

## Inhalt

Einführung .....	48	HIV-korrelierte Infektionen .....	54
Embryologie .....	48	Mittellinien-Granulome .....	54
Anatomie .....	48	Wegener'sche Granulomatose .....	54
Histologie .....	48	Lepromatöse Lepra .....	54
Akute und chronische Rhinosinusitis .....	49	Tuberkulose .....	54
Virusinfektionen („common cold“) .....	49	Sarkoidose .....	54
Bakterielle Infektionen .....	49	Rhinosklerom .....	54
Allergische Rhinitis .....	49	Leishmaniose .....	55
Atrophische Rhinitis .....	49	Kokainmissbrauch .....	55
Hypertrophische Rhinitis .....	49	Lokale Steroidinjektionen .....	55
Nichteitrige chronische Sinusitis .....	49	Benigne epitheliale Tumoren .....	55
Sinunasale Polypen .....	50	Sinunasale Papillome .....	55
Allergische Polypose .....	50	<i>Plattenepithel-Papillom</i> .....	55
Polypose bei Mukoviszidose .....	50	<i>Exophytisches Papillom</i> .....	55
Polypose bei immotile cilia-Syndrom und beim Kartagener-Syndrom .....	50	<i>Invertiertes Papillom</i> .....	56
Antrochoanale Polypen .....	51	<i>Onkozytäres Papillom</i> .....	57
Sinunasale hamartomatöse und teratoide Läsionen .....	51	Adenome vom Speicheldrüsentyp .....	57
Hamartome .....	51	Hypophysenadenome .....	57
Teratoide Läsionen .....	51	Benigne sinunasale Weichteiltumoren .....	58
Pseudotumoren .....	51	Hämangiome .....	58
Mukozele .....	51	Hämangioperizytom (Glomangioperizytom) .....	58
Hämatom in Organisation .....	52	Solitärer fibröser Tumor .....	58
Amyloidose .....	52	Desmoid-Fibromatose .....	59
Myosphärule .....	52	Fibröses Histiozytom .....	59
Eosinophile angiozentrische Fibrose .....	52	Leiomyom .....	59
Heterotopes Gehirngewebe .....	52	Schwannom und Neurofibrom .....	59
Pilzerkrankungen .....	53	Meningiom .....	60
Aspergillose .....	53	Paragangliom .....	60
Mukormykose .....	53	Juveniles Angiofibrom .....	60
Rhinosporidiose .....	53	Maligne sinunasale Tumoren .....	60

Verhornendes Plattenepithelkarzinom .....	62
Zylinderzellkarzinom .....	62
Sinunasales undifferenziertes Karzinom .....	64
Kleinzelliges (neuroendokrines) Karzinom .....	65
Primäres sinunasales undifferenziertes Karzinom vom Nasopharynxtyp .....	66
Malignes Melanom .....	66
Olfactorius-Neuroblastom .....	68
Primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET) .....	69
Sinunasale high-grade-Adenokarzinome .....	70
<i>Adenokarzinom vom intestinalen Typ (ITAC)</i> .....	70
<i>High-grade-Adenokarzinome vom Speicheldrüsentyp</i> .....	71
Sinunasale low-grade-Adenokarzinome .....	72

<i>Low-grade-Adenokarzinome vom Nicht-Speicheldrüsentyp</i> .....	72
<i>Low-grade-Adenokarzinome vom Speicheldrüsentyp</i> .....	72
Sinunasale maligne Lymphome .....	73
Extramedulläres Plasmozytom .....	74
Fibrosarkom .....	74
Malignes fibröses Histiocytozom .....	74
Leiomyosarkom .....	74
Rhabdomyosarkom .....	75
Maligner peripherer Nervenscheidentumor .....	75
Sinunasales Teratokarzinom .....	75
Literatur .....	76

## Einführung

### Embryologie

Die *Gesichtsmitte* (der Bezirk zwischen Oberlippe und Stirn) entwickelt sich zwischen der 4. und 8. Schwangerschaftswoche. [220] Der *Stirnfortsatz* bildet sich während der 4. postovulatorischen Woche, aus ihm gehen die oberen und mittleren Anteile des Gesichts hervor. Die *Oberkiefer-* und *Nasenhöhle* entwickeln sich unterhalb des Stirnfortsatzes. Am Ende der 4. Woche bilden zwei oberflächliche Verdickungen der Nasenhöhle die *Riechplakoden*, die ektodermaler Herkunft sind und aus denen der Epithelbelag der Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen hervorgeht. Die Plakoden stülpen sich ein und bilden die Riechgruben, aus denen die *vorderen Choanen (Nasenlöcher)* und weniger oberflächlich die primitiven hinteren Choanen entstehen. Die medialen *Nasen- und Stirnfortsätze* bilden das Nasenseptum, die Stirnknochen, Nasenknochen, die Siebbeinzellen-Komplexe und die oberen Schneidezähne. Die *lateralen Nasen- und Oberkieferfortsätze* vereinigen sich zur Bildung des Philtrum und der Columella. Das *knorpelige Nasenskelet* bildet sich während der 7. und 8. postovulatorischen Woche tief unterhalb der Nasen- und Stirnbeinknochen aus dem *Chondrocranium*. Die *Nasennebenhöhlen* entwickeln sich in der 6. Fetalwoche aus den lateralen Nasenwänden, und ihr Wachstum setzt sich nach der Geburt während des gesamten Kindes- und Jugendalters fort.

## Anatomie

Die Nasenhöhlen werden durch das *Nasenseptum* voneinander getrennt. Ihr Dach wird von der kribriiformen Siebbeinplatte, ihr Boden vom harten Gaumen gebildet. [262] Die seitlichen Wände haben je drei *Muscheln (Conchae)* und drei horizontale *Nasengänge (Meati)* auf jeder Seite. Der *Tränennasengang* öffnet sich in den unteren Meatus, während der mittlere Meatus die Stirnhöhle, die vorderen Siebbeinzellen und die Kieferhöhlen drainiert. Unter der oberen Muschel liegt der Recessus sphenothmoidalis mit den Öffnungen der Keilbeinhöhle und der hinteren Siebbeinzellen. Jede Nasenhöhle kommuniziert hinten durch die Choanen mit dem *Nasopharynx*. Die Nasennebenhöhlen sind eine Gruppe von Höhlenbildungen innerhalb der entsprechenden kraniofazialen Knochen (Oberkiefer, Keilbein, Siebbeinzellen, Stirnbein), die mit den Nasenhöhlen jeweils über ein Ostium kommunizieren.

## Histologie

Der Nasenvorhof ist von verhornendem Plattenepithel ausgekleidet, das in Höhe des *Limen nasi* schrittweise in kubisches oder Zylinderepithel und danach in *respiratorisches Flimmerepithel* übergeht, das den größten Teil der Nasenhöhle mit Ausnahme des Daches und alle Nasennebenhöhlen bedeckt. [262] Zahlreiche *Becherzellen* sind in das respiratorische Epithel eingestreut.

Die Lamina propria enthält einige *seromuköse Drüsen*, Lymphozyten, Monozyten und ein gut entwickeltes *Gefäßnetz*, das im unteren und mittleren Muschelbereich besonders hervortritt. Das *Riechepithel* besteht vorwiegend aus zylindrischen nichtzielentragenden *Sustentakularzellen* mit eingestreuten *bipolaren sensorischen Neuronen* und *Basalzellen*.

## Akute und chronische Rhinosinusitis

### Virusinfektionen („common cold“)

Die infektiöse Rhinitis ist in typischer Weise viraler Natur und wird oft als „*common cold*“ bezeichnet. Sie ist häufiger bei *Kindern* als bei Erwachsenen, und die am häufigsten identifizierten Erreger sind das *Rhinovirus*, *Myxovirus*, *Coronavirus* und *Adenovirus*. [67, 272] Die Schleimhautschwellung kann zur Obstruktion eines Sinus-Ostiums führen, was eine sekundäre bakterielle Infektion (*akute bakterielle Sinusitis*) zur Folge hat.

*Histologisch* sieht man ein deutliches Ödem und ein unspezifisches gemischtes entzündliches Infiltrat in der Lamina propria.

### Bakterielle Infektionen

Die bakterielle Rhinosinusitis folgt gewöhnlich einer viralen Infektion oder allergischen Rhinitis und ist zu meist durch *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* bedingt. [11, 34] Die Lamina propria enthält dann ein dichtes granulozytäres Infiltrat. Die akute bakterielle Rhinosinusitis klingt gewöhnlich unter Antibiotika-Therapie ab. *Komplikationen* sind selten, können aber zu einem kontinuierlichen Übergreifen der Infektion auf die Orbita und das Zentralnervensystem führen.

### Allergische Rhinitis

Die allergische Rhinitis („*Heufieber*“) ist Teil des *erblichen Atopie-Syndroms*, zu dem auch das *atopische Ekzem* und *Asthma* gehören. Bei der allergischen Rhinitis werden mit der Luft übertragene Partikel wie Gräserpollen, Schimmelpilze und tierische Allergene auf der Nasenschleimhaut abgelagert und verursachen eine akute und schließlich chronische Reaktion. Die Allergene verbinden sich mit den von den Plasmazellen der Nasenschleimhaut erzeugten IgE-Antikörpern, die sich an die Fc-Epsilon-Rezeptoren auf den Mastzellen bin-

den. Dies löst eine Degranulation der Mastzellen aus und setzt Entzündungsmediatoren wie Histamin der *Typ I- Hypersensitivitätsreaktion* frei, wodurch es zur Rhinorrhö und obstruierender Schleimhautschwellung der Nase kommt.

*Mikroskopisch* zeigt die Nasenschleimhaut zahlreiche *Eosinophile*, reichlich *Plasmazellen* und manchmal eine erhöhte Zahl von *Mastzellen*. Das respiratorische Epithel enthält vermehrt *Becherzellen*, und die in der akuten Phase zerstörte *Basalmembran* erscheint in der chronischen Phase beträchtlich verdickt.

### Atrophische Rhinitis

Die atrophische Rhinitis ist eine chronische Entzündung der Nasenschleimhaut unbekannter Ätiologie. Sie ist charakterisiert durch eine fortschreitende *Atrophie* der Nasenschleimhaut und eine *starke Sekretion* mit *foetidem Geruch* und *Krustenbildung*. [179] Zahlreiche Faktoren können in die *Pathogenese* involviert sein, einschließlich chronischer bakterieller Infektionen und Nährstoffmangel. Die *Häufigkeit* hat im letzten Jahrhundert beträchtlich abgenommen, und heute sind die meisten Fälle *Sekundärfolge* von Traumen, chirurgischen Eingriffen, granulomatösen Erkrankungen, Infektionen oder einer Strahlenexposition. [179]

*Histologisch* findet man ein unspezifisches chronisches entzündliches Infiltrat, eine Plattenepithelmetaplasie des Oberflächenepithels und der Drüsenausführungsgänge sowie eine Atrophie der mukosären Drüsen. [1, 69]

### Hypertrophische Rhinitis

Diese Bezeichnung wird auf einen Zustand unbekannter Ätiologie angewandt, der durch eine *Verdickung der sinunasalen Schleimhaut* infolge chronischer entzündlicher Erkrankungen charakterisiert ist. [28, 71] Häufig haben diese Patienten einige Nasennebenhöhlen-Operationen hinter sich, jedes Mal mit nur begrenztem Erfolg und anschließendem *Rezidiv*. Oft ist die Krankheit mit einer *rezidivierenden Nasenpolypose* assoziiert.

### Nichteitrige chronische Sinusitis

Die chronische Sinusitis ist eine *komplexe multifaktorielle Erkrankung*, die aus einer persistierenden akuten Entzündung oder aus wiederholten Episoden einer

akuten oder subakuten Sinusitis hervorgeht. Gewöhnlich finden sich *begünstigende Faktoren* wie enge Sinusostien, wiederholte Episoden einer banalen Erkältung, eine Allergie oder eine akute Sinusitis mit Obstruktion der Sinusostien, eine Verminderung der Zilienaktivität (*immotile cilia-Syndrom*) oder eine Zystische Fibrose.

Die beobachteten *mikroskopischen* Schleimhautveränderungen sind variabel und schließen eine *Verdickung der Basalmembran*, eine *Becherzellhyperplasie*, ein wechselnd starkes *Ödem*, eine zumeist *lymphoplasmazelluläre Entzündung* und *polypoide* Schleimhautveränderungen ein. [243]

## Sinunasale Polypen

### Allergische Polypose

Allergische sinunasale Polypen bestehen im Wesentlichen aus *myxoidem ödematösem Gewebe* mit *Pseudozysten*, die eine eosinophile eiweißreiche Flüssigkeit und Entzündungszellen enthalten. [115] Sie werden von *respiratorischem Epithel* bedeckt, das eine *Ulzeration*, *Becherzellhyperplasie*, *Plattenepithelmetaplasie* und *Verdickung der Basalmembran* zeigen kann (Abb. 2.1a). Auch seromuköse Drüsen und *schleimhaltige Zysten* kommen vor.

In einigen Fällen findet sich eine epitheliale Dysplasie. Die Behandlung mit intranasaler Applikation von Steroiden oder anderen öligen Medikamenten kann zu einer *Granulombildung* führen. Atypische Fibroblasten mit reichlich Zytoplasma, unscharfen Zellgrenzen und großen pleomorphen Kernen finden sich bei einem kleinen Teil der Fälle, [184] die am häufigsten in der Nähe von Blutgefäßen (Abb. 2.1b) oder nahe der Epitheloberfläche auftreten. Derartige *Stromaatypien* sind ein *reaktives Phänomen* und *dürfen nicht mit einem Sarkom verwechselt werden*.

Die Polypen entstehen am häufigsten in den *Siebbeinzellen* und im oberen Teil der *Nasenhöhle*.

### Polypose bei Mukoviszidose

Nasenpolypen bei der *Mukoviszidose* zeigen mit *eingedicktem schleimigem Material* gefüllte *zystische Drüsen*, die von einer verdickten *Basalmembran* umgeben werden. [22, 190] Einige Polypen haben infektiöse oder chemische Ursachen. Das *histologische* Bild der Nasenpolypen korreliert nicht immer mit ihrer Ätiologie.

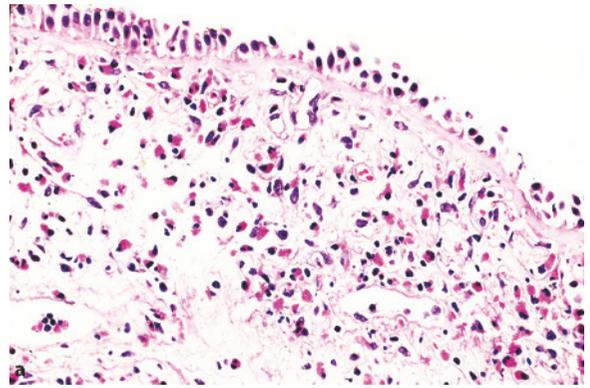


Abb. 2.1a Allergischer Polyp mit deutlichem Stromaödem und dichter Infiltration durch Eosinophile

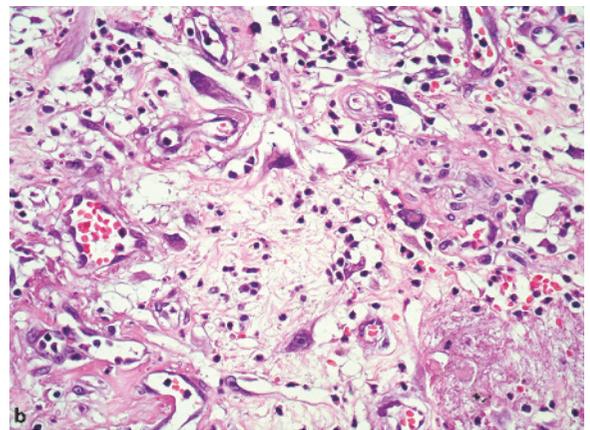


Abb. 2.1b Atypische Fibroblasten in einem entzündlichen allergischen Polypen: vergrößerte Fibroblasten mit bizarren Kernen und gelegentlichen prominenten Nukleoli, eingestreut in das Granulationsgewebe

### Polypose bei immotile cilia-Syndrom und beim Kartagener-Syndrom

Das *immotile Cilia-Syndrom* (oder die *primäre ziliäre Dyskinesie*) ist eine genetische Erkrankung, die die Bewegung der Flimmerhärchen beeinträchtigt und zu Atemwegsinfektionen und *männlicher Infertilität* führt. Mit ihm kann ein *Situs inversus* verknüpft sein (*Kartagener-Syndrom*).

Ungefähr 15% der Patienten entwickeln Nasenpolypen, die *histologisch* von anderen Nasenpolypen nicht unterscheidbar sind. *Ultrastrukturelle* Untersuchungen der Nasenbiopsien sind erforderlich, um die Veränderungen der Zilien-Architektur zu erfassen. [178]

## Antrochoanale Polypen

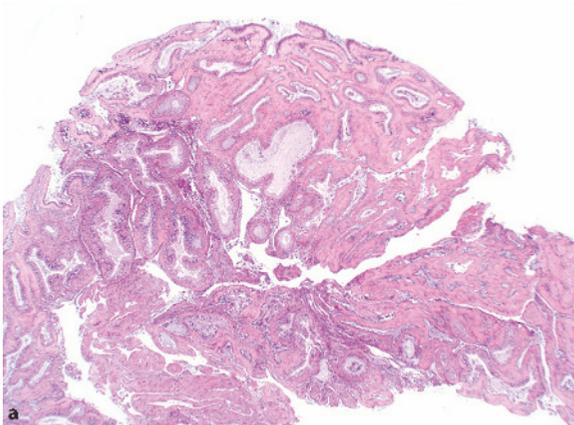
Antrochoanale Polypen entstehen in der *Kieferhöhle* und dehnen sich in den mittleren Meatus hinein aus, um hinten durch die ipsilaterale Choane auszutreten. [106]

*Histologisch* zeigen sie in typischer Weise ein *prominentes fibröses Stroma*, das dickwandige Blutgefäße umgibt. [7] Zusätzlich können verstreut liegende vergrößerte Stromazellen mit hyperchromatischen Kernen auftreten. [236]

## Sinunasale hamartomatöse und teratoide Läsionen

### Hamartome

Sinunasale Hamartome sind *benigne polypoide Läsionen* mit gut entwickelten verzweigten Drüsen und/oder einem Stroma mit variabler Beteiligung verschiedener mesenchymaler Komponenten. [267] Diese Läsionen können aus einer ausufernden hyperplastischen Reaktion im Zusammenhang mit einem entzündlichen Polypen hervorgehen. Wenn die Drüsen hauptsächlich von respiratorischem Flimmerepithel bedeckt werden, heißt die Läsion „*Adenomatoides Hamartom des respiratorischen Epithels*“ (Abb. 2.2a). Wenn die Drüsenkomponente aus seromukösen Drüsen besteht, bezeichnet man sie als „*glanduläre Hamartome*“ (Abb. 2.2b). „*Mesenchymale Hamartome*“ sind durch das Vorherrschen von Skelettmuskulatur oder anderen mesenchymalen Elementen ausgezeichnet.



**Abb. 2.2a** Adenomatoides Hamartom des respiratorischen Epithels: drüsenähnliche Spalten, ausgekleidet von respiratorischem Epithel und umgeben von fibrösem Stroma

## Teratoide Läsionen

*Dermoidzysten* der Nase stellen 5,5–12% dieser Veränderungen in der Kopf- und Halsregion. Mehr als die Hälfte wird bei *Kindern unter sechs Jahren* beobachtet, und ungefähr ein Drittel ist bei der *Geburt* vorhanden. Sie entstehen am häufigsten in der *Nasenbrücke* und immer in der Mittellinie. [33, 63, 88, 255, 279]

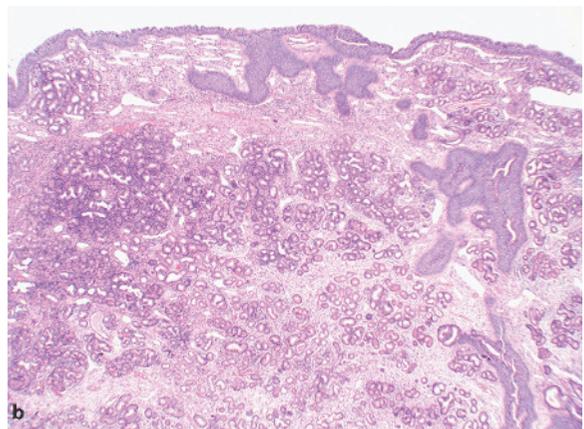
*Mikroskopisch* werden Dermoidzysten von *reifem verhornendem Plattenepithel* ausgekleidet und enthalten in der Zystenwand *Hautanhangsgebilde*, aber keine entodermalen Strukturen. Das Lumen ist angefüllt mit käseartigem, gelb-weißem Material.

Die Dermoidzyste wird von dem sehr seltenen *Teratom* durch die begrenzte Vielfalt der Gewebetypen und das Fehlen entodermaler Komponenten abgegrenzt. [100] *Dermoidzysten* der Nase müssen auch von *Enzephalozelen* unterschieden werden. *Haarpolypen* („*behaarte Polypen*“, *hairy polyps*) sind in der Nase unbekannt. *Epidermale Einschlusszysten* enthalten keine Adnexe.

## Pseudotumoren

### Mukozele

Die Mukozele ist eine *schleimgefüllte Zyste*, die sich als Ergebnis eines *Ostiumverschlusses* in einer Nebenhöhle entwickelt. Am häufigsten beruht sie auf einer *Infektion*, kann aber auch *Traumafolge* oder *kongenital* entstanden sein. [109] Retiniertes Sekret erzeugt eine Erweiterung der Nebenhöhle mit Knochenarrosion. Am häufigsten



**Abb. 2.2b** Glanduläres Hamartom: reichlich noduläre Ansammlungen modifizierter seromuköser Drüsen, gestützt von einem leicht ödematösen Stroma

kommen die Mukozelen in der Stirn- und Keilbeinhöhle vor.

*Mikroskopisch* werden sie von *respiratorischem Epithel* mit ausgeprägter *Becherzellhyperplasie* ausgekleidet. [158, 185] Die Expansion der Zyste kann eine *Atrophie* und *Metaplasie des Epithels* verursachen.

### Hämatom in Organisation

Ein Hämatom in Organisation, das auch als „*Cholesteringranulom*“ oder „*Rhinitis caseosa*“ bezeichnet wird, ist zumeist das Ergebnis einer *okkulten submukösen Blutung* in die Kieferhöhle infolge eines *externen Traumas* oder einer *Zahnextraktion*. [147] Die Auflösung des Hämatoms erzeugt Cholesteringranulome und eine Fibrose, wodurch eine Fremdkörperreaktion vorgetäuscht wird.

### Amyloidose

Eine *isolierte Amyloidablagerung* in der sinusalen Schleimhaut ist selten, die englischsprachige Literatur enthält nur etwa 20 Fälle. [181, 259]

*Makroskopisch* erscheint die Läsion als krümelige tumorähnliche Masse, die zu Blutungen tendiert. *Histologisch* findet sich eine *Ablagerung von intensiv eosinophilem Material* im Stroma, um die Blutgefäße und um die Ausführungsgänge der mukosären Drüsen herum, häufig assoziiert mit einer diffusen chronischen Entzündung und granulomatösen Fremdkörperreaktion. Bei *Kongorotfärbung* erscheint das Amyloid orange, und im polarisierten Licht *doppelbrechend apfelgrün*. Bei der Identifikation des abgelagerten *Amyloid-Typs* kann die *Immunhistochemie* hilfreich sein.

### Myosphäroulose

Die Myosphäroulose ist charakterisiert durch das Vorkommen zystenähnlicher Hohlräume, die von abgeflachten Histiozyten ausgekleidet werden und gruppenförmig gelagerte *bräunliche Kügelchen* enthalten, die an Pilze erinnern. [199, 218, 231] Sie liegen lose verteilt oder innerhalb von sackförmigen Gebilden, die aus lichtbrechenden Membranen bestehen. Die bräunlichen Kügelchen färben sich nicht mit der PAS- oder Gomori-Methaminsilberfärbung, und ihre Morphologie entspricht nicht irgendeinem bekannten Pilz. [229] Sie liegen innerhalb von fibrösem Granulationsgewebe, das eine Fremdkörperreaktion aufweist.

Die Läsion findet sich gewöhnlich nach vorangegangenen Operationen. [145] Die Kügelchen gelten heute als *Extravasate*, d. h. als *Erythrozyten*, die aus den Gefäßen ausgetreten sind und durch *Interaktion* mit traumatisiertem Fett, mit *Salben auf Paraffingrundlage* sowie durch den bei chirurgischen Maßnahmen verwendeten *Verbandmull* alteriert sind.

### Eosinophile angiozentrische Fibrose

Die eosinophile angiozentrische Fibrose ist eine *seltene, chronische, gutartige, idiopathische* Veränderung der oberen Atemwege, die vorwiegend bei erwachsenen Frauen vorkommt. [215, 249]

*Anfangs* ist das *histologische Bild* gekennzeichnet durch eine *nichtnekrotisierende eosinophile Vaskulitis der Kapillaren und Venolen* der sinusalen Schleimhaut, begleitet von einem *entzündlichen Infiltrat* aus Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten und vereinzelt Neutrophilen. [215] Die *Spätveränderungen* sind durch eine obliterative perivaskuläre *zwiebelschalenähnliche Fibrose* charakterisiert, während das entzündliche Infiltrat an Dichte abnimmt und *Eosinophile* vorherrschen. [215]

Die *Differenzialdiagnose* umfasst reaktive Veränderungen der sinusalen Mukosa wie die *Wegener'sche Granulomatose*, das *Churg-Strauss-Syndrom*, die *Kimura'sche Krankheit* und die *angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie*.

### Heterotopes Gehirngewebe

Diese Läsion findet sich am häufigsten bei *Kleinkindern* und ist gewöhnlich das Ergebnis einer *kongenitalen Anomalie*, die als Variante einer Meningoenzephalozele angesehen wird. [136, 197] Gebräuchliche Synonyma sind *gliöse Heterotopie* und *nasales Gliom*, obgleich die Letztere eine Fehlbezeichnung darstellt. Die Läsion entsteht am häufigsten im Bereich der *Nasenbasis* oder im oberen Teil der *Nasenhöhle* und kann *makroskopisch* polypoid erscheinen.

*Mikroskopisch* besteht sie meist aus einem Gemisch von Astrozyten, Gliafasern und fibrösem Bindegewebe. Nicht selten kommen vielkernige Gliazellen vor. Einige Gliazellen können große Kerne besitzen und an Nervenzellen erinnern. Die *immunhistochemische Reaktion* für saures *Gliafaserprotein (GFAP)* hilft bei der Diagnose. Gelegentlich sind einige echte Nervenzellen oder selbst ependymale Elemente nachweisbar. Mitosen finden sich nicht.

## Pilzkrankungen

### Aspergillose

Die Aspergillose wird von *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* und sonstigen *Aspergillus*-Species verursacht. Bei der PAS- oder Gomori-Methaminsilberfärbung erscheinen die Pilze als *dichotom verzweigte septierte Hyphen* von 6–8 µm Breite. Die Aspergillose kann als *nichtinvasive Krankheit* vorkommen, wobei eine Nebenhöhle eine Ansammlung von Pilzhyphen enthält (*Pilzball*) (Abb. 2.3a). Die *invasive Aspergillose* sieht man am häufigsten bei *immungeschwächten Patienten*, assoziiert mit einer destrukturierenden Entzündung der sinunasalen Gewebe. [224] Die Krankheit kann auch als eine *allergische muzinöse Sinusitis* auftreten, bei der die Nebenhöhlen eingedickte Schleimmassen mit reichlich Eosinophilen, Charcot-Leyden Kristallen (Abb. 2.3b), nekrotischem Zellschutt und spärlichen Pilzhyphen (Abb. 2.3c) enthalten. [137, 173] Die *Nebenhöhlenschleimhaut* zeigt *entzündliche Veränderungen ohne Pilzinvasion*.

### Mukormykose

Die Mukormykose wird durch Pilze der Klasse *Zygomycetes* und der Ordnung *Mucorales* verursacht. [73] Die häufigsten Spezies, die eine sinunasale Infektion verursachen, sind *Rhizopus arrhizus* und *Rhizopus oryzae*. Die Infektion ist üblicherweise *opportunistisch* und verursacht bei *schlecht eingestellten Diabetikern* und *immungeschwächten Patienten* eine rasch fortschreitende Krankheit.

Bei PAS- oder Gomori-Methaminsilberfärbung zeigen die Pilze in den Schnittpräparaten 10–20 µm breite, *nicht septierte Hyphen*, die sich gewöhnlich *rechtwinklig verzweigen*. Der Pilz tendiert dazu, *Blutgefäße zu infiltrieren* und eine *Thrombose* zu erzeugen. Die betroffenen Gewebe können eine *Koagulationsnekrose* und *Blutungen* aufweisen.

### Rhinosporidiose

Die Rhinosporidiose wird durch den Endosporen bildenden Pilz *Rhinosporidium seeberi* verursacht. Die Läsionen sind *polypoid* und kommen hauptsächlich in der *Nasenhöhle* vor. [21, 162] Sie sind durch das Vorhandensein *dickwandiger Sporenbhälter (Sporangien)* mit einem Durchmesser von 50–350 µm und zahlreichen Muzikarmin-positiven Sporen gekennzeichnet. Beglei-

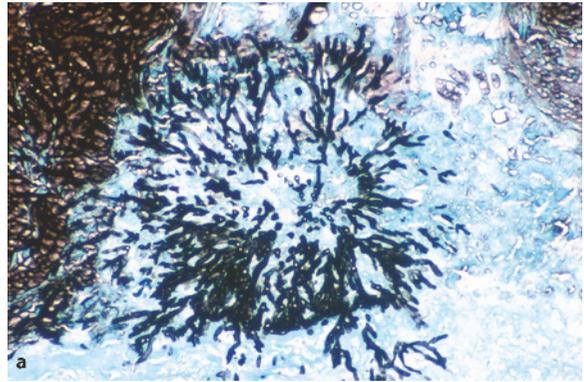


Abb. 2.3a Sinusales Aspergillom: dicht gelagerte verzweigte Hyphen von *Aspergillus*, die einen Pilzball bilden (Gomori-Methamine-Silberfärbung)

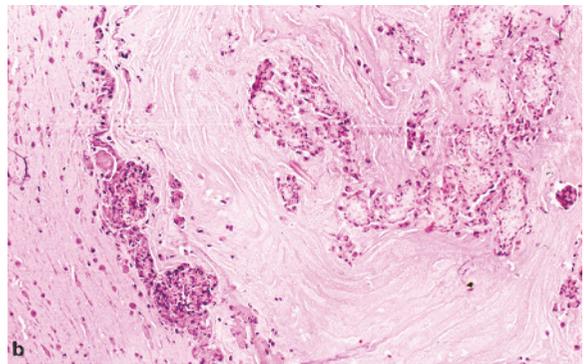


Abb. 2.3b Sinusale allergische Muzinose: dichte Ansammlungen eosinophiler Leukozyten zwischen Schleimseen. In der Mitte ein Charcot-Leyden'scher Kristall

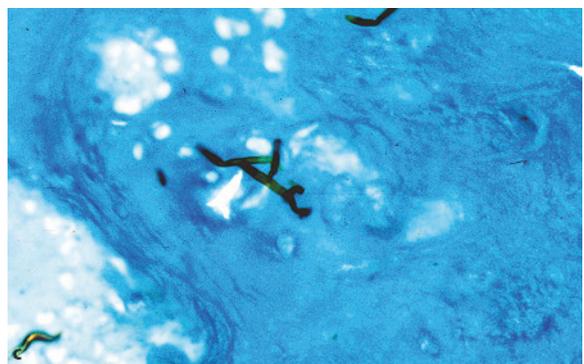


Abb. 2.3c Allergische Pilz-Sinusitis: spärliche Pilzhyphen, die sich erst bei sorgfältiger Suche in einem Schleimsee finden (Gomori-Methamine-Silberfärbung)

tet werden sie von einer schweren chronischen entzündlichen Reaktion mit gelegentlichen Eiterherden und einer riesenzelligen Fremdkörperreaktion.

## HIV-korrelierte Infektionen

*Sinunasale Infektionen* sind bei HIV-Patienten häufig, oft asymptomatisch und neigen zum Rezidiv oder zur Resistenz. [282] Sie sind die Folge verschiedener Pathogene einschließlich des *Zytomegalievirus*, [165] von *Staphylococcus aureus*, von Pilzen (*Aspergillus*) [171] und Parasiten (*Microsporidium*, *Kryptosporidium*) [66].

## Mittellinien-Granulome

### Wegener'sche Granulomatose

Die Wegener'sche Granulomatose ist eine *immunologisch verursachte entzündliche Erkrankung*, gekennzeichnet durch eine *granulomatöse Vaskulitis der oberen und unteren Atemwege* in Verbindung mit einer *Glomerulonephritis*. Variable Grade einer *disseminierten Vaskulitis*, die sowohl kleine Arterien als auch kleine Venen beteiligt, können ebenfalls auftreten.

Die Veränderungen im oberen Respirationstrakt sind *ulzerös-destruktiv* und treten gewöhnlich in der *Nasenhöhle* und in den *Nasennebenhöhlen* auf. Die Kennzeichen der Wegener'schen Granulomatose sind *landkartenförmige Nekrosen*, umgeben von palisadenförmig angeordneten *Histiozyten*, *Granulomen* und verstreuten Riesenzellen, ferner eine *Vaskulitis* mit fibrinoider Nekrose oder einer Infiltration der Gefäßwände durch Entzündungszellen, neutrophile *Mikroabszesse* und eine gemischtzellige entzündliche Infiltration mit wechselnd starker *Fibrose*. [57, 166] Färbungen für säurefeste Bakterien und Pilze sind negativ. Zytologische Atypien fehlen. In *kleinen Biopsien* (Probeexzisaten) ist das *klassische histologische Bild* der Wegener'schen Granulomatose oft *nicht vorhanden*.

Für die *Frühdiagnose* sind wiederholte Biopsien und *klinische Angaben* von Bedeutung. Die Krankheit kann in der Frühphase auf den oberen Respirationstrakt beschränkt sein. Ein hoher Prozentsatz der Patienten entwickelt cANCA.

Für weitere Einzelheiten siehe Kapitel 3.

### Lepromatöse Lepra

Am häufigsten tritt die *lepromatöse Lepra* in den Nasenhöhlen auf. [101] Sie ist gekennzeichnet durch noduläre

Ansammlungen von Schaumzellen (*Leprazellen*), die bei der Ziehl-Neelsen-Färbung zahlreiche säurefeste Bakterien (*Mycobacterium leprae*) enthalten. Die *tuberkuloide Lepra* ist dagegen durch nicht verkäsende Granulome und die *indeterminierte Lepra* durch eine unspezifische chronisch-entzündliche Reaktion charakterisiert. Bei diesen Typen sind säurefeste Bakterien nur selten nachweisbar.

## Tuberkulose

Die Tuberkulose der Kopf- und Hals-Region ist nicht häufig, und die Beteiligung der Nase ist selten. In den meisten Fällen tritt sie als *sekundäres Ereignis* nach einer Lungentuberkulose auf. [232] In den meisten Fällen findet sich ein *Polyp des Nasenseptums* oder eine *ulzerierte granuläre Läsion*. Eine intrakranielle Ausbreitung kann zur klinischen Fehldiagnose eines malignen Tumors führen. [19]

*Mikroskopisch* finden sich *verkäsende riesenzellhaltige Granulome*, in denen gelegentlich säurefeste Stäbchen nachweisbar sind. Die endgültige Diagnose wird durch die *Isolierung von Mycobacterium tuberculosis* aus biotisch gewonnenem Gewebe gestellt.

## Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine chronische granulomatöse *Multisystemerkrankung*, die die Lunge und die Schleimhaut der oberen Atemwege bevorzugt. Die sinunasale Schleimhaut ist nur selten beteiligt, und die meisten Patienten leiden an einer generalisierten Krankheit. [143]

*Mikroskopisch* finden sich in der Schleimhaut einzelne *nichtverkäsende Granulome*, die hauptsächlich aus epitheloiden Histiozyten mit vielkernigen Riesenzellen und einem peripheren Saum aus Lymphozyten aufgebaut sind. Färbungen für säurefeste Bakterien sind negativ.

Die *Differenzialdiagnose* schließt *andere granulomatöse Erkrankungen* (Tuberkulose, Lepra, Wegener'sche Granulomatose und Cholesteringranulom) ein. [57]

## Rhinosklerom

Das Rhinosklerom wird von *Klebsiella rhinoscleromatis* hervorgerufen, einem gekapselten *Gram-negativen Bazillus*. [21] Große knotige *tumorähnliche Massen* finden sich in der *Nasenhöhle* und weniger häufig in anderen Teilen des oberen Respirationstrakts. Sie enthalten große Makrophagen mit reichlich hellem oder vakuolisiertem Zytoplasma (*Mikulicz-Zellen*). Der Erreger kann mit der

*Warthin-Starry-Färbung* oder durch die *immunhistochemische Reaktion* für *Klebsiella-Kapsel-Antigen* identifiziert werden. Man findet eine *dichte Infiltration* mit chronischen Entzündungszellen, hauptsächlich Plasmazellen, die zahlreiche *Russell-Körper* enthalten.

### Leishmaniose

Die Leishmaniose der Nasenregion imponiert in den Mittelmeerländern meist in Form der *Orientbeule*, die durch *Leishmania tropica* verursacht wird. In Zentral- und Südamerika sieht man meistens die Form der *mukokutanen Leishmaniose*, die durch *Leishmania brasiliensis* verursacht wird. [153, 198]

Der zu den Protozoen gehörende Parasit findet sich im Zytoplasma der Histiozyten oder extrazellulär, misst 1,5 bis 3 µm im maximalen Durchmesser und hat einen Kern und einen stabförmigen *Kinetoplasten*, der sich mit der *Giemsa-Färbung* positiv darstellt. In Giemsa-gefärbten *Ausstrichen* von Exsudaten oder in Abstrichpräparaten ist er *leichter nachzuweisen* als in Paraffinschnitten. Die Veränderungen, die in der Nasenschleimhaut und in der Gesichtshaut auftreten, sind mit einer *chronischen entzündlichen Reaktion* und *Granulombildung* verknüpft. Bei der *Orientbeule* sind sie im Allgemeinen umschrieben und bilden sich von selbst zurück, bei der *mukokutanen Leishmaniose* verhalten sie sich deutlich destruktiv.

### Kokainmissbrauch

Kokainmissbrauch kann mit einer schweren *nekrotisierenden Entzündung* der Nasenschleimhaut einhergehen. [226] *Endoskopisch* sieht man eine *Atrophie* der unteren und mittleren Muschel und eine *Ulzeration des Nasenseptums*.

*Histologisch* finden sich akute und chronische entzündliche Veränderungen, eine *Vaskulitis* ist jedoch nur minimal entwickelt oder fehlt, Granulome können vorkommen. Die Läsion kann mit einer Wegener'schen Granulomatose verwechselt werden.

### Lokale Steroidinjektionen

Eine granulomatöse Läsion der nasalen Schleimhautmembranen wurde nach *Injektionen von Steroidpräparaten* beobachtet. [273] Man sieht eine zentrale Ablagerung von *amorphem Material*, das von *Histiozyten* und *Fremdkörperriesenzellen* umgeben wird. Gelegentlich kommen Partikel aus *doppelbrechendem kristallinem*

*Material* vor. Zum Ausschluss von Mikroorganismen sind Spezialfärbungen erforderlich.

## Benigne epitheliale Tumoren

### Sinunasale Papillome

Sinunasale Papillome können in *Platteneithelpapillome des Nasenvorhofs* und *Nasenschleimhaut-Papillome der Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen* unterteilt werden. [121]

Die Ersteren werden von Epithel der Hautoberfläche, die Letzteren von gut differenziertem respiratorischem Epithel der Nasenschleimhaut (das im Englischen auch als *Schneiderian membrane* bezeichnet wird) bedeckt.

Letztere umfassen drei *histopathologische* Typen: *exophytisch*, *invertiert* und *onkozytär*. Die histopathologischen Eigenschaften, die eine eindeutige Unterscheidung dieser drei Typen von Nasenschleimhaut-Papillomen erlauben, sind gut dokumentiert. [174]

Die Typen 6 und 11 des humanen Papillomvirus (HPV) sind in die Ätiopathogenese der exophytischen Papillome involviert, nicht jedoch in diejenige der beiden anderen Varianten der Nasenschleimhaut-Papillome. [35, 89, 128] Alle untersuchten onkozytären Papillome waren HPV-negativ. [35, 128, 222]

### Platteneithel-Papillom

#### ICD-O: 8052/0

Platteneithel-Papillome sind im *Nasenvorhof* lokalisiert und werden von verhornendem geschichtetem Platteneithel der Hautoberfläche bedeckt. [122] Sie sind *exophytisch* und bestehen aus einer *verbreiterten Lage aus differenziertem Platteneithel* ohne Hinweis auf Atypien oder Mitosen, die durch das baumartig verzweigte bindegewebige Grundgerüst aus fibrovaskulärem Stroma gestützt wird. Man findet *verschiedene Verhornungsgrade* und entweder eine *Hyperkeratose*, *Parakeratose* oder beide Veränderungen. Diese Papillome sind *gutarig und rezidivieren* nach einfacher Exzision nur selten. Ihre wichtigste *Differenzialdiagnose* ist das exophytische Nasenschleimhaut-Papillom.

### Exophytisches Papillom

#### ICD-O: 8121/0

**Epidemiologie.** Das männliche Geschlecht ist bevorzugt. Die Patienten sind im Vergleich zu anderen Typen der Nasenschleimhaut-Papillome gewöhnlich jünger.

Die exophytischen Papillome treten fast immer einseitig auf. [54] Eine Seitenbevorzugung fehlt, und doppelseitiges Vorkommen ist die Ausnahme.

**Morphologie.** Das exophytische Papillom, das auch als „*evertiertes*“ oder „*fungiformes*“ Papillom bezeichnet wird, stellt *makroskopisch* einen einzelnen warzigen Tumor dar, der mit einem Durchmesser bis zu 1,5 cm am häufigsten im *Nasenseptum* und nur sehr selten in den *lateralen Nasenwänden* oder in den *Nasennebenhöhlen* vorkommt. [122]

*Mikroskopisch* besteht der Tumor aus verzweigten papillären Strukturen mit Papillen, die von geschichtetem, nichtverhornendem Plattenepithel bedeckt sind, das mit intermediären oder Transitionalzellen sowie respiratorischen Flimmerepithelien vermischt ist. Letztere enthalten eingestreute schleimsezernierende Zellen. Im Plattenepithel findet sich nicht selten eine Koilozytose. Wenn die darunter liegende Submukosa entfernt wird, finden sich in reichem Maße seromuzinöse Drüsen.

**Differenzialdiagnose.** Die beiden wichtigsten *Differenzialdiagnosen* sind das *invertierte Papillom* und das *onkozytäre Papillom*. Beim exophytischen Papillom ist weder das invaginierte Wachstumsmuster des invertierten Papilloms noch das onkozytäre Zylinderepithel des onkozytären Papilloms nachweisbar. [174] Ein *Zylinderepithelkarzinom* lässt sich wegen des Fehlens von Atypien und einer Invasion leicht ausschließen.

**Therapie, Prognose.** Eine breite chirurgische *Exzision* ist die beste Therapie der Wahl, um Rezidiven vorzubeugen. *Rezidive* treten in 20–40% der Fälle auf; diese Zahl ist geringer als beim invertierten Papillom. Eine *maligne Umwandlung* ist beim exophytischen Papillom nahezu unbekannt.

## Invertiertes Papillom

### ICD-O: 8121/0

**Lokalisation.** Das invertierte Papillom ist der *häufigste Typ des Nasenschleimhaut-Papilloms*. Es findet sich fast ausschließlich in der *Seitenwand der Nasenhöhle* und in den *Nasennebenhöhlen*. [227]

**Morphologie.** *Makroskopisch* bieten die invertierten Papillome häufig ein *polypoides* Erscheinungsbild, aber sie unterscheiden sich von den Nasenpolypen des gewöhnlichen Typs durch ihre *histologischen* Merkmale.

*Mikroskopisch* bestehen invertierte Papillome aus *invaginierten Krypten*, *Strängen* und *Nestern*, die von nichtverhornendem *Plattenepithel* bedeckt werden.

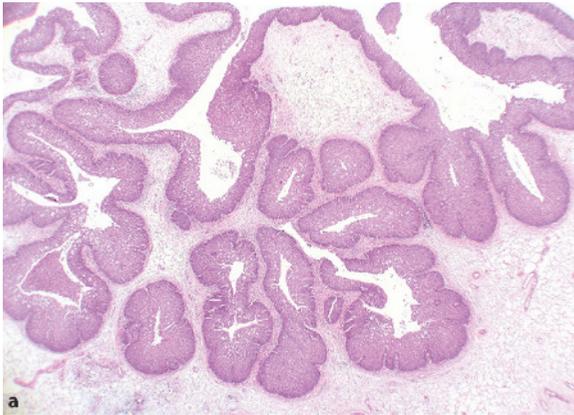
Dieses alterniert mit zylindrischem respiratorischem *Flimmerepithel* und mit intermediärem oder *Übergangsepithel* (Abb. 2.4a). Diese Struktur ähnelt der embryonalen Entwicklung der Nasenschleimhaut. [241] Das vielschichtige Epithel enthält in typischer Weise *schleimbildende Zellen* und *schleimgefüllte Mikrozysten*. Die Invagination der Schleimhaut führt zur Bildung scheinbar diskontinuierlicher Zellansammlungen, die tief unter der epithelialen Oberfläche liegen; die *Basalmembran* ist *jedoch intakt* und steht in Kontinuität mit derjenigen des Oberflächenepithels. [227]

Das *invertierte* Wachstum ist zwar das Kennzeichen des invertierten Papilloms, jedoch sind an der Oberfläche auch verschiedene Grade eines *papillären* Wachstums zu beobachten. [54] Die Oberfläche wird in charakteristischer Weise von respiratorischem Epithel bedeckt, nichtsdestoweniger kommt gelegentlich auch eine herdförmige Verhornung vor. [122] Die *Basal-* und *Parabasalzellschichten* können einige *reguläre Mitosen* enthalten. Obgleich die Kerne geringe Unregelmäßigkeiten und eine Hyperchromasie aufweisen, finden sich keine Störungen der Zellpolarität.

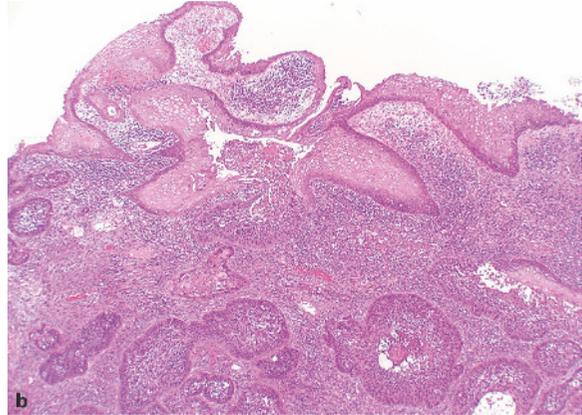
Gemeinsames Merkmal der invertierten Papillome ist ein reichlich entwickeltes *ödematöses bindegewebiges Stroma*. Es enthält gewöhnlich Makrophagen und Neutrophile, auch Eosinophile können vorhanden sein. Dieses *entzündliche Infiltrat* kann auch zwischen den Epithelzellen, in den erweiterten Lichtungen der invaginierten Krypten und in den zahlreichen Mikrozysten des respiratorischen Epithels vorkommen. Seromuzinöse Drüsen fehlen, aber oft sind verzweigte Drüsengänge nachweisbar. Das *Tumorstadium* erfolgt durch *Ausbreitung auf das benachbarte sinunasale Epithel*.

**Therapie, Prognose.** Wenn der Tumor nur durch *lokale chirurgische Exzision* behandelt wird, kommt es in bis zu 75% der Fälle zum *Rezidiv*. Bei Tumoren der lateralen Nasenwand ist daher eine *laterale Rhinotomie* und *mediale Maxillektomie* anzuraten. [237]

In ungefähr 10–15% der invertierten Papillome entwickelt sich ein *Karzinom*. [122, 212, 237] Das Karzinom kann zusammen mit dem invertierten Papillom an der Stelle dessen ursprünglicher Manifestation liegen, oder es kann sich *später* entwickeln. [122, 274] Nach den Angaben von Michaels und Hellquist [172] entwickelt sich das Karzinom gewöhnlich nicht im Zuge eines Rezidivs des invertierten Papilloms. Das Vorkommen einer *schweren Atypie* oder deutliche *Verhornungszeichen* in einem invertierten Papillom sind stets *suspekt auf eine maligne Transformation* (Abb. 2.4b). Bei diesen Fällen sollte die gesamte Probe gründlich untersucht werden, um ein assoziiertes Karzinom auszuschließen. Die meisten *assoziierten Karzinome* sind *plattenepithelialer Natur*, [205] obgleich auch andere Typen wie ein *verruköses Karzinom* vorkommen können. [193]



**Abb. 2.4a** Invertiertes Papillom: prominente eingestülpte Krypten, ausgekleidet von hyperplastischem respiratorischem Epithel und umgeben von ödematösem Bindegewebe



**Abb. 2.4b** Plattenepithelkarzinom, hervorgegangen aus einem invertierten Papillom: Reste benigner eingestülpter Krypten finden sich zwischen invasiven Plattenepithelsträngen

## Onkozytäres Papillom

### ICD-O: 8121/1

**Epidemiologie.** Das onkozytäre Papillom, das auch als „Zylinderzellpapillom“ [227] bezeichnet wird, ist der seltenste Typ der Nasenschleimhaut-Papillome. Es stellt weniger als 5% aller sinunasalen Papillome. [18, 122, 174, 263] Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Doppelseitiges Auftreten ist nicht bekannt.

**Morphologie.** Die Tumoren sind im Allgemeinen klein, nur gelegentlich sind sie einige Zentimeter groß. Sie bestehen aus *exophytischen Papillen* und *endophytischen Einstülpungen*, die von pseudogeschichteten oder vielschichtigen *onkozytären Zylinderepithelien* ausgekleidet werden. Die Zellen besitzen uniforme hyperchromatische Kerne und reichlich eosinophiles, gelegentlich granuläres Zytoplasma, das zahlreiche Mitochondrien enthält und eine positive Färbereaktion für das mitochondriale Enzym *Cytochrom C-Oxidase* aufweist. [59] Auch *Becherzellen* kommen vor. Das Oberflächenepithel weist gelegentlich Zilien auf. Gewöhnlich finden sich intraepitheliale *Mikrozysten*, die Schleim und neutrophile Granulozyten enthalten. Diese Mikrozysten sind größer als die Mikrozysten beim invertierten Papillom. Der Tumor erinnert aufgrund seines Entstehungsortes, der lateralen Nasenwand und der Kieferhöhle, an ein invertiertes Papillom.

**Verlauf, Prognose.** Die Rezidivrate wird mit 36% angegeben. Sie ist damit geringfügig niedriger als beim invertierten Papillom. Die geringe Häufigkeit dieser Tumoren macht es schwierig, ihr tatsächliches malignes Potenzial zu bestimmen. Es scheint ähnlich demjenigen

des invertierten Papilloms zu sein. [263] Gelegentlich finden sich eine *atypische Hyperplasie* und Veränderungen eines *Carcinoma in situ* (Abb. 2.5).

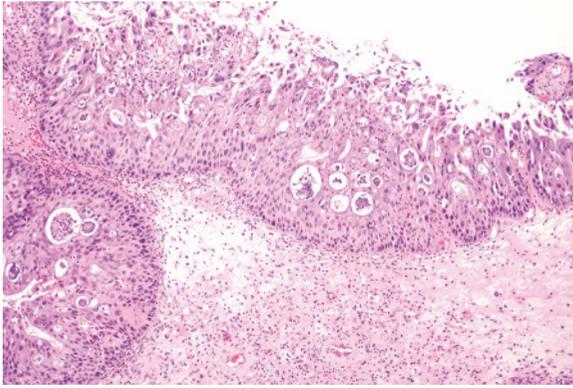
**Therapie.** Die Therapie der Wahl besteht in der chirurgischen Exzision mit breiten Rändern. Als assoziierte Tumoren wurden das invasive *Plattenepithelkarzinom*, das *high-grade-mukoepidermoide Karzinom* und das *undifferenzierte Karzinom* beschrieben. [18, 122, 135, 266, 275]

## Adenome vom Speicheldrüsentyp

Das *pleomorphe Adenom* ist der häufigste gutartige Drüsentumor der sinunasalen Region. In den meisten Fällen entsteht es auf dem *Nasenseptum*, ferner im Bereich der lateralen *Nasenwand* oder auf den *Muscheln*. Ein Ausgang von der Kieferhöhle ist selten. Die *Rezidivquote* des sinunasalen pleomorphen Adenoms ist viel geringer als diejenige seines Gegenstücks in den großen Speicheldrüsen. [56, 110] Die Literatur enthält wenige Beispiele von *sinunasalem Onkozytom*, *Myoepitheliom* und *Basalzellenadenom* [27, 55, 103, 278] sowie einen Fall von sinunasalem Myoepitheliom, das nach verschiedenen Rezidiven in ein *myoepitheliales Karzinom* überging [9].

## Hypophysenadenome

Die seltenen Hypophysenadenome der sinunasalen Region kommen zumeist durch die *Ausbreitung intrasellulärer Tumoren* zustande. Sehr selten gehen sie aus *ekto-*



**Abb. 2.5** Onkozytäres Papillom mit atypischen Zellen: Papillen bedeckt von Zylinderepithelien mit häufig atypischen Kernen und mikrozystenbildendem onkozytärem Zytoplasma

*pem Hypophysengewebe* in der Keilbeinhöhle oder der Nasenhöhle hervor. *Histologisch* ähneln sie den Tumoren in der Sella. [61, 152]

## Benigne sinunasale Weichteiltumoren

### Hämangiome

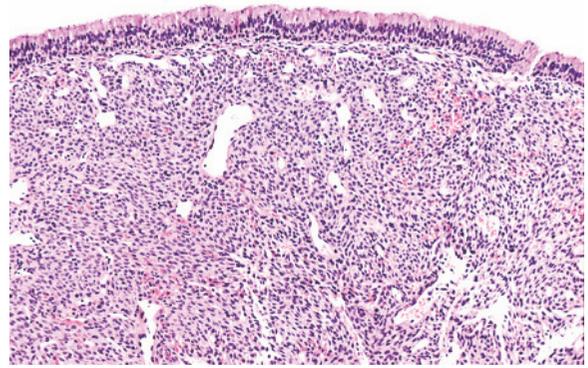
Hämangiome der oberen Atemwege können dem *kapillären, kavernösen* oder *venösen* Typ entsprechen. [90] Der *häufigste Typ* ist das *kapilläre Hämangiom*, das aus läppchenförmig angeordneten blutgefüllten Kapillaren besteht, die durch lockeres Bindegewebe voneinander getrennt sind. Die Läsion muss von *Granulationsgewebe* und von den *Gefäßektasien* beim *M. Rendu-Weber-Osler* abgegrenzt werden.

### Hämangioperizytom (Glomangioperizytom)

#### ICD-O: 9150/1

**Definition.** Das Hämangioperizytom ist gekennzeichnet durch die *Proliferation ovaler, polyedrischer* oder *spindelförmiger Zellen*, die von *Kollagentyp-IV-Fasern umhüllt* werden und um *Gefäßkanäle herum* angeordnet sind, die von einer *einzelnen Endothelzell-Lage* ausgekleidet werden.

**Morphologie.** *Makroskopisch* enthält der Tumor *zahlreiche dünnwandige Blutgefäße*. *Mikroskopisch* sind die typischerweise um die Blutgefäße herum angeordneten *Tumorzellen* einformig groß mit gleichmäßigen ovalen oder elongierten Kernen und einem blassen Zytoplasma



**Abb. 2.6** Hämangioperizytom: untereinander zusammenhängende dünnwandige Blutgefäße, umgeben von einformigen Spindelzellen mit ovalen oder elongierten Kernen

(Abb. 2.6). Die Zellen können auch in Form kurzer, willkürlich angeordneter Bündel oder in dichter Lagerung angeordnet sein und komprimierte Kapillaren enthalten. Areale mit *niedrigem Zellgehalt, myxoiden Veränderungen* und *Fibrose* sind nicht ungewöhnlich. Die *Tumorzellen* liegen insgesamt *außerhalb der Kapillaren*, die von einer einzelnen Lage unauffällig erscheinenden Endothels ausgekleidet werden.

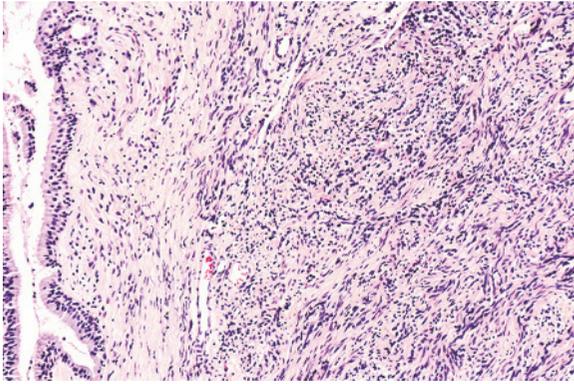
**Differenzialdiagnose.** Dieses Bild, das sich in *Retikulinfärbungen* oder mit *Anti-Kollagen IV-Antikörpern* darstellen lässt, hilft, den Tumor *differenzialdiagnostisch* vom *Angiosarkom* zu unterscheiden. Die Unterscheidung von anderen hochvaskularisierten mesenchymalen Tumoren erfolgt gewöhnlich *per exclusionem*.

**Verlauf, Prognose.** Die *Hämangioperizytome der Nasenhöhle* sind im Allgemeinen weniger aggressiv als diejenigen anderer Lokalisationen. Sie zeigen eine gleichmäßige Struktur mit minimaler Mitosefrequenz, tendieren aber nach der Entfernung zum *Rezidiv* und können selten *metastasieren*. [250]

### Solitärer fibröser Tumor

#### ICD-O: 8815/0

Der solitäre fibröse Tumor der Nase, der Nasennebenhöhlen und des Nasopharynx ist in den meisten Fällen eine *benigne fibroblastäre Proliferation* mit wechselndem Zellgehalt und wechselnder Vaskularisation (Abb. 2.7). Seine Eigenschaften decken sich mit denjenigen des *solitären fibrösen Tumors der Pleura*. [8, 169, 280] Die wichtigste *Differenzialdiagnose* betrifft das *sinunasale Hämangioperizytom* und das *nasopharyngeale Angiofibrom*.



**Abb. 2.7** Solitärer fibröser Tumor: Fibroblastenproliferation, Kollagenbildung und erweiterte Blutgefäße. Die Veränderungen sind identisch mit denjenigen des Gegenstücks in der Pleura

### Desmoid-Fibromatose

#### ICD-O: 8821/1

Die Desmoid-Fibromatosen sind eine Gruppe *nicht-metastasierender, nicht gekapselter Bindegewebsproliferationen*, die zur *lokalen Invasion* und zum *Rezidiv* tendieren und selten in der sinusalen Schleimhaut auftreten. [96]

*Mikroskopisch* bestehen sie aus einander durchflechtenden Bündeln unauffälliger spindelzelliger *Fibroblasten* vor einem *kollagenen oder myxoiden Hintergrund*. Die wichtigste *Differenzialdiagnose* betrifft das *Fibrosarkom* und die *reaktive Fibrose*. Die Desmoid-Fibromatose des sinusalen Trakts zeigt eine *geringere Rezidivrate* als die Desmoid-Fibromatosen in anderen Lokalisationen.

### Fibröses Histiozytom

#### ICD-O: 8830/0

Das *benigne fibröse Histiozytom* stellt sich *makroskopisch* als ein *gelb-bräunliches Knötchen oder Polyp* dar, der am häufigsten eine *Obstruktion der Nase* oder eine *Blutung* verursacht. [202] Er besteht *mikroskopisch* aus *spindelförmigen Zellen*, die ein *storiformes Bild* erzeugen und mit *histiozytären Zellen* und *vielkernigen Riesenzellen* durchsetzt sind. Die *Differenzialdiagnose* gegenüber anderen benignen sinusalen Spindelzellproliferationen beruht hauptsächlich auf den *immunhistochemischen Befunden*. Das gutartige fibröse Histiozytom kann *rezidivieren*, falls es nur unvollständig entfernt wurde.

### Leiomyom

#### ICD-O: 8890/0

Das *sinusale Leiomyom* ist ein *seltener Tumor* bei *Erwachsenen*, der bevorzugt die *Nasenhöhlen* betrifft und *unspezifische Symptome einer Nasenobstruktion* auslöst. [91] Sein *morphologisches* und *immunhistochemisches Profil* entspricht demjenigen der *Leiomyome* anderer Lokalisationen. Seine *Herkunft aus Blutgefäßwänden* wurde postuliert.

Die Unterscheidung vom *sinusalen Leiomyosarkom* beruht auf dem Fehlen von *Atypien* und *Mitosen*. Huang und Antonescu haben vorgeschlagen, eine Kategorie *glatter Muskeltumoren mit unsicherer maligner Potenz* abzugrenzen, die durch das Vorkommen von *ein bis vier Mitosen pro 10 HPF* gekennzeichnet sind und dazu tendieren, *aggressiver* als das *Leiomyom* zu verlaufen. [119]

### Schwannom und Neurofibrom

#### ICD-O: 9560/0, 9540/0

**Lokalisation, Klinik.** Ungefähr 4% der *Schwannome* der Kopf- und Halsregion entstehen im *sinusalen Trakt* [203] und präsentieren sich gewöhnlich als *polypoide Läsionen* in der *Nasenhöhle* und/oder einer *Nasennebenhöhle*. Sie erzeugen *unspezifische Symptome* einer *Obstruktion, Kompression* oder *Ausbreitung* in die umgebenden Strukturen. [203]

**Morphologie.** *Histologisch* besteht der Tumor aus *einförmigen elongierten wellenförmigen Spindelzellen* mit *eosinophilem Zytoplasma* und *ovalen Kernen*. Gewöhnlich kommen im gleichen Tumor Bezirke vom *Antoni-Typ A* und *Antoni-Typ B* vor, und eine *Palisadenstellung* der Kerne kann vorhanden sein. Beschrieben sind auch *fokale degenerative Kernatypien*, [108] während *Mitosen* fehlen oder nur *spärlich* vorkommen. Bekannt ist das *Fehlen einer Tumorkapsel*, wodurch *scheinbar ein infiltratives Wachstum* erzeugt wird. [36, 108]

*Immunhistochemisch* ist das *sinusale Schwannom* intensiv positiv für *Protein S-100*. [108]

**Differenzialdiagnose.** Sie umfasst andere *Spindelzell-Läsionen* der *sinusalen Mukosa* wie das *juvenile Angiofibrom*, den *solitären fibrösen Tumor* und das *Leiomyom*. Besonders *Augenmerk* verdient die Beurteilung *zellreicher Schwannome mit vorherrschenden Antoni-Typ A-Arealen*, die nicht mit *malignen Spindelzelltumoren*, einem *Fibroleiomyosarkom*, *malignen peripheren Nerven-scheidentumor* und *spindelzelligem Melanom* verwechselt werden dürfen. *Neurofibrome* der *sinusalen Schleim-*

haut sind gewöhnlich nicht mit dem v.Recklinghausen-Syndrom assoziiert und imponieren als nichtgekapselte Läsionen aus einem Gemisch von *Schwann'schen Zellen* und *Fibroblasten*, die in ein überwiegend *myxoides Stroma* eingebettet sind. [117, 203] Die Überlappung der histologischen Veränderungen macht es bisweilen schwierig, ein *Neurofibrom* von einem Schwannom der sinusalen Schleimhaut zu unterscheiden. Das Neurofibrom sollte weiterhin vom *Myxom*, das Protein S-100-negativ ist, unterschieden werden.

## Meningiom

### ICD-O: 9530/0

Meningiome des sinusalen Trakts können direkt vom *Zentralnervensystem* her übergreifen oder aus *ektopem extrakraniellm Gewebe* hervorgehen. Obgleich sie insgesamt selten sind, sieht man sie häufiger in der *Orbita*, im *Ohr* und in der *Haut der Kopf- und Halsregion* als im sinusalen Trakt. *Histologisch* ähneln sie den Meningiomen anderer Lokalisationen, wobei der *meningotheliale Typ* am häufigsten ist. *Sinusal* Meningiome tendieren stärker als intrakranielle Meningiome dazu, bei *jüngeren Patienten* aufzutreten. [118, 204]

## Paragangliom

### ICD-O: 8680/1

Es gibt nur wenige Berichte über nasale Paragangliome. Die Tumoren entstehen im Bereich der *mittleren Muscheln* und in den *Siebbeinzellen*. *Histologisch* gleichen sie den Paragangliomen anderer Lokalisationen. [12, 98, 188]

## Juveniles Angiofibrom

### ICD-O: 9160/0

**Lokalisation, Epidemiologie.** Das juvenile nasopharyngeale Angiofibrom entsteht am Ort des Überganges der posterolateralen Nasenwand in dem lateralen Nasopharynx. Es entsteht fast ausschließlich bei Männern im jugendlichen Alter. [90, 125]

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist der Tumor *breitbasig* oder *polypoid* (Abb. 2.8a), und *histologisch* ist er gutartig, tendiert aber zu *Rezidiven* und wächst lokal destrukturierend, wodurch er eine *Drucknekrose* des angrenzenden *Weichteil- und Knochengewebes* verursacht. Er kann gelegentlich auf die *Nasennebenhöhlen*, die *Orbita* und die *Schädelgruben* übergreifen.

*Mikroskopisch* besteht er aus *vaskulären* und *fibrösen Elementen* in wechselndem Mengenverhältnis. Die *Gefäße* in den oberflächlichen Tumoranteilen sind hauptsächlich Kapillaren, von denen viele durch die *zunehmende Stromafibrose* komprimiert sein können. *Dickwandige Gefäße* ohne elastische Membranen und mit ungleichmäßigen, unvollständigen oder fehlenden Muskelschichten sowie fokaler Intimaverdickung sind gewöhnlich in den *tieferen Anteilen des Tumors* vorhanden. Diese Gefäße erinnern an solche, die normalerweise in der Submukosa der Nasenmuscheln vorkommen. Die vaskulären Elemente sind eingebettet in fibröses Gewebe, dessen Zellgehalt und Kollagenisierung variieren. Sternförmige fibroblastenähnliche Zellen liegen dicht neben den Blutgefäßen. Die fibroblastären Zellen des nasopharyngealen Angiofibroms sind stark positiv für *Testosteron-Rezeptoren*. [120]

*Ultrastrukturell* enthalten die Zellkerne des Angiofibroms charakteristische dichte Granula. [252] Gelegentlich können die Fibroblasten *zytologische Atypien* aufweisen, und einige dieser Zellen können *vielkernig* sein, Mitosen sind jedoch selten. *Mastzellen* kommen manchmal zahlreich vor. Ferner finden sich *fokale Thrombosen, Blutungen* und eine *chronische entzündliche Reaktion*. Seit Einführung der präoperativen selektiven Embolisation trifft man in den resezierten Läsionen in zunehmendem Maße auf *iatrogene Emboli* (Abb. 2.8b). [233]

Hinsichtlich weiterer Einzelheiten zu diesem Tumor siehe auch Kapitel 6.

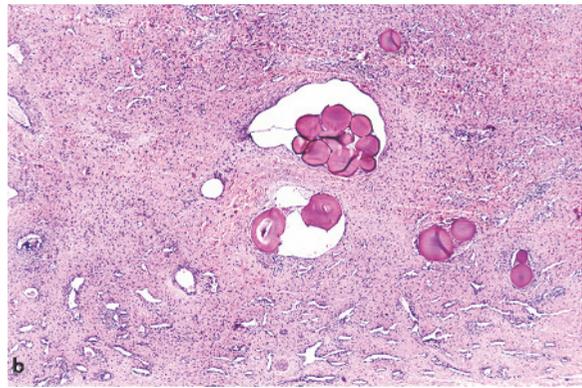
## Maligne sinusal Tumoren

**Epidemiologie.** Maligne sinusal Tumoren stellen *weniger als 1% aller Karzinome des Menschen* und ungefähr *3% aller malignen Tumoren der Kopf- und Halsregion*. [159, 161] Trotz der niedrigen Rate maligner Tumoren, die aus dem sinusalen Trakt hervorgehen, findet sich eine *große Vielfalt histologischer Tumortypen*. [217, 227] Die Anwendung der *Elektronenmikroskopie* und neuere Fortschritte in der *Immunhistochemie* und *Molekularbiologie* haben es ermöglicht, die Kriterien für ihre korrekte Erkennung zu verfeinern.

**Klassifikation.** Geographische Unterschiede in der *relativen Häufigkeit bestimmter histologischer Typen maligner sinusal Tumoren* können mit *unterschiedlicher Exposition gegenüber Umwelt-Karzinogenen* in Verbindung stehen (siehe unten bei Ätiologie). In Tabelle 2.1 sind die histologischen Typen maligner sinusal Tumoren aus der Universitätsklinik Barcelona nach abnehmender Häufigkeit dargestellt. Die *häufigsten histologischen Typen* sind das verhornende Plattenepithelkarzinom, un-



**Abb. 2.8a** Juveniles Angiofibrom: polypoider Tumor mit weiß-roter Schnittfläche und gummiartiger Konsistenz



**Abb. 2.8b** Juveniles Angiofibrom: vaskuläre Elemente, eingebettet in fibröses Bindegewebe mit intravaskulären Mikroemboli (nach präoperativer Behandlungsmaßnahme)

**Tabelle 2.1** Epidemiologische Daten zu malignen sinusalen Tumoren (Universitätsklinik Barcelona, Spanien)

Histologischer Tumortyp	Häufigkeit		Männer		Frauen		Mittleres Alter	Altersbereich
	n	%	n	%	n	%		
Plattenepithelkarzinome	54	27	38	70	16	30	64	39–87
Undifferenziertes Karzinom	26	13	19	73	7	27	60	41–87
Zylinderzellkarzinom	19	9,5	15	79	4	21	59	26–84
Malignes Lymphom	19	9,5	15	79	4	21	59	9–89
Malignes Melanom	14	7	7	50	7	50	69	56–89
High-grade-Adenokarzinom	13	7	10	77	3	23	59	16–81
Adenoid-zystisches Karzinom	11	5	7	64	4	36	58	22–69
Low-grade-Adenokarzinom	10	5	4	40	6	60	64	28–92
Olfactorius-Neuroblastom	7	3	3	43	4	57	36	2–67
Mukoepidermoides Karzinom	4	2	3	75	1	25	55	50–61
Malignes fibröses Histiozytom	4	2	3	75	1	25	56	35–65
Plasmozytom	4	2	3	75	1	25	51	50–65
Rhabdomyosarkom	4	2	2	50	2	50	30	8–51
Malignes Schwannom	3	1,5	1	33	2	67	57	27–70
Adenosquamöses Karzinom	2	1	2	100	–	–	66	61–71
Myoepitheliales Karzinom	2	1	2	100	–	–	47	29–66
Kaposi-Sarkom	2	1	2	100	–	–	37	34–40
Teratokarzinom	1	0,5	1	100	–	–	76	–
Ewing Sarkom (PNET)	1	0,5	–	–	1	100	23	–
Gesamt	200	100	137	69	63	31	58	2–92

differenzierte Karzinom, Zylinderzellkarzinom, maligne Lymphom, maligne Melanom, Adenokarzinom vom intestinalen Typ, adenoid-zystische Karzinom, low-grade-Adenokarzinom und Olfactorius-Neuroblastom.

Ein praktischer Weg, um mit der Klassifikation maligner sinunasaler Tumoren zu beginnen, besteht darin, sie zu Anfang in *groß- und kleinzellige Kategorien* zu trennen. Unter den *großzelligen* malignen Tumoren sind die häufigsten Typen das Plattenepithelkarzinom, Zylinderzellkarzinom, maligne Melanom, Adenokarzinom vom intestinalen Typ und low-grade-Adenokarzinom. Zu den häufigsten *kleinzelligen* Tumoren gehören das undifferenzierte sinunasale Karzinom, maligne Lymphom, adenoid-zystische Karzinom und Olfactorius-Neuroblastom. *Großzellige Tumoren stellen etwa 75%, kleinzellige Tumoren 25% der malignen sinunasalen Tumoren.* [41]

Zum *Staging* der malignen sinunasalen Tumoren wird die neue TNM-Klassifikation von 2002 empfohlen, die nunmehr auch die Tumoren der *Nasenhöhle* umfasst. [238, 272a]

## Verhornendes Plattenepithelkarzinom

### ICD-O: 8071/3

**Epidemiologie.** Im *Vestibulum nasi* ist das verhornende Plattenepithelkarzinom der häufigste maligne Tumor. [130, 168, 246] Infolge frühzeitiger Erkennung und des leichten Zugangs für die Behandlung hat es gewöhnlich eine *bessere Prognose* als sein Gegenstück in der sinunasalen Region. Das *sinunasale verhornende Plattenepithelkarzinom* stellt in verschiedenen Serien [93, 260] etwa 45–50% der malignen Tumoren dieser Region. In der Universitätsklinik Barcelona, wo das *nichtverhornende Plattenepithelkarzinom* (siehe unten: *Zylinderzellkarzinom*) *separat vom verhornenden Plattenepithelkarzinom* eingeordnet wird, stellt das Letztere nur 27% der sinunasalen malignen Tumoren. Das verhornende Plattenepithelkarzinom herrscht bei *Männern* vor und findet sich vor allem bei Patienten *jenseits des 50. Lebensjahres*.

**Lokalisation.** Die Kieferhöhle, die laterale Nasenwand und die Keilbeinhöhlen sind die häufigsten Lokalisationen, während die Stirnhöhle nur selten betroffen ist.

**Ätiologie, Pathogenese.** Unter den *berufsbedingten Ursachen* besteht eine starke Korrelation zwischen dem sinunasalen Plattenepithelkarzinom und der Exposition gegenüber *Nickel* [141, 244, 253, 254] und in geringerem Ausmaß gegenüber *Chrom, Isopropylalkohol und Radium* [219]. Wie in anderen Bereichen der Atemwege wurde eine eindeutige Assoziation zwischen dem sinunasalen Plattenepithelkarzinom und *Zigarettenrauchen* dokumentiert. [26, 146] Eine *chronische sinunasale Ent-*

*zündung* wird als *prädisponierender Faktor* betrachtet. Eine *Thorotrast-Exposition* wurde bei einem Fall von Kieferhöhlenkarzinom mitgeteilt. [97] Nitrosamine und in geringerem Umfang Formaldehyd sind starke nasale Karzinogene im Tierexperiment. [44, 155]

**Morphologie, Differenzialdiagnose. Mikroskopie.** Verhornende Plattenepithelkarzinome der respiratorischen sinunasalen Schleimhaut gehen aus Arealen einer prä-existenten *Plattenepithelmetaplasie* hervor und bieten die gleiche Breite histologischer Veränderungen wie die entsprechenden Tumoren in anderen Lokalisationen. Sie sind charakterisiert durch die *Proliferation maligner Epithelzellen mit plattenepithelialer Differenzierung und Interzellularbrücken*.

Die *Malignität* wird anhand der Differenzierung, der Zellpolymorphie und der Mitoseaktivität in Grade eingeteilt. Man unterscheidet *gut differenzierte, mäßig differenzierte und gering differenzierte* Formen. Gut differenzierte Karzinome sind in diesem Bereich ungewöhnlich; wenn sie vorkommen, müssen sie von der pseudoepitheliomatösen *Hyperplasie* und vom *verrukösen Karzinom* abgegrenzt werden. Die meisten konventionellen verhornenden Plattenepithelkarzinome des sinunasalen Trakts präsentieren sich als mäßig oder gering differenzierte Tumoren. Auch besondere Typen wie das *verruköse Karzinom*, [104] *Spindelzellenkarzinom*, [206, 277] *basaloide Plattenepithelkarzinom* [16, 270] und *adenosquamöse Karzinom* [10, 94] werden gelegentlich im sinunasalen Trakt beobachtet.

**Ausbreitung.** Eine regionäre *Lymphknotenbeteiligung* findet sich bei etwa 17% der sinunasalen Plattenepithelkarzinome, *Fernmetastasen* kommen bei etwa 1,5% vor. [216] Für Tumoren, die nur umschrieben die *Nasenhöhle* betreffen, liegt die *5-Jahres-Überlebensrate* gering über 50%, [30] während sie bei Tumoren der *Kieferhöhle* nur 25% betragen kann [146].

## Zylinderzellkarzinom

### ICD-O: 8121/3

**Definition, Histogenese.** Das *Zylinderzellkarzinom*, das auch als *nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom*, als *Transitionalzellkarzinom* oder im angloamerikanischen Sprachgebrauch als *Non-keratinizing carcinoma* oder *Schneiderian carcinoma* bezeichnet wird, besteht aus malignen proliferierenden Zellen, die aus dem *sinunasalen respiratorischen (Schneiderian) Epithel* stammen. Der Name Zylinderzellkarzinom wurde zuerst 1938 von Ringertz [213] geprägt und von Shanmugaratnam in der WHO-Klassifikation von 1991 als bevorzugter Name empfohlen [227]. Ätiologisch scheinen humane Papillomviren eine Rolle zu spielen. [69a] (Abb. 2.9b)

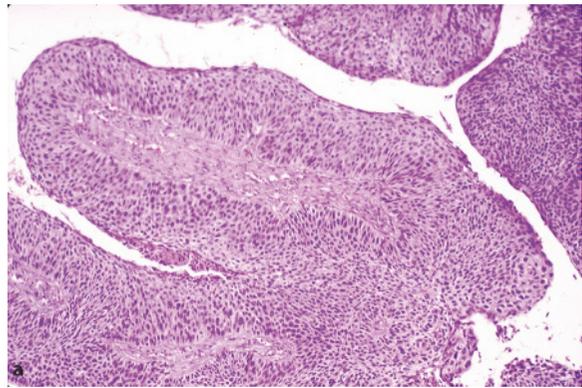
**Morphologie.** *Makroskopisch* wachsen die Tumoren zu meist als exophytische Gebilde, die entweder eine runzelige oder glatte Oberfläche zeigen. Sie können in der *Nasenhöhle*, der *Kieferhöhle*, in der *lateralen Nasenwand* oder in den *Siebbeinzellen* entstehen, wobei die *Nasenhöhle* der häufigste Sitz ist. [194, 195] Sie können auch gleichzeitig mit anderen nichtneoplastischen Polypenbildungen vorkommen.

*Mikroskopisch* besteht das Zylinderzellkarzinom aus *papillären Aufzweigungen* (Abb. 2.9a), *dicken Bändern* und *vielschichtigen Zellansammlungen*, die oft zu *Einstülpungen des Oberflächenepithels* führen. Diese können bei schwacher Vergrößerung ein *invertiertes Papillom vortäuschen*. Die *Tumorzellen* sind gewöhnlich zylindrisch und neigen zu palisadenförmiger Anordnung senkrecht zu der darunter liegenden Basalmembran. Die *Kerne* sind *atypisch* und zeigen eine *erhöhte Mitoserate* sowie *abnorme Mitosen*. Das *Invasionsmuster* ist gewöhnlich *expansiv* und durch *expansive* („pushing“) Ränder mit *fokaler Stromainfiltration* charakterisiert. Herde einer *Plattenepithelmetaplasie* mit Übergang von Zylinder- in Plattenepithelien sind nicht ungewöhnlich. Wenn sie ausgeprägt vorhanden ist, ist die Unterscheidung dieses Tumors von einem *Plattenepithelkarzinom* schwierig. Dies führte zur Bezeichnungen wie „*Transitionalzellkarzinom*“ und „*nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom*“, die Verwirrung stiften: die erste, weil die Bezeichnung „transitional“ auch für den lymphoepithelialen Typ angewandt wurde, und die zweite, weil Tumoren, die als „*nichtverhornende Plattenepithelkarzinome*“ bezeichnet werden, dennoch eine *fokale Verhornung* aufweisen können.

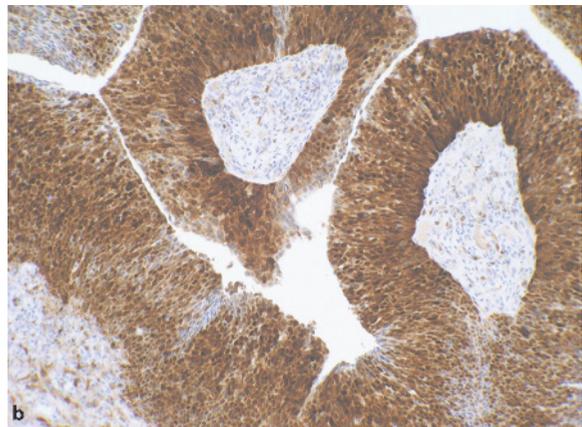
**Verlauf, Prognose, Therapie.** Außerdem sollte die Bezeichnung „Zylinderzellkarzinom“ derjenigen als „*nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom*“ deswegen vorgezogen werden, weil „*reine*“ Zylinderzellkarzinome ohne jede Plattenepithelkomponente eine *bessere Prognose als konventionelle Plattenepithelkarzinome* haben. [84] Sie verhalten sich als *lokal aggressive* Tumoren, und die empfohlene *Behandlung* besteht in kompletter chirurgischer Exzision mit anschließender *Radiotherapie*.

**Mischtypen.** Aggressivere Karzinomtypen wie das *sinnasale undifferenzierte Karzinom (SNUC)* oder *high-grade-Adenokarzinom* können gelegentlich mit einem Zylinderzellkarzinom vermengt sein. [227] Ferner wurden zwei Fälle von Zylinderzellkarzinomen mit Eigenschaften ähnlich einem *endodermalen Sinustumor* mitgeteilt. [163] Die *vollständige* Untersuchung der resezierten Proben ist daher zwingend erforderlich, bevor ein Tumor mit der Bezeichnung „*reines Zylinderzellkarzinom*“ versehen werden kann.

**Differenzialdiagnose.** Die beiden wichtigsten *Differenzialdiagnosen* des Zylinderzellkarzinoms sind die



**Abb. 2.9a** Zylinderzellkarzinom: papilläre Strukturen, bedeckt von malignen Zellen mit zylindrischem Zytoplasma und basalen, palisadenförmig angeordneten Kernen



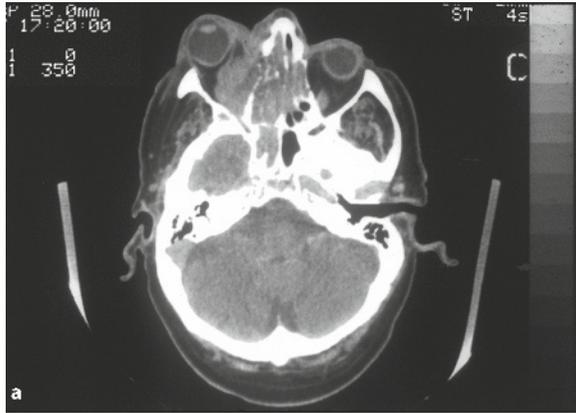
**Abb. 2.9b** Zylinderzellkarzinom: starke Reaktivität des neoplastischen Epithels für p16, das in Zusammenhang mit Hochrisiko-Papillomviren steht

*Nasenschleimhaut-Papillome des invertierten und des onkozytären Typs*, insbesondere wenn sie von karzinomatösen Veränderungen begleitet werden. Beiden Papillomtypen fehlt das atypische Zellbild, das beim Zylinderzellkarzinom konstant vorhanden ist. Wenn *Nasenschleimhaut-Papillome* mit einem Zylinderzellkarzinom oder mit anderen Karzinomtypen gemeinsam auftreten, sind die beiden Komponenten gewöhnlich voneinander abgesetzt, obgleich sie aneinander grenzen. Wenn die invaginierenden Krypten eines invertierten Papilloms Strukturen eines verhornenden oder nichtverhornenden Plattenepithelkarzinoms enthalten, stellt die Läsion ein *konventionelles Plattenepithelkarzinom* dar, das in einem invertierten Papillom entstanden ist. Dies impliziert eine schlechtere Prognose als bei einem Zylinderzellkarzinom.

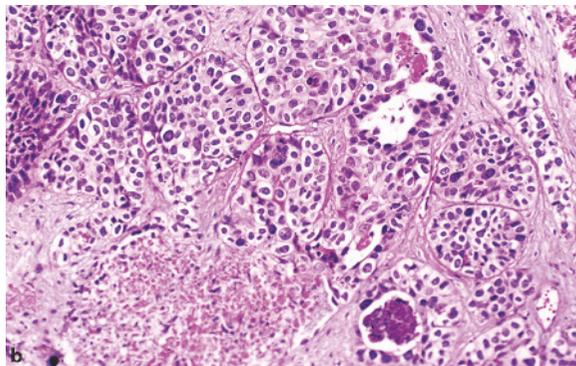
## Sinunasales undifferenziertes Karzinom

### ICD-O: 8020/3

**Definition, Ätiologie, Epidemiologie.** Das undifferenzierte sinunasale Karzinom (SNUC) ist als ein *high-grade-Karzinom* der *Nasenhöhle* und *Nasennebenhöhlen* definiert, zusammengesetzt aus kleinen bis mittelgroßen Zellen, denen eine plattenepitheliale oder glanduläre Differenzierung sowie eine Rosettenbildung fehlt. [48, 86, 114] *Zigarettenrauchen* [86] und *Nickelexposition* [253] wurden mit SNUC ursächlich in Verbindung gebracht. Das Epstein-Barr-Virus (EBV) und die Deletion des Retinoblastom-Gens wurden als Faktoren bei der Entwicklung dieses Tumors ausgeschlossen. [127] *Ionisierende Strahlen* sind ein weiterer ätiologischer Faktor, denn SNUC wurden als Sekundärtumoren nach Radiotherapie sowohl des Retinoblastoms als auch des Nasopharynxkarzinoms beobachtet. [127]



**Abb. 2.10a** SNUC: ausgedehntes Tumorwachstum mit Infiltration der Siebbeinzellen, der Orbita und des Keilbeins auf der linken Seite sowie der Siebbeinzellen rechts (freundlicherweise überlassen von Prof. Dr. J. Traserra, Barcelona, Spanien)



**Abb. 2.10b** SNUC: Nester kleiner bis intermediärer Epithelien mit deutlich atypischen Kernen und Nekrosebezirken

Das SNUC kommt bei beiden Geschlechtern über einen *weiten Altersbereich* hinweg vor, das Durchschnittsalter liegt in der 6. Lebensdekade.

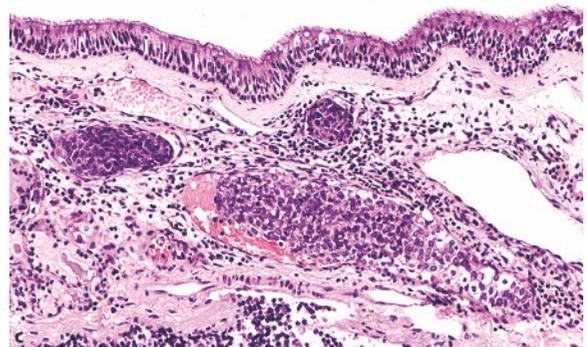
**Morphologie.** *Makroskopisch* handelt es sich häufig um *ausgedehnte Läsionen*, die die Nasenhöhle entweder *ein- oder doppelseitig* obstruieren und die angrenzenden sinunasalen Strukturen (Abb. 2.10a) sowie *Orbita*, *Schädelbasis* und *Gehirn* infiltrieren können. Gewöhnlich geht das SNUC als *großer pilzförmiger Tumor* von den Siebbeinzellen aus.

*Mikroskopisch* besteht das SNUC aus kleinen bis mittelgroßen undifferenzierten Zellen, die auf dem Wege über dysplastische Veränderungen aus den Basalzellen des Oberflächenepithels hervorgehen. Die Zellen sind polygonal mit scharfen Zellgrenzen, zeigen runde bis ovale hyperchromatische oder bläschenförmige Kerne mit entweder unauffälligen oder leicht prominenten Nukleoli, umgeben von mäßig reichlich amphophilem oder eosinophilem Zytoplasma (Abb. 2.10b). Der Tumor bildet Nester, Stränge und Verbände von Zellen, die häufig *zentral nekrotische Areale* mit einer Neigung zu *vaskulärer* (Abb. 2.10c) und *perineuraler Invasion* aufweisen.

*Immunhistochemisch* reagieren die SNUC positiv für epitheliale Marker wie *Zytokeratine 7, 8 und 18*, aber nicht *Zytokeratin 5/6* oder *14* und *EMA*. Eine unterschiedliche Reaktivität ist mit *neuronspezifischer Enolase (NSE)* zu beobachten, während die Reaktion für *Synaptophysin*, *Chromogranin* und andere neuroendokrine Marker immunhistochemisch negativ ausfällt. Auch EBV ist negativ. [48, 127]

*Ultrastrukturelle* Untersuchungen zeigen in zahlreichen Zellen gering entwickelte Desmosomen, während winzige Bündel von Tonofilamenten sehr selten sind. Auch neurosekretorische Granula finden sich sehr selten.

**Differenzialdiagnose.** Die zwei hauptsächlichen *Differenzialdiagnosen* des SNUC sind das *kleinzellige (neuro)*



**Abb. 2.10c** SNUC: häufiges Vorkommen von Herden mit intravasculärer Invasion

*endokrine* Karzinom (SCC) und das *high-grade-Olfactorius-Neuroblastom* (ONB).

Alle drei Entitäten teilen einige klinische und lichtmikroskopische Eigenschaften. SNUC und SCC weisen jedoch eine deutliche Immunreaktivität für Zytokeratine auf, die dem ONB fehlt, und auf der anderen Seite fehlt dem SNUC die neuroendokrine Immunreaktivität der neuroendokrinen SCC und ONB. Die meisten Tumoren, die in der Vergangenheit als Grad IV-ONB eingruppiert wurden, werden heute entweder als SNUC oder als SCC betrachtet. Dies ist wichtig, weil die SNUC und SCC eine schlechtere Prognose haben als die ONB.

Weiterhin muss das SNUC von anderen sinusalen Primärtumoren unterschieden werden. Hierher gehören das *solide adenoid-zystische Karzinom*, das *mikrozytäre maligne Melanom*, das *Zylinderzellkarzinom*, das *primäre sinusale undifferenzierte Karzinom vom nasopharyngealen Typ*, *Lymphome* und andere (Tabelle 2.2).

**Therapie.** SNUC sind *sehr aggressive Tumoren*. In den meisten Fällen ist der *Tumor zu groß* und die *Infiltration zu ausgedehnt*, als dass eine *komplette chirurgische Resektion* bewerkstelligt werden könnte. *Strahlen- und Chemotherapie* – entweder einzeln oder kombiniert – sind zusätzliche Optionen. Eine *Hochdosis-Chemotherapie* und *autologe Knochenmarkstransplantation* wurde als Behandlungsform in Betracht gezogen. [242]

**Prognose.** Die Prognose der SNUC ist *äußerst schlecht*, die *mittlere Überlebenszeit* beträgt vier Monate bis ein

Jahr. [86, 114] Nach unserer Erfahrung überleben weniger als 40% der Patienten die 2-Jahresgrenze.

### Kleinzelliges (neuroendokrines) Karzinom

#### ICD-O: 8041/3

**Definition, Lokalisation.** Hierbei handelt es sich um ein *high-grade-Karzinom* mit *histologischen* Kennzeichen ähnlich denen des kleinzelligen Lungenkarzinoms. [227] Bevor ein Tumor dieser Kategorie zugeordnet wird, muss ein primärer Lungentumor ausgeschlossen werden.

Der Tumor ist in *verschiedenen Kopf- und Halsbereichen* gut dokumentiert, vor allem in der *Gl. parotis* und im *Kehlkopf*. Im *sinusalen Trakt* ist er selten. Kleinzellige neuroendokrine Karzinome sind bisher nur unpräzise charakterisiert, und es besteht keine Übereinstimmung darin, auf welchem Weg sie von anderen (entweder rundzelligen oder undifferenzierten) kleinzelligen Tumoren dieser Region abzugrenzen sind. [51, 132, 151, 192, 209, 211, 230, 265] Tabelle 2.2 gibt die für diese Einstufung die am weitesten akzeptierten Kriterien wieder.

**Morphologie.** Das kleinzellige (neuroendokrine) Karzinom der sinusalen Region gilt als *Abkömmling neuroendokriner differenzierter Zellen*, die gelegentlich in *seromukösen Drüsen* zu finden sind. In einigen Fällen

**Tabelle 2.2** Immunhistochemische Profile und genetische Veränderungen in undifferenzierten sinusalen Tumoren

	CK	NSE	S-100	CG	SYN	NF	EBV	L	MIC-2	t11;22	Ampl N-myc
SNUC	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SCC	+	+	-	±	+	-	-	-	-	-	-
PSNPC	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
SNML	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
PNET	-	+	+	±	+	-	-	-	+	+	-
ONB	-	+	(+)	+	+	+	-	-	-	-	-
MNB	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+

SNUC: sinusales undifferenziertes Karzinom. SCC: kleinzelliges (neuroendokrines Karzinom). PSNPC: primäres sinusales Karzinom vom nasopharyngealen Typ. SNML: sinusales malignes Lymphom. PNET: primitiver neuroektodermaler Tumor. ONB: Olfactorius-Neuroblastom. MNB: metastasierendes Neuroblastom. CK: Zytokeratin. NSE: neuronenspezifische Enolase. S-100: Protein S-100. CG: Chromogranin. SYN: Synaptophysin. NF: Neurofilamente. EBV: Epstein-Barr-Virus. L: Lymphom-Marker. MIC-2: CD99. t(11;22): EWS-FLI1. Ampl: Amplifikation. (+): positiv nur in den Sustentakularzellen.

umgibt der Tumor die seromukösen Drüsen der Lamina propria, so als würde er aus ihnen heraus entstehen. Der Tumor besteht aus Nestern, Strängen und Verbänden kleiner undifferenzierter Zellen, die runde bis ovale Kerne ohne Nukleoli und ein spärliches Zytoplasma aufweisen.

So findet sich *immunhistochemisch* eine positive Reaktion für *Zytokeratine*, vor allem 8 und 18, und *EMA* sowie eine Positivität für *Synaptophysin*, *Chromogranin*, *neuronspezifische Enolase* und *CD56*. *Wenigstens zwei neuroendokrine Marker sollten positiv sein.* [200] Bei sorgfältiger Suche und mit entsprechender Erfahrung des Untersuchers sind neurosekretorische Granula gewöhnlich elektronenmikroskopisch nachweisbar. [177]

**Verlauf, Prognose.** Obwohl die *Prognose* etwas besser zu sein scheint als beim SNUC oder bei ähnlichen Lungentumoren, ist das kleinzellige *neuroendokrine* Karzinom ein high-grade-Karzinom. Die *Behandlung* sollte aus einer Kombination von *Chirurgie* und *Radiotherapie* plus *Chemotherapie* bestehen.

### Primäres sinunasales undifferenziertes Karzinom vom Nasopharynxtyp

#### ICD-O: 8082/3

Oggleich das Nasopharynxkarzinom (NPC), das auch als „*Lymphoepitheliom*“ bezeichnet wird, fast ausnahmslos im *Nasopharynx* entsteht, wurden kürzlich primäre *sinunasale* undifferenzierte Karzinome vom Nasopharynx-Typ (PSNPC) mitgeteilt. [127] Wegen des undifferenzierten Aussehens der Zellen des NPC und PSNPC können diese Tumoren mit den SNUC verwechselt werden. [48, 80, 127] SNUC entstehen zwar nicht im Nasopharynx, umfangreiche Läsionen können sich jedoch in diese Region hinein ausbreiten. Außerdem können sich NPC aus dem Nasopharynx in die sinunasale Region ausbreiten.

Die *Differenzialdiagnose* zwischen diesen Tumoren kann im Allgemeinen auf rein histologischer Grundlage erfolgen, weil den SNUC die lymphoplasmazelluläre Infiltration der meisten Fälle von NPC und PSNPC fehlt. In schwierigen Fällen helfen die *Immunhistochemie* und die *In situ-Hybridisierung* weiter. Alle drei Tumoren – NPC, PSNPC und SNUC – reagieren positiv für *niedrigmolekulare Zytokeratine* und *EMA*. Dagegen sind NPC und PSNPC positiv für *EBV*, während SNUC negativ ist. Bis vor kurzer Zeit führte die Verwechslung von NPC und PSNPC mit SNUC zu der Annahme, dass einige Fälle von SNUC mit einer EBV-Infektion verbunden seien.

Die *scharfe Unterscheidung dieser Entitäten* ist von Bedeutung, weil NPC und PSNPC eine *bessere Prognose* haben und besser auf Strahlentherapie ansprechen als SNUC.

## Malignes Melanom

#### ICD-O: 8720/3

**Epidemiologie, Histogenese.** Sinunasale Melanome stellen zwischen 0,5 und 1,5% aller Melanome [25, 82, 157] und zwischen 3 und 20% der *sinunasalen malignen Tumoren* [25, 74]. Sie entwickeln sich am häufigsten nach dem 5. Lebensjahrzehnt [25, 42, 251] und scheinen aus *Melanozyten in der Schleimhaut der Atemwege* hervorzugehen. Nach unserer Erfahrung ist es nicht ungewöhnlich, die Entstehung eines Melanoms *im Areal einer Plattenepithelmetaplasie* zu beobachten. Im Gegensatz zu Angehörigen der *weißen Rasse* zeigen *Schwarzafrikaner* häufig eine Pigmentierung an Stellen, die den üblichen bevorzugten Lokalisationen intranasaler Melanome entsprechen. [148] Obgleich es keine signifikante Geschlechtsbevorzugung gibt, scheinen *Männer* häufiger als Frauen betroffen zu sein. [25, 29, 42]

**Klinik.** Die *Symptome* sinusalmer Melanome sind unspezifisch. Bei Lokalisation in der Nasenhöhle sind *Epistaxis* und eine *Obstruktion der Nase* häufige Krankheitszeichen.

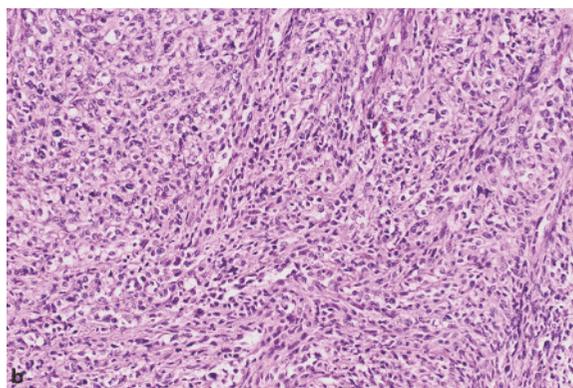
**Morphologie.** *Makroskopisch* sind sinunasale maligne Melanome entweder *pigmentierte* (schwarz-braune) oder *nichtpigmentierte* rosafarbene bis bräunliche Läsionen. In der Nasenhöhle gehen sie gewöhnlich vom *vorderen Teil des Septums* aus und imponieren als bräunlich-braune polypoide Gebilde, die gelegentlich ulzerieren und hämorrhagische Bezirke aufweisen. Wenn sie in den *Nebenhöhlen* entstehen, stellen sie ausgedehnte und breit infiltrierende Tumoren dar. Es gibt Berichte über die Entwicklung intranasalen malignen Melanoms in einem invertierten Papillom. [99]

Das *histologische* Bild sinusalmer Melanome kann ebenso polymorph sein wie dasjenige ihres Pendantes in der Haut. Eine Metastase muss ausgeschlossen werden, bevor ein Tumor als Primärtumor klassifiziert werden kann. *Primäre* Melanome sind am Vorkommen einer *junktionalen Aktivität* (Abb. 2.11b) oder einer *intraepithelialen Komponente* in der angrenzenden Schleimhaut zu erkennen. Allerdings verlieren sich diese Merkmale in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

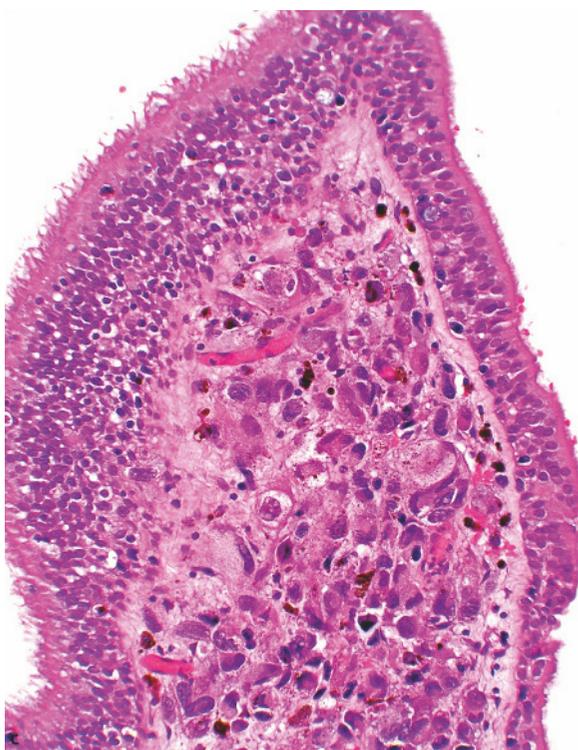
*Zytologisch* bestehen Melanome aus *mittelgroßen bis großen Zellen*, die polyedrisch, rund, spindelförmig, pleomorph oder mikrozytär sein können oder ein Gemisch aus diesen Typen darstellen. Gewöhnlich haben sie ein feingranuläres Zytoplasma und Kerne mit einem oder mehreren eosinophilen Nukleoli. Sie zeigen eine *ausgeprägte Mitoseaktivität*. Eine seltene *Ballonzellvariante* mit hellem Zytoplasma kann verschiedene Typen hellzelliger Tumoren imitieren (Siehe Kapitel 5). Beobachtet wurde auch eine *osteokartilaginöse Differenzierung*. [245] Die Zellen der sinusalmer Melanome wachsen in soliden, locker kohäsiven, storiformen, pseudoalve-



**Abb. 2.11a** Sinusales malignes Melanom: dunkel pigmentierte polypoide Läsion der vorderen Nasenhöhle in direkter Verbindung mit einer pigmentierten Läsion der Nasenhaut (freundlicherweise überlassen von Prof. Dr. J. Traserra, Barcelona, Spanien)



**Abb. 2.11b** Sinusales malignes Melanom: nichtpigmentierte spindelzellige maligne Melanozyten



**Abb. 2.11c** Sinusales malignes Melanom: pigmentierte maligne Melanozyten unterhalb von respiratorischem Flimmerepithel

olären oder organoiden Mustern. [25] Zwei Drittel der sinusalen Melanome enthalten intrazytoplasmatisch braunes Pigment (Abb. 2.11c), [25] das durch eine Masson-Fontana- oder Grimelius-Silberfärbung als Melanin bestätigt werden muss. Im sinusalen Trakt sind nichtpigmentierte Melanome jedoch nicht ungewöhnlich; in unserer Serie aus Barcelona sind bis zu 40% der sinusalen Melanome amelanotisch. Wenn Melanin

nur spärlich oder überhaupt nicht vorkommt, kann die Diagnose schwierig sein und besondere Techniken sind erforderlich.

*Immunhistochemisch* sind die Zellen amelanotischer Melanome negativ für Zytokeratin und positiv für *Vimentin*, *Protein S-100* und *HMB45* [65, 82, 210] sowie für *Anti-Tyrosinase* und sonstige in neuerer Zeit beschriebene Marker [208]. *Elektronenmikroskopisch* lassen sich Prämelanosomen und/oder Melanosomen nachweisen.

**Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose des sinusalen amelanotischen malignen Melanoms umfasst eine lange Liste von Tumoren. *Epitheloide* Melanome müssen vor allem vom *nichtverhornenden Plattenepithelkarzinom* unterschieden werden, aber auch von *großzelligen Karzinomen* und vom *epitheloiden malignen Neurinom (Schwannom)* [76] sowie von *Metastasen*. Das *mikrozytäre Melanom* kann ein *SNUC* und *andere kleine rundzellige Tumoren* imitieren (Tabelle 2.2). Das *spindelzellige Melanom* kann mit einer Vielzahl *spindelzelliger Sarkome* verwechselt werden (Abb. 2.11b) (siehe Abschnitt über Weichteiltumoren).

**Verlauf, Prognose, Therapie.** Die besondere Biologie des Tumors beeinflusst seine *Prognose* und sein *Management*. Die prognostische Bedeutung des Levels der lokalen Invasion, wie er für die kutanen Melanome etabliert ist, lässt sich nicht auf die Schleimhautmelanome übertragen, weil die histologischen Merkmale einer papillären und retikulären Dermis fehlen; nichtsdeweniger ist eine *Invasionstiefe über 0,5 mm* mit einer *verkürzten Überlebenszeit* assoziiert. [25]

Obwohl viele Patienten keine initiale *Lymphknotenbeteiligung* oder *Fernmetastasen* [25, 83, 107] und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Krankheitsstadium I aufweisen, ist die *Prognose* wegen der *hohen Rezidivrate* schlecht [251]. Letztere scheint mit der Multizentrität

der Tumoren und den anatomischen Gegebenheiten der Region zusammenzuhängen, die eine adäquate Resektion als Therapie der Wahl ausschließen. [29, 257] Der Wert einer *Strahlentherapie* ist strittig, sie kann aber bei nichtresektablen Fällen oder bei der Behandlung von Rezidiven nützlich sein. [29, 95] Bei metastasierenden Melanomen werden auch eine *Immun-* und *Chemotherapie* angewandt. [257] Die *5-Jahres-Überlebenszeit* des sinusalen Melanoms wird mit weniger als 35% angegeben. [29, 251, 257] Die mittlere Überlebenszeit hat sich in den vergangenen 15 Jahren nicht gebessert. [32] In unserer Serie aus Barcelona ist die *5-Jahres-Überlebensrate* von 35% ähnlich derjenigen des sinusalen Plattenepithelkarzinoms. Patienten mit primären *nasalen Melanomen* hatten eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebenszeit als solche mit Melanomen in *anderen Kopf- und Hals-Lokalisationen*. [154]

## Olfactorius-Neuroblastom

### ICD-O: 9522/3

**Definition, Histogenese.** Das Olfactorius-Neuroblastom (ONB) ist ein maligner Tumor der Neuroblasten, die der Riechschleimhaut entstammen. [14, 176, 247, 258] Zu den *Synonyma* zählen ältere Bezeichnungen wie *Ästheseuroepitheliom*, *Ästheseurozytom* und *Ästheseuroblastom*. Der Ursprungsort der ONB ist auf die Riechschleimhaut begrenzt, die den oberen Teil der Nasenhöhle auskleidet. [182] In *seltenen* Fällen beteiligt das ONB den oberen Teil der Siebbeinplatte und wächst als *intrakranieller* Tumor. [15,187] Bevor die Diagnose eines extrem seltenen „ektopen“ ONB gestellt wird, die eine fehlende Beteiligung der Riechschleimhaut impliziert, müssen andere sinusal klein- und rundzellige Tumoren sorgfältig ausgeschlossen werden (Tabelle 2.2).

**Epidemiologie, Klinik.** Das ONB zeigt eine bimodale *Altersverteilung* mit Gipfeln in der 2. und 6. Dekade. [70] Dies unterscheidet den Tumor eindeutig vom Nebennieren-Neuroblastom, das meist bei Kindern unter vier Jahren auftritt. Beide *Geschlechter* sind in gleichem Maße betroffen. Nasenobstruktion, Rhinorrhö und Epistaxis sind die häufigsten *Symptome*.

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist der Tumor oft *einseitig* und manifestiert sich als glatte polypoide oder pilzförmige Raumforderung mit *fleischiger Konsistenz* und *gelber bis rötlicher Farbe* (Abb. 2.12a).

*Mikroskopisch* zeigt das ONB bei schwacher Vergrößerung ein oder zwei hauptsächliche Wachstumsmuster. [177] Am häufigsten findet sich eine *lobuläre Anordnung* mit gut begrenzten Gruppen von Tumorzellen, die von reichlich ödematösem Stroma voneinander getrennt werden. Weniger häufig wächst der Tumor in

Form *diffuser Zellverbände* mit spärlichem, aber gefäßreichem Stroma. Die neoplastischen Neuroblasten sind in typischer Weise klein und zeigen runde bis ovale Kerne mit getüpfeltem Chromatin, fehlenden oder kleinen Nukleoli und minimalem Zytoplasma. Sie sind gewöhnlich durch eine *neurofibrilläre*, von neuronalen Zellfortsätzen gebildete *Matrix* voneinander getrennt; in diesen Zellfortsätzen lassen sich mit konventionellen Silberfärbungen *Axone* nachweisen. Dieser Hintergrund, der sich bei etwa 85% der ONB findet, ist das diagnostisch wichtigste Merkmal (Abb. 2.12b). Obwohl sie weniger häufig vorkommen, sind *Homer-Wright-Rosetten* für ein ONB sehr charakteristisch. Sie bilden

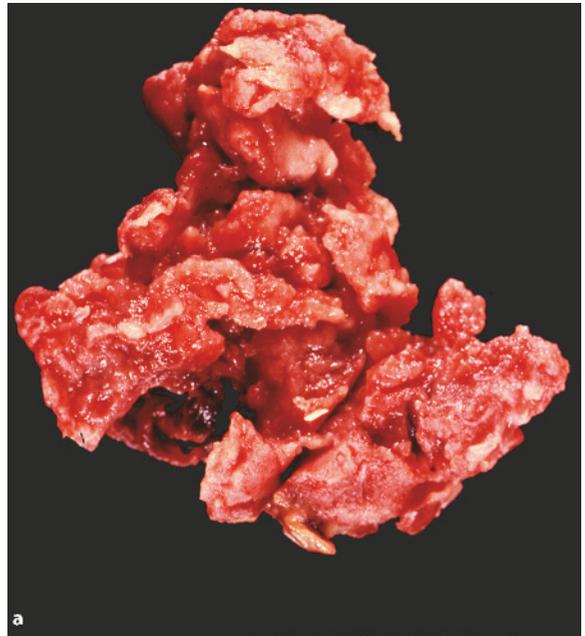


Abb. 2.12a Olfactorius-Neuroblastom: polypoider rosafarbener Tumor von fleischiger Konsistenz

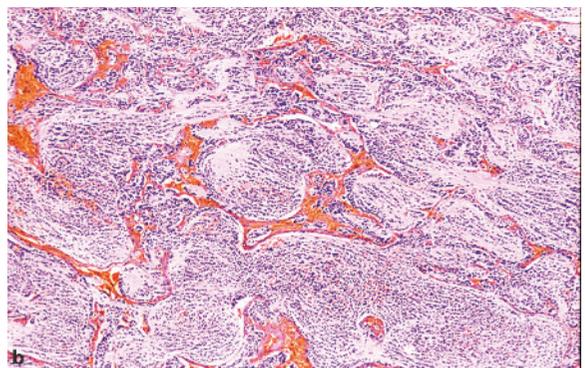


Abb. 2.12b Gut differenziertes Olfactorius-Neuroblastom: Nester kleiner runder Neuroblasten, eingebettet in eine neurofibrilläre Matrix und umgeben von einem zarten Netzwerk kapillärer Blutgefäße

sich, wenn die Tumorzellen die neurofibrilläre Matrix kragenförmig umgeben. Noch seltener sind echte *Olfactorius-Rosetten* vom *Flexner-Wintersteiner-Typ*, die gut begrenzte, von Zylinderepithelien ausgekleidete, an Olfactorius-Epithelien erinnernde Lichtungen darstellen. Diese Zellen besitzen basal liegende Kerne und gehen ohne eine dazwischenliegende Basalmembran fließend in die angrenzenden Neuroblasten über. Perivaskuläre *Pseudorosetten*, die von dem um die Kapillaren herum angeordneten Tumorzellen gebildet werden, haben keine diagnostische Bedeutung, weil sie bei verschiedenen Tumortypen auftreten können.

Das von Hyams [122] vorgeschlagene Schema zur *Gradierung der ONB in vier Gruppen* hat diagnostische und prognostische Bedeutung (Tabelle 2.3).

*Immunhistochemisch* ist das ONB diffus positiv für NSE und *Synaptophysin*. *Chromogranin* ist weniger häufig positiv. Bei Tumoren mit einem nestförmigen Bild sind die *Sustentakularzellen* positiv für *Protein S-100*. Zytokeratine fehlen zumeist, obgleich bei ONB mit einem nestförmigen Muster manche Tumoren eine fokale Reaktion für niedermolekulare Zytokeratine zeigen können. EMA ist negativ. Tumoren mit solidem Wachstumsmuster exprimieren häufiger *Neurofilamentprotein* und andere Marker einer neuralen Differenzierung. [53, 87, 247, 269]

*Elektronenmikroskopisch* ergeben sich Hinweise auf eine neuroblastäre Differenzierung in Form von Neuriten-Fortsätzen, Neurotubuli und elektronendichten membrangebundenen Granula mit dichtem Kern. [131, 160, 248] Das menschliche Analogon des Achaetescutogens, das HASH 1, das von unreifen Olfactorius-Neuronen exprimiert wird, wird auch vom ONB exprimiert. [45] Umgekehrt ist das Olfactorius-Markerprotein, [183] das ausschließlich von reifen Olfactorius-Neuronen exprimiert wird, im ONB nicht nachweisbar. Im ONB fehlt ferner die Expression von CD99 (MIC-2) sowie die für PNET charakteristische t(11;22) Translokation. [13, 264] Ihm fehlen auch die *molekulargenetischen Veränderungen* von *Sympathicus-Neuroblastomen*, die

bei Kindern in die sinunasale Region metastasieren können.

**Differenzialdiagnose.** Sie umfasst eine breite Vielfalt klein- und rundzelliger Tumoren, die in der sinunasalen Region entstehen (Tabelle 2.2).

**Staging, Prognose.** Das *Staging von ONB* beruht auf dem *Kadish-System*, [129] bei dem das *Stadium A* auf die Nasenhöhle, das *Stadium B* auf die Nasenhöhle und Nasennebenhöhle begrenzt ist und das *Stadium C* lokale oder Fernmetastasen jenseits der Nasenhöhle oder der Nasennebenhöhlen aufweist. Diese Klassifikation korreliert mit der *Prognose*. [70] Eine *Nekrose* ist das einzige histologische Kennzeichen, das mit einer *niedrigen Überlebenszeit* zu korrelieren scheint. [176] Ungefähr zwei Drittel der *Rezidive* erfolgen *lokal*, während *loko-regionale* Rezidive mit intrakranieller Ausbreitung oder Beteiligung zervikaler Lymphknoten ca. 20% der Fälle stellen, *Fernmetastasen* sind für den Rest verantwortlich, [70] sie können Skelet und Lungen beteiligen [68].

**Therapie.** Die vollständige chirurgische *Exzision*, oft gefolgt von einer *Strahlen- und/oder Chemotherapie*, scheint die Behandlung der Wahl zu sein. [14, 180] Bei fortgeschrittenem ONB wird auch eine *Hochdosis-Chemotherapie* und *autologe Knochenmarkstransplantation* angewandt. [68, 189]

### Primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET)

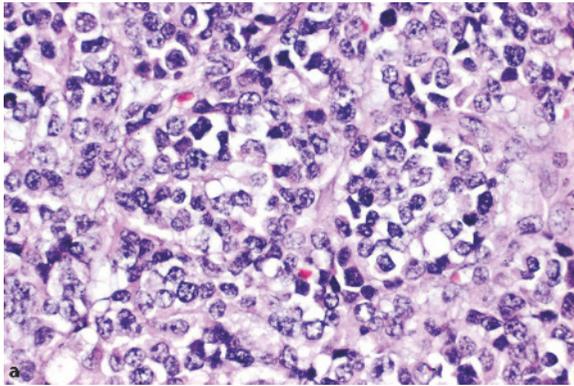
#### ICD-O: 9364/3

Ungefähr 9% der *extraossären Ewing-Sarkome/PNET* entstehen in der Kopf- und Halsregion. [177] Dieser Tumor besteht aus *uniformen, kleinen, undifferenzierten, primitiven neuroektodermalen Zellen* (Abb. 2.13a) [149] (für weitere Einzelheiten siehe Abschnitt über Weichteiltumoren).

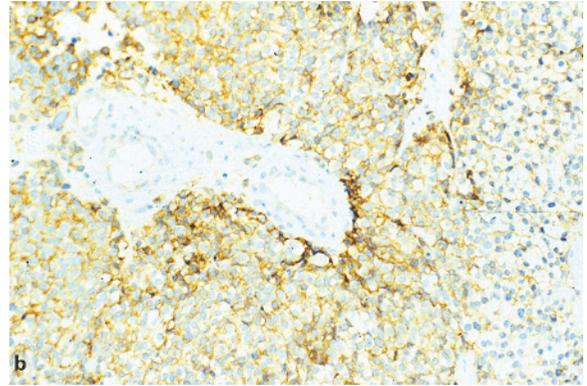
**Tabelle 2.3** Olfactorius-Neuroblastom, Grading-Schema nach Hyams [122]

Histologische Grade	1	2	3	4
Lobuläre Architektur	vorhanden	vorhanden	±	±
Mitoseaktivität	fehlt	vorhanden	prominent	deutlich
Kernpleomorphie	fehlt	mäßig	prominent	deutlich
Fibrilläre Matrix	prominent	mäßig	gering	fehlt
Rosetten	H-W ±	H-W ±	Flexner ±	fehlt
Nekrosen	fehlen	fehlen	gelegentlich	häufig
Kalzifikation	±	±	fehlt	fehlt

H-W: Homer-Wright-Rosetten, ± vorhanden oder fehlt



**Abb. 2.13a** PNET: monotone Proliferation kleiner runder undifferenzierter Zellen



**Abb. 2.13b** CD-99-positive Immunreaktion im Bereich der Zellmembran

Die große Mehrzahl dieser Tumoren reagiert stark mit Antikörpern gegen das *MIC-2 (CD99)-Proteinprodukt* (Abb. 2.13b). Dieser Marker ist oft sehr wertvoll, aber in keiner Weise spezifisch. Man kennt eine wachsende Zahl anderer Tumoren, die dieses Protein exprimieren. Unter diesen sind auch T-Zell-Lymphome [264]. Die *Standard-Translokation t(11;22)(q24;q12)* der PNET [261] resultiert in der Fusion der *EWS-FLI1*-Gene. Die Detektion des chimären Transskripts durch molekularbiologische Techniken bestätigt die Diagnose. [239]

Wir haben einen Fall von PNET gesehen, bei dem der Tumor aus der *Kieferhöhle* hervorging [39] und *ultrastrukturrell* eine rudimentäre neuritische Differenzierung sowie eine spärliche Bildung von Mikrotubuli aufwies. Dieser Fall warf das *differenzialdiagnostische* Dilemma eines „*ektopen ONB*“ auf, allerdings waren die Tumorzellen *MIC-2*-positiv und zeigten die *t(11;22)(q24;q12)* Translokation, Befunde, die beim ONB in charakteristischer Weise *negativ* sind. [13]

## Sinunasale high-grade-Adenokarzinome

### Adenokarzinom vom intestinalen Typ (ITAC)

#### ICD-O: 8144/3

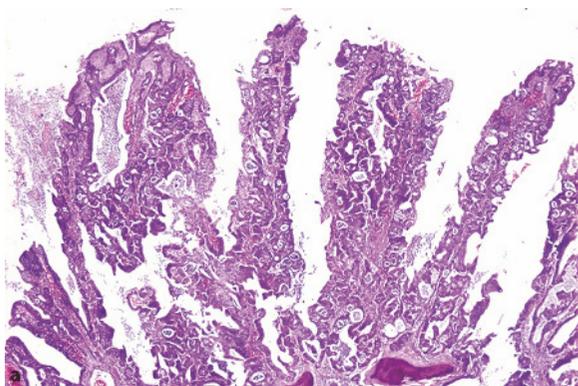
**Histogenese, Ätiologie, Epidemiologie.** Die histologischen Kennzeichen dieses Tumors erinnern an ein kolorektales Adenokarzinom. [126, 221] Man nimmt an, dass er auf dem Wege über eine *intestinale Metaplasie* aus den *respiratorischen Flimmerepithelien* der Nasenschleimhaut hervorgeht. Dieser Tumor ist der *häufigste Typ des sinunasalen Adenokarzinoms*, er stellt etwa 6–13% der malignen Tumoren dieser Region. [41, 105, 217] Bevor ein Primärkarzinom angenommen werden kann, muss die Metastase eines gastrointestinalen *Adenokarzinoms* ausgeschlossen werden.

**Ätiologie.** Für die ITAC besteht eine enge Beziehung zu einer Exposition gegenüber verschiedenen *Staubtypen*, vor allem von *Hart-*, aber auch von *Weichhölzern* sowie von *Lederstaub*. [4, 5, 47, 102, 123, 124, 142] Etwa 20% der sinunasalen Adenokarzinome vom intestinalen Typ scheinen *sporadisch* vorzukommen, ohne dass Hinweise auf eine Exposition gegenüber industriellen Stäuben bestehen. [4]

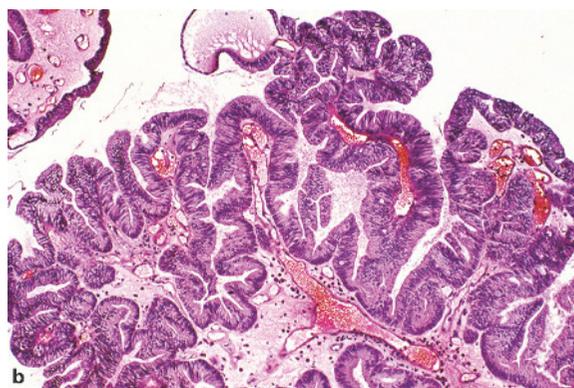
**Morphologie.** *Makroskopisch* zeigen die Tumoren ein pilzförmiges Aussehen mit entweder polypoiden oder papillären Zügen. Gelegentlich können sie eine gallertige Beschaffenheit aufweisen und an eine Mukozele erinnern. Die häufigste *Lokalisation* sind die Siebbeinzellen. [17]

*Histologisch* besteht der Tumor hauptsächlich aus *schleimbildenden Zylinderepithelien* und *Becherzellen*. [17] Einige gut differenzierte Tumoren können auch Resorptionszellen, argentaaffine Zellen und Panethzellen enthalten. Gelegentlich findet sich eine *endokrin-amphikrin-enterale Differenzierung*. [223] *Metaplastische* und *atypische Veränderungen* wurden im angrenzenden präneoplastischen Epithel beobachtet. [271]

Die Tumoren zeigen verschiedene *histologische Muster*, die vorwiegend *papillär, glandulär, kompakt, muzinös* oder *gemischt* sind. [17, 23] *Papilläre Tumoren* bestehen hauptsächlich aus langen Papillen, die von Zellen vom intestinalen Typ mit deutlich atypischen pseudomehrschichtigen Kernen bedeckt werden (Abb. 2.14a). Obwohl die meisten von ihnen high-grade-Tumoren sind, kommen selten auch low-grade-Formen vor (Abb. 2.14b), die ein villöses Kolonadenom imitieren. [175] Das *glanduläre Muster* erinnert an das gewöhnliche intestinale Adenokarzinom. *Kompakte* oder *solide* Formen zeigen gering differenzierte Zellnester, in denen nur selten eine Drüsenbildung vorkommt. Bei *muzinösem* Wachstumsmuster bestehen mehr als 50% des Tumors aus *erweiterten schleimgefüllten Drüsen*,



**Abb. 2.14a** Adenokarzinom vom intestinalen Typ: papilläres Wachstum malignen Epithels vom intestinalen Typ. Unten: Destruktion des sinusalen Knochens



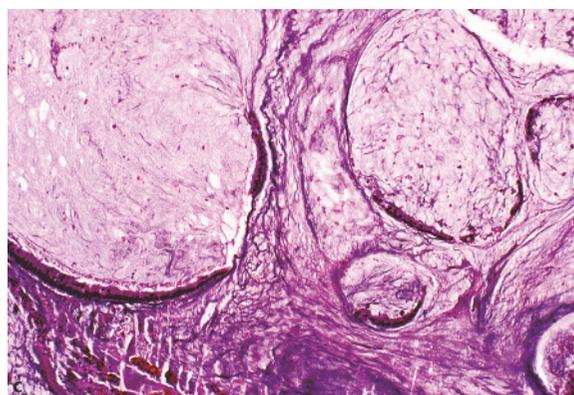
**Abb. 2.14b** Adenokarzinom vom intestinalen Typ: low-grade-Variante, die ein villöses Adenom des Kolon imitiert

die von schleimsezernierendem Epithel ausgekleidet werden, und aus *Schleimseen*, die Fragmente epithelialer Elemente enthalten (Abb. 2.14c). Andere muzinöse Tumoren zeigen schleimgefüllte Zellen unter dem Bild eines *Siegelringzellenkarzinoms*. Es gab verschiedene Versuche, das histopathologische *Grading* und *Typing* mit dem klinischen Verhalten zu korrelieren. [78, 81, 140]

*Immunhistochemisch* und *elektronenmikroskopisch* wurde die enterale Differenzierung der Tumorzellen bestätigt. [24] *Breitspektrum-Zytokeratine* sind in diesen Tumoren positiv, wohingegen *CEA* nur gelegentlich positiv ausfällt. [167] *Zytokeratin 7* ist häufig, aber nicht konstant positiv, während die meisten ITAC die *Zytokeratine 20* und *CDX-2* exprimieren, zwei Marker, die zu einer intestinalen Differenzierung in Beziehung stehen. [79]

**Differenzialdiagnose.** Bestimmte Eigenschaften wie zytologische Atypien, eine hohe Mitoserate und Nekroseherde, die bei den meisten Adenokarzinomen vom intestinalen Typ häufige Befunde darstellen, helfen bei der *Unterscheidung der high-grade-Varianten* von den seltenen *low-grade-Adenokarzinomen vom intestinalen Typ* und von den *Mukozelen*. Das Fehlen einer epidermoiden und plattenepithelialen Differenzierung grenzt diese Tumoren von *Mukoepidermoid-* und *adenosquamosen Karzinomen* ab.

**Prognose.** Die *Prognose* der high-grade-Adenokarzinome vom intestinalen Typ ist schlecht, *Rezidive* und ein nachfolgendes, in die Tiefe reichendes lokales Tumorstadium sind häufig. *Lymphknoten-* und *Fernmetastasen* jedoch selten. [17, 78, 142] Die *Therapie* der Wahl ist die vollständige *chirurgische Entfernung*, gefolgt von einer *Strahlentherapie*.



**Abb. 2.14c** Adenokarzinom vom intestinalen Typ: muzinöse Variante, die eine Mukozele imitiert

## High-grade-Adenokarzinome vom Speicheldrüsentyp

### Adenoid-zystisches Karzinom

**ICD-O: 8200/3**

Das *adenoid-zystische Karzinom* (siehe Kapitel 5) ist der häufigste maligne Tumor vom Speicheldrüsentyp der oberen Atemwege und stellt 5–10% *aller sinunasalen malignen Tumoren*. [43, 105, 207] Es kommt häufig in der *Kieferhöhle* vor, gefolgt von der *Nasenhöhle*, [60] obwohl auch die *Siebbeinzellen*, die *Keilbein-* und *Stirnhöhlen* beteiligt sein können. [110, 170, 256]

### Sonstige high-grade-Adenokarzinome vom Speicheldrüsentyp

Mit Ausnahme des adenoid-zystischen Karzinoms sind diese Tumoren in der sinunasalen Region *recht selten*. Obwohl die meisten *Karzinome der Speichelgänge (SDC)*

aus den *großen Speicheldrüsen* hervorgehen, kann die Entstehung dieses *hochaggressiven Tumors* gelegentlich auch in den *seromukösen Drüsen der oberen Atemwege* erfolgen. Wir haben einen Fall von SDC der Kieferhöhle beobachtet, bei dem das charakteristische duktales Muster mit *Nekrosen vom Comedo-Typ* nur in den *submandibulären Lymphknotenmetastasen* sichtbar war. Der Primärtumor war infolge des Fehlens überzeugender diagnostischer Merkmale ursprünglich als ein nicht weiter spezifiziertes (NOS) Adenokarzinom klassifiziert worden. [40] Auch aus einem *pleomorphen Adenom* kann ein Karzinom hervorgehen. [110]

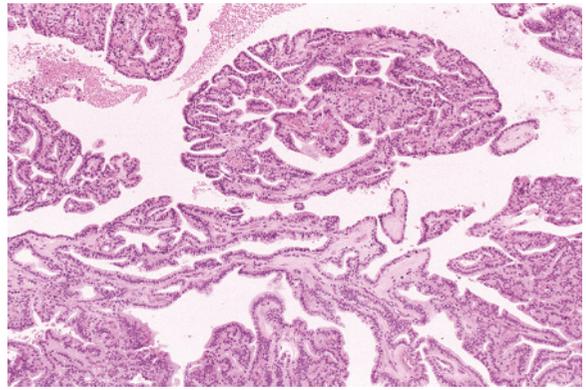
### Sinunasale low-grade-Adenokarzinome

Low-grade-Adenokarzinome, die primär im sinusalen Trakt entstehen, sind eine *ungewöhnliche und heterogene Tumorgruppe*. [23, 113, 139, 150] Einige von ihnen stehen offensichtlich mit dem *Oberflächenepithel* der sinusalen Schleimhaut in kontinuierlichem Zusammenhang, während andere aus *Speicheldrüsen* hervorgehen. Alle haben eine bessere Prognose und eine andere klinische Symptomatik als ihr high-grade-Pendant. Mit Ausnahme der gut differenzierten low-grade-Adenokarzinome des intestinalen Typs ist bei diesen Tumoren noch *keine Beziehung zu bekannten beruflichen Tätigkeiten* gefunden worden.

### Low-grade-Adenokarzinome vom Nicht-Speicheldrüsentyp

Low-grade-sinunasale Adenokarzinome vom Nicht-Speicheldrüsentyp sind eine besondere Gruppe von Tumoren, die aus *gut differenzierten tubulären oder papillären Strukturen* oder aus einer *Kombination beider* bestehen. Diese werden ausgekleidet kubischer oder zylindrischer Zellen. Sie wachsen *lokal infiltrierend* und tendieren zum *lokalen Rezidiv*. [113]

**Mikroskopie, Differenzialdiagnose.** Die Tumoren weisen verschiedene histologische Muster auf: *papillär, glandulär, muzinös, trabekulär, kribriform* und *hellzellig*. Das *papilläre* Bild ist charakterisiert durch komplexe papilläre Strukturen, die von einer einzelnen Lage *blander Zylinderepithelien*, die gleichförmige runde oder ovale Kerne, unauffällige Nukleoli, minimale Zellatypien und spärliche Mitosen aufweisen, bedeckt werden; Letztere können gelegentlich onkozytäre (Zylinderzellpapillome) imitieren. Ganz ähnliche Tumoren entwickeln sich auch im Nasopharynx. [268] Das *glanduläre* Bild kann ein Adenom imitieren, jedoch zeigt das Vorkommen dichtgelagerter Drüsen in *dos-à-dos*-Stellung die



**Abb. 2.15** Tubulopapilläres Karzinom: low-grade-Proliferation kubischer bis zylindrischer Epithelzellen, die im Zentrum Tubuli und an der Oberfläche Papillen bilden

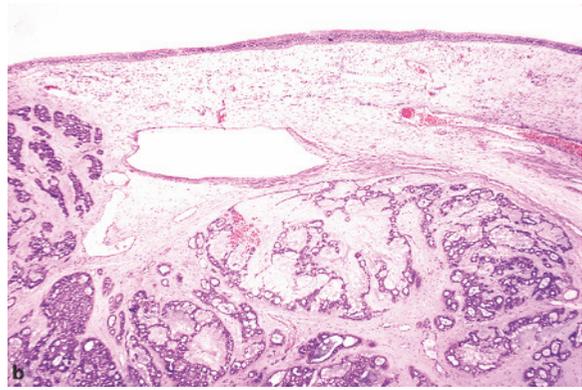
wahre maligne Natur des Tumors an. *Muzinöse* Tumoren müssen von Mukozelen und von muzinösen Adenokarzinomen des intestinalen Typs oder des Speicheldrüsentyps unterschieden werden. [20, 225] Das *trabekuläre* Muster erinnert an ein Azinuszellkarzinom. [201] Die *kribriformen* Strukturen müssen vom low-grade-Speichelgangkarzinom der Speicheldrüsen unterschieden werden. [62] Der *hellzellige* Typ ist vom Speicheldrüsentyp mit Klarzellen und von einem metastasierenden Nierenzellkarzinom abzugrenzen. [31, 281] Eine *tubulopapilläre Variante* wurde kürzlich mitgeteilt (Abb. 2.15); [235] sie muss vom terminalen Tubulus-Adenokarzinom der nasalen seromukösen Drüsen unterschieden werden. [139]

### Low-grade-Adenokarzinome vom Speicheldrüsentyp

Das *mukoepidermoide Karzinom*, das *polymorphe low-grade-Adenokarzinom* (Abb. 216a–b) und das *Azinuszellkarzinom* entstehen nur selten aus den *seromukösen Drüsen der sinusalen Schleimhaut*. [43, 110, 150, 191, 201, 240]. Die meisten Mukoepidermoidkarzinome des sinusalen Traktes gehören dem low-grade-Typ an. Manche großzelligen onkozytären Tumoren des sinusalen Traktes können sich lokal aggressiv verhalten und werden besser als low-grade-Adenokarzinome klassifiziert. [55, 103, 110] Alle diese Tumoren werden im Kapitel über die Speicheldrüsen im Einzelnen abgehandelt. Ihre hauptsächliche *Differenzialdiagnose* sind andere Adenokarzinome vom Speicheldrüsen- oder Nicht-Speicheldrüsen-Typ.



**Abb. 2.16a** Polymorphes low-grade-Adenokarzinom: CT-Bild einer ungleichförmigen nodulären Läsion, die das vordere Nasenseptum zerstört (freundlicherweise überlassen von Prof. Dr. J. Traserria, Barcelona, Spanien)



**Abb. 2.16b** Polymorphes low-grade-Adenokarzinom: bunte glanduläre Anordnung von Tubuli mit blanden Zellen unterhalb des respiratorischen Epithels

## Sinunasale maligne Lymphome

**Epidemiologie.** Maligne Lymphome der sinunasalen Region stellen *etwa 6% aller sinunasalen malignen Tumoren*. [134] In unserer Serie aus Barcelona sind sie für 9,5% verantwortlich (Tabelle 2.1). In den *westlichen Ländern* gehören ungefähr 50% der sinunasalen Lymphome dem B-Zell-Typ an, während die übrigen 50% zumeist der NK/T-Zell-Linie entsprechen. [38] Andere Berichte weisen auf variablere Quoten hin. [3, 72, 77, 85] Umgekehrt fallen in *orientalischen Ländern* die meisten primären Lymphome der Nasenhöhle und des Nasopharynx in die NK/T-Zell-Linie. [49, 50, 52, 92, 234]

**Morphologie. Sinunasale B-Zell-Lymphome** bestehen *mikroskopisch* im Allgemeinen aus einer diffusen Proliferation großer lymphoider Zellen oder aus einem diffusen Mischbild kleiner und großer Zellen. Sie infiltrieren und verbreitern das *subepitheliale Weichteilgewebe*, und können auf den darunter liegenden *Knochen übergreifen*. Den sinunasalen B-Zell-Lymphomen fehlen eine Epitheliotropie, ein polymorphes Zellinfiltrat, die Angiozentrität, prominente Nekrosen und eine Fibrose.

*Immunhistochemisch* sind sie gewöhnlich positiv für B-Zell-Marker (*CD20* und *CD79a*) und negativ für NK/T-Zell-Marker. Eine *kappa-Leichtkettenrestriktion* wird öfter beobachtet als eine *lambda-Restriktion*. EBV-Marker sind oft negativ. *Standardtherapie* ist die Radio- und Chemotherapie fortgeschrittener Tumoren. [214]

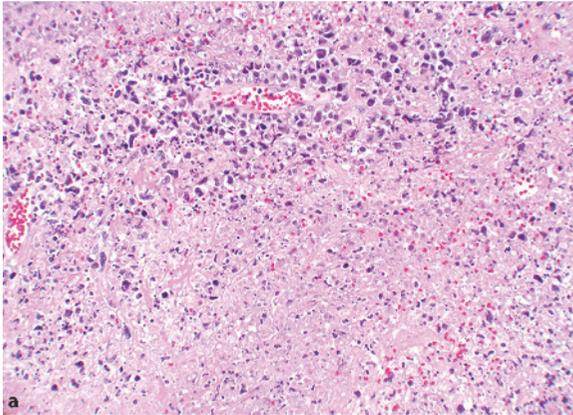
**Sinunasale NK/T-Zell-Lymphome** wurden in den letzten Jahrzehnten u. a. mit Namen wie „*lethal midline granuloma*“ (= *Granuloma gangraenescens nasi*), „*polymorphe Retikulose*“ und „*angiozentrisches T-Zell-Lymphom*“ belegt. Bis vor kurzem wurden die sinunasalen

Lymphome vom Nicht-B-Zell-Typ als andere Formen der T-Zell-Lymphome – häufig mit *angiozentrischem Wachstum* – angesehen. Die Patienten können sich entweder mit einem obstruktiven Tumor oder mit destruktiven Läsionen in der Mittellinie des Gesichts präsentieren. *Histologisch* sieht man häufig ein *angiozentrisches* und *angiodestructives Infiltrat* mit ausgedehnter Nekrose (Abb. 2.17a). Beim NK/T-Zell-Lymphom können die Zellen klein, mittelgroß, groß oder anaplastisch sein, und sie können eine auffallende Beimischung von *Entzündungszellen* aufweisen. Das bedeckende Epithel kann *pseudoepitheliomatös-hyperplastisch* sein. [49]

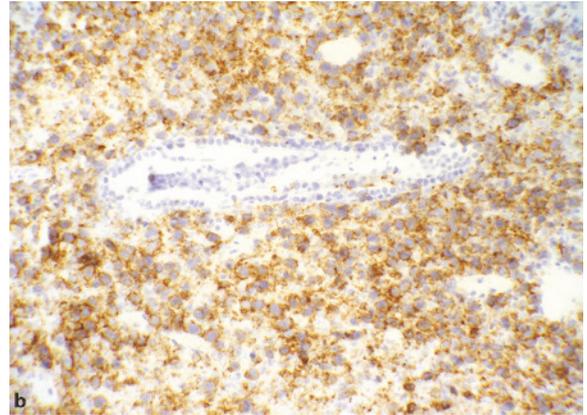
*Immunhistologisch* sind NK/T-Zell-Lymphome immer *EBV-positiv*. Der häufigste Immunphänotyp ist *CD2+*, *CD56+* (Abb. 2.17b), *Oberflächen CD3-* und *zytoplasmatisches C3epsilon+*. Die meisten Fälle sind auch positiv für zytotoxische Granula-assoziierte Proteine (*granzyme B*, *TIA-1* und *Perforin*). Andere T- und NK-Zell-assoziierte Marker sind gewöhnlich negativ. Sinunasale Lymphome, die *CD3epsilon+*, *CD56-*, *zytotoxisches Molekül+* und *EBV+* sind, werden ebenfalls in die NK/T-Kategorie eingeordnet. Die häufigste *zytogenetische Anomalie*, die beim NK/T-Zell-Lymphom gefunden wird, ist die *6q-22-23 Deletion*. [234]

Die *Prognose* der *nasalen NK/T-Zell-Lymphome* ist unterschiedlich. Manche Patienten sprechen gut auf die Therapie an, während andere trotz aggressiver Therapie der Krankheit erliegen. [52]

**Differenzialdiagnose.** Sinunasale maligne Lymphome der B- oder T-Zellen erfordern eine sorgfältige *Differenzialdiagnose* gegenüber *anderen klein- und rundzelligen Tumoren* (Tabelle 2.2) und dem *extramedullären Plasmozytom* [6, 46] sowie gegenüber *extramedullären Tumoren* aus *myeloischen* oder *lymphatischen Blasten*. [133]



**Abb. 2.17a** Sinusales NK/T-Zell-Lymphom: angiozentrisches Infiltrat atypischer Lymphozyten mit ausgedehnten Nekrosebezirken



**Abb. 2.17b** Sinusales NK/T-Zell-Lymphom: stark positive CD56-Immunreaktion

### Extramedulläres Plasmozytom

#### ICD-O: 9731/3

Das Plasmozytom des sinusalen Trakts imponiert als *diffuse Infiltration der Schleimhaut durch reife Plasmazellen*; gelegentlich sind die Tumorzellen *weniger gut differenziert*, und die Diagnose allein auf histologischer Grundlage kann dann schwierig sein. [2, 6, 46, 186] Hier sind die *immunhistochemischen Färbungen* für CD138 und für die kappa- und lambda-Ketten hilfreich. Zum *Ausschluss einer disseminierten Erkrankung* ist eine Ganzkörperuntersuchung des Patienten erforderlich.

### Fibrosarkom

#### ICD-O: 8810/3

Das Fibrosarkom des sinusalen Trakts weist ein *breites Altersspektrum* auf. Am häufigsten erzeugt es eine Obstruktion oder Epistaxis. Das *histologische Bild* entspricht einer Spindelzell-Läsion mit Faszikeln oder Bündeln neoplastischer Zellen, die sich in verschiedenen Winkeln überschneiden, so dass manchmal ein *Fischgrätenmuster* entsteht. Die meisten sinusalen Fibrosarkome zeigen das Bild eines low-grade-Tumors mit mäßigem Zellgehalt und einer niedrigen Mitoserate. [111] In Übereinstimmung hiermit ist das Verhalten zwar häufig durch wiederholte *Lokalrezidive* charakterisiert, *Fernmetastasen* sind jedoch selten. Die *Differenzialdiagnose* umfasst die *Desmoidfibromatose*, das *Leiomyosarkom*, *Nervenscheidentumoren*, das *Spindelzellkarzinom* und maligne *Melanom*.

### Malignes fibröses Histiozytom

#### ICD-O: 8830/3

Das maligne fibröse Histiozytom ist ein *high-grade-Sarkom des Erwachsenenalters*. *Histologisch* besteht es aus einer Proliferation von Spindelzellen, die in einem storiformen Muster angeordnet und von atypischen pleomorphen, oft vielkernigen Riesenzellen durchsetzt sind. Im sinusalen Trakt imponiert es als eine *hochaggressive und destruierende Läsion* mit Knocheninvasion und Ausbreitung auf angrenzende Strukturen. [202] Bevor die Diagnose eines malignen fibrösen Histiozytoms gestellt wird, müssen andere pleomorphe maligne Tumoren wie das *Leiomyosarkom*, *Osteosarkom* und *sarkomatoide Karzinom* mittels immunhistochemischer oder elektronenmikroskopischer Untersuchungen ausgeschlossen werden.

### Leiomyosarkom

#### ICD-O: 8890/3

Das Leiomyosarkom des sinusalen Trakts ist ein *extrem seltener Tumor*, der ein identisches histologisches Bild und Immunprofil wie sein Pendant in den Weichteilen aufweist. [91] Wenn der Tumor auf die *Nasenhöhle* begrenzt ist, ist die *Prognose gut*; nach Kuruvilla et al. [144] kann das sinusale Leiomyosarkom als ein *lokal aggressiver Tumor mit begrenztem metastatischem Potenzial* betrachtet werden, der allein *operativ behandelt* werden sollte. Die Unterscheidung von einem sinusalen Leiomyom stützt sich auf die Mitoseaktivität und die Zelltypen.

## Rhabdomyosarkom

### ICD-O: 8900/3

Das Rhabdomyosarkom ist der *häufigste sinu- nasale maligne Tumor des Kindesalters*, wird aber auch bei Erwachsenen beobachtet. [37, 116] Die häufigsten *histologischen Subtypen* sind das *embryonale* und das *alveoläre Rhabdomyosarkom*. [37] Die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate beträgt ungefähr 40%; das Erwachsenenalter und der alveoläre Subtyp sind ungünstige *Prognosefaktoren*. Die *Behandlung* umfasst eine Kombination von Strahlen- und Chemotherapie; die chirurgische Resektion ist für den Residualtumor reserviert. Häufig findet man eine *Halsinfiltration* und eine Beteiligung der Hals-Lymphknoten.

## Maligner peripherer Nervenscheidentumor

### ICD-O: 9560/3

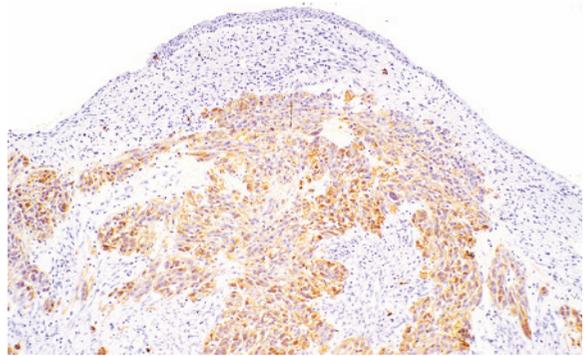
Der maligne periphere Nervenscheidentumor (MPNST) des sinu- nasalen Trakts ist ein *sehr seltener* Tumor, [164] der wahrscheinlich wegen des Mangels an reproduzierbaren histologischen Kriterien und wegen der Tendenz dieser Tumoren, bei den üblichen immunhistochemischen Markern einer Nervenscheidendifferenzierung negativ zu reagieren, *nur selten erkannt* wird. Nur in einigen Fällen kann die Diagnose auf die *Identifikation eines präexistierenden Neurofibroms* gestützt werden.

*Histologisch* ist das MPNST eine *Spindelzellproliferation* mit mäßigem bis hohem Zellgehalt, variabler Mitoseaktivität und Nekrosebezirken. Eine aus *epitheloiden Zellen* bestehende Variante wurde in den Nasennebenhöhlen beschrieben (Abb. 2.18). [76] Einige Tumoren können morphologische und histochemische Züge einer *Skelettmuskel-Differenzierung* aufweisen und werden als „*maligner Triton-Tumor*“ bezeichnet. [138]

## Sinu- nasales Teratokarzinom

### ICD-O: 8980/3

**Definition. Epidemiologie.** Der Terminus „Teratokarzinom“ bezeichnet eine ungewöhnliche Entität, in der ein maligner sinu- nasaler *teratomatöser Tumor* gleichzeitig Züge eines *Karzinoms* aufweist. [112] An diesem Tumor erkranken *ausschließlich Erwachsene* (Altersbereich 18–79 Jahre, Mittel: 60 Jahre). [64, 75, 112, 156, 196, 228] Das *männliche Geschlecht* herrscht vor. Die *Symptome* Nasenobstruktion und Epistaxis sind unspezifisch, hervorgerufen durch eine Raumforderung in der Nasenhöhle (Abb. 2.19a). [112]

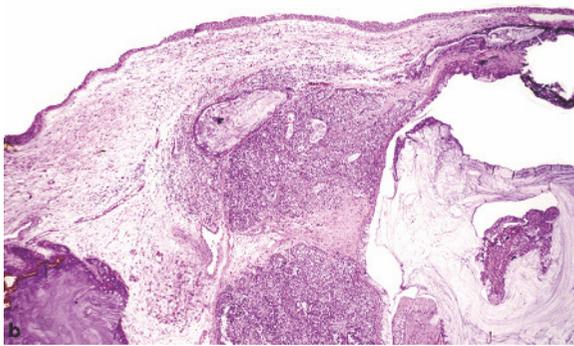


**Abb. 2.18** Sinu- nasales malignes epitheloides Neurofibrom (Schwannom): ausgeprägte S-100-Protein-Positivität in einem großzelligen malignen Tumor, der ein amelanotisches Melanom imitiert

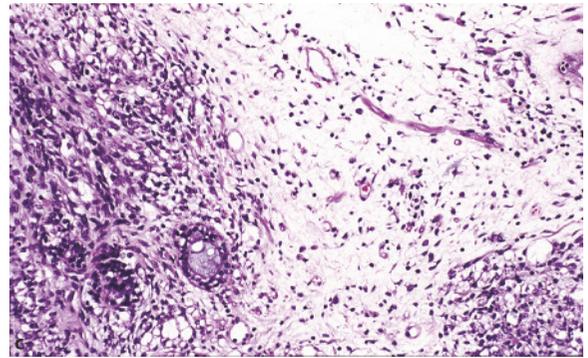
**Morphologie.** *Histologisch* enthält das sinu- nasale Teratokarzinom (SNTCS) eine Vielzahl von Zelltypen wechselnden Reifegrades (Abb. 2.19b). Die *epitheliale Komponente* umfasst verhornendes Plattenepithel, Flimmerepithel und glanduläre Strukturen, die von kubischen oder zylindrischen Zellen einschließlich schleimbildender Zellen ausgekleidet werden. Häufig finden sich Ansammlungen unreifer epithelialer Zellen, von denen einige Glykogen oder Muzin enthalten. Ein an die Fetalzeit erinnerndes hellzelliges Plattenepithel ist ein häufiger Befund und nach Ansicht einiger Autoren



**Abb. 2.19a** Teratokarzinom: CT-Bild mit massiver destruierender Infiltration der Nasenhöhle und Kieferhöhle links (freundlicherweise überlassen von Prof. Dr. J. Traserra, Barcelona, Spanien)



**Abb. 2.19b** Teratocarcinosarkom: schleimgefüllte zystische Räume werden teilweise durch benignes Zylinderepithel ausgekleidet und von unreifem blastomatösen Gewebe umgeben



**Abb. 2.19c** Teratocarcinosarkom: unten links: unreife Drüsen, umgeben von blastomatösen Elementen; oben rechts und Mitte: Vorkommen unreifer quergestreifter Muskelzellen

sehr bedeutsam für die Diagnose. [112] *Neuroepitheliale Elemente* mit Rosetten und neuroblastom-ähnlichen Bezirken sind in den meisten Fällen vorhanden. Diese epithelialen und neuroepithelialen Elemente kommen in enger Beziehung zueinander und zu *mesenchymalen Elementen* vor, unter denen unreife Zellen mit ovalen oder elongierten Kernen am meisten hervortreten. Die *mesenchymalen Zellen* können eine Differenzierung zu quergestreifter Skelettmuskulatur zeigen (Abb. 2.19c). Herde von Knorpelgewebe, glattem Muskelgewebe, Fett und fibrovaskulärem Gewebe können ebenfalls vorkommen. Obgleich Bezirke mit einer Vielzahl reifer Gewebe häufig vertreten sind, finden sich auch *undifferenzierte* Bezirke, in denen sowohl die epithelialen als auch die mesenchymalen Elemente *vermehrt Mitosen* und *zytologische Malignitätskriterien* aufweisen. [75]

**Differenzialdiagnose.** Um die korrekte Diagnose eines SNTCS zu stellen, muss die benötigte Probe umfassend und gründlich aufgearbeitet werden. Ungenügende Aufarbeitung kann zur *Fehldiagnose* eines Ästhesioneuroblastoms, Plattenepithelkarzinoms, undifferenzierten Karzinoms, Adenokarzinoms, malignen Kraniopharyngeoms, malignen Mischtumors vom Speicheldrüsentyp, mukoepidermoiden Karzinoms, adenosquamösen Karzinoms und anderer Tumoren führen. [105]

**Histogenese.** Im Gegensatz zu malignen Keimdrüsenteratomen, die häufig bei jüngeren Patienten vorkommen, enthält das sinunasale Teratocarcinosarkom keine Strukturen eines *embryonalen Karzinoms*, *Choriokarzinoms* oder *Seminoms*, wie sie in vielen Keimzelltumoren beobachtet werden. Dies macht eine *Herkunft der SNTCS aus Keimzellen unwahrscheinlich*. [112] Die *Histogenese* des sinunasalen Teratocarcinosarkoms ist *strittig*. Das Vorkommen von neuralem Gewebe in diesen Tumoren lässt daran denken, dass die Herkunft des

Tumors in irgendeiner Form mit der *Riechschleimhaut* oder alternativ in irgendeiner Form mit der *sinunasalen Schleimhaut als Ganzes* in Verbindung stehen könnte, weil auch die Riechschleimhaut aus dieser hervorgeht. [112]

**Prognose.** Die Histogenese der SNTCS sind *lokal aggressive Tumoren* mit rascher Invasion der Weichteilgewebe und Knochen sowie regionären *Lymphknoten* und *Fernmetastasen*, z. B. in die Lunge. Die durchschnittliche *Überlebenszeit* der SNTCS beträgt 1,7 Jahre. 60% der Patienten überleben nicht das dritte Jahr. Die *Behandlung* der SNTCS ist umstritten, aber ein aggressiver Beginn mit einer Kombination von chirurgischer *Resektion*, *Strahlen-* und *Chemotherapie* wird gewöhnlich empfohlen. [112]

## Literatur

1. Abdel-Latif SM, Baheeg SS, Aglan YI, Babin RW, Giltman LI (1987) Chronic atrophic rhinitis with fetor (ozena): a histopathologic treatise. *Rhinology* 25:117–120
2. Abemayor E, Canalis RF, Greenberg P, Wortham DG, Rowland JP, Sun NC (1988) Plasma cell tumors of the head and neck. *J Otolaryngol* 17:376–381
3. Abbondanzo SL, Wenig BM (1995) Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. A clinicopathologic and immunophenotypic study of 124 cases *Cancer* 75:1281–1291
4. Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, Macbeth RG (1968) Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. *Br Med J* 2:587–596
5. Acheson ED, Cowdell RH, Jolles B (1970) Nasal cancer in the Northhamptonshire boot and shoe industry. *Br Med J* 1:385–393

6. Aguilera NS, Kapadia SB, Nalesnik MA, Swerdlow SH (1995) Extramedullary plasmacytoma of the head and neck: use of paraffin sections to assess clonality with *in situ* hybridization, growth fraction, and the presence of Epstein-Barr virus. *Mod Pathol* 8:503–508
7. Aktas D, Yetiser S, Gerek M, Kurnaz A, Can C, Kahramanyol M (1998) Antrochoanal polyps: analysis of 16 cases. *Rhinology* 36:81–85
8. Alobid I, Alos L, Blanch JL, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J (2003) Solitary fibrous tumour of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol* 123:71–74
9. Alos L, Cardesa A, Bombi JA, Mallofré C, Cuchi A, Trasserra J (1996) Myoepithelial tumours of salivary glands: A clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural and flow-cytometric study. *Sem Diag Pathol* 13:138–147
10. Alos L, Castillo M, Nadal A, Caballero M, Mallofré C, Palacin A, Cardesa A (2004) Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. *Histopathology* 44, 1–10
11. Anon JB (2003) Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 5 (Suppl 1):25–33
12. Apple D, Kreines K (1982) Case report. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH production by a nasal paraganglioma. *Am J Med Sci* 283:32–35
13. Argani P, Perez-Ordóñez B, Xiao H, Caruana SM, Huvos AG, Ladanyi M (1998) Olfactory neuroblastoma is not related to the Ewing family of tumours. Absence of EWS/FLI1 gene fusion and MIC2 expression. *Am J Surg Pathol* 22:391–398
14. Bailey BJ, Barton S (1975) Olfactory neuroblastoma Management and prognosis. *Arch Otolaryngol* 101:1–5
15. Banerjee AK, Sharma BS, Vashista RK, Kak VK (1992) Intracranial olfactory neuroblastoma: evidence for olfactory epithelial origin. *J Clin Pathol* 45:299–302
16. Banks ER, Friener HF, Mills SE et al. (1992) Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 16:939–946
17. Barnes L (1986) Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 10:192–202
18. Barnes L, Bedetti C (1984) Oncocytic Schneiderian papilloma: a reappraisal of cylindrical cell papilloma of the sinonasal tract. *Hum Pathol* 15:344–351
19. Batra K, Chaudhary N, Motwani G, Rai AK (2002) An unusual case of primary nasal tuberculosis with epistaxis and epilepsy. *Ear Nose Throat J* 81:842–844
20. Batsakis JG (1970) Mucous gland tumors of the nose and paranasal sinuses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 79:557–562
21. Batsakis JG, el-Naggar AK (1992) Rhinoscleroma and rhinosporidiosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:879–882
22. Batsakis JG, el-Naggar AK (1996) Cystic fibrosis and the sinonasal tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:329–330
23. Batsakis JG, Holtz F, Sueper RH (1963) Adenocarcinoma of the nasal and paranasal cavities. *Arch Otolaryngol* 77:625–633
24. Batsakis JG, Mackay B, Ordóñez NG (1984) Enteric-type adenocarcinoma of the nasal cavity. An electron microscopic and immunocytochemical study. *Cancer* 54:855–860
25. Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, Rice DH (1982) The pathology of head and neck tumors: Mucosal melanomas. *Head Neck Surg* 4:404–418
26. Beatty CW, Pearson BW, Kern EB (1982) Carcinoma of the nasal septum: experience with 85 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 90:90–94
27. Begin LR, Rochon L, Frenkel S (1991) Spindle cell myoepithelioma of the nasal cavity. *Am J Surg Pathol* 15:184–190
28. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, Lanza DC, Marple BF, Osguthorpe JD, Stankiewicz JA, Anon J, Denneny J, Emanuel I, Levine H (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129:S1–32
29. Berthelsen A, Andersen AP, Jensen S, Hansen HA (1984) Melanomas of the mucosa in the oral cavity and the upper respiratory passages. *Cancer* 54:907–912
30. Bosch A, Vallecillo L, Frias Z (1976) Cancer of the nasal cavity. *Cancer* 37:1458–1463
31. Brandwein M (2002) Renal cell-like carcinoma of the sinonasal tract. XXIV International Congress of the International Academy of Pathology. Amsterdam. The Netherlands 2002. Slide Seminar 9, „Unusual Head and Neck Lesions“. Case 6
32. Brandwein MS, Rothstein A, Lawson W, Bodian C, Urken ML (1997) Sinonasal melanoma. A clinicopathologic study of 25 cases and literature meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:290–296
33. Brarsman FA (1980) The median nasal sinus and dermoid cyst. *Arch Otorhinolaryngol* 226:107–113
34. Brook I, Frazier EH (2004) Microbiology of recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 114:129–131
35. Buchwald C, Franzmann MB, Jacobsen GK, Lindeberg H (1995) Human papillomavirus (HPV) in sinonasal papillomas: a study of 78 cases using *in situ* hybridization and the polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 105:66–71
36. Buob D, Wacrenier A, Chevalier D, Aubert S, Quinchon JF, Gosselin B, Leroy X (2003) Schwannoma of the sinonasal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 5 cases. *Arch Pathol Lab Med* 127:1196–1199
37. Callender TA, Weber RS, Janjan N, Benjamin R, Zaher M, Wolf P, el-Naggar A (1995) Rhabdomyosarcoma of the nose and paranasal sinuses in adults and children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112:252–257
38. Campo E, Cardesa A, Alos L, Palacin A, Cobarro J, Trasserra J, Montserrat E (1991) Non-Hodgkin's Lymphomas of Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. An Immunohistochemical Study. *Am J Clin Pathol* 96:184–190

39. Cardesa A (1998) Peripheral primitive neuroectodermal tumour, left maxillary sinus. XXII International Congress of the International Academy of Pathology. Nice. France 1998. Slide Seminar 18, „Head and Neck Pathology“. Case 12
40. Cardesa A (1998) Sinonasal salivary duct carcinoma metastatic to right cervical lymphnodes. XXII International Congress of the International Academy of Pathology. Nice. France 1998. Slide Seminar 18, „Head and Neck Pathology“. Case 6
41. Cardesa A, Alos L (2002) Special Tumours of the Head and Neck Region: Characterization of Undifferentiated Sinonasal Tumours. *Histopathology* 41 (Suppl 2):473–477
42. Cardesa A, Alos LL, Bombi JA, Palacin A, Traserra J (1991) Relative frequency and diagnoses of sinonasal malignant melanoma (SNMM). *Lab Invest* 64:63A
43. Cardesa A, Bombi JA, Alos L (1993) The classification of tumours of the minor salivary glands. *Arquivos de Patologia. Univ. Coimbra, Portugal* 25:75–85
44. Cardesa A, Pour P, Haas H, Althoff J, Mohr U (1976) Histogenesis of tumors from the nasal cavities induced by diethylnitrosamine. *Cancer* 37:346–355
45. Carney ME, O'Reilly RC, Sholevar B et al. (1995) Expression of the human Achaete-scute 1 gene in olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) *J Neurooncology* 26:35–43
46. Castro EB, Lewis JS, Strong EW (1973) Plasmacytoma of paranasal sinuses and nasal cavity. *Arch Otolaryngol* 97:326–329
47. Cecchi F, Buiatti E, Kriebel D, Nastasi L, Santucci M (1980) Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses in shoemakers and woodworkers in the province of Florence, Italy (1963–77). *Br J Ind Med* 37:222–225
48. Cerilli LA, Holst VA, Brandwein MS, Stoler MH, Mills SE (2001) Sinonasal undifferentiated carcinoma. Immunohistochemical profile and lack of EBV association. *Am J Surg Pathol* 25:156–163
49. Chan JK (1998) Natural killer cell neoplasms. *Anat Pathol* 3:77–145
50. Chan JK, Ng CS, Lau WH, Lo ST (1987) Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 11:418–429
51. Chaudry MR, Aktar S, Kim DS (1994) Neuroendocrine carcinoma of the ethmoid sinus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 251:461–463
52. Cheung MM, Chan JK, Lau WH et al. (1998) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 16:70–77
53. Choi HS, Anderson PJ (1986) Olfactory neuroblastoma: an immuno-electron microscopic study of S-100 protein-positive cell. *J Neuropathol Exp Neurol* 45:576–587
54. Christensen WN, Smith RL (1986) Schneiderian papillomas: a clinicopathologic study of 67 cases. *Hum Pathol* 17: 393–400
55. Cohen MA, Batsakis JG (1968) Oncocytic tumors ( oncocytomas) of minor salivary glands. *Arch Otolaryngol* 88: 97–99
56. Compagno J, Wong RT (1977) Intranasal mixed tumours (pleomorphic adenomas). A clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Clin Pathol* 68:213–218
57. Coup AJ, Hopper IP (1980) Granulomatous lesions in nasal biopsies. *Histopathology* 4:293–308.
58. Cove H (1994) Melanosis, melanocytic hyperplasia, and primary malignant melanoma of the nasal cavity. *Cancer* 44:1424–1433
59. Cunningham MJ, Brantley S, Barnes L, Schramm VL (1987) Oncocytic Schneiderian papilloma in a young adult: a rare diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 97:47–51
60. Da-Quan M, Guang-Yan Y (1987) Tumours of the minor salivary glands. A clinicopathologic study of 243 cases. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 103:325–331
61. Davis JM, Weber AL (1980) Pituitary adenoma presenting as a sphenoid sinus lesion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89:883–884
62. Delgado R, Klimstra D, Albores-Saavedra J (1996) Low grade salivary duct carcinoma. A distinctive variant with low grade histology and a predominant intraductal growth pattern. *Cancer* 78:958–967
63. Denoyelle F, Ducroz V, Roger G, Garabedian EN (1997) Nasal dermoid sinus cysts in children. *Laryngoscope* 107:795–800
64. Devgan BK, Devgan M, Gross CW (1978) Teratocarcinoma of the ethmoid sinus: review of literature plus a new case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 86:689–695
65. Drier JK, Swanson PE, Cherwitz DL, Wick MR (1987) S-100 protein immunoreactivity in poorly differentiated carcinomas. Immunohistochemical comparison with malignant melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 111:447–452
66. Dunand VA, Hammer SM, Rossi R, Poulin M, Albrecht MA, Doweiko JP, DeGirolami PC, Coakley E, Piessens E, Wanke CA (1997) Parasitic sinusitis and otitis in patients infected with human immunodeficiency virus: report of five cases and review. *Clin Infect Dis* 25:267–272
67. Dykewicz MS (2003) 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 111:S520–529
68. Eden BV, Debo RF, Lerner JM et al. (1994) Esthesioneuroblastoma. Long term outcome and patterns of failure- the University of Virginia experience. *Cancer* 73:2556–2562
69. El-Barbary AE-S, Yassin A, Fouad H, Shennawy ME (1976) Histopathological and histochemical studies in atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol* 84:1103–1111
- 69a. El-Mofly SK, Lu DW (2005) Prevalence of high risk human papillomavirus DNA in non-keratinising (cylindrical cell) carcinoma of the sinonasal tract. A distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Ann J Surg Pathol* 29:1367–1372
70. Elkon D, Hightower SI, Lim ML, Cantrell RW, Constable WC (1979) Esthesioneuroblastoma. *Cancer* 44:1087–1094

71. Fang SY, Shen CL (1998) Neuropeptide innervation and neuroendocrine cells in allergic rhinitis and chronic hypertrophic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 28:228–232
72. Fellbaum C, Hansmann ML, Lennert K (1989) Malignant lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Virchows Archiv [A]* 414:399–405
73. Ferguson BJ (2000) Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 33:349–365
74. Fernandez PL, Cardesa A, Alos L (1995) Malignant melanoma of the sinonasal tract. *Check Sample. APII. Am Society of Clin Pathol* 19:45–58
75. Fernandez PL, Cardesa A, Alos L, Pinto J, Traserra J (1995) Sinonasal teratocarcinoma: an unusual neoplasm. *Path Res Pract* 191:166–171
76. Fernandez PL, Cardesa A, Bombi JA, Palacin A, Traserra J (1993) Malignant sinonasal epithelioid schwannoma. *Virchows Arch* 423:401–405
77. Ferry JA, Sklar J, Zukerberg RL, Harris NL (1991) Nasal lymphoma. A clinicopathologic study with immunophenotypic and genotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 15:268–279
78. Franchi A, Gallo O, Santucci M (1999) Clinical relevance of the histological classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinomas. *Hum Pathol* 30:1140–1145
79. Franchi A, Massi D, Palomba A, Biancalani M, Santucci M (2004) CDX-2, cytokeratin 7 and cytokeratin 20 immunohistochemical expression in the differential diagnosis of primary adenocarcinomas of the sinonasal tract. *Virchows Arch: in press*
80. Franchi A, Moroni M, Massi D, Paglierani M, Santucci M (2002) Sinonasal undifferentiated carcinoma, nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma, and keratinizing and nonkeratinizing squamous cell carcinoma express different cytokeratin patterns. *Am J Surg Pathol* 26:1597–1604
81. Franquemont DW, Fechner RE, Mills SE (1991) Histologic classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 15:368–375
82. Franquemont DW, Mills SE (1991) Sinonasal malignant melanoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 14 cases. *Am J Clin Pathol* 96:689–697
83. Freedman HM, DeSanto LW, Devine KD, Weiland LH (1973) Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol* 97:322–325
84. Friedmann I, Osborn DA (1982) Carcinoma of the surface epithelium (including ameloblastoma). In: *Pathology of Granulomas and Neoplasms of the Nose and Paranasal Sinuses*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 118–132
85. Frierson HF Jr, Innes DJ Jr, Mills SE, Wick M (1989) Immunophenotypic analysis of sinonasal non-Hodgkin's lymphomas. *Human Pathol* 20:636–642
86. Frierson HF, Mills SE, Fechner RE, Taxy JB, Levine PA (1986) Sinonasal undifferentiated carcinoma. An aggressive neoplasm derived from Schneiderian epithelium and distinct from olfactory neuroblastoma. *Am J Surg Pathol* 10:771–779
87. Frierson HF Jr, Ross GW, Mills SE, Frankfurter A (1990) Olfactory neuroblastoma. Additional immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol* 94:547–553
88. Frodel JL, Larrabee WF, Rasis J (1989) The nasal dermoid. *Head Neck Surg* 101:392–396
89. Fu YS, Hoover L, Franklin M, Cheng L, Stoler MH (1992) Human papillomavirus identified by nucleic acid hybridization in concomitant nasal and genital papillomas. *Laryngoscope* 102:1014–1019
90. Fu YS, Perzin KH (1974) Non-epithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx: a clinicopathologic study. I. General features and vascular tumors. *Cancer* 33:1275–1288
91. Fu YS, Perzin KH (1975) Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx: a clinicopathologic study. IV. Smooth muscle tumors (leiomyoma, leiomyosarcoma) *Cancer* 35:1300–1308
92. Gaal K, Sun NCJ, Hernandez AM, Arber DA (2000) Sinonasal NK/T-cell Lymphomas in the United States. *Am J Surg Pathol* 24:1511–1517
93. Gadeberg CC, Hjelm-Hansen M, Sögaard H et al. (1984) Malignant tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. A series of 180 patients. *Acta Radiol Oncol* 23:181–187
94. Gerughty RM, Hennigar GR, Brown FM (1984) Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities. A clinicopathologic survey of ten cases. *Cancer* 22:1140–1155
95. Ghamrawi KAE, Glennie JM (1974) The value of radiotherapy in the management of malignant melanoma of the nasal cavity. *J Laryngol Otol* 88:71–75
96. Gnepp DR, Henley J, Weiss S, Heffner D (1996) Desmoid fibromatosis of the sinonasal tract and nasopharynx. A clinicopathologic study of 25 cases. *Cancer* 78:2572–2579
97. Goren AD, Harley N, Eisenbud L, Levin S, Cohen N (1980) Clinical and radiobiologic features of Thorotrast-induced carcinoma of the maxillary sinus. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 49:237–242
98. Gosavi DK, Moidekar AT (1978) Chemodectoma of the nose and sphenoid sinus. *J Laryngol Otol* 92:813–816
99. Goulesbrough DR, Martin-Hirsch DP, Lannigan F (1992) Intranasal malignant melanoma arising in an inverted papilloma. *Histopathology* 20:523–526
100. Guarisco JL, Butcher RB (1990) Congenital cystic teratoma of the maxillary sinus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 103:1035–1038
101. Gupta A, Seiden AM (2003) Nasal leprosy: case study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129:608–610
102. Hadfield EH, Macbeth RG (1971) Adenocarcinoma of ethmoids in furniture workers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80:699–703
103. Handler SD, Ward PH (1979) Oncocytoma of the maxillary sinus. *Laryngoscope* 69:372–376
104. Hanna GS, Ali MH (1987) Verrucous carcinoma of the nasal septum. *J Laryngol Otol* 101:184–187

105. Harbo G, Grau C, Bundgaard T, Overgaard M, Elbrond O, Sogaard H, Overgaard J (1997) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinico-pathological study of 277 patients. *Acta Oncol* 36:45–50
106. Hardy G (1957) The choanal polyp. *Ann Otol Laryngol Rhinol* 66:306–326
107. Harrison DFN (1976) Malignant melanomata arising in the nasal mucous membrane. *J Laryngol Otol* 90:993–1005
108. Hasegawa SL, Mentzel T, Fletcher CD (1997) Schwannomas of the sinonasal tract and nasopharynx. *Mod Pathol* 10:777–784
109. Heffner DK (1983) Problems in pediatric otorhinolaryngic pathology. I. Sinonasal and nasopharyngeal tumors and masses with myxoid features. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 5:77–91
110. Heffner DK (1991) Sinonasal and laryngeal salivary gland lesions. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR (eds) *Surgical pathology of salivary glands*. WB Saunders, Philadelphia, pp 544–559
111. Heffner DK, Gnepp DR (1992) Sinonasal fibrosarcomas, malignant schwannomas, and „Triton“ tumors. A clinico-pathologic study of 67 cases. *Cancer* 70:1089–1101
112. Heffner DK, Hyams VJ (1984) Teratocarcinoma (malignant teratoma?) of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 53:2140–215
113. Heffner DK, Hyams VJ, Hauck KW, Lingeman C (1982) Low-grade adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 50:312–322
114. Helliwell TR, Yeoh LH, Stell PM (1986) Anaplastic carcinoma of the nose and paranasal sinuses. Light microscopy, immunohistochemistry, and clinical correlation. *Cancer* 58:2038–2045
115. Hellquist HB (1996) Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy Asthma Proc* 17:237–242
116. Herrmann BW, Sotelo-Avila C, Eisenbeis JF (2003) Pediatric sinonasal rhabdomyosarcoma: three cases and a review of the literature. *Am J Otolaryngol* 24:174–180
117. Hillstrom RP, Zarbo RJ, Jacobs JR (1990) Nerve sheath tumors of the paranasal sinuses: electron microscopy and histopathologic diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 102:257–263
118. Ho KL (1980) Primary meningioma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 46:1442–1447
119. Huang HY, Antonescu CR (2003) Sinonasal smooth muscle cell tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 12 cases with emphasis on the low-grade end of the spectrum. *Arch Pathol Lab Med* 127:297–304
120. Hwang HC, Mills SE, Patterson K, Gown AM (1998) Expression of androgen receptors in nasopharyngeal angiofibroma: an immunohistochemical study of 24 cases. *Mod Pathol* 11:1122–1126
121. Hyams VJ (1971) Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathologic study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80:192–206
122. Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L (1988) Tumors of the upper respiratory tract and ear. *Atlas of Tumor Pathology, 2<sup>nd</sup> series. Fascicle 25*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.
123. Imbus HR, Dyson WL (1987) A review of nasal cancer in furniture manufacturing and woodworking in North Carolina, the United States, and other countries. *J Occup Med* 29:734–740
124. Ironside P, Matthews J (1975) Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses in woodworkers in the state of Victoria, Australia. *Cancer* 36:1115–1124
125. Jacobsson M, Petruson B, Svendsen P, Berthelsen B (1988) Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A report of eighteen cases. *Acta Otolaryngol* 105:132–139
126. Jarvi O (1945) Heterotopic tumors with an intestinal mucous membrane structure in the nasal cavity. *Acta Otolaryngol* 33:471–85
127. Jeng YM, Sung MT, Fang CL, Huang HY, Mao TL, Cheng W, Hsiao CH (2002) Sinonasal undifferentiated carcinoma and nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma. Two clinically, biologically, and histopathologically distinct entities. *Am J Surg Pathol* 26:371–376
128. Judd R, Zaki SR, Coffield LM, Evatt BL (1991) Sinonasal papillomas and human papillomavirus: human papillomavirus 11 detected in fungiform schneiderian papillomas by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 22:550–556
129. Kadish S, Goodman M, Wang CC (1976) Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 37:1571–1576
130. Kagan AR, Nussbaum H, Rao A, Chan P, Gilbert H, Hintz B, Ryoo M, Miles J, Rice D (1981) The management of carcinoma of the nasal vestibule. *Head Neck Surg* 4:125–128
131. Kahn LB. Esthesioneuroblastoma (1974) A light and electron microscopic study. *Hum Pathol* 5:364–371
132. Kameya T, Shimosato Y, Adachi I, Abe K, Ebihara S, Ono I (1980) Neuroendocrine carcinoma of the paranasal sinus. A morphological and endocrinological study. *Cancer* 45:330–339
133. Kapadia SB (1985) Hematologic diseases: malignant lymphomas, leukemias, plasma cell dyscrasias, histiocytosis X, and reactive lymph node lesions. In: Barnes L (ed) *Surgical pathology of the head and neck, vol 2*. Marcel Dekker, New York.
134. Kapadia SB, Barnes L, Deutsch M (1981) Non-Hodgkin's lymphoma of the nose and paranasal sinuses: a study of 17 cases. *Head Neck Surg* 3:490–499
135. Kapadia SB, Barnes L, Pelzman K, Mirani N, Heffner DK, Bedetti C (1993) Carcinoma ex oncocyctic Schneiderian (cylindrical cell) papilloma. *Am J Otolaryngol* 14:332–338
136. Karma P, Rasanen O, Karja J (1977) Nasal gliomas. A review and report of two cases. *Laryngoscope* 87:1169–1179

137. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA (1983) Pathologic findings in allergic aspergillus sinusitis. A newly recognized form of sinusitis. *Am J Surg Pathol* 7:439–443
138. Kim ST, Kim CW, Han GC, Park C, Jang IH, Cha HE, Choi G, Lee HM (2001) Malignant triton tumor of the nasal cavity. *Head Neck* 23:1075–1078
139. Kleinsasser O (1985) Terminal tubulus adenocarcinoma of the nasal seromucous glands. A specific entity. *Arch Otorhinolaryngol* 241:183–193
140. Kleinsasser O, Schroeder HG (1988) Adenocarcinoma of the inner nose after exposure to wood dust. Morphological findings and relationships between histopathology and clinical behavior in 79 cases. *Arch Otorhinolaryngol* 245:1–15
141. Klein-Szanto AJ, Boysen M, Reith A (1987) Keratin and involucrin in preneoplastic and neoplastic lesions. Distribution in the nasal mucosa of nickel workers. *Arch Pathol Lab Med* 111:1057–1061
142. Klintonberg C, Olofsson J, Hellquist H, Sokjer H (1984) Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses. A review of 28 cases with special reference to wood dust exposure. *Cancer* 54:482–488
143. Krespi YP, Kuriloff DB, Aner M (1995) Sarcoidosis of the sinonasal tract: a new staging system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112:221–227
144. Kuruvilla A, Wenig BM, Humphrey DM, Heffner DK (1990) Leiomyosarcoma of the sinonasal tract. A clinicopathologic study of nine cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:1278–1286
145. Kyriakos M (1977) Myospherulosis of the paranasal sinuses, nose and middle ear. A possible iatrogenic disease. *Am J Clin Pathol* 67:118–130
146. Larsson LG, Martensson G (1972) Maxillary antral cancers. *JAMA* 219:342–345
147. Lee BJ, Park HJ, Heo SC (2003) Organized hematoma of the maxillary sinus. *Acta Otolaryngol* 123:869–872
148. Lewis MG, Martin JAM (1967) Malignant melanoma of the nasal cavity in Ugandan Africans: Relationship of ectopic pigmentation. *Cancer* 20:1699–1705
149. Llombart-Bosch A, Terrier-Lacombe J, Peydro-Olaya A, Contesso G (1989) Peripheral neuroectodermal sarcoma of soft tissue (peripheral neuroepithelioma): a pathologic study of ten cases with differential diagnosis regarding other small, round-cell sarcomas. *Hum Pathol* 20:273–280
150. Lloreta J, Serrano S, Corominas JM, Ferrer-Padro E (1995) Polymorphous low-grade adenocarcinoma arising in the nasal cavities with an associated undifferentiated carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 19:365–370
151. Lloreta-Trull J, Mackay B, Troncoso P, Ribalta-Farres T, Smith T, Khorana S (1992) Neuroendocrine tumors of the nasal cavity: an ultrastructural study of 24 cases. *Ultrastruct Pathol* 16:165–175
152. Lloyd RV, Chandler WF, Kovaks K, Ryan N (1986) Ectopic pituitary adenomas with normal anterior pituitary glands. *Am J Surg Pathol* 108:546–552
153. Lohuis PJ, Lipovsky MM, Hoepelman AI, Hordijk GJ, Huizing EH (1997) *Leishmania braziliensis* presenting as a granulomatous lesion of the nasal septum mucosa. *J Laryngol Otol* 111:973–975
154. Loree TR, Mullins AP, Spellman J, North JH Jr, Hicks WL Jr (1999) Head and Neck mucosal melanoma: a 32-year review. *Ear Nose Throat J* 78:372–375
155. Luce D, Gerin M, Leclerc A, Morcet JF, Brugere J, Goldberg M (1993) Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *Int J Cancer* 53:224–231
156. Luna MA (1995) Critical commentary to „Sino nasal teratocarcinoma“. *Path Res Pract* 191:172
157. Lund V (1982) Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 96:347–355
158. Lund VJ, Milroy CM (1991) Fronto-ethmoidal muco-coeles: a histopathological analysis. *J Laryngol Otol* 105:921–923
159. Macbeth R (1965) Malignant disease of the paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 79:592–612
160. Mackay B, Luna MA, Butler J J (1976) Adult neuroblastoma. Electronmicroscopic observations in nine cases. *Cancer* 37:1334–1351
161. Majumdar B, Kent S (1983) Malignant neoplasms of the nose and paranasal sinuses. A survey of cases treated in a regional centre. *Clin Otolaryngol* 8:97–102
162. Makannavar JH, Chavan SS (2001) Rhinosporidiosis. A clinicopathological study of 34 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 44:17–21
163. Manivel C, Wick MR, Dehner LP (1986) Transitional (cylindric) cell carcinoma with endodermal sinus tumor-like features of the nasopharynx and paranasal sinuses. Clinicopathologic and immunohistochemical study of two cases. *Arch Pathol Lab Med* 110:198–202
164. Mannan AA, Singh MK, Bahadur S, Hatimota P, Sharma MC (2003) Solitary malignant schwannoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: report of two rare cases. *Ear Nose Throat J* 82:634–646
165. Marks SC, Upadhyay S, Crane L (1996) Cytomegalovirus sinusitis. A new manifestation of AIDS. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122:789–791
166. McDonald TJ, DeRemee RA, Kern EB, Harrison EG Jr (1974) Nasal manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 84:2101–2112
167. McKinney CD, Mills SE, Franquemont DW (1995) Sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. Immunohistochemical profile and comparison with colonic adenocarcinoma. *Mod Pathol* 8:421–426
168. Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Mendenhall NP (1999) Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Head Neck* 21:385–393
169. Mentzel T, Bainbridge TC, Katzenkamp D (1997) Solitary fibrous tumour: clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of 12 cases arising in soft tissues, nasal cavity and nasopharynx, urinary bladder and prostate. *Virchows Arch* 430:445–453

170. Mesara BW, Batsakis JG (1966) Glandular tumors of the upper respiratory tract. A clinicopathologic assessment. *Arch Surg* 92:872–878
171. Meyer RD, Gaultier CR, Yamashita JT, Babapour R, Pitchon HE, Wolfe PR (1994) Fungal sinusitis in patients with AIDS: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 73:69–78
172. Michaels L, Hellquist HB (2001) Ear, nose and throat histopathology. Springer-Verlag, Berlin
173. Michaels L, Lloyd G, Phelps P (2000) Origin and spread of allergic fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *Clin Otolaryngol* 25:518–525
174. Michaels L, Young M (1995) Histogenesis of papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Arch Pathol Lab Med* 119:821–826
175. Mills SE, Fechner RE, Cantrell RW (1982) Aggressive sinonasal lesion resembling normal intestinal mucosa. *Am J Surg Pathol* 6:803–809
176. Mills SE, Frierson HF (1985) Olfactory neuroblastoma. A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 9:317–327
177. Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF (2000) Atlas of tumor pathology. Third Series. Fascicle 26. Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC
178. Min YG, Shin JS, Choi SH, Chi JG, Yoon CJ (1995) Primary ciliary dyskinesia: ultrastructural defects and clinical features. *Rhinology* 33:189–193
179. Moore EJ, Kern EB (2001) Atrophic rhinitis: a review of 242 cases. *Am J Rhinol* 15:355–361
180. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM (1993) Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 32:706–715
181. Mufarrrij AA, Busaba NY, Zaytoun GM, Gallo GR, Feiner HD (1990) Primary localized amyloidosis of the nose and paranasal sinuses. A case report with immunohistochemical observations and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 14:379–383
182. Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB Jr (1984) Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium. *Arch Otolaryngol* 110:641–646
183. Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB Jr (1985) Olfactory marker protein in the human olfactory pathway. *Arch Otolaryngol* 111:294–297
184. Nakayama M, Wenig BM, Heffner DK (1995) Atypical stromal cells in inflammatory nasal polyps: immunohistochemical and ultrastructural analysis in defining histogenesis. *Laryngoscope* 105:127–134
185. Natvig K, Larsen TE (1978) Mucocele of the paranasal sinuses. A retrospective clinical and histological study. *J Laryngol Otol* 92:1075–1082
186. Navarrete ML, Quesada P, Pellicer M, Ruiz C (1991) Extramedullary nasal plasmacytoma. *J Laryngol Otol* 105:41–43
187. Ng HK, Poon WS, Poon CY, South JR (1988) Intracranial olfactory neuroblastoma mimicking carcinoma: report of two cases. *Histopathology* 12:393–403
188. Nguyen QA, Gibbs PM, Rice DH (1995) Malignant nasal paraganglioma: a case report and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113:157–161
189. O'Connor GT Jr, Drake CR, Johns ME, Cail WS, Winn HR, Niskanen E (1985) Treatment of advanced esthesioneuroblastoma with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. A case report. *Cancer* 55:347–349
190. Oppenheimer EH, Rosenstein BJ (1979) Differential pathology of nasal polyps in cystic fibrosis and atopy. *Lab Invest* 40:455–449
191. Ordoñez NG, Batsakis JG (1986) Acinic cell carcinoma of the nasal cavity: electron-optic and immunohistochemical observations. *J Laryngol Otol* 100:345–349
192. Ordoñez NG, Mackay B (1993) Neuroendocrine tumors of the nasal cavity. *Pathol Annu* 28:77–111
193. Orvidas LJ, Lewis JE, Olsen KD, Weiner JS (1999) Intranasal verrucous carcinoma; relationship to inverting papilloma and human papillomavirus. *Laryngoscope* 109:371–375
194. Osborn DA (1956) Transitional cell growths of the upper respiratory tract. *J Laryngol Otol* 70:574–587
195. Osborn DA (1970) Nature and behavior of transitional tumors in the upper respiratory tract. *Cancer* 25:50–60
196. Pai SA, Naresh KN, Masih K, Ramarao C, Borges AM (1998) Teratocarcinosarcoma of the paranasal sinuses: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Human Pathol* 29:718–722
197. Patterson K, Kapur S, Chandra RS (1986) „Nasal gliomas“ and related brain heterotopias: a pathologist's perspective. *Pediatric Pathol* 5:353–362
198. Patuano E, Carrat X, Drouet Y, Barnabe D, Vincey P, Berthelot B (1993) Mucocutaneous leishmaniasis in otorhinolaryngology. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 110:415–419
199. Paugh DR, Sullivan MJ (1990) Myospherulosis of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 103:117–119
200. Perez-Ordoñez B, Caruana SM, Huvos AG, Shah JP (1998) Small cell neuroendocrine carcinoma of the of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Human Pathol* 29:826–832
201. Perzin KH, Cantor JO, Johannessen JV (1981) Acinic cell carcinoma arising in the nasal cavity: report of a case with ultrastructural observations. *Cancer* 47:1818–1822
202. Perzin KH, Fu YS (1980) Non-epithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx: a clinico-pathologic study XI. Fibrous histiocytomas. *Cancer* 45:2616–2626
203. Perzin KH, Panyu H, Wechter S (1982) Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. A clinicopathologic study. XII: Schwann cell tumors (neurilemoma neurofibroma, malignant schwannoma). *Cancer* 50:2193–2202

204. Perzin KH, Pushparaj N (1984) Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. A clinicopathologic study. XIII: Meningiomas. *Cancer* 54:1860–1869
205. Phillips PP, Gustafson RO, Facer GW (1990) The clinical behavior of inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses; report of 112 cases and review of the literature. *Laryngoscope* 100:468–469
206. Piscioli F, Aldovini D, Bondi A, Eusebi V (1984) Squamous cell carcinoma with sarcoma-like stroma of the nose and paranasal sinuses: report of two cases. *Histopathology* 8:633–639
207. Pitman KT, Prokopakis EP, Aydogan B, Segas J, Carrau RL, Snyderman CH, Janecka IP, Hanna E, D'Amico F, Johnson JT (1999) The role of skull base surgery for the treatment of adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract. *Head Neck* 21:402–407
208. Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K, Huvos AG, Busam KL (2001) Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa. *Am J Surg Pathol* 25:782–787
209. Raychowdhuri RN (1965) Oat cell carcinoma and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 79:253–255
210. Regauer S, Anderhuber W, Richtig E, Schachenreiter J, Ott A, Beham A (1998) Primary mucosal melanomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathologic analysis of 14 cases. *APMIS* 106:403–404
211. Rejowski JE, Campanella RS, Block LJ (1982) Small cell carcinoma of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 90:516–517
212. Ridolfi RL, Liberman PH, Erlandson RA, Moore OS (1977) Schneiderian papillomas; a clinicopathologic study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1:43–53
213. Ringertz N (1938) Pathology of malignant tumours arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. *Acta Otolaryngol* 27:1–405
214. Robbins KT, Fuller LM, Vlasak M et al. (1985) Primary lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 56:814–819
215. Roberts PF, McCann BG (1985) Eosinophilic angiocentric fibrosis of the upper respiratory tract: a mucosal variant of granuloma faciale? A report of three cases. *Histopathology* 9:1217–1225
216. Robin PE, Powell DJ (1980) Regional node involvement and distant metastases in carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 94:301–309
217. Robin PE, Powell DJ, Stassbie JM (1979) Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: incidence and presentation of different histological types. *Clin Otolaryngol* 4:431–456
218. Rosai J (1978) The nature of myospherulosis of the upper respiratory tract. *Am J Clin Pathol* 69:475–481
219. Rousch GC (1979) Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses: current concepts. *Head Neck Surg* 2:3–11
220. Sadler TW (1985) *Langman's medical embryology* 5<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins, Baltimore.
221. Sanchez-Casis G, Devine KD, Weiland LH (1971) Nasal adenocarcinomas that closely simulate colonic carcinomas. *Cancer* 28:714–729
222. Sarkar FH, Visscher DW, Kintanar EB, Zarbo RJ, Crissman JD (1992) Sinonasal schneiderian papillomas: human papillomavirus typing by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 5:329–332
223. Schmid KO, Aubock L, Albegger K (1979) Endocrine-amphicrine enteric carcinoma of the nasal mucosa. *Virchows Arch (A)* 383:329–343
224. Schwartz S, Thiel E (1997) Clinical presentation of invasive aspergillosis. *Mycoses* 40 (Suppl 2):21–24
225. Seifert G (1991) WHO Histological Typing of Salivary Gland Tumours. Springer-Verlag, Berlin.
226. Seyer BA, Grist W, Muller S (2002) Aggressive destructive midfacial lesion from cocaine abuse. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94:465–470
227. Shanmugaratnam K (1991) WHO Histological Typing of Tumours of the Upper Respiratory Tract and Ear. Springer-Verlag, Berlin.
228. Shanmugaratnam K, Kunaratnam N, Chia KB, Chiang GS, Sinniah R (1983) Teratoid carcinosarcoma of the paranasal sinuses. *Pathology* 15:413–419
229. Shimada K, Kobayashi S, Yamadori I, Ohmori M (1988) Myospherulosis in Japan. A report of two cases and an immunohistochemical investigation. *Am J Surg Pathol* 12:427–432
230. Silva EG, Butler JJ, Mackay B, Goepfert H (1982) Neuroblastomas and neuroendocrine carcinomas of the nasal cavity. A proposed new classification. *Cancer* 50:2388–2405
231. Sindwani R, Cohen JT, Pilch BZ, Metson RB (2003) Myospherulosis following sinus surgery: pathological curiosity or important clinical entity? *Laryngoscope* 113:1123–1127
232. Singhal SK, Dass A, Mohan H, Venkataramana Y (2002) Primary nasal tuberculosis. *J Otolaryngol* 31:60–62
233. Siniluoto TM, Luotonen JP, Tikkakoski TA, Leinonen AS, Jokinen KE (1993) Value of pre-operative embolization in surgery for nasopharyngeal angiofibroma. *J Laryngol Otol* 107:514–521
234. Siu LL, Chan V, Chan JK, Wong KF, Liang R, Kwong YL (2000) Consistent patterns of allelic loss in natural killer cell lymphoma. *Am J Pathol* 157:1803–1809
235. Skalova A, Cardesa A, Leivo I, Pfaltz M, Ryska A, Simpson R, Michal M (2003) Sinonasal tubulopapillary low grade adenocarcinoma. Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural features of a poorly recognized entity. *Virchows Arch* 443:152–158
236. Smith CJ, Echevarria R, McLelland CA (1974) Pseudo-sarcomatous changes in antrochoanal polyps. *Arch Otolaryngol* 99:228–230
237. Smith O, Gullane PJ (1987) Inverting papilloma of the nose: analysis of 48 patients. *J Otolaryngol* 16:154–156
238. Sobin LH, Wittekind Ch (2002) UICC TNM classification of malignant tumours, sixth ed. Wiley-Liss, New York

239. Sorensen PH, Liu XF, Delattre O et al. (1993) Reverse transcriptase PCR amplification of EWS/FLI-1 fusion transcripts as a diagnostic test for peripheral primitive neuroectodermal tumors of childhood. *Diagn Mol Pathol* 2:147–157
240. Spiro RH, Koss LG, Hajdu SI, Strong EW (1973) Tumors of minor salivary gland origin: a clinicopathologic study of 492 cases. *Cancer* 31:117–129
241. Stammberger H (1983) Neue Aspekte zur Genese des Invertierten Papilloms. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 62:249–255
242. Stewart FM, Lazarus HM, Levine PA, Stewart KA, Tabbara IA, Spaulding CA (1989) High-dose chemotherapy and autologous marrow transplantation for esthesioneuroblastoma and sinonasal undifferentiated carcinoma. *Am J Clin Oncol* 12:217–221
243. Stierna P, Carlsoo B (1990) Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 110:450–458
244. Sunderman FW Jr, Morgan LG, Andersen A, Ashley D, Forouhar FA (1989) Histopathology of sinonasal and lung cancers in nickel refinery workers. *Ann Clin Lab Sci* 19:44–50
245. Takeshita H, Miwa T, Furukawa M (2002) Osteocartilaginous differentiation of mucosal melanoma in the sinonasal cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111:1112–1115
246. Taxy JB (1997) Squamous carcinoma of the nasal vestibule. An analysis of five cases and literature review. *Am J Clin Pathol* 107:698–703
247. Taxy JB, Bharani NK, Mills SE, Frierson HF Jr, Gould VE (1986) The spectrum of olfactory neural tumors. A light-microscopic, immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol* 10:687–705
248. Taxy JB, Hidvegi DF (1977) Olfactory neuroblastoma: an ultrastructural study. *Cancer* 39:131–138
249. Thompson LD, Heffner DK (2001) Sinonasal tract eosinophilic angiocentric fibrosis. A report of three cases. *Am J Clin Pathol* 115:243–248
250. Thompson LD, Miettinen M, Wenig BM (2003) Sinonasal-type hemangiopericytoma: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 104 cases showing perivascular myoid differentiation. *Am J Surg Pathol* 27:737–749
251. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M (2003) Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol* 27:594–611
252. Topilko A, Zakrzewski A, Pichard E, Viron A (1984) Ultrastructural cytochemistry of intranuclear dense granules in nasopharyngeal angiofibroma. *Ultrastruct Pathol* 6:221–228
253. Torjussen W, Haug FM, Andersen I (1978) Concentration and distribution of heavy metals in nasal mucosa of nickel-exposed workers and of controls, studied with atomic absorption spectrophotometric analysis and with Timm's sulphide silver method. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 86:449–463
254. Torjussen W, Solberg LA, Hogetvit AC (1979) Histopathologic changes of the nasal mucosa in nickel workers. A pilot study. *Cancer* 44:963–974
255. Torske KR, Benson GS, Warnock G (2001) Dermoid cyst of the maxillary sinus. *Ann Diagn Pathol* 5:172–176
256. Tran I, Sidrys J, Horton D et al. (1989) Malignant salivary gland tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. The UCLA experience. *Am J Clin Oncol* 12:387–392
257. Trapp TK, Fu YS, Calcaterra TC (1987) Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Head Neck Surg* 113:1086–1089
258. Trojanowski JQ, Lee V, Pillsbury N, Lee S (1982) Neuronal origin of human esthesioneuroblastoma demonstrated with anti-neurofilament monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 307:159–161
259. Tsikoudas A, Martin-Hirsch DP, Woodhead CJ (2001) Primary sinonasal amyloidosis. *J Laryngol Otol*: 115:55–56
260. Tufano RP, Mokadam NA, Montone KT, Weinstein GS, Chalian AA, Wolf PE, Weber RS (1999) Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: hospital of the University of Pennsylvania experience 1990–1997. *Am J Rhinol* 13:117–123
261. Turc-Carel C, Aurias A, Mugneret F, Lizard S, Sidaner I, Volk C, Thiery JP, Olschwang S, Philip I, Berger MP (1988) Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases of remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet* 32:229–238
262. Walike JW 1973 Anatomy of the nasal cavities. *Otolaryngol Clin North Am* 6:609–621
263. Ward BE, Fechner RE, Mills SE (1990) Carcinoma arising in oncocytic Schneiderian papilloma. *Am J Surg Pathol* 14:364–369
264. Weidner N, Tjoe J (1994) Immunohistochemical profile of monoclonal antibody O13: antibody that recognizes glycoprotein p30/32MIC2 and is useful in diagnosing Ewing's sarcoma and peripheral neuroepithelioma. *Am J Surg Pathol* 18:486–494
265. Weiss MD, deFies HO, Taxy JB, Braine H (1983) Primary small cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol* 109:341–343
266. Weissler MC, Montgomery WW, Montgomery SK, Turner PA, Joseph MP (1986) Inverted papilloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 95:215–221
267. Wenig BM, Heffner DK (1995) Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the sinonasal tract and nasopharynx: a clinicopathologic study of 31 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:639–645
268. Wenig BM, Hyams VJ, Heffner DK (1988) Nasopharyngeal papillary adenocarcinoma. A clinicopathologic study of a low-grade carcinoma. *Am J Surg Pathol* 12:946–953
269. Wick MR, Stanley SJ, Swanson PE (1988) Immunohistochemical diagnosis of sinonasal melanoma, carcinoma, and neuroblastoma with monoclonal antibodies HMB-45 and antisynaptophysin. *Arch Pathol Lab Med* 112:616–620

270. Wieneke JA, Thompson LD, Wenig BM (1999) Basaloid squamous cell carcinoma of the sinonasal tract. *Cancer* 85:841–854
271. Wilhelmsson B, Hellquist H, Olofsson J, Klintonberg C (1985) Nasal cuboidal metaplasia with dysplasia. Precursor to adenocarcinoma in wood-dust exposed workers? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 99:641–648
272. Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Hendley JO (1998) Viral-induced rhinitis. *Am J Rhinol* 12:17–20
- 272a. Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, Klimpfinger M, Sobin LH (2004) UICC TNM atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours. 5<sup>th</sup> edn. Springer, Berlin
273. Wolff M (1974) Granulomas in nasal mucous membranes following local steroid injections. *Am J Clin Pathol* 62:775–782
274. Woodson GE, Robbins KT, Michaels L (1985) Inverted papilloma. Considerations in treatment. *Arch Otolaryngol* 111:806–811
275. Yang YJ, Abraham JL (1997) Undifferentiated carcinoma arising in oncocytic Schneiderian (cylindrical cell) papilloma. *J Oral Maxillofac Surg* 55:289–294
276. Zak FG, Lawson W (1974) The presence of melanocytes in the nasal cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 83:515–519
277. Zarbo RJ, Crissman JD, Venkat H, Weiss MA (1986) Spindle-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract mucosa. *Am J Surg Pathol* 10:741–753
278. Zarbo RJ, Ricci A, Kowalczyk PD, Kartun RW, Knibbs DR (1985) Intranasal dermal analogue tumor (membranous basal cell adenoma). *Arch Otolaryngol* 111:333–337
279. Zerris VA, Annino D, Heilman CB (2002) Nasofrontal dermoid sinus cyst: report of two cases. *Neurosurgery* 51:811–814
280. Zukerberg LR, Rosenberg AE, Randolph G, Pilch BZ, Goodman ML (1991) Solitary fibrous tumor of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 15:126–130
281. Zur KB, Brandwein M, Wang B, Som P, Gordon R, Urken ML (2002) Primary description of a new entity; Renal cell-like carcinoma of the nasal cavity. Van Meegeren in the house of Vermeer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:441–447
282. Zurlo JJ, Feuerstein IM, Lebovics R, Lane HC (1992) Sinusitis in HIV-1 infection. *Am J Med* 93:157–162