

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Zentrums  
für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Medizinischen Hochschule Hannover  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J.- E. Hausamen)

# **Maligne Speicheldrüsentumore: Vorkommen, Therapie und Langzeitergebnisse**

**Eine retrospektive Analyse von 29 Jahren Tumor-  
chirurgie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
der Medizinischen Hochschule Hannover**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin in der  
Medizinischen Hochschule Hannover.

Vorgelegt von Niels Brüggemann  
aus Osnabrück.

Hannover, 2004

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
1.1 Fragestellung und Begründung der Arbeit .....	8
1.2 Chirurgische Therapieprinzipien: .....	9
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>13</b>
2.1 Patienten.....	13
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	13
2.3 Datenerhebung .....	13
2.4 Statistische Auswertung.....	18
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>19</b>
3.1 Patienten.....	19
3.2 Verteilung der Tumorhistologien und Lokalisation .....	19
3.3 Alters- und Geschlechtsverteilung .....	22
3.4 TNM-Klassifikation .....	27
3.4.1 Tumorgröße (T-Status) bei Diagnosestellung .....	27
3.4.2 Lymphknotenbefall (N-Status) bei Diagnosestellung.....	28
3.4.3 Fernmetastasierung (M-Status) bei Diagnosestellung .....	30
3.4.4 Stadium („Staging“) bei Diagnosestellung.....	30
3.4.5 TNM-Klassifikation der Gruppe „seltene Malignome“ zum Diagnosezeitpunkt .....	32
3.5 Therapie.....	33
3.5.1 Primärbehandlung in Abhängigkeit von der Tumorhistologie .....	33
3.5.2 Primärtherapie in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad des Tumors und der Histologie .....	34
3.5.3 Primärtherapie in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad des Tumors und des Stadiums der Erkrankung.....	39
3.5.4 Chemotherapie .....	40
3.5.5 Strahlentherapie.....	40
3.6 Postoperativer Verlauf.....	42
3.6.1 Rezidive und Metastasen.....	42

3.6.2 Rezidivtherapie .....	45
3.6.3 Übersicht über die deskriptive Statistik .....	46
3.6.4 Prognose/Überlebenszeiten.....	47
3.6.4.1 Gesamtüberleben.....	47
3.6.4.2 Tumorfrees Überleben.....	55
3.6.4.3 Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs .....	60
3.6.4.4 Einfluss der Strahlentherapie auf die Prognose.....	65
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>70</b>
4.1 Patienten.....	70
4.2 Tumorhistologie und Lokalisation.....	70
4.3 Alters- und Geschlechtsverteilung .....	71
4.4 Therapie.....	74
4.4.1 Primärtherapie .....	74
4.4.2 Strahlen- und Chemotherapie.....	74
4.5 Postoperativer Verlauf.....	75
4.5.1 Rezidive und Metastasen.....	75
4.5.2 Rezidivtherapie .....	76
4.5.3 Prognose/Überlebenszeiten der einzelnen Tumorentitäten .....	76
4.5.4 TNM- Klassifikation und Stadieneinteilung.....	78
4.5.5 Einfluss der Strahlentherapie auf die Prognose .....	79
4.6 Abschließende Beurteilung der Ergebnisse: .....	79
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>81</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>82</b>
<b>7. LEBENS LAUF .....</b>	<b>91</b>
<b>8. DANKSAGUNG .....</b>	<b>93</b>
<b>9. ERKLÄRUNG NACH §2 ABS.2 NRN.6 UND 7 .....</b>	<b>94</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv..	23
Abbildung 2: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung beim AZ-Karzinom ..	23
Abbildung 3: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung beim Adenokarzinom .....	23
Abbildung 4: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung beim PM- Adenokarzinom .....	24
Abbildung 5: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung beim LGM-Karzinom	24
Abbildung 6: Alters - (Jahre) und Geschlechtsverteilung beim HGM-Karzinom .....	24
Abbildung 7: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung bei den seltenen Malignomen.....	25
Abbildung 8: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation .....	26
Abbildung 9: Primärtherapie in Abhängigkeit von der Histologie .....	33
Abbildung 10: Rezidivtherapie in Abhängigkeit von der Histologie.....	45
Abbildung 11: Überlebensfunktion Gesamtüberleben aller malignen Speicheldrüsentumore .....	47
Abbildung 12: Überlebensfunktion Gesamtüberleben der hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumore .....	48
Abbildung 13: Überlebensfunktion Gesamtüberleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore .....	50
Abbildung 14: Überlebensfunktion Gesamtüberleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore .....	51
Abbildung 15: Überlebensfunktion Gesamtüberleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	52
Abbildung 16: Überlebensfunktion Gesamtüberleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	54
Abbildung 17: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben aller malignen Speicheldrüsentumore .....	55
Abbildung 18: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumore .....	56

---

Abbildung 19: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore .....	57
Abbildung 20: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore .....	58
Abbildung 21: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	59
Abbildung 22: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	59
Abbildung 23: Überlebensfunktion für die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs aller malignen Speicheldrüsentumore .....	60
Abbildung 24: Überlebensfunktion Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives der hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumore .....	61
Abbildung 25: Überlebensfunktion Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore .....	62
Abbildung 26: Überlebensfunktion Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives der hochmalignen Speicheldrüsentumore .....	63
Abbildung 27: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	64
Abbildung 28: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	64
Abbildung 29: Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie .....	65
Abbildung 30: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie .....	66
Abbildung 31: Überlebensfunktion Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives in Abhängigkeit von der Strahlentherapie .....	67
Abbildung 32: Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie bei non in sano operierten Patienten .....	68
Abbildung 33: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie bei non in sano operierten Patienten .....	68
Abbildung 34: Überlebensfunktion Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives in Abhängigkeit von der Strahlentherapie bei non in sano operierten Patienten .....	69

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach der UICC von 1997 .....	15
Tabelle 2: Stadieneinteilung maligner Speicheldrüsentumore nach der UICC von 1997 .....	16
Tabelle 3: Malignitätsgrad der Speicheldrüsentumore.....	17
Tabelle 4: Verteilung der Tumorhistologien im Gesamtkollektiv .....	19
Tabelle 5: Verteilung der Primärlokalisierung der Tumore im Gesamtkollektiv.....	20
Tabelle 6: Verteilung der Tumorhistologien auf die großen Speicheldrüsen .....	21
Tabelle 7: Verteilung der Tumorhistologien auf die kleinen Speicheldrüsen .....	21
Tabelle 8: Verteilung des Geschlechts und des Alters zum OP-Zeitpunkt .....	22
Tabelle 9: Alter zum Diagnosezeitpunkt in Abhängigkeit von der Primärlokalisierung .....	26
Tabelle 10: Tumorgröße in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad.....	27
Tabelle 11: Tumorgröße der hochmalignen Tumore nach der Histologie.....	28
Tabelle 12: Tumorgröße der niedrig malignen Tumore nach der Histologie.....	28
Tabelle 13: N-Status nach dem Malignitätsgrad .....	29
Tabelle 14: N-Status der hochmalignen Tumore nach der Histologie .....	29
Tabelle 15: N-Status der niedrig malignen Tumore nach der Histologie .....	30
Tabelle 16: Stadium nach dem Malignitätsgrad .....	30
Tabelle 17: Stadium der hochmalignen Tumore nach der Histologie .....	31
Tabelle 18: Stadium der niedrigmalignen Tumore nach der Histologie .....	31
Tabelle 19: Primärtherapie bei Patienten mit hochmalignen Tumoren .....	35
Tabelle 20: Primärtherapie bei Patienten mit AZ-Karzinom.....	36
Tabelle 21: Primärtherapie bei Patienten mit Adenokarzinom.....	36
Tabelle 22: Primärtherapie bei Patienten mit HGM-Karzinom .....	37
Tabelle 23: Primärtherapie bei Patienten mit niedrigmalignen Tumoren .....	37
Tabelle 24: Primärtherapie bei Patienten mit LGM-Karzinom.....	38
Tabelle 25: Primärtherapie bei Patienten mit PM-Adenokarzinom .....	38
Tabelle 26: Primärtherapie bei hochmalignen Tumoren in Abhängigkeit vom Stadium .....	39
Tabelle 27: Primärtherapie bei niedrigmalignen Tumoren in Abhängigkeit vom Stadium .....	40
Tabelle 28: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad des Tumors .....	42
Tabelle 29: Rezidivhäufigkeit bei den niedrigmalignen Tumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	43

---

Tabelle 30: Rezidivhäufigkeit bei den hochmalignen Tumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	44
Tabelle 31: Durchschnittliches „Follow-up“ in Abhängigkeit von der Histologie ...	47
Tabelle 32: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben aller malignen Speicheldrüsentumore in %.....	48
Tabelle 33: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben aller niedrigmalignen Tumore in % .....	49
Tabelle 34: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben aller hochmalignen Tumore in % .....	49
Tabelle 35: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben beim PM-Adenokarzinom in %.....	50
Tabelle 36: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben beim LGM-Karzinom in % .....	50
Tabelle 37: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben beim Adenokarzinom .....	51
Tabelle 38: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben beim AZ-Karzinom .....	52
Tabelle 39: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore im Stadium 1/2* .....	53
Tabelle 40: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore im Stadium 3/4** .....	53
Tabelle 41: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore im Stadium 1/2* .....	54
Tabelle 42: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore im Stadium 3/4* .....	55
Tabelle 43: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit tumorfreies Überleben aller malignen Speicheldrüsentumore in %.....	56
Tabelle 44: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives aller malignen Speicheldrüsentumore in %.....	60
Tabelle 45: Vorkommen und Verteilung epithelialer Speicheldrüsentumore in anderen Studien .....	72

# 1. Einleitung

## 1.1 Fragestellung und Begründung der Arbeit

Maligne Tumore der Speicheldrüsen stellen insgesamt seltene Erkrankungen dar. Sie repräsentieren lediglich 4% der malignen Neubildungen im Kopf- und Halsbereich und nur 1% aller malignen Tumore.<sup>50, 53, 68</sup> Das Verhältnis von benignen zu malignen Speicheldrüsentumoren beträgt ca. 4:1.

Schon aufgrund ihrer Seltenheit und Komplexität stellen maligne Speicheldrüsentumore schon eine diagnostische Herausforderung dar. Die malignen Speicheldrüsentumore umfassen eine Vielzahl histopathologisch unterschiedlicher Tumorentitäten mit unterschiedlicher Morphologie und Klinik. Die meisten wissenschaftlichen Arbeiten zu den einzelnen Tumorentitäten basieren auf Studien mit geringen Fallzahlen. Aus diesem Grund ist die Vorhersage der Prognose für Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren nach wie vor schwierig.<sup>29, 38, 62, 70</sup>

Die chirurgische Entfernung, immer mit dem Ziel der vollständigen Resektion ist die Therapie der ersten Wahl für diese Tumore (s.u.). Die weitere Therapie und Prognose hängt entscheidend davon ab, ob eine vollständige Tumorsektion (RO) gelingt. Darüber hinaus sind histologischer Typ und Differenzierung des Tumors sowie das Ausmaß der Tumorausbreitung einschließlich der Infiltration von Nerven und Gefäßen ein wichtiger prognostischer Faktor.

Der Wert der adjuvanten Radio- und Chemotherapie mit kurativem sowie palliativem Ansatz für Tumore in fortgeschrittenen Stadien wird nach wie vor kontrovers diskutiert. (s.u.)

Ziel dieser Studie ist daher die Analyse der Erfahrungen mit dieser heterogenen Tumorguppe in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover. Dazu sollen die relevanten Daten aller Patienten, die in den letzten 29 Jahren an einem malignen Speicheldrüsentumor in der Medizinischen Hochschule Hannover behandelt wurden, retrospektiv aus den Krankenakten erfasst und analysiert werden. Von besonderem Interesse sind hier

Untersuchungen über den Einfluss der Tumorhistologie, des Tumorstadiums sowie der Bestrahlung auf die Überlebensprognose. Die Ergebnisse sollen mit den Daten anderer Autoren verglichen werden.

## **1.2 Chirurgische Therapieprinzipien:**

Das chirurgische Vorgehen hängt wesentlich von der Biologie, der Lokalisation, und der Ausdehnung eines Tumors ab und basiert auf dem präoperativen Tumorstaging, in Form einer klinischen Untersuchung durch Inspektion und Palpation und wird in der Regel durch CT, MRT, Sonographie ergänzt und schließlich durch eine Probebiopsie verifiziert.

Das Prinzip der lokalen Sanierung durch chirurgische Maßnahmen war und ist bis heute der Hauptpfeiler der Krebsbekämpfung.<sup>30</sup> Die chirurgischen Behandlungsmaßnahmen bestehen in der radikalen Tumorentfernung in sano und der En-bloc-Resektion von Primärtumor und ableitenden Lymphbahnen.

Für infiltrierend und destruierend wachsende maligne Tumoren im Kopf-Halsbereich gilt als allgemeine Regel die Einhaltung einer dreidimensionalen Sicherheitszone von mindestens 15 mm.

Dies erfordert aufgrund der komplexen Anatomie schon bei relativ kleinen Tumoren aufwendige Zugangswege sowie den Verlust wichtiger Gewebestrukturen.

So können kleinere intraorale T1-Tumoren noch über einen intraoralen Zugang dargestellt und reseziert werden, während bei größeren Tumoren, die die tiefe Muskulatur der Zunge und des Mundbodens infiltriert haben, zur ausreichenden Darstellung der bilaterale submandibuläre Zugang mit einer Pull-through-Operation empfohlen wird. Größere Tumoren in der dorsalen Mundhöhle werden allgemein über einen transmandibulären Zugang mit temporärer Durchtrennung der Lippe und Osteotomie des Unterkiefers reseziert.

Die besondere Anatomie der Lymphbahnen und der regionären Lymphknoten am Hals, die dazu führt, dass z.B. die Zunge mit den submandibulären und tiefen

zervikalen Lymphknoten beider Seiten kommuniziert<sup>25, 49</sup> führten schon früh zur Empfehlung, diese zur Senkung der Rezidiv- und Metastasierungshäufigkeit auch ohne entsprechenden Tastbefund vorbeugend zu entfernen. Dabei galt über viele Jahre die von Crile<sup>17</sup> eingeführte radikale Neck dissection als Methode der Wahl. Seit Mitte der 80er Jahre ist, in Abhängigkeit vom klinischen Befund, im Bestreben, die funktionellen Störungen nach einer radikalen Halslymphknotenausräumung zu minimieren, zunehmend eine Abkehr vom radikalen zu einem eher konservativen Vorgehen zu verzeichnen.<sup>7, 9</sup>

Wir unterscheiden derzeit hauptsächlich 3 Formen der Halslymphknotenausräumung:

1. Die submandibuläre oder suprahyoidale Ausräumung, die die Entfernung aller Lymphknoten und des Fettgewebes aus dem submandibulären Dreieck einschließlich der Glandula submandibularis, des Periostes der Innenfläche des Unterkiefers und des unteren Pols der Glandula parotis umfasst. Entsprechend der Lokalisation des intraoralen Tumors wird der vordere oder hintere Bauch des M. digastricus in die Resektion mit eingeschlossen.
2. Die konservative Neck dissection, die zusätzlich die Entfernung aller Lymphknoten des lateralen Halsdreiecks und der Region des M. sternocleidomastoideus von der Clavicula bis zur Schädelbasis unter Erhalt des M. sternocleidomastoideus, des Platysmas, der V. jugularis interna und des N. accessorius einschließt.
3. Die radikale Neck dissection, bei der die gesamten Strukturen des Halses oberhalb der Fascia cervicalis profunda mit Ausnahme der A. carotis interna und der Haut entfernt werden.

Für eine erfolgreiche Tumorchirurgie hat der DÖSAK klare Richtlinien erarbeitet, an denen sich auch die Behandlung unserer Patienten orientierte.

Für N0-Befunde am Hals sieht das Protokoll für Tumoren über T2 eine suprahyoidale Ausräumung vor, bei einer Lokalisation des Tumors am Zungengrund, bei dem auch kontralaterale Lymphknoten betroffen sein können (s.o.) auch eine kontralaterale suprahyoidale Ausräumung. Sollte sich unter der

Operation bei der Schnellschnittuntersuchung von verdächtigen Lymphknoten ein Tumorbefall bestätigen, besteht die Forderung nach einer unmittelbar angeschlossenen konservativen Neck dissection. Eine radikale Neck dissection wird gefordert, wenn klinisch und durch bildgebende Verfahren große Halslymphknotenmetastasen mit einem Kapseldurchbruch und Adhärenzen mit dem umgebenden Gewebe, z.B. den großen Halsgefäßen, nachgewiesen sind.

Die Behandlungsmodalitäten dürfen dabei jedoch nicht nur unter dem Gesichtspunkt der Verbesserung der Überlebensraten gewertet werden, sondern entsprechend der Bedeutung eines intakten Gesichts für das Selbstwertgefühl des Patienten und zur Sicherstellung der Gesellschaftsfähigkeit muss die Erhaltung und Wiederherstellung der Funktion und Ästhetik der so wichtigen Gesichtsregion ein wichtiger Bestandteil der Therapie sein.<sup>5</sup>

Die vielfältigen Verbesserungen der ärztlichen Behandlungsmöglichkeiten seit Beginn der Tumorchirurgie, insbesondere durch Fortschritte in der Anästhesie mit der systematischen Anwendung der Endotrachealnarkose und Verbesserungen auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin, Minimierung des Infektionsrisikos bei intraoralen Eingriffen durch die moderne Chemotherapie, verbesserten Operationsmethoden und –techniken, begrenzten das Risiko und ermöglichten die zur Tumorentfernung oft unumgänglichen Langzeiteingriffe.<sup>81, 85-87</sup>

Die Fortschritte in der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie mit der Einführung des Operationsmikroskopes in die Gefäßchirurgie und der Entwicklung mikrochirurgisch revaskularisierter Fernlappentransplantate führten zur Möglichkeit der primären Defektdeckung<sup>81, 85-87</sup>

Die Möglichkeit der primären Rekonstruktion reduziert nicht nur die Zahl der operativen Eingriffe, sondern gestattet auch eine wesentlich günstigere funktionelle und ästhetische Rehabilitation.

Trotz dieser Bemühungen um Organerhalt gehen die chirurgischen Strategien nach wie vor mit oftmals tiefgreifenden Veränderungen des anatomisch so

differenzierten Gesichts und entsprechenden postoperativen ästhetischen und funktionellen Störungen einher.

In der Behandlung von malignen Tumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich ist die kurativ intendierte Operation die Therapie der ersten Wahl und die Heilungsaussichten sind, wenn Tumorentfernung in sano, en-bloc-Resektion von Primärtumor und Lymphknotenmetastasen und Vermeidung einer operationsbedingten Tumorzellstreuung gelingen, recht günstig. Ein erheblicher Teil der Patienten leidet jedoch an Malignomen, die unter kurativer Intention inoperabel sind oder für die eine alleinige operative Therapie nicht ausreichend ist. Die Gründe dafür können in einem zu weit fortgeschrittenen Lokalbefund, einem Stagingbefund mit Metastasen oder in mangelhafter Operations- oder Narkosefähigkeit liegen.

Bei diesen Patienten muss im Rahmen der onkologischen Therapie eine adjuvante oder alternative Tumorthherapie im Sinne einer Radiatio oder zytostatischer Chemotherapie in Betracht gezogen werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Ausgewertet wurden die Akten jener Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie (MKG-Chirurgie) der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) im Zeitraum zwischen dem 01.01.1974 und dem 01.01.2003 an einem Malignom der großen oder der kleinen Speicheldrüsen operiert wurden.

Der größte Anteil der gesuchten Patienten konnte über die Datenbanken des Tumorzentrums der MHH ermittelt werden, weitere Patienten wurden über abteilungsinterne Datenbanken gefunden.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien in die Studie waren:

1. Sichere Diagnose eines Speicheldrüsenmalignoms.
2. Ausreichend vorhandene Dokumentation der Diagnose, der Therapie und des Krankheitsverlaufs.
3. Überwiegende Behandlung des Patienten in der Abteilung für MKG-Chirurgie der MHH.
4. Kein Vorliegen eines anderen Malignoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Patienten die o.g. Kriterien nicht erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **2.3 Datenerhebung**

Die Daten wurden retrospektiv aus den in den Krankenakten der MKG-Chirurgie enthaltenen Angaben zusammengestellt. Der größte Teil der Krankenakten konnte im Original in der Poliklinik oder im Zentralen Patientenarchiv der Zahnklinik der MHH eingesehen werden. Einige Krankenakten waren bereits mikroverfilmt und mussten im Zentralen Patientenarchiv (ZPA) der MHH bestellt werden. 3 Akten waren nicht auffindbar.

Auf folgende Daten wurde bei der Auswertung der Krankenakten besonderer Wert gelegt: Das Geschlecht, das Alter zum Diagnose- und Operationszeitpunkt, Lokalisation, Histologie, Größe und Stadium des Tumors, die Art der Erstbehandlung einschließlich Radio- oder/und Chemotherapie, der Rezidivneigung und ggf. der Rezidivbehandlung.

Die Diagnose des Tumors wurde dem definitiven Bericht des Pathologen entnommen. Insbesondere wurde dabei auf Einbrüche des Tumors in Gefäß- und/oder Nervenscheiden geachtet, ob und wie viele Metastasen in Lymphknoten gesetzt wurden und ob die Resektionsränder durchsetzt waren.

Beim Adenoidzystischen Karzinom wurde in vielen älteren Fällen vom Pathologen keine Subklassifikation nach dem Wachstumsmuster (tubulär, cribriform, solide) vorgenommen. Daher wurde generell auf eine Subklassifikation der adenoidzystischen Karzinome verzichtet.

Die Stadienerfassung wurde nach der TNM-Klassifikation maligner Tumore des UICC (International Union Against Cancer, 5. Auflage) <sup>1</sup> vorgenommen (siehe Tabelle 1) und entsprechend einem Tumorstadium zugeordnet (siehe: Tabelle 2 ).

Wesentlich für diese Studie war die vollständige Beschreibung des Krankheitsverlaufes, insbesondere im Hinblick auf ein mögliches Rezidiv oder den Tod des Patienten. In den Fällen, wo diesbezüglich aufgrund der Informationen aus den Krankenakten keine eindeutigen und v.a. aktuellen Aussagen gemacht werden konnten, wurden die Patienten selbst zum Verlauf der Erkrankung befragt. In einigen Fällen wurden zusätzlich Informationen telefonisch von den behandelnden Haus- und Fachärzten eingeholt. In drei Fällen wurden Ordnungsämter angeschrieben, um den Verbleib der Patienten zu klären.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach der UICC von 1997

<b>Lippe, Mundhöhle</b>	
T1	≥ 2cm
T2	2-4cm
T3	>4cm
T4	Infiltration von Nachbarstrukturen

<b>Kieferhöhle</b>	
T1	Beschränkt auf antrale Schleimhaut
T2	Knochendestruktion
T3	Dorsale Kieferhöhlenwand, Subkutangewebe, Wangenhaut, Boden/mediale Wand Orbita, Fossa infratemporalis, Fossa pterygopalatina, Siebbeinhöhle
T4	Orbitainhalt, Lamina cribriformis, Schädelbasis, Nasopharynx, Sphenoid, Stirnhöhle

<b>Große Speicheldrüsen</b>	
T1	≤2cm, keine extraparenchymale Ausbreitung
T2	2-4cm, keine extraparenchymale Ausbreitung
T3	Lokale Ausbreitung, und/oder 4 –6cm Ausdehnung
T4	Infiltration Schädelbasis, N.facialis, und/oder > 6cm Ausdehnung

<b>Regionäre Lymphknoten</b>	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	ipsilateral solitär ≤3cm
N2a	ipsilateral solitär 3-6cm
N2b	ipsilateral multipel ≤6cm
N2c	Bilateral, kontralateral ≤6cm
N3	>6cm

*Tabelle 2: Stadieneinteilung maligner Speicheldrüsentumore nach der UICC von 1997*

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>1</b>	1	0	0
	2	0	0
<b>2</b>	3	0	0
<b>3</b>	1	1	0
	2	1	0
<b>4</b>	4	0	0
	3	1	0
	4	1	0
	jedes	2	0
	jedes	3	0
	jedes	jedes	1

Da vor 1997 noch keine Unterscheidung des Lymphknotenbefalls nach N2a, N2b und N2c vorgenommen wurde, wurde bei den Studienpatienten, deren Diagnosen zum größten Teil vor 1997 gestellt wurden, keine Subklassifikation des N- Status vorgenommen.

Um auch größere Kollektive miteinander vergleichen zu können, wurden die einzelnen Tumorphistologien nach ihrem Malignitätsgrad (gemäß der internationalen Literatur) in hoch- bzw. niedrigmaligne Tumore unterschieden. Dabei konnten 2 Patienten mit Epitheliale-myoepitheliale Karzinom und ein Patient mit einem Basalzelladenokarzinom keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden. Diese drei Tumore unklarer Malignität, fallen gleichzeitig in die Gruppe der Patienten mit seltenem Malignom, so dass sie in dieser Gruppe gesondert beschrieben werden. (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4)

*Tabelle 3: Malignitätsgrad der Speicheldrüsentumore*

<b>Tumor</b>	<b>Malignität</b>
“Low grade” mukoepidermoides (LGM) Karzinom	niedrig
Polymorphes (PM) Adenokarzinom	niedrig
Azinuszellkarzinom	niedrig
Adenoidzystisches (AZ) Karzinom	hoch
Adenokarzinom	hoch
“High grade” mukoepidermoides (HGM) Karzinom	hoch
Plattenepithelkarzinom	hoch
Karzinom in pleomorphem Adenom	hoch
Undifferenziertes Karzinom	hoch
Epitheliales- myoepitheliales Karzinom	unklar
Basalzelladenokarzinom	unklar

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Version 11.0 sowie Microsoft EXCEL Version 7.0 durchgeführt.

Zur Beschreibung der Tumorhistologien und Lokalisation, der Alters- und Geschlechtsverteilung, des T-, N- und M-Status, des Stadiums, der Gruppe „seltene Malignome“, der Primär- und Rezidivtherapie sowie des postoperativen Verlaufs wurden deskriptive Statistiken zur Ermittlung von Mittelwerten, Standardabweichung, Median sowie Maximum und Minimum benutzt.

Für Mittelwertvergleiche der einzelnen Gruppen untereinander wurde für Alters- und Zeitwerte der T-Test für unverbundene Stichproben benutzt. Zuvor wurde mittels des Levene-Tests die Varianzhomogenität überprüft. Musste die Annahme gleicher Varianzen abgelehnt werden ( $p < 0,05$ ), oder war sie zumindest fraglich ( $p < 0,1$ ), so wurde die T-Test Version für ungleiche Varianzen gewählt. Bei der Verteilung der Variablen innerhalb einer Gruppe wurde eine Schiefe von höchstens  $|γ| = 0,4$  toleriert. p-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Für die übrigen Mittelwertvergleiche wurde der Mann-Wilcoxon-U-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Auch hier wurden p-Werte unter 0,05 als signifikant angesehen.

Zur Ermittlung der Gesamtüberlebenszeiten, des tumorfreien Überlebens, der Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs sowie des Einflusses der Strahlentherapie auf die Prognose maligner Speicheldrüsentumore kamen Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier<sup>43</sup> zum Einsatz. Vergleiche zwischen den Untergruppen wurden mittels des Log-Rang-Tests durchgeführt. Dabei wurden p-Werte unter 0,05 als signifikant angesehen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patienten

Insgesamt wurden im Zeitraum zwischen 01.01.1974 und 01.01.2003 163 Patienten an einem malignen Tumor der großen oder kleinen Speicheldrüsen behandelt.

8 Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie einem oder mehreren Einschlusskriterien nicht genügten (siehe Ein- und Ausschlusskriterien). Das verbleibende Kollektiv von 155 Patienten wird im Folgenden beschrieben:

#### 3.2 Verteilung der Tumorhistologien und Lokalisation

Die einzelnen Tumorarten verteilten sich wie folgt auf das Gesamtkollektiv (siehe Tabelle 4).

*Tabelle 4: Verteilung der Tumorhistologien im Gesamtkollektiv*

<b>Tumor</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>1. Adenoidzystisches (AZ) Karzinom</b>	<b>79</b>	<b>51,0</b>
<b>2. "Low grade" mukoepidermoides (LGM) Karzinom</b>	<b>33</b>	<b>21,3</b>
<b>3. Adenokarzinom</b>	<b>12</b>	<b>7,7</b>
<b>4. Polymorphes (PM) Adenokarzinom</b>	<b>10</b>	<b>6,5</b>
<b>5. "High grade" mukoepidermoides (HGM) Karzinom</b>	<b>9</b>	<b>5,8</b>
<b>6. seltene Malignome</b>	<b>12</b>	<b>7,7</b>
a. Plattenepithelkarzinom	5	3,2
b. Azinuszellkarzinom	2	1,3
c. Epitheliales- myoepitheliales Karzinom	2	1,3
d. Basalzelladenokarzinom	1	0,6
e. Karzinom in pleomorphem Adenom	1	0,6
f. Undifferenziertes Karzinom	1	0,6
<b>Gesamt</b>	<b>155</b>	<b>100,0</b>

Im Folgenden werden die in der Tabelle 4 mit a-f. nummerierten Tumore in der Gruppe „seltene Malignome“ zusammengefasst, so dass 6 unterschiedliche Tumorgruppen unterschieden werden. Da unter „seltene Malignome“ eine inhomogene Gruppe unterschiedlicher, z.T. einzelner Malignome zusammengefasst werden, wird diese Gruppe gesondert beschrieben und für Vergleiche mit den anderen Gruppen nicht berücksichtigt

Nachstehende Primärlokalisationen waren bei den Patienten vertreten:

Mundhöhle/Gaumen, Gl. sublingualis/Gl. submandibularis, Wange/ Lippe/ Nasennebenhöhlen, und Gl. Parotis. Diese verteilten sich auf das Gesamtkollektiv wie folgt: (siehe Tabelle 5)

*Tabelle 5: Verteilung der Primärlokalisation der Tumore im Gesamtkollektiv*

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Mundhöhle/Gaumen	77	49,7
Gl. sublingualis/Gl. submandibularis	33	21,3
Gl. Parotis	32	20,6
Wange/Lippe/Nasennebenhöhle	13	8,4
Gesamt	155	100,0

Bei Untersuchung der einzelnen Tumorhistologien auf die Tumorlokalisationen verteilen, so findet man deutliche Unterschiede zwischen den Karzinomen der kleinen und der großen Speicheldrüsen ( $p=0,02$ ). (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7).

*Tabelle 6: Verteilung der Tumorhistologien auf die großen Speicheldrüsen*

<b>Histologie</b>	<b>Grosse Speicheldrüsen</b>	<b>Gl. Parotis</b>	<b>Gl. submandibularis/ Gl. sublingualis</b>
AZ-Karzinom	29	7	22
LGM- Karzinom	10	6	4
Adenokarzinom	6	6	
PM- Adenokarzinom	3	2	1
HGM- Karzinom	7	5	2
seltene Malignome	10	6	4

*Tabelle 7: Verteilung der Tumorhistologien auf die kleinen Speicheldrüsen*

<b>Histologie</b>	<b>Kleine Speicheldrüsen</b>	<b>Wange/ Lippe/ NNH</b>	<b>Mundhöhle/Gaumen</b>
AZ-Karzinom	50	5	45
LGM- Karzinom	23	3	20
Adenokarzinom	6	1	5
PM- Adenokarzinom	7	3	4
HGM- Karzinom	2		2
seltene Malignome	2	1	1

### 3.3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, findet sich ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Dies ergibt sich durch ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts beim HGM-Karzinom. Bei den anderen Untergruppen ist das Geschlecht annähernd gleichverteilt. (siehe Abbildung 1 bis Abbildung 6 und Tabelle 8 )

Tabelle 8: Verteilung des Geschlechts und des Alters zum OP-Zeitpunkt

Kollektiv	N	Minimum	Maximum	MW und SAW*
<b>Gesamt-kollektiv</b>	155 (100%)	8	84	55± 15,8
<b>Frauen</b>	81 (52,3%)	15	84	55± 15,5
<b>Männer</b>	74 (47,7%)	8	83	56± 16,4
<b>AZ- Karzinom</b>	79 (100%)	15	81	56± 15,2
<b>Frauen</b>	41 (51,9%)	15	79	55± 15,3
<b>Männer</b>	38 (48,1%)	27	81	58± 15,2
<b>LGM- Karzinom</b>	33 (100%)	8	84	49± 18,3
<b>Frauen</b>	17 (51,5%)	23	84	53± 16,9
<b>Männer</b>	16 (48,5%)	8	78	45± 19,3
<b>Adenokarzinom</b>	12 (100%)	49	82	64± 11,7
<b>Frauen</b>	6 (50%)	56	81	66± 9,0
<b>Männer</b>	6 (50%)	49	82	62± 14,5
<b>PM- Adenokarzinom</b>	10 (100%)	35	76	53± 12,9
<b>Frauen</b>	5 (50%)	35	76	50± 15,9
<b>Männer</b>	5 (50%)	47	68	57± 9,7
<b>HGM- Karzinom</b>	9 (100 %)	26	73	54± 15,0
<b>Frauen</b>	6 (66,6%)	26	65	50± 16,6
<b>Männer</b>	3 (33,3%)	55	73	62± 9,7
<b>seltene Malignome</b>	12 (100%)	45	83	62± 13,8
<b>Frauen</b>	6 (50%)	45	79	60± 15,0
<b>Männer</b>	6 (50%)	47	83	63± 13,8

\*MW und SAW= Mittelwert und Standardabweichung

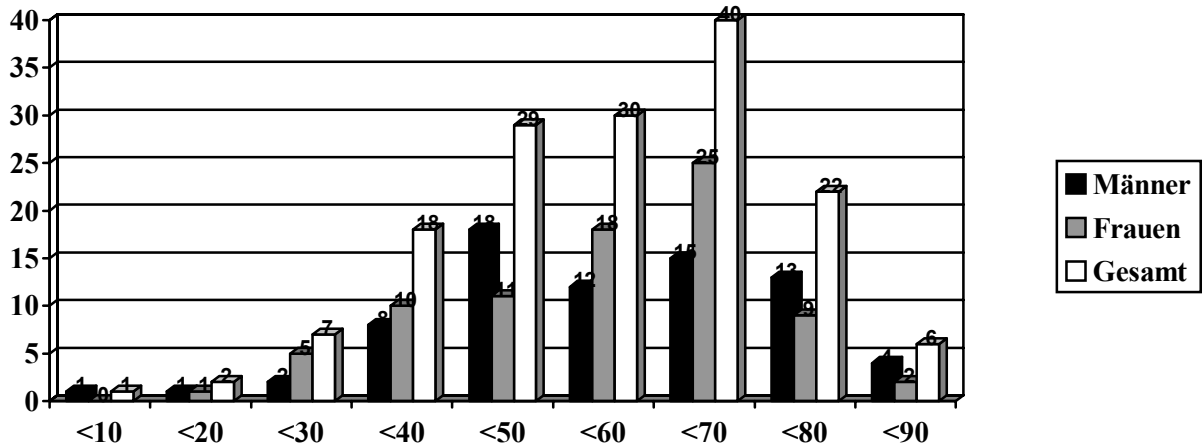


Abbildung 1: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv

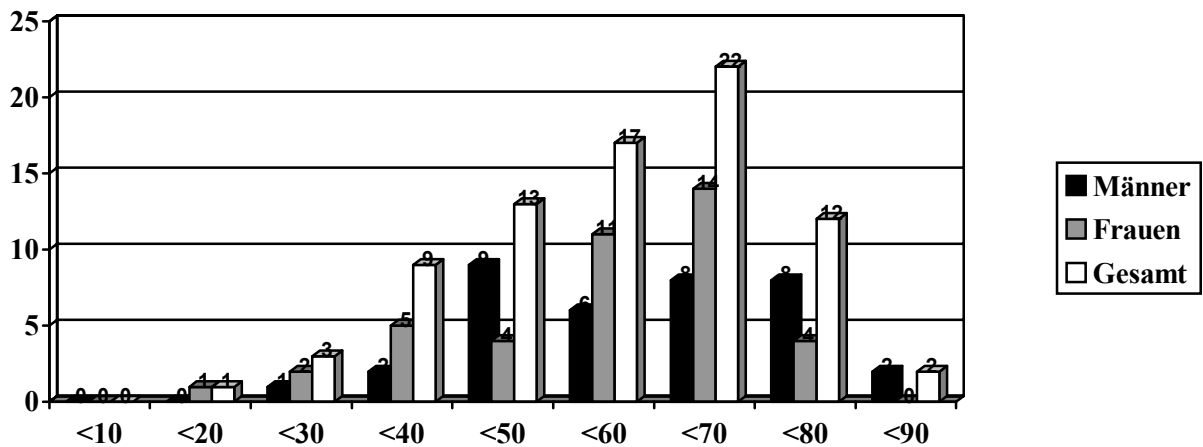


Abbildung 2: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung beim AZ-Karzinom

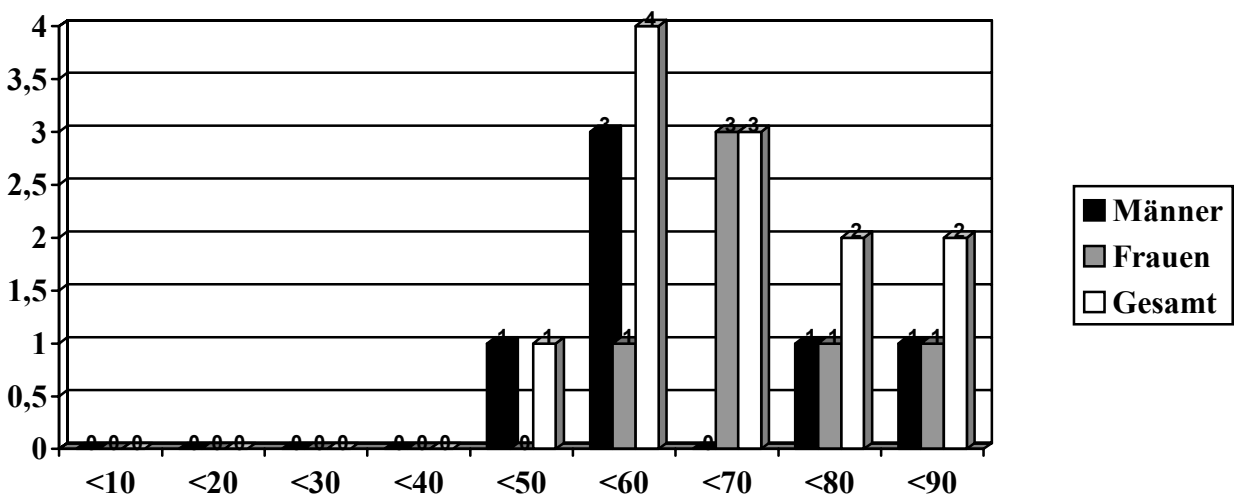


Abbildung 3: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung beim Adenokarzinom

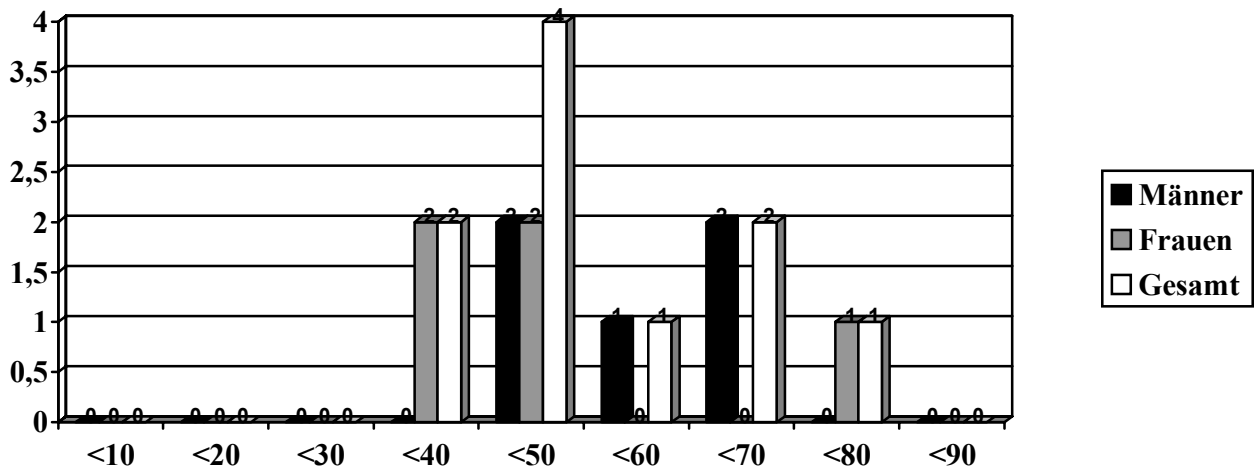


Abbildung 4: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung beim PM-Adenokarzinom

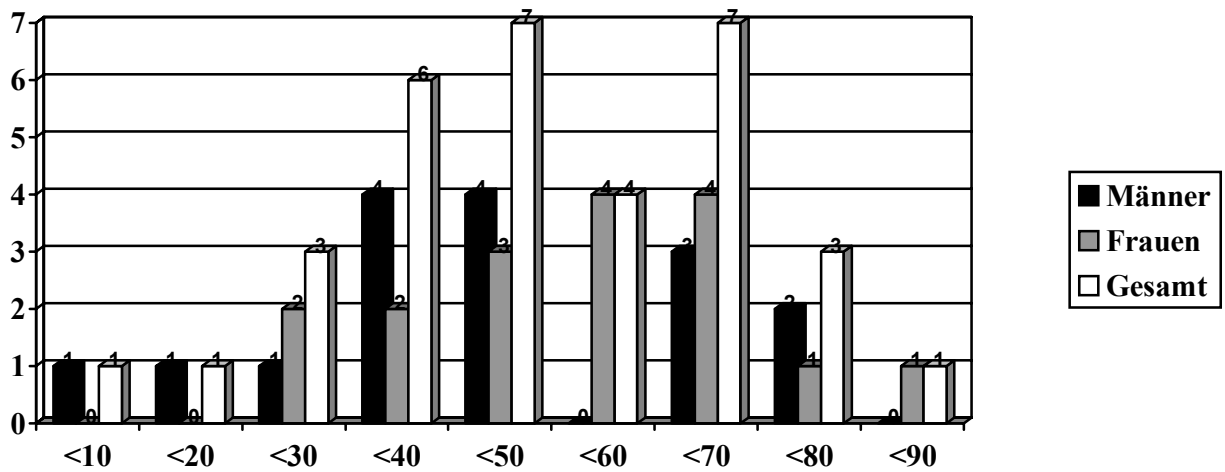


Abbildung 5: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung beim LGM-Karzinom

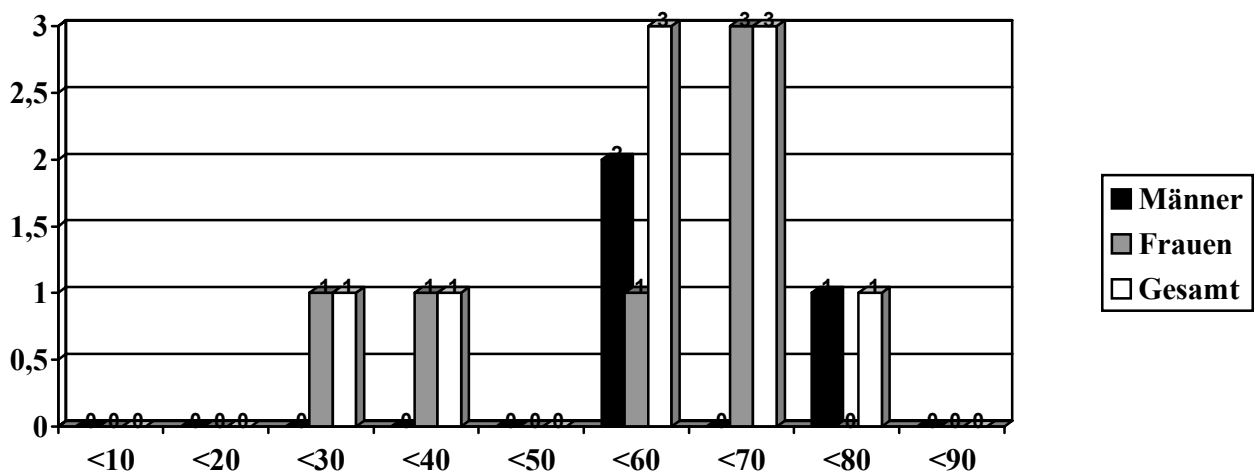


Abbildung 6: Alters - (Jahre) und Geschlechtsverteilung beim HGM-Karzinom

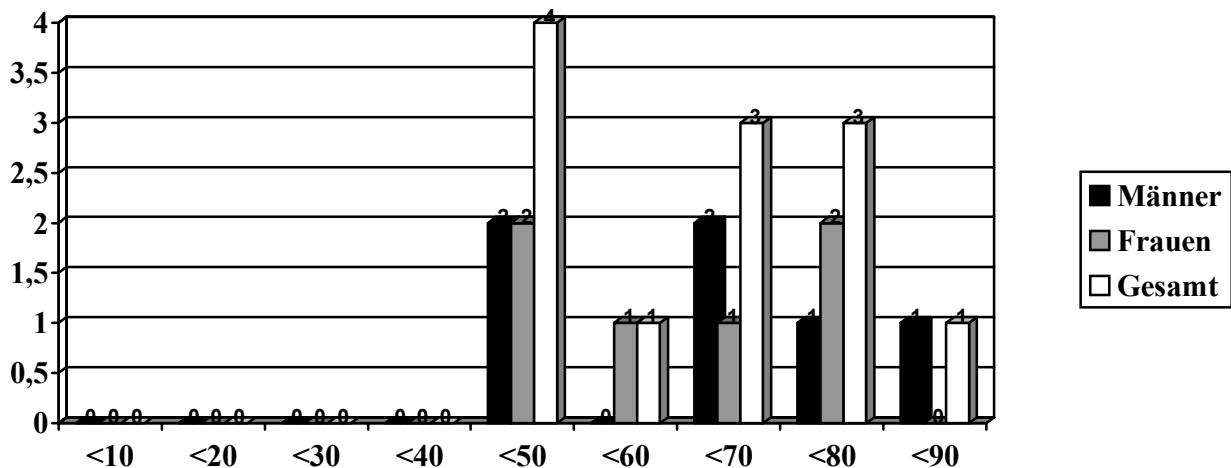


Abbildung 7: Alters- (Jahre) und Geschlechtsverteilung bei den seltenen Malignomen

Das Durchschnittsalter zum OP-Zeitpunkt im Gesamtkollektiv betrug 55 Jahre. Die Patienten mit Adenokarzinom und seltenem Malignom waren deutlich älter, ohne, dass dieser Unterschied eine statistische Signifikanz erreichte. Signifikant ( $p=0,017$ ) jünger waren die Patienten mit LGM-Karzinom. In dieser Gruppe fanden sich Tumore bereits in der ersten und zweiten Lebensdekade. Alle anderen Tumore fanden sich erst ab der 2. (AZ-Karzinom), bzw. ab der 3. Lebensdekade (siehe Tabelle 8 und Abbildung 1 bis Abbildung 7).

Analysiert man das Alter zum Diagnosezeitpunkt in Abhängigkeit von der Primärlokalisierung, finden sich bei den Patienten mit Tumoren ausgehend von den kleinen Speicheldrüsen, signifikant ( $p<0,001$ ) niedrigere Werte als bei Patienten mit Tumoren der großen Speicheldrüsen.

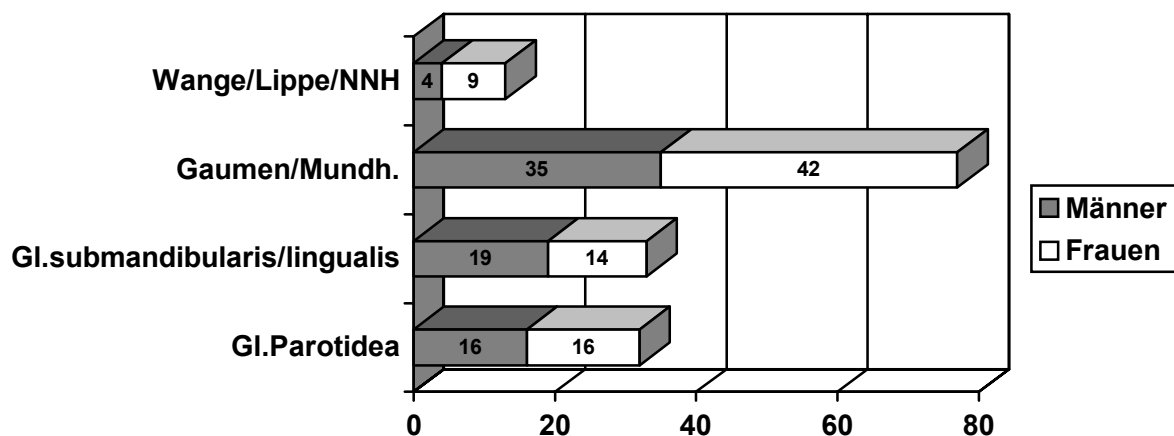
Die älteste Patientengruppe mit einem Durchschnittsalter von 61,2 Jahren waren die Patienten mit einem Tumor der Gl. submandibularis/Gl. sublingualis, die jüngste Patientengruppe mit einem Durchschnittsalter von 51,6 Jahren die Patienten mit einer Primärlokalisierung im Bereich des Gaumens/Mundhöhle (siehe Tabelle 9).

Untersucht man die Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Primärlokalisierung, ist festzustellen, dass bei den Tumoren der Wange/Lippe

Nasennebenhöhlen (NNH) und des Gaumens/Mundhöhle das weibliche Geschlecht deutlich überwiegt, während bei Tumoren der Gl. submandibularis/sublingualis das männliche Geschlecht überwiegt. Bei den Patienten mit Parotistumoren fiel keine Bevorzugung eines Geschlechts auf (siehe Abbildung 8).

*Tabelle 9: Alter zum Diagnosezeitpunkt in Abhängigkeit von der Primärlokalisierung*

Tumorlokalisierung	Durchschnittsalter in Jahren
<b>Grosse Speicheldrüsen</b>	<b>59,4</b>
• Gl.Parotis	58,9
• Gl. submandibularis/sublingualis	61,2
<b>Kleine Speicheldrüsen</b>	<b>52,7</b>
• Gaumen/Mundhöhle	51,6
• Wange/Lippen/NNH	59,8



*Abbildung 8: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung*

### 3.4 TNM-Klassifikation

Die Stadienerfassung wurde nach der TNM-Klassifikation maligner Tumore der UICC (International Union Against Cancer, 5. Auflage)<sup>1</sup> vorgenommen (siehe Tabelle 1) und entsprechend einem Tumorstadium zugeordnet (siehe: Tabelle 2).

#### 3.4.1 Tumorgröße (T-Status) bei Diagnosestellung

Untersucht man die Tumorgröße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, fallen deutliche Unterschiede zwischen den hoch- und niedrigmalignen Gruppen auf: Der Anteil der T1-Tumore bei den niedrig malignen Tumoren ist signifikant ( $p < 0,001$ ) größer, während der Anteil der T3- und T4-Tumore signifikant ( $p < 0,001$ ) kleiner ausfällt, als bei den hoch malignen Tumoren (siehe: Tabelle 10).

*Tabelle 10: Tumorgröße in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad*

T-Stadium	Malignitätsgrad					
	niedrigmaligne		hochmaligne		unklar	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>1</b>	30	66,7%	27	25,2%	2	66,7%
<b>2</b>	7	15,6%	21	19,6%		
<b>3</b>	3	6,7%	18	16,8%		
<b>4</b>	5	11,1%	41	38,3%	1	33,3%

Betrachtet man die hochmalignen Tumore einzeln, fallen auch hier signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf: Während sich die Adenokarzinome gleichmäßig auf die einzelnen T-Stadien verteilen, liegt bei den AZ-Karzinomen zum Zeitpunkt der Diagnose bei 41,8% bereits ein T4-Stadium vor und nur bei ca. einem Drittel der Patienten ein T1- Stadium ( $p < 0,002$ ). Bei den HGM-Karzinomen dagegen finden sich bei 77,7% der Patienten ein T3- oder T4-Stadium (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Tumorgröße der hochmalignen Tumore nach der Histologie

T-Stadium	Histologie					
	AZ-Karzinom		Adenokarzinom		HGM-Karzinom	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	22	27,8%	3	25,0%	1	11,1%
2	15	19,0%	3	25,0%	1	11,1%
3	9	11,4%	3	25,0%	4	44,4%
4	33	41,8%	3	25,0%	3	33,3%

Bei den niedrig malignen Tumoren gab es keinen Patienten mit PM-Adenokarzinom im T4-Stadium, während bei 80% dieser Patienten ein T1-Stadium vorlag ( $p < 0,005$ ). Bei den LGM-Karzinomen bestand bei 81,9% der Patienten ein T1- oder T2-Stadium, während bei 15,2 Patienten ein T4-Tumor vorlag ( $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Tumorgröße der niedrig malignen Tumore nach der Histologie

T-Stadium	Histologie			
	PM-Adenokarzinom		LGM-Karzinom	
	Anzahl	%	Anzahl	%
1	8	80,0%	22	66,7%
2	1	10,0%	5	15,2%
3	1	10,0%	1	3,0%
4			5	15,2%

### 3.4.2 Lymphknotenbefall (N-Status) bei Diagnosestellung

Vergleicht man die hoch- und niedrigmalignen Tumore hinsichtlich des Lymphknotenbefalls bei Diagnosestellung, ist festzustellen, dass bei den niedrigmalignen Tumoren nur 11,1% einen Lymphknotenbefall aufweisen, gegenüber 18,7 % der hochmalignen Tumore (siehe Tabelle 13) ohne, dass eine statistische Signifikanz erreicht wird.

Tabelle 13: N-Status nach dem Malignitätsgrad

Malignitätsgrad						
N- Stadium	niedrigmaligne		hochmaligne		unklar	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	40	88,9%	87	81,3%	2	66,7%
1	4	8,9%	12	11,2%	1	33,3%
2	1	2,2%	8	7,5%		

Betrachtet man die einzelnen hochmalignen Tumore hinsichtlich der Lymphknotenmetastasierung, ist festzustellen, dass die AZ-Karzinome zu einem relativ geringen Anteil Lymphknotenmetastasen aufweisen (10,1%,  $p < 0,02$ ), während die Adenokarzinome bereits einen höheren (25%,  $p = 0,3$ ) und die HGM-Karzinome den höchsten Anteil haben (66,6%,  $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: N-Status der hochmalignen Tumore nach der Histologie

N- Stadium	Histologie					
	AZ-Karzinom		Adenokarzinom		HGM-Karzinom	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	71	89,9%	9	75,0%	3	33,3%
1	6	7,6%	1	8,3%	4	44,4%
2	2	2,5%	2	16,7%	2	22,2%

Betrachtet man nur die niedrig malignen Tumore, so fällt auf, dass bei keinem LGM-Karzinom ein N2-Stadium vorlag und dass es bei fast keinem LGM-Karzinom eine Lymphknotenmetastasierung gab ( $p < 0,001$ ). Auch bei den PM-Adenokarzinomen liegt bei mehr als zwei Dritteln keine Lymphknotenmetastasierung vor ( $p = 0,2$ ) (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: N-Status der niedrig malignen Tumore nach der Histologie

N- Stadium	Histologie			
	PM-Adenokarzinom		LGM-Karzinom	
	Anzahl	%	Anzahl	%
0	7	70,0%	32	97,0%
1	2	20,0%	1	3,0%
2	1	10,0%		

### 3.4.3 Fernmetastasierung (M-Status) bei Diagnosestellung

Eine Fernmetastasierung bei Diagnosestellung fand sich lediglich bei zwei Patienten. Bei einem Patienten lag ein AZ-Karzinom, bei einem anderen Patienten ein PM-Adenokarzinom vor.

### 3.4.4 Stadium („Staging“) bei Diagnosestellung

Entsprechend der deutlich unterschiedlichen Verteilung der einzelnen TNM-Stadien findet sich auch eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Gruppen auf die einzelnen Stadien der Tumorerkrankung. Während sich bei den niedrigmalignen Tumoren der größte Anteil im Stadium 1 befindet und nur 15,6% im Stadium 4, werden bei den hochmalignen Tumoren die meisten im Stadium 4 und nur 38,3% im Stadium 1 diagnostiziert ( $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Stadium nach dem Malignitätsgrad

Stadium	Malignitätsgrad					
	niedrigmaligne		hochmaligne		unklar	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	34	75,6%	41	38,3%	2	66,7%
2	1	2,2%	12	11,2%		
3	3	6,7%	3	2,8%		
4	7	15,6%	51	47,7%	1	33,3%

Die Stadienverteilung innerhalb der Gruppe der hochmalignen Tumore unterscheidet sich weniger signifikant von der Gesamtgruppe: Während die AZ-Karzinome sich annähernd gleich auf das Stadium 1 und das Stadium 4 verteilen

( $p=0,06$ ), liegt bei der Hälfte der Patienten mit Adenokarzinom ein Stadium 4 und bei einem Drittel ein Stadium 1 vor ( $p=0,03$ ). Bei den Patienten mit HGM-Karzinom fand sich zu zwei Dritteln ein Stadium 4 ( $p=0,02$ ) (siehe Tabelle 17).

*Tabelle 17: Stadium der hochmalignen Tumore nach der Histologie*

Stadium	Histologie					
	AZ-Karzinom		Adenokarzinom		HGM-Karzinom	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>1</b>	34	43,0%	4	33,3%	1	11,1%
<b>2</b>	8	10,1%	2	16,7%	1	11,1%
<b>3</b>	1	1,3%			1	11,1%
<b>4</b>	36	45,6%	6	50,0%	6	66,7%

Bei den niedrig malignen Tumoren verteilen sich sowohl die PM-Adenokarzinome als auch die LGM-Karzinome zum größten Teil auf das Stadium 1 ( $p=0,001$ ) (siehe Tabelle 18).

*Tabelle 18: Stadium der niedrigmalignen Tumore nach der Histologie*

Stadium	Histologie			
	PM-Adenokarzinom		LGM-Karzinom	
	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>1</b>	7	70,0%	27	81,8%
<b>2</b>				
<b>3</b>	2	20,0%		
<b>4</b>	1	10,0%	6	18,2%

### **3.4.5 TNM-Klassifikation der Gruppe „seltene Malignome“ zum Diagnosezeitpunkt**

Da in dieser Gruppe nur geringe Fallzahlen zustande kommen, kommt eine rein deskriptive Darstellung zur Anwendung.

Bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen wurde eine Person mit einem T1-Stadium diagnostiziert, 2 Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt ein T2- und zwei weitere Patienten ein T3- Stadium. Bei einem der Patienten fand sich ein N1-Stadium, ein weiterer Patient hatte ein N2-Stadium. Bei keinem der Patienten konnte eine Fernmetastasierung festgestellt werden.

Bei den beiden Patienten mit Azinus-Zell-Karzinom fanden sich folgende TNM-Klassifikationen: T2 N0 M0 und T3 N1 M0.

Die Patientin mit Karzinom in pleomorphem Adenom hatte ein T1 N0 M0-Stadium.

Der einzige Patient mit einem undifferenzierten Karzinom hatte ein T4 N2 M0-Stadium.

Anzumerken ist, dass bis auf die folgenden drei Patienten mit Tumoren unklarer Malignität, alle Patienten mit seltenem Malignom der Gruppe der hochmalignen Tumoren zuzurechnen sind.

Bei dem Patienten mit Basalzellenkarzinom lag ein T1 N0 M0 Stadium vor, beim epithelialen-myoepithelialen Karzinom fand sich eine Patientin mit einem T1 N0 M0- und ein Patient mit einem T4 N1 M0- Stadium.

### 3.5 Therapie

#### 3.5.1 Primärbehandlung in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

Alle in dieser Studie erfassten Patienten unterzogen sich einer operativen Primärtherapie. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich noch eine Bestrahlung oder Chemotherapie im Rahmen der Primärtherapie durchgeführt. Bei den AZ-, HGM- und PM-Adenokarzinomen wurde ein geringer Teil der Patienten im Rahmen der Primärtherapie sowohl bestrahlt, als auch zytostatisch behandelt (siehe: Abbildung 9).

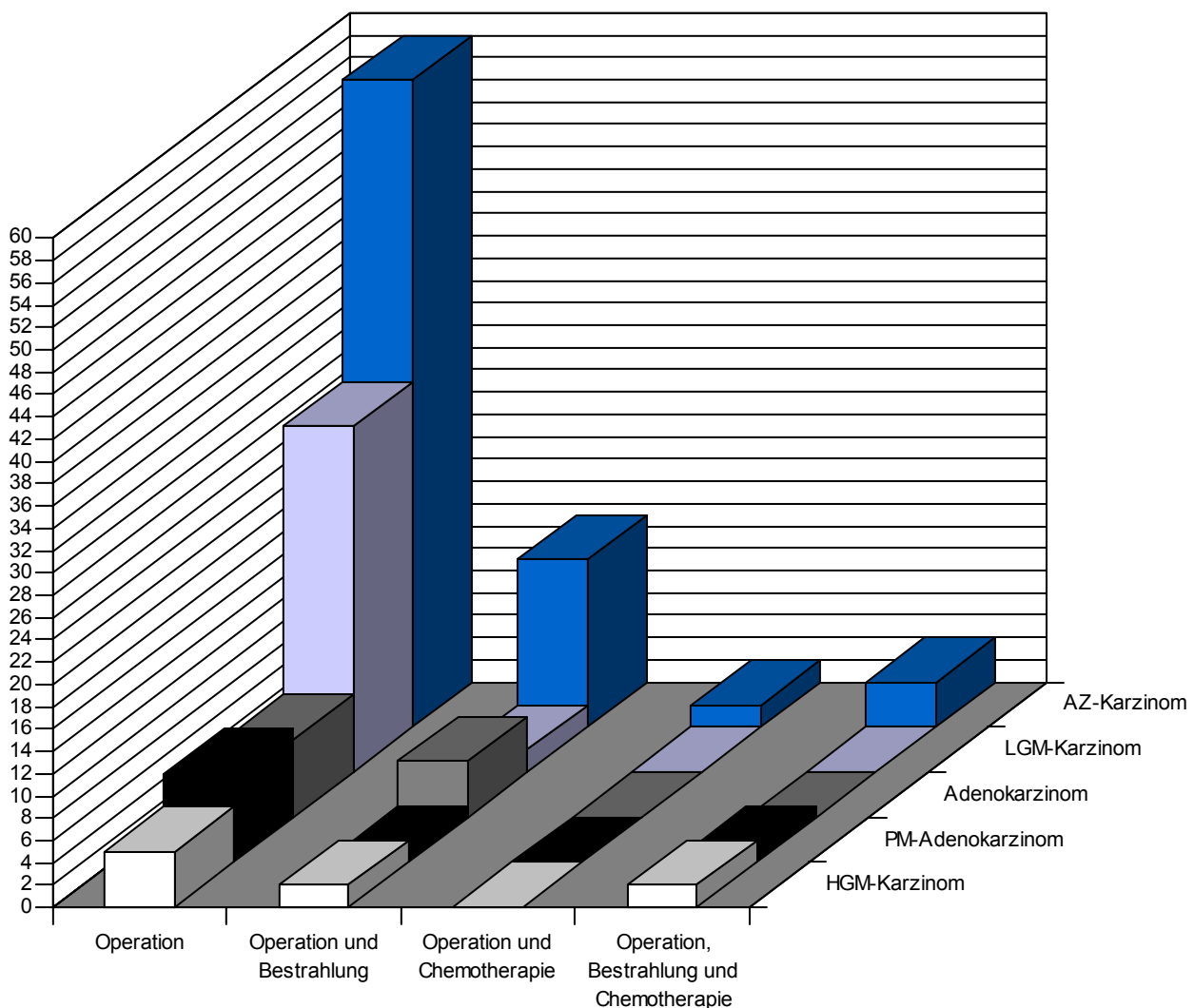


Abbildung 9: Primärtherapie in Abhängigkeit von der Histologie

### **3.5.2 Primärtherapie in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad des Tumors und der Histologie**

Da bei den malignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit von Malignitätsgrad und Stadium der Erkrankung große Unterschiede hinsichtlich der Radikalität der Therapie bestehen, werden Betrachtungen bezüglich der Therapie im folgenden getrennt nach hoch- und niedrigmalignen Tumoren vorgenommen.

Allen hochmalignen Tumoren ist eine großzügige, lokale Exzision des Primärtumors (Sicherheitsabstand) gemeinsam. Es wird daher beschrieben, ob im Rahmen der Primärtherapie eine Knochenentfernung nötig war. Ferner wird beschrieben, welche zusätzlichen chirurgischen Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie der einzelnen Tumore ergriffen wurden, insbesondere in Bezug auf die Halslymphknoten (submandibuläre Ausräumung, funktionelle/radikale Neck Dissection). Bei den 32 Patienten, die an einem Tumor der Gl. Parotis erkrankt waren, wurde dokumentiert ob der Nervus facialis reseziert wurde.

Weiterhin wird untersucht, ob zusätzlich eine Chemo- oder Radiotherapie erfolgte.

Bei den hochmalignen Tumoren wurde in 63,5% der Fälle eine R0-Resektion erreicht, bei 72% der Patienten war eine zusätzliche Knochenentfernung nötig. Eine submandibuläre Ausräumung erfolgte in 23,4% der Fälle eine Neck Dissection (funktionell/radikal) in 18,7%. Bei 13% der Patienten wurde der Nervus facialis reseziert. Etwa ein Viertel der Patienten wurde bestrahlt und nur 4,7% unterzogen sich einer Chemotherapie (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Primärtherapie bei Patienten mit hochmalignen Tumoren

Maßnahme	Anzahl der Patienten	Prozent
R0-Resektion	66	63,5
zusätzliche Knochenentfernung	77	72
submandibuläre Ausräumung	25	23,4
funktionelle Neck Dissection	9	8,4
radikale Neck Dissection	11	10,3
Resektion Nervus facialis	13	12,1
Bestrahlung	28	26,2
Chemotherapie	5	4,7
Gesamtzahl der Patienten	107	100

Untersucht man die hochmalignen Tumore unterteilt nach der Histologie, ist festzustellen, dass signifikante Unterschiede in der jeweiligen Therapie der Tumorerkrankung vorliegen.

Insbesondere die Patienten mit HGM-Karzinom weisen deutlich ( $p < 0,001$ ) weniger R0- Resektionen auf, als die Patienten mit AZ- oder Adenokarzinomen. Bei den zusätzlichen Knochenentfernungen überwiegen die Patienten mit AZ-Karzinom, gefolgt vom Adenokarzinom und dem HGM-Karzinom ( $p < 0,001$ ). Ähnlich verhält es sich bei den submandibulären Ausräumungen ( $p = 0,1$ ).

Die Patienten mit HGM-Karzinom weisen die meisten Neck Dissections auf ( $p = 0,1$ ), gefolgt von den Patienten mit Adenokarzinomen, ebenso verhält es sich bei der Bestrahlung ( $p = 0,1$ ).

Auch bei der Chemotherapie weisen die Patienten mit HGM-Karzinom den höchsten prozentualen Anteil auf, gefolgt von den Patienten mit AZ-Karzinomen ( $p = 0,1$ ) (siehe Tabelle 20 bis Tabelle 22).

Tabelle 20: Primärtherapie bei Patienten mit AZ-Karzinom

<b>Maßnahme</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Prozent</b>
R0-Resektion	48	62,3
zusätzliche Knochenentfernung	62	78,5
submandibuläre Ausräumung	24	30,4
funktionelle Neck Dissection	4	2,1
radikale Neck Dissection	1	1,3
Resektion Nervus facialis	4	5,1
Bestrahlung	16	20,3
Chemotherapie	3	3,8
Gesamtzahl der Patienten	79	100

Tabelle 21: Primärtherapie bei Patienten mit Adenokarzinom

<b>Maßnahme</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Prozent</b>
R0-Resektion	9	75
zusätzliche Knochenentfernung	8	66,7
submandibuläre Ausräumung	1	8,3
funktionelle Neck Dissection	1	8,3
radikale Neck Dissection	3	25
Resektion Nervus facialis	2	16,7
Bestrahlung	5	41,7
Chemotherapie	0	0
Gesamtzahl der Patienten	12	100

Tabelle 22: Primärtherapie bei Patienten mit HGM-Karzinom

Maßnahme	Anzahl der Patienten	Prozent
R0-Resektion	4	50
zusätzliche Knochenentfernung	5	55,6
submandibuläre Ausräumung	0	0
funktionelle Neck Dissection	4	44,4
radikale Neck Dissection	3	33,3
Resektion Nervus facialis	4	44,4
Bestrahlung	4	44,4
Chemotherapie	2	22,2
Gesamtzahl der Patienten	9	100

Auch die Therapie der niedrigmalignen Tumore unterscheidet sich signifikant von derjenigen der hochmalignen Tumore.

Insgesamt konnte in deutlich mehr Fällen eine R0-Resektion erreicht werden ( $p < 0,001$ ), zusätzliche Knochenentfernungen waren seltener nötig ( $p < 0,001$ ), ebenso Neck Dissections ( $p < 0,001$ ), Bestrahlung ( $p < 0,001$ ) und Chemotherapie ( $p = 0,01$ ). Bei den submandibulären Ausräumungen und der Resektion des Nervus facialis gab es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Primärtherapie bei Patienten mit niedrigmalignen Tumoren

Maßnahme	Anzahl der Patienten	Prozent
R0-Resektion	36	80
zusätzliche Knochenentfernung	25	55,6
submandibuläre Ausräumung	16	35,6
funktionelle Neck Dissection	4	8,9
radikale Neck Dissection	2	4,4
Resektion Nervus facialis	4	8,9
Bestrahlung	6	13,3
Chemotherapie	1	2,2
Gesamtzahl der Patienten	45	100

Auch innerhalb der niedrigmalignen Tumore gab es Unterschiede zwischen den LGM- und den PM-Adenokarzinomen. Diese waren aufgrund der geringeren Fallzahlen nicht signifikant (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25).

*Tabelle 24: Primärtherapie bei Patienten mit LGM-Karzinom*

<b>Maßnahme</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Prozent</b>
R0-Resektion	28	84,8
zusätzliche Knochenentfernung	12	63,6
submandibuläre Ausräumung	12	36,4
funktionelle Neck Dissection	3	9,1
radikale Neck Dissection	1	3
Resektion Nervus facialis	2	6,1
Bestrahlung	2	6,1
Chemotherapie	0	0
Gesamtzahl der Patienten	33	100

*Tabelle 25: Primärtherapie bei Patienten mit PM-Adenokarzinom*

<b>Maßnahme</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Prozent</b>
R0-Resektion	7	70
zusätzliche Knochenentfernung	3	30
submandibuläre Ausräumung	4	40
funktionelle Neck Dissection	0	0
radikale Neck Dissection	1	10
Resektion Nervus facialis	1	10
Bestrahlung	2	20
Chemotherapie	1	10
Gesamtzahl der Patienten	10	100

### 3.5.3 Primärtherapie in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad des Tumors und des Stadiums der Erkrankung.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden die hoch- und niedrigmalignen Tumore nach Ihrem Tumorstadium unterschieden und dann untereinander verglichen.

Es zeigt sich, dass bei den niedrigmalignen Tumoren im Stadium 1 oder 2 deutlich mehr R0-Resektionen ( $p < 0,001$ ) möglich waren und signifikant weniger zusätzliche Knochenentfernungen nötig waren, als bei den hochmalignen Tumoren im Stadium 1/2. Bei den hochmalignen Tumoren im Stadium 1/2 wurden weniger submandibuläre Ausräumungen durchgeführt ( $p < 0,001$ ). Für die anderen Maßnahmen waren die Fallzahlen zu gering, um signifikante Unterschiede aufzuweisen (siehe Tabelle 26 und Tabelle 27).

Auch bei den Tumoren im Stadium 3/4 gibt es deutliche Unterschiede zwischen den hoch- und niedrigmalignen Tumoren ohne, dass diese eine statistische Signifikanz erreichen (siehe Tabelle 26 und Tabelle 27).

*Tabelle 26: Primärtherapie bei hochmalignen Tumoren in Abhängigkeit vom Stadium*

Maßnahme	Stadium 1/2		Stadium 3/4	
	n	%	n	%
R0-Resektion	45	88,2	21	39,6
zusätzliche Knochenentfernung	38	71,7	39	72,2
submandibuläre Ausräumung	11	20,8	14	25,9
funktionelle Neck Dissection	1	1,9	8	14,8
radikale Neck Dissection	1	1,9	10	18,5
Resektion Nervus facialis	6	11,3	0	0
Bestrahlung	6	11,3	22	40,7
Chemotherapie	0	0	5	9,3
Gesamtzahl der Patienten	53	100	54	100

Tabelle 27: Primärtherapie bei niedrigmalignen Tumoren in Abhängigkeit vom Stadium

Maßnahme	Stadium 1/2		Stadium 3/4	
	n	%	n	%
R0-Resektion	34	97,1	2	20
zusätzliche Knochenentfernung	20	57,1	5	50
submandibuläre Ausräumung	9	25,7	7	70
funktionelle Neck Dissection	3	8,6	1	10
radikale Neck Dissection	1	2,9	1	10
Resektion Nervus facialis	1	2,9	3	30
Bestrahlung	1	2,9	5	50
Chemotherapie	0	0	1	10
Gesamtzahl der Patienten	35	100	10	100

### 3.5.4 Chemotherapie

Alle Patienten (n=6), die im Rahmen der Primärtherapie eine adjuvante Chemotherapie erhielten (prä- oder postoperativ), wurden mit einer Kombination von Cisplatin und 5-Fluoruracil behandelt. Ein Patient mit PM-Adenokarzinom erhielt zusätzlich Doxorubicin.

Die Häufigkeit einer chemotherapeutischen Primärtherapie bei den unterschiedlichen Tumorhistologien und Stadien kann Tabelle 19 bis Tabelle 27 entnommen werden.

### 3.5.5 Strahlentherapie

Insgesamt erhielten 34 Patienten im Rahmen der Primärtherapie eine adjuvante Bestrahlung (prä- oder postoperativ).

Betrachtet man die Anzahl der Bestrahlungen getrennt nach hoch- und niedrigmalignen Tumoren, wurden 13,3% (n=6) der Patienten mit niedrigmalignen Tumoren bestrahlt, gegenüber 26,2% (n=28) der Patienten mit hochmalignen Tumoren ( $p < 0,001$ ).

Die Strahlendosis betrug bei den niedrigmalignen Tumoren im Mittel 54,5 Gy (Minimum 38, Maximum 60, Standardabweichung 9,0).

Bei den hochmalignen Tumoren war die Strahlendosis mit 58,9 Gy signifikant höher (Minimum 32, Maximum 70, Standardabweichung 8,6).

Die Häufigkeit einer strahlentherapeutischen Primärtherapie bei den unterschiedlichen Tumorhistologien und Stadien kann Tabelle 19 bis Tabelle 27 entnommen werden.

Auf die Auswirkung der Strahlentherapie auf die Prognose, bzw. Überlebenschance wird gesondert im Kapitel Prognose (s.u.) eingegangen.

### 3.6 Postoperativer Verlauf

#### 3.6.1 Rezidive und Metastasen

Von allen behandelten Patienten (n=155) hatten 69 (44,5%) ein Rezidiv/eine Metastase.

52 Patienten (33,5%) hatten ein Lokalrezidiv, bei 19 Patienten (12,3%) waren sekundäre Halsmetastasen zu beklagen und 27 Patienten (17,4%) hatten eine oder mehrere Fernmetastasen.

Die Rezidive verteilten sich sowohl signifikant unterschiedlich auf die hoch- und niedrigmalignen Tumore ( $p < 0,001$ ), als auch auf die Tumorstadien ( $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 28 bis Tabelle 30).

Bei den niedrigmalignen Tumoren hatten insgesamt 6 Patienten (13,3%) ein Lokalrezidiv, und/oder sekundäre Halsmetastasen und/oder Fernmetastasen. Dies sind signifikant weniger als bei den Patienten mit hochmalignen Tumoren (67,3%). ( $p < 0,001$ ). Auch bei einzelner Betrachtung gab es bei den Patienten mit niedrigmalignen Tumoren deutlich weniger Lokalrezidive ( $p < 0,001$ ), sekundäre Halsmetastasen ( $p < 0,001$ ) und Fernmetastasen ( $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 28).

*Tabelle 28: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad des Tumors*

Rezidiv	niedrigmaligne Tumore		hochmaligne Tumore	
	n	%	n	%
<b>kein Rezidiv</b>	<b>41</b>	<b>91,1</b>	<b>43</b>	<b>40,2</b>
<b>Rezidiv*</b>	<b>4</b>	<b>8,9</b>	<b>64</b>	<b>59,8</b>
Lokalrezidiv	4	8,9	47	43,9
sekundäre Halsmetastasen	3	6,7	15	14
Fernmetastasen	1	2,2	26	24,3
<b>Gesamt</b>	<b>45</b>	<b>100</b>	<b>107</b>	<b>100</b>

\*Lokalrezidiv und/oder sekundäre Halsmetastasen und/oder Fernmetastasen

Vergleicht man die Rezidivhäufigkeit der hoch- und niedrigmalignen Tumore in Abhängigkeit des Tumorstadiums, ist festzustellen, dass die gefundenen

signifikanten Unterschiede auch zwischen den einzelnen Untergruppen der hoch- und niedrigmalignen Tumore bestehen.

Da bei den Patienten mit niedrigmalignen Tumoren im Stadium 1/2 im Gegensatz zu den Patienten mit hochmalignen Tumoren im Stadium 1/2 keine Rezidive, Hals- oder Fernmetastasen vorkommen, sind die Unterschiede in diesen Gruppen statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 29 und Tabelle 30).

Die Patienten mit hochmalignen Tumoren im Stadium 3/4 haben signifikant mehr Lokalrezidive und Fernmetastasen als die Patienten mit niedrigmalignen Tumoren im Stadium 3/4 ( $p < 0,001$ ), aber deutlich weniger sekundäre Halsmetastasen ( $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 29 und Tabelle 30).

*Tabelle 29: Rezidivhäufigkeit bei den niedrigmalignen Tumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium*

Rezidiv	Stadium 1/2		Stadium 3/4	
	n	%	n	%
<b>kein Rezidiv</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>60</b>
<b>Rezidiv*</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>40</b>
Lokalrezidiv	0	0	4	40
sekundäre Halsmetastasen	0	0	3	30
Fernmetastasen	0	0	1	10
<b>Gesamt</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

\*Lokalrezidiv und/oder sekundäre Halsmetastasen und/oder Fernmetastasen

Tabelle 30: Rezidivhäufigkeit bei den hochmalignen Tumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Rezidiv	Stadium 1/2		Stadium 3/4	
	n	%	n	%
<b>kein Rezidiv</b>	<b>29</b>	<b>54,7</b>	<b>14</b>	<b>25,9</b>
<b>Rezidiv*</b>	<b>24</b>	<b>45,3</b>	<b>40</b>	<b>74,1</b>
Lokalrezidiv	19	35,8	28	51,9
sekundäre Halsmetastasen	5	9,4	10	18,5
Fernmetastasen	7	13,2	19	35,2
<b>Gesamt</b>	<b>53</b>	<b>100</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

\*Lokalrezidiv und/oder sekundäre Halsmetastasen und/oder Fernmetastasen

### 3.6.2 Rezidivtherapie

Bei den 6 Patienten mit Rezidiv eines niedrigmalignen Tumors, lagen keine Daten über eine weitere Therapie vor.

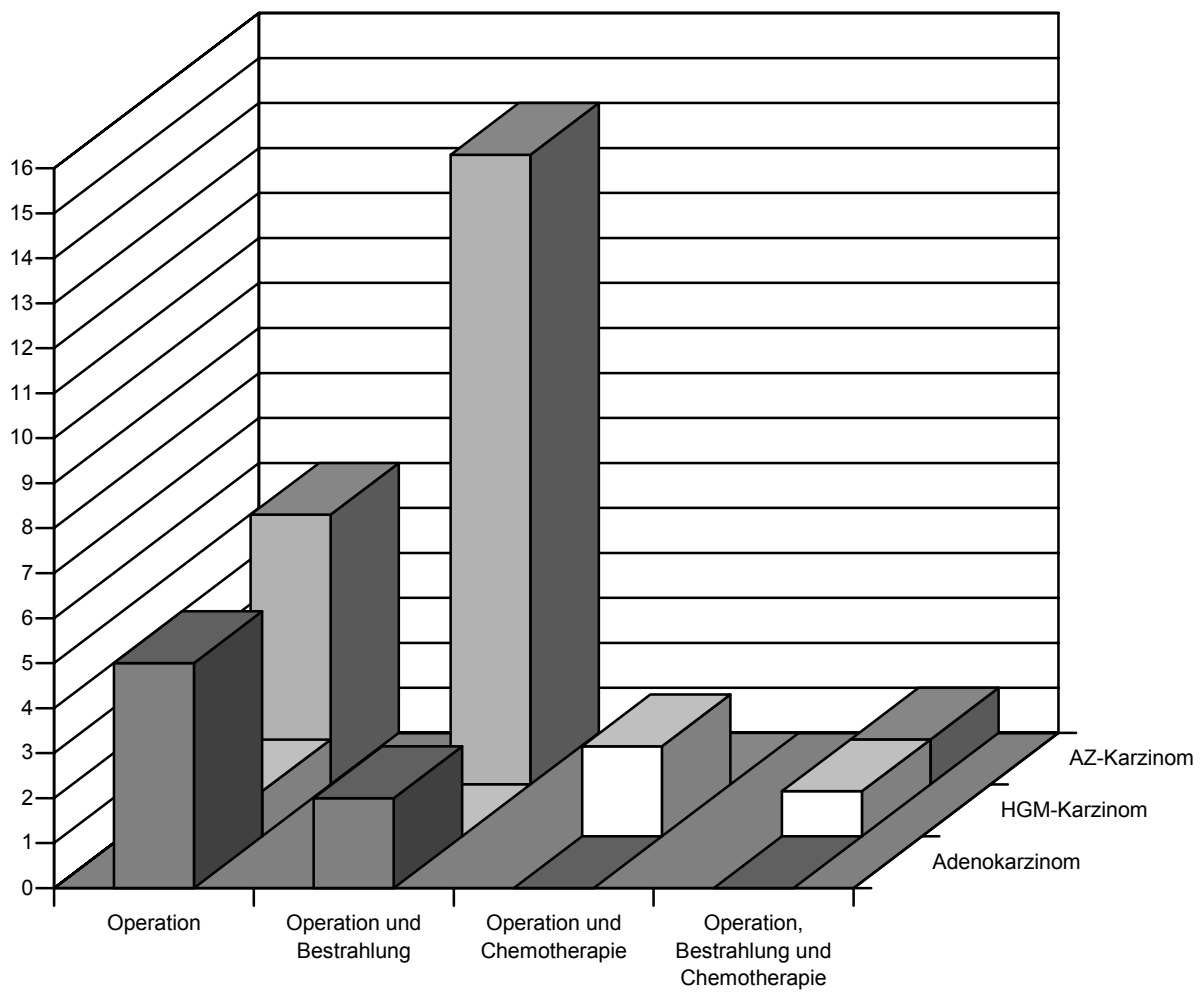


Abbildung 10: Rezidivtherapie in Abhängigkeit von der Histologie

### 3.6.3 Übersicht über die deskriptive Statistik

	AZK	LGM	ADK	PAK	HGM	PEK	ALK	EMK	BZK	KPA	UDK
Anzahl der Patienten	79	33	12	10	9	5	2	2	1	1	1
Lokalisation:											
Gl. Parotis	7	6	6	2	5	5	2	1	0	1	0
Gl.sublingualis/Gl.submandibularis	22	4	0	1	2	0	0	0	0	0	1
Mundhöhle/Gaumen	45	20	5	4	2	0	0	0	1	0	0
Wange/Lippe/Nasennebenhöhle	5	3	1	3	0	0	0	1	0	0	0
T-Status:											
T1	22	22	3	8	1	1	0	1	1	0	0
T2	15	5	3	1	1	2	1	0	0	0	1
T3	9	1	3	1	4	2	1	0	0	0	0
T4	33	5	3	0	3	0	0	1	0	1	0
N-Status:											
N0	71	32	9	7	3	3	1	1	1	1	1
N1	6	1	1	2	4	1	1	1	0	0	0
N2	2	0	2	1	2	1	0	0	0	0	0
Stadium:											
Stadium I	34	27	4	7	1	2	0	1	1	0	1
Stadium II	8	0	2	0	1	1	1	0	0	0	0
Stadium III	1	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0
Stadium IV	36	6	6	1	6	1	0	1	0	1	0
Resektionsstatus:											
RO-Resektion	48	28	9	7	4	3	1	0	1	1	1
R1/R2-Resektion	31	5	3	3	5	2	1	2	0	0	0
Resektion Nervus facialis	3	2	2	1	4	2	1	1	0	1	0
postoperative Bestrahlung	16	2	5	2	4	3	2	0	0	0	0
Lokalrezidiv	29	2	10	1	4	2	1	1	0	1	0
sekundäre Halsmetastasen	8	1	2	1	3	1	1	1	0	0	0
Fernmetastasen	20	0	3	1	0	2	0	0	0	0	0
„follow up“ in Jahren (Mittelwerte)	8,2	10,5	3,8	5,2	3,1	2,1	2,3	4,3	4,4	8,8	5,7

AZK="adenoidzystisches Karzinom", ADK="Adenokarzinom", HGM="schlecht differenziertes Mukoepidermoidkarzinom", LGM="gut differenziertes Mukoepidermoidkarzinom", PAK="polymorphes Adenokarzinom", PEK="Plattenepithelkarzinom", ALK="Azinuszellkarzinom", EMK="epitheliales-myoeitheliales Karzinom", BZK="Basalzellenkarzinom"; KPA="Karzinom im pleomorphen Adenom", UDK="undifferenziertes Karzinom"

### 3.6.4 Prognose/Überlebenszeiten

Das durchschnittliche „Follow-up“ (Intervall von der Erstdiagnose bis zum Tod, bzw. bis zum Stichtag) der einzelnen Tumorentitäten ist in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Durchschnittliches „Follow-up“ in Abhängigkeit von der Histologie

Histologie	Durchschnittliches „Follow-up“ in Jahren			
	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
AZ-Karzinom	0,1	24,5	8,2	6,7
LGM-Karzinom	0,8	21,9	10,5	6,8
Adenokarzinom	0,8	16,8	3,8	4,3
PM-Adenokarzinom	0,4	14,2	5,2	3,7
HGM-Karzinom	0,3	7,8	3,1	2,7

#### 3.6.4.1 Gesamtüberleben

Betrachtet man alle untersuchten Patienten insgesamt ergeben sich folgende kumulative Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben.

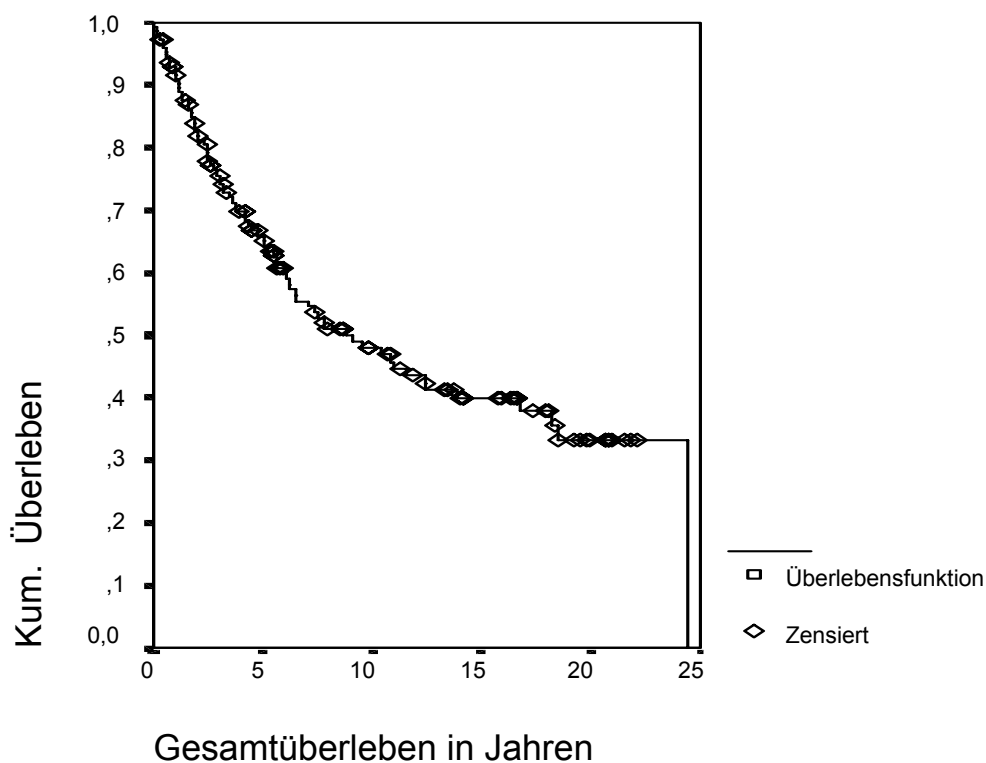


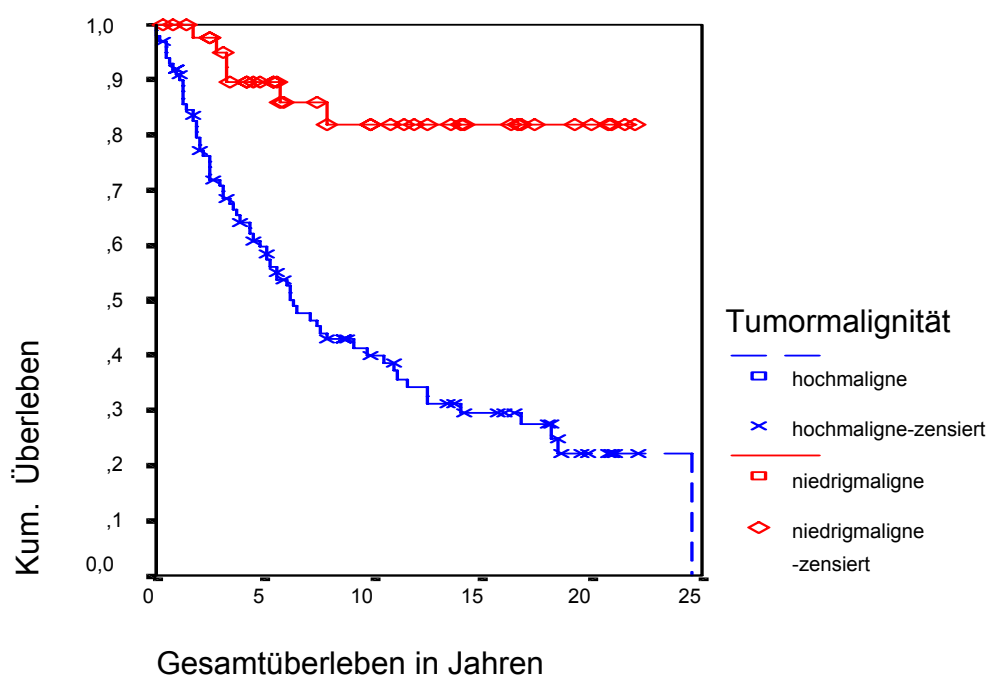
Abbildung 11: Überlebensfunktion Gesamtüberleben aller malignen Speicheldrüsentumore

Die Überlebenskurve zeigt einen gleichmäßigen Verlauf, die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zu ausgewählten Zeitpunkten ist in Tabelle 32 dargestellt. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 12,82 Jahre.

*Tabelle 32: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben aller malignen Speicheldrüsentumore in %*

5 Jahre	65,9%
10 Jahre	48,0%
15 Jahre	39,8%
20 Jahre	33,3%

Betrachtet man die Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf das Gesamtüberleben getrennt nach hoch- und niedrigmalignen Tumoren, ergibt sich folgendes Bild:



*Abbildung 12: Überlebensfunktion Gesamtüberleben der hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumore*

Die hoch- und niedrigmalignen Tumore unterscheiden sich hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) in ihrer Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Überlebenszeitkurve der niedrigmalignen Tumore weist einen dreistufigen Verlauf auf. In den ersten vier

Jahren fällt sie langsam ab, dann wird sie steiler, fällt ein weiteres Mal bei 6 und 8 Jahren ab, um anschließend zu stagnieren (durchschnittliche Überlebenszeit 18,69 Jahre). Die Überlebenszeitkurve der hochmalignen Tumore fällt deutlich steiler ab und verläuft gleichmäßig. Die Prognose ist deutlich schlechter (durchschnittliche Überlebenszeit 10,14 Jahre). Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zu ausgewählten Zeitpunkten ist in Tabelle 33 und Tabelle 34 dargestellt.

*Tabelle 33: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben aller niedrigmalignen Tumore in %*

5 Jahre	89,5
10 Jahre	81,7
15 Jahre	81,7
20 Jahre	81,7

*Tabelle 34: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben aller hochmalignen Tumore in %*

5 Jahre	59,7
10 Jahre	40,0
15 Jahre	29,6
20 Jahre	22,2

Beim Vergleich der Überlebenszeiten der niedrigmalignen Tumore untereinander finden sich Unterschiede: PM-Adenokarzinome scheinen eine geringfügig bessere Langzeitprognose (durchschnittliche Überlebenszeit 12,72 Jahre) aufzuweisen als die LGM-Karzinome (durchschnittliche Überlebenszeit 18,66 Jahre). Dieser Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,98$ ). Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zu ausgewählten Zeitpunkten ist in Tabelle 35 und Tabelle 36 dargestellt.

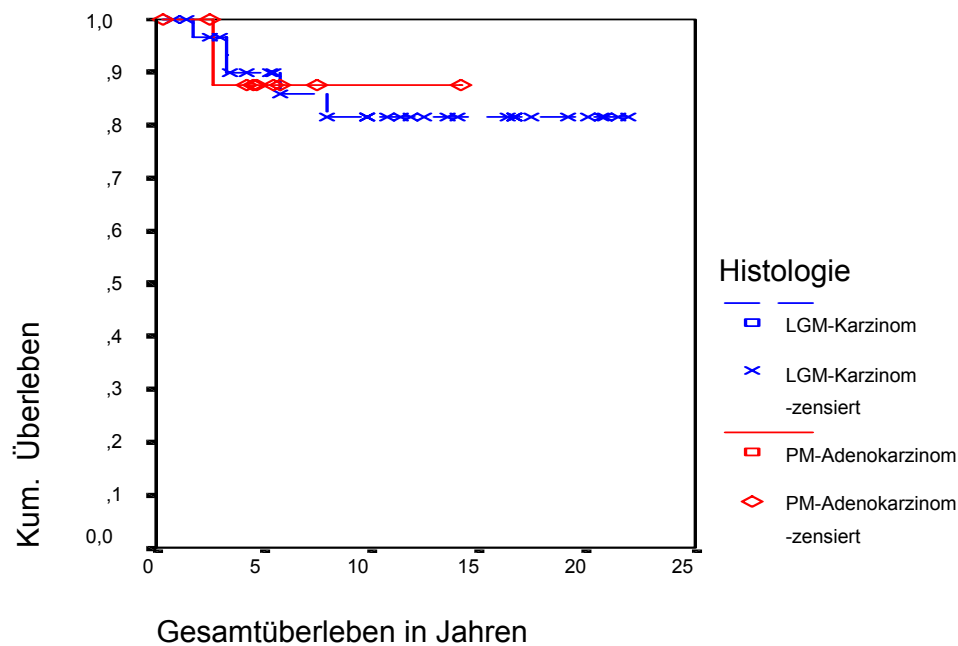


Abbildung 13: Überlebensfunktion Gesamtüberleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore

Tabelle 35: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben beim PM-Adenokarzinom in %

5 Jahre	87,5
10 Jahre	87,5
15 Jahre	87,5

Tabelle 36: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben beim LGM-Karzinom in %

5 Jahre	89,9
10 Jahre	81,5
15 Jahre	81,5
20 Jahre	81,5

Die Patienten mit hochmalignen Tumoren weisen im Vergleich signifikant unterschiedliche Überlebenszeiten auf ( $p < 0,01$ ) (siehe Abbildung 14). Während die Überlebenszeiten beim AZ-Karzinom am längsten sind (durchschnittliche Überlebenszeit 11,22 Jahre), verkürzen sie sich beim Adenokarzinom schon deutlich (durchschnittliche Überlebenszeit 5,95 Jahre) und sind beim HGM-

Karzinom am kürzesten (durchschnittliche Überlebenszeit 3,64 Jahre). Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit beim HGM-Karzinom beträgt nach 5 Jahren nur noch 37,5%. Kein Patient mit HGM-Karzinom hat lange genug überlebt, um eine 10-Jahres Überlebensrate angeben zu können.

Für die AZ- und die Adenokarzinome wurden die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zu ausgewählten Zeitpunkten in Tabelle 37 und Tabelle 38 dargestellt.

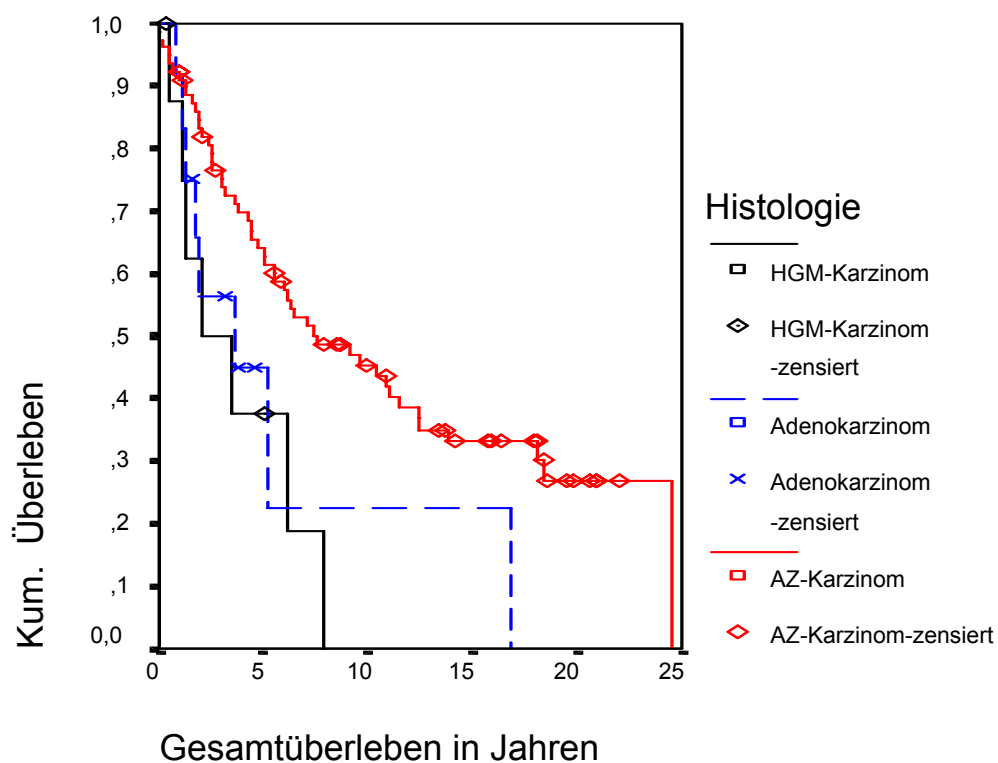


Abbildung 14: Überlebensfunktion Gesamtüberleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore

Tabelle 37: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben beim Adenokarzinom

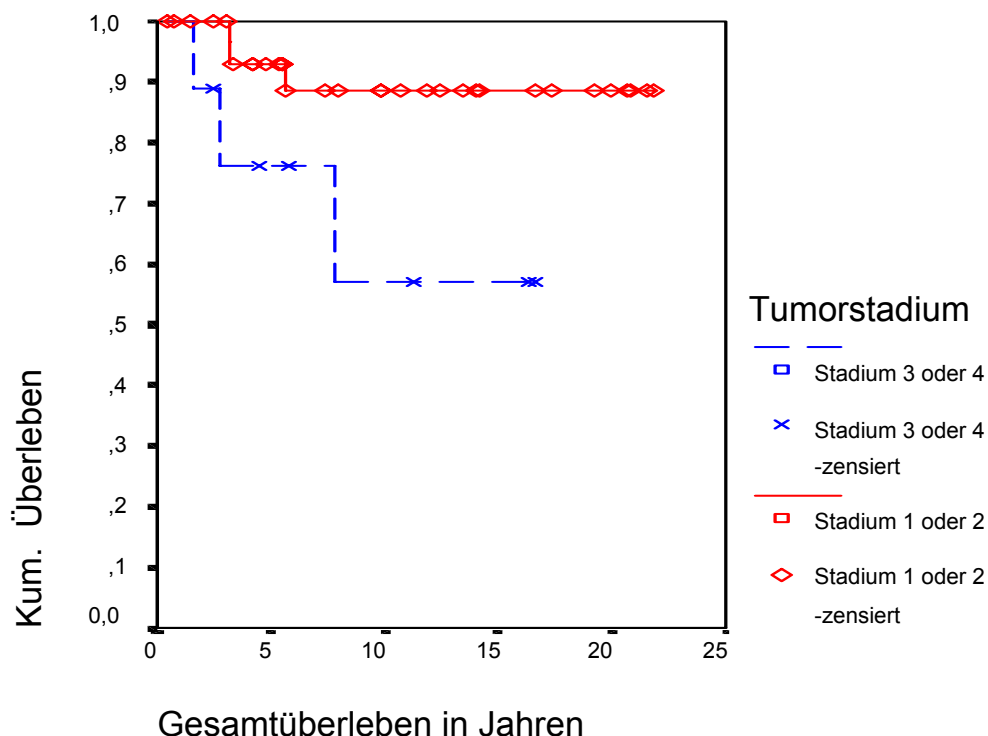
5 Jahre	22,5
10 Jahre	11,3
15 Jahre	11,3

*Tabelle 38: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben beim AZ-Karzinom*

5 Jahre	72,3
10 Jahre	50,4
15 Jahre	38,2
20 Jahre	22,9

Untersucht man die Überlebenszeiten getrennt nach Tumorstadium und Malignitätsgrad ist festzustellen, dass erwartungsgemäß sowohl bei den hoch- als auch bei den niedrigmalignen Tumoren, die Überlebenszeiten bei Patienten mit Tumoren in niedrigen Stadien deutlich länger sind, als bei Patienten mit Tumoren in höheren Stadien ( $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 15 und Abbildung 16).

Auch die Überlebenszeiten der Patienten mit hoch- und niedrigmalignen Tumoren unterscheiden sich innerhalb des jeweiligen Tumorstadiums (1/2 bzw. 3/4) hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).



*Abbildung 15: Überlebensfunktion Gesamtüberleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium*

Für die niedrigmalignen Tumore wurden die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zu ausgewählten Zeitpunkten in Abhängigkeit vom Tumorstadium in Tabelle 39 und Tabelle 40 dargestellt.

*Tabelle 39: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore im Stadium 1/2\**

5 Jahre	93,1
10 Jahre	88,4
15 Jahre	88,4
20 Jahre	88,4

\*durchschnittliche Überlebenszeit 19,82 Jahre

*Tabelle 40: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore im Stadium 3/4\*\**

5 Jahre	76,2
10 Jahre	57,1
15 Jahre	57,1

\*\*durchschnittliche Überlebenszeit 11,52 Jahre

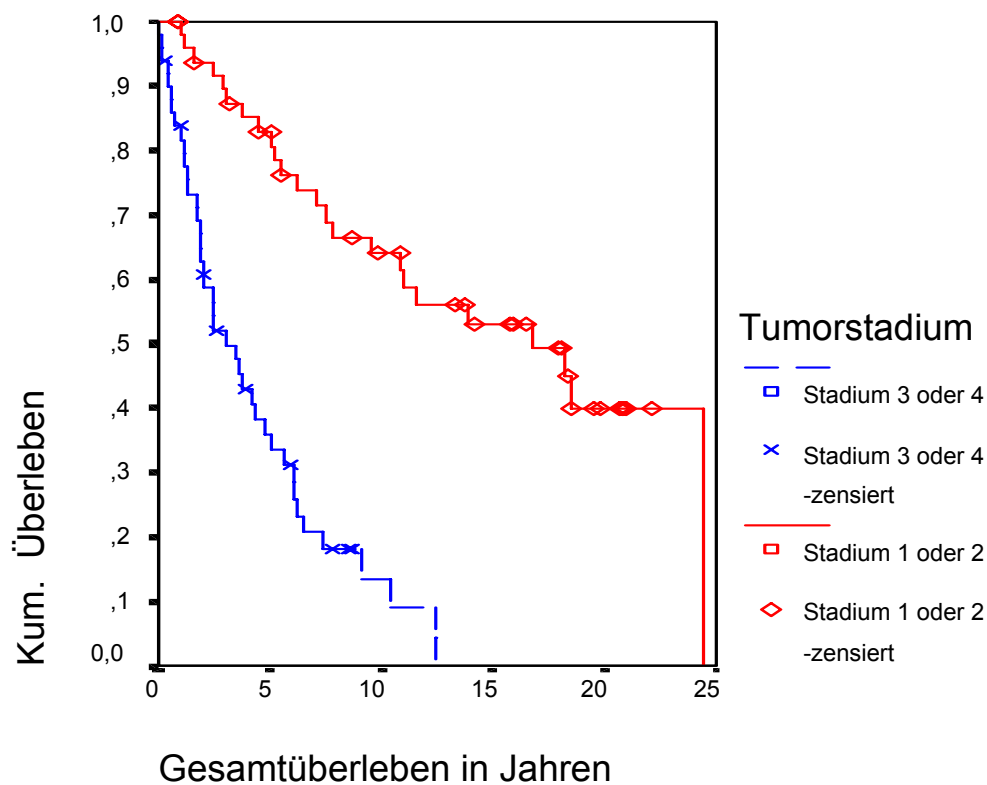


Abbildung 16: Überlebensfunktion Gesamtüberleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Für die hochmalignen Tumore wurden die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zu ausgewählten Zeitpunkten in Abhängigkeit vom Tumorstadium in Tabelle 41 und Tabelle 42 dargestellt.

Tabelle 41: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore im Stadium 1/2\*

5 Jahre	83,0
10 Jahre	64,1
15 Jahre	53,1
20 Jahre	39,9

\*durchschnittliche Überlebenszeit 15,16 Jahre

*Tabelle 42: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtüberleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore im Stadium 3/4\**

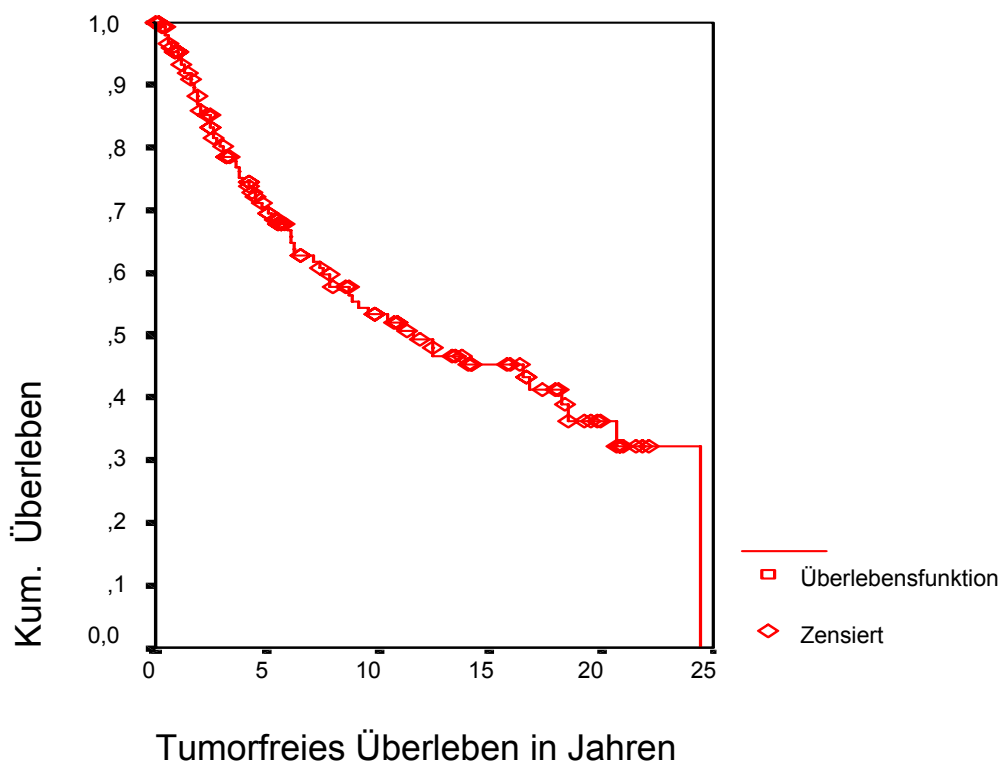
5 Jahre	35,8
10 Jahre	13,6

\*durchschnittliche Überlebenszeit 4,35 Jahre

### 3.6.4.2 Tumorfrees Überleben

Um Aussagen über das tumorfreie Überleben treffen zu können, wurde der Zeitpunkt des ersten Auftretens erneuten Tumorwachstums bestimmt. Dabei konnte es sich um Lokalrezidive, sekundäre Halsmetastasen oder Fernmetastasen handeln.

Betrachtet man alle untersuchten Patienten insgesamt ergeben sich folgende kumulative Überlebenswahrscheinlichkeiten für das tumorfreie Überleben.



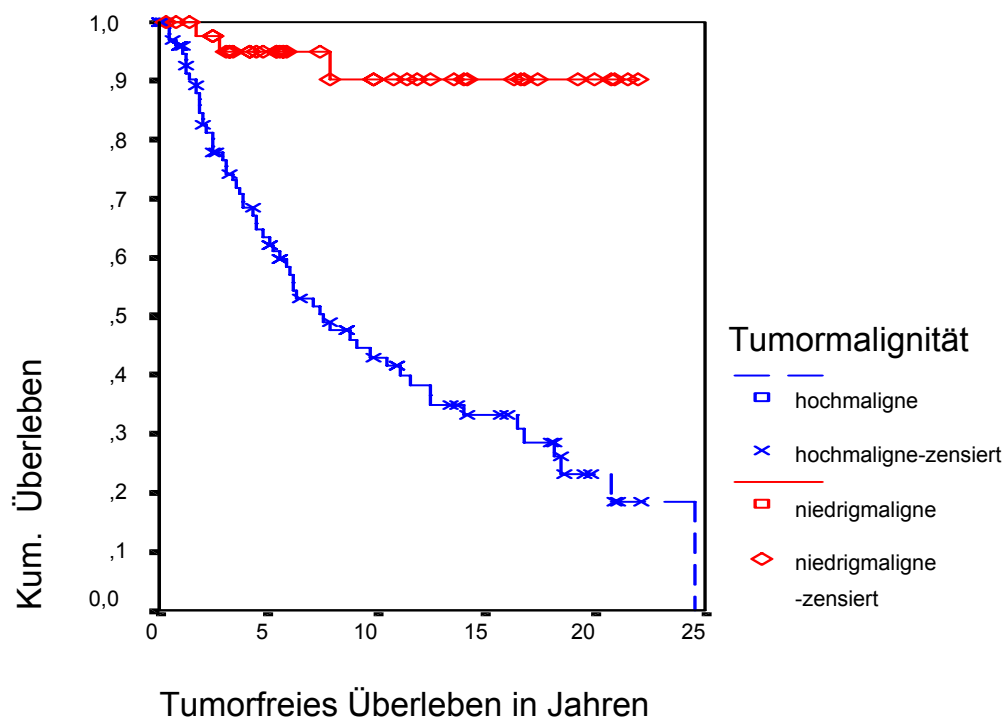
*Abbildung 17: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben aller malignen Speicheldrüsentumore*

Die Überlebenskurve zeigt einen gleichmäßigen Verlauf, die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zu ausgewählten Zeitpunkten ist in Tabelle 43 dargestellt. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 13,9 Jahre.

*Tabelle 43: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit tumorfreies Überleben aller malignen Speicheldrüsentumore in %*

5 Jahre	70,3%
10 Jahre	53,2%
15 Jahre	45,2%

Auch in Bezug auf das tumorfreie Überleben gibt es deutliche Unterschiede zwischen den hoch und niedrigmalignen Tumoren ( $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 18).



*Abbildung 18: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumore*

Das tumorfreie Überleben der Patienten mit niedrigmalignen Tumoren wurde auch getrennt nach deren Tumorphistologie miteinander verglichen. Dabei ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen ( $p = 0,41$ ) (siehe Abbildung 19).

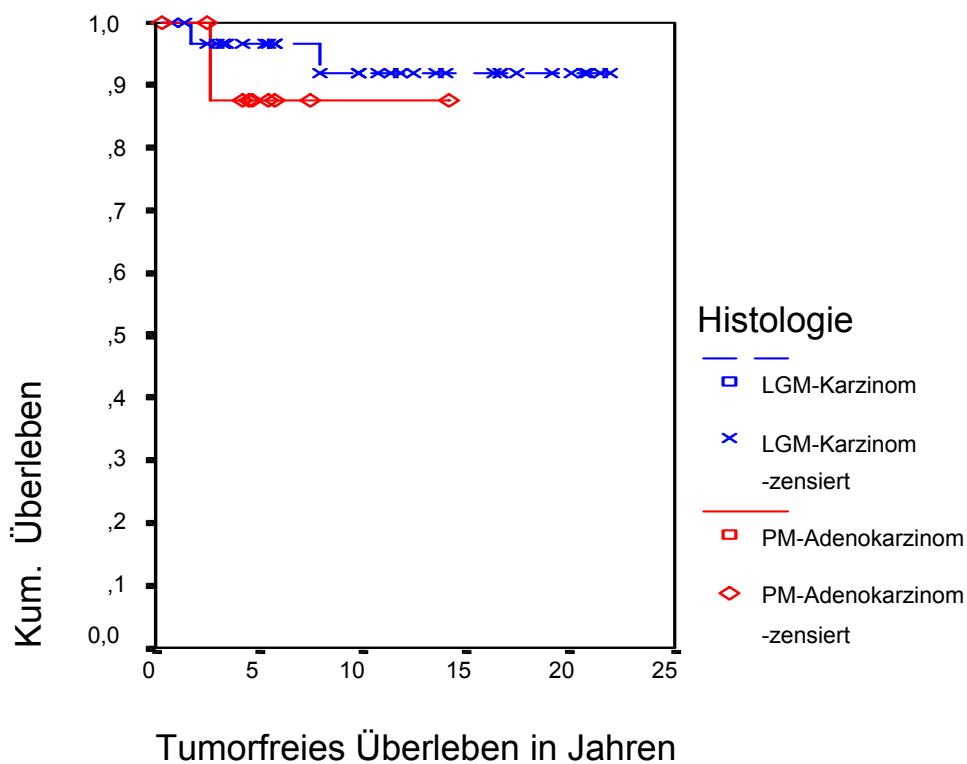


Abbildung 19: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore

Betrachtet man das tumorfreie Überleben von Patienten mit hochmalignen Tumoren, lassen sich deutliche Unterschiede im Vergleich zwischen den einzelnen Tumorhistologien finden. Insbesondere die Patienten mit AZ-Karzinom haben eine deutlich längere tumorfreie Überlebenszeit, während bei Patienten mit Adeno- oder HGM-Karzinom durchschnittlich ca. zwei Drittel weniger Zeit vergeht, bis die Tumorerkrankung erneut auftritt (siehe Abbildung 20).

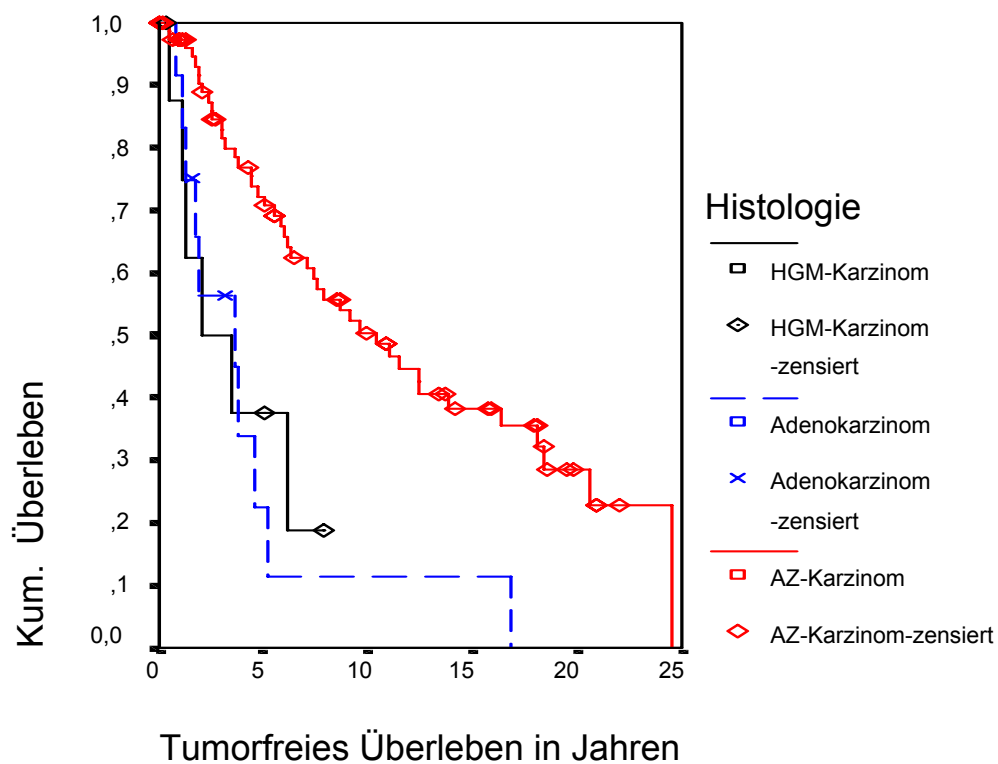


Abbildung 20: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore

Untersucht man das tumorfreie Überleben getrennt nach Tumorstadium und Malignitätsgrad, ist festzustellen, dass auch hier erwartungsgemäß sowohl bei den Patienten mit hoch- als auch bei den Patienten mit niedrigmalignen Tumoren, das tumorfreie Überleben bei Tumoren in den Stadien 1 oder 2 deutlich länger ist als bei Tumoren in höheren Stadien ( $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 21 und Abbildung 22).

Auch beim Vergleich von Patienten mit niedrigmalignen Tumoren im Stadium 1/2 mit Patienten mit hochmalignen Tumoren im Stadium 1/2 finden sich hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ). Ebenso unterscheiden sich die hoch- und niedrigmalignen Tumoren im Stadium 3/4 signifikant ( $p < 0,001$ ). (siehe Abbildung 21 und Abbildung 22).

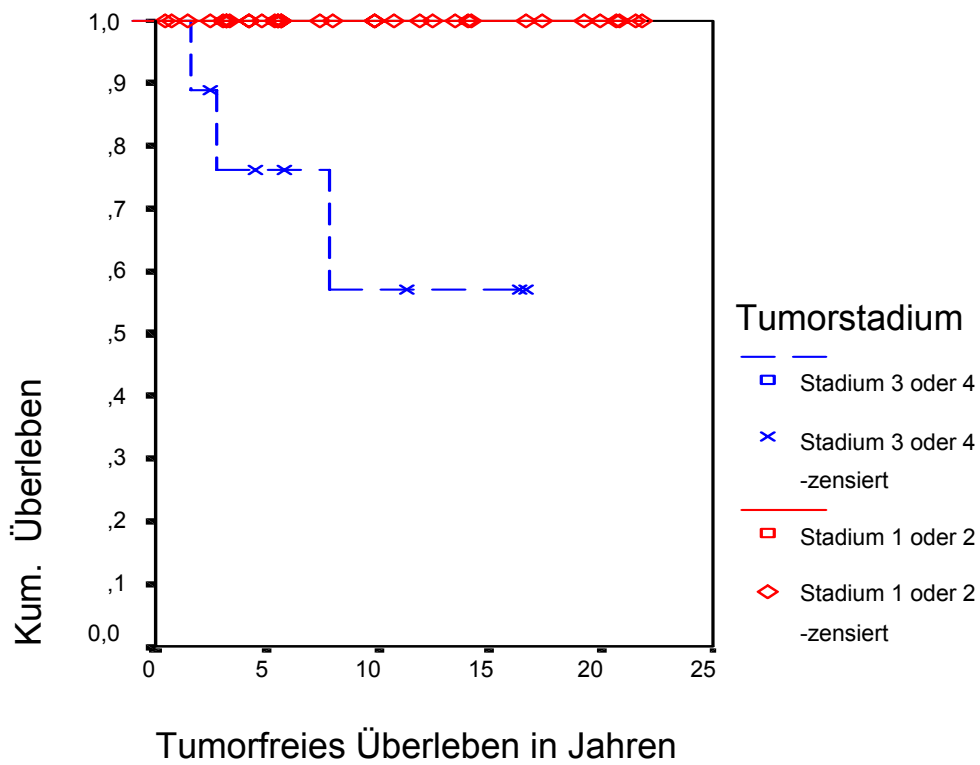


Abbildung 21: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium

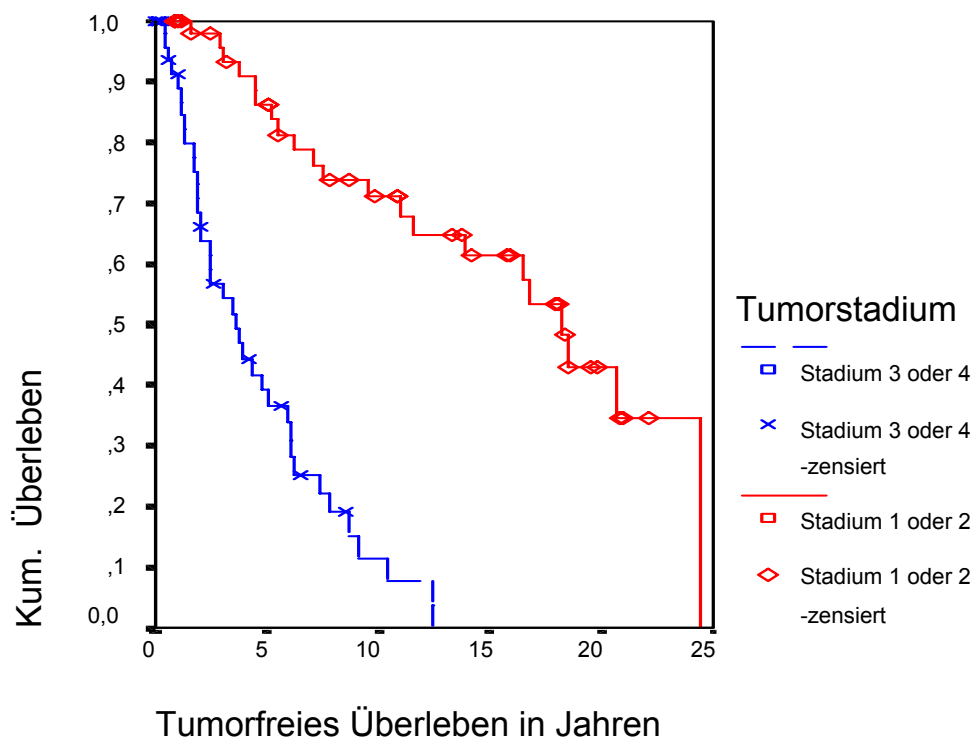


Abbildung 22: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium

### 3.6.4.3 Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs

Betrachtet man alle untersuchten Patienten ergeben sich folgende kumulative Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Zeit bis Auftreten eines Lokalrezidivs.

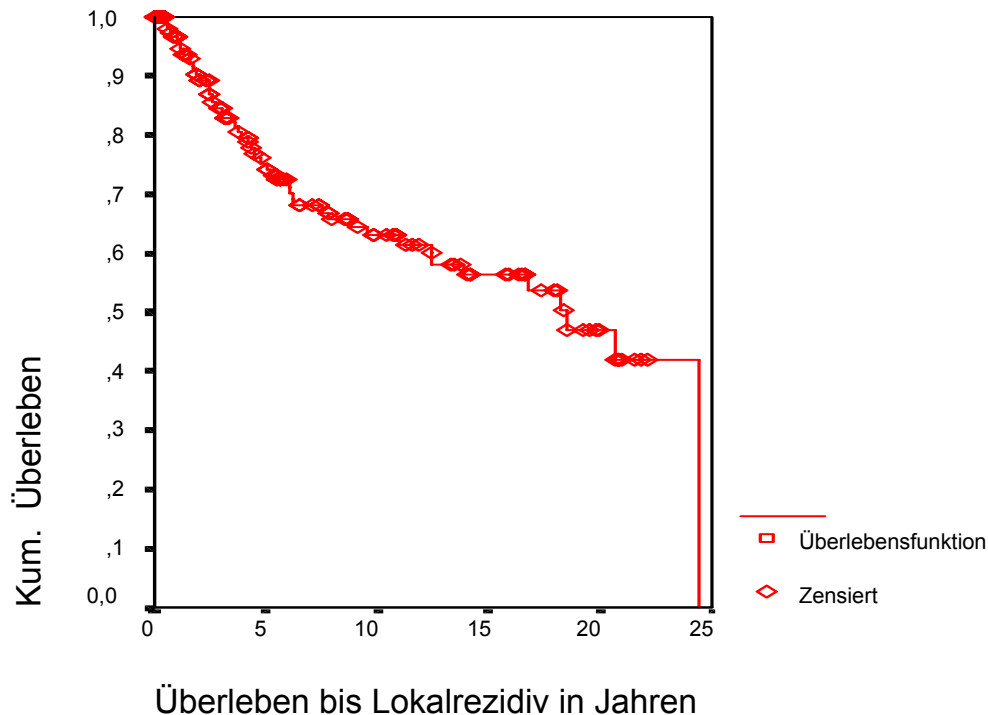


Abbildung 23: Überlebensfunktion für die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs aller malignen Speicheldrüsentumore

Die Überlebenskurve zeigt einen gleichmäßigen Verlauf, die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zu ausgewählten Zeitpunkten ist in Tabelle 44 dargestellt. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 15,3 Jahre.

Tabelle 44: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives aller malignen Speicheldrüsentumore in %

5 Jahre	75,1%
10 Jahre	63,1%
15 Jahre	56,3%

Auch hier konnten deutliche Unterschiede zwischen den hoch- und niedrigmalignen Tumoren ( $p < 0,001$ ) gefunden werden (siehe Abbildung 24).

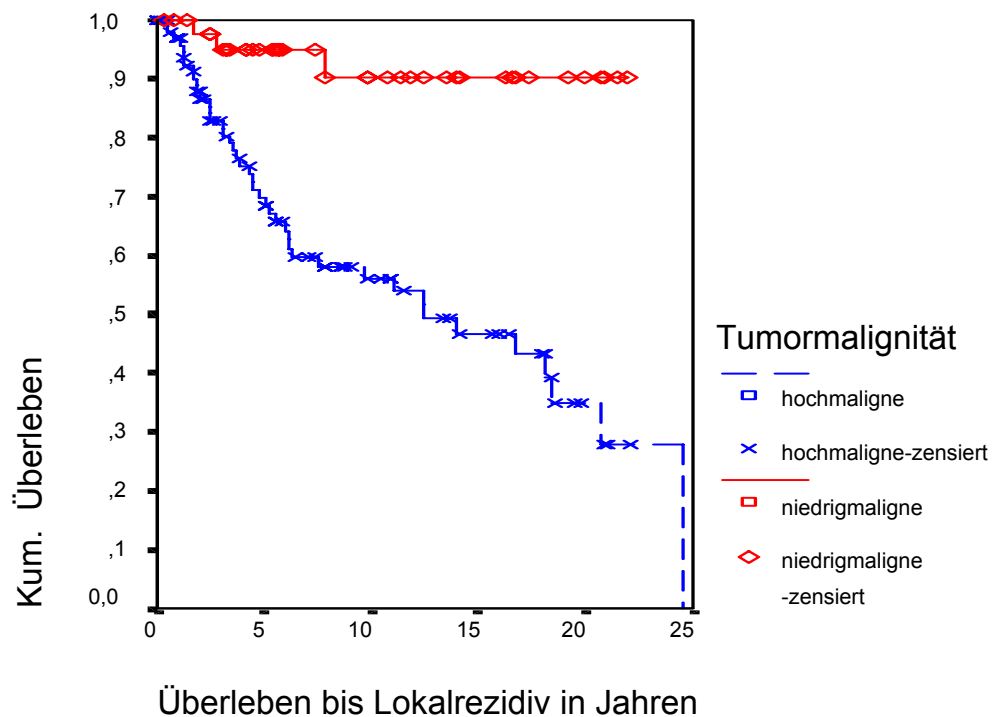


Abbildung 24: Überlebensfunktion Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives der hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumore

Die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs der Patienten mit niedrigmalignen Tumoren wurde auch getrennt nach deren Tumorhistologie miteinander verglichen. Dabei ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen ( $p=0,41$ ) (siehe Abbildung 25).

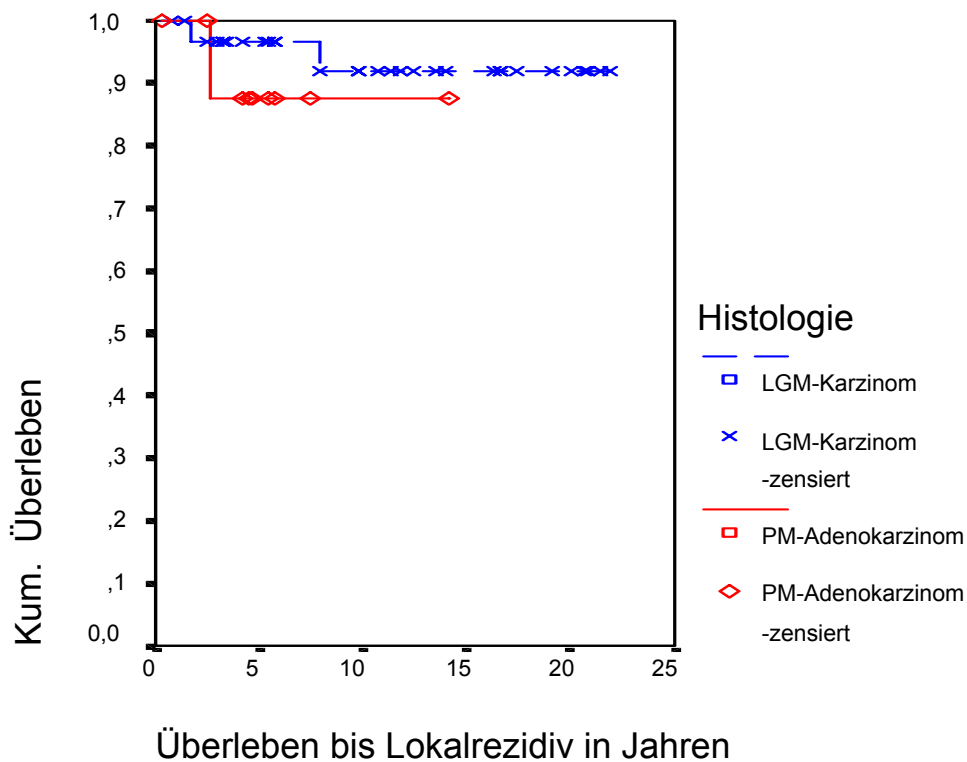


Abbildung 25: Überlebensfunktion Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore

Betrachtet man die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit hochmalignen Tumoren, lassen sich deutliche Unterschiede im Vergleich zwischen den einzelnen Tumorhistologien finden. Insbesondere bei Patienten mit AZ-Karzinomen dauert es deutlich länger, bis ein Lokalrezidiv auftritt, während bei Patienten mit Adeno- oder HGM-Karzinom signifikant ( $p < 0,001$ ) weniger Zeit vergeht (siehe Abbildung 26).

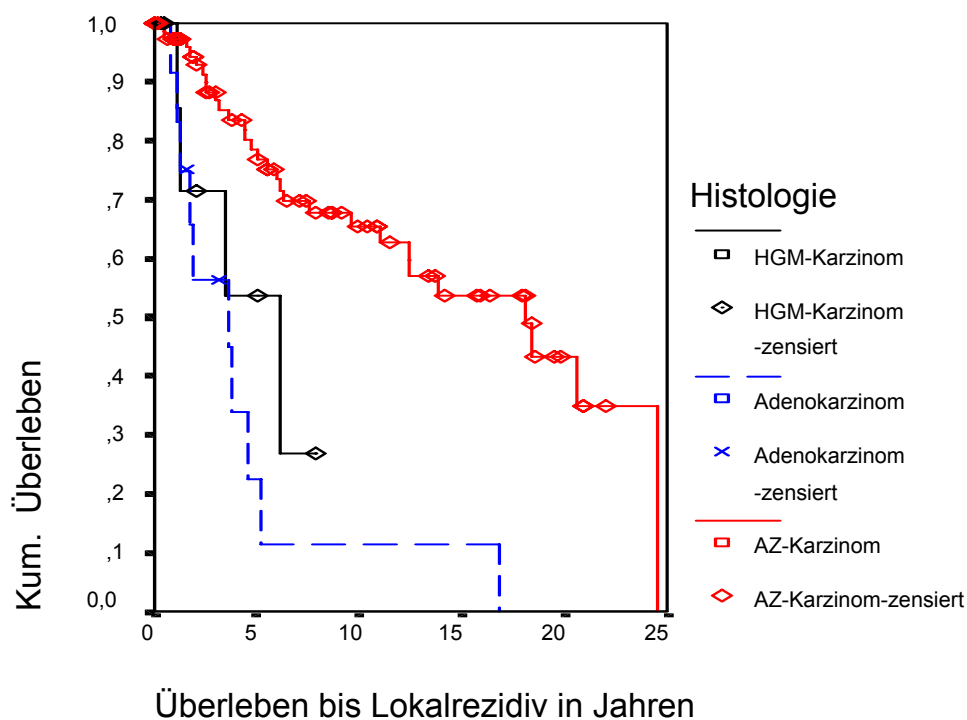


Abbildung 26: Überlebensfunktion Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives der hochmalignen Speicheldrüsentumore

Untersucht man die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs getrennt nach Tumorstadium und Malignitätsgrad, lassen sich ebenfalls signifikante Unterschiede finden: Sowohl bei Patienten mit hoch- als auch bei Patienten mit niedrigmalignen Tumoren ist die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei Tumoren in den Stadien 1 oder 2 länger, als bei Tumoren in höheren Stadien ( $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 27 und Abbildung 28).

Auch beim Vergleich von Patienten mit niedrigmalignen Tumoren im Stadium 1/2 mit Patienten mit hochmalignen Tumoren im Stadium 1/2 finden sich hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs. Ebenso unterscheiden sich die hoch- und niedrigmalignen Tumoren im Stadium 3/4 signifikant ( $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 27 und Abbildung 28).

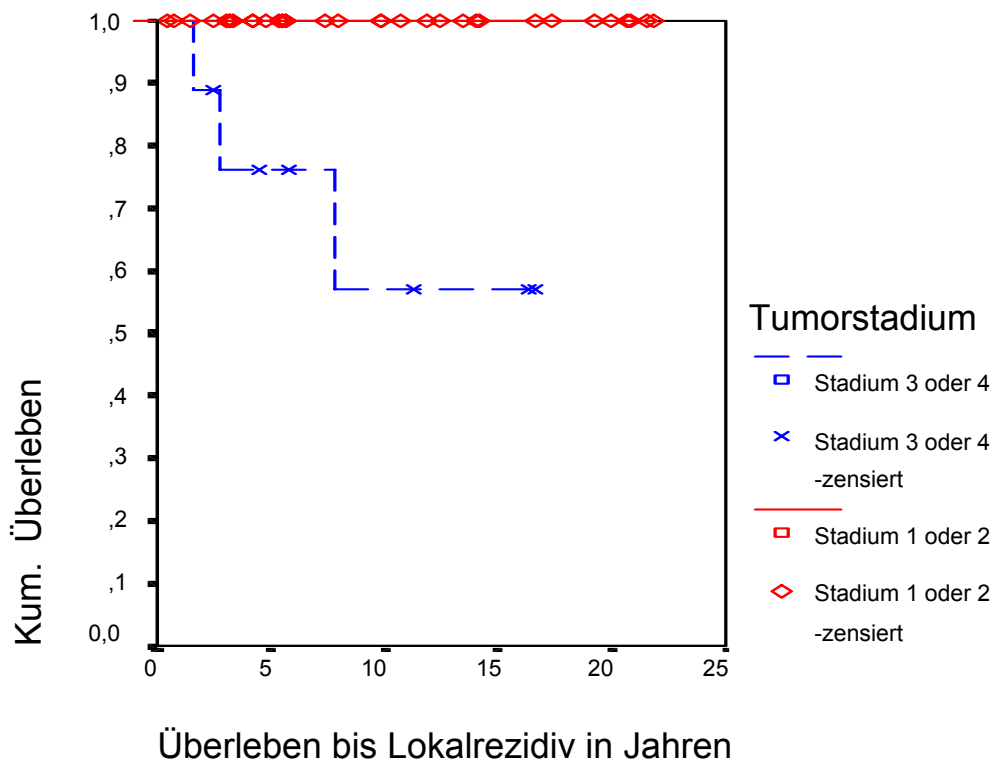


Abbildung 27: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium

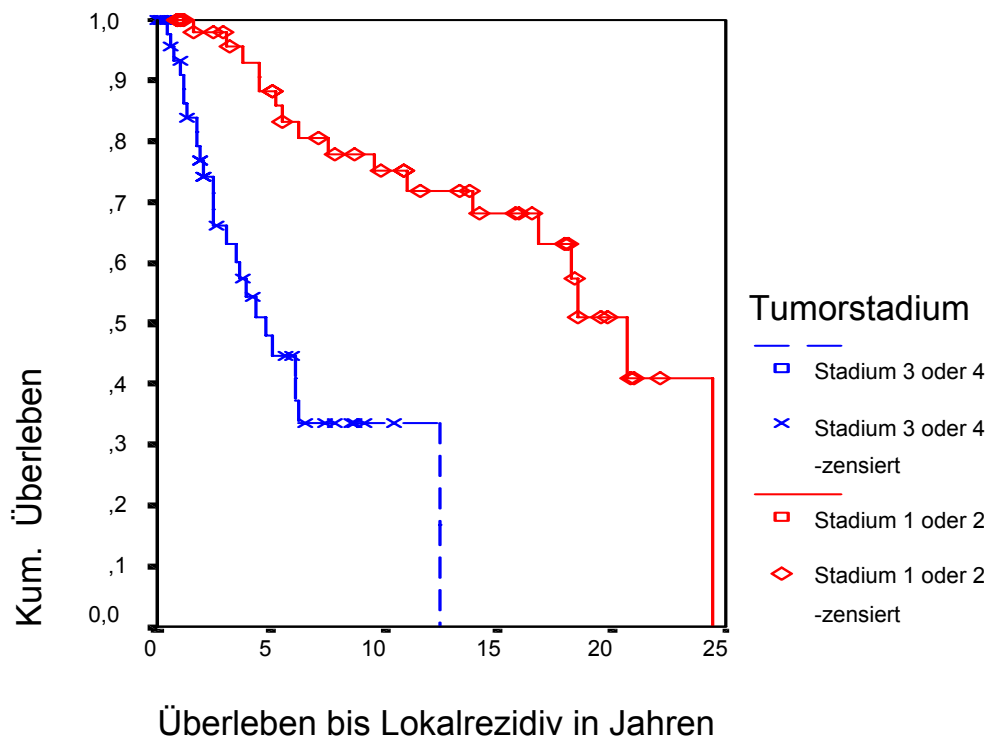


Abbildung 28: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben der hochmalignen Speicheldrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium

### 3.6.4.4 Einfluss der Strahlentherapie auf die Prognose

Um Aussagen über den Einfluss der Strahlentherapie auf die Langzeitprognose von malignen Speicheldrüsentumoren machen zu können, wurden die Überlebensfunktionen der im Rahmen der Primärtherapie bestrahlten Patienten mit denen der nicht bestrahlten Patienten verglichen. Da 27 der 34 Patienten, die im Rahmen der Primärtherapie bestrahlt wurden, Tumore im Stadium 3 oder 4 aufwiesen, wurden nur Patienten mit Tumoren in diesem Stadium verglichen.

Es zeigt sich, dass die nicht bestrahlten Patienten bezüglich des Gesamtüberlebens eine bessere Prognose haben, als die bestrahlten Patienten. Eine statistische Signifikanz wird aber nicht erreicht ( $p=0,23$ ) (siehe Abbildung 29).

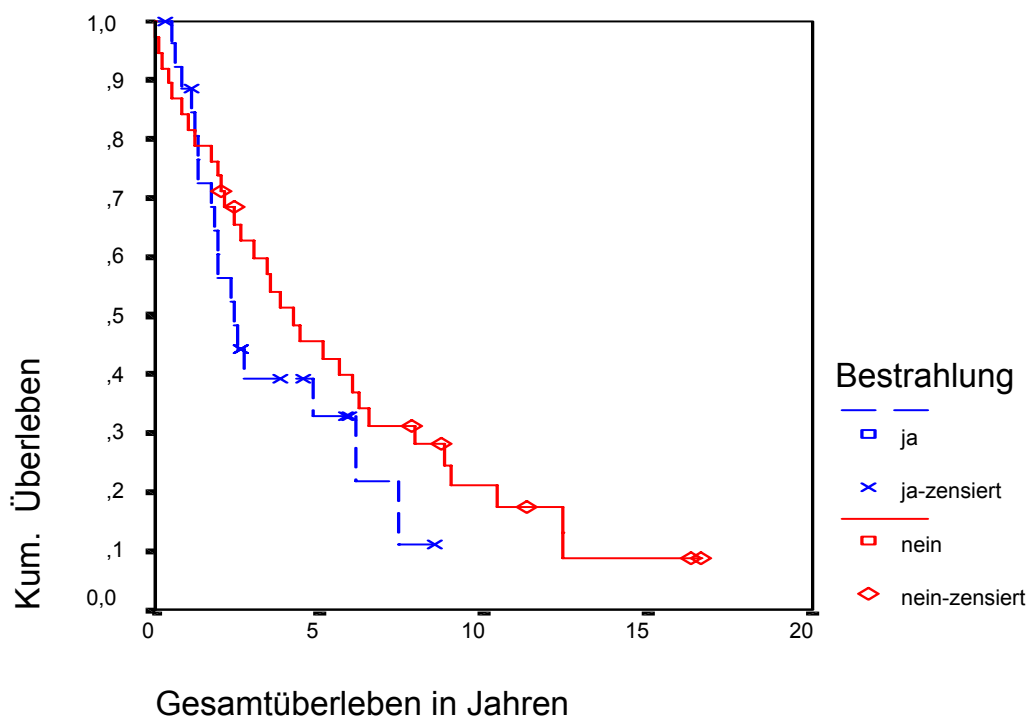


Abbildung 29: Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Untersucht man das tumorfreie Überleben der bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten, ist festzustellen, dass die nicht bestrahlten Patienten ein signifikant ( $p<0,02$ ) längeres tumorfreies Überleben aufweisen, als die bestrahlten Patienten (siehe Abbildung 30).

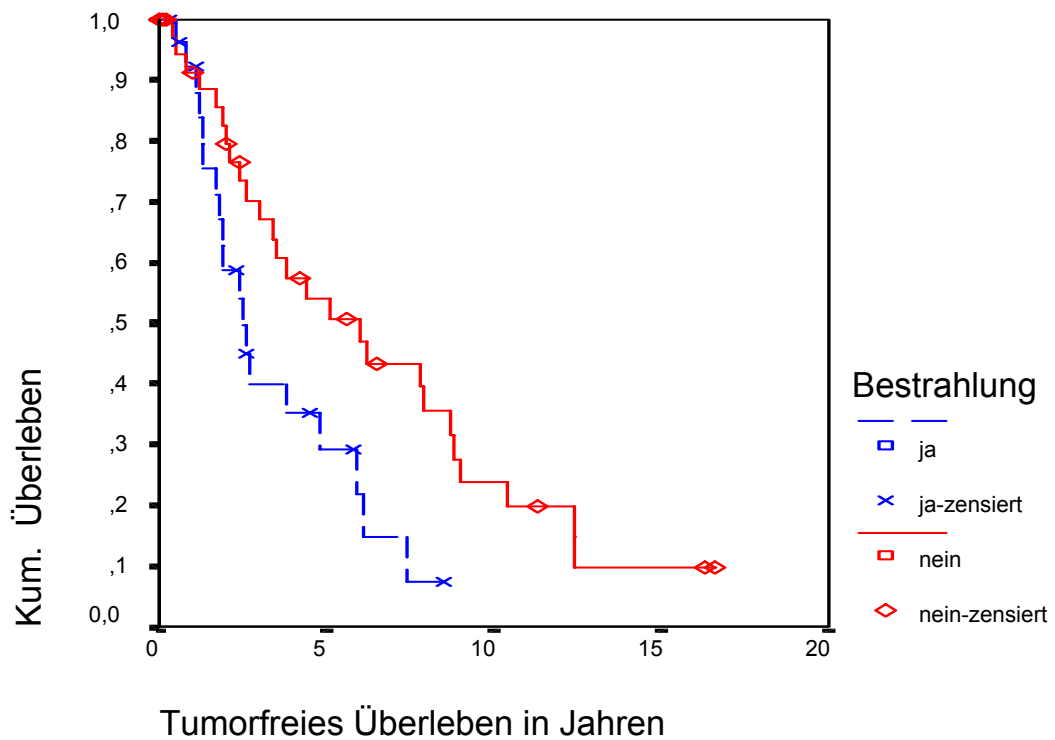


Abbildung 30: Überlebensfunktion tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Auch die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs ist bei nicht bestrahlten Patienten signifikant ( $p=0,03$ ) länger als bei bestrahlten Patienten (siehe Abbildung 31).

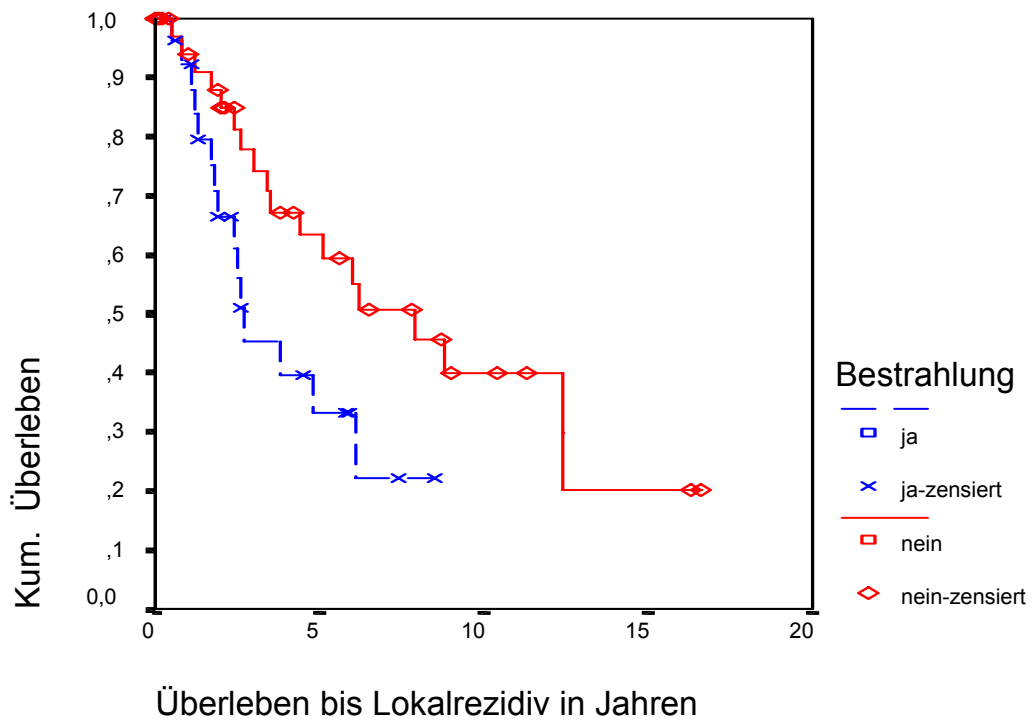


Abbildung 31: Überlebensfunktion Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Berücksichtigt man, dass bei den meisten bestrahlten Patienten ein Tumor im Stadium 3/4 vorlag, der nicht in sano entfernt werden konnte und vergleicht man dann diese Patienten mit einer entsprechenden Kontrollgruppe (Tumor im Stadium 3/4, nicht in sano operiert), lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mehr finden. Dies gilt sowohl für das Gesamtüberleben ( $p=0,94$ ), das tumorfreie Überleben ( $p=0,52$ ) als auch die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs ( $p=0,71$ ) (siehe Abbildung 32 bis Abbildung 34).

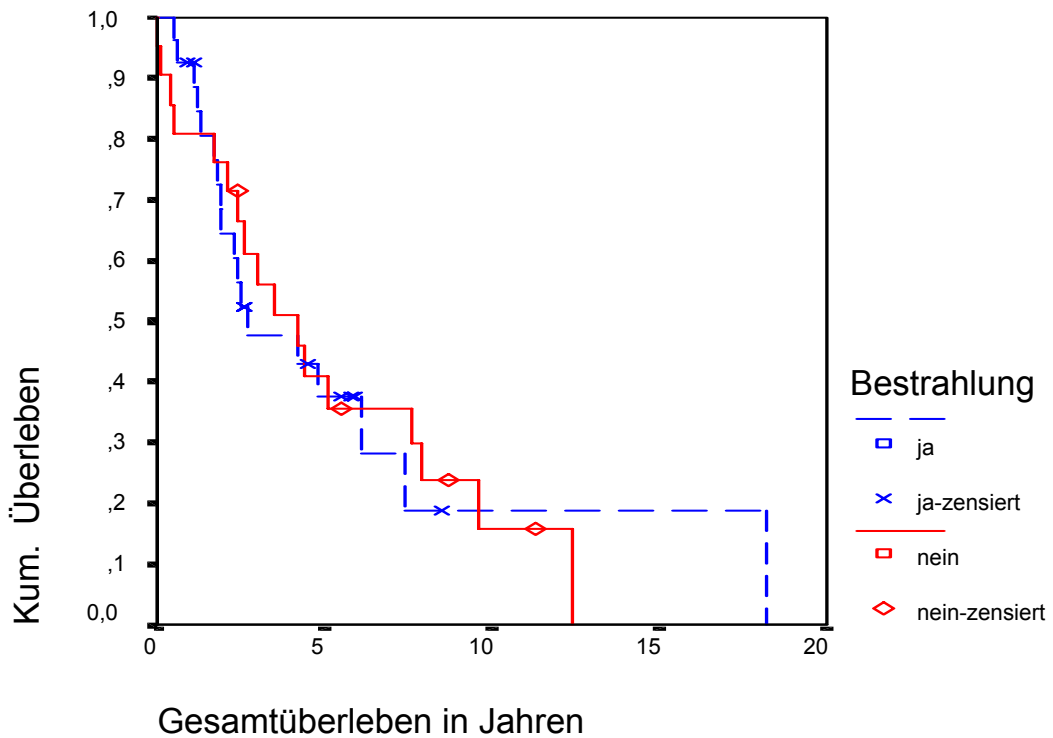


Abbildung 32: Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie bei non in sano operierten Patienten

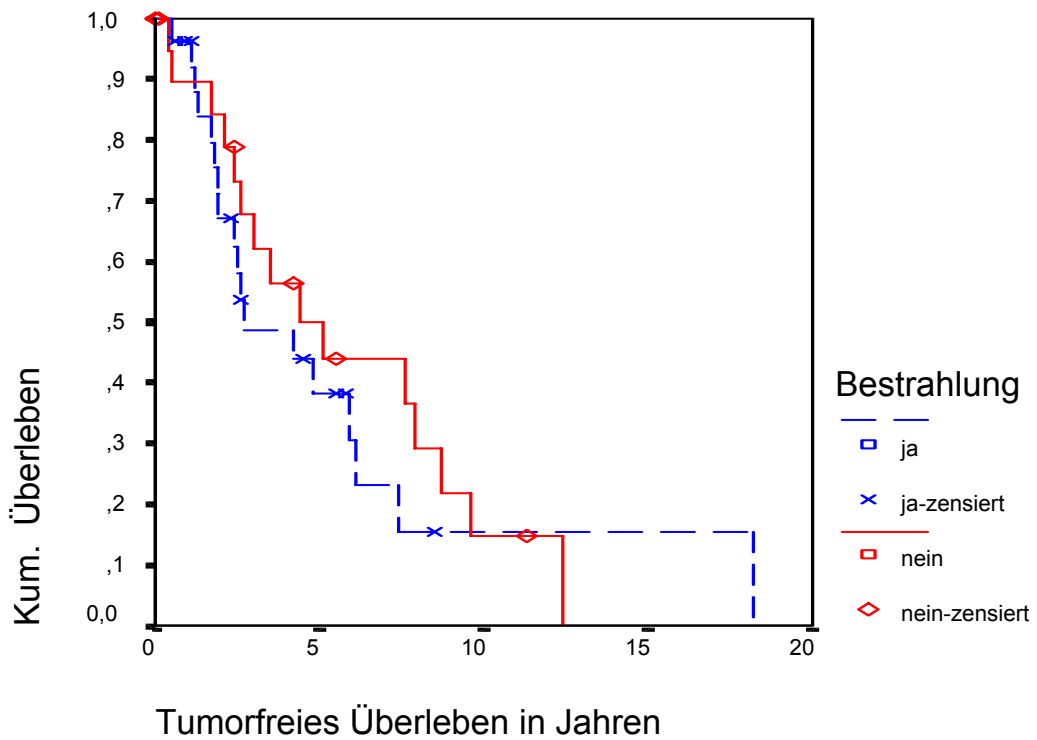


Abbildung 33: Überlebensfunktion tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie bei non in sano operierten Patienten

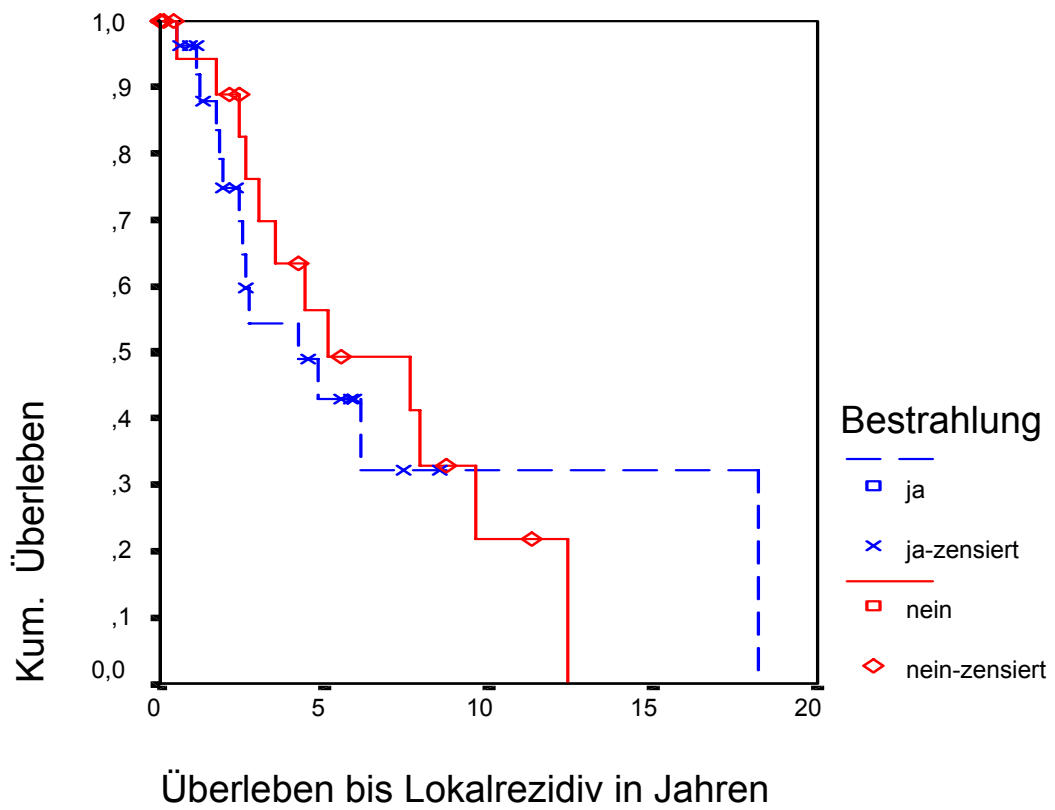


Abbildung 34: Überlebensfunktion Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives in Abhängigkeit von der Strahlentherapie bei non in sano operierten Patienten

---

## 4. Diskussion

### 4.1 Patienten

Mit 155 in diese „Single-Center“ Studie eingeschlossenen Patienten konnte ein, im Vergleich zu vielen anderen Studien,<sup>4, 16, 19, 33, 35, 36, 47, 52, 80, 82, 83, 88-90</sup> großes Kollektiv rekrutiert werden. Nur wenige Multicenterstudien weisen hinsichtlich einiger Tumorentitäten deutlich größere Kollektive auf.<sup>3, 24, 70, 71, 73-75, 91, 92, 99</sup>

### 4.2 Tumorhistologie und Lokalisation

Die Bestimmung des histopathologischen Subtyps hat einen enormen Einfluss auf die Prognose.<sup>99</sup> Insgesamt werden heute innerhalb der Gruppe der Speicheldrüsentumore fast 40 verschiedene Tumorentitäten unterschieden.<sup>69</sup> Dabei werden Tumore mit myoepithelialer Differenzierung bezüglich ihrer Rezidivneigung und ihrer Fähigkeit zur Metastasierung als niedrigmaligne eingestuft. Tumoren ohne myoepitheliale Differenzierung gelten hingegen als hochmaligne.<sup>51</sup> Zu den niedrigmalignen epithelialen Speicheldrüsentumoren gehören nach Literaturangaben u.a. polymorphe Adenokarzinome, gut differenzierte Mukoepidermoidkarzinome und Azinuszellkarzinome. Für Basalzelladenokarzinome und epithelial-myoepitheliale Karzinome ist der Malignitätsgrad noch umstritten. Zu den hochmalignen epithelialen Speicheldrüsenkarzinomen werden gegenwärtig u.a. Adenokarzinome (NOS= „not otherwise specified“), schlecht differenzierte Mukoepidermoidkarzinome, adenoidzystische Karzinome, Plattenepithelkarzinome, Karzinome in pleomorphen Adenomen und undifferenzierte Karzinome gezählt.<sup>23</sup> In dieser Studie konnten unterschiedliche Prognosen nachgewiesen werden, wenn zwischen niedrig- und hochmalignen Tumoren sowie zwischen einzelnen Tumorentitäten unterschieden wurde.

Auch das Vorkommen der unterschiedlichen Tumorentitäten im Studienkollektiv, deckt sich weitgehend mit den Literaturangaben. Danach kommen die AZ-Karzinome und die Mukoepidermoiden Karzinome am häufigsten vor, gefolgt von den polymorphen Adenokarzinomen.<sup>68-71, 74, 75</sup> Die Angaben älterer Studien zu den Adenokarzinomen (NOS) sind mit den Ergebnissen dieser Untersuchung teilweise schwer zu vergleichen, da früher in dieser Gruppe auch Tumore beschrieben

---

wurden, die heute eher anderen, näher spezifizierten Formen von Adenokarzinomen zugeordnet werden würden.<sup>11, 18, 76</sup>

Die Vorkommen anderer Tumorentitäten sind auch Angaben anderer Autoren zufolge insgesamt seltener.<sup>29, 70, 99</sup>

Das Überwiegen der kleinen Speicheldrüsen bei der Verteilung der malignen epithelialen Speicheldrüsentumore wird auch von anderen Autoren gefunden.<sup>72, 82</sup> Wieder andere Autoren belegen dagegen eine gleichmäßige Verteilung auf die kleinen und großen Speicheldrüsen.<sup>41</sup>

Einen Überblick über das Vorkommen von epithelialen Speicheldrüsentumoren in aktuellen Studien gibt Tabelle 45.<sup>20, 21, 34, 60, 63, 95</sup>

### **4.3 Alters- und Geschlechtsverteilung**

Maligne epitheliale Speicheldrüsentumore kommen nach Angaben aus der Literatur in allen Altersgruppen vor. Am häufigsten sind jedoch Erwachsene im mittleren Lebensalter betroffen.<sup>28, 99</sup> Kinder erkranken seltener, wobei das gut differenzierte Mukoepidermoidkarzinom der häufigste Tumor dieser Altersgruppe ist.<sup>26, 31, 44, 61, 100</sup> Anhand unserer Studie konnten wir diese Beobachtungen bestätigen.

Im Gegensatz zu anderen Autoren, welche ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts beschreiben,<sup>70, 91, 92</sup> können wir diese Beobachtung nicht vollständig bestätigen. Lediglich bei den HGM-Karzinomen fand sich ein signifikantes Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Bei allen anderen Tumorentitäten fanden wir ein weitgehend ausgeglichenes Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten.<sup>42</sup>

*Tabelle 45: Vorkommen und Verteilung epithelialer Speicheldrüsentumore in anderen Studien*

Autoren	Gesamtanzahl	Histologie	Anzahl	Prozent
Eveson & Cawson (1985) (nur kleine Speicheldrüsen)	155	AZK	44	28
		MEK	30	19
		ADK	40	26
		PAK	0	0
		ALK	6	4
		UDK	7	5
Fitzpatrick & Theriault (1986)	403	AZK	87	22
		MEK	84	21
		ADK	70	17
		PAK	0	0
		ALK	25	6
		UDK	44	11
Renehan et al. (1996)	244	AZK	75	31
		MEK	38	16
		ADK	31	13
		PAK	0	0
		ALK	22	9
		UDK	38	16
Vander Poorten et al.(2000) (nur kleine Speicheldrüsen)	55	AZK	22	40
		MEK	9	16
		ADK	4	7
		PAK	5	9
		ALK	3	5
		UDK	1	2
Satko et al. (2000)	197	AZK	65	33
		MEK	53	27
		ADK	36	18
		PAK	0	0
		ALK	40	20
		UDK	4	2
Hocwald et al. (2001) (nur große Speicheldrüsen)	78	AZK	16	20
		MEK	28	36
		ADK	11	14
		PAK	0	0
		ALK	7	9
		UDK	6	8
Jansisyanont et al. (2002) (nur kleine Speicheldrüsen)	61	AZK	7	11
		MEK	33	54
		ADK	3	5
		PAK	9	15
		ALK	3	5
		UDK	0	0
Wahlberg et al. (2002) (nur große Speicheldrüsen)	2465	AZK	508	21
		MEK	509	21
		ADK	412	17
		PAK	0	0
		ALK	362	15
		UDK	316	13

AZK="adenoidzystisches Karzinom", ADK="Adenokarzinom", MEK="Mukoepidermoidkarzinom", PAK="polymorphes Adenokarzinom", ALK="Azinuszellkarzinom", UDK="undifferenziertes Karzinom"

### TNM-Klassifikation

Bezüglich der Tumorgroße konnten deutliche Korrelationen von niedrigem T-Stadium mit einem niedrigen Malignitätsgrad des jeweiligen Tumors, bzw. eines hohen T-Stadiums mit einem hochmalignen Tumors aufgezeigt werden. Damit weichen die Ergebnisse nicht von den Literaturangaben ab.<sup>6, 8, 10, 12-14</sup> Auch die Verteilung der unterschiedlichen T-Stadien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird von anderen Autoren für die erwähnten Tumore ähnlich beschrieben.<sup>70</sup> Abweichend von den meisten anderen Autoren finden sich im hier beschriebenen Studienkollektiv bei den AZ-Karzinomen auffällig viele T4-Tumore (41,8%) ohne, dass dies einen Einfluss auf die Prognose hat (s.u.).

Vom Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind mehr Patienten mit hochmalignen Tumoren betroffen, als Patienten mit einem niedrigmalignen Tumor. Auffallend sind die geringe Lymphknotenbeteiligung bei den AZ- und LGM-Karzinomen sowie der hohe Anteil an Patienten mit Lymphknotenmetastasierung beim HGM-Karzinom. Auch diese Daten sind ähnlich in der Literatur beschrieben.<sup>57, 70, 73, 92</sup>

Trotz der deutlichen Neigung einiger Tumore zur Fernmetastasierung, wurde diese zum Zeitpunkt der Diagnose nur in zwei Fällen beschrieben. Dies ist insofern nicht ungewöhnlich, da das Studienkollektiv sehr durch die AZ-Karzinome dominiert wird und diese in der Regel erst spät metastasieren.<sup>74, 83</sup>

Entsprechend der deutlich unterschiedlichen Verteilung der einzelnen TNM-Stadien findet sich auch eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Gruppen auf die einzelnen Stadien der Tumorerkrankung. Während sich bei den niedrigmalignen Tumoren der größte Anteil im Stadium 1 befindet und nur 15,6% im Stadium 4, sind bei den hochmalignen Tumoren die meisten im Stadium 4 und nur 38,3% im Stadium 1 ( $p < 0,001$ ). (siehe Tabelle 16). Die prognostische Bedeutung des klinischen Stagings wurde von Spiro und anderen Autoren deutlich gemacht (s.u.).<sup>72, 77, 88</sup>

## 4.4 Therapie

### 4.4.1 Primärtherapie

Alle in dieser Studie untersuchten Patienten wurden im Rahmen der Primärtherapie chirurgisch behandelt. Wie schon in der Einführung dargelegt, unterstreicht dies die nach wie vor unangefochtene Bedeutung der Chirurgie als Hauptpfeiler der Behandlung von malignen epithelialen Speicheldrüsentumoren.<sup>70, 74-77, 98</sup>

### 4.4.2 Strahlen- und Chemotherapie

Die adjuvante Strahlen- und Chemotherapie spielte in diesem Studienkollektiv nur eine untergeordnete Rolle. Von allen hochmalignen Tumoren wurden insgesamt 26,2% der Patienten bestrahlt (in der größten Gruppe dieser Tumore, bei den AZ-Karzinomen waren es ca. 1/5 der Patienten). Die Bedeutung der Chemotherapie war mit 4,7 % behandelter Patienten mit hochmalignem Tumor noch geringer.

Betrachtet man die niedrigmalignen Tumore, so ist festzustellen, dass in diesem Kollektiv die Anzahl der bestrahlten Patienten noch weit geringer ist. Mittlere Strahlendosen von 54,5 Gy bzw. 58,9 Gy sind üblich.<sup>90, 94</sup>

Eine adjuvante Radiotherapie ist nach Literaturangaben indiziert bei hochmalignen Speicheldrüsentumoren, bei Infiltration des tiefen Parotislapens, bei Infiltration regionaler Lymphknoten, bei positiven oder unklaren Schnittträndern, bei fortgeschrittenen sowie rezidivierenden Tumoren. Eine primäre Strahlentherapie ohne Operation kommt als Therapie der zweiten Wahl nur bei inoperablen Tumoren oder bei einer ausgedehnten Fernmetastasierung in Betracht.<sup>2, 4, 6, 22, 40, 52, 90</sup>

Auf die Ergebnisse zum Einfluss der Strahlentherapie auf die Prognose der so behandelten Studienpatienten wird im Kapitel „4.5.2 Prognose/Überlebenszeiten“ eingegangen.

Zur Chemotherapie verwenden auch andere Therapieprotokolle vor allem Cisplatin und 5-FU sowie Doxorubicin.<sup>33, 64, 66</sup>

Der Wunsch nach einer effektiven Chemotherapie ergibt sich besonders für adenoidzystische Karzinome. Hill et al beschreiben einen nur geringen Effekt bei kombiniertem Einsatz von Cisplatin und 5-FU und schlagen zur Verbesserung der Wirksamkeit eine Kombination von Platin, 5-FU und Anthrazyklin vor.<sup>33</sup>

Gerade die Chemotherapie wird von vielen Autoren als „letzter Versuch“ in Fällen mit infauster Prognose angesehen, ohne dass deren Einfluss auf die Langzeitprognose sicher beurteilt werden kann.<sup>78, 84, 93</sup>

Dennoch ist eine effektive Chemotherapie für Speicheldrüsentumore Gegenstand vieler Grundlagenstudien, welche möglicherweise bald deutliche Verbesserungen auf diesem Gebiet erwarten lassen:

So demonstrieren Vered et al in einer immunhistochemischen Studie die Exprimierung von Rezeptoren für epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) in Tumorzellen beim AZ-Karzinom. Möglicherweise können Patienten von EGFR hemmenden Medikamenten profitieren.<sup>96</sup>

Andere Autoren sehen große Hoffnung in der Gentherapie. Sun et al berichten über eine reduzierte Bioaktivität von AZ-Karzinomzellen in der Maus nach Transduktion eines Interleukin-2-Gens. Friersen et al dokumentierten jüngst eine Vielzahl von Genen, welche beim AZ-Karzinom überexprimiert werden und so einen Ansatz für zukünftige Therapien darstellen könnten.<sup>79</sup>

## **4.5 Postoperativer Verlauf**

### **4.5.1 Rezidive und Metastasen**

Die Rezidivhäufigkeit des untersuchten Studienkollektivs entspricht annähernd den Literaturangaben. Auch andere Autoren finden mehr Rezidive bei den als hochmaligne eingestuften Tumoren und eine enge Korrelation von Stadieneinteilung und Rezidivhäufigkeit.<sup>70, 72, 99</sup>

#### 4.5.2 Rezidivtherapie

Bei der Rezidivtherapie zeigt sich im Vergleich zur Primärtherapie, die deutlich größere Bedeutung der adjuvanten Therapien, insbesondere der Strahlentherapie. Dies deckt sich gut mit Literaturangaben, welche die Strahlen- und besonders auch die Chemotherapie bei Tumorrezidiven empfehlen.<sup>33, 35, 71</sup>

#### 4.5.3 Prognose/Überlebenszeiten der einzelnen Tumorentitäten

Die getrennte Beschreibung der Überlebenszeiten nach Gesamtüberleben, Tumorfrees Überleben und Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien, da dieses Vorgehen üblich ist. Darüberhinaus zeigt der ähnliche Verlauf der Überlebenskurven von Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs und Tumorfrees Überleben, dass das Tumorfrees Überleben vor allem durch das Auftreten eines Lokalrezidivs limitiert wird, wengleich dennoch deutliche Unterschiede bestehen (Vergleiche Tabelle 43 und Tabelle 44)

#### AZ-Karzinom

Mit 5-, 10-, und 15-Jahres-Überlebens-Raten von 72,3%; 50,4% bzw. 38,2% schneiden die hier untersuchten Studienpatienten zum Teil deutlich besser ab, als in anderen Studien.<sup>46, 52</sup> Einige Autoren kommen zu ähnlichen Ergebnissen.<sup>47, 74</sup>

Insgesamt hatten die AZ-Karzinome von allen untersuchten hochmalignen Tumoren die beste Prognose. Allerdings wird wegen der Möglichkeit von Spätrezidiven (auch noch nach Dekaden) von einigen Autoren ein Follow-up von mindestens 10 Jahren empfohlen.<sup>48, 52</sup>

Die Unterteilung von adenoidzystischen Karzinomen in unterschiedliche Prognosegruppen auf der Grundlage des vorherrschenden Wachstumstyps bleibt jedoch aufgrund widersprüchlicher Literaturangaben umstritten.<sup>39, 41, 45, 72</sup> In unserer Studie mussten wir auf eine Subklassifizierung adenoidzystischer Karzinome verzichten, weil retrospektiv der vorherrschende Wachstumstyp nicht einheitlich bestimmt werden konnte.

### **Adenokarzinome (NOS)**

Die nicht anderweitig spezifizierten Adenokarzinome haben mit 5-, 10-, und 15-Jahres-Überlebens-Raten von 22,5%; 11,3% bzw. 11,3% eine besonders schlechte Prognose. Allerdings ist die Fallzahl von n=12 recht gering, so dass weitere Daten gesammelt werden sollten.

Dies gilt besonders bei den Adenokarzinomen (NOS). Hier zeigt sich auch eine allgemeine Schwierigkeit retrospektiver Studien: Kommt es innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu Änderungen z.B. der Klassifikation eines Tumors, so ergeben sich oft Schwierigkeiten, die Fälle vor der Änderung der neuen Klassifikation anzupassen. In dieser Studie musste daher auf die Einbeziehung von Patientendaten, welche keine eindeutige Diagnose als Adenokarzinom (NOS) aufwiesen, verzichtet werden. Gerade auch im Hinblick auf Ergebnisse anderer retrospektiver Studien, die über teilweise günstigere Überlebensraten berichten,<sup>76</sup> sollten o.g. Schwierigkeiten bedacht werden.

### **HGM- und LGM-Karzinome**

Die HGM-Karzinome weisen mit durchschnittlichen Überlebenszeit von 3,64 Jahren die schlechteste Prognose der untersuchten Patienten auf, während die LGM-Karzinome mit 5-, 10-, und 15-Jahres-Überlebens-Raten von 89,9%; 81,5% bzw. 81,5% eine ähnlich gute Prognose wie polymorphe Adenokarzinome aufweisen.

Die Unterscheidung von gut differenzierten Mukoepidermoidkarzinomen und schlecht differenzierten Mukoepidermoidkarzinomen ist allgemein anerkannt.<sup>10, 27, 55, 92</sup> Hicks et al konnte nachweisen, dass sich Tumorstadium, Tumorgröße, Resektionsstatus, lymphogenes Metastasierungsverhalten, DNA Aneuploidie, Rezidivrate und Überleben von beiden Untergruppen signifikant unterscheiden.<sup>32</sup>

Einige Autoren weisen jedoch daraufhin, dass auch bei den Mukoepidermoidkarzinomen, ähnlich wie bei den AZ-Karzinomen auch nach Jahrzehnten noch Rezidive auftreten können, welche eine lange Tumornachsorge erforderlich machen.<sup>57-59</sup>

---

Das Auftreten von LGM-Karzinomen in der ersten und zweiten Lebensdekade ist ebenfalls von vielen Autoren beschrieben worden.<sup>26, 44, 100</sup>

### **PM-Adenokarzinome**

Die 10 Patienten mit einem PM-Adenokarzinom hatten in diesem Studienkollektiv die beste Prognose (5-, 10-, und 15-Jahres-Überlebens-Raten von 87,5%). Auch nach Literaturangaben geht dieser Tumor mit einer guten Prognose einher<sup>10</sup>, wengleich die (histologische) Diagnose nicht immer einfach ist.<sup>76</sup>

### **Seltene Malignome**

Die Fallzahlen der in dieser Studie untersuchten anderen epithelialen Speicheldrüsentumore ist sehr gering, so dass bei Vergleichen keine signifikanten Ergebnisse zustande kommen.

Nach Literaturangaben weist das seltene Azinuszellkarzinom die beste Prognose aller malignen Speicheldrüsentumore auf. In unserem Kollektiv war die Fallzahl dieses Tumors zu gering für statistische Auswertungen. Beide Azinuszellkarzinome waren jedoch typischerweise in der Glandula parotis lokalisiert.<sup>10, 15, 65</sup>

### **4.5.4 TNM- Klassifikation und Stadieneinteilung**

Fast ausnahmslos beschreiben die meisten Autoren eine ausgeprägte Korrelation zwischen TNM-Stadium und Prognose, wobei die TNM-Stadieneinteilung für maligne Speicheldrüsentumore in den letzten Jahren grundlegend überarbeitet wurde.<sup>10</sup> Die T-Klassifikation von Tumoren der großen Speicheldrüsen wurde dabei erheblich vereinfacht. Beibehalten wurde jedoch für jede Tumorgöße die Beurteilung nach extraparenchymaler Tumorausbreitung mit klinischer oder makroskopischer Infiltration von Haut, Weichgewebe, Knochen oder Nerven. Die T-Klassifikation von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen entspricht weiterhin der T-Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx. Die Klassifikationen für Fernmetastasen unterlag ebenfalls keinen Änderungen. Insgesamt bewährte sich in dieser Studie die überarbeitete TNM-Stadieneinteilung zur Darstellung unterschiedlicher Prognosegruppen. Unabhängig vom histopathologischen Subtyp zeigten hohe Tumorstadien eine

---

schlechtere Prognose, und auch hochmaligne Tumore konnten bei frühzeitiger Diagnose eine relativ gute Prognose aufweisen.

#### **4.5.5 Einfluss der Strahlentherapie auf die Prognose**

Anhand der in dieser Studie erhobenen Daten konnte kein signifikanter Einfluss der Strahlentherapie auf die Gesamtprognose der Patienten mit einem malignen Speicheldrüsentumor festgestellt werden, bzw. es konnte kein prognostischer Vorteil für bestrahlte Patienten nachgewiesen werden. Dies ist umso erstaunlicher, als auch berücksichtigt wurde, dass vor allem Patienten mit einem Tumor im Stadium 3-4 bestrahlt wurden und diese mit einer entsprechenden Kontrollgruppe verglichen wurde.

Damit scheint die früher weitverbreitete Annahme, dass Speicheldrüsentumore strahlenresistent seien, gestützt zu werden<sup>8, 11, 36</sup>. Dennoch sollte diese Aussage aufgrund eines wachsenden Publikationsregisters mit gegenläufigen Ergebnissen in Frage gestellt werden.<sup>4, 16, 19, 37, 40, 54, 56, 67, 73, 90, 97</sup>

Insgesamt müssen die Ergebnisse dieser Studie zur Wirksamkeit einer postoperativen Bestrahlung kritisch interpretiert werden, da bei dieser retrospektiven Analyse im Gegensatz zu prospektiven Studien viele Einflussfaktoren unberücksichtigt bleiben mussten und z.B. Veränderungen von Therapiekonzepten und Verbesserungen von Behandlungsmethoden (auch in der Strahlentherapie<sup>40</sup>) gar nicht oder nicht genügend berücksichtigt werden konnten.

Letzlich bleibt der Grund für das kürzere Tumorfremie Überleben und die kürzere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei den bestrahlten Patienten in dieser Studie unklar.

#### **4.6 Abschließende Beurteilung der Ergebnisse:**

Die Literaturergebnisse konnten in Bezug auf die Überlebenszeiten, den Malignitätsgrad, die Altersverteilung, die Lokalisation und die Klassifikation der einzelnen Malignome weitgehend untermauert werden, wenngleich bei einzelnen

Tumorentitäten das Vorkommen und die beschriebenen Überlebenszeiten deutlich variieren.

Insbesondere auch die Prognosen bezüglich des Gesamtüberlebens, der Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs sowie des tumorfreien Überlebens konnten die Ergebnisse vorliegender Studien festigen.

Abweichend von einigen anderen großen Studien, konnten wir bei unserem Patientenkollektiv keinen Benefit von der Strahlentherapie nachweisen. Diese Ergebnisse müssen jedoch angesichts zahlreicher, die Strahlentherapie befürwortender Studien zurückhaltend bewertet werden. Die Effektivität adjuvanter Behandlungsmodalitäten wie Strahlen- und Chemotherapie ist nach wie vor umstritten und sollte daher unbedingt im Rahmen prospektiver, randomisierter Studien untersucht werden. Gerade auf diesem Feld empfiehlt sich eine multizentrische Erfassung nach einem einheitlichen, vergleichbaren Studienprotokoll. Nur so lassen sich aussagekräftige Fallzahlen erreichen.

Gerade auch zur einheitlichen Erfassung der seltenen, malignen epithelialen Speicheldrüsentumore wie z.B. der Azinuszellkarzinome etc. erscheint es ratsam, diese Tumore für zukünftige Auswertungen multizentrisch zu erfassen. Nur auf diese Weise können zuverlässig klinische Daten anhand größerer Patientenkollektive für diese Tumore gewonnen werden.

## 5.Zusammenfassung

Speicheldrüsentumore stellen eine sehr seltene Erkrankung dar, in der Literatur finden sich größtenteils nur Studien mit geringer Fallzahl oder mit retrospektiven Beobachtungszeiträumen > 60 Jahren. Ziel dieser Untersuchung war daher, die langjährigen Erfahrungen mit verschiedenen Subtypen von Speicheldrüsenkarzinomen in der MHH zu analysieren.

In dieser Studie wurden alle Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren, welche zwischen dem 01.01.1974 und dem 01.01.2003 in der Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie der MHH behandelt wurden, erfasst (n=155).

51,0% der Patienten litten an adenoidzystischen Karzinomen, 27,1% an Mukoepidermoidkarzinomen, 7,7% an Adenokarzinomen, 6,5% an polymorphen Adenokarzinomen und insgesamt 7,7% an weiteren Subtypen mit geringeren Fallzahlen. Eine R0-Resektion wurde für 63,5% der Patienten mit hochmalignen Tumoren und für 80,0% der Patienten mit niedrigmalignen Tumoren erzielt. 26,2% der Patienten mit hochmalignen Tumoren und 13,3% der Patienten mit niedrigmalignen Tumoren erhielten eine postoperative Bestrahlung. Für das Gesamtkollektiv betrug der Anteil an Patienten ohne Lokalrezidiv nach 5, 10 und 15 Jahren 75,1%, 63,1% und 56,3%, für das tumorfreie Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren 70,3%, 53,2% und 45,2% und die Überlebensrate nach 5, 10 und 15 Jahren lag bei 65,9%, 48,0% und 39,8%. Es gab einen signifikanten ( $p<0,001$ ) Unterschied zwischen niedrigmalignen und hochmalignen Tumoren. Die beste Prognose zeigten polymorphe Adenokarzinome gefolgt von niedrigmalignen Mukoepidermoidkarzinomen, adenoidzystischen Karzinomen, Adenokarzinomen und hochmalignen Mukoepidermoidkarzinomen. Die Fallzahlen der übrigen Subtypen waren zu gering, um eigene Untergruppen für statistische Auswertungen zu bilden. Histopathologischer Subtyp, Tumorstadium und Resektionsstatus hatten signifikanten ( $p<0,001$ ) Einfluss auf die Prognose. Ein positiver Effekt für eine postoperative Bestrahlung konnte statistisch nicht nachgewiesen werden.

In Zukunft sollten Patienten mit Speicheldrüsenkarzinomen für prospektive randomisierte Studien multizentrisch erfasst werden, um die Wirksamkeit adjuvanter Behandlungsmodalitäten auch für seltene Subtypen bestimmen zu können.

---

## 6.Literaturverzeichnis

1. TNM-classification of malignant tumors / International Union Against Cancer (UICC). New York Brisbane Toronto: John Wiley & Sons, 1997.
2. Allal A. Radiotherapie for salivary gland cancers. First International Congress on Salivary Gland Diseases, Geneva, Switzerland, January 2002;67(27-30).
3. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer* 1992;69(8):2021-2030.
4. Avery CM, Moody AB, McKinna FE, Taylor J, Henk JM, Langdon JD. Combined treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29(4):277-279.
5. Bauer KH. Das Krebsproblem. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1963.
6. Bensadoun RJ, Blanc -Vincent MP, Chauvel P, Dassonville O, Gory-Delabaere G, Demard F. Malignant Tumors of the salivary glands. *Br J Cancer* 2001;84((Supplement 2)):42-48.
7. Bier J, Howaldt HP, Pitz H. IV. DÖSAK-Therapie Studie. Prospektive, randomisierte, klinische Studie für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle: "Radikale Neck dissection versus konservative Neck dissection". In: Schwenzer N, Pfeiffer G, eds. Fortschritte der Kieferchirurgie, vol. 37 Stuttgart New York: Thieme, 1992:108-110.
8. Black KM, Fitzpatrick PJ, Palmer JA. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Can J Surg* 1980;23(1):32-35.
9. Bocca E. Supraglottic laryngectomy and functionel neck dissection. *J Laryngol Otol* 1966(80):831-838.
10. Brown JS. Prognostic factors in oral, oropharyngeal and salivary gland cancer, ed. Maxillofacial Surgery, vol. 1. Edinburgh London New York: Churchill Livingstone, 1999.
11. Castle JT, Thompson LD, Frommelt RA, Wenig BM, Kessler HP. Polymorphous low grade adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 164 cases. *Cancer* 1999;86(2):207-219.

12. Cheng J. [Adenoid cystic carcinoma of the salivary gland: a clinicopathologic study of 225 cases]. *Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi* 1985;20(1):15-18, 63.
13. Chilla R, Schroth R, Eysholdt U, Droese M. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Controllable and uncontrollable factors in treatment and prognosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1980;42(6):346-367.
14. Chomette G, Auriol M, Tranbaloc P, Vaillant JM. Adenoid cystic carcinoma of minor salivary glands. Analysis of 86 cases. Clinico-pathological, histoenzymological and ultrastructural studies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;395(3):289-301.
15. Colmenero C, Patron M, Sierra I. Acinic cell carcinoma of the salivary glands. *J Cran Max Fac Surg* 1991;19:260-266.
16. Coustal B, Diop R, Demeaux H, Michelet V, Siberchichot F, Pinsolle J. [Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. The value of postoperative radiotherapy]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1993;94(3):166-169.
17. Crile G. Excision of cancer of the head and neck. *J Am Med Assoc* 1906(47):1780-1788.
18. Curran AE, White DK, Damm DD, Murrah VA. Polymorphous low-grade adenocarcinoma versus pleomorphic adenoma of minor salivary glands: resolution of a diagnostic dilemma by immunohistochemical analysis with glial fibrillary acidic protein. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(2):194-199.
19. Dal Maso M, Lippi L. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a clinical study of 37 cases. *Laryngoscope* 1985;95(2):177-181.
20. Eveson JW, Cawson RA. Tumours of the minor (oropharyngeal) salivary glands: a demographic study of 336 cases. *J Oral Pathol* 1985;14(6):500-509.
21. Fitzpatrick PJ, Theriault C. Malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(10):1743-1747.
22. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(3):619-626.
23. Goepfert H: Overview of current treatment of salivary gland cancers. First International Congress on Salivary Gland Diseases *Am J Pathol* 2002:66.

24. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer* 1998;82(7):1217-1224.

25. Gusenbauer C. Zur Lehre der Verbreitung des Epithelkrebses auf Lymphdrüsen. Berlin, 1870.

26. Gustafsson H, Dahqvist A, Anniko M, Carlsoo B. Mucoepidermoid carcinoma in a minor salivary gland in childhood. *J Laryngol Otol* 1987;101(12):1320-1323.

27. Guzzo M, Andreola S, Sirizzotti G, Cantu G. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Ann Surg Oncol* 2002;9(7):688-695.

28. Hamper K, Lazar F, Dietel M, Caselitz J, Berger J, Arps H, et al. Prognostic factors for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective evaluation of 96 cases. *J Oral Pathol Med* 1990;19(3):101-107.

29. Hausamen JE, Becker J, Neukam FW, Reichart PA, Schliephake H, Schmelzeisen R. Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie. Berlin Chicago London Kopenhagen Paris Barcelona Mailand Istanbul Sao Paulo Tokio Neu-Delhi Moskau Prag Warschau: Quintessenz Verlags GmbH, 2003.

30. Hausamen JE, Eckardt A, Schmelzeisen R. Entwicklung, gegenwärtiger Stand und Perspektiven der Tumortherapie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie- eine Standortbestimmung. In: Schwenzler N, Pape HD, eds. Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Stuttgart New York: Thieme, 1994:5-12.

31. Hicks J, Flaitz C. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in children and adolescents: assessment of proliferation markers. *Oral Oncol* 2000;36(5):454-460.

32. Hicks MJ, el-Naggar AK, Flaitz CM, Luna MA, Batsakis JG. Histocytologic grading of mucoepidermoid carcinoma of major salivary glands in prognosis and survival: a clinicopathologic and flow cytometric investigation. *Head Neck* 1995;17(2):89-95.

33. Hill ME, Constenla DO, A'Hern RP, Henk JM, Rhys-Evans P, Breach N, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil for symptom control in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol* 1997;33(4):275-278.

34. Hocwald E, Korkmaz H, Yoo GH, Adsay V, Shibuya TY, Abrams J, et al. Prognostic factors in major salivary gland cancer. *Laryngoscope* 2001;111(8):1434-1439.
35. Horiuchi J, Shibuya H, Suzuki S, Takeda M, Takagi M. The role of radiotherapy in the management of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13(8):1135-1141.
36. Hosokawa Y, Ohmori K, Kaneko M, Yamasaki M, Ahmed M, Arimoto T, et al. Analysis of adenoid cystic carcinoma treated by radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74(2):251-255.
37. Hosokawa Y, Shirato H, Kagei K, Hashimoto S, Nishioka T, Tei K, et al. Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Oral Oncol* 1999;35(1):105-111.
38. Howaldt H-P, Schmelzeisen R. Einführung in die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie. München Jena: Urban & Fischer, 2003.
39. Huang M, Ma D, Sun K, Yu G, Guo C, Gao F. Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26(6):435-439.
40. Huber PE, Debus J, Latz D, Zierhut D, Bischof M, Wannemacher M, et al. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? *Radiother Oncol* 2001;59(2):161-167.
41. Issing PR, Hemmanouil I, Wilkens L, Karstens H, Lenarz T. Long term results in adnoidcystic carcinoma. *Laryngo-Rhino-Otol* 2002(81):98-105.
42. Jansisyanont P, Blanchaert JRH, Ord RA. Intraoral minor salivary gland neoplasm: a single institution experience of 80 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:257-261.
43. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958(53):457-481.
44. Khadaroo RG, Walton JM, Ramsay JA, Hicks MJ, Archibald SD. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: a rare presentation in a young child. *J Pediatr Surg* 1998;33(6):893-895.
45. Khan AJ, DiGiovanna MP, Ross DA, Sasaki CT, Carter D, Son YH, et al. Adenoid Cystic Carcinoma: a retrospective clinical review. *Int J Cancer* 2001(96):149-158.

46. Kim KH, Sung MW, Chung PS, Rhee CS, Park CI, Kim WH. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(7):721-726.
47. Koka VN, Tiwari RM, van der Waal I, Snow GB, Nauta J, Karim AB, et al. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: clinicopathological survey of 51 patients. *J Laryngol Otol* 1989;103(7):675-679.
48. Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen JE. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck-a 20 years experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(1):25-31.
49. Küttner H. Über die Lymphgefäße und Lymphdrüsen der Zunge mit Beziehung auf die Verbreitung des Zungenkarzinoms. *Beitr Klin Chir* 1898(21):732-786.
50. Landgon JD, Henk JM. Malignant tumors of the mouth, jaws and salivary glands: Edward Arnold, 1995.
51. Luna M: Pathology of salivary gland cancers *First International Congress on Salivary Gland Diseases* 2002:65.
52. Maciejewski A, Szymczyk C, Wierzgon J. Outcome of surgery for adenoid cystic carcinoma of head and neck region. *J Craniomaxillofac Surg* 2002;30(1):59-61.
53. Mann EA, Spiro J, Chen LL, Kreutzer DL. Cytokine expression in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1992(164):567-573.
54. Nascimento AG, Amaral AL, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer* 1986;57(2):312-319.
55. Nascimento AG, Amaral LP, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic study of 46 cases. *Head Neck Surg* 1986;8(6):409-417.
56. Oguchi M, Shikama N, Gomi K, Shinoda A, Nishikawa A, Arakawa K, et al. Postoperative radiation therapy for adenoid cystic carcinoma. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2000;60(4):210-216.
57. Plambeck K, Friedrich RE, Bahlo M, Bartel-Friedrich S, Klapdor R. TNM staging, histopathological grading, and tumor-associated antigens in patients with a history of mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Anticancer Res* 1999;19(4A):2397-2404.

58. Plambeck K, Friedrich RE, Hellner D, Donath K, Schmelzle R. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands, Clinical data and follow-up of 52 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(3):177-180.
59. Plambeck K, Friedrich RE, Schmelzle R. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: classification, clinical-pathological correlation, treatment results and long-term follow-up in 55 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 1996;24(3):133-139.
60. Renehan A, Gleave EN, Hancock BD, Smith P, McGurk M. Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre. *Br J Surg* 1996;83(12):1750-1754.
61. Ribeiro Kde C, Kowalski LP, Saba LM, de Camargo B. Epithelial salivary gland neoplasms in children and adolescents: a forty four year experience. *Med Pediatr Oncol* 2002(39):594-600.
62. Sadeghi A, Hanson D, Juillard G, Macintosh R, Calcaterra TC, Parker RG. Major salivary gland tumors: treatment results and prognostik factors. *Laryngoscope* 1986(96):1139-1144.
63. Satko I, Stanko P, Longauerova I. Salivary gland tumours treated in the stomatological clinics in Bratislava. *J Craniomaxillofac Surg* 2000;28(1):56-61.
64. Sato M, Yoshida H, Urata M, Yanagawa T, Yura Y, Nitta T, et al. Effects of 5-fluorouracil and the combination of 5-fluorouracil and human leukocyte interferon on human salivary gland adenocarcinoma cell line in culture. *Int J Oral Surg* 1984;13(1):35-44.
65. Sato S, Kawamura H. Acinic cell tumor of the hard palate. *Int J Maxillofac Surg* 1991(20):130-132.
66. Schramm VL, Srodes C, Myers EN. Cisplatin therapy for adnoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1981(107):739-741.
67. Simpson JR, Thawley SE, Matsuba HM. Adenoid cystic salivary gland carcinoma: treatment with irradiation and surgery. *Radiology* 1984;151(2):509-512.
68. Soames JV, Southam JC. Oral Pathology. *Oxford University Press* 1995:249.
69. Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumors. *Oral Diss* 2002(8):229-240.
70. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35 year experience with 2807 patients. *Head Neck* 1985(8):177-184.

71. Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg* 1997;174(5):495-498.
72. Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am J Surg* 1992;164(6):623-628.
73. Spiro RH, Huvos AG, Berk R, Strong EW. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. A clinicopathologic study of 367 cases. *Am J Surg* 1978;136(4):461-468.
74. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg* 1974;128(4):512-520.
75. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma: factors influencing survival. *Am J Surg* 1979;138(4):579-583.
76. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenocarcinoma of salivary origin. Clinicopathologic study of 204 patients. *Am J Surg* 1982;144(4):423-431.
77. Stell PM, Cruikshank AH, Stoney PJ, Canter R, McCormick MS. Adenoid cystic carcinoma: the results of radical surgery. *Clin Otolaryngol* 1985;10(4):205-208.
78. Suen JY, Johns ME. Chemotherapy for salivary gland cancer. *Laryngoscope* 1982(92):235-239.
79. Sun CX, He RG, Cheung LK, Zhang ZY, Chen WT, Liu XK, et al. The biological behavior of human adenoid cystic carcinoma cells transduced with interleukin-2-gene. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002(31):650-656.
80. Sur RK, Donde B, Levin V, Pacella J, Kotzen J, Cooper K, et al. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a review of 10 years. *Laryngoscope* 1997;107(9):1276-1280.
81. Swartz WM, Baus JC, Newton ED, Ramasastry S, Jokes NF, Acland R. The osteocutaneous scapular flap for mandibular and maxillary reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1986(77):530-545.
82. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 1984;54(6):1062-1069.
83. Takagi D, Fukuda S, Furuta Y, Yagi K, Homma A, Nagahashi T, et al. Clinical study of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Auris Nasus Larynx* 2001;28 Suppl:S99-102.
84. Tannock IF, Sutherland DJ. Chemotherapy for adenoid cystic carcinoma. *Cancer* 1980(46):452-454.

85. Taylor G, E.K. D. The anatomy of several free flap donor sites. *Plast Reconst Surg* 1975(56):243.
86. Taylor GJ, Miller J, Ham F. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular technique. *Plast Reconstr Surg* 1975(55):533-544.
87. Taylor GJ, Watson IN. One- stage repair of compound leg defects with free revascularized flaps of groin skin and iliac bone. *Plast Reconstr Surg* 1978(61):494.
88. Tischendorf L, Luttermann T. Monozentrische, retrospektive Studie zur Prognose des Adenoidzystischen Karzinoms. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1990;14(6):447-449.
89. Umeda M, Nishimatsu N, Masago H, Ishida Y, Yokoo S, Fujioka M, et al. Tumor-doubling time and onset of pulmonary metastasis from adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(4):473-478.
90. Umeda M, Nishimatsu N, Yokoo S, Shibuya Y, Fujioka M, Komori T. The role of radiotherapy for patients with adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89(6):724-729.
91. Ussmuller J, Donath K, Hartwein J. Histopathologische Untersuchungen zum Mukoepidermoiden Karzinom. Eine Analyse von 327 Fällen. *Laryngorhinootologie* 1994;73(9):482-487.
92. Ussmuller J, Donath K, Hartwein J. Lokalisation und Epidemiologie des Mukoepidermoiden Karzinoms. Eine Analyse von 327 Fällen. *Laryngorhinootologie* 1994;73(9):478-481.
93. v. Scheel J, Schilling C, Kastenbauer E, Knöbber E, Böhringer W. Cisplatin intraarteriell und sequentielle Strahlentherapie. Langzeitergebnisse. *Rhino Otol* 1996(75):38-42.
94. van der Wal JE, Snow GB, Karim AB, van der Waal I. Intraoral adenoid cystic carcinoma: the role of postoperative radiotherapy in local control. *Head Neck* 1989;11(6):497-499.
95. Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Keus RB, Hart AA. Stage as major long term outcome predictor in minor salivary gland carcinoma. *Cancer* 2000;89(6):1195-1204.

96. Vered M, Braunstein E, Buchner A. Immunohistochemical study of epidermal growth factor receptor in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Head Neck* 2002;24(7):632-636.

97. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro RH. Radiation therapy in adenoid-cystic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(2):221-223.

98. Vincent SD, Hammond HL, Finkelstein MW. Clinical and therapeutic features of polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77(1):41-47.

99. Wahlberg P, Anderson H, Biorklund A, Moller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands- a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol* 2002(38):706-713.

100. Winslow CP, Batuello S, Chan KC. Pediatric mucoepidermoid carcinoma of the minor salivary glands. *Ear Nose Throat J* 1998;77(5):390-391, 395.

## 7. Lebenslauf

Am 26.04.1973 wurde ich, Niels Brüggemann, als erstes Kind der Erzieherin Karin Brüggemann, geborene Dürre und des Internisten Hans- Gerd Brüggemann in Osnabrück geboren. Am 24.01.1976 kam meine Schwester Katrin zur Welt.

Seit 1980 besuchte ich die FWS Evinghausen. Im August 1992 wechselte ich bis zum Abitur im Mai 1993 zur FWS Hannover- Bothfeld.

Von September 1993 bis Dezember 1994 leistete ich meinen Zivildienst in den Städtischen Kliniken Osnabrück ab.

In Sommersemester 1995 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Philipps Universität in Marburg an der Lahn auf. Während der Vorklinik arbeitete ich als Hilfsassistent im Anatomischen Institut und betreute den makro- und mikroskopischen Präparierkurs.

Nach dem Physikum im März 1997 wechselte ich bis zum Ende meines Studiums im Mai 2001 zur Medizinischen Hochschule in Hannover.

Während dieser Zeit famulierte ich in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, der Inneren Medizin, der Augenheilkunde, der Urologie und der Allgemeinen- und Gefäßchirurgie in den Städtischen Kliniken Osnabrück (jeweils einen Monat).

Im März 1998 bestand ich mein 1. Staatsexamen an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Zwei meiner Famulaturen verbrachte ich im Ausland. Eine Famulatur in Innerer Medizin absolvierte ich im Sommer 1998 am Uniklinikum in Denpasar, Indonesien. Im Frühjahr 1999 verbrachte ich 6 Wochen als Student der University of Cape Town in der Plastischen- und Rekonstruktiven Chirurgie am Groote Schuur Hospital in Kapstadt, Südafrika.

Das 2. Staatsexamen bestand ich im März 2000 ebenfalls an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Während meines Praktischen Jahres leistete ich mein Tertial in Innerer Medizin als Student der Universität zu Bern im Inselspital in Bern bei Prof. Mahler, Abteilung für Angiologie und Kardiologie ab. Mein Wahlfach Radiologie verbrachte ich in der Abteilung von Dr. Voßhage/ Dr. Iffländer im Henriettenstift, Städtisches Klinikum Hannover. Den Chirurgie- Block des PJ's leistete ich bei Dr. Hierner in der Plastischen- Hand- und Wiederherstellungschirurgie im Oststadtkrankenhaus in Hannover ab. 8 Wochen verbrachte ich bei Dr. Jon B. Turk in der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie des ENT Departments des Long Island Collage Hospitals in New York, USA.

Im Mai 2001 bestand ich das 3. Staatsexamen im Kreiskrankenhaus Großburgwedel.

Im Oktober 2001 nahm ich an der Medizinische Hochschule Hannover, das Studium der Zahnmedizin auf.

Seit August 2003 arbeite ich als Weiterbildungsassistent für Prof. Dr. Dr. Gerd Gehrke in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Henriettenstiftes in Hannover.

Erlangung des Grades „Dr. med.“ im Dezember 2003. Titel der Dissertation: „Bedeutung der hereditären Thrombophilie für das Hämostasesystem gesunder Thrombozytenspender“.

Am 15.05.2004 heiratete ich meine Frau Dr. med. Dr. med. dent. Sabine Brüggemann, geb. Schütze.

Im November 2005 bestand ich das Zahnmedizinische Staatsexamen an der Medizinische Hochschule Hannover.

(Niels Brüggemann)

## **8.Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Dr. A. Eckardt danke ich für die Möglichkeit der Erstellung dieser Arbeit in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und die Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dr. Horst Kokemüller für die hervorragende und geduldige Betreuung meiner Arbeit. Insbesondere die stets schnell erfolgten Korrekturen haben ein sehr zeitiges Gelingen dieser Arbeit ermöglicht. Herrn Dr. Dr. Horst Kokemüller danke ich auch für die Überlassung des Themas.

Für die hilfreiche Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. H. Hecker aus dem Zentrum für Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover bedanken.

Meiner Ehefrau, Sabine Brüggemann, geb. Schütze, danke ich für die vielen Ermunterungen und Motivationen beim Schreiben dieser Arbeit.

## 9. Erklärung nach §2 Abs.2 Nrn.6 und 7

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Maligne Speicheldrüsentumore: Vorkommen, Therapie und  
Langzeitergebnisse**  
**Eine retrospektive Analyse von 29 Jahren Tumorchirurgie in der Mund-,  
Kiefer und Gesichtschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover**

in der **Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie**

unter Betreuung von **Prof. Dr. Dr. A. Eckardt**

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile der Ergebnisse der Dissertation wurden bereits national (H.Kokemueller, N.Brüggemann, P. Brachvogel und A. Eckardt, Maligne epitheliale Speicheldrüsentumoren, Klinischer Rückblick über zwei Jahrzehnte, Mund-, Kiefer,- und Gesichtschirurgie, ISSN: 1432-9417, 2004) und international als „invited review paper“ (H. Kokemueller, G. Swennen, N. Brueggemann, P. Brachvogel, A. Eckardt, J.-E. Hausamen: Epithelial malignancies of the salivary glands: clinical experience of a single institution- a review. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2004; 33: 423-432) veröffentlicht .

Hannover, den 01.12.2005

(Niels Brüggemann)