på, at selv om den bagerste del af synsapparatet ikke kan skånes, så er forreste del af øjet inkl. gl. lacrimalis stadig risikoorgan på grund af risikoen for smertegivende ”dry eye syndrom”.

Naxogin

Ved primær strålebehandling af planocellulære carcinomer anvendes hypoksisk strålesensitizer naxogin, givet 90 minutter før hver fraktion efter sædvanlige DAHANCA retningslinier.

Indikationer for postoperativ strålebehandling

Postoperativ strålebehandling gives ved øget risiko for lokalrecidiv. Risikofaktorerne er:

- Makroskopisk ikke-radikal operation (R2)
- Mikroskopisk ikke-radikal operation (R1) defineret som
 - Resektionsmargin < 1mm¹
 - Lymfeknudemetastaser med ekstrakapsulær udbredning
- Makroskopisk og mikroskopisk radikal operation (R0), men med forøget risiko for efterladt tumurvæv og recidiv:
 - Lymfeknudemetastaser uden ekstrakapsulær udbredning
 - Resektionsmargin 1-5 mm¹
 - T3-4 tumor
 - Perineural vækst

¹ I relation til gennemvækst af dura/periorbita er radikalitet mod knogle opnået ved bevaret periost og er ikke afhængig af afstand.

Kemo-strålebehandling

Kemoterapi har været anvendt til alle undergrupper af sino-nasalcancer, primært som induktionsbehandling før kirurgi med henblik på at minimere tumor udbredning og dermed øge muligheden for radikal operation. Mange kombinationer af kemoterapi, kirurgi og stråleterapi er undersøgt. Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser af effekten af kemoterapi, dog med undtagelse af store randomiserede studier af konkomitant kemoterapi til patienter med hoved-hals cancer, hvor sino-nasalcancerne udgør en meget lille andel (Paccagnella 1994). Det eksisterende materiale er således næsten udelukkende retrospektive opgørelser af behandlingsresultater for meget få patienter, i sjældne tilfælde sammenlignet med en historisk kontrolgruppe. Et generelt problem i forbindelse med tolkning af resultaterne af retrospektive undersøgelser er selektionsbias, som karakteriserer langt de fleste af de foreliggende studier.

Generelt synes kemoterapi, primært cisplatin og 5-fluoracil (5-FU), at resultere i responsrater op til 70% hos patienter med sino-nasalcancer (Bjork-Eriksson 1992). Flere forfattere rapporterer 5-års overlevelser for hele patientgruppen og alle stadier på 50-70% (Lee 1999; Fujii 1998). Olfaktorius neuroblastomer synes at være særligt kemosensitive med responsrater på 60-82% (Fitzek 2002; Kim 2004; Mishima 2004), men på grund af sjælden forekomst af fjernmetastaser og særdeles gode resultater med lokalbehandling i form af kirurgi + postoperativ strålebehandling, anbefales kemoterapi ikke af alle til denne patientgruppe (Rosenthal 2004). Patienter med sinonasalt udifferentieret karcinom (SNUC) har derimod en langt højere forekomst af fjernmetastaser og en dårligere prognose, hvorfor det kan synes rimeligt at inkludere systemisk kemoterapi i kombinationsbehandlingen af denne diagnostiske subgruppe (Rosenthal 2004). Det skal dog understreges, at kemoterapi som led i den primære behandling af patienter med sino-nasalcancer, uanset histologisk undergruppe, ikke har dokumenteret effekt på patienternes overlevelse.

Især i Japan har man anvendt intra-tumoral og intra-arteriel infusion af kemoterapi, fortrinsvis med 5-FU (Yoshimura 2002; Itami 1998; Tiwari 2000; Shibuya 1994; Sakata 1993; Nishino 2000; Nibu 2002) og/eller cisplatin (Madison 2005; Lee 1989). Yoshimura (2002) anvendte intra-arteriel infusion af 5-FU systematisk ved maxilcancer med meget flotte resultater hvad angår lokalkontrol. Men langt de fleste tumorer vil have anden arteriel forsyning end a. maxillaris (ethmoidet og orbita forsynes fra a. carotis interna), hvorfor der ikke vil kunne gives lavere stråledoser eller mindre ekstensiv kirurgi (Yoshimura 2002).

Samlet set medfører kemoterapi med især cisplatin og 5-FU pæne responsrater, også ved sino-nasalcancer, men effekten på sygdomskontrol og overlevelse er uafklaret.

Brachyterapi

Brachyterapi har været anvendt til vestibulum cancerne uden sikker gevinst, enten alene eller som boost efter EBRT (Langendijk 2004; McCollough 1993; Levendag 1990). Gode resultater er opnået med IOHDR efterfulgt af EBRT (Nag 2004a). Nag (2001) angiver rekommandationer for brachyterapi.

Partikelterapi

Protoner er anvendt til boost efter intensiv multimodal behandling med konventionel foton strålebehandling ved neuroendocrine tumorer. Der er rapporteret gode resultater vedr. lokalkontrol (Fitzek 2002; Bhattacharyya 1997). Risikoorganer kan skånes med uændret target-dækning ved anvendelse af proton boost (Miralbell 1992). Protonterapi synes at have overlegen dosisfordeling i forhold til IMRT (Lomax 2003, Mock 2004). Neutroner har været anvendt som behandling af sino-nasal cancer (Schmitt 1990) og testet (Schwarz 1990). Der findes et mindre randomiseret forsøg med neutroner vs. fotoner/elektroner til spytkirtel tumorer, heriblandt et ukendt antal sino-nasal cancer. Der var signifikant bedre loko-regional tumor kontrol, men højere morbiditet ved anvendelse af neutroner (Stelzer 1994). Behandling med kul-ioner har været nævnt som en mulig

behandling (Schulz-Ertner 2003).

Stereotaksi

Meget små serier er beskrevet, primært som boost behandling. Unger (2001; 2005) har beskrevet gamma-kniv behandling med margin dosis 15-34 Gy efter endoskopisk kirurgi for olfaktorius neuroblastom. Der blev opnået loko-regional tumorkontrol i 9 ud af 14 patienter med mindst 13 mdrs. opfølgning. Zabel (2002) har beskrevet stereotaksi anvendt med konventionel fraktionering til boostbehandling for olfaktorius neuroblastom.

5.4 Behandling af halsen (kirurgi eller strålebehandling)

Da risikoen for subklinisk spredning til lymfeknuder er begrænset ved sino-nasal cancer anbefales elektiv behandling af halsens lymfeknuder *kun i udvalgte tilfælde*:

- Ved alle patienter med initial N-positiv sygdom: Her behandles som minimum level 1b-II samt det nærmeste mere distale level på den involverede side. Ved primær kirurgisk behandling af patient med N2-3 foretages uanset T-stadie også samsidig halsdissektion - og der suppleres med postoperativ strålebehandling af både primærtumorområdet og halsen
- Elektiv behandling af level Ib-II foretages desuden i tilfælde af primær tumor involvering af cavum oris, pharynx og hud
- Der foretages som hovedregel behandling af ipsilateral hals, men hvis primær tumor involverer midtlinie behandles dog begge sider af halsen.

5.5 Recidiv behandling

Der foreligger ingen publikationer, der omhandler behandling af recidiverende eller metastaserende sino-nasalcancer alene. Derimod indgår patienter med sino-nasal cancer i flere studier af behandlingen af planocellulære karcinomer i hoved-hals området. Generelt kan der således ikke drages konklusioner vedrørende recidivbehandling med stråle- og/eller kemoterapi til disse patienter, de anførte anbefalinger bygger på erfaringer med patienter med planocellulære karcinomer i hoved-hals området generelt.

Anbefalinger

- Operation anbefales som primær behandling af sino-nasalcancer. Evidens level = III
- Postoperativ strålebehandling anbefales ved 1) manglende eller tvivlsom radikalitet, 2) alle stadium III-IV tumorer uanset radikalitet, og 3) alle stadier af adenocystisk karcinom uanset kirurgisk radikalitet. Evidens level = III
- Hvis radikal operation ikke skønnes mulig uden uacceptabel morbiditet bør patienterne primært strålebehandles og eksplorerer om muligt 6-10 uger efter strålebehandling mhp. evt. operation for resttumor. Evidens level = IV
- Stadium I-II karcinomer bør behandles med kirurgi alene, eller evt. strålebehandling alene hvis patienten foretrækker dette. Evidens level = III
- Endoskopisk resektion kan anvendes i de tilfælde, hvor tumor i henhold til klinik, inkl. endoskopi, CT og MR skønnes at kunne opereres radikalt med endoskopisk teknik. Image guidance anbefales såfremt tumor involverer strukturer tæt på CNS og orbita. Evidens level = IV
- Strålebehandling bør gives så konformt som muligt, evt. i form af IMRT, i totaldosis 60-70 Gy afhængig af den kliniske situation. Evidens level = IV.
- Kemoterapi anbefales før og evt. under strålebehandling af udifferentierede karcinomer. For øvrige histologiske typer kan kemoterapi ikke anbefales på baggrund af publicerede resultater. Evidens level = IV

- Ved recidiv, specielt i tidligere bestrålet område, bør kirurgi altid overvejes primært. Evidens level = IV.
- Ved lokalt recidiv kan strålebehandling gives mod recidivområdet under hensyntagen til evt. tidligere strålebehandling. Evidens level = IV.
- Ved inkraktable loko-regional eller metastaserende sygdom bør man behandle i.h.t. gældende retningslinier for behandling af metastaserende planocellulære karcinomer i hovedhalsområdet. Evidens level = IV.
- Det anbefales at centralisere behandling af sino-nasal cancer, så det er muligt at opnå nødvendigt multidisciplinær erfaring samt sikre fortsat udvikling.

Referencer

- Batra PS, Citardi MJ, Worley S, Lee J, Lanza DC. Resection of anterior skull base tumors: comparison of combined traditional and endoscopic techniques. *Am J Rhinol* 2005; 19(5):521-528.
- Bhattacharyya, N. et al. 1997. "Successful treatment of esthesioneuroblastoma and neuroendocrine carcinoma with combined chemotherapy and proton radiation. Results in 9 cases. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 123(1):34-40.
- Bjork-Eriksson, T. et al. 1992. Potential impact on tumor control and organ preservation with cisplatin and 5-fluorouracil for patients with advanced tumors of the paranasal sinuses and nasal fossa. A prospective pilot study. *Cancer.* 70(11):2615-2620.
- Chao KS, Ozyigit G. Intensity Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. 2003.
- Claus F, De Gerssem W, De Wagter C, Van Severen R, Vanhoutte I, Duthoy W, et al. An implementation strategy for IMRT of ethmoid sinus cancer with bilateral sparing of the optic pathways. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51: 318-31.
- Claus F, Boterberg T, Ost P, Huys J, Vermeersch H, Braems S, et al. Postoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the ethmoid sinuses: treatment results for 47 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1089-94.
- Cakmak O, Ergin NT, Yilmazer C, Kayaselcuk F, Barutcu O. Endoscopic removal of esthesioneuroblastoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 64(3):233-238.
- Devaiah AK, Larsen C, Tawfik O, O'Boynick P, Hoover LA. Esthesioneuroblastoma: endoscopic nasal and anterior craniotomy resection. *Laryngoscope* 2003; 113(12):2086-2090.
- Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001; 2(11):683-690.
- Dulguerov, P. et al. 2001. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 92(12):3012-3029.
- Duthoy W, Boterberg T, Claus F, Ost P, Vakaet L, Bral S, et al. Postoperative intensity-modulated radiotherapy in sinonasal carcinoma. *Cancer* 2005;104:71-82.
- Evensen, J. F., A. B. Jacobsen, and J. E. Tausjo. 1996. Brachytherapy of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Acta Oncol* 35 Suppl 8:87-92.
- Fitzek, M. M. et al. 2002. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer* 94(10):2623-2634.
- Fujii, M. et al. 1998. Adjuvant chemotherapy with oral tegafur and uracil for maxillary sinus carcinoma. *Oncology.* 55(2):109-115.
- Goffart Y, Jorissen M, Daele J et al. Minimally invasive endoscopic management of malignant sinonasal tumours. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54(2):221-232.
- Hu, Y. H. et al. 1982. Comparison of pre- and postoperative radiation in the combined treatment of carcinoma of maxillary sinus. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 8(6):1045-1049.
- Imola, M. J., and V. L. Schramm, Jr. 2002. Orbital preservation in surgical management of sinonasal malignancy. *Laryngoscope* 112(8 Pt 1):1357-1365.
- Itami, J. et al. 1998. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus treated with radiation therapy and conservative surgery. *Cancer.* 82(1):104-107.
- Jansen, E. P. et al. 2000. Does the combination of radiotherapy and debulking surgery favor survival in paranasal sinus carcinoma? *Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys.* 48(1):27-35.
- Jiang, G. L. et al. 1991. Maxillary sinus carcinomas: natural history and results of postoperative radiotherapy. *Radiother.Oncol.* 21(3):193-200.
- Kim, B. S., R. Vongtama, and G. Juillard. 2004. Sinonasal undifferentiated carcinoma: case series and literature review. *Am.J Otolaryngol.* 25(3):162-166.
- Kraus, D. H. et al. 1992. Factors influencing survival in ethmoid sinus cancer. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 118(4):367-372.
- Langendijk, J. A. et al. 2004. Radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 59(5):1319-1325.
- Le, Q. T. et al. 2000. Lymph node metastasis in maxillary sinus carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 46(3):541-549.
- Lee, M. M. et al. 1999. Multimodality therapy in advanced

- paranasal sinus carcinoma: superior long-term results. *Cancer.J.Sci.Am.* 5(4):219-223.
- Levendag, P. C., and J. Pomp. 1990. Radiation therapy of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 19(6):1363-1367.
- Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446-9.
- Liu JK, O'Neill B, Orlandi RR, Moscatello AL, Jensen RL, Couldwell WT. Endoscopic-assisted craniofacial resection of esthesioneuroblastoma: minimizing facial incisions--technical note and report of 3 cases. *Minim Invasive Neurosurg* 2003; 46(5):310-315.
- Logue, J. P., and N. J. Slevin. 1991. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: an analysis of radical radiotherapy. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 3(2):84-89.
- Lomax, A. J., M. Goitein, and J. Adams. 2003. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiother.Oncol* 66(1):11-18.
- MacNab, T. I., A. D. Flores, and D. W. Anderson. 1992. Treatment of paranasal sinus malignancy: the BCCA experience. *J.Otolaryngol.* 21(4):244-248.
- Madison, Michael L. et al. 2005. The treatment of advanced sinonasal malignancies with pre-operative intra-arterial cisplatin and concurrent radiation. *J.Neurooncol.* 72(1):67-75.
- Maghami, E., and D. H. Kraus. 2004. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Expert.Rev.Anticancer Ther.* 4(3):411-424.
- McCary, W. S., and P. A. Levine. 1995. Management of the eye in the treatment of sinonasal cancers. *Otolaryngol.Clin.North Am.* 28(6):1231-1238.
- McCullough, W. M. et al. 1993. Radiotherapy alone for squamous cell carcinoma of the nasal vestibule: management of the primary site and regional lymphatics. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 26(1):73-79.
- Million, R. R. 1989. The myth regarding bone or cartilage involvement by cancer and the likelihood of cure by radiotherapy. *Head Neck* 11(1):30-40.
- Miralbell, R., C. Crowell, and H. D. Suit. 1992. Potential improvement of three dimension treatment planning and proton therapy in the outcome of maxillary sinus cancer. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 22(2):305-310.
- Mishima, Y. et al. 2004. Combination chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with continuous-infusion cisplatin and etoposide) and radiotherapy with stem cell support can be beneficial for adolescents and adults with esthesioneuroblastoma. *Cancer.* 101(6):1437-1444.
- Mock, U. et al. 2004. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 58(1):147-154.
- Nag, S. et al. 2001. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 50(5):1190-1198.
- Nag, S. et al. 2004. Intraoperative high-dose-rate brachytherapy for paranasal sinus tumors. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 58(1):155-160.
- Nibu, K. et al. 2002. Results of multimodality therapy for squamous cell carcinoma of maxillary sinus. *Cancer.* 94(5):1476-1482.
- Nishino, H. et al. 2000. Combined therapy with conservative surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy for maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 89(9):1925-1932.
- Paccagnella, A. et al. 1994. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J.Natl.Cancer Inst.* 86(4):265-272.
- Paulino AC, Marks JE, Bricker P, Melian E, Reddy SP, Emami B. Results of treatment of patients with maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 1998;83:457-65.
- Rosenthal, D. I. et al. 2004. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation: patterns of failure according to histologic phenotype. *Cancer.* 101(11):2567-2573.
- Sakata, K. et al. 1993. Analysis of the results of combined therapy for maxillary carcinoma. *Cancer.* 71(9):2715-2722.
- Schmitt, G., and A. Wambersie. 1990. Review of the clinical results of fast neutron therapy. *Radiother.Oncol* 17(1):47-56.
- Schulz-Ertner, D. et al. 2003. Optimization of radiation therapy for locally advanced adenoid cystic carcinomas with infiltration of the skull base using photon intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and a carbon ion boost. *Strahlenther.Onkol.* 179(5):345-351.
- Schwarz, R., and K. H. Hubener. 1990. Fast neutron radiotherapy for advanced malignant tumors of the paranasal sinuses. *Strahlenther.Onkol.* 166(1):99-101.
- Shibuya, H. et al. 1994. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus and the oral part of the upper jaw. Comparison of treatment results. *Acta.Oncol.* 33(1):43-47.
- Shipchandler TZ, Batra PS, Citardi MJ, Bolger WE, Lanza DC. Outcomes for endoscopic resection of sinonasal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2005; 115(11):1983-1987.
- Sisson, G. A., Sr., Toriumi, D. M., and Atiyah, R. A. 1989. Paranasal sinus malignancy: a comprehensive update. *Laryngoscope* 99[2], 143-150.
- Snow, J. B., Jr., Gelber, R. D., Kramer, S., Davis, L. W., Marcial, V. A., and Lowry, L. D. 1980. Randomized preoperative and postoperative radiation therapy for patients with carcinoma of the head and neck: preliminary report. *Laryngoscope* 90[6 Pt
- Stammlerberger H, Anderhuber W, Walch C, Papaefthymiou G. Possibilities and limitations of endoscopic management

of nasal and paranasal sinus malignancies. Acta Otorhinolaryngol Belg 1999; 53(3):199-205.

Stelzer, K. J. et al. 1994. Fast neutron radiotherapy. The University of Washington experience. Acta Oncol 33(3):275-280.

Tiwari, R. et al. 2000. Squamous cell carcinoma of maxillary sinus. Head Neck 22(2):164-169.

Tran, L. et al. 1989. Malignant salivary gland tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. The UCLA experience. Am.J.Clin.Oncol. 12(5):387-392.

Tupchong, L. et al. 1991. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 20(1):21-28.

Unger, F. et al. 2001. Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma): report of six cases treated by a novel combination of endoscopic surgery and radiosurgery. Minim.Invasive.Neurosurg. 44(2):79-84.

Unger F, Haselsberger K, Walch C, Stammberger H, Paepfthymiou G. Combined endoscopic surgery and radiosurgery as treatment modality for olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma). Acta Neurochir (Wien) 2005; 147(6):595-601.

Walch C, Stammberger H, Unger F, Anderhuber W. [A new therapy concept in esthesioneuroblastoma].

gorhinootologie 2000; 79(12):743-748.

Walch C, Stammberger H, Anderhuber W, Unger F, Kole W, Feichtinger K. The minimally invasive approach to olfactory neuroblastoma: combined endoscopic and stereotactic treatment. Laryngoscope 2000; 110(4):635-640.

Waldron, J. N. et al. 1998. Ethmoid sinus cancer: twenty-nine cases managed with primary radiation therapy. Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys. 41(2):361-369.

Wang RG, Lei L, Han DY, Liu LF. [Endoscopic or endoscope-assisted surgery for sinonasal malignancy]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 2004; 39(9):520-523.

Wennerberg, J. 1995. Pre versus post-operative radiotherapy of resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Acta Otolaryngol. 115(4):465-474.

Yuen AP, Fan YW, Fung CF, Hung KN. Endoscopic-assisted cranionasal resection of olfactory neuroblastoma. Head Neck 2005; 27(6):488-493.

Yoshimura, R. et al. 2002. Trimodal combination therapy for maxillary sinus carcinoma. Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys. 53(3):656-663.

Zabel, A. et al. 2002. The role of stereotactically guided conformal radiotherapy for local tumor control of esthesioneuroblastoma. Strahlenther.Onkol. 178(4):187-191.

6. Rehabilitering og follow-up

6.1 Kirurgisk rehabilitering

Der foreligger ikke kontrollerede randomiserede kliniske undersøgelser omhandlende den kirurgiske rehabilitering. anbefalede metoder er stærkt afhængige af traditioner ved de enkelte behandlingscentre. Litteraturen på området udgøres udelukkende af retrospektive serier samt mange case reports. Nærværende anbefalinger er således baseret delvis på disse publikationer med evidensniveau IV. Evidenstabeller med angivelse af studietype samt gruppens kvalitetsvægtning findes i skemaform i appendix 6.

Funktionel rekonstruktion

Kaviteter opstået efter kirurgisk fjernelse af tumorer i cavum nasi, bihuler og maxil, bør som hovedregel aflukkes ved kirurgisk rekonstruktion. Således bør der foretages aflukning af følgende defekter:

1. Defekter i basis cranii mellem cavum nasi/sinus paranasales og kraniekaviteten
2. Defekt mellem cavum oris og cavum nasi, sinus maxillaris og/eller rhinopharynx
3. Defekter til orbita, hvor der er foretaget exenteratio orbitae

Defekter kan aflukkes såvel med frie transplantater, frie mikrovaskulære anastomoserede lapper eller stilkede muskelfascie transplantater, alt under hensyntagen til defektens omfang og kompleksitet. Kun i udvalgte tilfælde bør protetisk rekonstruktion med obturation af defekten være primære behandlingsvalg (alder, almentilstand, samt mulighed for observation m.h.p.

recidiv). Defekter i basis cranii opstået efter kombinerede kraniofaciale indgreb, kan dels lukkes med perikranial stilket lap, galea, mikrovaskulært anastomoseret transplantat, eller titanium mesh dækket med frit transplantat på såvel kraniesiden som nasalsiden. Uagtet procedurevalg er formålet at opnå tæt aflukning mellem kraniekaviteten og næsekaviteten således at rhinoré undgås.

Oronasale og/eller oroantrale defekter, samt defekter mellem bløde gane og rhinopharynx, bør som hovedregel aflukkes kirurgisk i samme seance som tumorablationen. Hos ældre protesebærere, kan der i de fleste tilfælde foretages aflukning med bløddele og implantater i kontralaterale maxil m.h.p. proteseretention. Hos yngre betandede individer bør der foretages såvel ossøs genopbygning som bløddelsrekonstruktion. Rekonstruktionen kan foretages med såvel stilkede lapper som frie mikrovaskulære anastomoserede transplantater. Musculus temporalis anvendt i kombination med knoglechips fra hoften er anvendelig, ligesom frie muskulo-ossøse transplantater er mulige behandlingsvalg. Rekonstruktionen er først endelig efter dental rehabilitering.

Såfremt der foretages exenteratio orbita skal orbitakaviteten primært forberedes til protetisk rekonstruktion efter aftale med epiprotetiker. Samtlige defekter mod kraniekaviteten, næsekaviteten, eller sinus maxillaris skal som hovedregel lukkes primært.

Defekter der udover aflukning af kaviteter også kræver rekonstruktion af større arealer af ansigtshuden behandles kirurgisk mest optimalt med store mikrovaskulære myo-cutane-, evt. osteomyocutane lapper.

Det er vigtigt, at den kirurgiske rekonstruktion planlægges så der er optimale muligheder dels for den dentale protetiske rehabilitering dels for eventuel proteserehabilitering i orbitahulen, samt i sjældne tilfælde exoprotese.

Planlægning af større rekonstruktive indgreb bør baseres på aktuel 3D teknologi ex. stereolithografiske modeller.

Dental rehabilitering

Den endelige rehabilitering af patienter, der har fået foretaget tumorablation grundet maligne bihuletumorer omfatter ofte protetisk erstatning enten til erstatning af tabt oral funktion (dental rehabilitering) eller grundet omfattende blødtvævsdefekter (f.eks. excenteratio orbitae) med behov for efterfølgende epiprotese fremstilling. Den protetiske rehabilitering er ofte nødvendig uafhængigt af om der foretages primær rekonstruktion.

Planlægning af følgende forhold er afgørende for fremstilling af tilfredsstillende protetiske erstatninger.

Præoperativ planlægning af:

- Behov for dental sanering forud eller i forbindelse med ablativ kirurgi samt præirradiativt.
- Planlægning af den protetiske erstatning incl. evt. bevarelse af protetisk relevant resttandsæt.
- Vurdering af behovet for indsættelse af dentale implantater til forankring af den protetiske erstatning (dental protese eller epitese)
- Planlægning af protese-relevante resektions grænser
- Mulighed for klargøring af operationsplade/obturationsplader/protoser
- Planlægning af rekonstruktions type og udformning

Der bør i udtalt grad anvendes primær rekonstruktion og implantatisættelse med henblik på accelererede rehabiliteringsforløb.

Maxillectomipatienter uden primær rekonstruktion: Primær implantatisættelse i forbindelse med ablation. Indsættelse af 4-5 implantater med henblik på fremstilling af dolderbarre med efterfølgende rehabilitering med hybrid obturatorprotese.

6.2 Protoser og obturatorer

Patienter, hvis ansigt er ikke kan rekonstrueres kirurgisk efter et cancerkirurgisk indgreb, skal tilbydes en extra-oral protese til orbita, næse eller mere sjældent en kombination af orbita /næse(ansigtsprotese). Den anbefalede metode til fiksering af ansigtsprotoser er, at pt. får indopereret titanimplantater(skruer) i knogle, da det gør protesen mere håndterbar. I Danmark er metoden anvendt siden 1988. Metoden er kendt og veletableret. I tilfælde hvor implantater ikke kan anvendes findes protoser, der limes fast med hudlim eller fikseret til brillestel.

Ansigtsprotetiker/anoplastolog bør sammen med det operative team deltage i planlægningsfasen af operationen og være til stede under denne. I samarbejde vurderer man den mest hensigtsmæssige placering af implantaterne med henblik på funktion og æstetik. Patienten informeres om forskellige fikserings-muligheder af protesen og tidsplanen for proteseforløbet. I planlægningsforløbet vurderes om der er kontraindikationer mod implantater, fx aggressiv cancer, dårlig knoglekvalitet, psykosociale faktorer eller tobaksmisbrug.

Protoserne bliver oftest fremstillet af forskellige former for silicone, og har en levetid på ca. 1 år. I sjældne tilfælde bruges stadig hård acryl (tandprotese-materiale). Patienten kommer til kontrolbesøg hver 3-6 måned årligt, dog i begyndelsen med kortere intervaller for at sikre, at patienten kan håndtere sin protese. Pålimede protoser må fornyes med kortere intervaller end titanfikserede, da hudlim og afrensning af lim dels misfarver protesen, dels ødelægger protsens tynde kanter. Protesematerialerne påvirkes af sollys, erhverv, sved og rygning.

Fiksering af protesen: Titanimplantater indopereres som fundament for bar/clips, magnetskrue + magneter eller trykknapskonstruktion. Patienten opereres i to seancer med ca. seks måneders mellemrum. Det er endnu uafklaret om implanterne kan sættes i samtidig med det cancerkirurgiske indgreb. Muligvis forkortes implantaternes levetid af fx postoperativ strålebehandling. Patienten kan anvende limet protese eller protese fikseret til et brillestel mellem første og anden seance.

Indsættelse af implantater og fremstilling af protoser bør koncentrerer til få behandlingssteder med et tæt samarbejde til det operative team. I dag bliver patienter fra hele landet, Færøerne og Grønland henvist til øre-næse-hals-afdelingerne ved Århus Universitetshospital og Rigshospitalet.

6.3 Øjne og syn

Strålebehandling kan give bivirkninger fra hele synsapparatet. Der er nogen viden om sammenhængen mellem dosis og effekt, men for at øge denne viden og måske endda kunne tilbyde patienten behandling for stråleskader på synsapparatet bør patienterne evalueres af øjenlæge. Evalueringen bør ske ved behov, men som minimum før strålebehandling og 2 og 12 mdr. efter afsluttet strålebehandling.

Undersøgelsen bør omfatte symptomer på dry eye syndrome og synsforstyrrelser, synstest, spaltelampeundersøgelser, Schirmers test, intraoculær trykmåling, funduskopi med foto og ved positive fund; angiografi.

De mulige behandlelige bivirkninger omfatter

- Epiphora (fibrose af ductus nasolacrimalis). Behandlingen er dilatation
- Keratitis/ keratokonjunctivitis sicca - den milde udgave af dry eye syndrome. Kan i milde tilfælde behandles med kunstige tårer
- Dry eye syndrome. Syndromet dækker den alvorlige del af symptomespektret hvor tørthed af øjet er central, både for patogenese og de subjektive symptomer. Kronisk conjunctivitis og keratitis ledsaget af significant nedsat syn (visus <20% sammenlignet med før behandling). I et materiale fik 12 af 20 patienter med alvorlig dry eye syndrom foretaget enucleation pga. smerter eller perforation.
- Cataract. Behandlingen er fjernelse af uklar linse hvis der er i øvrigt er intakte synsbaner. Der er rapporteret om mistanke om øget komplikationsfrekvens ved linseindsættelse efter højere doser.
- Glaucoma og rubeosis iridis. Behandling: phacoemulsification aspiration and trabeculectomy. β -blokker og Diamox øjendråber. Enucleation kan blive nødvendigt ved smerter og manglende effekt af medicin. Rubeosis kan behandles med laser fotokoagulation med effekt på både tryk og kar. Forreste kammer shunts er anvendt ved glaucom.
- Retinopati. Kan evt behandles med fotokoagulation.

6.4 Anden rehabilitering

Psykosocial, tale, ernæring mv.

En undersøgelse af 30 patienter behandlet for maxilcancer har vist at disse patienter scorer dårligere i livskvalitetsundersøgelser både hvad angår fysiske parametre såvel som mentale parametre (Terada 2003). Primær lukning ved kirurgi er af betydning for tale og synkeevne (Zuydam 2005), og livskvaliteten falder hvis man mister evnen til tygge (Terada 2003)

Kosmetisk

Det anbefales at patienten bevarer en livslang kontakt til protesemager/anoplastolog, idet proteser slides, patientens fysiologi ændres over tid og udviklingen i proteser kan give patienten bedre løsninger over tid

6.4 Efterkontrol

Formålet med efterkontrol er at opspore recidiv og håndtere bivirkninger. En undersøgelse (Delank 1994) har vist, at 38 procent af patienter havde senkomplikationer efter lateral rhinotomi med medial maxillo-ethmoidektomi. Disse bestod primært af vedvarende skorpedannelse og hypæstesi. Idet der findes utilstrækkelige oplysninger om følgetilstande og bivirkninger til behandling af sinonasalcancer anbefales det at registrere disse i kontrolforløbet efter behandling. Det er vigtigt at registrere følger efter behandlingen med henblik på at kunne afhjælpe patientgruppens gener.

Hyppighed af efterkontroller

Der er ikke dokumentation for nogen bestemt opfølgingskadence ved sino-nasal cancer. Derfor anbefales det, at patienter efter behandling følges efter samme principper som patienter med anden hoved halscancer. Dette vil sige hver 3. måned i to år og herefter hvert halve år til i alt 5 års kontrol.

Undersøgelser

Billeddiagnostik (MR eller PET/CT) bør udføres 2 mdr., 1 år og 2 år efter behandling, herefter kun ved klinisk mistanke om recidiv. Der foretages ved hver kontrol inspektion og endoskopi af

primære tumorområde og palpation af hals. Ved hver kontrol registreres bivirkninger og følger-tilstande på skema. Syns- og høreundersøgelse udføres efter skøn.

Referencer

- Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA. Radiation retinopathy--clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye* 1991;5:239-51.
- Archibald S, Jackson S, Thoma A. Paranasal sinus and midfacial reconstruction. *Clin Plast Surg* 2005; 32(3):309-25,v.
- Arcuri MR, LaVelle WE, Fyler E, Jons R. Prosthetic complications of extraoral implants. *J Prosthet Dent* 1993; 69(3):289-292.
- Bianchi B, Bertolini F, Ferrari S, Tullio A. The rectus abdominis myocutaneous flap combined with vascularized costal cartilages for orbito-malar facial reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(7):1026-1029.
- Bilsky MH, Bentz B, Vitaz T, Shah J, Kraus D. Craniofacial resection for cranial base malignancies involving the infratemporal fossa. *Neurosurgery* 2005; 57(4 Suppl):339-347.
- Bridger GP, Kwok B, Baldwin M, Williams JR, Smee RI. Craniofacial resection for paranasal sinus cancers. *Head Neck* 2000; 22(8):772-780.
- Butler CE. Skin grafts used in combination with free flaps for intraoral oncological reconstruction. *Ann Plast Surg* 2001; 47(3):293-298.
- Cameron M, Gilbert PM, Mulhern MG, Sneddon KJ. Synchronous reconstruction of the exenterated orbit with a pericranial flap, skin graft and osseointegrated implants. *Orbit* 2005; 24(2):153-158.
- Chandler JP, Pelzer HJ, Bendok BB, Hunt-Batjer H, Salehi SA. Advances in surgical management of malignancies of the cranial base: the extended transbasal approach. *J Neurooncol* 2005; 73(2):145-152.
- Claus F, Boterberg T, Ost P, De Neve W. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? *Radiother Oncol* 2002;64:205-8.
- Davison SP, Sherris DA, Meland NB. An algorithm for maxillectomy defect reconstruction. *Laryngoscope* 1998; 108(2):215-219.
- Day TA, Beas RA, Schlosser RJ, Woodworth BA, Barredo J, Sharma AK et al. Management of paranasal sinus malignancy. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6(1):3-18.
- Delank KW, Franzen W, Huttenbrink KB, Stoll W. Langzeitresultate nach lateraler Rhinotomie mit medialer Maxillo-Ethmoidektomie. [Long-term results of lateral rhinotomy with medial maxillo-ethmoidectomy]. *Laryngorhinootologie* 1994; 73(5):270-273.
- Dexter WS, Jacob RF. Prosthetic rehabilitation after maxillectomy and temporalis flap reconstruction: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2000; 83(3):283-286.
- Dumbrigue HB, Arcuri MR, Funk GF, LaVelle WE. Impression technique for nonosseous free-tissue transfer reconstruction after cranioorbitomaxillary resection: A clinical report. *J Prosthet Dent* 1996; 76(1):4-7.
- Fedok FG, van Kooten DW, Levin RJ. Temporal augmentation with a layered expanded polytetrafluoroethylene implant. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120(6):929-933.
- Ketcham AS, Van Buren JM. Tumors of the paranasal sinuses: a therapeutic challenge. *Am J Surg* 1985; 150(4):406-413.
- Kim JH, Rosenthal EL, Ellis T, Wax MK. Radial forearm osteocutaneous free flap in maxillofacial and oromandibular reconstructions. *Laryngoscope* 2005; 115(9):1697-1701.
- Klein M. Epithetische Versorgung tumorbedingter Nasendefekte. [Prosthetic management of tumor-induced nasal defects]. *HNO* 1999; 47(7):623-628.
- Lemon JC, Kiat-amnuay S, Gettleman L, Martin JW, Chambers MS. Facial prosthetic rehabilitation: preprosthetic surgical techniques and biomaterials. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13(4):255-262.
- Lin CY, Chen HH, Chen HH, Fang SY, Tsai ST. Ethmoid sinus cancer: results of treatment with surgery and combined therapy. *Acta Otolaryngol* 2004; 124(10):1220-1225.
- Liu JK, Niazi Z, Couldwell WT. Reconstruction of the skull base after tumor resection: an overview of methods. *Neurosurg Focus* 2002; 12(5):e9.
- Marshall DM, Amjad I, Wolfe SA. Use of the radial forearm flap for deep, central, midfacial defects. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111(1):56-64.
- Million RR PJ. Radiation-Induced Eye Injury from Head and Neck Therapy. *Front Radiat Ther Oncol* 1999;32:21-33.
- Morita K, Kawabe Y. Late effects on the eye of conformation radiotherapy for carcinoma of the paranasal sinuses and nasal cavity. *Radiology* 1979;130:227-32.
- Moy PK, Lundgren S, Beumer J, Castro D. Stabilization of craniofacial prostheses using osseointegrated titanium implants. *Laryngoscope* 1993; 103(12):1399-1405.
- Mulcahy DF. Prosthetic treatment of maxillary defects in oral cancer patients. *Ont Dent* 1982; 59(3):17-6.
- Nakayama B, Matsuura H, Hasegawa Y, Ishihara O,

- Hasegawa H, Torii S. New reconstruction for total maxillo-maxillectomy defect with a fibula osteocutaneous free flap. *Br J Plast Surg* 1994; 47(4):247-249.
- Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:755-63.
- Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:765-73.
- Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Severe dry-eye syndrome following external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:775-80.
- Patel MP, Spinelli HM. The scalping flap for reconstruction of upper cranial and cranial base defects. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(1):186-189.
- Peng X, Mao C, Yu GY, Guo CB, Huang MX, Zhang Y. Maxillary reconstruction with the free fibula flap. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(6):1562-1569.
- Pollice PA, Frodel J-LJ. Secondary reconstruction of upper midface and orbit after total maxillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(7):802-808.
- Robb GL, Marunick MT, Martin JW, Zlotolow IM. Midface reconstruction: surgical reconstruction versus prosthesis. *Head Neck* 2001; 23(1):48-58.
- Roux FX, Brasnu D, Menard M, Devaux B, Nohra G, Loty B. Madreporic coral for cranial base reconstruction. 8 years experience. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 133(3-4):201-205.
- Santamaria E, Granados M, Barrera-Franco JL. Radial forearm free tissue transfer for head and neck reconstruction: versatility and reliability of a single donor site. *Microsurgery* 2000; 20(4):195-201.
- Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Eitner S, Wiltfang J, Rupperecht S. Clinical trial of modified ankylos implants for extraoral use in cranio- and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19(5):716-720.
- Schubert W, Gear AJ, Lee C, Hilger PA, Haus E, Migliori MR et al. Incorporation of titanium mesh in orbital and midface reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110(4):1022-1030.
- Spaide RF, Borodoker N, Shah V. Atypical choroidal neovascularization in radiation retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002;133:709-11.
- Terada N, Numata T, Kobayashi N, Gorai S, Kobayashi T, Ono K et al. State of mastication affects quality of life in patients with maxillary sinus cancer. *Laryngoscope* 2003; 113(4):729-736.
- Yamamoto Y, Minakawa H, Kawashima K, Furukawa H, Sugihara T, Nohira K. Role of buttress reconstruction in zygomaticomaxillary skeletal defects. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(4):943-950.
- Yucel A, Cinar C, Aydin Y, Senyuva C, Guzel Z, Cetinkale O et al. Malignant tumors requiring maxillectomy. *J Craniofac Surg* 2000; 11(5):418-429.
- Zuydam AC, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED, Rogers SN. Predictors of speech and swallowing function following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *Clin Otolaryngol* 2005; 30(5):428-437.
- Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, Fujii M, Kawata T, Kawaguchi O, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:599-605.

7. Kvalitetssikring

7.1 Peer-review

Retningslinierne har efter afsluttet national høring været til gennemlæsning og kommentering hos førende eksperter i Norge og Sverige. Relevante kommentarer er indarbejdet i den endelige tekst.

7.2 Registrering, skemaer, databaser

Den danske hoved-hals cancer gruppe DAHANCA har i forbindelse med udsendelsen af nærværende retningslinier oprettet en central klinisk database til registrering af patienter med sino-nasal cancer. Databasen bygger på registreringsark som kan ses på www.dahanca.dk.

7.3 Indikatorer

Bl.a. på baggrund af de opstillede anbefalinger har redaktionsgruppen og DAHANCA udvalgt et sæt indikatorer, som vil blive løbende monitoreret på baggrund af databaseudtræk og samkøring med offentlige registre:

- Registrering. Målet er, at mindst 95% af alle kendte tilfælde af sino-nasal cancer registreres i databasen og at databasen indeholder histopatologisk diagnose samt behandlings- og follow-up informationer på mindst 95% af alle registrerede.
- Tid fra diagnose til definitiv behandling. Målet er, at mindst 95% af alle patienter starter behandling indenfor 4 uger efter den patologiske diagnose.

7.4 Audit

Kvalitet af indrapportering mv. vil løbende blive overvåget som led i DAHANCA's generelle kvalitetssikring af databaser. Der planlægges revision af referenceprogrammet hvert 5. år, dvs. at næste udgave forventes at udkomme i 2012.

8. Konklusioner og anbefalinger

Arbejdsgruppen har på baggrund af en ekstensiv litteraturgennemgang følgende anbefalinger vedrørende udredning og behandling af sino-nasalt karcinom:

Udredning

- Udredning af patient med sino-nasal tumor bør omfatte en grundig arbejdsanamnese.
- Billeddiagnostisk udredning med CT- og/eller MR-scanning er nødvendig for at bestemme anatomi og tumorudbredning
- CT- og MR er komplementære og ofte bør begge udføres for at få tilstrækkelig information om indvækst samt destruktion af finere knoglestrukturer
- ¹⁸F-FDG PET/CT kan anvendes som supplement i udredningen af patienter med sino-nasal cancer i de tilfælde, hvor der er usikkerhed ved tolkningen af MR og/eller CT.
- De histologiske præparater skal vurderes af patologer med specialuddannelse i hoved-hals patologi
- Patienter med sino-nasal cancer bør udredes og behandles i et multidisciplinært team
- En formaliseret konference med deltagelse af de involverede specialer anbefales

Behandling

- Operation anbefales som primær behandling af sino-nasalcancer. Evidens level = III
- Postoperativ strålebehandling anbefales ved 1) manglende eller tvivlsom radikalitet, 2) alle stadium III-IV tumorer uanset radikalitet, og 3) alle stadier af adenoidcystisk karcinom uanset kirurgisk radikalitet. Evidens level = III
- Hvis radikal operation ikke skønnes mulig uden uacceptabel morbiditet bør patienterne primært strålebehandles og eksplorerer om muligt 6-10 uger efter strålebehandling mhp. evt. operation for resttumor. Evidens level = IV
- Stadium I-II karcinomer bør behandles med kirurgi alene, eller evt. strålebehandling alene hvis patienten foretrækker dette. Evidens level = III
- Endoskopisk resektion kan anvendes i de tilfælde, hvor tumor i henhold til klinik, inkl. endoskopi, CT og MR skønnes at kunne opereres radikalt med endoskopisk teknik. Image guidance anbefales såfremt tumor involverer strukturer tæt på CNS og orbita. Evidens level = IV
- Strålebehandling bør gives så konformt som muligt, evt. i form af IMRT, i totaldosis 60-70 Gy afhængig af den kliniske situation. Evidens level = IV.
- Kemoterapi anbefales før og evt. under strålebehandling af udifferentierede karcinomer. For øvrige histologiske typer kan kemoterapi ikke anbefales på baggrund af publicerede resultater. Evidens level = IV
- Ved recidiv, specielt i tidligere bestrålet område, bør kirurgi altid overvejes primært. Evidens level = IV.
- Ved lokalt recidiv kan strålebehandling gives mod recidivområdet under hensyntagen til evt. tidligere strålebehandling. Evidens level = IV.
- Ved inoperabel loko-regional eller metastaserende sygdom bør man behandle i.h.t. gældende retningslinier for behandling af metastaserende planocellulære karcinomer i hoved-halsområdet. Evidens level = IV.
- Det anbefales at centralisere behandling af sino-nasal cancer, så det er muligt at opnå nødvendigt multidisciplinær erfaring samt sikre fortsat udvikling.

Disse anbefalinger er i overensstemmelse med principperne i de nordiske lande.

9. Oversigt over bilag

Karcinom i næse og bihuler - Nationale retningslinier for udredning, behandling og rehabilitering

DSHHO / DAHANCA 2007

- Appendiks 1: Søgestrategier
- Appendiks 2: Stadietinddeling og klassifikation
- Appendiks 3: Eksempel på protokol for CT-scanning
- Appendiks 4: Eksempel på protokol for MR-scanning
- Appendiks 5: WHO histologisk klassifikation
- Appendiks 6: Praktiske forhold vedrørende patologi
- Appendiks 7: Evidenstabeller

Det samlede dokument er tilgængeligt på www.dshho.dk/files/SinoNasalRefAlt2009.pdf

Referenceprogram *uden bilag* er tilgængelig på www.dshho.dk/files/SinoNasalRef2009.pdf

Bilag alene er tilgængelig på www.dshho.dk/files/SinoNasalBilag.pdf