

# Olfaktoriustumor

## Übersicht

entsprechend <sup>1</sup>, sofern nicht anders angegeben.

Synonym: Ästhesioneuroblastom. Der Anteil an den sinonasalen Neubildungen beträgt 3%. Es gehört, wie das sinonasale neuroendokrine Karzinom (SNEC) und das sinonasale undifferenzierte Karzinom (SNUC) zu den sinonasalen Tumoren mit neuroendokriner Differenzierung.

In der 1924 publizierten Erstbeschreibung wurde das Olfaktoriustumor als "Ästhesioneuroepitheliom" bezeichnet <sup>2</sup>. Die Inzidenz wird mit 4/10 Millionen abgeschätzt. Achtzig Prozent der Olfaktoriustumore seit 1924 sind in den letzten 25 Jahren identifiziert worden. Eine geographische Korrelation wurde bislang nicht festgestellt. Die Geschlechterverteilung ist annähernd gleich. Das Erkrankungsalter betrifft überwiegend das 3. und das 6. Lebensjahrzehnt. Es tritt aber in praktisch allen Altern auf (Bereich: 9 Monate (3 Monate bis 90 Jahre)). Eine Seer Datenbankanalyse über einen Zeitraum von 1973 bis 2006 ergab davon abweichend eine unimodale Altersverteilung mit einem mittleren Alter bei 53 Jahren. Das typische Erkrankungsalter lag hier zwischen 40 und 70 Jahren. <sup>3</sup> Die Kadish Stadien Verteilung beträgt 18,4% Kadish A, 32,3% Kadish B und 49,4% Kadish C. <sup>4</sup>

## Klinik

Die häufigsten Symptome sind nasale Obstruktion, Epistaxis (jeweils ca. 40 %), Kopfschmerz (ca. 20%), Sehstörungen, Geschmacksverlust und Raumforderung am Hals (jeweils etwa 10%). <sup>5</sup>

## Diagnostik

Empfohlen wird eine CT der NNH und des Hals sowie eine MRT der NNH. Zur Diagnosesicherung ist eine nasale Endoskopie mit PE notwendig.

## Histologie

vgl. <sup>6</sup>

Bei der maligne entarteten Zelle des Riechepithels handelt es sich um eine sogenannte "Neuroblastenzelle", eine Basalzelle nahe der Basalmembran. Es handelt sich offensichtlich um die Stammzelle der Sinneszelle und stammt vom Neuroektoderm ab. Beim vierstufigen Grading nach Hyams werden 6 Kriterien herangezogen.

Grad	Läppcharchitektur	Mitose Index	Zellkern Polymorphismus	Fasermatrix	Rosetten	Nekrosen
I	+	null	keine	überwiegt	Homer- Wrigth Rosetten	keine
II	+	niedrig	niedrig	vorhanden	Homer- Wrigth Rosetten	keine
III	+/-	mäßig	mäßig	selten	Flexner Rosetten	selten
IV	+/-	hoch	hoch	keine	keine	häufig

Die Diagnose stellt eine Herausforderung dar und sollte durch eine Refrenzpathologie mitbeurteilt werden. Am M. D. Anderson Cancer Center wurde bei 10 von 12 konsekutiven Patienten mit einem vermeintlichen olfaktorischen Neuroblastom die Diagnose revidiert.[^Metha]

## Lokalisation

Entsprechend dem Ursprung "Riechepithel" entsteht das Ästesioneuroblastom am kranialen Drittel des Nasenseptums, der Lamina cribrosa oder in der oberen Nasenmuschel <sup>7</sup>. Im Vordergrund steht das lokale Wachstum, häufig mit einer Infiltration in die Schädelbasis.

## Ausbreitung

Bei Erstdiagnose finden sich bei 5% - 8% lymphogene Metastasen und hämatogene Metastasen bei etwa 7%. Ein nodales Rezidiv tritt nach median 60 Monaten auf, ohne Korrelation zum Kadish Stadium. <sup>8</sup> Lymphogen kommt es primär im Level II zu Metastasen, sekundär sind dann Level I und III betroffen. <sup>9</sup>

Das Risiko für eine nodale Metastasierung beträgt bei Hyams Grading I/II (low grade) versus III/IV (high-grade) 8% und 18%. Fernmetastasen kommen bei 9% vs. 21% vor. <sup>10</sup> Bei Patienten ohne initiale Lymphknoten- oder Fernmetastasen im Kadish Stadien B und C kam es bei 21% zu Lymphknotenmetastasen allein (anteilig 30%) oder Fernmetastasen allein (anteilig 60%) in Knochen, Leber, Lunge, Gehirn, Meningen. <sup>5</sup> Bei initialer Nodalmetastasierung besteht ein 51% Risiko für Fernmetastasen im Verlauf, bevorzugt in Knochen. <sup>11</sup>

## Stadieneinteilung

Die für die Nase gültige TNM Klassifikation <sup>12</sup> ist auch für das olfaktorische Neuroblastom (Ästhesioneuroblastom) anwendbar. Eine Analyse von 77 Patienten mit Ästhesioneuroblastomen ohne Fernmetastasen ergab in der multivariaten Analyse als unabhängige prognostische Faktoren die T- und N-Kategorie. Das Kadish- Stadium (s. u.) hatte weniger Aussagekraft. <sup>7</sup>

T- Status (Nasenhöhle, Siebbeinzellen)	
T1	begrenzt auf einen Unterbezirk
T2	begrenzt auf 2 Unterbezirke oder Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk des nasoethmoidalen Raumes, mit oder Arrosion des Knochens
T3	Infiltration der medialen Orbita, Orbitaboden, Kieferhöhlen, harter Gaumen oder Lamina cribrosa
T4	
T4a	Inhalt der vorderen Orbita, Nasen-/Wangenhaut, minimal in die vordere Schädelgrube, Proc. pterygoideus, Keilbeinhöhle oder Stirnhöhle
T4b	Infiltration von Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausser V2, Nasopharynx oder Clivus

Unterbezirke Nase: Septum, Nasenboden, laterale Wand, Vestibulum.

Unterbezirke Siebbeinzellen: rechts, links.

Die auf 17 Fällen beruhende Kadish- Einteilung von 1976 <sup>13</sup> findet in der Literatur die häufigste Anwendung.

Kadish-Stadium	Beschreibung
A	Tumor beschränkt auf Nasenhöhle
B	Ausdehnung in Nasenhaupt- und Nebenhöhlen
C	Tumorausdehnung jenseits der Nasen- und NNH, insbesondere Orbita, Schädelbasis, intrakraniale Höhle, cervikale LK-Metastasen oder Fernmetastasen

Eine modifizierte Einteilung von Morita et al. teilt das Kadish Stadium C auf:

Kadish Stadium modifiziert nach Morita	Beschreibung
A	Tumor beschränkt auf Nasenhöhle
B	Ausdehnung in Nasenhaupt- und Nebenhöhlen
C	Tumorausdehnung jenseits der Nasen- und NNH, insbesondere Orbita, Schädelbasis, intrakraniale Höhle
D	Lymphknotenmetastasen zervikal, Fernmetastasen

# Therapieprinzipien

## stadienabhängige Therapie

nach <sup>11</sup>

### Kadish A/B

Hier stehen zwei Therapien zur Verfügung: Operation und adjuvante Strahlentherapie oder primäre Strahlentherapie. Das 5- Jahres- Überleben und die lokoregionäre Rezidivfreiheit unterscheiden sich nicht (79%/ 77% bzw. 87%/ 87%). Bei sehr günstiger Konstellation (Kadish A/B, einseitig und niedriges Hyams Grading) kann nach Operation auf eine adjuvante Strahlentherapie verzichtet werden. <sup>14</sup> Eine neoadjuvante Strahlentherapie ging in einer retrospektiven Studie (n=13) im Kadish A/B Stadium mit einer deutlich höheren Rezidivrate als mit einer alleinigen Operation einher - 60% vs. 12%. <sup>15</sup>

### Kadish C

Standardoption ist die Kombination aus Operation und Strahlentherapie. Die beste Prognose hatten mit einem 5- Jahres- Überleben von 92% die Patienten mit einer neoadjuvanten Strahlentherapie. Trotz geringer Patientenzahlen fanden Eich et al im Kadish C Stadium durch eine zusätzliche Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens. <sup>5</sup>

## Chirurgie

Angestrebt wird primär eine en-bloc Resektion im Gesunden. Dies gelingt in 85% der Fälle, teilweise nach einer neoadjuvanten Therapie. Im Fall einer nodalen Metastasierung ist eine Neckdissektion indiziert. Deren Stellenwert ohne klinische Metastasierung ist unklar, dazu gibt es keine Daten. Im frühen Stadium Kadish A/B verbessert die Mitresektion der Lamina cribrosa die Überlebenschance, ausgedehntere Resektionen sind nicht erforderlich.

Bei kinischem Verdacht auf Nodalmetastasen wird eine Neckdissektion der betroffenen Seite (bei mittellinienerreichenden Tumoren beidseits) empfohlen. <sup>16</sup>

## Strahlentherapie

Eine adjuvante Strahlentherapie verbessert das krankheitsfreie Überleben. Eine elektive Bestrahlung der lokoregionären Lymphabflusswege verbessert zwar die Lokalkontrolle nach 5 Jahren von 82% auf 100%, hat aber keinen Einfluss auf die Überlebensrate.

## Chemotherapie

Tumoren mit einem ungünstigen Hyamsgrad III<sup>o</sup>/ IV<sup>o</sup> zeigen auf Induktionschemotherapie ein Ansprechen von 67% bis 82%.

## Indikation RT

### neoadjuvant

Im Kadish Stadium A/ B nicht indiziert. Das 5- Jahres- Überleben im Kadish Stadium C nach neoadjuvanter Strahlentherapie und nachfolgender Operation lag mit 92% höher als bei umgekehrter Reihenfolge der beiden Therapiemodalitäten (78%). Diese Ergebnisse sind allerdings noch nicht vollpubliziert. <sup>11</sup>

### primär

Eine retrospektive chinesische Studie fand mit einer Radiochemotherapie unter Einsatz vom IMRT nach einer Induktionschemotherapie keine signifikanten Unterschiede zu dem standardmäßigen Vorgehen Operation in Kombination mit adjuvanter Radio-/ Chemotherapie. Das 5- Jahres- Überleben betrug 41% vs 64%, das progressionsfreie Überleben 50% vs 45% und de lokoregionäre Rezidivfreiheit 83% vs. 67% sowie das fernmetastasenfreie Überleben 33% vs. 67%. <sup>17</sup>

Zumindest bei inoperablen Patienten ist eine Radio-/ Chemotherapie indiziert. Bei operablen Befunden ist die primäre Operation etabliert. Nach derzeitiger Datenlage kann eine primäre Radio-/ Chemotherapie gerechtfertigt werden.

### adjuvant

Mit Ausnahme einer sehr günstigen Konstellation (Kadish A, einseitig und niedriges Hyams Grading, Resektion sicher im Gesunden) ist die adjuvante Bestrahlung der Primärtumorregion immer indiziert.

## elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege (ENI)

Unbestritten ist, dass die lokoregionäre Kontrolle durch eine Bestrahlung der Lymphabflußwege verbessert wird. Ein konsekutiv besseres Überleben ist nicht nachgewiesen. In den Kadish Stadien A/ B kommt es in unter 10% zu einem nodalen Rezidiv, im Kadish Stadium C bei etwa einem Drittel. Bei den nicht fernmetastasierten Patienten ist eine Salvage- Operation erfolgversprechend mit einem krankheitsfreien Überleben von mehr als 70% nach 5 Jahren. In einer Subgruppenanalyse für Patienten ab 50 Jahren, wo dennoch ein günstigeres Überleben in der multivariaten Analyse bestand,  $p=0,018$  <sup>18</sup>. Nach 15 Jahren sind die Überlebensraten ohne Nodalrezidiv günstiger (s. Prognose). Offen ist, ob eine Strahlentherapie nach Neckdissektion ohne Metastasen erforderlich ist.

Persönliches Fazit: eine elektive Bestrahlung ist relativ indiziert, insbesondere bei Patienten ab 50 Jahren und Patienten mit einer Lebenserwartung beispielsweise von mindestens 10 Jahren.

## Zielvolumen

### neoadjuvant

Primärtumor, Lymphknotenmetastasen

### primär

Primärtumor

### adjuvant

Tumorregion

benachbarte Hochrisikoregionen (wie Nasenhöhle, Ethmoidalzellen, infiltrierter Anteil des Sinus maxillaris, inneres Drittel des angrenzenden Anteil des Sinus maxillaris kontralateral, Nasopharynx, retropharyngeal)

Lymphabflußwege: retropharyngeal (Level VIIA) sowie zervikal Level IB - III beidseits.<sup>19</sup>, im Falle von Lymphknotenmetastasen sollten - entsprechend der Rezidivlokalisationen nach <sup>8</sup> - auch Level IV und V zusätzlich bestrahlt werden.

## Dosis RT

### neoadjuvant

GD 50 - 60 Gy

### primär

GTV (Primärtumor, Lymphknotenmetastasen) 66 - 70 Gy, Hochrisikoregionen 60 Gy, Lymphabflusswege 54 Gy

### adjuvant

ehemalige Tumorregion mindestens 54 Gy.<sup>7</sup> Im Falle eines R1- oder unsicheren R0 Resektion: GD 66 Gy  
Lymphabflußwege GD 54 Gy.

## Nebenwirkungen

## Prognose

Fünfjahres- Überleben nach R0 Resektion, ggfs. mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie, Radiatio oder Radio-/ Chemotherapie: 78%. Wichtiger Prognosefaktor ist das Hyams- Grading. Fünf- und 10- Jahres- Überlebensraten liegen beim low grade Tumoren bei 81% und 64%, beim high grade bei 61% und 41%.<sup>10</sup> In einer multivariaten Analyse war der Karnofskyindex der einzige prognostische Faktor für das Gesamtüberleben, allerdings wurde hier das Grading nicht berücksichtigt.<sup>17</sup>

Überlebensraten nach Kadish Stadien:<sup>20</sup>

Autor	n	Zeit (Jahre)	Überlebensrate	krankheitsspezifisches Überleben
Elkon (1979)	97	5	A: 90% B: 70.8% C: 46.7%	-
Dulguerov (2001)	390	5	A: 72% B: 59% C: 47%	-
Jethanamest (2007)	311	10	A: 83.4% B: 49.0% C: 38.6% D: 13.3%	A: 90.0% B: 68.3% C: 66.7% D: 35.6%
Ozsahin (2010)	77	5	A: 80% B: 76% C: 52%	A: 68% B: 56% C: 43%
Konuthula (2017)	1167	5	A: 80.0% B: 87.7% C: 77.7% D: 49.5%	-
Sun (2020)	140	5	A/B: 77% (RT), 79% (OP+RT) C: 92% (RT+OP), 78% (OP+RT)	

Im Falle eines nodalen Rezidivs verschlechtert sich die Prognose. Nach 15 Jahren überlebten it bzw. ohne Rezidiv 17% vs. 80%.<sup>8</sup>

## Nachsorge

---

1. Mehta, GU, Raza, SM, Su, SY, Hanna, EY, DeMonte, F: Management of olfactory neuroblastoma, neuroendocrine carcinoma, and sinonasal undifferentiated carcinoma involving the skullbase. J Neurooncol 2020. ↩

2. Berger L, Luc G, Richard D. L'esthésioneuroépithéliome olfactif. Bull Assoc Franç Étude Cancer 1924;13:410-421 ↩

3. Jethanamest, D, Morris, LG, Sikora, AG, Kutler, DI: Esthesioneuroblastoma: a population-based analysis of survival and prognostic factors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007, 133: 276-280. ↩

4. Broich, G, Pagliari, A, Ottaviani, F: Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. Anticancer Res 1997, 17: 2683-2706. ↩

5. Eich, HT, Hero, B, Staar, S, Micke, O, Seegenschmiedt, H, Mattke, A, Berthold, F, Müller, RP: Multimodality therapy including radiotherapy and chemotherapy improves event-free survival in stage C esthesioneuroblastoma. Strahlenther Onkol 2003, 179: 233-240. ↩ ↩ ↩

## PORT Beitrag Olfaktoriusneuroblastom (<https://port-db.de/olfaktorius-neuroblastom>)

6. Wittkamp, M: Ästhesioneuroblastome. Eine Analyse von 26 Fällen - Therapiemodalitäten und Langzeitergebnisse. Dissertation, Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf 2001. <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-2460> (Zugriff: 08.10.2020) ↩
7. Ozsahin, M, Gruber, G, Olszyk, O, Karakoyun-Celik, O, Pehlivan, B, Azria, D, Roelandts, M, Kaanders, JH, Cengiz, M, Krengli, M, Matzinger, O, Zouhair, A: Outcome and prognostic factors in olfactory neuroblastoma: a rare cancer network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 78: 992-997. ↩ ↩ ↩
8. Banuchi, VE, Dooley, L, Lee, NY, Pfister, DG, McBride, S, Riaz, N, Bilsky, MH, Ganly, I, Shah, JP, Kraus, DH, Morris, LG: Patterns of regional and distant metastasis in esthesioneuroblastoma. *Laryngoscope* 2016, 126: 1556-1561. ↩ ↩ ↩
9. Howell, MC, Branstetter, BF, Snyderman, CH: Patterns of regional spread for esthesioneuroblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011, 32: 929-933. ↩
10. Goshtasbi, K, Abiri, A, Abouzari, M, Sahyouni, R, Wang, BY, Tajudeen, BA, Hsu, FPK, Cadena, G, Kuan, EC: Hyams grading as a predictor of metastasis and overall survival in esthesioneuroblastoma: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019, 9: 1054-1062. ↩ ↩
11. Sun, M, Wang, K, Qu, Y, Zhang, SP, Chen, X, Wu, R, Zhang, Y, Huang, XD, Yi, J, Xiao, J, Xu, G, Luo, J: Clinical Outcomes And Patterns Of Treatment Failure In Patients With Esthesioneuroblastomas (ENB). *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics* 2020, 108: e816. ↩ ↩ ↩
12. Wittekind, C: TNM Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2016. ISBN 9783527807581 ↩
13. Kadish, S, Goodman, M, Wang, CC: Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976, 37: 1571-1576. ↩
14. Mays, AC, Bell, D, Ferrarotto, R, Phan, J, Roberts, D, Fuller, CD, Frank, SJ, Raza, SM, Kupferman, ME, DeMonte, F, Hanna, EY, Su, SY: Early Stage olfactory neuroblastoma and the impact of resecting dura and olfactory bulb. *Laryngoscope* 2018, 128: 1274-1280. ↩
15. Biller, HF, Lawson, W, Sachdev, VP, Som, P: Esthesioneuroblastoma: surgical treatment without radiation. *Laryngoscope* 1990, 100: 1199-1201 ↩
16. Zanation, AM, Ferlito, A, Rinaldo, A, Gore, MR, Lund, VJ, McKinney, KA, Suárez, C, Takes, RP, Devaiah, AK: When, how and why to treat the neck in patients with esthesioneuroblastoma: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010, 267: 1667-1671. ↩
17. Liu, T, Sun, Q, Qin, W, Chen, X, Hu, Q: Outcome and Optimal Treatment for Esthesioneuroblastoma in the Era of Intensity-Modulated Radiation Therapy: A Single-Center Experience. *Cancer Manag Res* 2020, 12: 8355-8362. ↩ ↩
18. Jiang, W, Mohamed, ASR, Fuller, CD, Kim, BYS, Tang, C, Gunn, GB, Hanna, EY, Frank, SJ, Su, SY, Diaz, E, Kupferman, ME, Beadle, BM, Morrison, WH, Skinner, H, Lai, SY, El-Naggar, AK, DeMonte, F, Rosenthal, DI, Garden, AS, Phan, J: The role of elective nodal irradiation for esthesioneuroblastoma patients with clinically negative neck. *Pract Radiat Oncol* 2016, 6: 241-247. ↩
19. Yin, ZZ, Luo, JW, Gao, L, Yi, JL, Huang, XD, Qu, Y, Wang, K, Zhang, SP, Xiao, JP, Xu, GZ, Li, YX: Spread patterns of lymph nodes and the value of elective neck irradiation for esthesioneuroblastoma. *Radiother Oncol* 2015, 117: 328-332. ↩
20. Esthesioneuroblastoma. [https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/AffiliatePages/arro/PDFs/ARROCase\\_Esthesioneuroblastoma.pdf](https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/AffiliatePages/arro/PDFs/ARROCase_Esthesioneuroblastoma.pdf). Zugriff: 26.11.2020 ↩