Kræft i næse og bihuler –

Udredning, behandling og rehabilitering af patienter med maligne tumorer i cavum nasi, de paranasale bihuler og vestibulum nasi

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
6. oktober 2020 (DAHANCA)
Administrativ godkendelse
14. oktober 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 6. oktober 2023

INDEKSERING
DAHANCA, sinonasal cancer

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Billeddiagnostik 3
Udredning 3
Valg af behandling 4
Kirurgi 5
Strålebehandling 5
Konkomitant systemisk behandling og induktionskemoterapi 6
Behandling af halsen 6
Behandling af vestibulum nasi cancer 7
Behandling af recidiv og metastaser 7
2. Introduktion 9
3. Grundlag 10
Billeddiagnostik 10
Udredning 13
Valg af behandling 18
Kirurgi 21
Strålebehandling 24
Konkomitant systemisk behandling og induktionskemoterapi 26
Behandling af halsen 29
Behandling af vestibulum nasi cancer 31
Behandling af recidiv og metastaser 34
4. Referencer 36
5. Metode 44
6. Monitoreringsplan 46
7. Bilag 47

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Billeddiagnostik

1. **Der skal foretages billeddiagnostisk udredning med CT-scanning af ansigtsskelet og/eller MR-scanning af hoved-hals for at kunne bestemme anatomi og tumorudbredning, herunder indvækst i omgivende strukturer samt dybtliggende, ikke palpable lymfeknuder (C-D)**

2. **Da CT- og MR-scanning er komplementære, det kan overvejes at udføre begge undersøgelser for at få tilstrækkelig information om indvækst samt destruktion af finere knoglestrukturer (C-D)**

3. **Ved recidivmistanke bør MR- og PET-scanning overvejes frem for CT-scanning til differentiering mellem fibrose og tumor (D)**

4. **CT- og MR-scanning bør udføres efter faste protokoller for at opnå pålidelige og sammenlignelige resultater (D)**

5. **CT- og MR- scanning bør udføres med protokol der assisterer Navigations kirurgi (B)**

6. **18F-FDG PET/CT kan anvendes som supplement i udredningen af patienter med sinonasal cancer i de tilfælde, hvor der er usikkerhed ved tolkningen af MR og/eller CT og formentlig med størst udbytte ved avancerede cancere (stadie T3-T4) (B-C)**

7. **Ved tumorer nær grænsefladen til fossa cranii anterior eller -media inklusiv sinus sphenoidalis eller latero-posteriort mod fossa pterygopalatina, og hvor det er svært at afgøre hvorvidt, der er tale om en eventuel intrakranielt deriveret tumor, bør der forud for kirurgisk adressering foretages CT-C angio samt eventuelt MR af cerebrum (D)**

8. **Hvis CT- udføres som led i PET-CT scanning, skal man sikre at Næse bihule CT-scanning udføres med en næsebihule protokol, frem for standard CT (D)**

Udredning

9. **Patienter med sinonasal cancer bør udredes og behandles i et multidisciplinært team med en formaliseret konference med deltagelse af de involverede specialer (D)**

10. **Udredning af patienter med sinonasal cancer bør omfatte en grundig arbejdsanamnese (D)**

11. **Der skal udføres billeddiagnostisk udredning med CT- scanning (bihuleprotokol mhp. navigation), MR- og PET/CT-scanning iht ovenstående gennemgang (D).**

12. **Malignitetssuspekte læsioner inkl. suspekte næsepolypper bør biopteres, og der bør foretages CT- og MR-scanning inden definitiv kirurgi (D)**

13. **De histologiske præparater bør vurderes af centerpatologer inden endelig behandling (D)**

Valg af behandling

14. **Operation anbefales som primær behandling af sinonasal cancer (C)**

15. **Primær kurativ strålebehandling bør fortrinsvist anvendes i situationer hvor primær kirurgi ikke er teknisk mulig eller forbundet med uacceptable sequelae (C)**

16. **Ved primær strålebehandling skal der foretages responsevaluering 6-10 uger efter afsluttet behandling mhp. evt. operation for resttumor (C-D)**

17. **pT1 tumorer, som med stor sikkerhed er radikalt fjernet, kan håndteres med kirurgi alene. Dette kan f.eks. være tilfældet for små tumorer udgående fra conchae, etmoidalcellerne eller kæbehulernes medialvæg (C)**

18. **Postoperativ strålebehandling bør tilbydes ved uradikal kirurgi (R1, R2) eller hvor det er vanskeligt med sikkerhed at fastslå om indgrebet er radikalt (C)**

19. **Postoperativ strålebehandling tilbydes efter radikal kirurgi (R0) ved pT3-pT4 tumorer, og kan overvejes ved pT2 tumorer (C)**

20. **Ved pN1 sygdom uden perinodal vækst hos patienter, som har fået foretaget halsdissektion i relevant omfang, bør der ikke tilbydes postoperativ strålebehandling af halsen (D)**

21. **Postoperativ strålebehandling bør tilbydes ved pN2-pN3 sygdom, herunder også hvis der er foretaget halsdissektion. I givet fald medinkluderes T-site uanset radikaliteten (D)**

22. **Postoperativ strålebehandling bør tilbydes ved højrisiko histologier som mukøst malignt melanom, sinonasal undifferentiated carcinoma og adenoidcystisk karcinom (D)**

Kirurgi

23. **Den kirurgisk behandling skal tilstræbe radikal resektion, at foretage en bloc resektion er i denne sammenhæng ikke afgørende (B)**

24. **Endoskopisk kirurgi med navigation (CAS) bør anvendes, eventuelt suppleret med ekstern adgang hvis tilfredstillende resultat ikke kan opnås med endoskopisk adgang (C)**

25. **Komplet resektion skal foretages under hensyntagen til vitale strukturer. Marginer bør vurderes med frysemikroskopi (D)**

26. **Postoperativ antibiotisk behandling skal gives, hvis indgrebet involverer intrakranielle strukturer, ved risiko for liquorsivning, eller hvis dura visualiseres (C)**

27. **Kirurgi ved vestibulum nasi cancer omfatter total radikal resektion af tumor med eller uden primær rekonstruktion (D)**

Strålebehandling

28. **Ved strålebehandling bør intensitetsmoduleret strålebehandling (IMRT) anvendes (B)**

29. **Partikelterapi kan overvejes i udvalgte tilfælde, hvor sufficient behandling vil medføre stor sandsynlighed for uacceptable bivirkninger, og hvor sammenlignende dosisplaner viser forventet reduktion af toxiciteten ved partikelterapi (B)**

30. **Daglig billedvejledning bør foretages med henblik på at minimere opsætningsusikkerhed (D)**

31. **Ved primær strålebehandling anbefales 66 - 68 Gy på 33 -34 fraktioner (D)**

32. **Ved planocellulær histologi anbefales accelereret behandling med 6 fraktioner om ugen (B)**

33. **Ved øvrige histologier anbefales 5 fraktioner om ugen (B)**

34. **Ved stor tumorbyrde kan accelereret hyperfraktioneret regime (76 Gy på 56 fraktioner med fraktioner 10 om ugen) overvejes, uanset histologi (B)**

35. **Ved postoperativ strålebehandling efter uradikal kirurgi anbefales 66 Gy på 33 fraktioner med 5 fraktioner om ugen (D)**

36. **Ved postoperativ strålebehandling efter radikal kirurgi anbefales 60 Gy på 30 fraktioner med 5 fraktioner om ugen (D)**

Konkomitant systemisk behandling og induktionskemoterapi

37. **Konkomitant kemoterapi tilbydes ikke som generelt princip (B)**

38. **Ved planocellulær histologi og betydelig tumorbyrde bør konkomitant ugentlig cisplatin overvejes (D)**

39. **Ved postoperativ strålebehandling efter uradikal kirurgi for planocellulære karcinomer kan konkomitant ugentlig cisplatin overvejes ud fra en afvejning af fordele og ulemper ved behandlingen (B)**

40. **Hypoksisk modifikation med Nimorazol kan anvendes ved planocellulær histologi og tilstedeværelse af makroskopisk tumor (D)**

41. **Ved småcellet histologi kan kemoterapi omfatte platiner og etoposid benyttes (som ved lokaliseret småcellet lungecancer) (D)**

42. **Induktionskemoterapi skal generelt ikke tilbydes (B)**

43. **Induktionskemoterapi kan overvejes hvis tumorbyrden er så stor at primær kirurgi eller strålebehandling med acceptabel toksicitet ikke er mulig (D)**

44. **Induktionskemoterapi kan tilbydes til patienter med sinonasal undifferented carcinoma og sinonasal neuroendocrine carcinoma) (B)**

Behandling af halsen

45. **Da risikoen for subklinisk spredning til lymfeknuder er begrænset ved sinonasal cancer, skal elektiv behandling af halsens lymfeknuder ikke tilbydes som generelt princip (C)**

46. **Ved alle patienter med initial N-positiv sygdom behandles som minimum level 1b og II samt det nærmeste mere distale level på den involverede side (B)**

47. **Ved pN1 sygdom uden perinodal vækst hos patienter, som har fået foretaget halsdissektion, kan postoperativ strålebehandling af halsen udelades (D)**

48. **Ved N2-3 sygdom skal der, uanset T-stadie, foretages halsdissektion suppleret med post- operativ strålebehandling af både T- og N site (D)**

49. **Ved N0 skal der foretages elektiv behandling af level Ib-II i tilfælde af primær tumor med involvering af cavum oris, pharynx eller hud (D)**

50. **Ved udbredt sygdom i øvrigt (T3 - T4) kan elektiv behandling af halsens lymfeknuder overvejes. Dette gælder især for planocellulære karcinomer udgående fra sinus maxillaris (B-C)**

51. **Der skal som hovedregel foretages behandling af ipsilateral hals, men hvis primær tumor krydser midtlinjen skal der halsdissekeres bilateralt (D)**

Behandling af vestibulum nasi cancer

52. **Små tumorer i vestibulum nasi (T1/Wang) kan primært behandles med kirurgi, eller stråleterapi, under hensyntagen til et godt kosmetisk resultat og funktionalitet (B-C)**

53. **T2-T4 tumorer i vestibulum nasi skal behandles med strålebehandling alene eller mere aggressivt med både kirurgi og efterfølgende strålebehandling (D)**

54. **Ved strålebehandling vestibulum nasi cancer skal DAHANCAs generelle stråleretningslinjer følges (D)**

55. **Helt små tumorer i vestibulum nasi kan behandles med accelereret hypofraktioneret regime (54 Gy på 18 fraktioner) (B)**

56. **Elektiv lymfeknudebestråling anbefales ikke rutinemæssigt (B-C)**

57. **Afhængig af tumorudbredning kan konkomitant cisplatin eller Nimorazol overvejes (D)**

Behandling af recidiv og metastaser

58. **Ved recidiv, specielt i et tidligere bestrålet område, skal kirurgi altid overvejes primært (C)**

59. **Ved lokalt recidiv kan strålebehandling gives mod recidivområdet under hensyntagen til evt. tidligere strålebehandling (D)**

60. Ved intraktabel loko-regionær eller metastaserende sygdom bør man behandle i henhold til DAHANCAs retningslinjer for behandling og pleje ved recidiv eller primært fremskreden hoved-halscancer, hvor forslag til behandlingsregimer til forskellige histologier forefindes (D)

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Karcinomer i næse og bihuler er sjældne og behandles som øvrig hoved-hals cancer på specialafdelinger ved de fem onkologiske centre i Danmark. Det foregår i et multidisciplinært samarbejde mellem øre-næse-hals kirurger, onkologer, plastikkirurger, øjenlæger, patologer, radiologer, tandlæger, neurokirurger og kliniske fysiologer. Formålet med retningslinjerne er, at give evidensbaserede anbefalinger til brug i de lokale tværfaglige teams, som er involveret i håndtering af denne patientgruppe. De ovenfor nævnte faggrupper samarbejder til daglig i det videnskabelige selskab Dansk Selskab for Hoved- og Halsonkologi (DSHHO) og den multidisciplinære gruppe Den Danske Hoved-Hals Cancer Gruppe (DAHANCA). DAHANCA oprettede i 2007 en central klinisk database til registrering af patienter med sinonasal cancer. Databasen bygger på registreringsark som kan ses på www.dahanca.dk.

Patientgruppe

Disse retningslinjer omhandler behandling af maligne tumorer udgående fra næsehulen (cavum nasi), de paranasale bihuler og vestibulum nasi. Der er høj grad af histologisk heterogenicitet. Behandling af lymfom, sarkom og malignt melanom er ikke omfattet af dette program, især fordi den primære behandling involverer en række andre behandlingsprincipper (kemoterapi, biologisk målrettet terapi og immunterapi), hvis detaljeringsgrad og databaseregistreringer på nuværende tidspunkt ligger uden for det aktuelle multidisciplinære hoved-hals samarbejde. Alle øvrige histologier er omfattet af retningslinjerne.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Udredning af patienter med sinonasal cancer er en specialistopgave. Det er i forbindelse med udredning, diagnostik og behandling af næse-bihule relaterede kræftformer uanset patologi og udbredning centralt, at alle endelige behandlingsbeslutninger foretages på et af de tre cancercentre i et multidisciplinært team (MDT) set-up inkluderende flere forskellige specialer.

Disse inkluderer i udgangspunktet radiologisk, nuklearmedicinsk, patologisk, onkologisk og øre-næse-hals kirurgisk specialist deltagelse. Herudover kan f.eks. neurokirurger, øjenlæger, patologer, plastikkirurger, kæbekirurger, hospitalstandlæger og andre specialer inddrages efter behov.

Hvad angår tumorvækst nær grænsefladen til fossa cranii anterior eller media inklusiv sinus sphenoidalis eller lateroposteriort mod fossa pterygopalatina anbefales der neurokirurgisk, eventuelt også opthalmologisk, plastikkirurgisk og endokrinologisk tilstedeværelse i regi af skull base MDT-konference. Årsa-

gen er, at kravene til præoperativ billeddiagnostik og eventuelt biokemi ændres, samt at risikoen for alvorlige behandlingsrelaterede sequelae stiger. Det øger kravene til det operative teams samlede viden og erfaring inden for anatomi, operativ teknik, håndtering af CSF lækage og avanceret hæmostase.

3. Grundlag

Billeddiagnostik

1. **Der skal foretages billeddiagnostisk udredning med CT-scanning af ansigtsskelet og/eller MR-scanning af hoved-hals for at kunne bestemme anatomi og tumorudbredning, herunder indvækst i omgivende strukturer samt dybtliggende, ikke palpable lymfeknuder (C-D)**

2. **Da CT- og MR-scanning er komplementære, det kan overvejes at udføre begge undersøgelser for at få tilstrækkelig information om indvækst samt destruktion af finere knoglestrukturer (C-D)**

3. **Ved recidivmistanke bør MR- og PET-scanning overvejes frem for CT-scanning til differentiering mellem fibrose og tumor (D)**

4. **CT- og MR-scanning bør udføres efter faste protokoller for at opnå pålidelige og sammenlignelige resultater (D)**

5. **CT- og MR- scanning bør udføres med protokol der assisterer Navigations kirurgi (B)**

6. **18F-FDG PET/CT kan anvendes som supplement i udredningen af patienter med sinonasal cancer i de tilfælde, hvor der er usikkerhed ved tolkningen af MR og/eller CT og formentlig med størst udbytte ved avancerede cancere (stadie T3-T4) (B-C)**

7. **Ved tumorer nær grænsefladen til fossa cranii anterior eller -media inklusiv sinus sphenoidalis eller latero-posteriort mod fossa pterygopalatina, og hvor det er svært at afgøre hvorvidt, der er tale om en eventuel intrakranielt deriveret tumor, bør der forud for kirurgisk adressering foretages CT-C angio samt eventuelt MR af cerebrum (D)**

8. **Hvis CT- udføres som led i PET-CT scanning, skal man sikre at Næse bihule CT-scanning udføres med en næsebihule protokol, frem for standard CT (D)**

Litteratur

Anbefalingerne bygger på et retrospektivt (1)[B] og et prospektivt kohortestudie (2)[B]. Endvidere er anbefalingerne baseret på baggrund af 11 retrospektive opgørelser af billed- og patientdata (3-13) [C] Samtlige studier omfatter i alt 727 patienter (bilag 7).

Evidensgennemgang

De klassiske billeddiagnostiske muligheder i hoved-halsområdet er CT- og MR-scanning. I de senere år er tilkommet mulighed for funktionel billeddannelse med PET, som vil blive selvstændigt beskrevet senere i dette kapitel. Formålet med billeddiagnostik er at lokalisere primærtumor og evt. lymfeknudemetastaser. Korrekt udførte undersøgelser gør det muligt, at fastlægge omfanget af primærtumor og at lokalisere patologiske lymfeknuder i henhold til den aktuelle klassifikation. Desuden udgør CT- og MR-scanning den dokumentation, der er nødvendig for at følge sygdomsforløbet. Tidligt i forløbet vil en malign sygdom klinisk ofte fremtræde inflammatorisk, og der kan ligeledes være inflammatoriske forandringer ved billediagnostik (14). Differentiering mellem tumor og inflammation kan være vanskelig. Hertil er den bedste undersøgelse MR-scanning med kontrast (9, 15). CT- og MR-scanning kan påvise indvækst i omgivende strukturer samt dybtliggende, ikke palpable lymfeknuder (11, 16). CT og MR er komplementære og ofte bør begge udføres for at få tilstrækkelig information om indvækst samt destruktion af finere knoglestrukturer (17, 18). Ved recidivmistanke er MR bedre end CT til differentiering mellem fibrose og tumor (1, 19). CT- og MR-scanning bør udføres efter faste protokoller for at opnå pålidelige og sammenlignelige resultater, ikke mindst ved klassifikation af metastatiske halslymfeknuder. CT-scanninger kan bruges til peroperativ navigation og scanning bør udføres efter dertil indrettede protokoller (10).

CT-skanning

CT-scanning udført før og efter intravenøs kontrast kan med stor sikkerhed påvise primær tumor samt patologiske lymfeknuder. Desuden kan CT med større sikkerhed end MR påvise forkalkninger samt knogledestruktioner (4, 18). En korrekt udført CT-scanning giver ofte tilstrækkelig information. Det kan dog være vanskeligt at skelne mellem inflammatoriske forandringer og tumorvæv.

MR-skanning

MR-scanning er bedre end CT til påvisning af, indvækst i orbita, dura og basis cranii herunder intrakraniel spredning. Desuden kan snitplanerne lægges valgfrit. Det er af stor betydning, at MR-scanninger udføres efter standardiserede protokoller, således at undersøgelser udført på forskellige sygehuse, kan sammenlignes. Det samme gælder undersøgelser før og efter behandling. Rutinemæssig kontrolscanning 3-4 måneder efter behandling kan anbefales som sammenligningsgrundlag for follow-up undersøgelser. MR-data kan sammen med CT data bruges peroperativt som navigation.

PET-skanning

Der er et begrænset antal videnskabelige arbejder, der omhandler anvendelsen af PET- og PET/CT skanning ved sinonasal cancere, ofte med få patienter, og de fleste er retrospektive opgørelser. Evidensniveauet er på niveau III-IV.

Hvis PET/CT skanning anvendes præoperativt kan man samtidigt foretage en dedikeret CT- scanning af bihulesystemet med tynde snit til brug for Computer-aided surgery (CAS) ved funktionel endoskopisk sinus kirurgi (FESS), se Bilag 5.
Et studie fra 2013 af Ramakrishnan et al. (12) undersøgte værdien af 18F-FDG PET-skanning ved diagnostik og staging hos 51 patienter retrospektivt fra 2006 – 2012, alle med nydiagnosticeret sinonasal cancer. Forfatterne konkluderer, at PET- eller PET/CT-skanning kan overvejes hos patienter med højt T-stadie til stadieinddeling. Derimod synes PET/CT ikke at bidrage yderligere ved den initiale vurdering af primær tumor.
I et retrospektivt studie af biopsiverificerede sinonasal cancere fra 2012 af Lamarre et al. (8) fik 31 patienter udført i alt 77 18F-FDG PET/CT-skanninger samt konventionel udredning med CT- og/eller MR-skanning. Der var tale om patienter med følgende histologiske diagnoser: Olfactorius neuroblastom (n=9), planocellulært karcinom (n=6), sinonasal udifferentieret cancer (n=6), sinonasalt melanom (n=6) og spytkirtel karcinom (n=4). Den positive prædiktive værdi (PPV) og negative prædiktive værdi (NPV) af PET/CT ved vurdering af T-site var på hhv. 56 % og 93 %. Forfatterne konkluderer, at PET/CT-skanning kan benyttes som supplement til konventionel udredning, især grundet den høje NPV, og at man bør være varsom ved vurdering af recidiv i T-site pga. den ringe PPV.
I et amerikansk arbejde fra 2016 af Schwartz et al. (13) med 76 patienter undersøgte man, hvor længe der kan påvises øget 18F-FDG–optagelse i behandlingsområdet efter endt behandling. Der blev påvist øget 18F-FDG-optagelse foreneligt med inflammation i relation til basis cranii mindst 5 måneder efter endt behandling, hvilket langt overstiger de 10-12 uger, som sædvanligvis anbefales fra behandlingsafslutning til evaluerende PET/CT-skanning.

Der er enkelte mindre studier, som beskæftiger sig særskilt med 18F-FDG PET/CT-skanning ved esthesioneuroblastomer. Et retrospektiv studie fra Broski et al. (3) fra 2012 med 28 patienter har undersøgt værdien af 18F-FDG PET/CT-skanning ved diagnostik, staging og re-staging af esthesioneuroblastom sammenholdt med konventionel udredning med CT- og MR-skanning. Forfatterne konkluderer, at PET/CT er et anvendeligt supplement til konventionel billeddiagnostisk udredning. En japansk gruppe publicerede i 2014 en opgørelse af værdien af 18F-FDG PET/CT-skanning ved follow-up efter behandling af esthesioneuroblastom på en serie af 10 patienter, med i alt 42 PET/CT skanninger (5). Ifølge forfatterne kan PET/CT anvendes med fordel ved follow-up ved esthesioneuroblastom, men kan ikke stå alene i forhold til endoskopi og MR-skanning.

I et arbejde fra 2012 af Allegra et al. (2) undersøgte man om 18F-FDG PET/CT-skanning kunne anvendes til at vurdere patienter mistænkt for at have inverterede sinus papillomer. Her så man en sammenhæng mellem øget FDG optagelse og invert papillom samt planocellulært karcinom. Jeon et al. (7) fra 2008 undersøgte værdien af 18F-FDG PET/CT-skanning ved inverterede sinus papillomer; med og uden planocellulært karcinom. Alle papillomer havde øget 18F-FDG-optagelse, som, vurderet med SUV-max, var højere hos de patienter med planocellulært karcinom. Forskellen var dog beskeden, og studiet anbefaler ikke, at 18F-FDG PET/CT- skanning benyttes til at skelne mellem papillomer med og uden planocellulært karcinom.
Værdien af 18F-FDG PET/CT-skanning ved sinonasale maligne melanomer er undersøgt af en schweizisk gruppe, Haerle et al. i 2011 (6), hvor 10 patienter med diagnosticeret mucosalt malignt melanom

udgået fra næse-bihulerne blev PET/CT skannet. PET/CT oversåen enkelte cerebral metastase, som blev fundet på MR-skanning. Hos en patient vedblev T-sitet postterapeutisk at være FDG-optagende, men efterfølgende biopsi afkræftede recidiv. Tre suspekte læsioner på CT-skanning i hhv. knogle, lunge og mediastinal lymfeknude var uden patologisk FDG-optagelse, og viste sig ved follow-up at være falsk positive. Forfatterne konkluderer, at PET/CT kan benyttes til staging og restaging, dog ikke ved mistanke om metastaser i CNS.

I de amerikanske NCCN-guidelines for hovedhalscancer udgivet i 2014 (20) er angivet for cancer i sinus ethmoidalis, at 18F-FDG PET/CT-skanning kan overvejes ved workup hos patienter i stadie T3-T4. For mucosalt malignt melanom er angivet, at 18F-FDG PET/CT-skanning kan overvejes til udelukkelse af metastatisk sygdom.

Patientværdier og – præferencer

Billeddiagnostiske intervention vil kun i ringe grad afhænge af patientens præferencer. Er der problemer med klaustrofobi i forbindelse med MR scanning eller i forbindelse med udarbejdelse af fixationsmateriale, vil man forsøge at løse dette gennem samtale eller ved medicinsk intervention. Der kan desuden være visse medicinske tilstande, der vil påvirke mulighederne for optimal billeddiagnostik, eksempelvis pacemaker.

Rationale

Rationalet for aktuelle anbefalinger hviler på ovenstående evidensgennemgang.

Bemærkninger og overvejelser

Det er særligt vigtigt, at scanninger udføres efter de definerede protokoller, da de skal vurderes og følges op på andre centre med andet apparatur.

Udredning

9. Patienter med sinonasal cancer bør udredes og behandles i et multidisciplinært team med en formaliseret konference med deltagelse af de involverede specialer (D)

10. Udredning af patienter med sinonasal cancer bør omfatte en grundig arbejdsanamnese (D)

11. Der skal udføres billeddiagnostisk udredning med CT- scanning (bihuleprotokol mhp. navigation), MR- og PET/CT-scanning iht. ovenstående gennemgang (D)

12. Malignitetssuspekte læsioner inkl. suspekte næsepolypper bør biopteres, og der bør foretages CT- og MR-scanning inden definitiv kirurgi (D)

13. De histologiske præparater bør vurderes af centerpatologer inden endelig behandling (D)

Litteratur

Disse anbefalinger er primært genereret på baggrund af klinisk erfaring og praksis, og der kan således ikke findes evidens for disse anbefalinger i litteraturen. Llorente et als artikel fra 2014 (21) ligger til grund for dele af anbefalingen [D].

Evidensgennemgang

Udredning af patienter med sinonasal cancer er en specialistopgave. Det er i forbindelse med udredning, diagnostik og behandling af næse-bihule relaterede kræftformer uanset patologi og udbredning centralt, at alle endelige behandlingsbeslutninger foretages på et af de tre cancercentre i et multidisciplinært team (MDT) set-up inkluderende flere forskellige specialer.

Disse inkluderer i udgangspunktet radiologisk, nuklearmedicinsk, patologisk, onkologisk og øre-næse-hals kirurgisk specialist deltagelse. Herudover kan f.eks. neurokirurger, øjenlæger, patologer, plastikkirurger, kæbekirurger, hospitalstandlæger og andre specialer inddrages efter behov.

Hvad angår tumorvækst nær grænsefladen til fossa cranii anterior eller media inklusiv sinus sphenoidalis eller lateroposteriort mod fossa pterygopalatina anbefales der neurokirurgisk, eventuelt også opthalmologisk, plastikkirurgisk og endokrinologisk tilstedeværelse i regi af skull base MDT-konference. Årsagen er, at kravene til præoperativ billeddiagnostik og eventuelt biokemi ændres, samt at risikoen for alvorlige behandlingsrelaterede sequelae stiger. Det øger kravene til det operative teams samlede viden og erfaring inden for anatomi, opera- tiv teknik, håndtering af CSF lækage og avanceret hæmostase.

Klinisk undersøgelse

Symptomer på sinonasal tumor kan være næseblødning, nasal obstruktion, hævelse i ansigtet, hovedpine, ansigtssmerter, proptosis og hævelse på halsen.

Udover grundig arbejdsanamnese, almindelig øre-næse-hals undersøgelse og eventuelt otoneurologisk undersøgelse, bør næsekaviteten og til dels bihulerne undersøges endoskopisk. Der foretages biopsi i LA ved tumor i næsehulen. Ofte ligger tumor skjult og biopsi foretages i GA efter billeddiagnostik.
Der foretages inspektion og palpation af mundhulen mhp. udbuling af bløde gane, hårde gane, hævelse af kinder og øvre gingivolabial fure, eller løshed af tænderne. Ved otoskopi undersøges for serøs otit. Palpation og UL af halsen samt inspektion af pharynx og larynx foretages, for at udelukke sekundær tumor hos patienter med alkohol og tobaksforbrug.

Hvis den objektive undersøgelse eller supplerende CT- og/eller MR scanninger tyder på mulig involvering af orbita, nervus opticus, den anteriore eller laterale skull base, skal patienten også vurderes af øjenlæge, plastikkirurg og neurokirurg forud for endelig behandlingsbeslutning.

Narrow Band Imaging (NBI) er en, i denne henseende, ny undersøgelsesmetode, hvis fulde værdi ved næsebihulecancer endnu er uafklaret. NBI er nærmere beskrevet i Bilag 4.

Patologi

Histologiske typer og differentialdiagnose

Tumorer i sinonasalområdet udviser stor histologisk heterogenicitet. Ensartet klassifikation og malignitetsgradering af tumorerne er obligatorisk og sker i henhold til den seneste WHO klassifikation fra 2017 (22). Her er flere nye histologiske varianter beskrevet. De hyppigste histologiske typer er planocellulært karcinom, adenokarcinom, mukøse maligne melanomer, esthesioneuroblastom, adenoid cystiske carcinom og udifferentieret karcinomer. Desuden ses andre karcinomer af spytkirteltype, sinonasalt udifferentieret karcinom (SNUC) og neuroendokrine neoplasier. Esthesioneuroblastom og de mukøse maligne melanomer er medtaget i dette referenceprogram, idet sygdommene behandles i multidisciplinær hoved-hals cancer regi efter nogenlunde samme principper som karcinomer.

Den histologiske type og malignitetsgradering har både prognostisk og behandlingsmæssig betydning, omend de undersøgte serier er små (23).

Vestibulumcancer er overvejende planocellulære karcinomer udgået fra den mukoepidermale overgang i næsen. Foruden stadie (T og N) har differentiering og dybdeinvasion vist sig i multivariat analyse at være afgørende for sygdomsspecifik overlevelse.

Planocellulære karcinomer

Planocellulært karcinom er den hyppigste kræftform i næse og bihuler. De inddeles i keratiniserende og non-keratiniserende (også kaldet Schneiderian, transitional- eller cylindercellekarcinom) (22). Sidstnævnte er en distinkt tumor i sinonasalregionen.

Et andet lavt differentieret planocellulært karcinom er det lymfoepiteliale carcinom, som helt overvejende ses i nasopharynx. Derfor også kaldet udifferentieret karcinom af nasopharyngeal type (hvorfor man klinisk må udelukke reelt udgangspunkt her), der uanset lokalisation er associeret til EBV. Herudover findes andre varianter af planocellulært karcinom, herunder spindel celle (sarkomatoidt) planocellulært karcinom, som er sjældent, men vigtigt at erkende, da prognosen kan variere betragteligt (24).

Sinonasalt udifferentieret karcinom

Sinonasalt udifferentieret karcinom (SNUC) er en sjælden, højmalign og meget aggressiv tumor med en dårlig prognose (22, 24). Diagnosen må betegnes som en udelukkelsesdiagnose, idet man inden for de senere år har identificeret mere specifikke karcinom typer, herunder NUT midtlinje karcinom (NUT) og SMARCB1 (INI-1) deficient karcinom, som tidligere er blevet diagnosticeret som SNUC. Disse bliver omtalt senere. Ofte ses klinisk en stor tumor på diagnosetidspunktet med et rapidt, aggressivt forløb (25, 26). Ingen squamoid eller adnenomatøs uddifferentiering. Immunhistokemisk reaktivitet varierer, men ekspressionen af cytokeratiner er oftest bevaret. Differentialdiagnosen over for andre lavt differentierede tumorer kan være vanskelig, men må støttes af immunhistokemiske undersøgelser (27).

NUT midtlinje karcinom
Sjældent, lavt differentieret planocellulært karcinom med rearrangement af NUT-genet og med særdeles dårlig prognose og kort median overlevelse. Morfologisk er tumor lavt differentieret og ofte ses foci med abrupt keratinisering. Immunhistokemisk positiv reaktion for planocellulære markører og for NUT (28-31).

SMARCB1 (INI-1) deficient karcinom
Sjælden nyligt beskrevet tumor uden morfologisk adenomatøs eller squamoid uddifferentiering. Der er ikke dysplasi af overfladeepitelet. Den vokser i infiltrative, epiteloide reder og øer. Der kan være fokal ekspression af planocellulære markører. Endvidere er p16 beskrevet positiv i nogle tumorer, men specifik testning for HPV er negativ. Der er negativ reaktion for SMARCB1 (INI-1) (32-34).

Neuroendokrine karcinomer
Sinonasalt neuroendokrint karcinom er et høj-malignt karcinom med morfologisk og immunhistokemisk neuroendokrin uddifferentiering, som er identisk til neuroendokrine karcinomer udgået fra andre steder i hoved-hals området og lungerne. Derfor må metastase fra andet udgangspunkt udelukkes klinisk.

Adenokarcinomer
Disse er glandulære neoplasmer eksklusive spytkirteltumorer og inddeles i intestinal-type adenokarcinomer (ITAC) og non-intestinal-type adenokarcinomer (non-ITAC). Sidstnævnte kan yderligere inddeles i low-grade og high-grade tumorer. Histologisk undertype og malignitetsgrad er af prognostisk betydning for adenokarcinomer. Immunhistokemisk undersøgelse er af differentialdiagnostisk værdi, idet ITAC vanligvis udtrykker CK20, CDX-2 og MUC2 og af og til CK7, mens non-ITAC udtrykker CK7 men ikke de øvrige antigener. Dermed kan ITAC hverken morfologisk eller immunhistokemisk skelnes fra metastase fra GI-kanalen. Det kan være relevant at udelukke en sådan klinisk (22).

Sinonasalt renal-cell-like adenokarcinom
Sjældent, primært sinonasalt adenokarcinom, der morfologisk ikke kan skelnes fra et renal-cellekarcinom. Immunhistokemisk beskrives denne tumor dog negativ for PAX-8, hvorimod et renalcellekarcinom forventes positiv (35-37).

Sinonasale papillomer
Sinonasale papillomer udgøres af inverte, exofytiske og cylinder celle (onkocytære) papillomer. De kaldes også Schneider papillomer og er benigne, men skal nævnes her, fordi op mod 10 % kan transformere malignt, helt overvejende til planocellulært karcinom (38, 39). Dette gælder alle 3 typer, dog kun sjældent de exofytiske. Derudover tyder flere studier på, at HPV er involveret i udviklingen af sinonasale papillomer og evt. malign transformation, men sammenhængen er ikke endeligt klarlagt (40-43).

Karcinomer af spytkirteltype
De fleste spytkirteltumorer i denne region er maligne (22). Principielt kan alle de kendte typer af spytkirtel karcinom ses. Adenoid cystisk karcinom er den hyppigst beskrevne tumor type, de øvrige typer er meget

sjældne (22). En vigtig differentialdiagnose er HPV-relateret karcinom med adenoid cystic-like features (se nedenfor). Inddelingen i hhv. høj- og lavmaligne tumorer er som for andre lokalisationer (22).

HPV-relateret karcinom med adenoid cystic-like features
Tumor er nævnt i WHO-klassifikationen, men i øvrigt efterhånden velbeskrevet i litteraturen. Tumor har morfologiske ligheder med adenoid cystisk karcinom, og udviser ofte tubulocribriformt vækstmønster. Klassisk ses dysplasi af overfladeepitelet og tumor er associeret til HPV (p16 er diffus og kraftigt positiv) og oftest påvises HPV type 33 alternativt type 35, mens andre typer ikke er påvist (44-48).

Mesenkymale tumorer/sarkomer
Mesenkymale tumorer i næse- og bihulerne er sjældne. Nogle tumortyper er dog relativt mere almindelige i området, såsom schwannom og rhabdomyosarcom. Nasopharyngealt angiofibrom og sinonasalt hemangiopericytom er unikke enheder for sinonasalregionen (49), såvel som det nyligt karakteriserede biphenotypiske sinonasalsarkom (50-52).

Hæmatolymfoide tumorer
De hyppigst forekommende sinonasale maligne lymfomer er diffust storcellet B-celle lymfom og extranodal natural killer/T-cell lymfom, nasal type (53), men principielt kan alle typer af maligne lymfomer forekomme. Ved mistanke om lymfom er behandlingen ikke kirurgisk. Biopsier skal sendes ufikseret til patologerne. Den onkologiske behandling berøres ikke i aktuelle retningslinje da den er væsentligt forskellig fra øvrige histologiske sinonasal tumorer.

Ewing sarkom
Ewing sarkom benævnes også primitiv neuroektodermal tumor og karakteriseres ved tilstedeværelse af EWSR1 gen translokation, hvilket efterhånden også karakteriserer en voksende række andre både mesenkymale og myoepiteliale tumorer (54, 55).

Mukøse maligne melanomer
Mukøse maligne melanomer i sinonasal regionen kan forekomme som både primærtumor og metastase. De er sjældne, og incidensen i Danmark er stort set uændret i perioden 1982- 2012 (56), mens tilsvarende undersøgelser i hhv. Sverige (57) og USA (58) har påvist signifikant forøget incidens. Disse tumorer er en relevant differentialdiagnose til andre maligne sinonasale tumorer. Det er samtidigt vigtigt at udelukke, om der er tale om metastase, hvilket dog kan være vanskeligt. Den kirurgiske behandling varetages i et multidiciplinært teamsamarbejde efter samme retningslinjer som behandling af planocellulære karcinomer. Den onkologiske behandling (kemoterapi, biologisk målrettet terapi og immunterapi) berøres ikke i aktuelle
retningslinjer, da den er væsentligt forskellig fra øvrige histologiske typer.

Olfaktorius neuroblastom, esthesioneuroblastom
Olfaktorius neuroblastom (ONB) er en malign neuroectodermal tumor, som udgår fra olfaktorius membranen og graderes i grad I-IV henhold til Hyams (22, 59). Studier har vist at den histologiske malignitetsgradering har prognostisk betydning (60, 61).

Olfaktorius neuroblastom er medtaget i referenceprogrammet for karcinomer, fordi tumor kan være vanskelig at skelne fra visse karcinomer. Differentialdiagnoserne til ONB (high grade) inkluderer mange af de andre lavt differentierede karcinomer og også melanom samt visse sarkomer og lymfomer.

Immunhistokemiske farvninger kan variere, men klassisk er ONB negativ for cytokeratiner, og positiv for neuroendokrine markører. S-100 er positiv i sustentakulære celler omkring tumorøerne. Differentialdiagnosen mellem olfaktorius neuroblastom og sinonasalt udifferentieret karcinom er vigtig, da det kan have prognostisk og behandlingsmæssig konsekvens. Det er nødvendigt at inkludere et stort panel af markører, inklusive melanocytære, myogene, hæmatologiske såvel som epitheliale, neurogene og endokrine markører. Der er ikke association til EBV. Selv et stort panel af immunhistokemiske markører tillader dog ikke altid at stille en eksakt diagnose hvad angår olfactorius neuroblastom, sinonasalt udifferentieret karcinom og sinonasalt neuroendokrint karcinom (62).
Ofte kan præcis klinisk information om tumors lokalisation være helt afgørende for, at den korrekte diagnose kan stilles.

Af histologirapportens konklusion bør det fremgå, om det drejer sig om en mikroskopisk radikal (R0) eller mikroskopisk uradikal (R1) resektion. Resektionsafstanden anføres i den mikroskopiske beskrivelse. De praktiske forhold vedrørende frysesnit, håndtering af præparat og svarafgivelse er i Bilag 3.

Patientværdier og – præferencer

Der vil typisk ikke være særlige præferencer for udredning. Størstedelen af patienter har naturligvis et ønske om så hurtig diagnosticering som muligt, dette efterkommes oftest med de multidisciplinære teams arbejdsgange.

Rationale

Evidensen for udredning af sinonasal cancer er særdeles sparsom, og anbefalingerne hviler på erfaringer samt udledninger fra andre hoved-hals cancere.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

Valg af behandling

14. Operation anbefales som primær behandling af sinonasal cancer (C)

15. Primær kurativ strålebehandling bør fortrinsvist anvendes i situationer hvor primær kirurgi ikke er teknisk mulig eller forbundet med uacceptable sequelae (C)

16. **Ved primær strålebehandling skal der foretages responsevaluering 6-10 uger efter afsluttet behandling mhp. evt. operation for resttumor (C-D)**

17. **pT1 tumorer, som med stor sikkerhed er radikalt fjernet, kan håndteres med kirurgi alene. Dette kan f.eks. være tilfældet for små tumorer udgående fra conchae, etmoidalcellerne eller kæbehulernes medialvæg (C)**

18. **Postoperativ strålebehandling bør tilbydes ved uradikal kirurgi (R1, R2) eller hvor det er vanskeligt med sikkerhed at fastslå om indgrebet er radikalt (C)**

19. **Postoperativ strålebehandling tilbydes efter radikal kirurgi (R0) ved pT3-pT4 tumorer, og kan overvejes ved pT2 tumorer (C)**

20. **Ved pN1 sygdom uden perinodal vækst hos patienter, som har fået foretaget halsdissektion i relevant omfang, bør der ikke tilbydes postoperativ strålebehandling af halsen (D)**

21. **Postoperativ strålebehandling bør tilbydes ved pN2-pN3 sygdom, herunder også hvis der er foretaget halsdissektion. I givet fald medinkluderes T-site uanset radikaliteten (D)**

22. **Postoperativ strålebehandling bør tilbydes ved højrisiko histologier som mukøst malignt melanom, sinonasal undifferentiated carcinoma og adenoidcystisk karcinom (D)**

Litteratur

Til grund for anbefalingerne ligger et baggrundsstudie (63) [D], samt et databasestudie med i alt 4770 patienter (64) [B]. Derudover er anbefalingerne baseret på 10 retrospektive opgørelser (65-74) [C] som sammenlagt omfatter 1017 patienter (bilag 8).

Evidensgennemgang

Kurativ loko-regional behandling af sinonasal cancer kan være operation og/eller strålebehandling. Behandlingsstrategi ved sinonasal cancer har ikke været genstand for randomiserede studier, men de anførte anbefalinger er bl.a. i overensstemmelse med de nyligt udgivne britiske guidelines (63).

Mange forfattere anbefaler primær kirurgi evt. efterfulgt af strålebehandling (S-RT) til de fleste situationer, fraset meget tidlige stadier af cancer i cavum nasi og maxillens mediale væg, der alene behandles med kirurgi (66, 67, 70, 72-74). Argumenter for at anvende primær kirurgi er mulighed for radikalitet samt præcis patologi/udbredelse af canceren ifm. evt. præcisering af efterfølgende stråleterapi. F.eks. kan man reducere risikoen for stråleinduceret optisk neuropati, hvis stråledosis til synsnerven kan holdes under 63 Gy, hvilket burde være muligt, såfremt der er tale om radikal resektion i nærheden af dette område (65).

Primær strålebehandling med efterfølgende kirurgi (RT-S) anvendes kun i tilfælde, hvor primær kirurgi ikke er mulig.

Strålebehandling som monoterapi er oftest kun blevet anbefalet til fremskredne tilfælde (70), men der er enkelte ældre rapporter om resultater med radikal stråleterapi, der kan sammenlignes med kombineret behandling (68). Ifølge Million (1989) (75) er knogle- eller brusk involvering, som det oftest ses ved sinonasal cancer, per se ikke nødvendigvis indikation for kirurgi. De mange retrospektive studier er præget af selektionsbias, hvor strålebehandling uden forudgående kirurgi anvendes til patienter med i forvejen dårlig prognose pga. udbredt sygdom. En undtagelse er dog Tran (1989) (73), der rapporterede resultaterne efter behandling af spytkirteltumorer i sinonasalområdet. I denne undersøgelse var der flest fremskredne tumorer i gruppen, der havde fået kombinationsbehandling. Denne gruppe havde også den bedste lokalkontrol. I de retrospektive studier fandtes argumentation for stort set alle behandlingsstrategier. Argumenterne bygger primært på "overbevisende" citater af andre forfattere, som er kommet frem til en anbefaling ud fra en retrospektiv analyse.

Effekt af strålebehandling afhænger af histologisk type og er størst ved esthesioneuroblastomer, planocellulære karcinomer og rhabdomyosarcomer, mens effekten er mere diskutabel ved adenokarcinomer og condrosarcomer (Lund and Wei, 2015) (69). De senere år er der publiceret studier med data for de enkelte histologiske typer. Således har Rimmer et al. (71) vist, at radikalkirurgisk behandling med efterfølgende strålebehandling af esthesioneuroblastomer er forbundet med en sygdomsfri 5 års overlevelse på 80 % og sygdomsfri 10 års overlevelse på 62,5 %.

Spørgsmålet om hvilke pTNM stadier der giver indikation for postoperativ strålebehandling er kontroversielt og har derfor været genstand for nøje granskning af arbejdsgruppen. En metaanalyse fra 2017 (64) omfattende 4.770 nordamerikanske patienter med planocellulære tumorer i det sinonasale område har vist forbedret overlevelse ved postoperativ (kemo-)radioterapi (surgery + RT vs surgery alone: HR 0.66, CI 0.54-0.81, p < 0.001; surgery + CRT vs surgery alone: HR 0.66, CI 0.51-0.86, P = 0.002). Effekten af adjuverende behandling var størst ved patienter med højt T-stadie. I tolkningen af analysen må det dog haves in mente, at denne er baseret på retrospektive ikke-randomiserede patientserier.
Der er enighed om, at alle patienter med pT3-pT4 i lighed med tidligere retningslinjer skal tilbydes postoperativ strålebehandling, men herudover har det været diskuteret, om dette også burde gælde for pT2 tumor uanset radikalitet. Der er ingen solid evidens hvad angår dette spørgsmål. Udtræk fra DAHANCAs database viser, at ud af 46 patienter som blev opereret for T2 tumor fik en trediedel lokalt recidiv. I førnævnte metaanalyse af 4.770 patienter med planocellulære sinonasal tumorer indgik en subgruppe-analyse af patienter med T2 tumorer. Der fandtes her en ikke-signifikant forbedring af overlevelsen blandt patienter som fik postoperativ strålebehandling (HR 0,62 [0,37-1.03], p=0,07). De engelske guidelines (63) forholder sig ikke detaljeret til problemstillingen. Arbejdsgruppen konkluderer derfor, at postoperativ strålebehandling kan overvejes hos patienter med pT2N0 sygdom efter radikal kirurgi ud fra en konkret vurdering af fordele og ulemper ved behandlingen.

Patientværdier og – præferencer

Patientinddragelse er vigtig i valg af behandling. Da behandlingen i mange tilfælde vil føre til betydelige følgevirkninger, er det væsentligt, at patienterne er tilstrækkeligt informerede om fx potentielt synstab, og kan tilkendegive deres mening om prioritering af behandling vs. potentielle senfølger.

Rationale

Rationalet for aktuelle anbefalinger hviler på ovenstående evidensgennemgang. Den videnskabelige evidensen er generel sparsom, og anbefalingerne hviler overvejende på erfaringer samt dokumentation fra behandling af andre hoved-halscancere

Bemærkninger og overvejelser

Ingen specifikke bemærkninger.

Kirurgi

23. Den kirurgisk behandling skal tilstræbe radikal resektion, at foretage en bloc resektion er i denne sammenhæng ikke afgørende (B)

24. Endoskopisk kirurgi med navigation (CAS) bør anvendes, eventuelt suppleret med ekstern adgang hvis tilfredsstillende resultat ikke kan opnås med endoskopisk adgang (C)

25. Komplet resektion skal foretages under hensyntagen til vitale strukturer. Marginer bør vurderes med frysemikroskopi (D)

26. Postoperativ antibiotisk behandling skal gives, hvis indgrebet involverer intrakranielle strukturer, ved risiko for liquorsivning, eller hvis dura visualiseres (C)

27. Kirurgi ved vestibulum nasi cancer omfatter total radikal resektion af tumor med eller uden primær rekonstruktion (D)

Litteratur

Som baggrund for anbefalingerne ligger et review af flere rapporterede case series (76), 4 retrospektive opgørelser (69, 77-79)[C], samt et studie af Ganly 2005 (80) og de britiske retningslinjer (63) [D]. Herudover ligger der 3 baggrundsartikler til grund (81-83)[D]. Samtlige studier omfatter i alt 2028 patienter (bilag 8).

Evidensgennemgang

Den tilsigtede primære kirurgiske behandling er radikal fjernelse af tumor med fri resektionsmargin medførende så få komplikationer som muligt. Kirurgien kan udføres endoskopisk eller som åben kirurgi. De to operationsmetoder bør ikke opfattes som modsætninger, men som to indgreb, der supplerer hinanden

og som kan anvendes i kombination. Endvidere har især endoskopisk kirurgi også sin plads som palliativt indgreb. Det har været diskuteret om endoskopisk kirurgi, hvor en bloc resektion ofte er vanskelig, giver resultater på samme niveau som åben kirurgi. Det er vanskeligt at afgøre på retrospektive studier inkluderende et begrænset antal patienter. European Position Paper on Endoscopic Management of Tumours of the Nose, Paranasal Sinuses and Skull Base (82) konkluderede i 2010, at endoskopi i mange tilfælde kan adressere ligeså omfattende tumorer som åben approach og at teknikken er mere skånsom. Senere evalueringer af endoskopisk onkokirurgi, der siden er samlet i en metanalyse fra 2016 (76), understøtter vurderingen fra European Position Paper.
I de britiske retningslinjer fra 2016 konkluderes det, at tumor resektion i visse udvalgte tilfælde kan udføres udelukkende endoskopisk og i mere udbredte tilfælde kan drage fordel af en kombination med åben adgang, f.eks. kraniotomi, midfacial degloving eller lateral rhinotomi (63). Ved endoskopisk approach anbefales anvendelse af navigation, såkaldt CAS (computer aided surgery), hvor kirurgen undervejs kan lade sig vejlede af såvel MR- som CT- scanninger enten enkeltvis eller fusioneret (63). Endoskopisk kirurgi frarådes ved involvering af overliggende hud, ved udbredt intracerebral indvækst samt ved risiko for kraftig intracerebral blødning.

Tilfælde hvor endoskopisk kirurgi (i samarbejde med neurokirurger og øjenkirurger) suppleres med åben adgang (69).

- Gennemvækst af dura til cerebrum, her kan med fordel anvendes ”4 hands teknik”.
- Udbredt involvering af dura i nærheden af chiasma opticus.
- Ved tumor gennemvækst af periorbita såfremt en periorbital invasion er diffus eller for stor til endoskopisk udført rekonstruktion.
- Ved behov for maxillektomi fraset medial maxillektomi, som foretages endoskopisk.

Det kirurgiske indgreb udføres dels i kurativt øjemed, dels, sidstnævnte med henblik på optimal rekonstruktion af kæber mhp. optimering af bid-tyggefunktion.

Per- og postoperativ antibiotisk behandling gives, hvis indgrebet involverer intrakranielle strukturerfor at beskrive, stadiere og afgrænse tumoren mhp. adjuverende stråleterapi. Mange sinonasale cancere er på diagnosetidspunktet ofte fremskredne med indvækst til det paranasale rum, orbita eller basis cranii, hvilket umuliggør en resektionsmargin ud over få millimeter. Mutilerende kirurgiske indgreb som f.eks. exenteratio orbita er ikke relevante hvis de præoperative undersøgelser indikerer, at der ikke er udsigt til at kunne operere patienten radikalt. Sinonasal tumorkirurgi foretages på specialafdelinger og af speciallæger med onkokirurgisk kompetence og veletableret samarbejde med bl.a. neurokirurger, øjenlæger samt plastik- og hospitalstandlæger, ved risiko for liquorsivning, ved større rekonstruktioner og hvis dura visualiseres.

Fordelene ved primær kirurgi er, at tumorbyrden reduceres, og tumorudbredelsen søges defineret. Resektionsrande kan bestemmes peroperativt ud fra frysemikroskopi og dermed vejlede kirurgen. Den kirurgiske margin har prognostisk betydning (80), men er vanskelig at fastlægge, fordi resektionen ofte udføres piece meal. Dura og periorbita antages at være sufficiente barrierer for invasion. Således anbefaler Lund et al. orbital clearence (exenteration) ved invasion af orbital muskulatur og fedt, men ikke

nødvendigvis ved involvering af periorbita (63). Ved mistanke om ossøs involvering f.eks. af lamina cribrosa, kan endoskopisk affræsning med bor anvendes (77).

Komplikationer til kirurgisk behandling

Forekomsten og typen af komplikationer af den kirurgiske behandling er generelt afhængig af typen af tumor, lokalisationen og udbredelsen af denne foruden typen af kirurgi, der udføres, ligesom komplikationerne også er afhængig af patientens almene tilstand og komorbiditet.

Velkendte komplikationer forekommer i varierende grad afhængig af typen af kirurgi, som det også kendes fra endoskopisk sinuskirurgi. Det kan være blødning, infektion, synekidannelse, mukocele, blødning i orbita med truet syn til følge, skade på øjenmusklerne specielt
m. rectus media foruden CSF-leak og pneumocephalus (81).

Selvom endoskopisk skull-base kirurgi er at betegne som minimal invasiv kirurgi, er den kirurgiske metode forbundet med risiko for komplikationer, om end i mindre grad end åben kraniofacial kirurgi (78). De væsentligste postoperative sequelae er rhinoliquorrhea og meningitis. For endoskopisk skull-base kirurgi angives forekomsten af postoperativ CSF lækage til at være omkring 5 % ved anvendelse af stilkede lokale slimhinde lapper. Forekomsten af intrakranielle infektioner (bakteriel meningitis) angives at være under 2 % (81, 83), men risikoen øges ved bestående liquor. Dertil kommer neurologiske komplikationer herunder anosmi og kranienervelæsioner samt vaskulære komplikationer i form af per- og postoperativ blødning som en direkte følge af resektionen (81). Ved behov for retraktion af cerebrum peroperativt ses yderligere neurologiske sequelae. Det konkluderes overordnet, at endoskopisk skull base kirurgi resultatmæssigt kan sammenlignes med traditionel kraniofacial kirurgi, men at den postoperative morbiditet er mindre (79, 83).

I hvilket omfang den kirurgiske samarbejdsfunktion særligt med neurokirurgerne udvikles lokalt afhænger af flere faktorer. Tendensen er overordnet set en voksende samarbejdsflade hvad angår operation nær kraniebasen. Udviklingen i set-up og kirurgisk teknik går imod tiltagende minimalt invasivt udførte indgreb, der fordrer et veludviklet samarbejde imellem de to operatører (”4 hands teknik”). Eventuelle durale defekter lukkes i flere lag under anvendelse af blandt andet stilkede lapper og fascia lata/autologt fedt.

Har Narrow Band Imaging (NBI) en rolle peroperativt?

NBI er vist at øge både sensibiliteten, specificiteten samt den positive og negative prædiktive værdi af den objektive undersøgelse (se afsnit 4.1). Men anvendeligheden mindskes ved pågående blødning, dårligt indblik (f.eks. skorpedækket slimhinde) eller ved neoangionese af anden årsag som eksempelvis tidligere radioterapi.

Aktuelt er der ikke evidens for at NBI anvendes i forbindelse med den kirurgiske behandling, men når det er muligt kan patienten vurderes med NBI umiddelbart inden selve den kirurgiske procedure, eventuelt når patienten er lagt i GA.

Patientværdier og – præferencer

Patientinddragelse er vigtig i valg af behandling. Da behandlingen i mange tilfælde vil føre til betydelige følgevirkninger, er det væsentligt, at patienterne er tilstrækkeligt informerede om fx potentielt synstab, og kan tilkendegive deres mening om prioritering af behandling vs. potentielle senfølger.

Rationale

Rationalet for aktuelle anbefalinger hviler på ovenstående evidensgennemgang. Den videnskabelige evidens er generel sparsom, og anbefalingerne hviler overvejende på erfaringer samt dokumentation fra behandling af andre hoved-halscancere.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen specifikke bemærkninger.

Strålebehandling

28. **Ved strålebehandling bør intensitetsmoduleret strålebehandling (IMRT) anvendes (B)**

29. **Partikelterapi kan overvejes i udvalgte tilfælde, hvor sufficient behandling vil medføre stor sandsynlighed for uacceptable bivirkninger, og hvor sammenlignende dosisplaner viser forventet reduktion af toxiciteten ved partikelterapi (B)**

30. **Daglig billedvejledning bør foretages med henblik på at minimere opsætningsusikkerhed (D)**

31. **Ved primær strålebehandling anbefales 66 - 68 Gy på 33 -34 fraktioner (D)**

32. **Ved planocellulær histologi anbefales accelereret behandling med 6 fraktioner om ugen (B)**

33. **Ved øvrige histologier anbefales 5 fraktioner om ugen (B)**

34. **Ved stor tumorbyrde kan accelereret hyperfraktioneret regime (76 Gy på 56 fraktioner med fraktioner 10 om ugen) overvejes, uanset histologi (B)**

35. **Ved postoperativ strålebehandling efter uradikal kirurgi anbefales 66 Gy på 33 fraktioner med 5 fraktioner om ugen (D)**

36. **Ved postoperativ strålebehandling efter radikal kirurgi anbefales 60 Gy på 30 fraktioner med 5 fraktioner om ugen (D)**

Litteratur

Til grund for disse anbefalinger ligger to baggrundsartikler (21, 84) [D], et review af RCTs med 6515 inkluderede patienter (85) [A], to systematisk review af primært retrospektive studier (86, 87) [B] samt to retrospektive opgørelser (88, 89) [C] (bilag 9).

Evidensgennemgang

Strålebehandling vil ofte indgå som et væsentligt element i den multidiciplinære håndtering af sinonasale tumorer (21). Som tidligere anført er den foretrukne strategi i de fleste tilfælde primær kirurgi (63, 84). Idet sinonasale tumorer ofte diagnosticeres i et relativt fremskredent stadie og det ikke sjældent kan være vanskeligt at opnå frie kirurgiske marginer (eller at vurdere radikaliteten med sikkerhed), vil postoperativ strålebehandling ofte være indiceret. I situationer hvor det ikke er muligt at gennemføre primær kirurgi, vil man hyppigt vælge at give primær kurativ strålebehandling med eller uden efterfølgende planlagt kirurgi. Små tumorer som kan fjernes på en måde, så der opnås stor sikkerhed for radikalitet kan håndteres med kirurgi alene.

Dosis og fraktionering

Traditionelt anbefales sinonasale tumorer behandlet til 66 - 68 Gy med normofraktioneret regime (21, 63). Ved hoved-hals cancer generelt er det veldokumenteret, at der kan opnås højere tumorkontrolrater ved anvendelse af accelererede regimer og hyperfraktionerede dosis- eskalerede regimer (85). Det fremføres da også i litteraturen, at sådanne regimer med fordel kan anvendes ved strålebehandling af sinonasale tumorer (84). Arbejdsgruppen har i sine anbefalinger valgt at lægge sig tæt op ad DAHANCAs generelle stråleretningslinjer.

Targetdefinition

Arbejdsgruppen anbefaler overordnet set, at DAHANCAs generelle stråleretningslinjer appliceres på behandlingen af sinonasal cancer. Dog henledes opmærksomheden på, at der i det sinonasale område kan være særlige anatomiske forhold, der giver anledning til at modificere de sædvanlige isotrope marginer. Således kan man med fordel indskrænke margin i relation til solide anatomiske barrierer (typisk intakt knogle). Ligeledes kan det overvejes at inkludere den ikke-sygdomsinvolverede del af sygdomsinvolverede kaviteter i et højrisiko CTV (CTV2). Prioriteringen af targetdækning versus beskyttelse af kritiske normalvævsstrukturer må altid bero på en konkret vurdering.

Stråleteknik

Strålebehandling bør gives som intensitetsmoduleret strålebehandling (IMRT, VMAT eller 4Pi (Trajectory-IMRT)). Disse teknikker indebærer ofte fordele i form af bedre target-dækning og lavere dosis til risikoorganer samt generelt højere dosiskonformitet (86, 88, 89).

Behandling med protoner giver mulighed for bedre at skåne de omkringliggende kritiske normalvævsstrukturer (87). Protonterapi er indiceret, hvis en sammenlignende dosisplan mellem protoner og højkonforme røntgenteknikker viser en forventet fordel ved protonterapi, eller hvis patienten indgår i et randomiseret studie mellem disse modaliteter.

Teknikken til behandling af sinonasal target kan med fordel bestå af multiple overvejende non-coplanare felter eller arcs med strålegang tæt på anterior-posterior retning (86), mens teknikken til behandling af halsen kan være standard hoved-hals teknik i overensstemmelse med DAHANCAs stråleretningslinjer. Hvis begge områder er inkluderet bør der tages højde for feltoverlap både ved planlægning og behandling. For protoner bør planrobusthed indgå i planlægningen og det bør overvejes at reducere overlap mellem områder med potentielt højere RBE og kritisk normalvæv.

Der benyttes så vidt muligt billedvejledt patientopstilling ved hver fraktion. Enten i form af Røntgen projektioner, Cone Beam CT eller ved anvendelse af linarcMR. For protonterapi anvendes daglig CBCT eller in-room CT til kontrol af anatomiske ændringer og væskefyldning af kaviteter. Ved anatomiske ændring estimeres de dosimetriske konsekvenser og patienten kan replanlægges eller der kan anvendes en alternativ plan således at planlægningskriterierne er overholdt.

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

Patientværdier og – præferencer

Patientinddragelse er vigtig i valg af behandling. Da behandlingen i mange tilfælde vil føre til betydelige følgevirkninger, er det væsentligt, at patienterne er tilstrækkeligt informerede om fx potentielt synstab, og kan tilkendegive deres mening om prioritering af behandling vs. potentielle senfølger.

Rationale

Rationalet for aktuelle anbefalinger hviler på ovenstående evidensgennemgang. Den videnskabelige evidens er generel sparsom, og anbefalingerne hviler overvejende på erfaringer samt dokumentation fra behandling af andre hoved-halscancere.

Bemærkninger og overvejelser

Henvises patienten til protonterapi vil der være tillæg til planlægningstiden. Endvidere vil der være logistiske forhold at tage i betragtning, idet patienter fra hele Danmark skal gennemføre et behandlingsforløb i Aarhus.

Konkomitant systemisk behandling og induktionskemoterapi

37. Konkomitant kemoterapi tilbydes ikke som generelt princip (B)

38. Ved planocellulær histologi og betydelig tumorbyrde bør konkomitant ugentlig cisplatin overvejes (B)

39. Ved postoperativ strålebehandling efter uradikal kirurgi for planocellulære karcinomer kan konkomitant ugentlig cisplatin overvejes ud fra en afvejning af fordele og ulemper ved behandlingen (B)

40. Hypoksisk modifikation med Nimorazol kan anvendes ved planocellulær histologi og tilstedeværelse af makroskopisk tumor (D)

41. Ved småcellet histologi kan kemoterapi omfatte platiner og etoposid benyttes (som ved lokaliseret småcellet lungecancer) (D)

42. Induktionskemoterapi skal generelt ikke tilbydes (B)

43. Induktionskemoterapi kan overvejes hvis tumorbyrden er så stor at primær kirurgi eller strålebehandling med acceptabel toksicitet ikke er mulig (D)

44. Induktionskemoterapi kan tilbydes til patienter med sinonasal undifferented carcinoma og sinonasal neuroendocrine carcinoma) (B)

Litteratur

Som baggrund for disse anbefalinger ligger to reviews inkluderende RCT studier med i alt 32.677 patienter (90, 91) [A]. Dog er der tale om ekstrapolation, da data er genereret fra generelle hoved-hals cancere til sinonasal, hvorfor evidens niveauet for de givne anbefalinger er angivet som [B]. Endvidere bygger anbefalingerne på to reviews af non-randomiserede studier inkluderende 450 patienter (92, 93) [B], et database studie inkluderende 435 patienter (94) [B], en retrospektiv opgørelse (95) [C], en baggrundsartikel (96) [D] samt et abstract (97) (bilag 10).

Evidensgennemgang

Konkomitant systemisk behandling herunder hypoksisk modifikation

Konkomitant kemoterapis rolle i behandling af sinonasale karcinomer er fortsat uafklaret. De store meta-analyser der har undersøgt effekten af konkomitant kemoterapi ved hoved-halcancer inkluderede ikke sinonasale tumorer (90, 91). Samlet set medfører konkomitant kemoterapi med især cisplatin og 5-FU pæne responsrater, også ved sinonasal cancer, men effekten på sygdomskontrol og overlevelse er uafklaret (96). Der er kun små, retrospektive studier, hvoraf nogle gennemgås her. Perkins et al. (97) undersøgte 57 patienter med sinonasale karcinomer og esthesioneuroblastomer, hvoraf 36 fik konkomitant kemoterapi. Der var ingen information om hvilket regime der var anvendt. Multivariat analyse viste, at patienter, som ikke fik konkomitant kemoterapi havde signifikant øget risiko for fjernmetastaser. Et retrospektivt studie af Michel et al. (95) med 33 patienter med sinonasal planocellulært karcinom viste, at kirurgi med efterfølgende strålebehandling forbedrede overlevelsen signifikant sammenlignet med kirurgi efterfulgt af kemoradioterapi, primær kemoradioterapi eller kemoterapi alene. Cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU) var det mest anvendte regime.

Det største retrospektive studie af Kuo et al. (94) med 435 patienter har påvist, at både kirurgi med efterfølgende kemoradioterapi og primær kemoradioterapi signifikant øger overlevelsen hos patienter med

sinonasal udifferentieret karcinom (SNUC). Der var ingen signifikant forskel på effekten mellem de to behandlingsmodaliteter. Der var ingen data angående hvilken kemoterapi, der var anvendt eller hvor mange serier der blev givet.

De Bonncaze et al. (92) har udført et systematisk review angående behandling og overlevelse hos patienter med avanceret esthesioneuroblastom (Kadish stadie C og D). Der var inkluderet 24 studier (inklusiv deres eget studie med 15 patienter) med 283 patienter (260 patienter med Kadish stadie C). Efter 10 år viste kombinationen af kirurgi, kemoterapi og radioterapi bedst overlevelse (60 %) sammenlignet med kirurgi og radioterapi (46 %).
Konklusionen er, at de tilgængelige data er sparsomme og inkonsistente[108]. Der foreligger således ingen solid evidens for anvendelse af konkomitant kemoterapi ved behandling af sinonasal cancer. Det skal dog anføres at de store meta-analyser omkring hoved-halscancer i bredere forstand (som ikke inkluderer sinonasale tumorer) har vist både forbedret lokal tumorkontrol og forbedret overlevelse ved tillæg af konkomitant kemoterapi (oftest cisplatin). Effekten var til stede på tværs af forskellige tumor-sites, herunder også ved postoperativ strålebehandling (90, 91). På baggrund af dette synes det rimeligt at antage, at der kan være en lignende effekt af konkomitant kemoterapi ved strålebehandling af sinonasale tumorer med planocellulær histologi. Denne antagelse støttes af en meta-analyse af 4770 patienter med planocellulære sinonasale tumorer (64). Arbejdsgruppen foreslår derfor, at DAHANCAs generelle principper for behandling hoved-halscancer appliceres på planocellulære karcinomer i det sinonasale område. Lignende betragtninger gælder for hypoksisk modifikation med Nimorazol. Ved småcellet histologi anbefales regimer som ved behandling af lokaliseret småcellet lungecancer, det vil sige kemoterapi omfattende platin og etoposid med interponeret strålebehandling.

5.4.1 Induktionskemoterapi

Som tidligere anført diagnosticeres sinonasale tumorer ofte i et relativt fremskredet stadie, hvor tumorvævet ikke sjældent har tæt relation til kritiske normalvæv såsom synsapparatet, hjernestamme og øvrige centralnervesystem. På baggrund af dette kan induktionskemoterapi eller neoadjuverende kemoterapi være tillokkende, med henblik på at opnå operabilitet eller muliggøre en strålebehandling, der i højere grad skåner de nævnte normalvævsstrukturer. Spørgsmålet omkring induktionskemoterapi ved sinonasal cancer er primært udforsket i små ikke-randomiserede studier (96). Endvidere har langt de fleste studier af induktionskemoterapi ved hoved-halscancer i bredere forstand ekskluderet sinonasale tumorer. Dette er også tilfældet for de fleste store meta-analyser omkring induktionskemoterapi ved hoved- halscancer (90, 91).

En række mindre studier har undersøgt effekten af induktionskemoterapi på sinonasale tumorer med forskellig histologi (96). Ingen af disse studier inkluderede mere end 50 patienter. Der blev anvendt forskellige stofkombinationer ofte inkluderende cisplatin og 5-FU. Der rapporteres her responsrater på op til knap 90 % og ligeledes høj OS og DSF. Blandt patienter som efterfølgende blev opereret blev der rapporteret varierende rater af patologisk CR. 'Sinonasal undifferentiated carcinoma' (SNUC) er kendetegnet ved en relativt dårlig prognose som følge af øget risiko for både svigtende lokal tumorkontrol og sygdomsdisseminering (96). SNUC opfattes ofte som relativt kemofølsom. En meta-analyse af 167 patienter med SNUC indikerer, at der kan opnås bedret overlevelse ved anvendelse induktionskemoterapi

hvoraf de fleste inkluderede patienter fik cyklofosfamid, doxyrubicin og vinkristin (93). I andre studier anvendtes forskellige kombinationer ofte indeholdende cisplatin og 5-FU (96). Ligeledes har 'sinonasal neuroendocrine carcinoma' (SNEC) en øget tilbøjelighed til sygdomsdisseminering. Der er i en række mindre studier rapporteret et fornuftigt udkomme af forskellige kombinationer mellem strålebehandling og kemoterapi ofte omfattende cisplatin og etoposid, herunder også som induktionsbehandling. Ved småcellet histologi kan behandlingsregimer som ved småcellet lungecancer overvejes. Hvad angår 'olfactory neuroblastoma' (ONB) opnås der ofte godt respons på behandling udelukkende omfattende radioterapi og/eller kirurgi. Sygdommen har en mindre tendens til fjernmetastaser og der foreligger ikke særlige holdepunkter for anvendelse af induktionskemoterapi ved denne histologi (96).

Studier af hoved-halscancer i bredere forstand har vist højere responsrater for induktions- kemoterapi omfattende taxan, platin og 5-FU end for platin og 5-FU alene (91). Ved hoved- halscancer generelt har man ikke kunnet påvise øget overlevelse ved anvendelse af induktionskemoterapi (90, 91). En af de bekymringer der knytter sig til anvendelsen af induktionskemoterapi er, ud over risikoen for progression under behandlingen, at behandlingen medfører så svær toksicitet, at det bliver svært for patienten at gennemføre den efterfølgende kirurgi og/eller radioterapi. Den bekymring gør sig også gældende ved sinonasal cancer.

Patientværdier og – præferencer

Da effekten af kemoterapi ved sinonasalcancer er beskeden og svagt dokumenteret, men forbundet med betydelige bivirkninger, er det væsentligt, at patienterne er tilstrækkeligt informerede om størrelsen af de potentielle gevinster i forhold til bivirkningerne.

Rationale

Rationalet for aktuelle anbefalinger hviler på ovenstående evidensgennemgang. Den videnskabelige evidensen er generel sparsom, og anbefalingerne hviler overvejende på erfaringer samt dokumentation fra behandling af andre hoved-halscancere.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen specifikke bemærkninger.

Behandling af halsen

45. Da risikoen for subklinisk spredning til lymfeknuder er begrænset ved sinonasal cancer, skal elektiv behandling af halsens lymfeknuder ikke tilbydes som generelt princip (B-C)

46. Ved alle patienter med initial N-positiv sygdom behandles som minimum level 1b og II samt det nærmeste mere distale level på den involverede side (B)

47. Ved pN1 sygdom uden perinodal vækst hos patienter, som har fået foretaget halsdissektion, kan postoperativ strålebehandling af halsen udelades (D)

48. Ved N2-3 sygdom skal der, uanset T-stadie, foretages halsdissektion suppleret med post- operativ strålebehandling af både T- og N site (D)

49. Ved N0 skal der foretages elektiv behandling af level Ib-II i tilfælde af primær tumor med involvering af cavum oris, pharynx eller hud (D)

50. Ved udbredt sygdom i øvrigt (T3 - T4) kan elektiv behandling af halsens lymfeknuder overvejes. Dette gælder især for planocellulære karcinomer udgående fra sinus maxillaris (B-D)

51. Der skal som hovedregel foretages behandling af ipsilateral hals, men hvis primær tumor krydser midtlinjen skal der halsdissekeres bilateralt (D)

Litteratur

Anbefalingerne bygger på to baggrundsartikler (98, 99) [D], et databasestudie inkluderende 1283 patienter (100) [B], samt tre retrospektive opgørelser som i alt involverede 850 patienter (101-103)[C] (bilag 11).

Evidensgennemgang

Manifest lymfeknudemetastasering på diagnosetidspunktet forekommer sjældent og risikoen for subklinisk metastasering er heller ikke stor. Ved en gennemgang af den nyeste litteratur er der dog fundet et større retrospektivt studie med 1283 patienter med planocellulært karcinom i næse og maxilsinus (104), hvor 14 % havde lymfeknudemetastaser. Risikoen var især korrelateret til T-stadie og primær tumor i sinus maxillaris. Spredningen var til faciale lymfeknuder og level 1 og 2. Man konkluderede at risikoen for initial lymfeknudemetastasering ved fremskredne T-stadier var så høj, at primær elektiv lymfeknudebehandling bør overvejes.

Herudover er der kun få og små studier fra det seneste årti. Cantu et al. (102) 2016 fandt 1,6 % risiko for N-positivitet hos patienter med cancer i sinus ethmoidalis og 8,3 % hos patienter med cancer i sinus maxillaris. Derfor fandt de ikke indikation for profylaktisk behandling af klinisk N0 hals; T2 karcinomer i sinus maxillaris havde dog en højere forekomst af metastaser end T3 og T4, nok pga. involvering af den hårde gane. 4,3 % af N0 patienter med cancer ethmoidalis fik et senere relaps på halsen, mens det var 12,5 % for cancer maxillaris patienter. Jegoux et al. 2013 (99) anbefalede elektiv strålebehandling til ipsilateral hals stadie klinisk N0 hos patienter med planocellulært carcinom, mukøst malignt melanom og esthesioneuroblastom. Til øvrige klinisk N0 patienter anbefaledes watchfull waiting. Brown et al. 2013 (101) rapporterer at have udført 13 elektive halsdissektioner på N0 stadie hvoraf 15 % alligevel fik relaps på halsen og blev behandlet med strålebehandling. Homma et al. 2014 (103) rapportere- de resultater hos 93 T4N0 patienter, hos 83 er der ikke foretaget halsdissektion og i denne gruppe får 8 patienter en senere N-positivitet. Tidsforløbet er ikke specificeret. Dooley et al. 2015 (98) anbefalede ingen elektiv strålebehandling på halsen ved N0 stadie. Patienter som præsenterer en senere N-positivitet behandles kun kirurgisk. Doescher et al. 2015 (105) har fundet, at N-positivitet er stærkt korreleret med EBV hos patienter med sinonasalt planocellulært carcinom.

Patientværdier og – præferencer
Intet specifikt at bemærke.

Rationale
Rationalet for aktuelle anbefalinger hviler på ovenstående evidensgennemgang. Den videnskabelige evidensen er generel sparsom, og anbefalingerne hviler overvejende på erfaringer samt dokumentation fra behandling af andre hoved-halscancere.

Bemærkninger og overvejelser
Ingen specifikke bemærkninger.

Behandling af vestibulum nasi cancer

52. Små tumorer i vestibulum nasi (T1/Wang) kan primært behandles med kirurgi, eller stråleterapi, under hensyntagen til et godt kosmetisk resultat og funktionalitet (B-C)

53. T2-T4 tumorer i vestibulum nasi skal behandles med strålebehandling alene eller mere aggressivt med både kirurgi og efterfølgende strålebehandling (D)

54. Ved strålebehandling vestibulum nasi cancer skal DAHANCAs generelle strålebehandlingsretningslinjer følges (D)

55. Helt små tumorer i vestibulum nasi kan behandles med accelereret hypofraktioneret regime (54 Gy på 18 fraktioner) (B)

56. Elektiv lymfeknudebestråling anbefales ikke rutinemæssigt (B-C)

57. Afhængig af tumorudbredning kan konkomitant cisplatin eller Nimorazol overvejes (D)

Litteratur
Baggrunden for disse anbefalinger beror på to baggrundsartikler (106, 107) [D], fire retrospektive opgørelser med i alt 255 patienter (108-111) [C] samt et databasestudie med 174 patienter inkluderede (112) [B] (bilag 12).

Evidensgennemgang
Valg af behandling

Cancer i vestibulum nasi er en sjælden cancerform, og behandlingsrekommandationer varierer internationalt. Ofte baserer anbefalinger sig på små retrospektive serier, men den største rapporterede serie af vestibulumcancer er den landsdækkende DAHANCA-opgørelse 1993-2002, som blev publiceret i 2009

(112), hvilket der refereres til nedenfor. Fra 2008 er sinonasal cancer inkl. vestibulum nasi cancer registreret i DAHANCA–databasen.

I føromtalte landsopgørelse (112) viste kirurgi signifikant bedre loko-regional tumorkontrol end kombinationsbehandling, der igen var bedre end stråleterapi alene. Kirurgi som primær behandling var valgt til 39 % af patienterne med T1-sygdom (Wang), mens blot 14 % af patienter med T2/T3 sygdom gennemgik et operativt indgreb, hvilket afspejler tendensen til kirurgi ved lavt sygdomsstadie, og stråleterapi / kombinationsbehandling ved udbredt sygdom. Tumorer, der involverer ydre næse er i den henseende meget problematiske, og da vestibulum nasi cancer kan være aggressiv lokalt, stiller det store krav til behandlingsvalg og rekonstruktion. Patienterne bør derfor vurderes i multidisciplinær sammenhæng.
T- og N-stadie er ubetinget de væsentligste prædiktorer for behandlingseffekt, og behandlingsresultaterne skal vurderes i den sammenhæng (111, 112). På baggrund af landsopgørelsen og et review af Dowley A et al. (108), anbefales det at T1 cancere (Wang) behandles med enten kirurgi eller strålebehandling, hvorimod T2-T4 tumorer behandles med strålebehandling alene eller mere aggressivt med både kirurgi og efterfølgende strålebehandling, igen under hensyntagen til godt kosmetisk resultat, funktionalitet og patientens præference.

Det er vanskeligt at vurdere og sammenligne effekten af forskellige behandlingsmodaliteter, da litteraturen kun omfatter små patientkohorter med vage kriterier for patientselektion til den ene eller anden behandling. De anvendte kirurgiske teknikker og omfang varierer ligeledes, og der er heller ikke konsensus inden for stråleterapi med hensyn til doser, fraktioneringer eller teknikker.
Selv ved små tumorer (T1/Wang) som har tæt relation til næsefløje, næsetip eller columellaområdet vil kirurgisk behandling ofte være relativt mutilerende. På baggrund af dette anvendes primær strålebehandling ofte i disse situationer. Til gengæld vil primær kirurgi som eneste behandling ofte være det bedste behandlingsvalg ved små tumorer (T1) med lokalisation på septum (109), idet det her er muligt at opnå et acceptabelt kosmetisk resultat.

Ved større tumorudbredning (>T1) anbefales en mere aggressiv multimodal strategi, sædvanligvis omfattende primær kirurgi og efterfølgende postoperativ strålebehandling. Dog kan man afhængigt af muligheder for kosmetisk acceptabel rekonstruktion og patientpræference også anvende primær strålebehandling her, eventuelt efterfulgt af salvagekirurgi.

De væsentligste senfølger ved moderne stråleterapi i vestibulumområdet er ofte relativt beskedne og omfatter pigmentforandringer i huden og tørhed/skorpedannelse sv.t. slimhinderne i næsehulen.

Elektiv behandling af halsens lymfeknuder er generelt ikke indiceret. Vestibulum dræneres til de faciale lymfeknuder og til submandibulærregionen (level Ib). Risikoen for halsmetastaser er beskeden både primært og som eneste recidiv. Landsopgørelsen 1993-2002 (112) viste halsmetastaser på diagnosetidspunktet hos 6 % af patienterne, hvorom det gjaldt at 80-90 % af patienterne havde T1/T2-sygdom (TNM/Wang). Recidiver forekommer overvejende inden for de første par år, ofte samtidig med lokalt recidiv, og metastasefrekvensen er sjældent rapporteret over 10 % (109-112). Landsopgørelsen viste en

kumulativ frekvens af halsrecidiver på 10 % (6 % som eneste recidiv). På baggrund af en litteraturgennemgang omfattende mere end 1.000 patienter har et internationalt ekspertpanel herefter anbefalet, at elektiv behandling af halsen ikke er nødvendig, under forudsætning af 'tilstrækkelig undersøgelse af halsen' (107). Et påtrængende spørgsmål er, hvilken plads sentinel lymfeknudebiopsi fremover vil få ved vestibulum nasi cancer.

Kirurgisk behandling af vestibulum nasi cancer
Kirurgi omfatter radikal resektion af tumor (vejledt af frysemikroskopi), med eller uden primær rekonstruktion. Den rekonstruktive mulighed, strategi og valg af rekonstruktionsmetode afhænger i høj grad af de kirurgiske teknikker der er til rådighed. Behandlingen er multidisciplinær. De kirurgiske muligheder er beskrevet i Menick et al. (2009) (106) og i et særnummer af Facial Plastic Surgery (113). Der findes ikke evidens for hvilken rekonstruktiv teknik, der er mest hensigtsmæssig, men indgrebet bør holdes på få specialiserede hænder i centre, der behandler disse tumorer. Således kræver større rekonstruktioner, hvor der er tale om gennemgående defekter i ydre næse onkologisk, rekonstruktivt kirurgisk niveau i det multidisciplinære team.

Ved excisionsdefekter, hvor recidivrisikoen skønnes væsentlig kan sekundær opheling vælges for at lette observationen af tumorområdet efterfølgende. Patienten kan senere rekonstrueres. I forbindelse med operativ behandling af recidiver efter stråleterapi, hvor defekten ofte indbefatter varierende del af overlæben samt næsegulvet, rekonstrueres disse primært, hvorimod genopbygningen af ydre næse kan ske sekundært. Dette medfører naturligvis en længere periode med ændret udseende for patienten.

Strålebehandling af vestibulum nasi cancer
Stråleterapi mod vestibulum nasi tumorer gives enten med fotoner i en form af flerfeltsteknik eller IMRT, eller med elektroner, med eller uden bolus (udvendigt og/eller indvendigt).

Accelereret hypofraktionering med 54 Gy på 18 fx, 5 pr. uge kan anvendes ved små tumorer hvor kun et lille normalvævsvolumen medbestråles (112). I øvrige situationer foreslås accelereret normofraktioneret regime med 66 Gy på 33 fx, 6 pr. uge. I tilfælde af meget stor tumorbyrde kan DAHANCAs accelererede hyperfraktionerede regime med 76 Gy på 56 fx, 10 pr. uge overvejes.

Ved postoperativ strålebehandling efter uradikal kirurgi anbefales 66 Gy på 33 fx, 5 pr. uge. Ved radikal kirurgi 60 Gy på 33 fx, 5 pr. uge.

Ved normofraktioneret strålebehandling anbefales marginer som foreskrevet i DAHANCAs generelle strålehenvisninger, det vil sige CTV1 med 5 mm margin til GTV, evt. suppleret med et CTV2 med yderligere 5 mm margin. Ved accelereret hypofraktioneret regime (54 Gy på 18 fraktioner) anvendes sædvanligvis kun et CTV som kan tildannes ved tillæg af 5 - 10 mm margin til GTV.

Kemoterapi indgår ikke i standardbehandlingen af vestibulum nasi cancer og er ikke systematisk afprøvet ved denne sygdom. Med behandlingsgevinsterne in mente ved brug af konkomitant kemoradioterapi

til planocellulær hoved-halscancer i øvrigt er det tillokkende at anvende denne strategi ved planocellulær vestibulumcancer med stor tumorudbredning. I givet fald anbefales ugentlig cisplatin i henhold til DAHANCAs generelle retningslinjer.

Ligeledes kan man overveje tillæg af Nimorazol ved tilstedeværelse af makroskopisk tumorvæv. Ved helt små tumorer (T1) synes det dog rimeligt ikke at give Nimorazol jf. principperne for helt små (T1a) glottiske larynxcancere.

Patientværdier og – præferencer

Da vestibulum nasi er en fremtrædende del af ansigtet, er det vigtigt behandlingsstrategien drøftes med patienten ift. sandsynlighed for helbredelse og mutilation/senfølger.

Rationale

Rationalet for aktuelle anbefalinger hviler på ovenstående evidensgennemgang. Den videnskabelige evidens er generel sparsom, og anbefalingerne hviler overvejende på erfaringer samt dokumentation fra behandling af andre hoved-halscancere.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

Behandling af recidiv og metastaser

58. Ved recidiv, specielt i et tidligere bestrålet område, skal kirurgi altid overvejes primært (C)

59. Ved lokalt recidiv kan strålebehandling gives mod recidivområdet under hensyntagen til evt. tidligere strålebehandling (D)

60. Ved intraktabel loko-regionær eller metastaserende sygdom bør man behandle i henhold til DAHANCAs retningslinjer for behandling og pleje ved recidiv eller primært fremskreden hoved-halscancer, hvor forslag til behandlingsregimer til forskellige histologier forefindes (D)

Litteratur

Som baggrund for disse anbefalinger ligger tre retrospektive opgørelser omfattende 209 patienter (114-116) [C] (bilag 13).

Evidensgennemgang

Der foreligger få studier der omhandler behandlingen af recidiverende eller metastaserende sinonasal cancer. Gerven et al. (2010) (115) beskrev 16 cases med recidiv af sinonasal cancer samt deres andet

recidiv. De blev primært behandlet med endoskopisk kirurgi, og recidiverne blev behandlet både endoskopisk og/eller med kranio-facial adgang. Resultaterne af recidivbehandlingen kunne ikke bedømmes. Camp et al. (2014) (114) beskrev 47 patienter (38 %) med lokalrecidiv, som blev behandlet med endoskopisk resektion af tumorsite (79 %), og 21 % fik foretaget kranio-facial resektion. 27 patienter fik andet recidiv. Deres behandling bestod igen af endoskopisk resektion 63 %. 1 patient fik kranio-facial resektion. Restgruppen fik en kombination af kemo-stråle behandling eller kemoterapi alene. 9 patienter udviklede tredjegangs recidiv, hvoraf 5 patienter blev behandlet endoskopisk. Kaplan et al. (2016) (116) beskrev resultater for 42 patienter med recidiv af sinonasal cancer som er behandlet med kurativt intenderet kirurgi.

Faktorer som påvirker overlevelsen negativt er: Højrisiko histologi (mukøst malignt melanom, udifferentieret carcinom, adenocarcinom, neuroendokrin cancer, sarkom og planocellulær carcinom), lav differentieringsgrad samt involvering af orbita og skull-base.

Der anbefales kurativ kirurgisk recidivbehandling, når der foreligger lavrisiko-histologi (esthesioneuroblastom, adenoid cystisk carcinom) og en høj differentieringsgrad. Patienter med højrisiko histologi og lav differentieringsgrad og involvering af orbita eller skull-base tilrådes palliation, hvis det vurderes, at der ikke kan opnås frie resektionsrande.

Der er ingen studier, som har undersøgt effekten af recidivbehandling med stråle- og/eller kemoterapi til disse patienter. De anførte anbefalinger bygger på erfaringer med patienter med planocellulære karcinomer i hoved-hals området generelt.

Patientværdier og – præferencer

Behandlingsvalg ud fra generelle betragtninger om helbredelse efter tilbagefald af sygdommen og bivirkninger/følgevirkninger efter recidivbehandling.

Rationale

Rationalet for aktuelle anbefalinger hviler på ovenstående evidensgennemgang. Den videnskabelige evidensen er generel sparsom, og anbefalingerne hviler overvejende på erfaringer samt dokumentation fra behandling af andre hoved-halscancere.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen specifikke bemærkninger.

4. Referencer

1. Lell M, Baum U, Greess H, NÃ¶mayr A, Nkenke E, Koester M, et al. Head and neck tumors: Imaging recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. European Journal of Radiology. 2000;33(3):239-47.

2. Allegra E, Cristofaro MG, Cascini LG, Lombardo N, Tamburrini O, Garozzo A. 18FDG uptake in sinonasal inverted papilloma detected by positron emission tomography/computed tomography. TheScientificWorldJournal. 2012;2012:943412.

3. Broski SM, Hunt CH, Johnson GB, Subramaniam RM, Peller PJ. The Added Value of 18F-FDG PET/CT for Evaluation of Patients with Esthesioneuroblastoma. Journal of Nuclear Medicine. 2012;53(8):1200-6.

4. Eisen MD, Yousem DM, Loevner LA, Thaler ER, Bilker WB, Goldberg AN. Preoperative imaging to predict orbital invasion by tumor. Head and Neck. 2000;22(5):456-62.

5. Fujioka T, Toriihara A, Kubota K, Machida Y, Nakamura S, Kishimoto S, et al. Long-term follow-up using 18F-FDG PET/CT for postoperative olfactory neuroblastoma. Nuclear medicine communications. 2014:1.

6. Haerle SK, Soyka MB, Fischer DR, Murer K, Strobel K, Huber GF, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT imaging for sinonasal malignant melanoma. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2012;269(1):127-33.

7. Jeon TY, Kim HJ, Choi JY, Lee IH, Kim ST, Jeon P, et al. 18F-FDG PET/CT findings of sinonasal inverted papilloma with or without coexistent malignancy: Comparison with MR imaging findings in eight patients. Neuroradiology. 2009;51(4):265-71.

8. Lamarre ED, Batra PS, Lorenz RR, Citardi MJ, Adelstein DJ, Srinivas SM, et al. Role of positron emission tomography in management of sinonasal neoplasms-a single institution's experience. American Journal of Otolaryngology. 2011:1-7.

9. Nemzek WR, Hecht S, Gandour-Edwards R, Donald P, McKennan K, editors. Perineural spread of head and neck tumors: How accurate is MR imaging?; 19981998.

10. Olson G, Citardi MJ. Image-guided functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2000;123(3):188-94.

11. Pickuth D, Heywang-KÃ¶brunner SH. Imaging of recurrent esthesioneuroblastoma. British Journal of Radiology. 1999;72:1052-7.

12. Ramakrishnan VR, Lee JY, O'Malley BW, Palmer JN, Chiu AG. 18-FDG-PET in the initial staging of sinonasal malignancy. Laryngoscope. 2013;123(12):2962-6.

13. Schwartz JS, Brooks SG, Stubbs V, Ghosh A, Tajudeen BA, Khalili S, et al. Temporal patterns of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography sinonasal uptake after treatment of sinonasal malignancy. Int Forum Allergy Rhinology. 2016;6(12):1301-7.

14. Loevner LA, Sonners AI. Imaging of neoplasms of the paranasal sinuses. Neuroimaging clinics of North America. 2004;14(4):625-46.

15. Chong VF, Fan YF, Khoo JB. Computed Tomographic and Magnetic Resonance Imaging Findings in Paranasal Sinus In-volvement in Nasopharyngeal carcinoma. Ann Acad Med Singapore. 1998;27(6):800-4.

16. Bradley PJ, Jones NS, Robertson I. Diagnosis and management of es-tesioneuroblastom. Current opinion in Otolaryngology. 2006;11:112-8.

17. Ginsberg LE. Imaging of perineural tumor spread in head and neck cancer. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 1999;20(3):175-86.

18. Schuknecht B, Simmen D. State of the Art. Diagnostic imaging of paranasal sinus diseases]. Laryngo-rhino- otologie. 2002;81(2):126-46.

19. Ng SH, Chong VF, Ko SF, Mukherji SK. Magnetic resonance imaging of nasopharyngeal carcinoma. Topics in magnetic resonance imaging : TMRI. 1999;10(5):290-303.

20. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GuidelinesÂ®, version 1.2016. 2014.

21. Llorente JL, Lopez F, Suarez C, Hermsen MA. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11(8):460-72.

22. El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P. Tumours of the nasal, paranasal sinuses and skull base. WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th edition; WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th edition2017. p. 11-76.

23. Agaimy A, Weichert W. Grading of head and neck neoplasms. Pathologie. 2016;37(4):285-92.

24. Bishop JA. Recently described neoplasms of the sinonasal tract. Seminars in diagnostic pathology. 2016;33(2):62-70.

25. Bell D, Hanna EY. Sinonasal undifferentiated carcinoma: morphological heterogeneity, diagnosis, management and biological markers. Expert review of anticancer therapy. 2013;13(3):285-96.

26. Xu CC, Dziegielewski PT, McGaw WT, Seikaly H. Sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC): the Alberta experience and literature review. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2013;42:2.

27. Simons SA, Bridge JA, Leon ME. Sinonasal small round blue cell tumors: An approach to diagnosis. Seminars in diagnostic pathology. 2016;33(2):91-103.

28. Bishop JA, Westra WH. NUT Midline Carcinomas of the Sinonasal Tract. The American Journal of Surgical Pathology. 2012;36(8):1216-21.

29. French CA, Kutok JL, Faquin WC, Toretsky JA, Antonescu CR, Griffin CA, et al. Midline carcinoma of children and young adults with NUT rearrangement. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(20):4135-9.

30. Haack H, Johnson LA, Fry CJ, Crosby K, Polakiewicz RD, Stelow EB, et al. Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT-specific monoclonal antibody. The American Journal of Surgical Pathology. 2009;33(7):984-91.

31. Stelow EB, Bellizzi AM, Taneja K, Mills SE, Legallo RD, Kutok JL, et al. NUT rearrangement in undifferentiated carcinomas of the upper aerodigestive tract. The American Journal of Surgical Pathology. 2008;32(6):828-34.

32. Agaimy A, Koch M, Lell M, Semrau S, Dudek W, Wachter DL, et al. SMARCB1(INI1)-deficient sinonasal basaloid carcinoma: a novel member of the expanding family of SMARCB1-deficient neoplasms. American Journal of Surg Pathol. 2014;38(9):1274-81.

33. Allison DB, Bishop JA, Ali SZ. Cytopathologic characteristics of SMARCB1 (INI-1) deficient sinonasal carcinoma: A potential diagnostic pitfall. Diagnostic cytopathology. 2016;44(8):700-3.

34. Bishop JA, Antonescu CR, Westra WH. SMARCB1 (INI-1)-deficient Carcinomas of the Sinonasal Tract. The American Journal of Surgical Pathology. 2014;38(9):1282-9.

35. Kuehn A, Paner GP, Skinnider BF, Cohen C, Datta MW, Young AN, et al. Expression analysis of kidney-specific cadherin in a wide spectrum of traditional and newly recognized renal epithelial neoplasms: diagnostic and histogenetic implications. The American Journal of Surgical Pathology. 2007;31(10):1528-33.

36. Storck K, Hadi UM, Simpson R, Ramer M, Brandwein-Gensler M. Sinonasal renal cell-like adenocarcinoma: A report on four patients. Head and Neck Pathology. 2008;2(2):75-80.

37. Zur KB, Brandwein M, Wang B, Som P, Gordon R, Urken ML. 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. 2002;128(4):441-7.

38. Mirza S, Bradley PJ, Acharya A, Stacey M, Jones NS. Sinonasal inverted papillomas: recurrence, and synchronous and metachronous malignancy. The Journal of Laryngology & Otology. 2007;121(09).

39. Nygren A, Kiss K, von Buchwald C, Bilde A. Rate of recurrence and malignant transformation in 88 cases with inverted papilloma between 1998â€“2008. Acta Oto-Laryngologica. 2016;136(3):333-6.

40. Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of schneiderian inverted papillomas: An analytic overview of the evidence. Head and Neck Pathology. 2008;2(2):49-59.

41. Stoddard Jr DG, Keeney MG, Gao G, Smith DI, Garcia JJ, O'Brien EK. Transcriptional activity of HPV in inverted papilloma demonstrated by in situ hybridization for E6/E7 mRNA. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(4):752-8.

42. Syrjanen K, Syrjanen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal carcinoma: systematic review and meta-analysis. Hum Pathol. 2013;44(6):983-91.

43. Thompson LDR. Schneiderian papilloma of the sinonasal tract. Ear, Nose and Throat Journal. 2015;94(4-5):146-8.

44. Andreasen S, Bishop JA, Hansen TvO, Westra WH, Bilde A, von Buchwald C, et al. Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid cystic-like features of the sinonasal tract: clinical and morphological characterization of six new cases. Histopathology. 2017;70(6):880-8.

45. Bishop JA, Guo TW, Smith DF, Wang H, Ogawa T, Pai SI, et al. Human papillomavirus-related carcinomas of the sinonasal tract. The American Journal of Surgical Pathology. 2013;37(2):185-92.

46. Bishop JA, Ogawa T, Stelow EB, Moskaluk CA, Koch WM, Pai SI, et al. Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid cystic-like features: a peculiar variant of head and neck cancer restricted to the sinonasal tract. The American Journal of Surgical Pathology. 2013;37(6):836-44.

47. Hwang SJi, Ok S, Lee HM, Lee E, Park IH. Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid

cystic-like features of the inferior turbinate: a case report. Auris, Nasus, Larynx. 2015;42(1):53-5.

48. Wenig BM. Recently Described Sinonasal Tract Lesions/Neoplasms: Considerations for the New World Health Organization Book. Head and Neck Pathology. 2014;8(1):33-41.

49. Johncilla M, Jo VY. Soft tissue tumors of the sinonasal tract. Seminars in diagnostic pathology. 2016;33(2):81-90.

50. Fritchie KJ, Jin L, Wang X, Graham RP, Torbenson MS, Lewis JE, et al. Fusion gene profile of biphenotypic sinonasal sarcoma: an analysis of 44 cases. Histopathology. 2016;69(6):930-6.

51. Rooper LM, Huang SC, Antonescu CR, Westra WH, Bishop JA. Biphenotypic sinonasal sarcoma: An expanded immunoprofile including consistent nuclear Î²-catenin positivity and absence of SOX10 expression. Human pathology. 2016;55:44-50.

52. Wang X, Bledsoe KL, Graham RP, Asmann YW, Viswanatha DS, Lewis JE, et al. Recurrent PAX3-MAML3 fusion in biphenotypic sinonasal sarcoma. Nature genetics. 2014;46(7):666-8.

53. Kreisel FH. Hematolymphoid Lesions of the Sinonasal Tract. Head and Neck Pathology. 2016;10(1):109-17.

54. Fisher C. The diversity of soft tissue tumours with EWSR1 gene rearrangements: A review. Histopathology. 2014;64(1):134-50.

55. Noujaim J, Jones RL, Swansbury J, Gonzalez D, Benson C, Judson I, et al. The spectrum of EWSR1-rearranged neoplasms at a tertiary sarcoma centre; Assessing 772 tumour specimens and the value of current ancillary molecular diagnostic modalities. British journal of cancer. 2017;116(5):669-78.

56. Lawaetz M, Birch-Johansen F, Friis S, Eriksen JG, Kiss K, Gade S, et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck in Denmark, 1982â€“2012: Demographic and clinical aspects. A retrospective DAHANCA study. Acta Oncologica. 2016;55(8):1001-8.

57. Jangard M, Hansson J, Ragnarsson-Olding B. Primary sinonasal malignant melanoma: A nationwide study of the Swedish population, 1960-2000. Rhinology. 2013;51(1).

58. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, Owonikoko TK, Lawson DH, Switchenko J, et al. Rising Incidence of Mucosal Melanoma of the Head and Neck in the United States. Journal of Skin Cancer. 2012;2012:1-6.

59. Wenig BM. Unndifferentiated malignant neoplasms of the sinonasal tract. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2009;133(5):699-712.

60. Bell D, Saade R, Roberts D, Ow TJ, Kupferman M, DeMonte F, et al. Prognostic Utility of Hyams Histological Grading and Kadish-Morita Staging Systems for Esthesioneuroblastoma Outcomes. Head and Neck Pathology. 2015;9(1):51-9.

61. Tajudeen BA, Arshi A, Suh JD, St John M, Wang MB. Importance of tumor grade in esthesioneuroblastoma survival: a population-based analysis. JAMA otolarynology - Head and Neck Surgery. 2014;140(12):1124-9.

62. Montone KT, editor The differential diagnosis of sinonasal/nasopharyngeal neuroendocrine/neuroectodermally derived tumors; 20152015.

63. Lund VJ, Clarke PM, Swift AC, McGarry GW, Kerawala C, Carnell D. Nose and paranasal sinus

tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. The Journal of Laryngology & Otology. 2016;130:111-8.

64. Cracchiolo JR, Patel K, Migliacci JC, Morris LT, Ganly I, Roman BR, et al. Factors associated with a primary surgical approach for sinonasal sqamous cell carcinoma. Journal of surgical oncology. 2017;28 nov.

65. Bhandare N, Monroe AT, Morris CG, Bhatti MT, Mendenhall WM. Does altered fractionation influence the risk of radiation-induced optic neuropathy? International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2005;62(4):1070-7.

66. Jansen EPM, Keus RB, Hilgers FJM, Haas RLM, Tan IB, Bartelink H. Does the combination of radiotherapy and debulking surgery favor survival in paranasal sinus carcinoma? International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2000;48(1):27-35.

67. Le QT, Fu KK, Kaplan MJ, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR. Lymph node metastasis in maxillary sinus carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;46(3):541-9.

68. Logue JP, Slevin NJ. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: an analysis of radical radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1991;3(2):84-9.

69. Lund VJ, Wei WI. Endoscopic surgery for malignant sinonasal tumours: an eighteen year experience. Rhinology. 2015;53(3):204-11.

70. Paulino aC, Marks JE, Bricker P, Melian E, Reddy SP, Emami B. Results of treatment of patients with maxillary sinus carcinoma. Cancer. 1998;83(3):457-65.

71. Rimmer J, Lund VJ, Beale T, Wei WI, Howard D. Olfactory neuroblastoma: A 35-year experience and suggested follow-up protocol. Laryngoscope. 2014;124(7):1542-9.

72. Tiwari R, Hardillo JA, Mehta D, Slotman B, Tobi H, Croonenburg E, et al. Squamous cell carcinoma of maxillary sinus. Head & neck. 2000;22(2):164-9.

73. Tran L, Sidrys J, Horton D, Sadeghi A, Parker RG. Malignant salivary gland tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. The UCLA experience. American journal of clinical oncology. 1989;12(5):387-92.

74. Waldron JN, O'Sullivan B, Warde P, Gullane P, Lui F-F, Payne D, et al. Ethmoid sinus cancer: Twenty-nine cases managed with primary radiation therapy. IntJRadi ati on Oncology BiolPhys. 1998;41(2):361-9.

75. Million RR. The myth regarding bone or cartilage involvement by cancer and the likelihood of cure by radiotherapy. Head & neck. 1989;11(1):30-40.

76. Rawal RB, Farzal Z, Federspiel JJ, Sreenath SB, Thorp BD, Zanation AM. Endoscopic Resection of Sinonasal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2016;155(3):376-86.

77. Batra PS, Citardi MJ, Worley S, Lee J, Lanza DC. Resection of anterior skull base tumors: Comparison of combined traditional and endoscopic techniques. American Journal of Rhinology. 2005;19:521-8.

78. Choi D, Subramanian A, Elwell V, Andrews P, Roberts D, Gleeson M. Endoscopic transnasal surgery

as a replacement for maxillotomy techniques to approach the central skull base: Fewer complications and more acceptable to patients? Journal of Neurological Surgery, Part B: Skull Base. 2014;75(3):165-70.

79. Kassam AB, Prevedello DM, Carrau RL, Snyderman CH, Thomas A, Gardner P, et al. Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients. Journal of neurosurgery. 2011;114(6):1544-68.

80. Ganly I, Patel SG, Singh B, Kraus DH, Bridger PG, Cantu G, et al. Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: Report of an International Collaborative Study. Head & neck. 2005;27(7):575-84.

81. Hosemann W, Schroeder HWS. Comprehensive review on rhino-neurosurgery. GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery. 2015;14:Doc01.

82. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. RhinologySupplement. 2010(22):1-143.

83. Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zanation A, Prevedello D, Gardner P, et al. Endoscopic skull base surgery: Principles of endonasal oncological surgery. Journal of surgical oncology. 2008;97(8):658-64.

84. Wang K, Zanation AM, Chera BS. The Role of Radiation therapy in the management of Sinonasal and Ventral Skull Base Malignancies. Otolaryngologic clinics of North America. 2017;50:419-32.

85. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet. 2006;368(9538):843-54.

86. Chi A, Nguyen NP, Tse W, Sobremonte G, Concannon P, Zhu A. Intensity modulated radiotherapy for sinonasal malignancies with a focus on optic pathway preservation. Journal of hematology & oncology. 2013;6(4):1-10.

87. Cianchetti M, Amichetti M. Sinonasal malignancies and charged particle radiation treatment: a systematic literature review. International journal of otolaryngology. 2012;2012:325891.

88. Askoxylakis V, Hegenbarth P, Timke C, Saleh-Ebrahimi L, Debus J, RÃ¶der F, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for sinonasal tumors: A single center long-term clinical analysis. Radiation Oncology. 2016;11(1):1-9.

89. Birgi SD, Teo M, Dyker KE, Sen M, Prestwich RJD. Definitive and adjuvant radiotherapy for sinonasal squamous cell carcinomas: a single institutional experience. Radiation oncology (London, England). 2015;10:190.

90. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. Radiotherapy and Oncology. 2011;100(1):33-40.

91. Pignon JP, MaÃ®tre lAl, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiotherapy and Oncology. 2009;92(1):4-14.

92. De Bonnecaze G, Lepage B, Rimmer J, Al Hawat A, Vairel B, Serrano E, et al. Long-term carcinologic results of advanced esthesioneuroblastoma: a systematic review. European Archives of Oto-Rhino-

Laryngology. 2016;273(1):21-6.

93. Reiersen DA, Pahilan ME, Devaiah AK. Meta-analysis of Treatment Outcomes for Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2012;147(1):7-14.

94. Kuo P, Manes RP, Schwam ZG, Judson BL. Survival Outcomes for Combined Modality Therapy for Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. Otolaryngology -- Head and Neck Surgery. 2016.

95. Michel J, Fakhry N, Mancini J, Braustein D, Moreddu E, Giovanni A, et al. Sinonasal squamous cell carcinomas: Clinical outcomes and predictive factors. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2014;43(1):1-6.

96. Bossi P, Saba NF, Vermorken JB, Strojan P, Pala L, De Bree R, et al. The role of systemic therapy in the management of sinonasal cancer: A critical review. Cancer treatment reviews. 2015;41(10):836-43.

97. Perkins CL, Gatcombe H, Beitler J, Davis L. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Chemotherapy for Sinonasal Malignancies: Clinical Outcomes, Salvage Rates, and Toxicities. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2009;75(3):401.

98. Dooley L, Shah J. Management of the neck in maxillary sinus carcinomas. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2015;23(2):107-14.

99. Jegoux F, Metreau A, Louvel G, Bedfert C. Paranasal sinus cancer. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013;130(6):327-35.

100. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: A meta-analysis and review. Lancet Oncology. 2001;2(11):683-90.

101. Brown JS, Bekiroglu F, Shaw RJ, Woolgar JA, Triantafyllou A, Rogers SN. First report of elective selective neck dissection in the management of squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2013;51(2):103-7.

102. Cantu G, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S, et al. Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134(2):170-7.

103. Homma A, Hayashi R, Matsuura K, Kato K, Kawabata K, Monden N, et al. Lymph Node Metastasis in T4 Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma: Incidence and Treatment Outcome. Annals of Surgical Oncology. 2014;21(5):1706-10.

104. Ahn PH, Mitra N, Alonso-Basanta M, Palmer JN, Adappa ND, Oâ€™Malley BW, et al. Risk of lymph node metastasis and recommendations for elective nodal treatment in squamous cell carcinoma of the nasal cavity and maxillary sinus: a SEER analysis. Acta Oncologica. 2016;55(9-10):1107-14.

105. Doescher J, Piontek G, Wirth M, Bettstetter M, Schlegel J, Haller B, et al. Epstein-Barr virus infection is strictly associated with the metastatic spread of sinonasal squamous-cell carcinomas. Oral oncology. 2015;51(10):929-34.

106. Menick FJ. Nasal Reconstruction: Art and Practice2009.

107. Talmi YP, Ferlito A, Takes RP, Strojan P, Langendijk JA, Shaha AR, et al. Lymph node metastasis in nasal vestibule cancer: A review. Head and Neck. 2011;33(12):1783-8.

108. Dowley a, Hoskison E, Allibone R, Jones NS. Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule: a 20-year case series and literature review. The Journal of laryngology and otology. 2008;122(10):1019-23.

109. Horsmans JD, Godballe C, JÃ¸rgensen KE, Bastholt L, LÃ¸ntoft E. Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Rhinology. 1999;37(3):117-21.

110. Langendijk JA, Poorter R, Leemans CR, De Bree R, Doornaert P, Slotman BJ. Radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2004;59(5):1319-25.

111. Vanneste BGL, Lopez-Yurda M, Tan IB, Balm AJM, Borst GR, Rasch CR. Irradiation of localized squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Head and Neck. 2016;38:E1870-E5.

112. Agger A, Von Buchwald C, Madsen ARrk, Yde J, Lesnikova I, Christensen CB, et al. Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule 1993-2002: A nationwide retrospective study from Dahanca. Head and Neck. 2009;31(12):1593-9.

113. Facial Plastic Surgery. Facial Plastic Surgery. 2014;30(3).

114. Camp S, Van Gerven L, Poorten VV, Nuyts S, Hermans R, Hauben E, et al. Long-term follow-up of 123 patients with adenocarcinoma of the sinonasal tract treated with endoscopic resection and postoperative radiation therapy. Head and Neck. 2016;38(2):294-300.

115. Van Gerven L, Jorissen M, Nuyts S, Hermans R, Poorten VV. Long-Term Follow-up of 44 Patients with Adenocarcinoma of the Nasal Cavity and Sinuses Primarily Treated with Endoscopic Resection Followed by Radiotherapy. Head Neck-J Sci Spec. 2011;33(6):898-904.

116. Kaplan DJ, Kim JH, Wang E, Snyderman C. Prognostic Indicators for Salvage Surgery of Recurrent Sinonasal Malignancy. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2016;154(1):104-12.

5. Metode

Retningslinjerne er forankret i DAHANCA, en permanent arbejdsgruppe under det multidisciplinære videnskabelige selskab Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi (DSHHO). En række arbejdsgrupper blev i 2005 nedsat efter et åbent kick-off møde mhp. udfærdigelse af de første retningslinjer efter daværende MTV-principper. I styregruppen indgik formændene for de nedsatte arbejdsgrupper, og arbejdet blev overvåget af en følgegruppe bestående af medlemmer fra de behandlende onkologiske centre under ledelse af Prof. Cai Grau, Aarhus. Den første samlede nationale kliniske retningslinje blev vedtaget i januar 2007.

Litteratursøgning

Se bilag 1.

Litteraturgennemgang

De enkelte arbejdsgrupper (se afsnittet 'forfattere') har gennemgået den videnskabelige dokumentation og tilstræbt størst mulig dækning af undersøgelser med den højeste grad af evidens. Studier blev prioriteret således:

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

Søgningernes periode afhang af de involverede emner og fokuserede spørgsmål.

Kritisk litteraturlæsning ved hjælp af checklister

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

Evidensniveauer

Den første version af retningslinjen (2007) blev genereret ved hjælp af gennemgang af litteraturen. I den version blev litteraturen gradueret i henhold til international standard (level I-IV). Litteraturen til nuværende version er gradueret iht. Oxford.

Formulering af anbefalinger

Formulering af anbefalingerne er foretaget med benyttelse af ordene kan/bør/skal. Alle anbefalingerne er landet i fællesskab i arbejdsgruppen på et fagligt møde i oktober 2020.

Interessentinvolvering

Retningslinjen er blevet til i et multidisciplinært samarbejde mellem øre-næse-hals kirurger, onkologer, plastikkirurger, øjenlæger, patologer, radiologer, tandlæger, neurokirurger og kliniske fysiologer.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er hørt i – og godkendt af – DAHANCA og DSHHO.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Retningslinjerne medfører ikke yderligere udgifter end de i regionerne allerede budgetterede udgifter til overholdelse af retningslinjerne.

Behov for yderligere forskning

For denne patientgruppe mangler der generelt randomiserede kontrollerede forsøg samt prospektive undersøgelser. Dette er næppe realistisk i klinisk praksis, og det understreger betydningen af løbende dataregistrering og analysearbejde af de klinisk involverede specialer, som anført ovenfor.

Forfattere

Ingen af de involverede personer havde interessekonflikter. Følgende personer bidrog til dette arbejde:

Styregruppe

- Cai Grau (fmd), onkologi, AUH
- Mirjana Ninn-Pedersen, ØNH kirurgi, AaUH
- Anette Drøhse Kjeldsen, ØNH-kirurgi, OUH
- Nicolaj Andreassen, onkologi, AUH
- Elo Andersen, onkologi, HH

Udredning

- Mirjana Ninn-Pedersen (fmd), ØNH-kirurgi, AaUH
- Anita Guldager Lauridsen, ØNH-kirurgi, AaUH
- Stine Rosenkilde Larsen, patologi, OUH
- Tina Klitmøller Agander, patologi, Rigshospitalet (RH)
- Anne L. Nielsen, nuklearmedicin, OUH
- Christian Rahbek, radiologi, AUH
- Kristian Bruun Pedersen, ØNH-kirurgi, AUH
- Jørgen Johansen, onkologi, OUH

Kirurgi

- Anette Drøhse Kjeldsen (fmd), ØNH-kirurgi, OUH
- Kristian Bruun Pedersen, ØNH-kirurgi, AUH
- Anders Bilde, ØNH-kirurgi, RH

- Christian Buchwald, ØNH-kirurgi, RH
- Dan Brøndum, ØNH-kirurgi, AaUH
- Margaret Malgorzata Jensen, ØNH-kirurgi, AaUH
- Torben Thygesen, TMK-kirurgi, OUH
- Martin Heje, platikkirurgi, AUH
- Peter Bjerre Toft, oftalmologi, RH

Onkologi

- Nicolaj Andreassen (fmd), onkologi, AUH
- Jørgen Johansen, onkologi, OUH
- Elo Andersen, onkologi, HH
- Claus Andrup Kristensen, onkologi, RH
- Kinga Nowicka-Matus, onkologi, AaUH
- Jørgen Petersen, Medicinsk Fysik, AUH
- Maja Bendtsen Sharma, onkologi, AUH

Rehabilitering

- Elo Andersen (fmd), onkologi, HH
- Torben Thygesen, TMK kirurgi, OUH

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Monitorering foregår løbende ud fra DAHANCA-definerede kvalitetsindikatorer og publiceres årligt i samarbejde med RKKP.

Plan for audit og feedback

Der foregår løbende en landsdækkende kvalitetsvurdering af de indrapporterede klinisk parametre til DAHANCA databasen og publiceres årligt i samarbejde med RKKP.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Nedenstående søgestrategi stammer fra den originale udarbejdelse af retningslinjerne i 2007, og nærværende retningslinje er genereret på dette fundament.

Epidemiologi
Søgeord: Sinonasal (eller sino-nasal) and etiology
Søgedatabase: Pubmed
Udvælgelsekriterie: Primært meta-analyser, hvis ikke store review undersøgelser eller store kohorte undersøgelser.

Billeddiagnostik
Søgeord:

1. Nose neoplasms/radiography ultrasonography/radionuclide-imaging.
   Tomography/all subheadings
   Nose-neoplasms/recurrence/all subheadings.
   Estesioneuroblastom/all subheadings (radiography)
   Carcinoma adenoid cystic (radiography)
   Gav 1343 artikler (meget bred søgning, hvorfor der ligeledes er søgt som nedenstående)
2. MR + Nose neoplasms/all subheadings/English (171)
3. Tomography-x-ray computed/all subheadings
   Nose- neoplasms/English (55)

Sprog: engelsk, dansk, tysk i søgning 1. I søgning 2 og 3 kun engelsk.
Baser: medline, codmane
År: 1995-2005

Patologi
Inkluderet: Clinical guidelines (se nedenfor), tidsskriftartikler: Metaanalyser (fandtes næsten kun for epidemiology/ætiologi).
Systematisk litteratursøgning og gennemgang
Databaser: Cochrane og PubMed
Søgeperiode: 1980-2006
Søgeord: Nose/nasal/sinonasal/paranasal sinus/cancer/neoplasms/carcinoma/pathology/treatment esthesioneuroblastoma/olfactory neuroblastoma/pathology carcinoma-adenoid–cystic.

Kasuistikker blev ikke inkluderet. Kun engelsksprogede referencer er inkluderet.
Eksisterende guidelines:

1. The Royal College of Pathologists www.rcpath.org-resources-pdf-HeadNeckDatasetJune05.pdf
2. College of American Pathologists (CAP)
   www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/2005/upperaero05_ckw.doc.

3. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (ADASP) www.panix.com/-adasp/nasalparanasal.htm.

Kirurgiske procedurer for "lukket sino-nasal kirurgi"

Cochrane libary (http://www3.interscience.wiley.com.eprh.dnlb.dk)
Søgt på

1. nose neoplasms [MeSH];1 hit
2. endoscopy [MeSH]; 0 hits

Ingen relevante studier for emnet.

Google (www.google.dk)
Søgt på:

1. nose neoplasms and endoscopy; hits > 62.000

Disse er ikke gennemset.

Medline (http://www.pubmed.com):
Søgt på:

1. nose neoplasms [MeSH] and endoscopy [MeSH]; 364 hits
2. nose neoplasms [MeSH] and meta-analysis; 9 hits

Disse 373 artikler er gennemset, og 33 artikler udvalgt. Ved udvælgelsen af de 33 artikler er kasuistiske meddelelser samt studier omhandlende benigne tumorer fravalgt. Udelukkende studier vedrørende endoskopisk fjernelse af maligne epitheliale sino-nasale tumorer er medtaget. De 33 artikler er vurderet og 8 artikler omhandlende endoskopisk resektion af esthesioneuroblastomer samt 7 artikler om endoskopisk resektion af øvrige epitheliale tumorer fra næse og bihuler blev gennemlæst og vurderet udfra SfR's checklister. Evidenstabel samt samlet bedømmelse af evidensen er udfyldt.

Onkologi

Databaser: Medline(Pub med), EMBASE og Cochrane.
Søgeord: I Medline [MeSH], I EMBASE Thesaurus: "nose neoplasms" og "paranasal sinus neoplasms". Desuden for behandling "radiotherapy", "surgery" og "Drug therapy" (for kemoterapi).
Søgning: Først søgtes på hver enkelt term for sig og bagefter kombineret med Bolean operator AND. Til sidst blev enkelte søgninger lagt sammen (i f.eks. ref.manager).
Limits: Perioden 1990 til 2005. Kun engelsk litteratur og kun humane studier.
Arbejdsmetode: Ovennævnte resulterede i en liste med 1732 referencer. Overskrifter blev gennemgået og alle dem, der udelukkende omhandlede kirurgi, kasuistikker med mindre end 4 patienter, andre sprog end engelsk og tysk osv.) blev sorteret fra. Herefter resterede ca. 800, hvor vi kiggede nærmere 37 på abstractet og kunne sortere yderligere. Til sidst havde vi 292 referencer, som blev kopieret til arbejdsgruppens 4 medlemmer. Gruppen mødtes derefter 2 og 2 og fandt relevante referencer for hhv. strålebehandling og kemoterapi. Disse 292 artikler blev sat i skemaerne.

Rehabilitering
Søgeord: Cancer, carcinoma, neoplasma, sinonasal, paranasal, nose, maxillary, rehabilitation, reconstruction, reconstructive surgery, prostheses, anaplastology, nutrition, speech, psychosocial
Mulige søgemaskiner: PubMed, Cochrane library, Cancer Lit, Embase, HTA database(?), antropologiske databaser(?), Psykinfo, medicinske selskabers hjemmesider (DSKO, ASCO, ASTRO, Dansk selskab for otolaryngology, Dansk selskab for tand- mund- og kæbekirugi, Dansk Selskab for hoved hals cancer, plastikkirurgernes), andre landes cancerhjemmesider, store institutioners hjemmesider (MD Anderson, Memorial Sloan Kettering, University of Michigan), Google (evt. de første 100)
Periode: 1980-2005
Sprog: Engelsk, tysk, nordisk

Litteratursøgningen er lavet med assistance fra forskningsbibliotekar Johann Welin. Dette resulterede i 452 referencer. Disse blev gennemgået på abtract niveau, hvor de blev ekskluderet efter følgende kriterier: Omhandlede ikke levende • omhandlede benigne sygdomme • ”rene” øjentumorer • dyreforsøg • tumorer på ydre næse • single case reports uden review

Dette resulterede i 114 artikler der blev bestilt hjem og fordelt efter indhold i tre grupper: kirurgisk rekonstruktion • proteser • rehabilitering.
Nogle artikler er vurderet af flere grupper.

Herefter blev hver artikel vurderet mhp. brug som reference og yderligere sortering fandt sted således at ovenfor beskrevne kriterier stadig var gældende men yderligere: Dobbeltpublikationer • publikationer hvor behandlingsprincipperne for længst er forladt • publikationer der ved gennemlæsning viser sig ikke at omhandle emnet • publikationen for overfladisk uden dokumentation for det fremførte

Bilag 2 - Stadieinddeling

Sinonasale karcinomer stadieinddeles i henhold til UICC/AJCC klassifikation, 7. udgave (se Bilag 2). Klassifikation af T-site underopdeles iht. sinus maxillaris og cavum nasi/sinus ethmoidales. N og M stadieres ens for alle tre anatomiske lokalisationer. De 40 mulige TNM kombinationer kan reduceres til seks UICC stadier I-III og IVa-c.

Stadieinddelingen baseres klinisk på endoskopi, CT/MR scanning og den histopatologiske diagnose.

Cancer i vestibulum nasi kan klassificeres efter to systemer, UICC/TNM og Wang. I DAHANCA anvendes Wang (se nedenfor). Forskellen mellem klassifikationssystemerne er, at Wang modsat UICC beskriver omfanget af tumor invasion i forhold til omkringliggende strukturer snarere end størrelsen. Ved anvendelse af Wang vil flere klassificeres som T1 og være egnet til kirurgisk behandling som eneste modalitet.

UICC/AJCC TNM 8th edition, 2017

Primærtumor sinus maxillaris

UICC T0 Ikke tegn til primærtumor-

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor begrænset til slimhinden uden erosion/destruktion af knoglen

T2 Tumor infiltrerer/destruerer knoglen inklusive udbredelse til den hårde gane og/eller til meatus medius (eksklusive bagvæggen og pterigoidal pladen)

T3 Tumor infiltrerer en af følgende strukturer: Knoglen i dorsalvæggen, subcutant væv, bunden eller medial væggen af orbita, fossa pterigopalatina, sinus ethmoidalis

T4a Tumor infiltrerer anteriore orbitale strukturer, huden på kinden, processus pterigoidei, fossa infratemporalis, lamina medialis, lamina cribiformis, sinus sphenoidalis eller sinus frontalis

T4b Tumor infiltrerer en af følgende strukturer: Apex af orbita, dura, hjernen, fossa cranii media, kranienerver (eksklusive 2. gren af n. trigeminus), nasopharynx eller clivus

Primærtumor cavum nasi og sinus etmoidalis

UICC

T0 Ikke tegn til primærtumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor begrænset til ét underafsnit, med eller uden erosion af knoglen

T2 Tumor infiltrerer to underafsnit i en region eller breder sig ind i en tilstødende region inden for det nasoethmoidale kompleks, med eller uden knogleerosion

T3 Tumor infiltrerer forreste del af orbita (medial væg eller bunden), sinus maxillaris, ganen, eller lamina cribrosa

T4a Tumor infiltrerer en eller flere af følgende strukturer: Anteriore orbita, huden på kinden eller næsen, fossa cranii anterior (minimalt), pterigoidal pladen, sinus sphenoidalis, sinus frontalis

T4b Tumor infiltrerer en eller flere af følgende strukturer: Apex af orbita, dura, hjernen, fossa crani media, kranienerver (eksklusive 2. gren af n. trigeminus), nasopharynx eller clivus

Primærtumor vestibulum nasi UICC

(OBS anvendelse af Wang klassifikation anbefales – se nedenfor)

T1 Tumor begrænset til ét underafsnit

T2 Tumor involverer to underafsnit eller tilstødende nasoethmoidal region

T3 Invasion af medial væg eller bund af orbita, sinus maxillaris, ganen, lamina cribrosa

T4a Tumor infiltrerer en eller flere af følgende: Forreste del af orbita, huden på kinden eller næsen, fossa cranii anterior, pterigoidal pladen, sinus sphenoidalis, sinus frontalis

T4b Tumor infiltrerer en eller flere af følgende strukturer: Apex af orbita, dura, hjernen, fossa cranii media, kranienerver (eksklusiv 2. gren af n. trigeminus), nasopharynx eller clivus

Regionale lymfeknuder UICC

NX Regionale lymfeknude metastaser kan ej vurderes

N0 Ingen regionale lymfeknude metastase

N1 Metastase i en enkelt ipsilateral lymfeknude, 3 cm eller mindre i største diameter

N2 Metastase i en enkelt ipsilateral lymfeknude, mere end 3 cm, men ikke mere end 6 cm i største diameter; *eller* metastase i multiple ipsilaterale lymfeknuder, ingen mere end 6 cm i største diameter; *eller* metastase i bilaterale eller kontralaterale lymfeknuder, ingen mere end 6 cm i største diameter

N2a Metastase i en enkelt ipsilateral lymfeknude mere end 3 cm, men ikke mere end 6 cm i største diameter

N2b Metastase i multiple ipsilaterale lymfeknuder, ingen mere end 6 cm i største diameter

N2c Metastase i bilaterale eller kontralaterale lymfeknuder, ingen mere end 6 cm i største diameter

N3 Metastase i en lymfeknude mere end 6 cm i diameter

Fjernmetastaser UICC

MX Fjernmetastaser kan ej vurderes

M0 Ingen fjernmetastaser

M1 Fjernmetastaser

Stadieinddeling UICC

Stadie I	T1	N0	M0		Stadie IVA	T4a	N0	M0
Stadie II	T2	N0	M0			T4a	N1	M0
Stadie III	T3	N0	M0			T1-T4a	N2	M0
	T1	N1	M0		Stadie IVB	T1-T4b	N3	M0
	T2	N1	M0			T4b	N0-3	M0
	T3	N1	M0		Stadie IVC	T1-T4b	N0-N3	M1

Primærtumor Vestibulum nasi – Wang

Efter Wang[1]

T1 Tumor begrænset til vestibumum nasi, relativ superficiel, involverende ét eller flere underafsnit

T2 Tumor involverer tilstødende strukturer, f.eks. øvre septum, overlæbe, philtrum, huden på næse og/eller nasolabialfuren, men ikke fikseret til underliggende knogle

T3 Tumor infiltrerer en eller flere af følgende: Hårde gane, buccolinguale sulcus, stor del af overlæben, øvre septum, turbinate og/eller tilstødende paranasale sini, fikseret i dybe muskler eller knogle

Kadish klassifikation af olfaktorius neuroblastom

Efter Kadish[2]

A Tumor begrænset til næsekaviteten

B Tumor involverer de nasale eller paranasale bihuler

C Tumor infiltrerer uden for de nasale eller paranasale bihuler

Referencer, bilag 2

1. Wang CC. Treatment of carcinoma of the nasal vestibule by irradiation. *Cancer*. 1976;38(1):100-106.
2. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer*. 1976;37(3):1571-1576.

Bilag 3 - Praktiske forhold vedrørende patologi

Organisering

På center hvor sinonasal cancer diagnosticeres og behandles i multidisciplinære teams, bør en hoved-hals patolog være medlem af det multidisciplinære team. Den makroskopiske og mikroskopiske håndtering af præparater fra regionen kræver et veletableret samarbejde mellem patolog, kirurg og onkolog mhp. optimal makrohåndtering, udskæring og beskrivelse. Der bør foreligge instruks for ensartet håndtering af biopsier og resektater fra området. Dette gælder makroskopisk beskrivelse og udtagning af snit fra resektater såvel som mikroskopisk beskrivelse og kodning af biopsier og resektater. I tilfælde hvor diagnosen er stillet på afdeling hvor der ikke er centerfunktioner, bør biopsier revideres på det behandlende center.

Modtagelse af præparater

Diagnostiske biopsier fremsendes med relevante kliniske oplysninger. Endoskopiske resektater fremsendes med relevante kliniske oplysninger. En bloc resektater: Resektater fra regionen er komplekse og operationsbeskrivelse bør eftersendes. Præparaterne skal modtages tørt og markeret af kirurgen, så de kan orienteres af patologen således, at optimal bedømmelse af resektionsrande kan opnås.

Anvendelsen af frysesnit kan anbefales til peroperativ vurdering af resektionsrande.

Makroskopisk håndtering

Diagnostiske biopsier: Antal og størrelse beskrives og alt indstøbes. Om nødvendigt afkalkes præparatet.

Endoskopiske resektater: Antal og størrelse (evt. volumen) beskrives og mindst 3 kapsler udtages. Hvis der er tale om inverte papillomer, så bør alt væv totalindstøbes.

En bloc resektater: De forskellige resektionsrande kan med fordel tusch-markeres med forskellige farver. Der udtages vinkelrette snit fra tumor ud mod resektionsrandene således at afstanden til disse kan bedømmes. Hvis præparatet indeholder knogle udtages altid snit fra knogleresektionsranden, som herefter kan afkalkes.
Fra selve tumor udtages ét snit som er valgt til at repræsentere den maksimale tumortykkelse.

Lymfeknuder: Eventuelle halsglandelresektater håndteres som beskrevet i DAHANCA retningslinjer for behandling af kræft i mundhulen.

Mikroskopisk håndtering

Beskrivelsen skal tage stilling til følgende:

- Histologisk type og evt. malignitetsgrad i henhold til den senest opdaterede WHO klassifikation
- Perineuralvækst og/eller karinvasion – tilstede/ikke tilstede
- Tumortykkelse (ved resektater)
- Invasiv front kohæsiv/non-kohæsiv (kun ved planocellulært karcinom)
- Afstand til resektionsrande (ved resektater)

- Indvækst i knogle – tilstede/ikke tilstede

Immunhistokemi undersøgelse

Panelet af markører er op til den enkelte ansvarlige patolog.

Diagnose kodning

- T-kode følger den kliniske topografiangivelse.
    - Ved tumorer udgået fra de små seromukøse kitler tilføjes T-kodes (T-55400 glandula salivatoria minor)
    - Ved en bloc resektater kan tilføjes relevante T og M koder for resektionsrande.
- M-kode følger den opdaterede WHO klassifikation.
- P-kode.
    - Diagnostiske biopsier – P-30610 (biopsi)
    - Endoskopiske resektater – P-30611 (ekscisionsbiopsi)
    - En bloc resektater – P-30620 (resektater)
    - Hvis materiale udtages til biobank tilføjes koden – P-32920 (nedfrosset til -80 grader)

Bilag 4 - Narrow Band Imaging (NBI)

NBI er blot en af flere betegnelser for en særlig billeddannende endoskopisk teknologi, der anvender filtreret lys for at fremhæve slimhinderelaterede maligne tumorer. Overfladen illumineres udelukkende med lys i spektret 440-460 nm (blå) samt 540-560 nm (grøn). Hemoglobins lysabsorptionskvotient topper netop ved disse to frekvenser, hvorfor blodkar og overfladestrukturer fremtræder tydeligere end under anvendelse af almindelig bredspektret belysning. På grund af maligne læsioners inerte neoangiogenese kan teknologien bruges til kvalitativ skelnen imellem suspekte vs non suspekte områder. Det mindsker mængden af falsk negative biopsier og medfører en mere nøjagtig beskrivelse af omfanget af slimhinderelateret infiltration[1-3].

Der er i flere prospektive studier påvist en signifikant øget sensitivitet, nøjagtighed og negativ prædiktiv værdi ved primær NBI vs. WLI assisteret skopi hvad angår planocellulære carcinomer i hovedhals regi[4-5]. Derfor har det kliniske anvendelsesområde hidtil været optimering af det diagnostiske og opfølgningsmæssige work-up i forbindelse med planocellulær laryngeal og til dels oropharyngeal cancer (evidens niveau 1b).

Men studier har valideret teknikken for et bredere udsnit af slimhinderelateret patologi inkluderende adenocarcinomer (evidens niveau 1a)[6-7] og MALT lymfomer (evidens niveau 4)[8-9]. Disse kræftformer udgør sammen med de planocellulære karcinomer en stor del af de maligne neoplasier også i næsen og bihulerne. Det må derfor anbefales, at endonasal endoskopisk inspektion i forbindelse med cancer diagnostik altid udføres under anvendelse af såvel WLI som NBI lys, såfremt teknikken forefindes på den pågældende afdeling.

Med hensyn til slimhinderelaterede melanomer peger den sparsomme og kasauistiske litteratur derimod på, at tilsvarende karforandringer ikke er konsistente[10].

Teknikken er ny og endnu ikke valideret for endonasale papillomer. Men papillomatøse forandringer fremtræder tydeligere og mere demarkerede under fraktioneret belysning, hvilket bedrer overblikket og kvaliteten af endoskopien i forbindelse med udredning, bioptering og follow-up.

Det bør pointeres, at NBI lys ikke kan anvendes hvis patienten er tidligere strålebehandlet i det relevante område. Radioterapi inducerer i sig selv i udtalt grad neoangiogenese.

Konklusionen må være, at NBI er lovende som ambulant undersøgelsesmetode. Modaliteten er valideret for en stor andel af den maligne patologi, der findes i næsen og sinuides paranasales og kan anbefales anvendt i diagnostisk øjemed til at øge kvaliteten af den objektive undersøgelse i forbindelse med kræftudredning. Der afventes afklaring af metodens rolle i forbindelse med bestemmelse af resektionsrande og re-resektioner.

Referencer, bilag 4

1. Muto M, Katada C, Sano Y, Yoshida S. Narrow Band Imaging: A new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(7 suppl 1):s16-20
2. Inoue H [Endoscopic diagnosis of tissue atypism (EA) in the pharyngeal and esophageal squamous epithelium; IPCL pattern classification and ECA classification]. *Kyobo Geka*. 2007;60(8 suppl):768-775.

3. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy*. 2006;38(8):819-824.
4. Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: A multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1566-1572.
5. Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(4):446-451.
6. Uchiyama Y, Imazu H, Kakutani H, et al. New approach to diagnosing ampullary tumors by magnifying endoscopy combined with a narrow-band imaging system. *J Gastroenterol*. 2006;41(5):483-490.
7. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1562-1570.
8. Nonaka K, Ohata K, Matsuhashi N, et al. Is narrow-band imaging useful for histological evaluation of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after treatment? *Dig Endosc*. 2014;26(3):358-364.
9. Norimura D, Isomoto H, Imaizumi Y, et al. Case series of duodenal follicular lymphoma, observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(2):428-434.
10. Rana SS, Chaudhary V, Bhasin DK. Narrow band imaging appearance of gastric metastasis from malignant melanoma. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(4):353.

Bilag 5 - Eksempel på skanningsprotokol PET/CT med CAS-FESS CT- protokol

2. PET/CT skanning gennemføres efter sædvanlige/lokale retningslinjer. Det er vigtigt, at patienten under skanningen er lejret med armene langs kroppen og med hovedet fikseret alternativt i dedikeret hovedholder, som er centreret i gantry'et.

3. I forlængelse af (eller forud for) PET/CT-skanningen udføres en særskilt CT af bihulerne til brug for CAS-FESS procedure. CAS-FESS CT-skanning bør tidligst udføres 3 minutter efter eventuel injektion af CT-kontrast. Da denne skanning sædvanligvis ikke benyttes til fusion med PET- skanning kan patienten omlejres som i punkt 1, hvis PET/CT-skanning ønskes gennemført med en anderledes lejring. CT skanneren indstilles til at scanne 200 snit med snittykkelse på 0,625 mm fra tandrækken og kranielt. Der anvendes et reduceret field of view på 20 cm. Parametre for CT- skanning af bihulerne bør tilpasses lokale retningslinjer og computerudstyr/software, som benyttes ved CAS-FESS procedure.

4. CAS-FESS CT-skanningen indlæses i computerudstyr på øre-, næse-, halsafdelingen og anvendes til Imaging guided kirurgi/CAS-FESS-procedure.

Den samlede skanningstid er cirka 25 minutter. Rækkefølgen af skanningerne kan justeres efter lokale forhold.

Bilag 6: Anatomi og epidemiologi

Anatomi

Næse og bihuler

Cavum nasi og sinus paranasale er et komplekst system af parrede hulrum, kroge og kanaler formet i slimhindedækket knogle. Næsens funktion er at filtrere og fugte indåndingsluften. Det olfaktoriske epithel breder sig fra toppen af lamina cribrosa ud over medialsiden af concha superior og septum nasi. Ductus nasolacrimalis udmunder i næsen under concha inferior. Af primær-tumorerne opstår 50-70 % i sinus maxillaris, 15-30 % i cavum nasi og 10-20 % i sinus ethmoidalis[1,2].

Ethmoidet er lokaliseret i midten af de sinonasale strukturer. Den består af flere anteriore og posteriore celler. Superiort og lateralt herfor ligger sinus frontale forbundet med det øvrige bihulesystem via ductus nasofrontalis. Loftet af den inferolateralt beliggende sinus maxillaris dannes af orbitabunden. Drænagen fra kæbehulerne foregår igennem infundibulum ethmoidale, der sammen med det anteriore ethmoid og concha media udgør en fysiologisk enhed kaldet det osteomeatale kompleks.

Sinuides sphenoidales er lokaliseret posterior-inferiort for de bagre ethmoidalceller og ses ofte asymmetriske og varierende pneumatiseret. Vigtige strukturer som a. carotis interna, sinus cavernosus, a. basilaris, n. opticus, n. maxillaris og pons er kun adskilt fra sinus sphenoidalis af et tyndt knogledække. Sinus sphenoidalis og det posteriore ethmoid kommunikerer via recessus sphenoethmoidalis til cavum nasi, lamina perpendicularis og vomer. Lateralt findes concha inferior, media og superior og medialvæggen af sinus maxillaris. Anteriort afgrænses cavum nasi af limen nasi, posteriort af choana.

Undersiden af neurokraniet

Undersiden af neurokraniet (eng. *skull base*) inddeles i rhinologisk relevant henseende i fossa cranii anterior og media adskilt af de små kilebensvinger.

Fossa anterior der rummer hjernes frontallapper, afgrænses af lamina cribrosa samt dele af ossa sphenoidale og frontale. Gulvet i fossa cranii media ligger dybere, mere dorsalt, udgøres af corpus og alae majores ossis sphenoidalis samt de parrede tindingebens pars petrosa og er sæde for hjernens temporallapper lateralt, hypofysen medialt. Neoplasier i strukturerne omkring fossa cranii anteriors gulv udgøres for hovedpartens vedkommende af benigne tumorer som osteomer, kondromer, hæmangiomer, dermoidcyster og plasmacytomer. Udover sinonasalt deriveret patologi udgøres de sjældne maligne tumorer i denne region overvejende af orbitale gliomer, rhabdomyosarkomer, esthesioneuroblastomer og osteogene sarkomer.

Tumorvækst udgående fra fossa cranii media er overvejende histologisk benign og inkluderer blandt andet hypofyseadenomer og kraniofaryngeomer. Maligne tumorer i dette område kan opstå primært, hyppigst chondro- eller osteosarkomer, eller sekundært ved lokal invasion eller hæmatogen spredning.

Vestibulum nasi

Vestibulum nasi afgrænses af ala nasi svarende til tipbruskenes laterale og mediale crura, foruden medialt af den nedre del af septum og columella. Den nedre afgrænsning udgøres af den forreste del af den hårde gane eller næsegulvet. Limen nasi repræsenterer overgangen mellem vestibulum nasi og cavum nasi

propria. Vestibulum nasi er beklædt med lagdelt keratiniseret pladeepithel hvorimod cavum nasi propria er dækket af pseudolagdelt ciliebeklædt cylinderepithel.

Ætiologi og epidemiologi

Primær cancer i næsen og bihulerne er en sjælden sygdom, der udgør 3-5 % af alle hoved-halscancere og under 1 % af alle maligne neoplasier. Der er påvist flere ætiologiske faktorer samt histologiske undertyper. Incidens, lokalisation og histologisk type kan variere fra land til land på grund af beskæftigelsesmæssige, sociale og genetiske faktorer. I den vestlige verden diagnosticeres sygdommen hyppigst hos hvide mænd over 50 år[3]. Ifølge tal fra DAHANCA blev der i 2015 i Danmark samlet registreret 63 nye tilfælde af sinonasal cancer inklusiv mukøse maligne melanomer og karcinomer udgående fra vestibulum nasi. Heraf var 38 af patienterne mænd og 25 kvinder (udtræk fra DAHANCA database 2017). Prævalensen i Danmark ved udgangen af 2015 var 549, og prognosen relativt dårlig med en 5-års overlevelse på 54 % for mænd og 62 % for kvinder (NORDCAN,2015).

Den absolutte risiko for udvikling af sinonasal cancer i den generelle befolkning er lav, vurderet i forhold til en høj relativ risiko ved eksponering for specifikke kemiske stoffer og arbejdsmæssige forhold. Det er således kendt, at langvarig udsættelse for træstøv under bearbejdning af ædle træsorter er en risikofaktor for udvikling af især adenokarcinom. Tilsvarende er gældende for læderbearbejdning[4]. Udsættelse for nikkel, krom og mineralske olier i stål-, metal- og tekstilindustrien er også associeret til udvikling af sinonasal cancer. Flere studier har desuden peget på formaldehyd som en uafhængig risikofaktor[4,5].

Invert papillom er en benign tumor i cavum nasi og/eller sinuides paranasale med en høj recidivrate på ca. 32 %. Den har destruktive og knogle re-modellerende egenskaber og udviser potentiale for malign transformation til planocellulært karcinom (ca. 10-15 %)[6,7]. I et nyligt dansk arbejde fandtes hyppigheden af malign transformation at være 9 %[8].

Rygning øger risikoen for malign transformation i invert papillom. Patienter med invert papillom og rygeanamnese havde OR på 12,7 for at udvikle sinonasalt karcinom[6,7].

I et studie fra 2002 påvistes HPV i ca. 20-30 % af de sinonasale planocellulære karcinomer[9,10]. I Danmark har registreringen været mangelfuld. Tal fra DAHANCA Databasen 2008-2015 har påvist 55 (43 %) p16+ patienter ud af en kohorte på 127 registrerede planocellulære karcinomer. P16 status kan have betydning for den fremtidige behandling, da man ved, at prognosen for HPV induceret cancer i de øvrige hoved-hals områder er bedre.

Lymfeknudemetastaser

Frekvensen af lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunktet er afhængig af tumortype og T-stadium, hvilket også gælder for frekvensen af nodalt recidiv[11]. Lymfeknudemetastaser kan være lokaliseret på halsen (level I og II), retropharyngealt og parapharyngealt.

Frekvensen af lymfeknudemetastaser ved esthesioneuroblastom angives meget varierende i litteraturen[12-16]. I en metaanalyse omfattende 390 patienter fandtes gennemsnitlig 5 % med lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunktet, og 16 % udviklede nodalt recidiv[13]. Rinaldo (2002)[17] fandt i en gennemgang af data fra 15 studier omfattende i alt 320 patienter at 23 % havde metastaser til lymfeknuder.

Fjernmetastaser
Fjernmetastaser findes i ca. 2 % af alle nye tilfælde på diagnosetidspunktet[18] (Grau et al. 2001). Små 10 % udvikler fjernmetastaser på et senere tidspunkt[2].

Sekundære tumorer
Man bør være opmærksom på at metastasering til denne region kan forekomme. Dette er for eksempel beskrevet for renalcelle karcinomer, brystkræft og prostatakarcinomer[1].

Referencer bilag 6

1. Götte K, Hörmann K. Sinonasal malignancy: what's new? *ORL*. 2004; 66(2):85-97
2. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehman W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: Are we making progress? *Cancer*. 2001:3012-3029
3. Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: A historical analysis of population-based data. *Head Neck*. 2012;34(6):877-885
4. Binazzi A, Ferramte P, Marinaccio A. Occupational exposure and sinonasal cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015;15(1)
5. Slack R, Young C, Rushton L. Occupational cancer in Britain: Nasopharynx and sinonasal cancers. *Br J Cancer*. 2012;107:S49-S55
6. Hong SL, Kim BH, Lee JH, Cho KS, Roh HJ. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope*. 2013;123(5):1087-1091
7. Yasumatsu R, Nakashima T, Sato M et al. Clinical management of squamous cell carcinoma associated with sinonasal inverted papilloma. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(1):98-103
8. Nygren A, Kiss K, von Buchwald C, Bilde A. Rate of recurrence and malignant transformation in 88 cases with inverted papilloma between 1998-2008. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(3):333-336
9. Syrjänen KJ. HPV infections in benign and malignant sinonasal lesions. *J Clin Pathol*. 2003;56(3):174-181
10. Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Hum Pathol*. 2013;44(6):938-991
11. Ahn P, Mitra N, Alonso-Basanta M, et al. Risk of lymph node metastasis and recommendations for elective nodal treatment in squamous cell carcinoma of the nasal cavity and maxillary sinus. A SEER analysis. *Acta Oncol (Madr)*. 2016;55(9-10):1107-1114.
12. Levine P a, Gallagher R, Cantrell RW. Esthesioneuroblastoma: Reflections of a 21-year experience. *Laryngoscope*. 1999;109(10):1539-1543
13. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: A meta-analysis and review. *Lancet Oncol*. 2001;2(11):683-690

14. Diaz EM, Johnigan RH, Pero C, et al. Olfactory neuroblastoma: The 22-year experience at on ecomprehensive cancer center. *Head Neck*. 2005;27(2):138-149
15. Theilgaard S a, Buchwald C, Ingeholm P, Kornum Larsen S, Eriksen JG, Sand Hansen H. Esthesioneuroblastoma: A Danish demographic study of 40 patients registered between 1978 and 2000. *Acta Otolaryngol*. 2003;123(3):433-439
16. Constantinidis J, Steinhart H, Koch M, et al. Olfactory neuroblastoma: The University of Erlangen-Nuremberg experience 1975-200. *Otolaryngol – Head Neck Surg*. 2004;130(5):567-574
17. Rinaldo A, Ferlito A, Shaha A, Wei W, Lund V. Esthesioneuroblastoma and cervical lymph node metastases: Clinical and therapeutic implications. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(2):215-221
18. Grau C, Jakobsen MH, Harbo G, et al. Sino-nasal cancer in Denmark 1982-1991 - a nationwide survey. *Acta Oncol*. 2001;40(1):19-23

Bilag 7 – Evidenstabel: Billediagnostik

Artikel	Type	Antal ptt.	Outcome	Resultat / effekt	Grundlag for anbefaling	Oxford
Loevner LA et al, 2004	Background article	-	-	-	-	D
Chong V, 1998	NE					C
Nemzek WR et al, 1998	Retrospective chart/imaging review	19	Accuracy in detecting perineural spread	1) Sensitivity for detection = 95% 2) Sensitivity for accuracy = 63%	1), 2)	C
Pickuth D et al, 1999	Retrospective chart/imaging review	14	CT and MRI's role in the detection of recurrent esthesioneuroblastoma	1) CT/MRI equal at detecting recurrence. 2) MRI superior in distinction between obstructive sinus disease from tumor.	1), 2)	C
Bradley PJ et al, 2006	Background article	-	-	-	-	D
Ginsberg LE, 1999	Background article	-	-	-	-	D
Schuknecht B et al, 2002	Background article	-	-	-	-	D
Ng SH et al, 1999	Background article	-	-	-	-	D
Lell M et al, 2000	Retrospective single arm cohort study	39/331	Post-operation and post-radiation changes on CT/MRI. To develop criteria for tumor recurrence.	1) CT/MRI equal at detecting recurrence. 2) CT follow up at 6-8 weeks / MRI at 3-4 months recommended	1), 2)	B
Olson G et al, 2000	Retrospective chart/imaging review	62	Preoperative CAS description Develop strategies for peroperative CAS	1) CAS integrated FESS can increase surgical efficiency and accuracy	1)	C
Eisen MD et al, 2000	Retrospective chart/imaging review	17/19	Accuracy of preoperative imaging in assessing orbital and nasolacrimal invasion	1) Preoperative imaging should not replace intraoperative assessment in ambiguous tumors	1)	C
Ramakrishnan VR et al, 2013	Retrospective chart review	51	Utility and precision of FDG-PET in diagnosis and staging of sinonasal malignancies	1) Sensitivity, diagnosis: 94% 2) Specificity NE 3) Metastasis detected in 31%	1)	C
Lamarre ED et al, 2011	Retrospective chart/imaging review	31	Utility of PET to stage and re-stage sinonasal carcinomas	1) Sensitivity, primary site: 100% 2) Sensitivity, restaging:77% 3) Specificity, primary site: 100% 4) Specificity, restaging: 84%	1)-4)	C
Schwartz JS et al, 2016	Retrospective chart/imaging review	76	Temporal trends for sinonasal FDG-uptake after treatment.	1) Prolonged period of hypermetabolism after treatment	1)	C
Broski SM et al, 2012	Retrospective Chart/imaging review	28	Utility of FDG-PET/CT in staging/re-staging of esthesioneuroblastoma	1) PET/Ct is a useful adjunct to conventional imaging	1)	C
Fujioka T et al, 2014	Retrospective chart/imaging review	10	Utility of FDG-PET/CT in management of olfactory neuroblastoma	1) PET/CT useful for diagnosing recurrence 2) Cannot replace longterm MRI imaging/endoscopy	1)	C

Allegra E et al, 2012	Prospective single arm cohort study	12	Utility of FDG-PET/CT in diagnosis of inverted papilloma	1) All patient with inverted papilloma showed FDG uptake 2) 71.4% of patients without inverted papilloma showed no FDG uptake	1)	B
Jeon TY et al, 2009	Retrospective chart/imaging review	8	Identification of FDG-PET/CT findings in sinonasal inverted papilloma	1) FDG uptake does not necessarily mean existence of malignancy 2) Inverted papillomas with SCC showed higher SUV-values	1)-2)	C
Haerle SK et al, 2012	Retrospective chart/imaging review	10	Evaluate FDG-PET/CT findings in sinonasal malignant melanoma	1) PET-CT superior to MRI/CT 2) FDG-PET CT adequate for staging/re-staging	1)-2)	C

Bilag 8 – Evidenstabel: Udredning

Artikel	Type	Antal ptt.	Outcome	Resultat / effekt	Grund-lag for anbe-faling	Ox-ford
Lund VJ et al, 2016	Background article	-	-	-	-	D
Le QT et al, 2000	Retrospec-tive chart re-view	97	Incidence and prognostic significance of lymph node metastasis in maxillary si-nus cancer	1) Overall incidence = 9% 2) 5-year risk of nodal relapse = 12% 3) SCC associated with higher nodal in-volvement 4) no nodal relapses after elective irradi-ation of the neck 5) all patients with nodal involvement was T3-T4	3)-5)	C
Waldron JN et al, 1998	Retrospec-tive chart re-view	29	Describing outcome after primary RT and salvage surgery in ethmoid sinus cancer	1) 5-year OS = 39% 2) 5-year PFS = 41% 3) 5-year cause-specific survival = 58%	1)-3)	C
Tran L et al, 1989	Retrospec-tive chart re-view	35	Analysis of outcome after RT for sinonasal salivary gland tumors	1) 5-year absolute survival, ACC = 82% 2) 5-year absolute survival, AC = 67% 3) all recurrences at T-site 4) 18% obtained LC after surgery 5) 62% obtained LC after surgery+RT	1)-5)	C
Tiwari R et al, 2000	Retrospec-tive chart re-view	43	Outcome after treatment for maxillary SCC	1) 5-year DFS, surgery+RT = 64% 2) 2-year survival CT+RT = 37% 3) 4.1% had nodal met. at diagnosis 4) 5-year survival st. II-III-IV = 83% - 49% - 37%	1)-2)	C
Paulino aC et al, 1998	Retrospec-tive chart re-view	48	Outcome and prognostic factors for maxillary sinus carcinoma	1) 5-year LC surgery + RT = 59.2% 2) 5-year LC RT alone = 22.7% 3) recurrence primarily in T-site	1)-2)	C
Jansen EPM et al, 2000	Retrospec-tive chart re-view	105	LC after treatment with or without debulking surgery	1) 5-year LC = 62.5% 2) 5-year OS = 46.2% 3) 5-year DFS = 39.3%	1)-3)	C
Bhandare N et al, 2005	Retrospec-tive chart/plan re-view	273	Risk of radiation induced neuropathy (RION) after RT	1) RION developed in 9% 2) total dose altered the risk of RION 3) Chemotherapy did not affect the risk	1)-2)	C
Logue J et al, 1991	Retrospec-tive chart re-view	152	Outcome after treatment	1) Corrected 5-year OS = 47% 2) LC = 45% 3) nodal disease at diagnosis = 6.5%	1)-2)	C
Million RR et al, 1989	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Lund VJ et al, 2015	Retrospec-tive chart re-view	140	Outcome after endoscopic resection	1) 5-year OS = 84% 2) 5-year DFS = 77%	1)-2)	C
Rimmer J et al, 2014	Retrospec-tive chart re-view	95	Validation of follow up pro-tocol for olfactory neuro-blastoma	1) 5-year OS = 83.4% 2) 5-year DFS = 80% 3) improved OS in endoscopic group compared to CFR	1)-3)	C
Cracchiolo JR et al, 2017	Database study	4770	Choice for therapeutic strategies	1) 5-year OS = 55.9% 2) tumor and non-tumor selection are associated with treatment factors	1), 3)	B

				3) tumors with positive margin and advanced T-stage benefit from adjuvant therapy		

Bilag 9 – Evidenstabel: Kirurgi

Artikel	Type	Antal ptt.	Outcome	Resultat / effekt	Grund-lag for anbefa-ling	Ox-ford
Lund VJ et al, 2010	Background article	-	-	-	-	D
Rawal RB et al,	Systematic review of case series	952	Survival data after endo-scopic resection of sinona-sal cancer.	1) 5-year pooled survival, aggregate modelling = 72.5% 2) 5-year survival, direct pooling = 83.5% 3) Significant diff between OS for low- and high grade cancers, not for low- and high stage.	1)-2)	B
Ganly I et al, 2005	NE	170	Outcome and complications of CFR	1) 5-year OS, DSS and DFS signifi-cantly worse in group > 70 years of age than <70. 2) surgical margin status and histol-ogy significant predictors 3) PO mortality and morbidity signifi-cantly worse in elder population.	2)	NE
Batra PS et al, 2005	Retrospective chart review	25	Comparison of outcomes for CFR or minimally eva-sive endoscopic resection (MIER)	1) No significant difference in opera-tion time/ blood loss/hospital stay 2) major complications in 22% (MIER) and 44% (CFR) 3) recurrence in 33% (MIER) and 36% (CFR)	1)-3)	C
Hosemann W et al, 2015	Background article	-	-	-	-	D
Choi D et al, 2014	Retrospective chart review	81	Comparison of outcomes of endocopic nasal approach and open maxillectomy techniques	1) Surgical time, blood loss, complica-tions, duration of intubation, require-ment of intensive care, and total hos-pital stay significantly less with endo-scopic approach.	1)	C
Snyderman CH et al 2008	Background article	-	-	-	-	D
Kassam AB et al, 2011	Retrospective chart review	800	Surgical complications	1) CSF leak most common complica-tion =15.9% 2) Transient neurological deficits = 2.5% 3) Permanent neurological deficits = 1.8% 4) overall mortality = 0.9%	1)-4)	C

Bilag 10 – Evidenstabel: Strålebehandling

Artikel	Type	Antal ptt.	Outcome	Resultat / effekt	Grundlag for anbefaling	Oxford
Llorente JL et al, 2014	Background article	-	-	-	-	D
Wang K et al, 2017	Background article	-	-	-	-	D
Bourhis J et al, 2006	Systematic review of randomized trials	6515	Survival with hyperfractionated and accelerated RT	1) 5-year absolute survival benefit, altered fractionation = 3.4% 2) 5-year survival benefit, hyperfractionated RT = 8% 3) 5-year survival benefit accelerated RT = 2 % 4) 5-year LC benefit = 6.4%	1)-4)	A
Chi et al, 2013	Systematic review	-	IMRT effects in local control / visual impairment	1) IMRT improve LC and reduce visual impairment 2) dose < 54 Gy to optic pathway reduce risk of severe side effects	1)-2)	B
Askoxylakis et al, 2016	Retrospective chart review	122	Survival and toxicity after radiotherapy	1) 5-year OA = 54% 2) 5-year PFS = 47% 3) 15.5% distant metastasis 4) primary treatment independent prognostic factor	1)-4)	C
Birgi SD et al, 2015	Retrospective chart review	43	Survival after RT	1) 2-year OS = 80% 2) 2-year LC = 81% 3) 2-year PFS = 71%	1)-3)	C
Cianchetti M et al, 2012	Systematic review	_	Outcome and side effects of particle therapy	1) promising tool 2) acceptable toxicity	1)-2)	B

Bilag 11 – Evidenstabel: Konkomitant systemisk behandling og induktionskemoterapi

Artikel	Type	Antal ptt.	Outcome	Resultat / effekt	Grund-lag for anbe-faling	Ox-ford
Pignon JP et al, 2009	Systematic review of randomized trials + metaanalysis	16.485	Outcome after treatment	1) HR death = 0.88 2) 5-year absolute benefit = 4.5% 3) More pronounced effect of concomitant CT than induction 4) 5-year absolute benefit = 6.5%	1)-4)	A
Blanchard P et al, 2011	Systematic review of randomized trials + metaanalysis	16.192	Outcome after treatment	1) HR benefit = 0.87-0.88 2) 5-year absolute benefit =4- 8.9% for dif-ferent sites 3) CT benefit higher for concomitant CT	1)-2)	A
Bossi P et al, 2015	Background article / non-systematic review	-	-	-	-	D
Perkins CL et al, 2009	ASTRO-ab-stract, not published	-	-	-	-	-
Michel J et al, 2014	Retrospec-tive chart re-view	33	Epidemiological, clinical, histological and therapeutic aspects	1) 5-year DFS = 46.1% 2) 5-year OS = 40% 3) OS correlated with tumor status 4) surgery followed by CT improved OS og DFS	1) – 4)	C
Kuo P et al, 2016	Database study	435	Outcomes of multimodality treatment	1) cumulative 5-year OS = 41.5% 2) surgery + CRT improved survival	1)-2)	B
De Bonnacaze G et al, 2016	Systematic review + ret-rospective chart review	283+15	Outcomes after treatment	1) Highest survival rates in patients treated with surgery+RT 2) Highest survival rates in patiens with endoscopic resection	1)-2)	B
Reiersen DA et al, 2012	Systematic review + met-analysis	167	Benefits and survival of RT, surgery and CT	1) Surgery best single modality 2) RT and CT important adjuncts 3) Neck metastases poor prognostic signs 4) At last follow up (mean 23.4 months), 26.3% alive without disease.	1)-4)	B

Bilag 12 – Evidenstabel: Behandling af halsen

Artikel	Type	Antal ptt.	Outcome	Resultat / effekt	Grund-lag for anbe-faling	Ox-ford
Ahn PH, 2016	Database study	1283	Nodal involvement	1) Nodal involvement at diagnosis = 14.2% 2) maxilllary sinus: T stage associated with higher rates of nodal involvement 3) nasal cavity: high t-stage and >2cm associated with higher rates of nodal involvement 4) maxillary sinus: leve I-II-III highest rates of involvement 5) nasal cavity: facial + level I-II nodes highest rates of involvement	1)-5)	B
Cantu G et al, 2008	Retrospective chart review	704	Frequency and pronostic value of nodal involvement	1) Highest incidence in maxillary T2 tumors 2) 5-year OS N+ ethmoid = 0 % 3) 5-year OS N0 ethmoid = 45.3% 4) 5-year OS N+ maxillary = 16.8% 5) 5-year OS N0 maxillary = 50.6%	1)-5)	C
Jegoux F et al, 2013	Background article	-	-	-	-	D
Brown JS et al, 2013	Retrospective chart review	18	Outcome after elective neck dissection	1) Mean regional recurrence rate = 11% 2) Non-system. Review, mean regional recurrence rate = 12% 3) total mean regional metastasis rate = 21%	1)-3)	C
Homma A et al, 2014	Retrospective chart review	128	Incidence of lymph node metastasis in T4 maxillary cancer	1) 21.9% with lymph node metastasis 2) 11.2% developed lymph node metastases after cur.int. treatment	1)-2)	C
Dooley L et al, 2015	Background article	-	The role of elective treatment of the neck	-	-	D

Bilag 13 - Behandling af vestibulum nasi cancer

Artikel	Type	Antal ptt.	Outcome	Resultat / effekt	Grundlag for anbefaling	Oxford
Agger A et al, 2009	Database study	174	Prognostic factors for treatment outcome for cancer of nasal vestibule	1) 5-year OS = 50% 2) 5-year LC = 67% 3) 5-year locoregional control, surgery = 94% 4) 5-year locoregional control, surgery+RT = 87% 5) 5-year locoregional control, RT = 61%	1)-5)	B
Vanneste BGL et al, 2016	Retrospective chart review	81	Long term results of primary RT for scc of nasal vestibule	1) 5-year local control, T1 = 97% 2) 5-year local control, T2 = 68% 3) 5-year local control, T3 = 53%	1)-3)	C
Dowley A et al, 2008	Retrospective chart review	52	Outcome after treatment for scc of the nasal vestibule	1) Surgery is superior to RT alone 2) OS = 68% (time?)	1)	C
Horsmans JD et al, 1999	Retrospective chart review	66	Prognostic factors and outcome after treatment of scc of the nasal vestibule	1) 33% developed recurrence 2) recurrence rate corelated to tumor site 3) lymph node metastases at diagnosis prognostic factor	1)-3)	C
Langendijk JA et al, 2004	Retrospective chart review	56	Results of primary RT for scc of nasal vestibule	1) 2-year LC = 80% 2) after surgical salvage, 2-year LC = 95% 3) no significant diff between treatment approaches 4) 12% developed lymph node metastases	1)-4)	C
Talmi YP et al, 2011	Background article	-	Incidence of simultaneous and delayed LN metastases in scc of nasal vestibule	-	-	D
Menick FJ, 2009	Background article	-	-	-	-	D

Bilag 14 – Evidenstabel: Behandling af recidiv og metastaser

Artikel	Type	N	Outcome	Resultat / effekt	Grund-lag for anbe-faling	Ox-ford
Van Gerven et al, 2014	Retrospec-tive chart re-view	44	Outcome and prognostic factors for sinonasal adeno-carcinoma	1) 5-year OS = 63% 2) 5-year disease-specific survival = 82% 3) 5-year RFS = 60%	1)-3)	C
Camp S et al, 2016	Retrospec-tive chart re-view	123	Survival rates, surgical techniques and prognostic factors in sinonasal adeno-carcinoma	1) 5-year OS = 68% 2) 5-year disease specific survival = 82% 3) 5-year RFS = 62% 4) Prognostic factors: LC, distant met., T-stage, histology, primary center	1)-4)	C
Kaplan DJ et al, 2016	Retrospec-tive chart re-view	42	Prognostic factors after sal-vage surgery for sinonasal malignancies	1) 38.5% developed 2nd recurrence 2) 21,4 had metastases following treat-ment 3) mean disease free interval = 26.9 months 4) Survival significantly affected by histol-ogy, grade, orbital extension, parotid ar-tery involvement, perineural extension 5) 5-year OS = 47.6%	1)-4)	C