

Aus der Klinik und Poliklinik der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. P. Klußmann

**Retrospektive Analyse des Auftretens, der
Diagnostik und der Therapie von
Speicheldrüsenkarzinomen anhand des Kölner
Patientenkollektivs zwischen 1986-2021**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Delia Maria Grigo
aus Düsseldorf

promoviert am 05. Juni 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G.R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. P. Klußmann

2. Gutachter: Professor Dr. med. Dr. med. dent. M. P. Kreppel

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. med. Lisa Nachtsheim

Dr. med. Philipp Wolber

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde von mir durch das Patientensystem Orbis der Universitätskliniken zu Köln erhoben. Die Auswertung erfolgte von mir mit der Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics 28* (IBM, Armonk, New York). Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse erhielt ich Unterstützung vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. Der Personenstatus und die Sterbedaten der Patienten wurden von mir bei den jeweiligen Meldeämtern erfragt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.02.2025

Unterschrift:

Danksagungen

Zuerst möchte ich Frau Dr. med. Lisa Nachtsheim meinen Dank aussprechen, die mich stets geduldig und hilfsbereit unterstützte und für all meine Fragen ein offenes Ohr hatte. Ihre großartige Betreuung und die rücksichtsvolle Zusammenarbeit in unserer Arbeitsgruppe waren ein wichtiger Grundstein dieser Arbeit. Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. Jens P. Klußmann und Herrn Dr. Wolber für ihre Unterstützung und Betreuung bei dieser Arbeit.

Ein großer Dank gilt meinem Freund Luca, meiner besten Freundin Pauline, meiner Freundin Gina und meiner Familie, allen voran meinen Eltern Sabine und Peter Grigo sowie meiner Schwester Merle, die mich während des gesamten Studiums und der anschließenden Promotion begleitet haben und immer an meiner Seite standen.

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	14
2.1. Anatomie	14
2.1.1. Glandula parotis	15
2.1.2. Glandula submandibularis	16
2.1.3. Glandula sublingualis	17
2.1.4. Kleine Speicheldrüsen	17
2.2. Speicheldrüsenneoplasien	18
2.2.1. Ätiologie	18
2.2.2. Epidemiologie	18
2.2.3. Entitäten	19
2.3. Symptome	23
2.4. Diagnostik und Staging	24
2.4.1. Diagnostik	24
2.4.2. TNM-Klassifikation	26
2.4.3. Grading	28
2.4.4. Resektionsstatus	28
2.4.5. Metastasierung	28
2.5. Therapie	29
2.5.1. Operative Entfernung	29
2.5.2. Neck Dissection	32
2.5.3. Adjuvante Therapie	33
2.5.3.1. Strahlentherapie	34
2.5.3.2. Systemische Therapie	35
2.5.4. Therapie in rezidivierter und metastasierter Situation	35
2.6. Fragestellung und Ziel der Arbeit	36
3. MATERIAL UND METHODEN	36
3.1. Studienformat	36

3.2.	Patientenauswahl und Datenerhebung	37
3.3.	Variablenauswahl	37
3.4.	Statistische Analyse	37
4.	ERGEBNISSE	38
4.1.	Alter und Geschlechtsverteilung	39
4.2.	Tumorlokalisation, FNA, Entität, TNM-Stadium	40
4.2.1.	Lokalisation	40
4.2.2.	Feinnadelbiopsie	42
4.2.3.	Tumorentitäten	43
4.2.4.	TNM-Stadium	47
4.2.5.	Histopathologische Ergebnisse	48
4.2.6.	Grading	49
4.3.	Therapie	49
4.3.1.	Art der operativen Methode	49
4.3.2.	Erhalt der Funktion des N. facialis	50
4.3.3.	Neck Dissection	51
4.3.4.	Adjuvante und definitive Therapiemaßnahmen	52
4.4.	Rezidive	53
4.5.	Überlebenszeitanalysen	57
4.5.1.	Gesamtüberleben	57
4.5.2.	Überleben nach Geschlecht und Alter	58
4.5.3.	Überleben nach Lokalisation und Entität	59
4.5.4.	Überleben nach präoperativem House-Brackmann-Score	61
4.5.5.	Überleben nach TNM-Klassifikation	62
4.5.6.	Überleben nach Resektionsstatus und Differenzierungsgrad	65
4.5.7.	Überleben nach Therapie	67
4.5.8.	Überleben nach Auftreten eines Rezidivs	69
5.	DISKUSSION	70
5.1.	Studiendesign und Patientenstamm	70
5.2.	Geschlechts- und Altersverteilung	71
5.3.	Diagnostik, Symptomatik	72

5.4.	Tumorlokalisation	74
5.5.	Tumorentitäten	75
5.6.	Histopathologische Ergebnisse	78
5.7.	Operationswahl	80
5.8.	Facialiserhalt	81
5.9.	Neck Dissection	82
5.10.	Adjuvante und definitive Therapie	83
5.11.	Rezidive und Fernmetastasen	84
5.12.	Überleben	86
5.13.	Limitationen der Studie	91
6.	LITERATURVERZEICHNIS	93
7.	ANHANG	101
7.1.	Abbildungsverzeichnis	101
7.2.	Tabellenverzeichnis	103

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AJCC	American joint Comitee on Cancer
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECE	Extranodal extension
ESMO	European Society for Medical Oncology
F18-FDG-PET-CT	[18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emissiontomography-computed-tomography
FNA	Feinnadelaspirationsbiopsie (fine needle aspiration)
G	Gramm
Gl.	Glandula
Gll.	Glandulae
Gy	Gray
HBS	House-Brackmann-Scala
HR	Hazard Ratio
ICD-O	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KI	Konfidenzintervall
M.	Musculus/ Muskel
N.	Nervus
MRT	Magnetresonanztomographie
ND	Neck Dissection
NOS	Not otherwise specified
s. o.	siehe oben
SGC	salivary gland carcinoma
SBRT	stereotaktische Bestrahlung (stereotactic body radiation therapy)
V.	Vena
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel

Gender-Hinweis

In der vorliegenden Arbeit wird auf Grund der besseren Lesbarkeit ausschließlich das generische Maskulinum verwendet. Sofern nicht anders kenntlich gemacht, bezieht sich hierbei die Personenbezeichnung auf alle Geschlechter.

1. Zusammenfassung

Der Mensch besitzt drei große Kopfspeicheldrüsen, die Glandula (Gl.) parotis, Gl. submandibularis und Gl. sublingualis, sowie mehrere kleine Kopfspeicheldrüsen im Bereich der Mundschleimhaut.² Etwa 5% der Tumore im Kopf-Hals-Bereich gehen von den großen Kopfspeicheldrüsen aus.³ Somit machen Speicheldrüsenkarzinome einen Anteil von 0,2% aller Karzinome aus.⁴ In dieser retrospektiven Arbeit wurde das Auftreten der Kopfspeicheldrüsenkarzinome anhand von 317 Patienten im Zeitraum vom 01.09.1986 bis 31.12.2021 untersucht, welche an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums zu Köln aufgrund eines Speicheldrüsenkarzinoms behandelt wurden. Speicheldrüsenkarzinome traten geschlechter-, alters- und seitenunabhängig auf, am häufigsten jedoch in der Gl. parotis (89,9%), gefolgt von den kleinen Speicheldrüsen (5,4%), der Gl. submandibularis (4,4%) und der Gl. sublingualis (0,3%). Die meisten Speicheldrüsenkarzinome wurden in niedrigen T-Stadien festgestellt (T1 23,7%, T2 25,6%, T3 19,2%, T4a 18,3%, T4b 2,2%, Tx 1,9%). Ein Großteil der Patienten hatte keine Lymphknotenmetastasen (N0 61,2%, N1 8,8%, N2a-c 17,9%, N3 3,2%, Nx 4,1%). Die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNA) wurde standardmäßig durchgeführt, sofern der Patient sich nicht mit einer bereits extern gesicherten Diagnose vorstellte. Dabei wurde präoperativ bereits in 22,1% eine Malignität und in 11,6% der Fälle ein malignitätsverdächtiger Prozess diagnostiziert.

In der Gl. parotis stellten das Plattenepithelkarzinom und das Mukoepidermoidkarzinom die häufigsten Entitäten dar. In der Gl. submandibularis und Gl. sublingualis trat das adenoidzystische Karzinom am häufigsten auf. Auffällig war der Unterschied in der Geschlechterverteilung. Das Plattenepithelkarzinom und das Speicheldrüsenkarzinom not otherwise specified (NOS) traten signifikant häufiger bei männlichen Patienten auf, wohingegen das adenoidzystische Karzinom, das Mukoepidermoidkarzinom und das Azinuszellkarzinom häufiger bei weiblichen Patienten nachgewiesen wurden.

Die Therapie der Wahl war die chirurgische Entfernung des Karzinoms. Es wurde bei über 80% der Fälle zusätzlich zur Entfernung des Primarius eine Neck Dissection (ND) durchgeführt. 62,1% der Patienten erhielten eine selektive ND, 14,8% eine radikale ND. Bei 34,1% der Patienten wurden zervikale Lymphknotenmetastasen festgestellt. Ungefähr 53% der Patienten wurden postoperativ bestrahlt. Präoperativ zeigten 69,5% der Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom der Gl. parotis eine uneingeschränkte Funktion des Nervus (N.) facialis (House-Brackmann-Scala (HBS) 1) und 24,6% wiesen postoperativ eine periphere Facialisparesie auf (HBS > 1).

Eine Perineuralscheideninvasion trat bei 28,4% der Patienten auf, venöse Invasionen bei 9,5%, Lymphgefäßinvasionen bei 12% und extrakapsuläre Ausbreitungen der Lymphknotenmetastasen bei 14,2%. Anteilig betrachtet gab es bei 66,7% der Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom eine Perineuralscheideninvasion, bei 40% mit einem adenoidzystischen Karzinom und bei 34,9% der Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom NOS. Eine Lymphgefäßinvasion wurde bei 47,6% der Betroffenen mit einem Speicheldrüsenkarzinom diagnostiziert. Zudem wiesen 38,1% der Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom eine extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen des Karzinoms auf.

18% der Patienten entwickelten ein Tumorrezidiv innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose. Die meisten Rezidive traten lokoregional und beim adenoidzystischen Karzinom auf mit einem Anteil von 26,1% auf, gefolgt vom Speicheldrüsenkarzinom NOS mit einem Anteil von 17,4% und Mukoepidermoidkarzinom und Azinuszellkarzinom mit jeweils einem Anteil von 13% aller Rezidive. Fernmetastasen bildeten sich hauptsächlich in der Lunge, gefolgt von Knochen und Gehirn. Die Gesamtüberlebensraten (overall-survival) für die gesamte Kohorte nach 12/24/60/120 Monaten betrugen 87,1%/80,6%/71,7%/63,0%. Ein schlechteres Gesamtüberleben hatten männliche Patienten, Patienten mit einem hohen Alter bei der Erstdiagnose, Entitäten wie Plattenepithelkarzinome, Speicheldrüsenkarzinome NOS und Speicheldrüsenkarzinome, eine präoperative Facialisparese, hohe TNM-Stadien, high-grade Tumore, intermediate-grade Tumore und Resektionen mit einem positiven Resektionsstatus. Diese Arbeit verdeutlicht, wie wichtig die Früherkennung für das Überleben der Patienten ist. Zudem wird das besonders aggressive Wachstum der adenoidzystischen Karzinome und Speicheldrüsenkarzinome dargelegt, welches sich durch häufige perineurale Invasionen, Lymphgefäßinvasionen, extrakapsuläre Ausbreitungen der Lymphknotenmetastasen und hohe Rezidivraten äußert. Die Therapien und Nachsorgen der Patienten sollten daher die erhöhten Risikofaktoren dieser Entitäten berücksichtigen

Aufgrund der Seltenheit von Speicheldrüsenkarzinomen sind retrospektive Analysen an großen Kohorten von enormer Bedeutung. Diese Arbeit bietet eine umfassende Ergänzung zur bisherigen Studienlage.

2. Einleitung

2.1. Anatomie

Die Kopfspeicheldrüsen setzen sich aus den kleinen Speicheldrüsen der Mundschleimhaut und drei großen Speicheldrüsen, der Ohrspeicheldrüse (Gl. parotis), der Unterzungendrüse (Gl. sublingualis) und der Unterkieferdrüse (Gl. submandibularis) zusammen. Speicheldrüsen

bilden ungefähr 0,5 bis zwei Liter Speichel pro Tag.² Die Sekretion ist je nach Stimulation unterschiedlich, in Ruhe beträgt sie etwa 0,3 ml/min und bei Stimulation bis zu 2 ml/min. Auch die unterschiedlichen Drüsen scheiden verschieden hohe Mengen an Speichel aus. Die größte Speicheldrüse, die Gl. parotis, sekretiert in Ruhe 20% der gesamten Speichelmenge. Bei Stimulation, wie durch gustatorische Reize, macht der sekretierte Speichel einen Anteil von etwa 50% der Gesamtmenge aus.⁵ Die Gl. submandibularis ist mit der Sekretion von 65% des Speichels in Ruhe die produktivste Speicheldrüse. Die Gl. sublingualis produziert etwa 15% des Speichels in Ruhe.⁵ Der Speichel ist für das Sprechen und Schlucken unerlässlich und hat puffernde Eigenschaften, welche für die Remineralisation der Zähne wichtig ist.^{5,6} So kann z.B. eine Bestrahlung durch die irreversible Schädigung der Speicheldrüsenzellen zu einer Xerostomie (Mundtrockenheit) führen, was wiederum kariöse Läsionen und Parodontitis begünstigen kann.⁷ Zudem ist der Speichel für die Verdauung durch die darin vorhandene alpha-Amylase, die zur Aufspaltung von Stärke und Lipase verwendet wird, notwendig. Der Speichel enthält von den serösen Zellen produzierte Lysozyme, IgA-Antikörper und Lactoferrin, welche antibakteriell wirken.^{5,6} Durch die enthaltenen Muzine im Speichel wirkt dieser als Schmiermittel und mechanischer Schutz für die Mukosa.⁸ Speichel besteht zu 99% aus Wasser.⁹ Seine weiteren Bestandteile kann man in organische Anteile und anorganische Anteile unterteilen. Zu den organischen Anteilen zählen Enzyme, Immunglobuline, Serumproteine, Muzine sowie Kohlenhydrate und zu den anorganischen Protonen, Kalium, Kalzium, Magnesium, Bikarbonat, Chlorid und Phosphat.¹⁰ Die Kopfspeicheldrüsen haben grundsätzlich einen ähnlichen Aufbau. Sie setzen sich aus den sekretorischen Azinuszellen (=Endstücke), Myoepithelzellen und jeweiligen Speichelausführungsgängen zusammen⁹, wie in Abbildungen 1 bis 3 histologisch dargestellt ist.

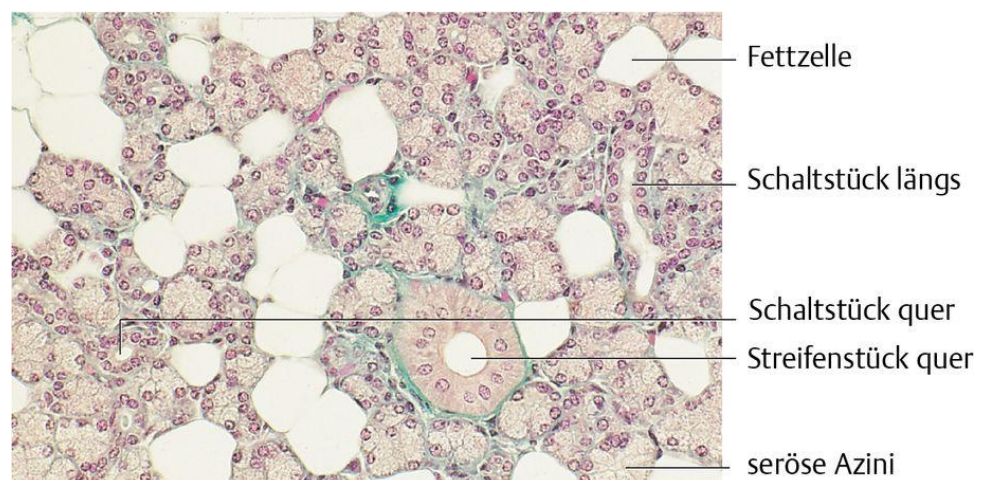


Abbildung 1: Histologische Darstellung der Gl. parotis, Masson-Goldner-Färbung, Vergrößerung 200-fach (Kühnel, 2014, S. 279).¹¹

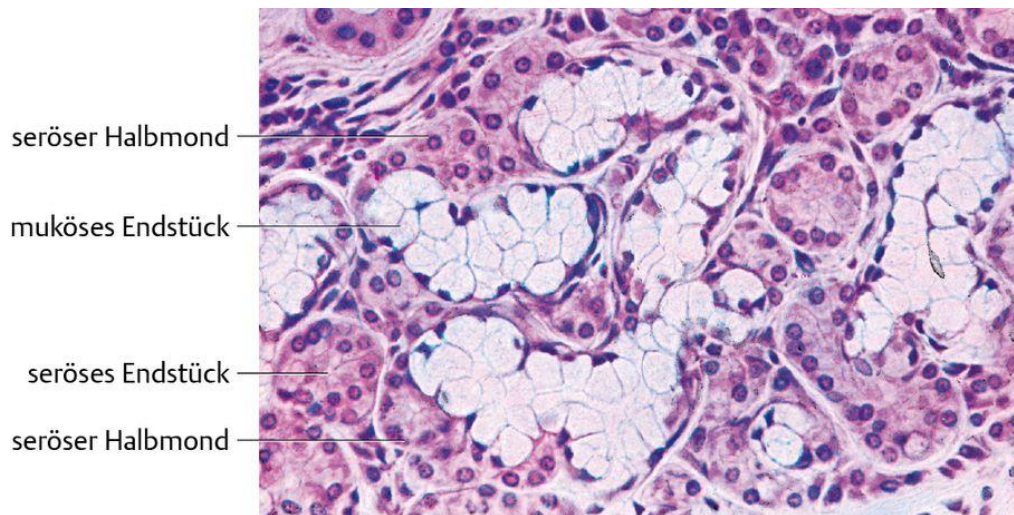


Abbildung 2: Histologische Darstellung der Gl. submandibularis, HE-Färbung Vergrößerung 240-fach (Kühnel 2014, S. 281).¹¹

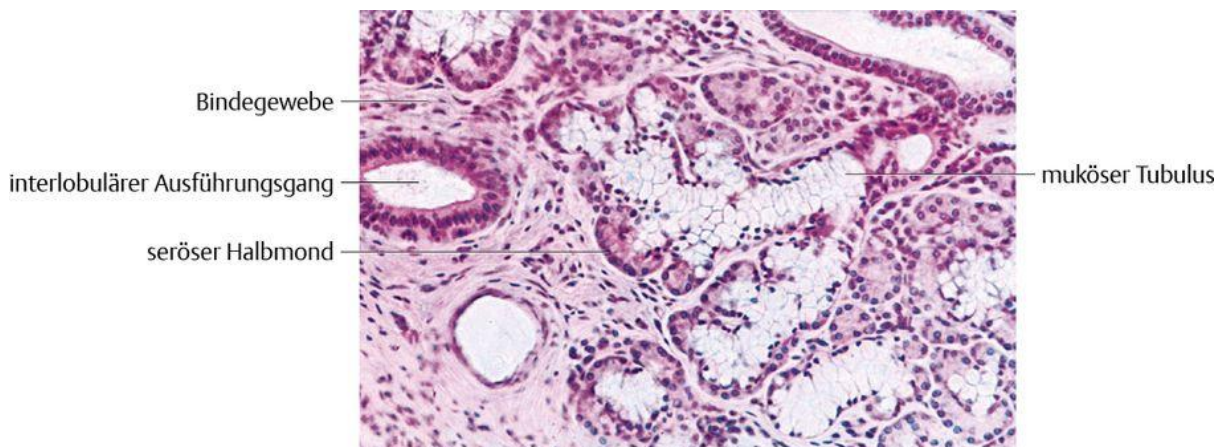


Abbildung 3: Histologische Darstellung der Gl. sublingualis, HE-Färbung, Vergrößerung 120-fach (Kühnel 2014, S. 283).¹¹

Die Streifenstücke und Schaltstücke führen den produzierten Speichel in das jeweilige Ausführungssystem.⁹ Die Azinuszellen können mukös, serös, seromukös oder mukoserös sein. Sie besitzen histologisch betrachtet ein basophiles Zytoplasma (Granulat) und einen keilförmigen Zellkern.^{6,7} Die mukösen Zellen besitzen einen basalen Zellkern und ein klares Zytoplasma, in deren Vakuolen sich das Sialomucin befindet. Die myoepithelialen Zellen liegen zwischen der Azinuszelle und der Basalmembran und haben eine kontraktile Eigenschaft, können jedoch eine unterschiedliche Morphologie aufweisen und sind teilweise zusätzlich in den Gängen eingelagert.⁶ Die parasympathische Innervation der Speicheldrüsen entstammt aus zwei viszeromotorischen Hirnnervenkernen im Tegmentum pontis, dem Nucleus salivatorius superior und inferior. Im Ganglion oticum werden die Nervenimpulse der drei großen Speicheldrüsen von präganglionär auf postganglionär umgeschaltet. Das Ganglion

submandibulare leitet Impulse über die Chorda tympani und den N. facialis zur Gl. submandibularis und sublingualis weiter und das Ganglion pterygopalatinum zu den Glandulae (Gll.) palatinae, wobei sie auf postganglionär umgeschaltet werden.^{2,12} Die sympathische Innervation erfolgt über Nervenfasern des Ganglion cervicale superius, die entlang der Gefäße (Plexus caroticus externus) zu der jeweiligen Drüse führen.²

2.1.1. Glandula parotis

Die Gl. parotis ist die anatomisch größte Kopfspeicheldrüse.¹³ Sie ist eine paarig angelegte Speicheldrüse und macht den größten Anteil des Speicheldrüsengewebes aus.¹⁴ Sie produziert rein serösen Speichel ² und besteht beim Erwachsenen vollständig aus serösen Azini.⁵ Die Speicheldrüse wird durch Septen in Läppchen unterteilt und hat intra- und extralobuläres Fettgewebe, das relativ gesehen im Alter zunimmt. Im Gegensatz zu den anderen Speicheldrüsen hat die Gl. parotis intraglanduläre Lymphknoten, da sich die Kapsel embryonal später als bei den anderen Speicheldrüsen entwickelt.¹⁵ Der Lymphabfluss teilt sich auf ein zufälliges lymphogenes Aggregat auf und fließt in bis zu 20 Lymphknoten ab.

Der produzierte Speichel wird über den Ductus parotideus (Stenon-Gang) in den Mund abgeleitet und mündet auf Höhe der zweiten Molaren im Oberkiefer als Papilla ductus parotidei.¹⁶ Der Ductus parotideus verläuft hierbei zunächst über dem Musculus (M.) masseter und durchdringt den M. buccinator.²

Die Drüse liegt zwischen dem hinteren Rand des Unterkieferastes und dem Warzenfortsatz des Schläfenbeins und kann den Unterkiefer nach inferior überragen. Medial der Drüse liegt der Processus styloideus des Schläfenbeins, kranial liegt die Fossa glenoidale sowie der äußere Gehörgang. Die Form ist variabel, jedoch oft dreieckig mit einer Spitze nach unten. Sie ist etwa 6 cm lang und maximal 3,3 cm breit. Circa 20% der Menschen besitzen einen akzessorischen Lappen am Ductus parotideus.⁵ Die Gl. parotis wiegt beim erwachsenen Menschen etwa 20 - 25 g.⁷

Durch den innerhalb der Drüse liegenden Plexus facialis des N. facialis wird die Drüse in zwei Teile geteilt, die Pars profunda und die Pars superficialis.² Die Pars superficialis liegt vor dem äußeren Ohr und die Pars profunda in der Fossa retromandibularis. Die Drüse wird von einer derben Faszie umschlossen, der Fascia parotidea.¹⁶

Die parasymphatische Innervation hat ihren Ursprung im Nucleus salivatorius inferior, verläuft anschließend über den N. glossopharyngeus über die Jacobson-Anastomose zum Ganglion oticum und von dort über Rami parotidei et Rami communicantes cum nervi facialis zur Speicheldrüse. Die sympathische Innervation erfolgt vom Ganglion cervicale superius aus

dem Plexus caroticus externus ¹² über den N. petrosus minor.¹⁰ Die Blutversorgung erfolgt arteriell über kleine Äste der Arteria (A.) carotis externa, A. temporalis superficialis mit Rami parotidei, A. transversa faciei und A. maxillaris. Der venöse Blutabtransport läuft über die Vena (V.) retromandibularis in die V. jugularis interna.¹⁶

2.1.2. Glandula submandibularis

Die Gl. submandibularis produziert gemischt serösen und mukösen Speichel. Dabei überwiegt der seröse Anteil mit über 90%.⁶ Sie wiegt beim erwachsenen Menschen etwa 7 - 8 g.⁷ Die serösen Zellen bilden eine halbmondförmige Kappe über den mukösen Zellen. Zudem gibt es histologisch bei der Gl. submandibularis mehr gestreifte Gänge als bei Gl. parotis.⁶ Die Gl. submandibularis ist paarig angelegt und sitzt anterior vor dem M. mylohyoideus und posterior vom N. hypoglossus.¹⁴ Sie liegt im Trigonum submandibulare zwischen der Lamina superficialis und der Fascia cervicalis und besitzt eine eigene Faszie. Die A. und V. facialis befinden sich hierbei in einer nahen Lagebeziehung zur Drüse.¹⁶ Die Gl. submandibularis umschließt den hinteren Rand des M. mylohyoideus und liegt dort in der direkten Nähe zum N. lingualis, welcher zwischen der Gl. submandibularis und sublingualis verläuft und zur Zunge zieht. Der Ausführungsgang ist der Ductus submandibularis, welcher zusammen mit der Gl. sublingualis den Speichel in die Caruncula sublingualis, oral der Unterkiefer-Frontzähne, sezerniert.² Der Ductus submandibularis wird auch Wharton-Gang genannt.¹⁶ Die Gl. submandibularis ist besonders häufig von Speichelsteinen betroffen.² Die Speichelsteine, auch Sialolithen, entstehen durch Salze im Speichel, die sich zusammenlagern ¹⁶, wenn das Löslichkeitsprodukt überschritten wird.¹⁷ Dabei fallen Kalziumphosphat oder -karbonat als Kristallisationskeime aus und es entstehen durch Zusammenlagerung weitere Konkreme.¹⁰ Auf Grund des besonders langen und gewundenen Ausführungsganges der Gl. submandibularis in Kombination mit einer vergleichsweise hohen Viskosität des Speichels, führen diese Speichelsteine oft zu Problemen.⁸ Die Konkreme verhindern das Abfließen des Speichels, wodurch es zu einem Rückstau von Speichel und infolgedessen zu einer Schwellung kommen kann. Eine sekundäre Entzündung kann anschließend zu einer Sialadenitis führen.¹⁰

Die Innervation erfolgt über die Nuclei salivatorius superior durch den N. facialis über die Chorda tympani zum N. lingualis, anschließend zum Ganglion submandibulare, wo der Reiz auf postganglionär umgeschaltet wird und anschließend zur Speicheldrüse weitergeleitet wird. Die sympathische Innervation erfolgt aus dem Ganglion cervicale superius ¹² über die Chorda tympani.¹⁰

2.1.3. Glandula sublingualis

Die Gl. sublingualis ist, ähnlich wie die Gl. submandibularis, eine gemischt-sekretierende Speicheldrüse, bei der allerdings der muköse Anteil überwiegt. Histologisch bilden die mukösen Azinuszellen längliche Tubuli mit peripheren serösen Halbmonden.⁶ Diese Speicheldrüse ist mit einem Gewicht von drei Gramm die kleinste der drei großen Kopfspeicheldrüsen.⁷ Der produzierte Speichel mündet zusammen mit dem Speichel der Gl. submandibularis in die Caruncula und durch mehrere kleinere Ausführungsgänge in die Plica sublingualis.^{2,7} Die parasymphatische Innervation erfolgt über den Nucleus salivatorius superior zum N. facialis als Chorda tympani in Anlagerung an den N. lingualis und wird im Ganglion submandibulare postganglionär umgeschaltet.¹² Die Gl. sublingualis befindet sich im Mundboden auf dem M. mylohyoideus, lateral vom M. genioglossus und bildet die Plica sublingualis mit ihren kleinen Ausführungsgängen, den Ductus sublingualis minores. Die arterielle Blutversorgung erfolgt über die A. facialis, A. submentalis und A. lingualis und der venöse Abfluss über die V. sublingualis und V. submentalis in die V. facialis oder direkt in die V. jugularis interna. Der Lymphabfluss erfolgt über die Nodi lymphoidei submentales und submandibulares.¹⁶

2.1.4. Kleine Speicheldrüsen

Die kleinen Speicheldrüsen sind vielzählig und in der Schleimhaut des Oropharynx und der Mundhöhle verteilt. Ähnliche Drüsen finden sich auch im oberen respiratorischen Trakt sowie in den Nasennebenhöhlen.⁶ Insgesamt gibt es etwa 700 - 1000 kleine Speicheldrüsen, welche 5 - 8% des gesamten Speichels sezernieren.² Man unterscheidet die im Mundraum verteilten kleinen Speicheldrüsen anhand ihrer anatomischen Lage: die Gll. labiales an der Lippe, die Gll. buccales an der Wange, die Gll. linguales auf der Zunge, die Gll. palatinae am Gaumen und die Gll. molares an den Molaren.¹⁶ Die kleinen Speicheldrüsen, welche am Übergang vom harten zum weichen Gaumen, an der Wangenschleimhaut und an der Lippe zu finden sind, sind seromukös. Eine größere muköse Eigenschaft weisen die kleinen Speicheldrüsen am Zungenvorderrand, am Gaumen, glossopharyngeal, und hinter den Molaren auf. Die Speicheldrüsen an den Papillae circumvallatae sind dagegen eher primär serös.^{6,9} Die kleinen Speicheldrüsen besitzen keine Kapsel und können auch sehr tief in der Muskulatur, z. B. in der Zunge oder in der Lippe, sitzen.⁶

2.2. Speicheldrüsenneoplasien

2.2.1. Ätiologie

Maligne Tumore sind auf indirekte oder direkte, nicht reparierte Schädigungen der DNA auf Zellebene zurückzuführen, welche durch verschiedene Risikofaktoren verursacht sein können.¹⁸ Bösartig, also maligne, ist ein Tumor, sobald er invasiv wächst und metastasiert. Dieses unkontrollierte Wachstum ist auf eine Anhäufung von genetischer Veränderung zurückzuführen, weshalb die Wachstumsregulation nicht mehr gelingt.¹⁹ Als mögliche Gründe für die Schädigungen der DNA bei Speicheldrüsenkarzinomen wird die Strahlenbelastung diskutiert ²⁰, da eine Häufung von Speicheldrüsentumoren bei Patienten, die Strahlung ausgesetzt waren, zu beobachten ist. Die Strahlenbelastung kann sowohl iatrogen durch Bestrahlung von Tumorerkrankungen als auch durch Strahlungsunfälle, wie z.B. in Hiroshima und Nagasaki, verursacht sein. Man unterscheidet bei Speicheldrüsentumoren zwischen epithelialen und nicht epithelialen Tumoren, wie Lymphomen.²¹ Mögliche Risikofaktoren für Speicheldrüsenkarzinome sind zudem sowohl ein hohes Alter und Bestrahlung als auch radioaktive Strahlung, eine berufliche Belastung durch Sägespäne, Chemikalien der Lederindustrie, Pestizide und Lösungsmittel. Weiterhin als umstritten gelten Nickellegierungen, Quarzstaub und eine Ernährung mit wenig Gemüse und vielen tierischen Fetten. Aber auch Haarfärbemittel und -spray werden als Risikofaktoren diskutiert.²²

2.2.2. Epidemiologie

5% der Kopf-Hals-Tumore haben einen Ursprung in einer der drei großen Kopfspeicheldrüsen.^{3,23} Sie stellen somit einen Anteil von etwa 0,2% aller malignen Tumoren dar.⁴ Weltweit liegt die rohe Inzidenzrate bei 0,69 Fällen pro 100.000 Menschen, in Europa liegt sie bei 1,3 pro 100.000 Menschen ³, wobei die Inzidenz in Europa zwischen 1995 und 2007 nicht anstieg.²⁴ Asiatische Studien berichteten ebenfalls über eine stabile Inzidenzrate über zehn Jahre (2003-2012) mit 0,79 Erkrankten von 100.000 Menschen.²⁵ In Amerika konnte man einen leichten Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzrate von 0,7 auf 1,2 von 100.000 Menschen zwischen 1973 bis 2015 feststellen.²⁶ Die Lokalisationsverteilung der Speicheldrüsentumore insgesamt ist mit ungefähr 80% in der Gl. parotis, 10% in der Gl. submandibularis, 9% in den kleinen Speicheldrüsen und 1% in der Gl. sublingualis angegeben.^{4,21,27} Dabei treten jedoch 20% der Speicheldrüsentumore in der Gl. parotis als maligne auf ^{14,28} und in der Gl. submandibularis und den kleinen Speicheldrüsen etwa 45%.²¹ Primäre Karzinome machen den größten Anteil der Speicheldrüsentumore aus.^{14,28} Sekundäre Karzinome, meistens Plattenepithelkarzinommetastasen der Haut, werden häufig

fehldiagnostiziert und als primäre Karzinome beschrieben.^{29,30} Dabei handelt es sich meistens um lokoregionale Metastasen eines Malignoms der umgebenden Haut, Lymphome, oder Fernmetastasen.³¹ Sekundäre Karzinome machen einen erheblichen Anteil der Speicheldrüsenkarzinome aus. Anhand der steigenden Inzidenz an kutanen Plattenepithelkarzinomen lässt sich die ebenfalls steigende Inzidenz der sekundären Parotistumoren erklären.³⁰ Die sekundären Plattenepithelkarzinome zeichnen sich durch eine besonders schnelle Progression und hohe Rezidivrate aus.³² Abbildung 4 zeigt eine Übersicht der Differenzierung der primären und sekundären Speicheldrüsenmalignomen nach Mayer und Nachtsheim.³⁰

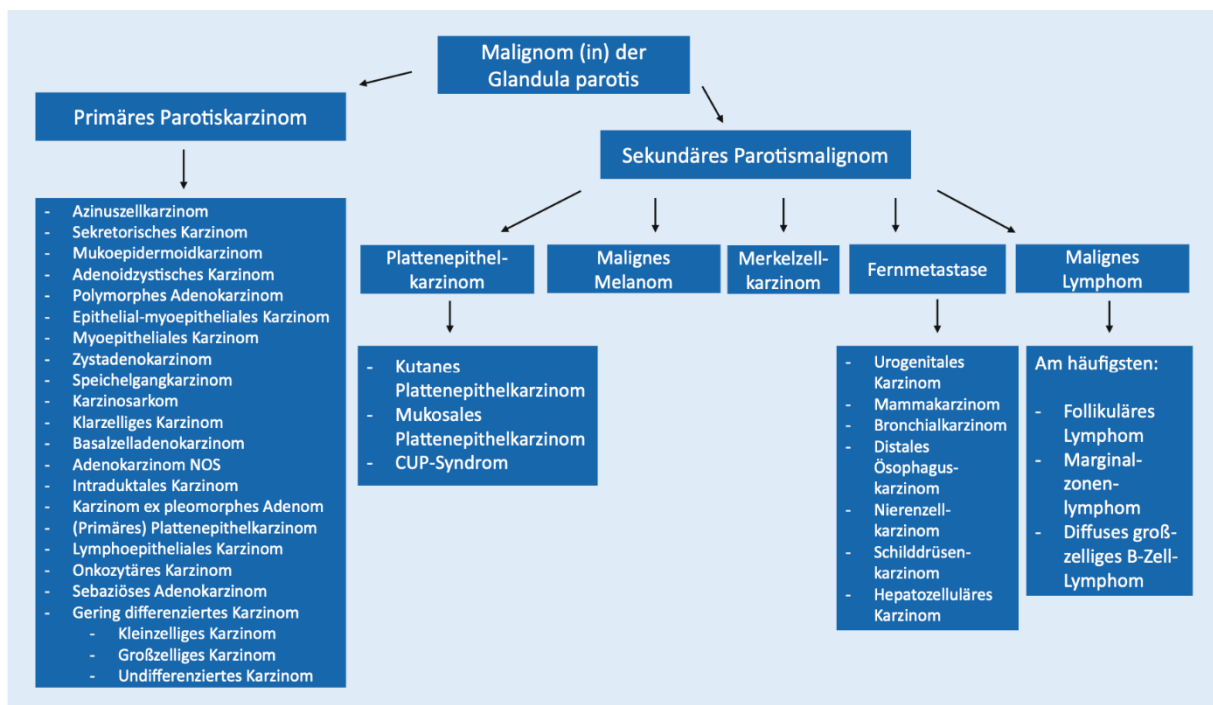


Abbildung 4: Schematische Darstellung der verschiedenen Entitäten primärer und sekundärer Malignome in der Gl. parotis (Mayer et al., S. 224).³⁰

In der Gl. sublingualis treten nur selten Speicheldrüsentumore auf. Diese sind zu 90% maligne, wobei sie nur schwer von den sublingual liegenden Tumoren der kleinen Speicheldrüsen zu unterscheiden sind.^{13,14,28} In der Gl. submandibularis und den kleinen Speicheldrüsen ist etwa die Hälfte der Tumore maligne.^{14,28}

2.2.3. Entitäten

Wegen der vielen, sehr verschiedenen Entitäten der Speicheldrüsenkarzinome ist die Klassifikation sehr anspruchsvoll.^{4,33} Die Klassifizierung der Entitäten erfolgt anhand der „WHO classification of tumours of salivary glands“ mit der jeweiligen Kennzeichnung der

„International Classification of Diseases for Oncology“ (ICD-O).³⁴ 2022 erfolgte eine Änderung der 5. Edition der WHO-Klassifikation der Tumore der Speicheldrüse. Das mikrosekretorische Adenokarzinom und das sklerosierende mikrozystische Adenokarzinom wurden als neue Entitäten hinzugefügt. Unter „Speicheldrüsenkarzinome NOS und neue Entitäten“ gelten schlecht differenzierte und onkozytäre Karzinome (ehemals Adenokarzinom NOS). Zudem wurde das kribiforme Adenokarzinom als Unterart der polymorphen Adenokarzinome identifiziert und reklassifiziert.³⁵ Patienten, die vor der neuen Klassifikation behandelt wurden, sind in der vorliegenden Arbeit unter der Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgeführt. Die vorliegende Arbeit thematisiert ausschließlich maligne Speicheldrüsentumore. Daher werden benigne Tumore der Kopfspeicheldrüsen nicht weiter erläutert. Tabelle 1 zeigt die WHO-Klassifikation der malignen epithelialen Speicheldrüsentumore 2022.³⁶

Im Folgenden wird auf die häufigsten Entitäten der Speicheldrüsenkarzinome eingegangen. Das adenoidzystische Karzinom wird in drei Subtypen unterteilt, den tubulären, den solid-basaloiden und den kribriformen Typ.²¹ Diese Entität macht einen Anteil von 15 bis 20% der Speicheldrüsenmalignome aus.⁴ Grundsätzlich besteht ein adenoidzystisches Karzinom aus zwei verschiedenen Zelltypen, den myoepithelialen Zellen und den Drüsengangzellen.²⁸ Weibliche Patienten sind häufiger betroffen.^{4,21} Das adenoidzystische Karzinom wächst oft entlang der Perineuralscheiden und Blutbahnen. Dadurch ist der Tumor durch den oft sehr frühen Ausfall der lokalen Nerven, insbesondere des N. facialis bei Befall der Gl. parotis, für den Patienten bemerkbar. Diese Entität weist eine besonders späte Rezidiventwicklung von bis zu 20 Jahren nach Erstdiagnose auf, weshalb eine langfristige Verlaufskontrolle empfohlen wird. Vor allem Tumore vom soliden Typ besitzen mit etwa 70% eine hohe Rezidivquote innerhalb von fünf Jahren.²⁸ Der Tumor selbst ist eher schlecht tastbar. Das 5-Jahresüberleben liegt etwa bei 70 bis 75% und nach 10 Jahren nur bei etwa 30%.²¹ Diese schlechte Prognose ist darauf zurückzuführen, dass diese Entität oft hämatogen in die Lunge metastasiert.³⁷ Das durchschnittliche Überleben nach Auftreten von Lungenmetastasen liegt beim adenoidzystischen Karzinom bei etwa 3,5 Jahren.⁴

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der malignen epithelialen Speicheldrüsentumore 2022³⁶

Maligne Tumore
Mukoepidermoidkarzinom
Adenoidzystisches Karzinom
Azinuszellkarzinom
Polymorphes Adenokarzinom
Hyalinisierendes klarzelliges Karzinom
Basalzelladenokarzinom
Intraduktales Karzinom
Speicheldrüsenkarzinom, NOS und sich entwickelnde Entitäten
Speichelgangkarzinom
Myoepitheliales Karzinom
Epithelial-myoepitheliales Karzinom
Karzinom ex pleomorphes Adenom
Sekretorisches Karzinom
Mikrosekretorisches Adenokarzinom
Sebaziöses Adenokarzinom
Karzinom sarkom
Sialoblastom
Muzinöses Adenokarzinom
Sklerosierendes mikrozystisches Adenokarzinom
Lymphoepitheliales Karzinom
Plattenepithelkarzinom

Zu den Speicheldrüsenkarzinomen NOS (ehemals Adenokarzinom NOS) werden Adenokarzinome mit heterogenen Differenzierungen, wie glandulär, sekretorisch oder duktal, gezählt.²⁸ Speicheldrüsenkarzinome NOS treten zu etwa 70% in der Gl. parotis auf.⁴ Dabei machen sie etwa 10% aller malignen Speicheldrüsentumore aus und metastasieren oft regional über die Lymphbahnen.³⁷ Das Speicheldrüsenkarzinom NOS wird in der Literatur oft als häufigste Entität primärer Speicheldrüsenkarzinomen, mit einem Anteil von etwa 18,5%, beschrieben.²⁷

Das Mukoepidermoidkarzinom ist ein Misch tumor und weist drei Zelltypen auf, die schleimproduzierende Zellen, die epidermoiden Zellen (Pflasterzellen) und die intermediären Zellen. Diese Entität macht etwa 22 bis 30% der malignen Speicheldrüsenneoplasien aus und wächst als niedrig maligner Typ häufig langsam.^{28,37} Am häufigsten, zu etwa 85%, tritt das Mukoepidermoidkarzinom in der Gl. parotis auf, gefolgt von der in der Gl. submandibularis mit 13%. Selten wird diese Entität in der Gl. sublingualis lokalisiert. Beim Auftreten in den kleinen Speicheldrüsen ist dieses Karzinom oft im Gaumen und in der Wangenschleimhaut zu finden.²⁸ Die Mukoepidermoidkarzinome werden in gering differenziert (high-grade) und gut differenziert (low-grade) eingeteilt und haben je nach Einteilung eine unterschiedliche Prognose.^{4,21} Bei einer nachgewiesenen CRTC1-MAML-Transfusion, die häufig bei gut differenzierten und mäßig differenzierten (intermediate-grade) auftreten, weisen Patienten eine durchaus bessere Prognose auf. Die Transfusion lässt sich vor allem bei kleinen Tumoren bei jungen Patienten auffinden.³⁸ Die schlecht differenzierten Tumore haben eine schlechte Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von etwa 25% ⁴ und sind hochmaligne. Die schlecht differenzierten Tumore metastasieren häufig in regionale Halslymphknoten, aber selten pulmonal oder skelettal.^{4,28} Die hoch differenzierten Tumore haben eine bessere Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von etwa 90% ⁴, besitzen oft jedoch keine Kapsel. Dabei sind etwa zu 50% mehr schleimproduzierende Zellen vorhanden als bei den schlecht differenzierten Tumoren.²⁸ Im Kindesalter tritt das Mukoepidermoidkarzinom als häufigstes Speicheldrüsenkarzinom auf.^{4,21}

Das Azinuszellkarzinom ist ebenfalls ein maligner epithelialer Tumor, dessen Zellen eine seröse-azinöse Ausbildung aufweisen. Dieser Typ ist mit etwa 81% bis 90% am häufigsten in der Gl. parotis vorzufinden ^{4,28} und weist in 25% Metastasen über die Lymphbahnen auf. Das Azinuszellkarzinom ist häufig niedrig maligne und tritt in fast jedem Alter auf, häufiger jedoch bei Frauen.²⁸ Es macht etwa 15% der malignen Kopfspeicheldrüsentumore aus.³⁷ Auch bei dieser Entität unterscheidet man den Differenzierungsgrad in gering differenziert und hochdifferenziert, wonach sich ebenfalls die Prognose richtet.²¹ Es entstehen oft Lokalrezidive (12 - 44%), jedoch ist eine lymphogene (8 - 19%) oder hämatogene (2%) Metastasierung eher selten.^{10,28} Im Falle einer Fernmetastasierung sind diese häufig in der Lunge oder im Skelett lokalisiert.⁴ Die 5-Jahresüberlebensrate ist mit 75 - 100% vergleichsweise gut.^{4,28}

Das Speichelgangkarzinom ist ein seltener, vom Plattenepithel des Ausführungsganges ausgehender Tumor und tritt meistens in der Gl. parotis auf.^{37,39,40} Er macht einen Anteil von etwa 4% der malignen Speicheldrüsenneoplasien aus und ist hochmaligne. Die Geschlechtsverteilung ist anders als bei den anderen Entitäten nicht ausgeglichen, da deutlich

häufiger Männer als Frauen betroffen sind.²⁷ Der Tumor imponiert oft fest und unscharf begrenzt.²⁸ Er wächst sehr aggressiv ^{39,41} und weist mit 43,3% eine besonders geringe 5-Jahresüberlebensrate auf.²⁷ Je nach Quelle werden bei 60 - 80% der Patienten Lymphknotenmetastasen beschrieben.²⁸ Das Speicheldrüsenkarzinom bildet von den primären Speicheldrüsenkarzinomen mit 6,8% die meisten Fernmetastasen aus.²⁷

Die Einteilung nach high oder low aggression Karzinomen der einzelnen Entitäten ist Tabelle 2 zu entnehmen.⁴²

Tabelle 2: Einteilung nach low risk und high aggression Karzinome, basierend auf der WHO-Klassifikation 2017 nach der ASCO Leitlinie (Geiger et al. Tabelle 1, S. 1914).⁴²

Low aggression	High aggression
• Azinuszellkarzinom • Sekretorisches Karzinom • Mukoepidermoidkarzinom (low und intermediate-grade) • Polymorphes Adenokarzinom • Epithelial-myoepitheliales Karzinom • Klarzelliges Karzinom • Basalzelladenokarzinom • Talgdrüsenkarzinom • Intraduktales Karzinom (low- und high-grade) • Speicheldrüsenkarzinome NOS (low-grade) • Myoepitheliales Karzinom • Karzinom ex pleomorphes Adenomen (Risiko nach Typ des Karzinoms und Ausbreitung)	• Adenoidzystisches Karzinom (tubulär/ kribriformer Typ) • Mukoepidermoidkarzinom (high-grade) • Polymorphes Adenokarzinom (high-grade) • Lymphoepitheliales Karzinom • Speicheldrüsenkarzinom • Speicheldrüsenkarzinome NOS (high-grade) • Karzinosarkom

2.3. Symptome

Speicheldrüsenkarzinome tasten sich oft als harte, knotige, wenig verschiebbliche Verhärtungen. Ein weiteres Malignitätskriterium ist eine Ulzeration durch das Durchbrechen durch die Haut oder durch den Gehörgang und insbesondere die periphere Facialisparese auf der Seite des Tumors.¹⁰ Eine zervikale Lymphadenopathie kann ein Hinweis auf eine Lymphknotenmetastasierung sein.⁷ Bei Tumoren der Gl. parotis kann eine Funktionseinschränkung des N. facialis durch Infiltration des Nervens, eine periphere Facialisparese, durch den Tumor auftreten. Aber auch bei Tumoren der Gl. sublingualis und Gl. submandibularis kann es zu Sensibilitätsstörungen des N. lingualis kommen.²¹ Auch Trismus und eine Hypästhesie können vorkommen, wobei die Patienten über eine herabgesetzte Empfindlichkeit der Haut auf Berührung und Druck berichten.¹⁴ Eine Einstufung der Parese beschrieben House und Brackmann (1985) durch Einführung der HBS.⁴³ Der N.

facialis verläuft intraglandulär und teilt sich in die folgenden Rami auf: Rami temporales, Rami zygomatici, Rami buccales, Rami marginalis mandibulae und Rami colli. Er innerviert die ipsilaterale mimische Gesichtsmuskulatur.² Eine periphere Nervenschädigung beschreibt eine Beeinträchtigung der Funktion des zweiten Neurons, also eine infranukleäre Läsion. Dabei kommt es zu einem Ausfall der mimischen Muskulatur auf der Läsionsseite.¹⁶ Tabelle 3 ist die genaue Beschreibung der jeweiligen Grade nach House und Brackmann zu entnehmen.⁴³

Tabelle 3: Einteilung der Facialisparesen nach House und Brackmann (House, Brackmann, 1985, S. 146)⁴³

Grad	Beschreibung	Charakteristik
I	Normal	Normale N. facialis Funktion im gesamten Gesicht
II	Milde Dysfunktion	Normale geringe Schwäche, geringe Synkinesien In Ruhe: normale Symmetrie Bei Bewegung: Stirn: mäßige bis gute Funktion Auge: vollständiger Schluss mit minimalem Aufwand Mund: leicht asymmetrisch
III	Moderate Dysfunktion	offensichtliche, aber nicht entstellende Asymmetrien; spürbare, aber nicht schwere Synkinesen, Kontraktionen und/oder hemifaziale Spasmen In Ruhe: normale Symmetrie und Tonus Bei Bewegung: Stirn: leichte bis moderate Bewegung Augen: vollständiger Schluss bei Anstrengung Mund: leicht schwach bei maximaler Anstrengung
IV	Moderat schwere Dysfunktion	offensichtliche Schwäche und/oder entstellende Asymmetrien In Ruhe: normale Symmetrie und Tonus Bei Bewegung: Stirn: keine Bewegung Augen: unvollständiger Schluss Mund: asymmetrisch bei maximaler Anstrengung
V	Schwere Dysfunktion	nur kaum wahrnehmbare Bewegung In Ruhe: Asymmetrien Bei Bewegung: Stirn: keine Augen: unvollständiger Schluss Mund: leichte Bewegung
VI	Totale Paralyse	Keinerlei Bewegungen

2.4. Diagnostik und Staging

2.4.1. Diagnostik

Zur Diagnostik von Speicheldrüsentumoren werden klinische, bildgebende und pathologische Verfahren kombiniert.¹⁰ Zum einen erfolgt eine klinische Untersuchung mit Inspektion und Palpation des Tumors, durch die im Hinblick auf die erwähnten Malignitätskriterien bereits diagnostische Informationen gewonnen werden können. Bei der klinischen Betrachtung der

Speicheldrüse wird vor allem auf Schwellungen und deren Härte und Verschieblichkeit, Rötungen oder symmetrisches Auftreten der Schwellung geachtet. Um Schwellungen in der Gl. submandibularis und Gl. sublingualis tasten zu können, wird die bimanuelle Untersuchung genutzt, wobei ein Finger am Unterkieferrand und einer von oral tastet. Bei der Untersuchung wird zudem die Funktion der Hirnnerven, insbesondere die des N. facialis, kontrolliert.² Darüber hinaus kommt bildgebenden Verfahren eine große Bedeutung zu. Im klinischen Alltag spielt auf Grund der schnellen Verfügbarkeit die Sonographie eine herausragende Rolle. Sie ist non-invasiv, kostengünstig und zur Darstellung von Speicheldrüsentumoren gut geeignet.^{7,10} Vor allem in der Abklärung von Differentialdiagnosen wird die Ultraschalluntersuchung präoperativ angewendet. Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung ermöglicht eine frühzeitige Charakterisierung des Tumors. Zudem gibt die Ultraschalluntersuchung erste Hinweise auf die Lage, Ausdehnung und Dignität des Tumors.⁴⁴ Bei der Sonographie sind Speicheldrüsenkarzinome häufig inhomogen und unscharf begrenzt.⁴ Die Ultraschalluntersuchung ist jedoch nur bedingt geeignet für die Darstellung von Raumforderungen im tiefen, medialen Lappen der Gl. parotis.⁴⁵

Die Aufnahmen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) sind für die Beurteilung von Speicheldrüsen von großer Bedeutung. Dabei dient die MRT-Aufnahme der Beurteilung der Lagebeziehung des Tumors und der Ausdehnung.⁴⁶ Durch ein MRT können Gewebeeigenschaften gut charakterisiert werden, wobei dieses auch Hinweise auf eine perineurale Ausbreitung zur Schädelbasis liefern kann, wie zum Beispiel über den N. facialis.^{10,14,45}

Die FNA kann bei einem malignitätsverdächtigen Tumor durchgeführt werden, um die Diagnose bereits präoperativ zytologisch zu sichern. Bei der FNA wird eine feine Nadel sonographiegesteuert in den Tumor eingeführt und durch einen intermittierenden negativen Sog Probenmaterial gesammelt und anschließend zytologisch untersucht.⁷ Die Speicheldrüsenzytologien wurden nach der Milan-Klassifikation eingeteilt (Tabelle 4).⁴⁷

Tabelle 4: System für die Befundung von Speicheldrüsenzytologien nach Milan: das Malignitätsrisiko und die empfohlene Behandlung (Baloch et al., 2018, S. 4).⁴⁷

Diagnostisches Kriterium	Malignitätsrisiko (%)	Behandlung
1. Nicht diagnostisch	25	Klinische und radiologische Korrelation/FNA wiederholen
2. Nicht neoplastisch	10	Klinisches Follow-up und radiologische Korrelation
3. Atypie unklarer Signifikanz	20	FNA wiederholen oder Operation
4.		
a) Benigne Neoplasie	a) <5	a) Operation oder klinisches Follow-up
b) Neoplasie, unklares Malignitätspotential	b) 35	b) Operation
5. Suspekt für Malignität	60	Operation
6. Malignität	90	Operation

Die „[18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emissiontomography-computed tomography“ (F18-FDG-PET-CT) Untersuchung dient zur Früherkennung von Fernmetastasen und synchronen Krebserkrankungen.⁴⁸ Laut der Leitlinie der „European Society for Medical Oncology“ (ESMO) 2022 zur Behandlung von Speicheldrüsenkarzinomen wird bei einer nicht malignitätsverdächtigen Raumforderung zunächst ein Ultraschall durchgeführt. Wenn dieser einen Knoten aufweist, wird der Hals per Ultraschalluntersuchung auf Metastasen und auf auffällige Lymphknoten untersucht. Bei nicht vorhandenen Anzeichen auf Metastasen wird eine Zytologie mittels „fine-needle aspiration“ (FNA) vorgenommen. Kommt es nicht zu einem eindeutigen Ergebnis, wird bei einer Tumorgöße von über 15 mm eine erneute FNA-Zytologie und bei einer Tumorgöße unter 15 mm ein MRT durchgeführt. Sollte die Raumforderung malignitätsverdächtig sein, werden ein MRT der Drüse und des Halses sowie ein Ultraschall und eine FNA-Zytologie durchgeführt. Für den Fall, dass im Ultraschall des Halses verdächtige Lymphknoten auffallen, werden diese ebenfalls per MRT und FNA-Zytologie überprüft. Je nach klinischem TNM-Stadium wird eine Computertomographie (CT) der Brust und bei verdächtigen Lymphknoten ein F18-FDG-PET-CT durchgeführt.¹

2.4.2. TNM-Klassifikation

Die Tumorklassifikation ist bei der individuellen Therapieplanung entscheidend. Die cTNM-Klassifikation bezieht sich hierbei auf die prätherapeutische (klinische) Einteilung, wohingegen die pTNM-Klassifikation die histopathologischen Ergebnisse mit einbezieht.^{14,19} In dieser Studie wurde, wenn vorhanden, das pTNM-Stadium als Einteilung gewählt.

Die TNM-Klassifikation wird weltweit angewendet. Die T-Klassifikation beschreibt laut des „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) die Größe des Primärtumors, „N“ die Lymphknotenbeteiligung und „M“ das Vorhandensein von Fernmetastasen. Die pathologische

Klassifizierung sollte dabei die klinische Einteilung nicht vollständig ersetzen sondern ergänzen.¹⁴ Die genaue Definition der verschiedenen T-, N- und M-Stadien im Hinblick auf Speicheldrüsenkarzinome sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Karzinome, die aus den kleinen Speicheldrüsen hervorgehen, werden bezogen auf ihre Lokalisation nach Lippen-, Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinomen eingeteilt.^{14,28} Neu dabei ist die extranodale Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen (mit ece+ bezeichnet). Laut dem AJCC „Cancer Staging Manual“ ist eine extranodale Extension der Lymphknoten (ece+) beschrieben als „Invasion der Haut, Infiltration der Haut, Infiltration der Muskulatur, Fixierung an benachbarte Strukturen bei der klinischen Untersuchung oder klinische Invasion von Nerven, des Plexus brachialis, des Truncus sympathicus oder des N. phrenicus mit Funktionsstörung“.¹⁴

Tabelle 5: TNM pathologische Klassifikation für Speicheldrüsenkarzinome (Wittekind, 2020, S.64-68).⁴⁹

T	X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	0	Kein Anhalt für Primärtumor
	1	Tumor 2 cm oder weniger in der größten Ausdehnung, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
	2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
	3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und/oder mit extra parenchymatöser Ausbreitung
	4	T4a: Tumor infiltriert Haut, Unterkiefer, äußeren Gehörgang, N. facialis T4b: Tumor infiltriert Schädelbasis, Processus pterygoideus oder umschließt A. carotis
N	x	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
	1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
	2	pN2a: Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung pN2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung pN2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
	3	pN3a: Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung pN3b: Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, mit extranodaler Ausbreitung
M	0	Keine Fernmetastasen
	1	Fernmetastase(n)

2.4.3. Grading

Das Grading beschreibt den Differenzierungsgrad eines Tumors.⁵⁰ Man unterscheidet zwischen gut, mäßig, schlecht und undifferenzierten Tumoren. Die Einteilung der WHO beinhaltet folgende Kategorien, welche sich nach der Anzahl der Kernatypien, der Zellpolymorphologie und der Mitosezahl richten: G1: gut differenziert, G2: mäßig differenziert, G3: schlecht differenziert und G4: undifferenziert.¹⁹ Es gibt kein einheitliches Grading-System für Tumore der Kopfspeicheldrüsen.^{14,51} Grundsätzlich haben low-grade Tumore in der Regel bessere und high-grade eine schlechtere Prognose²¹, unter anderem, weil low-grade Tumore wesentlich seltener in regionale Lymphknoten metastasieren als high-grade Tumore.¹⁴ Für Entitäten wie das Mukoepidermoidkarzinom und das adenoidzystische Karzinom ist das Grading für die Therapieplanung und die Prognose jedoch entscheidend.⁵² Das Mukoepidermoidkarzinom und Speicheldrüsenkarzinom NOS treten auch als intermediate-grade auf.⁶ Das Karzinom ex pleomorphes Adenom wird in der Literatur nach aktuellem Wissenstand nicht mehr als ausschließlich high-grade Tumor klassifiziert.⁵¹ Das Grading wurde in der vorliegenden Arbeit auf das Mukoepidermoidkarzinom und adenoidzystische Karzinom angewendet. Das Speichelgangkarzinom tritt als high-grade Karzinom auf, ähnlich wie die lymphoepithelialen Karzinome. Das adenoidzystische, Azinuszellkarzinom, sekretorische Karzinom und epitheliales-myoeitheliales Karzinom können ebenso als high-grade Transformationen auftreten.⁵¹

2.4.4. Resektionsstatus

Das R-Stadium beschreibt, ob nach der chirurgischen Entfernung noch Resttumorgewebe vorhanden ist. Dabei werden vier R-Stadien unterschieden. Ein R0-Status beschreibt eine vollständige Tumorsektion ohne verbleibendes Resttumorgewebe. Wenn mikroskopisch, also histologisch gesichert, noch Resttumorgewebe besteht, spricht man von einem R1-Stadium. Wenn makroskopisch noch Resttumorgewebe vorhanden ist, handelt es sich um ein R2-Stadium. Wenn das R-Stadium nicht eindeutig festgestellt werden kann, wird dieses als Rx-Stadium bezeichnet. Dies ist der Fall, wenn der Tumor beispielsweise durch mehrfache chirurgische Intervention nicht eindeutig lokalisierbar dargestellt werden kann und eine Orientierung nicht mehr möglich ist.⁵³ Der Resektionsstatus dient als wichtiger prognostischer Faktor.⁵⁰

2.4.5. Metastasierung

Die Metastasierung eines malignen Tumors ist über verschiedene Wege möglich. Er kann sich lokal kontinuierlich durch invasives Wachstum ausbreiten oder diskontinuierlich über

Satellitenzellen, die durch Lymph-, Nerv- und Blutgefäße im Körper verteilt werden.^{2,19,21} Der Mensch besitzt 200 - 300 Lymphknoten im Hals, welche sich vor allem entlang von Gefäßen und Nerven befinden.¹⁶ Tumore der Gl. parotis bilden oft Metastasen in den nah am Tumor gelegenen submandibulären und intraparotidealen Lymphknoten, sie können jedoch auch in tiefer gelegenen zervikalen Lymphknoten metastasieren.² Die Metastasierung läuft meist geordnet, zunächst in intraglanduläre, dann in benachbarte Lymphknoten, anschließend in die mid-jugulären Lymphknoten und in den Apex der posterioren dreieckigen Knoten sowie teilweise in die retropharyngealen Knoten. Eine bilaterale Metastasierung in die zervikalen Lymphknoten kommt eher selten vor.¹⁴ Die regionalen Lymphknoten und Sammellymphknoten dienen hierbei als „Filterstation“ und drainieren anschließend in den Truncus jugularis dexter beziehungsweise sinister. Wenn der Tumor auf der rechten Seite liegt, dann fließt die Lymphe in den Ductus lymphaticus dexter und zuletzt in den rechten Venenwinkel. Liegt der Tumor links, wird die Lymphe in den Ductus thoracicus geleitet und anschließend in den linken Venenwinkel.² Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist ein negativer Faktor für die Überlebensprognose.¹⁴ Eine Entfernung dieser Lymphknoten ist vor allem bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs auf Grund von möglichen Metastasen im Zuge einer ND indiziert.² Die Fernmetastasen der Speicheldrüsenkarzinome treten hierbei meistens in der Lunge auf.¹⁴ Fernmetastasen werden durch lymphovenöse Verbindungen transportiert oder gelangen durch den Ductus thoracicus in die Blutbahn, wodurch sie sich im Körper verteilen können.¹⁹ Bei einer Perineuralscheideninvasion (Pn1) heften sich die Tumorzellen an den Nerv und wachsen an diesem entlang. Die Veneninvasion wird eingeteilt in eine mikroskopische (V1) und eine makroskopisch nachweisbare (V2) Invasion. Die Lymphgefäßinvasion ist beschrieben als L1. Tumorzellen gelangen sowohl bei der Lymphgefäßinvasion als auch bei der Blutgefäßinvasion über Kohäsionsverlust, aktive Zellbewegung (Zellmotilität) oder durch Stoffe, wie Proteasen oder Plasminogenaktivatoren, in die Gefäße. Ein positiver Befund (L1, V1) bedeutet nicht direkt, dass Metastasen vorliegen, da einzelne verstreute Tumorzellen oft nicht überleben. Erst wenn es zu einer Tumorzellproliferation kommt, kann es zu einer Neovaskularisierung kommen und sich somit eine Metastase entwickeln.¹⁹

2.5. Therapie

2.5.1. Operative Entfernung

Therapeutisch steht bei allen Karzinomen der Speicheldrüsen die operative Tumorresektion im Vordergrund. Ziel sollte hier immer die vollständige chirurgische Entfernung im Sinne einer R0-Resektion sein.¹⁹ Die Operationsmethode ist abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors. Bei der Chirurgie der Gl. parotis werden die laterale, totale, partielle

und radikale Parotidektomie von der extrakapsulären Dissektion unterschieden. Die Schnittführung nach Blair verläuft hierbei präaurikulär um das Ohr läppchen herum nach submandibulär. Anschließend wird der Hauptstamm des N. facialis dargestellt, woraufhin er entlang seiner Nervenäste nach peripher verfolgt wird.⁵⁴ Die Spitze des knorpeligen Gehörgangs dient dabei als Orientierungspunkt.² Während der Operation wird durch Neuromonitoring die Funktion des N. facialis überprüft. Bei der lateralen Parotidektomie werden nur die lateral vom Plexus facialis liegenden Drüsensegmente entfernt. Bei der totalen Parotidektomie wird das gesamte Drüsengewebe entfernt, die Nervenäste werden jedoch komplett frei präpariert und dargestellt, damit der N. facialis erhalten bleibt. Bei der radikalen Parotidektomie wird die gesamte Drüse mitsamt der vom Tumor infiltrierten Anteile des N. facialis entfernt, welcher gegebenenfalls chirurgisch anastomosiert werden kann.^{28,54} Die radikale Parotidektomie mit Entfernung des N. facialis ist bei besonders malignen Entitäten mit perineuralem Tumorwachstum indiziert.⁵⁵ Bei der extrakapsulären Dissektion wird eine Tumorextirpation außerhalb der Kapsel im tumorfreien Drüsengewebe durchgeführt.⁴ Laut der Leitlinie über die Diagnose, Behandlung und Nachsorge von Speicheldrüsenkarzinomen von dem europäischen Referenznetzwerks (ESMO 2022) ist bei low-grade Tumoren mit einem Stadium von T1 - T2 und N0 eine partielle Parotidektomie ausreichend. Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren und high-grade Tumoren sollte eine totale Parotidektomie angestrebt werden. Das therapeutische Vorgehen bei Karzinomen der Gl. parotis anhand der ESMO-Leitlinie ist in Abbildung 5 dargestellt.¹

Operativ kann die Funktion des Nervs nach Resektion wiederhergestellt werden, indem man z.B. ein Autonervtransplantat bildet, z. B. durch eine Interposition mit dem N. auricularis magnus.^{10,55,56} Auch eine Anastomose mit dem N. hypoglossus, z. B. als Hypoglossus-Jump-Anastomose, ist möglich.^{56,57} Prinzipiell ist jedoch bei der operativen Entfernung der Ohrspeicheldrüse der Erhalt des N. facialis ein primäres Ziel.¹

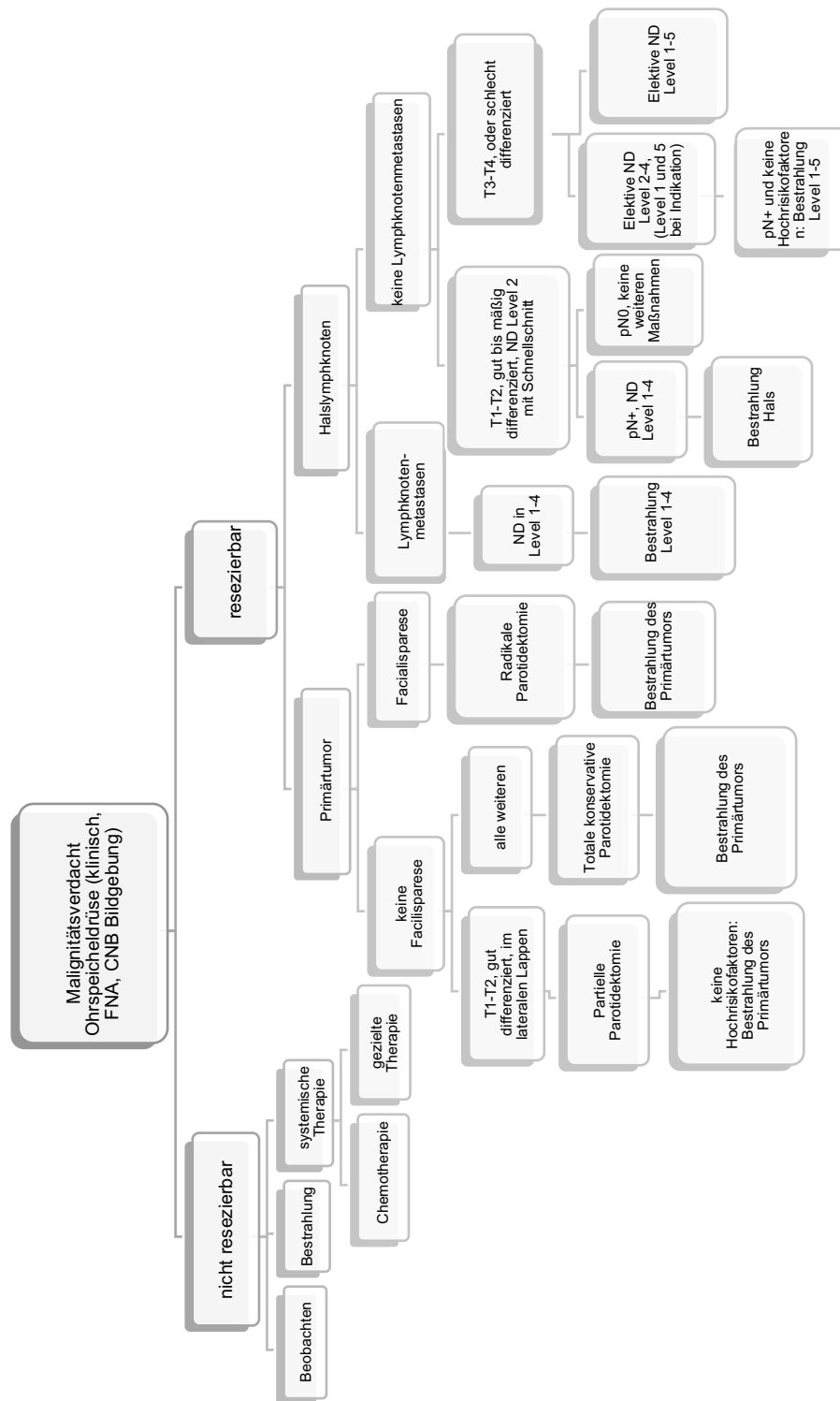


Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus Parotiskarzinomen nach der ESMO-Leitlinie 2022, Abbildung nach Figur 2, S. 5¹

Bei Tumoren in der Gl. sublingualis oder Gl. submandibularis wird der Tumor durch eine Totalexstirpation der Drüse entfernt.²¹ Bei der Submandibulektomie wird drei bis vier Zentimeter unterhalb des Unterkieferrandes ein Schnitt gesetzt. Die Halsfaszie wird durchtrennt und die Drüse dargestellt. Die A. und V. facialis müssen hierbei häufig durchtrennt und hochgeschlagen werden, um den R. marginalis mandibulae des N. facialis zu schonen. Anschließend kann die Drüse entfernt werden. Auch die enge Lagebeziehung des N. lingualis zum Ausführungsgang ist hierbei stets zu beachten.²⁸ Bei Karzinomen der Gl. submandibularis sollten, zusätzlich zur Entfernung der Drüse, mindestens die submandibularen Lymphknoten mit entfernt werden.¹ Die Entfernung der Gl. sublingualis geschieht von intraoral, wobei die Schnittführung auf oder neben der Plica sublingualis gewählt wird. Auch hier ist es von großer Bedeutung, den Ductus submandibularis und den N. lingualis zu schonen.²⁸ Bei Karzinomen der kleinen Speicheldrüsen wird der Tumor mit einem Sicherheitsabstand²¹ von über 5 mm reseziert.¹ Wenn der Tumor resektabel ist, wird der Tumor per offener Schnittführung transoral endoskopisch entfernt.¹

2.5.2. Neck Dissection

Die Halslymphknoten werden nach der „American Academy of Otolaryngology Head Neck Surgery“ nach Robbins in sechs Knotenlevel eingeteilt (Tabelle 6 und Abbildung 6).^{58,59}

Tabelle 6: Halslymphknotenlevel (Robbins et al., 2002, Robbins et al., 2008).^{58,59}

Level	Gruppe
I A	Submentale Gruppe
I B	Submandibuläre Gruppe
II A+B	obere laterale juguläre Gruppe, geteilt durch den N. accessorius (A=anterior, B=posterior)
III	mittlere laterale juguläre Gruppe
IV	untere laterale juguläre Gruppe
V A+B	hintere Halslymphknotengruppe, geteilt durch eine horizontale Linie auf der Höhe des Cartilago cricoidea (A=superior, B=inferior)
VI	vordere Halslymphknotengruppe

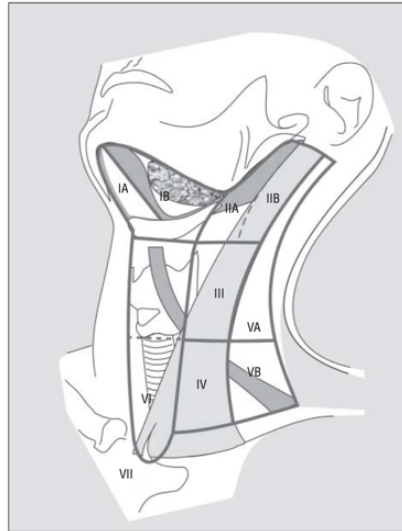


Abbildung 6: Anatomisches Schema des Halses mit Darstellung der Grenzen der sechs Halsebenen und drei Halsunterebenen (Robbins et al., 2008, S.2).⁵⁹

Die Halsfaszienbänder können bei der Einteilung als Orientierung für die Level dienen.¹⁶ Eine selektive ND wird beschrieben als eine Entfernung der Lymphknotenlevel weniger als I - V, in der Regel Level I – III. Die modifiziert radikale ND beschreibt eine Entfernung der Lymphknoten aus den Leveln I - V mit dem Erhalt von einer oder mehreren Strukturen nicht lymphatischen Ursprungs. Bei der radikalen ND werden zu den Leveln I - V der N. accessorius, die V. jugularis und/oder der M. sternocleidomastoideus entfernt. Eine erweiterte radikale ND beinhaltet die Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder die Entfernung nicht lymphatischer Strukturen, wie der A. carotis externa, dem N. hypoglossus oder angrenzenden Muskeln.⁶⁰ Wenn keine auffälligen Lymphknoten vorliegen, der Tumor gut differenziert ist und im Stadium T1 oder T2 vorliegt, ist eine ND nicht zwingend indiziert.¹ Bei der Ausdehnung T2 - T4 oder einem schlecht differenzierten Tumor mit T1 - T4 ist auch bei klinisch unauffälligen Lymphknoten eine selektive ND indiziert.^{1,61}

Bei niedriggradigen Karzinomen der Gl. submandibularis ist eine Ausräumung der submandibularen Lymphknoten ausreichend. Sobald der Patient klinisch oder radiologisch auffällige Lymphknoten aufweist, sollte eine ND mit den Leveln I - IV durchgeführt werden.¹

2.5.3. Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie beschreibt unterstützende Maßnahmen anschließend an eine operative Behandlung des Karzinoms im Sinne einer Strahlentherapie oder systemischen Therapie.¹ Eine adjuvante Therapie wird daher bei Patienten durchgeführt, die ein hohes Risiko haben, Metastasen oder Rezidive zu bilden. Nach der R0-Resektion sollen verbliebene Mikrometastasen mit einem kurativen Ziel postoperativ zerstört werden.² Eine Orientierung zur

Wahl einer adjuvanten Therapie ist in Abbildung 5 dargestellt. Patienten erhalten eine adjuvante Therapie, wenn sie z.B. eine Fazialisparese, positive Lymphknotenmetastasen aufweisen, oder ein Stadium von T1 - T2 vorliegt, das Karzinom gut bis mäßig differenziert ist, jedoch Lymphknotenmetastasen bei der ND nachgewiesen wurden. Ebenso wenn der Tumor im Stadium T3 - T4 vorliegt, oder schlecht differenziert ist und Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden.¹ Im Folgenden wird die Strahlentherapie getrennt von der systemischen Therapie erörtert.

2.5.3.1. Strahlentherapie

Die Strahlenbehandlung von Speicheldrüsenkarzinomen ist kein Standardverfahren und die Wirksamkeit noch nicht ausreichend durch Studien dokumentiert.¹⁹ Wenn klinisch positive Lymphknoten vorliegen, wird eine ND der Level I - IV mit anschließender Bestrahlung empfohlen. Die meisten Entitäten, wie beispielsweise das Azinuszellkarzinom, sind eher strahlenunsensibel.²¹ Dennoch ist Wahl einer Strahlentherapie abhängig vom Staging und Grading des Tumors. Laut der ESMO-Leitlinie 2022 zur Behandlung von Speicheldrüsenkarzinomen sollte eine postoperative lokale Strahlenbehandlung bei den Tumorstadien T3 - T4 und intermediate/high-grade Karzinomen durchgeführt werden. Ebenso, falls der Sicherheitsabstand 1 - 5mm beträgt oder ein pN>1 Status vorliegt, sollte eine lokale Bestrahlung erfolgen. Wenn der Tumor unvollständig entfernt wurde (R1, R2), eine extranodale Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen stattgefunden hat oder eine perineurale Invasion nachgewiesen wurde (Pn1), ist eine intensivierte Bestrahlung empfohlen. Auch bei nicht-resektablen Tumoren, wenn keine Fernmetastase nachgewiesen wurde, liegt eine Indikation für eine primäre Strahlenbehandlung vor.¹ Beim Auftreten von Plattenepithelkarzinomen sollte, im Sinne eines sekundären Speicheldrüsentumors, nach einem dermatologischen Ganzkörperscreening, der Tumor chirurgisch und per adjuvanter Radiotherapie behandelt werden.³⁰ Undifferenziertes Gewebe und Gewebe, das besonders hohe Zellteilungsraten aufweist, sind besonders strahlensensibel.^{28,62} Stark durchblutete Tumorgewebe sind auf Grund ihrer hohen Sauerstoffsättigung durch die Strahlenbehandlung ansprechbar.²⁸ Bei der konventionellen adjuvanten Strahlenbehandlung wird der Patient einmal mit 1,8 bis 2,0 Gray (Gy)/Tag mit fünf Fraktionen pro Woche bestrahlt. Bei der Hyperfraktionierung verringert man die Dosis, was die Nebenwirkungen verringert. Bei der Akzeleration wird der Patient mit einer höheren wöchentlichen Dosis bestrahlt, was die Therapieleistung verbessert, jedoch die Nebenwirkungen gleichzeitig erhöht. Bei der Hypofraktionierung wird eine geringere Dosis pro Fraktion verwendet, was vor allem die Spätnebenwirkungen einer Strahlentherapie erhöht.⁶³

Die Strahlentherapie bringt viele Nebenwirkungen mit sich.^{16,28} Die Schäden werden hierbei in akute und chronische Schäden unterteilt. Zu den akuten Strahlenschäden zählen u.a. Mukositis, Ulzerationen, Pilzbefall und Schluckstörungen. Die chronischen Strahlenschäden beinhalten z.B. Narben, Geschmacksverlust, Mundtrockenheit, Osteoradionekrosen des Kieferknochens und eine schlechte Wundheilung.²⁸

2.5.3.2. Systemische Therapie

Eine zusätzliche Chemotherapie zur Strahlentherapie ist kein Standardverfahren bei der Behandlung von Speicheldrüsenkarzinomen. Es gibt nur unzureichende Belege über die Effizienz^{1,42} und zeigt bei Entitäten, wie beispielsweise dem adenoidzystischen Karzinom kaum Wirkung.¹ Bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich werden Chemotherapeutika primär systemisch verabreicht. Medikamente, die die Zellteilung beeinflussen, sind in der Regel 5-Fluoruracil, Vincristin, Cisplatin oder Carboplatin und werden allein oder in Kombination verabreicht.²⁸ Eine weitere mögliche Chemotherapie bei Speicheldrüsenkarzinomen ist die CAP-Chemotherapie mit 750 mg/m² Cyclophosphamid, 40 mg/m² Doxorubicin und 60 mg/m² Cisplatin für drei Wochen mit einer intravenösen Injektion am jeweils ersten Tag für maximal sechs Zyklen.⁶⁴ Ein einheitliches Konzept zur Anwendung von Chemotherapeutika bei Speicheldrüsenkarzinomen existiert bislang nicht.⁶¹ Die zytotoxischen Substanzen der Chemotherapie wirken auf den Zellzyklus oder die Proteinbiosynthese der Tumorzellen. Da die Zellen in Karzinomen eine hohe Stoffwechselrate haben, können die Chemotherapeutika selektiv wirken. Es kommt dennoch zu starken Nebenwirkungen und auch eine Resistenzbildung ist möglich. Durch die verwendeten Medikamente kann das Knochenmark geschädigt werden, weshalb das Immunsystem der Patienten unter einer Chemotherapie stark geschwächt ist.⁶² Auch die Schleimhäute werden oft durch ihre hohe Zellteilungsrate von Chemotherapeutika beeinflusst, weshalb viele Patienten unter Übelkeit leiden.²⁸

2.5.4. Therapie in rezidivierter und metastasierter Situation

Laut der ESMO-Leitlinie (2022) wird beim Vorhandensein von Fernmetastasen eine palliative Bestrahlung, eine systemische Therapie per Chemotherapie oder eine zielgerichtete Therapie durchgeführt. Wenn der Tumor nicht resektabel ist und der Patient keine Fernmetastasen aufweist, sollte der Tumor bestrahlt werden.¹ Bei Oligometastasen, welche oft beispielsweise in der Lunge bei adenoidzystischen Karzinomen zu finden sind, findet auch die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) Anwendung, bei der man gezielt singuläre Metastasen bestrahlt.⁶⁵ Eine definitive Radiochemotherapie ist nur in Fällen, bei denen der Tumor inoperabel ist, und/oder in palliativen Fällen indiziert.^{1,10,61} Als Radiochemotherapie können hierbei Cisplatin,

Adriamycin und Cyclophosphamid oder Paclitaxel und Docetaxel verwendet werden.⁴ Aber auch die CAP-Chemotherapie findet hier Anwendung.⁶⁴

Vor allem die zielgerichtete Therapie bietet viele neue Behandlungskonzepte. Bei einer entitätsspezifischen Therapie werden gezielte Inhibitoren verwendet. Bei einem sekretorischen Karzinom eignet sich ein NTRK-Inhibitor und bei einem adenoidzystischen Karzinom eine Axitinib-Therapie. Die entitätsunspezifische Therapie beinhaltet zum Beispiel eine antiandrogene Therapie bei androgenrezeptor-positiven Karzinomen, die HER2-Inhibition, oder die PI3K-Inhibition.⁴⁰

Das Ziel einer palliativen Therapie ist die Verbesserung der Lebensqualität beispielsweise durch Schmerzlinderung oder eine reine Verlängerung der Lebenszeit. Bei palliativ behandelten Patienten sollte im Hinblick auf eine mögliche Verschlechterung der Lebensqualität stets abgewogen werden, welche Maßnahmen sinnvoll durchzuführen sind.⁶² Letztendlich liegt die Entscheidung beim Patienten, das primäre Ziel der Therapie festzulegen. Dabei unterscheidet er zwischen der reinen Lebensverlängerung oder der Verbesserung der Lebensqualität.⁶⁶

2.6. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Speicheldrüsentumore zählen zu den seltenen Kopf-Hals-Tumoren.³ Auf Grund ihrer Vielfalt kann sowohl ihre korrekte Diagnostik als auch die Therapie eine große Herausforderung sein.^{33,61} Es gibt über 20 verschiedene Entitäten, die von der WHO festgelegt wurden, wobei in den neuen Auflagen der WHO-Klassifikation jedes Jahr neue Entitäten beschrieben werden. Das klinische Verhalten und die Prognose der einzelnen Entitäten variieren dabei stark.^{34,35} Ziel der Arbeit ist es, das Vorkommen von malignen Speicheldrüsenneoplasien anhand des Kölner Patientenkollektivs (Zeitraum der Datenerhebung vom 01.09.1986 bis 31.12.2021) anhand 317 Patienten zu analysieren. Durch die Ergebnisse soll die Inzidenz, das Tumorstadium sowie das Auftreten von Rezidiven und die Therapie mit den Überlebensraten der Patienten in Kontext gesetzt werden.

3. Material und Methoden

3.1. Studienformat

Die Patienten aus dieser Studie stammen aus dem Patientenkollektiv des Universitätsklinikums zu Köln, die in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde behandelt wurden. Der Datensatz besteht aus 317 Patienten, die zwischen 01.09.1986 und 31.12.2021 wegen malignen Speicheldrüsentumoren der kleinen und großen

Speicheldrüsen behandelt wurden. Die Patientendaten wurden retrospektiv aus dem Patientenmanagement-System „Orbis“ genommen und durch die Sichtung der OP-Berichte, der Arztbriefe und den Pathologiebefunden ergänzt.

3.2. Patientenauswahl und Datenerhebung

Die Patienten wurden anhand der ICD-Klassifikation für Tumore in der Gl. parotis (C07), in der Gl. submandibularis (C08.0), in der Gl. sublingualis (C08.1) und in den kleinen Speicheldrüsen (C08.9) identifiziert.⁴⁹ Patienten, welche an Lymphomen (Hodgkin, Non-Hodgkin- oder nicht genauer definierten Lymphomen) erkrankten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Datenerhebung der Entitäten in der vorliegenden Arbeit basiert auf der WHO-Klassifikation von 2017.³⁴ Die Daten zur Weiterbehandlung von Patienten in anderen Krankenhäusern konnten nicht erhoben werden. Zur Aktualisierung insbesondere der Sterbedaten erfolgte eine Abfrage bei den jeweils zuständigen Meldeämtern. Hierbei konnte bei einigen Patienten jedoch keine Informationen zur genauen Todesursache gewonnen werden.

3.3. Variablenauswahl

Es wurden Daten für folgende Variablen erhoben:

- Geburtsdatum, Geschlecht des Patienten
- das Datum der Erstdiagnose, des letzten Follow-ups und das Sterbedatum
- die Tumorseite, -lokalisation und die histologisch gesicherte Entität
- das Feinnadelbiopsie-Ergebnis
- HBS prä- und postoperativ
- das Datum der chirurgischen Entfernung, die Operationsart
- die Art der durchgeführten ND und/oder Facialisrekonstruktion
- das TNM-Stadium, inklusive der Beteiligung von Lymph-, Blut-, Nervenbahnen (L1, V1, pn1), Kapseldurchbruch (ece+) und das Grading
- der Resektionsstatus
- die adjuvante Bestrahlung und systemische Therapie
- das Vorhandensein eines Residualtumors, oder Rezidiv mit Lokalisation, TNM-Stadium und Therapie
- Fernmetastasen

3.4. Statistische Analyse

Die Datenerhebung, statistische Auswertung und Illustration der Abbildungen verlief über die Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics 28* (IBM, Armonk, New York). Für kategoriale Variablen wurden absolute sowie relative Häufigkeiten erstellt und für kontinuierliche Variablen wurde

der Mittelwert sowie Standardabweichung beziehungsweise Median und Interquartilsabstand dargestellt. Der Zweistichproben-t-Test wurde als Mittelwertvergleich des Alters von Frauen und Männern bei der Erstdiagnose angewendet. Der Pearson Chi-Quadrat-Test diente zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen zwei kategorialen Variablen. Wenn in zwei Zellen die erwartete Häufigkeit $n \leq 5$ war, wurde der Exakte Fisher-Test durchgeführt. Für die Überlebensanalyse wurde das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet. Die Überlebenszeitkurve nach der Kaplan-Meier-Methode stellt das kumulative Überleben in % auf der Y-Achse dar und das Gesamtüberleben (overall survival) in Monaten auf der X-Achse. Die X-Achse ist definiert als der Zeitraum der Erstdiagnose des Patienten bis zum letzten Follow-up oder Todeszeitpunkt. Die Überlebenszeit wurde definiert als das Datum der Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten jedweder Art. Wenn der Tod nicht innerhalb des Studienzeitraum eintrat, wurde dieser Patient zensiert. Der Log-Rank-Test wurde zum Vergleich der Überlebenszeiten von zwei Gruppen verwendet. Für den Zweistichproben-t-Test, den Pearson Chi-Quadrat-Test, den exakten Test nach Fisher-Freeman-Halton und den Log-Rank-Test wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$) festgelegt. Die Cox-Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Effekte von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit darzustellen. Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$) festgelegt.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Alters- und Geschlechtsverteilung, die Tumorlokalisation sowie die -entitätenverteilung, die verschiedenen TNM-Stadien und darauffolgende Therapien untersucht. Deren Outcome werden anhand der Rezidive und des Überlebens nach Kaplan-Meier und der Cox-Regressionsanalyse überprüft. Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der deskriptiven Ergebnisse. Weitere Details werden in den jeweiligen Unterkapiteln dargestellt.

Tabelle 7: Deskriptive Ergebnisse: Tabellarische Darstellung der relativen Häufigkeiten in %

		n	Häufigkeit in %
Geschlecht	männlich	164	51,7
	weiblich	153	48,3
Alter bei Erstdiagnose	Mittelwert	59,57 (in Jahren)	
	Standardabweichung	18,167 (in Jahren)	
	Minimum	9 (in Jahren)	
	Maximum	93 (in Jahren)	
Lokalisation	Gl. parotis	285	89,9
	Gl. submandibularis	14	4,4
	Gl. sublingualis	1	0,3
	kleine Speicheldrüsen	17	5,4
Seite	links	148	46,7
	rechts	161	50,8
	fehlende Fälle	8	2,5

T-Stadium	T1	75	23,7
	T2	81	25,6
	T3	61	19,2
	T4a	58	18,3
	T4b	7	2,2
	Tx	6	1,9
	fehlende Fälle	29	9,1
N-Stadium	N0	194	61,2
	N1	28	8,8
	N2a	14	4,4
	N2b	41	12,9
	N2c	2	0,6
	N3	10	3,2
	Nx	13	4,1
	fehlende Fälle	15	4,7
M-Stadium	M0	254	80,1
	M1	20	6,3
	fehlende Fälle	39	12,3
pathologischer Resektionsstatus	R0	214	67,5
	R1	44	13,9
	R2	15	4,7
	Rx	23	7,3
	fehlende Fälle*	12	3,8
pathologische perineurale Invasion	Pn1	90	28,4
	Pn0	192	60,6
	fehlende Fälle*	26	8,2
pathologische lymphogene Invasion	L1	38	12,0
	L0	237	74,8
	fehlende Fälle*	33	10,4
Pathologische extrakapsuläre Ausbreitung	extrakapsuläre Ausbreitung	45	14,2
	keine extrakapsuläre Ausbreitung	243	76,7
	fehlende Fälle*	20	6,3
pathologische venöse Invasion	V1	30	9,5
	V0	241	76,0
	fehlende Fälle*	37	11,7

* Zudem 2,8% (n=9) Patienten, die nicht operiert wurden und daher keine histopathologische Untersuchung erfolgte

4.1. Alter und Geschlechtsverteilung

Der Datensatz beinhaltet 164 (51,7%) männliche und 153 (48,3%) weibliche Patienten (Tabelle 7). Der jüngste Patient war bei seiner Erstdiagnose neun Jahre alt und der älteste 93.

Es lag laut Kolmogorov-Smirnov-Test keine Normalverteilung des Alters bei Erstdiagnose im Patientenstamm vor ($p < 0,001$). Der Mittelwert des Alters bei Erstdiagnose des gesamten Kollektivs betrug 59,57 Jahre und die Standardabweichung lag bei 18,2 Jahren. Das mittlere Alter von Frauen bei ihrer Erstdiagnose betrug 55,22 Jahre und bei Männern 63,63 Jahre. Es besteht kein signifikanter Unterschied im Alter der Erstdiagnose zwischen Männern und Frauen (Zweistichproben-t-Test; $p = 0,940$).

Zur Übersicht wird die Altersverteilung in 10-Jahresgruppen dargestellt. Die meisten Erstdiagnosen gab es zwischen 71 und 80 Jahren mit 20,82% ($n=66$), gefolgt vom 7. mit 18,61% ($n=59$) und 6. mit 17,98% ($n=57$). Es zeigt sich somit ein Altersgipfel von 50 bis 80 Jahren (Abbildung 7).

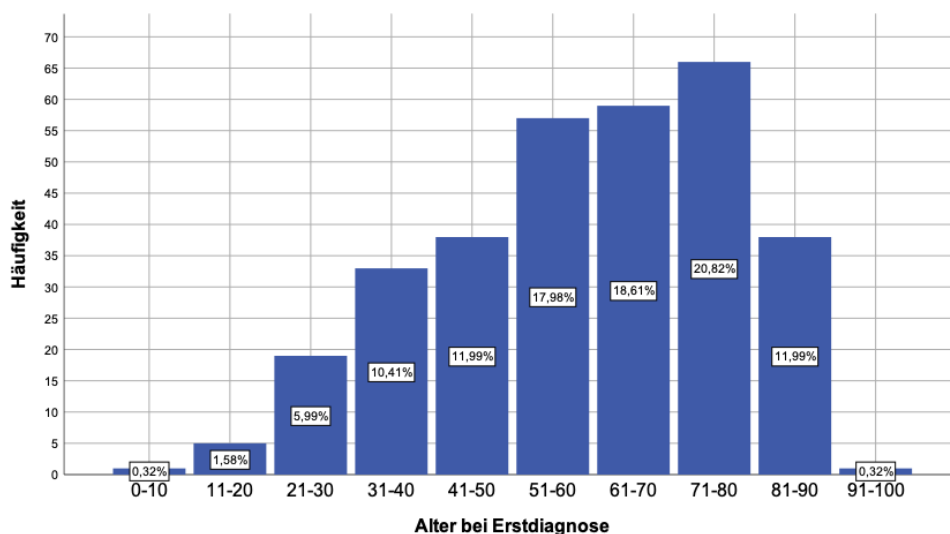


Abbildung 7: Alter bei Erstdiagnose

4.2. Tumorlokalisation, FNA, Entität, TNM-Stadium

4.2.1. Lokalisation

Der größte Anteil an Speicheldrüsenkarzinomen trat mit 89,9% ($n=285$) in der Gl. parotis auf. Darauf folgten die kleinen Speicheldrüsen mit 5,4% ($n=17$) und die Gl. submandibularis mit 4,4% ($n=14$). 0,3% ($n=1$) der Patienten erkrankten an einem Speicheldrüsenkarzinom in der Gl. sublingualis. Speicheldrüsenkarzinome traten in dieser Studie mit 50,8% der Fälle ($n=161$) auf der rechten Seite auf, auf der linken Seite zu 46,7% ($n=148$) (Tabelle 7). Tumore der kleinen Speicheldrüsen, die beispielsweise mittig am Gaumen, in der Nase oder an ähnlichen Lokalisationen auftraten, konnten hier nicht berücksichtigt werden, da in diesen Fällen eine genaue Seite nicht zugeordnet werden konnte. Es gab somit 2,5% ($n=8$) fehlende Fälle. Die Lokalisationsverteilung der Speicheldrüsenkarzinome ist in Tabelle 7 und Abbildung 8 zu sehen.

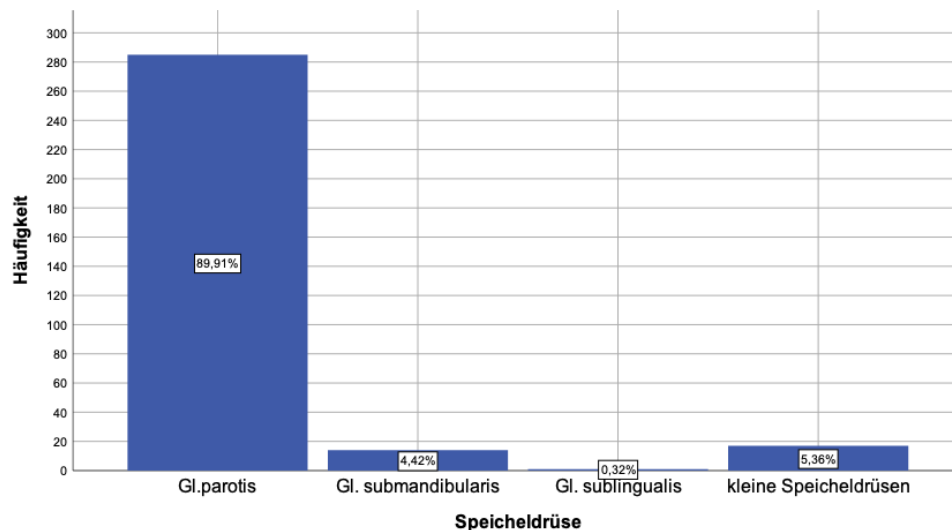


Abbildung 8: Tumorverteilung nach Speicheldrüse

Tabelle 8: Verteilung nach Speicheldrüse in Abhängigkeit des Geschlechts (absolute und relative Häufigkeit)

		männlich		weiblich	
		n	% als Zeile	n	% als Zeile
Tumorlokalisation	Gl. parotis	152	53,3	133	46,7
	Gl. submandibularis	3	21,4	11	78,6
	Gl. sublingualis	1	100	0	0
	Kleine Speicheldrüsen	8	47,1	9	52,9

An einem Speicheldrüsenkarzinom der Gl. parotis erkrankten 53,3% (n=152) männliche Patienten und 46,7% (n=133) weibliche Patienten (Tabelle 8, Abbildung 9). Bei der Gl. submandibularis waren jedoch 21,4% (n=3) der Patienten männlich und 78,6% (n=11) der Patienten weiblich. Der Patient mit einem Karzinom in der Gl. sublingualis war männlich. Es erkrankten acht männliche (47,1%) und neun weibliche (52,9%) Patienten an einem Karzinom in einer kleinen Speicheldrüse. Die Lokalisation des Karzinoms und das Geschlecht des Patienten stehen in keinem signifikanten Zusammenhang (Exakter Fisher-Test; $p=0,064$).

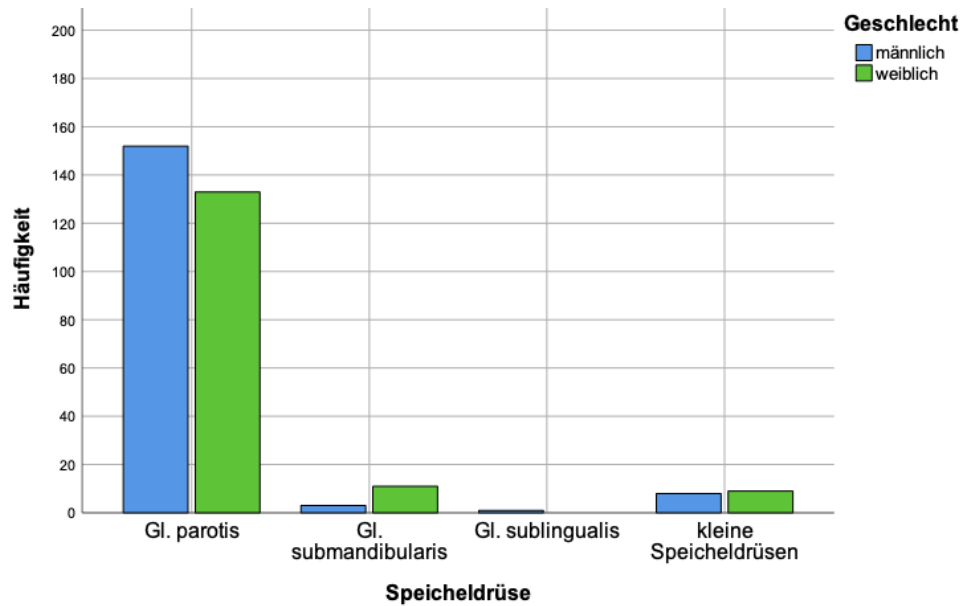


Abbildung 9: Verteilung nach Speicheldrüse in Abhängigkeit des Geschlechts

4.2.2. Feinnadelbiopsie

Die FNA wurde bei 68,42% (n=195) der Patienten mit einem Parotistumor durchgeführt und wurde analog zu den Milan-Kriterien klassifiziert.⁴⁷ Die FNA zeigte bei 22,1% (n=63) eine gesicherte Malignität des Tumors, bei 11,6% (n=33) wurde das Karzinom als malignitätsverdächtig eingestuft. Bei 2,1% (n=6) wurde eine Neoplasie mit unklarem malignem Potential und bei 4,2% (n=12) eine Atypie unklarer Signifikanz diagnostiziert. Bei 12,6% der Patienten (n=36) wurde die Probe als nicht neoplastisch eingestuft und bei 15,8% (n=45) als nicht diagnostisch. Die FNA wurde bei 29,5% der Patienten (n=84) mit einem Karzinom an der Gl. parotis nicht durchgeführt, da sie sich mit einer extern gesicherten Diagnose vorstellten und bei 2,1% (n=6) fehlen die dazugehörigen Daten (Tabelle 9).

Tabelle 9: FNA-Diagnose analog zu den Milan-Klassifikationen (absolute und relative Häufigkeit)

		n	%
1	Nicht diagnostisch	45	15,8
2	Nicht neoplastisch	36	12,6
3	Atypie unklarer Signifikanz	12	4,2
4	Neoplasie, unklares Malignitätspotential oder benigne Neoplasie	6	2,1
5	Suspekt für Malignität	33	11,6
6	Malignität	63	22,1
Nicht durchgeführt		84	29,5
Fehlende Fälle		6	2,1

4.2.3. Tumorentitäten

Bei 17,4% (n=55) der Patienten wurde ein adenoidzystisches Karzinom diagnostiziert, bei 13,9% (n=44) ein Plattenepithelkarzinom und bei 13,9% (n=44) ein Mukoepidermoidkarzinom. Die Speicheldrüsenkarzinome NOS machten einen Anteil von 13,6% (n=43) aus, das Azinuszellkarzinom war als Entität zu 10,4% (n=33) vorhanden und das Speichelgangkarzinom wurde mit einem Anteil von 6,6% (n=21) diagnostiziert. Weitere Klassifikationen wie das epithelial-myoeptitheliale Karzinom waren zu 5% (n=16), das Basalzelladenokarzinom zu 4,4% (n=14), das schlecht differenzierte Karzinom zu 4,1% (n=13) oder das myoeptitheliale Karzinom 3,2% (n=10) vertreten. Das Karzinom ex pleomorphe Adenome trat zu 2,5% (n=8) auf, das sekretorische Karzinom zu 1,9% (n=6) und das onkozytäre Karzinom zu 0,9% (n=3). Das polymorphe Adenokarzinom, das intraduktale Karzinom, das Karzinosarkom ebenso wie das lymphoepitheliale Karzinom kamen jeweils einmal vor (je 0,3%, n=1). Bei 0,9% (n=3) der Patienten lagen keine Daten vor. Abbildung 10 stellt die Verteilung der verschiedenen Entitäten der Speicheldrüsenkarzinome dar.

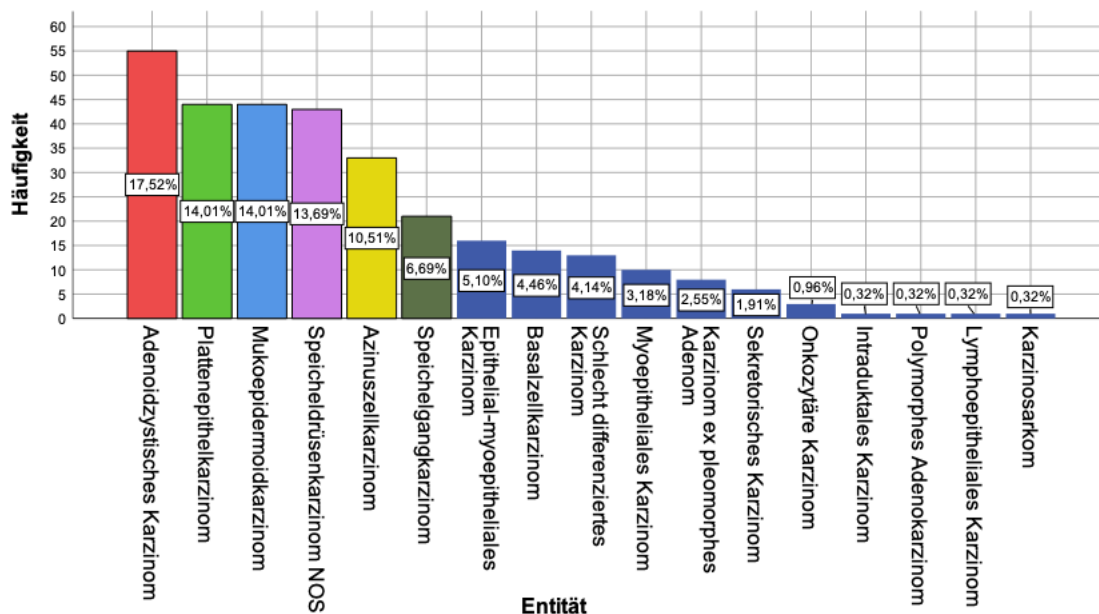


Abbildung 10: Entitätenverteilung

Auf Grund der Übersicht wurden teilweise folgende am häufigsten vertretene Entitäten getrennt im Detail betrachtet und dargestellt: adenoidzystisches Karzinom, Speicheldrüsenkarzinom NOS, Mukoepidermoidkarzinom, Azinuszellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und Speichelgangkarzinom. Diese sechs Entitäten machen einen Anteil von 75,39% (n=239) des Gesamtkollektivs aus. Die restlichen Entitäten wurden im Weiteren als „Sonstige“ zusammengefasst.

Tabelle 10: Entitätenverteilung insgesamt und nach Geschlecht

		Geschlecht		Gesamt	
		Männlich n (%)	Weiblich n (%)	n	%
WHO-Entität	Adenoidzystisches Karzinom	21 (38,2)	34 (61,8)	55	17,4
	Plattenepithelkarzinom	36 (81,8)	8 (18,2)	44	13,9
	Mukoepidermoidkarzinom	16 (36,4)	28 (63,6)	44	13,9
	Speicheldrüsenkarzinom NOS	29 (67,4)	14 (32,6)	43	13,6
	Azinuszellkarzinom	9 (27,3)	24 (72,7)	33	10,4
	Speicheldrüsenduktalcarzinom	14 (66,7)	7 (33,3)	21	6,6
	Epithelial-myoepitheliales Karzinom	9 (56,3)	7 (43,7)	16	5,0
	Basalzellkarzinom	6 (42,9)	8 (57,1)	14	4,4
	schlecht differenziertes Karzinom	10 (76,9)	3 (23,1)	13	4,1
	Myoepitheliales Karzinom	4 (40)	6 (60)	10	3,2
	Karzinom ex pleomorphes Adenom	5 (62,5)	3 (37,5)	8	2,5
	sekretorisches Karzinom	2 (33,3)	4 (66,7)	6	1,9
	Onkozytäres Karzinom	2 (66,7)	1 (33,3)	3	0,9
	Polymorphes Adenokarzinom	0 (0)	1 (100)	1	0,3
	Intraduktales Karzinom	0 (0)	1 (100)	1	0,3
	Karzinoid	0 (0)	1 (100)	1	0,3
	Lymphoepitheliales Karzinom	1 (100)	0 (0)	1	0,3
Fehlende Fälle		0 (0)	3 (100)	3	0,9

Tabelle 10 und Abbildung 11 stellen die Entitätenverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht dar. Bei Frauen waren die häufigsten Entitäten in absteigender Reihenfolge das adenoidzystische Karzinom (22,7%, n=34), das Mukoepidermoidkarzinom (18,7%, n=28), das Azinuszellkarzinom (16%, n=24), das Speicheldrüsenkarzinom NOS (9,3%, n=14), das Plattenepithelkarzinom (5,3%, n=8) und das Speicheldrüsenduktalcarzinom (4,7%, n=7). Bei den Männern war die häufigste Entität das Plattenepithelkarzinom (22%, n=36), gefolgt vom Speicheldrüsenkarzinom NOS (17,7%, n=29), dem adenoidzystischen Karzinom (12,8%, n=21), dem Mukoepidermoidkarzinom (9,7%, n=16), dem Speicheldrüsenduktalcarzinom (8,5%, n=14) und letztlich dem Azinuszellkarzinom (5,5%, n=9). Der Pearson Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entität und dem Geschlecht ($p < 0,001$).

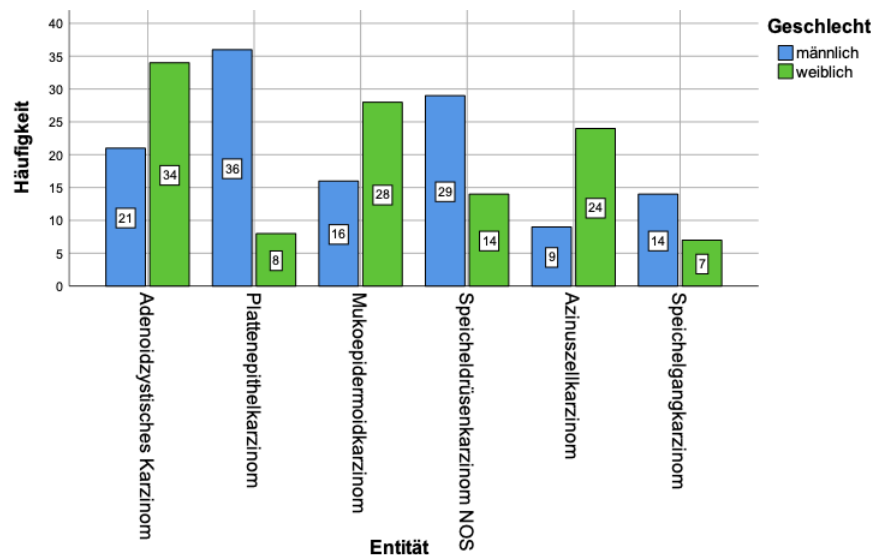


Abbildung 11: Entitätenverteilung nach Geschlecht

Tabelle 11: Entitätenverteilung nach Speicheldrüse

Entität	Speicheldrüse			
	Glandula parotis (n=285)	Glandula submandibularis (n=14)	Glandula sublingualis (n=1)	Kleine Speicheldrüsen (n=17)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adenoidzystisches Karzinom	37 (13,0)	7 (50,0)	1 (100,0)	10 (58,8)
Plattenepithelkarzinom	44 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mukoepidermoidkarzinom	42 (14,7)	0 (0)	0 (0)	2 (11,8)
Speicheldrüsenkarzinom NOS	40 (14,0)	2 (14,3)	0 (0)	1 (5,9)
Azinuszellkarzinom	31 (10,9)	2 (14,3)	0 (0)	0 (0)
Speichelgangkarzinom	20 (7,0)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)
Epithelial-myoepitheliales Karzinom	16 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Basalzellkarzinom	13 (4,6)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)
Schlecht differenziertes Karzinom	13 (4,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myoepitheliales Karzinom	8 (2,8)	0 (0)	0 (0)	2 (11,8)
Karzinom ex pleomorphes Adenom	8 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sekretorisches Karzinom	5 (1,7)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)
Onkozytäres Karzinom	3 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Polymorphes Adenokarzinom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,8)
Intraduktales Karzinom	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Karzinosarkom	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lymphoepitheliales Karzinom	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fehlende Fälle	2 (0,7)	1 (7,2)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 11 und die Abbildungen 12 bis 14 zeigen die Gesamtverteilung der Entitäten nach Lokalisation. Zur besseren Übersicht werden für die Abbildung der Entitätenverteilung der Gl. parotis (Abbildung 12) graphisch nur die häufigsten sechs Entitäten, wie oben genannt, dargestellt.

In der Gl. parotis trat das Plattenepithelkarzinom zu 15,6% (n=44) auf, das Mukoepidermoidkarzinom zu 14,8% (n=42), das Speicheldrüsenkarzinom NOS zu 14,1% (n=40), das adenoidzystische Karzinom zu 13,1% (n=37), das Azinuszellkarzinom zu 11,0% (n=31) und das Speicheldrüsenkarzinom zu 7,1% (n=20). Es gab 2 fehlende Fälle.

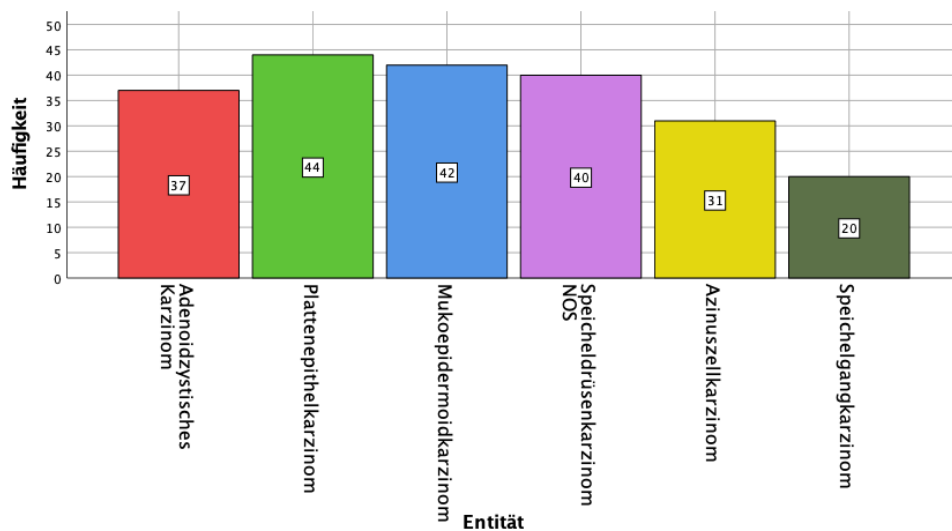


Abbildung 12: Entitätenverteilung der Gl. parotis

In der Gl. submandibularis war das adenoidzystische Karzinom zu 53,9% (n=7) vorhanden, das Speicheldrüsenkarzinom NOS zu 15,4% (n=2) und das Azinuszellkarzinom, das Basalzellkarzinom und das Speicheldrüsenkarzinom jeweils zu 7,7% (n=1). Es gab einen fehlenden Fall. Bei der Gl. sublingualis war der einzige Fall ein adenoidzystisches Karzinom.

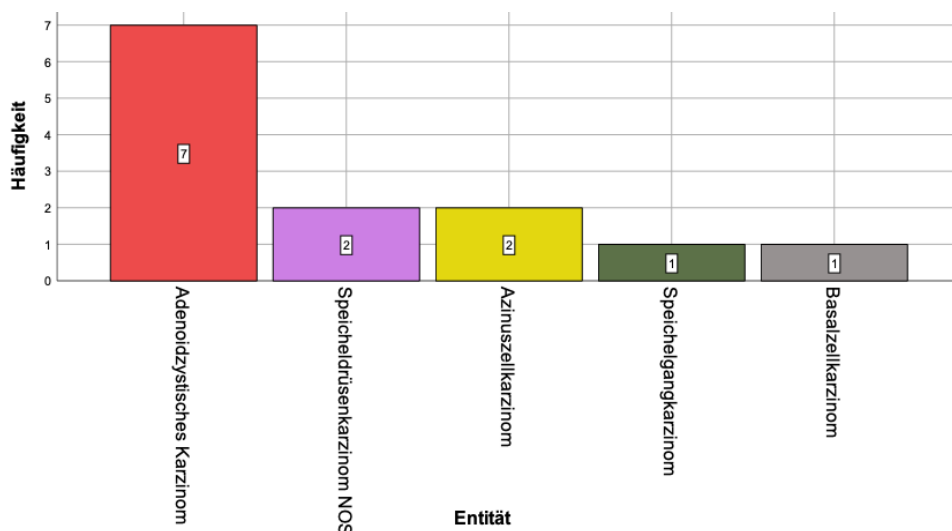


Abbildung 13: Entitätenverteilung der Gl. submandibularis

Das adenoidzystische Karzinom trat in den kleinen Speicheldrüsen zu 58,8% (n=10) auf, das Mukoepidermoidkarzinom und das myoepitheliale Karzinom jeweils zu 11,8% (n=2) und das Speicheldrüsenkarzinom NOS, sekretorische Karzinom und das polymorphe Adenokarzinom zu jeweils 5,9% (n=1).

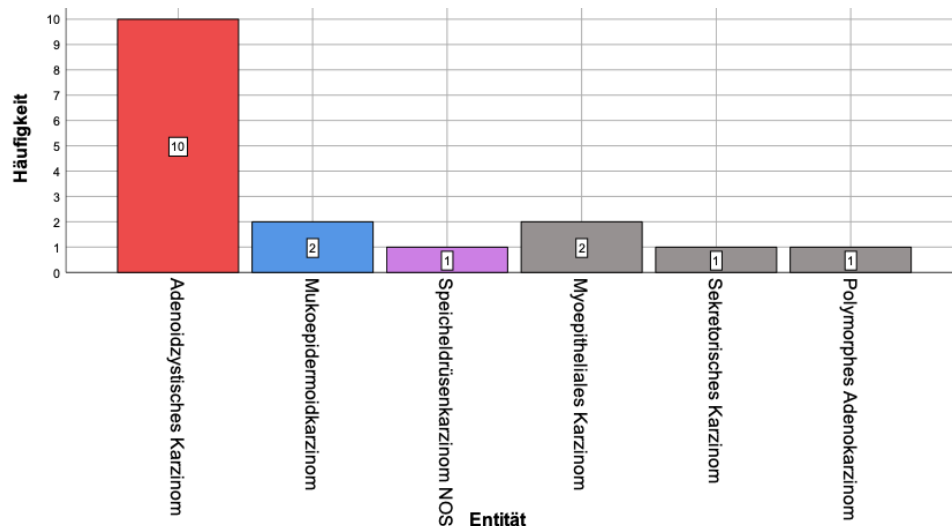


Abbildung 14: Entitätenverteilung der kleinen Speicheldrüsen

4.2.4. TNM-Stadium

Das Stadium T1 wurde bei 23,7% (n=75) der Patienten diagnostiziert, T2 zu 25,6% (n=81) und das Stadium T3 zu 19,2% (n=61). Das Stadium T4a konnte bei 18,3% (n=58) der Patienten festgestellt werden, T4b zu 2,2% (n=7) und Tx zu 1,9% (n=6). Bei 29 Fällen fehlte die Angabe zum T Stadium. Das Stadium N0 lag bei 61,2% der Fälle vor (n=194), N1 zu 8,8% (n=28), N2a zu 4,4% (n=14), N2b zu 12,9% (n=41), N2c zu 0,6% (n=2), N3 zu 3,2% (n=10) und Nx zu 4,1% (n=13). Bei 15 Patienten fehlte die Angabe (Tabelle 7). Der Pearson Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Lymphknotenmetastase und der Entität ($p < 0,001$). Beim Speicheldrüsenangkarzinom gab es bei 66,6% (n=14) der Fälle Lymphknotenmetastasen ($N \geq 1$). Bei dem Plattenepithelkarzinom trat bei 61,4% (n=27) der Patienten ein Stadium $N \geq 1$ auf und beim Speicheldrüsenkarzinom NOS bei 44,2% (n=19) der Patienten. Beim adenoidzystischen Karzinom wurden bei 18,2% (n=10) der Patienten ein Stadium $N \geq 1$, nachgewiesen, beim Azinuszellkarzinom 18,2% (n=6) und beim Mukoepidermoidkarzinom bei 18,2% (n=8) der Patienten.

Es hatten 6,3% (n=20) aller Patienten im Staging eine gesicherte Fernmetastase, neun lagen in der Lunge, eine Fernmetastase in der Leber und ein Patient wies eine Fernmetastase im Weichgewebe auf. Bei neun Patienten fehlte die Information, wo sich die Fernmetastase im Staging befand. Im Verlauf der weiteren Behandlungen der Patienten entwickelten und zeigten sich bei sechs weiteren Patienten Fernmetastasen in der Lunge, drei im Knochen, eine in der

Leber und eine im Gehirn. In Verlauf der Studie wiesen somit insgesamt 9,8% (n=31) der Patienten Fernmetastasen auf. 48,4% (n=15) davon waren Fernmetastasen in der Lunge, 9,7% (n=3) im Knochen, 6,5% (n=2) in der Leber und 3,2% (n=1) im Weichgewebe und im Gehirn. 51,6% (n=16) der Patienten waren männlich und 48,4% (n=15) weiblich. Die meisten Fernmetastasen entwickelte das Speicheldrüsenkarzinom NOS mit 25,8% (n=8), gefolgt vom adenoidzystischen Karzinom mit 19,4% (n=6) und dem Azinuszellkarzinom und Plattenepithelkarzinom mit jeweils 16,1% (n=5). Das Speichelgangkarzinom führte in 6,5% (n=2) und das Mukoepidermoidkarzinom in 3,2% (n=1) der Patienten zu einer Fernmetastase.

4.2.5. Histopathologische Ergebnisse

Bei 67,5% (n=214) der Patienten erfolgte eine R0-Resektion. Die R1-Klassifikation war bei 13,9% (n=44) der Patienten vorhanden. Bei 5,0% (n=15) lag eine R2-Klassifikation vor. Bei 7,3% der Patienten (n=23) wurde die Klassifikation als Rx, also nicht genau beurteilbar, beschrieben. Es fehlten für den Resektionsstatus n=12 Angaben. Der vorliegende Datensatz zeigt, dass bei 60,6% der Patienten (n=192) ein Pn0-Befund und bei 28,4% der Patienten (n=90) eine perineurale Invasion (Pn1) vorlag (Tabelle 7). Der Pearson Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entität und dem Auftreten einer perineuralen Invasion ($p < 0,001$). Am häufigsten traten perineurale Invasionen (Pn1) bei dem adenoidzystischen Karzinom auf mit 40,0%, da bei 22 von 55 Patienten eine perineurale Invasion nachgewiesen wurde. Beim Speichelgangkarzinom trat eine perineurale Invasion in 66,7% (n=14) der Fälle auf, von insgesamt 21 Patienten mit einem Speichelgangkarzinom. Bei dem Speicheldrüsenkarzinom NOS kam es in 34,9% (n=15) von den insgesamt 43 Patienten zu einer perineuralen Invasion. Bei den anderen Entitäten kam es mehrheitlich zu keiner perineuralen Invasion (Pn0). Es gab 26 fehlende Fälle.

Eine Invasion von Lymphgefäßen trat lediglich bei 12,0% (n=38) auf. Keine Invasion gab es zu 72,9% (n=237). Es gab 33 fehlende Angaben. Der Pearson Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entität und dem Auftreten einer Invasion von Lymphgefäßen ($p = 0,003$). Patienten mit einem Speichelgangkarzinom wiesen zu 47,62% (n=10) von insgesamt 21 Patienten eine Invasion der Lymphgefäße auf (L1), Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom zu 9,1% (n=5) von 55 Patienten. Bei den restlichen Entitäten kam es mehrheitlich nicht zu einer Invasion der Lymphgefäße (L0).

Eine extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen der Speicheldrüsenmalignome trat bei 14,2% (n=45) auf (ece+) und bei 76,7% (n=243) nicht (ece-). Vor allem beim Speicheldrüsenkarzinom NOS trat bei 25,6% (n=11) der insgesamt 43 Fälle ein Kapseldurchbruch auf. Es gab 20 fehlende Angaben. Beim Speichelgangkarzinom gab es in 38,1% (n=8) der insgesamt 21 Fälle einen Kapseldurchbruch. Die venöse Invasion war bei

76,0% (n=241) nicht vorhanden (V0), bei 9,5% (n=30) lag eine venöse Invasion (V1) vor. Es gab 37 fehlende Fälle. Der Exakte Fisher-Freeman-Halton-Test ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entität und dem Auftreten einer venösen Invasion ($p=0,680$).

4.2.6. Grading

Die Einteilung in high-grade und low-grade wird als einheitliche Klassifikation nur für die Entitäten Mukoepidermoidkarzinom, adenoidzystisches Karzinom, Azinuszellkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom NOS, Speicheldrüsenangkarzinom und Karzinom ex pleomorphes Adenom angewendet, wie in Kapitel 2.4.3. erläutert. Tabelle 12 stellt die Verteilung der Differenzierungsgrade nach Entität dar. Hierbei zeigte sich eine Verteilung der Mukoepidermoidkarzinome von n=22 low-grade, n=3 high-grade und n=10 intermediate-grade Karzinomen. Das adenoidzystische Karzinom trat bei zwei Patienten als low-grade auf, bei acht als high-grade, bei sechs als intermediate-grade. Das Azinuszellkarzinom wurde mit n=7 als low-grade und n=2 intermediate-grade nachgewiesen. Das Speicheldrüsenkarzinom NOS trat bei drei Patienten als low-grade, bei 14 als high-grade und bei 12 als intermediate-grade auf. Das Speicheldrüsenangkarzinom zeigte eine Differenzierung von n=15 als high-grade und das Karzinom ex pleomorphes Adenom trat n=1 als low-grade Karzinom und n=3 als high-grade Karzinom auf.

Tabelle 12: Differenzierungsgrad (absolute Häufigkeit)

	low-grade	Intermediate-grade	high-grade	fehlende Fälle
Mukoepidermoidkarzinom	22	10	3	9
Adenoidzystisches Karzinom	2	6	8	39
Azinuszellkarzinom	7	2	0	24
Speicheldrüsenkarzinom NOS	3	12	14	17
Speicheldrüsenangkarzinom	0	0	15	6
Karzinom ex pleomorphes Adenom	1	0	3	4

4.3. Therapie

4.3.1. Art der operativen Methode

Die partielle Parotidektomie wurde bei 2,5% der Fälle (n=8) durchgeführt, die laterale Parotidektomie bei 9,8% (n=31) und die subtotale Parotidektomie bei 6,0% (n=19). Die totale Parotidektomie wurde in 47,3% (n=150) der Fälle durchgeführt, die radikale Parotidektomie bei 18,3% (n=58) der Patienten. Bei 0,9% der Patienten (n=3) wurde der Tumor durch Enukleation entfernt. In zwei Fällen (0,6%) wurde der maligne Tumor im Sinne eines palliativen

Konzeptes durch Debulking verkleinert. Bei den Patienten mit einem nicht-parotidealen Tumor wurde bei 33 Patienten eine Tumorentfernung durch Entfernung der jeweiligen Speicheldrüse (Gl. submandibularis, Gl. sublingualis, kleine Speicheldrüsen) durchgeführt. Neun Patienten wurden nicht operiert. Von diesen Patienten lehnte einer die Operation auf Grund der Größe des Tumors ab, bei einem Patienten war der Canalis nervi facialis infiltriert und eine R0-Resektion unwahrscheinlich zu erreichen. Bei einem Patienten lagen keine näheren Daten vor, weshalb keine Operation durchgeführt wurde. Die restlichen Patienten wurden mit best supportive care palliativ behandelt, da der Tumor viele Fernmetastasen entwickelt hat, die Dura infiltrierte, die V. jugularis oder die A. carotis umhüllt und der Tumor daher als inoperabel zu klassifizieren war. Bei vier Patienten war die Methode der Operation nicht ersichtlich. Abbildung 15 zeigt die Verteilung der operativen Methoden, mit denen die Tumore entfernt wurden.

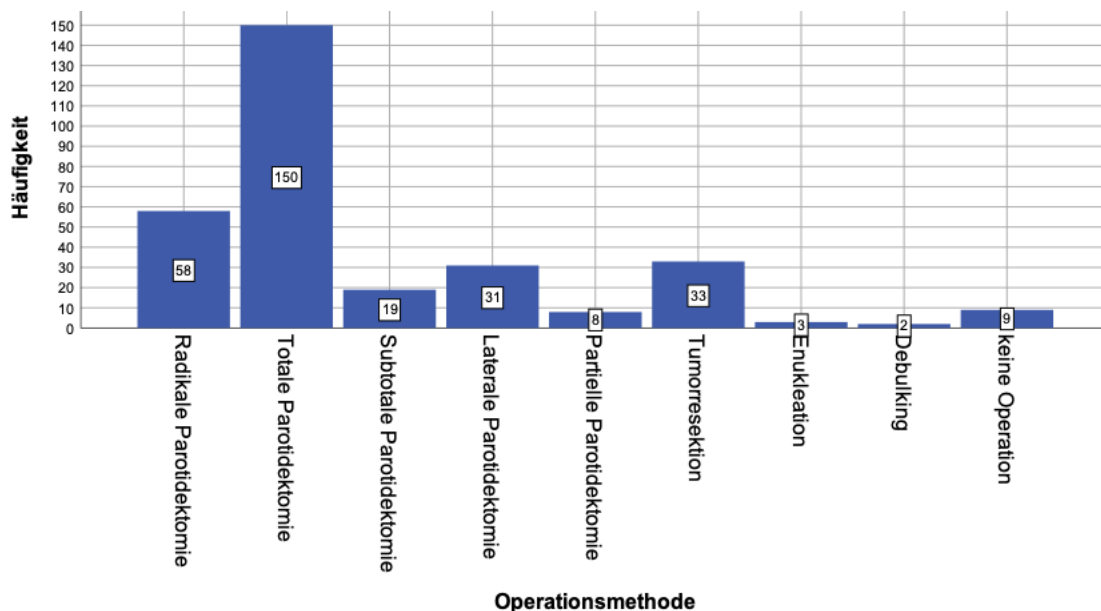


Abbildung 15: Operationsart zur Entfernung der Tumore

4.3.2. Erhalt der Funktion des N. facialis

Der HBS bezieht sich auf Patienten, die ein Karzinom in der Gl. parotis hatten (n=285), deren Verteilung ist in Tabelle 13 dargestellt. Es konnte aus den vorliegenden Dokumentationen kein Rückschluss über einen genauen Erhebungszeitraum des postoperativen HBS gezogen werden. Einen präoperativ uneingeschränkt funktionsfähigen N. facialis (HBS 1) hatten 69,5% (n=198). 17,9% (n=51) hatten einen HBS 2 und 6,7% (n=19) einen präoperativen HBS 4. Es gab 17 fehlende Angaben.

Postoperativ zeigten 37,2% der Patienten (n=106) einen HBS 1, 44,9% (n=128) einen HBS 2, 11,6% (n=33) einen HBS 4 und 0,4% (n=1) jeweils einen Score 5 und 6. Es gab 16 fehlende Fälle. Der Pearson Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang der

präoperativen HBS und der Entität des Speicheldrüsenkarzinoms ($p < 0,001$). Eine Beeinträchtigung der Funktion des N. facialis ($HBS \geq 2$) trat beim adenoidzystischen Karzinom in 40,5% ($n=15$) der Fälle auf, beim Speicheldrüsenkarzinom bei 40,0% ($n=8$), beim Speicheldrüsenkarzinom NOS in 35,0% ($n=14$) und beim Azinuszellkarzinom in 19,6% ($n=6$) und bei dem Mukoepidermoidkarzinom in 7,1% ($n=3$). Postoperativ ergab der Pearson Chi-Quadrat-Test keinen statistisch signifikanten Zusammenhang der HBS und der Entität ($p=0,511$).

Tabelle 13: House-Brackmann Score präoperativ und postoperativ

		präoperativ		postoperativ	
		n	%	n	%
House-Brackmann-Score	1	198	69,5	106	37,2
	2	51	17,9	128	44,9
	3	0	0,0	0	0,0
	4	19	6,7	33	11,6
	5	0	0,0	1	0,4
	6	0	0,0	1	0,4
	Fehlende Fälle	17	6,0	16	5,6

Zudem wurde die chirurgische Wiederherstellung des N. facialis betrachtet, was in Tabelle 14 dargestellt wird. Als operative Rekonstruktion mittels Anastomose des N. facialis wurde bei 3,9% ($n=11$) eine „end to end“ Anastomose gewählt. Eine Rekonstruktion wurde bei 6,0% ($n=17$) durch ein Interponat des N. auricularis magnus und bei 2,1% ($n=6$) durch eine Anastomose mit dem N. hypoglossus herbeigeführt. Die Nervus-Hypoglossus-Jump-Anastomose wurde bei 4,9% der Patienten ($n=14$) durchgeführt. Bei 78,2% ($n=223$) war der N. facialis vollständig intakt und musste daher nicht rekonstruiert werden.

Tabelle 14: Chirurgische Anastomose des N. facialis

		n	%
Chirurgische Anastomose des Nervus facialis	nicht durchgeführt	223	78,2
	end to end	11	3,9
	Interponat (N. auricularis magnus)	17	6,0
	Anastomose (N. facialis, N. hypoglossus)	6	2,1
	Jump-Anastomose (N. facialis, N. hypoglossus)	14	4,9
	Fehlende Fälle	14	4,9

4.3.3. Neck Dissection

Eine ND zusätzlich zur operativen Entfernung des Tumors wurde bei 79,8% ($n=253$) der Patienten durchgeführt und bei 18,9% der Fälle ($n=60$) wurde auf eine ND verzichtet. Eine selektive ND wurde bei 62,1% ($n=197$) durchgeführt. 2,8% ($n=9$) der Patienten erhielten eine modifiziert radikale ND, die radikale ND wurde bei 14,8% ($n=47$) angewendet. Hier gab es vier fehlende Dokumentationen. Eine Übersicht zur Art der ND ist Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Art der Neck Dissection

		n	%
Art der ND	nicht durchgeführt	60	18,9
	Selektive ND	197	62,1
	Modifiziert radikale ND	9	2,8
	Radikale ND	47	14,8
	Fehlende Fälle	4	1,3

Beim Speicheldrüsenkarzinom wurde zu 85,7% (n=18) eine ND durchgeführt, beim Plattenepithelkarzinom zu 84,1% (n=37), beim Speicheldrüsenkarzinom NOS waren es 81,4% (n=35) der Patienten, beim adenoidzystischen Karzinom 80,0% (n=44), beim Mukoepidermoidkarzinom 77,3% (n=34) und beim Azinuszellkarzinom wurde bei 69,7% (n=23) eine ND durchgeführt.

4.3.4. Adjuvante und definitive Therapiemaßnahmen

Eine postoperative Bestrahlung erhielten 53,3% (n=169) der Patienten. Bei 34,9% (n=109) wurde keine postoperative Bestrahlung durchgeführt, stattdessen erhielten sie eine alleinige Operation zur Tumorentfernung. Bei sechs Patienten gab es keine genauen Daten zum postoperativen Therapieablauf. 12,4% (n=21) der Patienten mit einem pT1-Status erhielten eine postoperative Bestrahlung, 23,7% (n=40) derer mit einem pT2-Status, 22,5% (n=38) derer mit einem pT3-Status, 21,9% (n=37) derer mit einem pT4a-Status und 3% (n=5) derer mit einem pT4b-Status. Es hatten 36% (n=61) der Patienten, die postoperativ bestrahlt wurden, ein pN $\geq$ 1 Stadium. 6,5% (n=11) der Patienten mit einem Mukoepidermoidkarzinom, 20,7% (n=35) derer mit einem adenoidzystischen Karzinom, 7,1% (n=12) der Patienten mit einem Azinuszellkarzinom, 11,8% (n=20) derer mit einem Speicheldrüsenkarzinom NOS, 8,9% (n=15) derer mit einem Speicheldrüsenkarzinom und 19,5% (n=33) der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom bekamen eine postoperative Bestrahlung. 6,9% (n=22) der Patienten erhielten eine adjuvante Radiochemotherapie ergänzend zur Operation und ein Patient (0,3%) erhielt eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie zur Operation. Von diesen 23 adjuvant behandelten Patienten hatten 8,7% (n=2) ein Stadium pT1, 13,0% (n=3) pT2, 26,1% (n=6) pT3, 39,1% (n=9) pT4a und 8,7% (n=2) ein Stadium von pT4b. Bei einem Patienten (4,3%) war das pT-Stadium nicht ersichtlich. 69,5% (n=16) hatten zudem ein pN $\geq$ 1 Stadium. Es wurden zwei Patienten mit einem Mukoepidermoidkarzinom mit einer adjuvanten Radiochemotherapie behandelt, vier mit einem adenoidzystischen Karzinom, ein Patient mit einem Azinuszellkarzinom, drei mit einem Speicheldrüsenkarzinom NOS, vier mit einem Speicheldrüsenkarzinom und vier mit einem Plattenepithelkarzinom.

Zwei der Patienten, die nicht primär operiert wurden, erhielten eine definitive platinbasierte Radiochemotherapie, und sieben eine definitive Bestrahlung. Ein Patient, der ein Tumor-Debulking erhielt, wurde ebenfalls durch eine definitive Radiochemotherapie behandelt. Somit

erhielten insgesamt vier Patienten eine definitive Therapie. Zwei Patienten erhielten eine andersartige Chemotherapie, einer zusätzlich zur Bestrahlung. In Tabelle 16 ist eine Übersicht der adjuvanten und definitiven Therapiemaßnahmen dargestellt.

Tabelle 16: Adjuvante und definitive Therapiemaßnahme

		n	%
Definitiv	Definitive Radiochemotherapie	4	1,3
	Definitive Radiotherapie	6	1,9
Adjuvant	Adjuvante Radiochemotherapie	22	6,9
	Adjuvante Chemotherapie	1	0,3
Adjuvante Radiotherapie		169	53,3
Alleinige Operation		109	34,9
Fehlende Fälle		6	

4.4. Rezidive

Es zeigte sich, dass 21,8% der Patienten (n=69) an einem Rezidiv erkrankten und 77,9% (n=247) rezidivfrei blieben. Bei einem Patienten lagen keine genaueren Daten vor. Ein Zweitrezidiv war bei 15,9% (n=11) Patienten nachweisbar (Tabelle 18).

Es gab insgesamt neun Patienten (2,8%), bei denen innerhalb von sechs Monaten nach Erstdiagnose ein Residualtumor festgestellt wurde.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv entwickelten 12,3% aller Patienten ein lokoregionales Rezidiv, 7,3% ein Rezidiv im Sinne einer Fernmetastase und 1,9% ein lokoregionales Rezidiv und eine Fernmetastase. Es gab einen fehlenden Fall. Das adenoidzystische Karzinom lag bei den Patienten mit Rezidiven zu 26,1% (n=18) vor, das Speicheldrüsenkarzinom NOS zu 17,4% (n=12), das Mukoepithelkarzinom und Azinuszellkarzinom jeweils zu 13,0% (n=9). Das Plattenepithelkarzinom machte einen Anteil von 11,6% (n=8) und das Speichelgangkarzinom einen Anteil von 5,8% (n=4) aus. Somit entwickelten 32,7% der Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom ein Rezidiv und 30% der Patienten mit einem myoepithelalem Karzinom, 27,9% der Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom NOS und 20,5% der Patienten mit einem Mukoepithelkarzinom. Patienten mit einem Speichelgangkarzinom entwickelten in 19,1% der Fälle ein Rezidiv, Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in 18,2%. Die Verteilung der Rezidive nach der Entität ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Entitätenverteilung der Rezidive

	n	%	
		Bezogen auf Patienten mit einem Rezidiv (n=69)	Bezogen auf alle Patienten mit der jeweiligen Entität
Adenoidzystisches Karzinom	18	26,1	32,7
Speicheldrüsenkarzinom NOS	12	17,4	27,9
Mukoepidermoidkarzinom	9	13,0	20,5
Azinuszellkarzinom	9	13,0	27,3
Plattenepithelkarzinom	8	11,6	18,2
Speichelgangkarzinom	4	5,8	19,1
Myoeptiheliales Karzinom	3	4,3	30,0
Basalzellkarzinom	2	2,9	14,3
Epithelial-myoeptiheliales Karzinom	2	2,9	12,5
sekretorisches Karzinom	1	1,4	16,7
Karzinom ex pleomorphes Adenom	1	1,4	12,5

50,7% (n=35) der Patienten mit einem Rezidiv waren weiblich und 49,3% (n=34) männlich, dementsprechend entwickelten insgesamt 22,9% der Frauen und 20,7% der Männer ein Rezidiv. So hatten 78,3% (n=54) der Rezidive einen Primärtumor in der Gl. parotis, 10,1% (n=7) in der Gl. submandibularis und 11,6% (n=8) in den kleinen Speicheldrüsen. In der Gl. sublingualis trat kein Rezidiv auf. Somit entwickelten 19,0% der Patienten mit einem Tumor in der Gl. parotis ein Rezidiv. Bei der Gl. submandibularis waren es 50,0% der Patienten, die ein Rezidiv entwickelten. Patienten mit einem Tumor in einer kleinen Speicheldrüse entwickelten in 57,1% der Fälle ein Rezidiv. 56,5% (n=39) der Patienten, welche ein Rezidiv entwickelten, hatten einen R0-Status, 20,3% (n=14) einen R1-Status, 5,8% (n=4) einen R2-Status und bei 11,6% (n=8) war der Resektionsstatus nicht beurteilbar. Somit entwickelten 18,2% der Patienten mit einem R0-Status ein Rezidiv, 31,8% mit einem R1-Status, 26,7% mit einem R2-Status und 34,8% mit einem Rx-Status. Es hatten 14,5% (n=10) der Patienten mit einem Rezidiv ein pT1-Stadium, 27,5% (n=19) ein pT2-Stadium, 21,7% (n=15) ein pT3-Stadium und 26% (n=18) ein pT $\geq$ 4 Stadium. Somit hatten insgesamt 13,3% der Patienten mit einem pT1-Stadium ein Rezidiv, 23,5% der Patienten mit einem pT2-Stadium, 24,6% der Patienten mit einem pT3-Stadium und 25,9% der Patienten mit einem pT4a-Stadium und 42,9% mit einem pT4b-Stadium. Von den Patienten mit einem Rezidiv hatten 49,3% (n=34) ein pN0-Stadium, 7,2% (n=5) ein pN2a-Stadium, 18,8% (n=13) ein pN2b-Stadium und 4,3% (n=3) ein pN3-Stadium. Insgesamt entwickelten 17,5% der Patienten mit einem pN0-Stadium ein Rezidiv, 17,9% mit einem pN1-Stadium, 35,7 mit einem pN2a-Stadium und 31,7% mit einem pN2b-Stadium. 30,0% der Patienten mit einem pN3-Stadium entwickelten ebenfalls ein Rezidiv.

Tabelle 18: Deskriptive Ergebnisse der Rezidive

		n	%	
Rezidiv	nein	247	77,9	
	ja	69	21,8	
Zweites Rezidiv	nein	58	84,1*	
	ja	11	15,9*	
Residualtumor		9	2,8	
Lokoregionales Rezidiv		39	56,5*	12,3**
alleinige Fernmetastase		25	36,2*	7,9**
Lokoregionales Rezidiv und Fernmetastase		6	8,7*	1,9**
Fehlende Fälle		1	1,4*	0,3**

*Bezogen auf Patienten mit Rezidiv n=69

**Bezogen auf das Gesamtkollektiv n=317

24,6% (n=17) der Patienten mit einem Rezidiv hatten eine radikale Parotidektomie erhalten, 36,2% (n=25) eine totale Parotidektomie, 4,3% (n=3) eine subtotale Parotidektomie und 8,7% (n=6) eine laterale Parotidektomie. Bei 21,7% (n=15) wurde der Tumor durch Entfernung der jeweiligen Drüse, ausgenommen der Gl. parotis, entfernt. 2,9% (n=9) der Patienten mit einem Rezidiv wurden vorher nicht operiert, sondern definitiv bestrahlt (n=7) oder erhielten eine definitive Radiochemotherapie (n=2). 29,3% der Patienten, die eine radikale Parotidektomie erhielten, entwickelten ein Rezidiv, 16,7% der Patienten, die eine totale Parotidektomie zuvor erhielten, 15,8% der Patienten, die durch eine subtotale Parotidektomie und 19,4% der Patienten, die durch eine laterale Parotidektomie therapiert wurden. 45,5% der Patienten entwickelten ein Rezidiv, deren Primärtumor durch eine Entfernung der Speicheldrüse, ausgenommen der Gl. parotis, operativ entfernt wurde. Von den Patienten, die nicht operiert wurden, sondern eine definitive Radio-(Chemo)-Therapie erhielten (s. o.) entwickelten 22,2% ein Rezidiv. Tabelle 19 zeigt die deskriptive Verteilung der einzelnen Variablen der Patienten mit einem Rezidiv. Im Mittelwert lagen zwischen der Erstdiagnose und der Diagnose eines Rezidivs 35,4 Monate (2,95 Jahre).

Tabelle 19: Deskriptive Verteilung der Patienten in Abhängigkeit eines Rezidivs

		Rezidiv (n=69)		insgesamt	
		n	%	n	%*
Geschlecht	männlich	34	49,3	164	20,7
	weiblich	35	50,7	153	22,9
Lokalisation des Primärtumors	Gl. parotis	54	78,3	285	19,0
	Gl. submandibularis	7	10,1	14	50,0
	Gl. sublingualis	0	0,0	1	0,0
	Kl. Speicheldrüsen	8	11,6	14	57,1
	andere	0	0,0	3	0,0
	Fehlende Fälle	0	0,0	0	0,0
pT-Stadium des Primärtumors	pT1	10	14,5	75	13,3
	pT2	19	27,5	81	23,5
	pT3	15	21,7	61	24,6
	pT4a	15	21,7	58	25,9
	pT4b	3	4,3	7	42,9
	pTx	1	1,4	6	16,7
	Fehlende Fälle	6	8,7	29	20,7
pN-Stadium des Primärtumors	pN0	34	49,3	194	17,5
	pN1	5	7,2	28	17,9
	pN2a	5	7,2	14	35,7
	pN2b	13	18,8	41	31,7
	pN2c	0	0,0	2	0,0
	pN3	3	4,3	10	30,0
	pNx	5	7,2	13	38,5
	Fehlende Fälle	4	5,8	15	26,7
Resektionsstatus des Primärtumors	R0	39	56,5	214	18,2
	R1	14	20,3	44	31,8
	R2	4	5,8	15	26,7
	Rx	8	11,6	23	34,8
	Keine Operation	2	2,9	9	22,2
	Fehlende Fälle	2	2,9	12	16,7
Operationsart	Radikale Parotidektomie	17	24,6	58	29,3
	Totale Parotidektomie	25	36,2	150	16,7
	Subtotale Parotidektomie	3	4,3	19	15,8
	Laterale Parotidektomie	6	8,7	31	19,4
	Partielle Parotidektomie	0	0,0	8	0,0
	Tumorsektion (andere als Ohrspeicheldrüse)	15	21,7	33	45,5
	Enukleation	0	0,0	3	0,0
	Debulking des Tumors	0	0,0	2	0,0
	Keine Operation	2	2,9	9	22,2
	Fehlende Fälle	0	0,0	4	0,0

*Bezogen auf das Gesamtkollektiv mit der jeweiligen Zeile

4.5. Überlebenszeitanalysen

4.5.1. Gesamtüberleben

Der mediane Follow-up Zeitraum betrug 69 Monate (5,75 Jahre). Der Median von Erstdiagnose bis Todeszeitpunkt betrug 27 Monate (2,08 Jahre; bezogen auf n=110 Todesfälle). Das Gesamtkollektiv zeigte ein Gesamtüberleben (overall-survival) von 87,3% nach zwölf Monaten, nach zwei Jahren lebten noch 81,0% der Patienten, nach fünf Jahren 72,0% und nach zehn Jahren 63,3% (Abbildung 16).

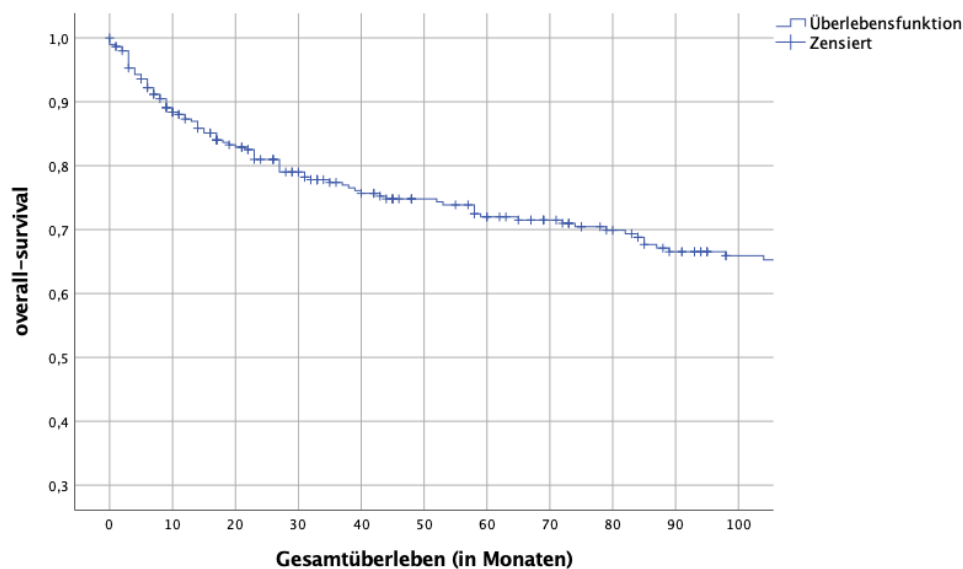


Abbildung 16: Overall-survival des Gesamtkollektivs

Das mediane Überleben betrug 262 Monate (21,83 Jahre; 95%-KI 165,4-358,6) und das mittlere Überleben 225,2 Monate (18,8 Jahre; 95%-KI 196,1-254,3). Zudem ergab sich ein 2-Jahres krankheitsfreies Überleben (im Folgenden „disease-free-survival“) von 84,2%, ein 5-Jahres disease-free-survival von 67,4% und ein 10-Jahres disease-free-survival von 57,9% (Abbildung 17).

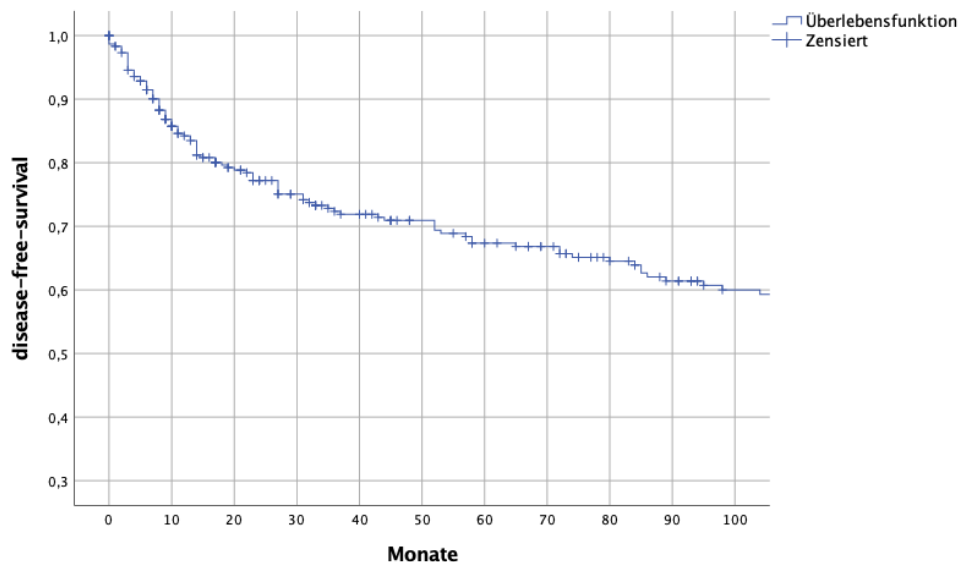


Abbildung 17: Disease-free-survival des Gesamtkollektivs

4.5.2. Überleben nach Geschlecht und Alter

Das mediane Überleben bei Frauen betrug 321 Monate (26,75 Jahre; 95%-KI 159,3-482,7) und bei Männern 139 Monate (11,58 Jahre; 95%-KI 69,6-208,4). Nach fünf Jahren lebten noch 63,5% der Männer und 81,2% der Frauen und nach zehn Jahren lebten noch 55,4% der Männer und 72,0% der Frauen. Frauen wiesen somit ein besseres Überleben auf. Der Unterschied des overall-survivals zwischen männlichen und weiblichen Patienten war signifikant (log-Rank-Test, $p=0,003$). In die Analyse flossen 155 männliche und 145 weibliche Patienten ein. Das Hazard Ratio (HR) lag bei 0,543 (95%-KI 0,369-0,798; $p=0,002$) des Überlebens der Frauen verglichen zu den Männern. Abbildung 18 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Geschlechts des Patienten.

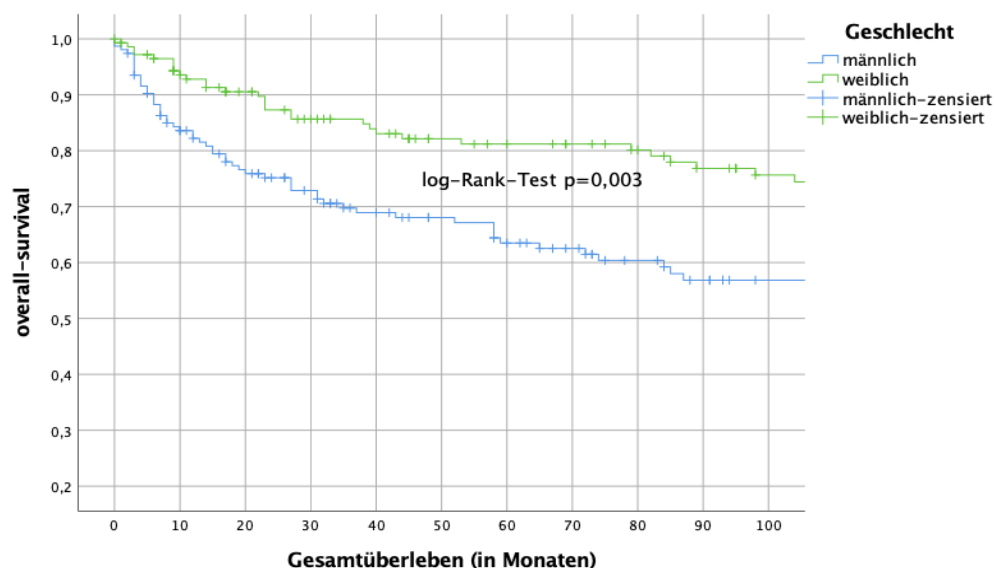


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Geschlechtes

Patienten, die unter 40 Jahre alt waren bei der Erstdiagnose, hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90,9 bis 100% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 77,0 bis 100%. Die Patienten, die zwischen 40 und 70 Jahre alt waren, hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 78,6 bis 84,3% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 64,0 bis 79,6%. Patienten, die bei der Erstdiagnose über 70 Jahre alt waren, wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate von 0 bis 68,2% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 0 bis 60,4% auf. Die Abbildung 19 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Alters bei Erstdiagnose. Der Unterschied der Überlebenskurven zeigte sich im Log Rank Test signifikant ($p < 0,001$).

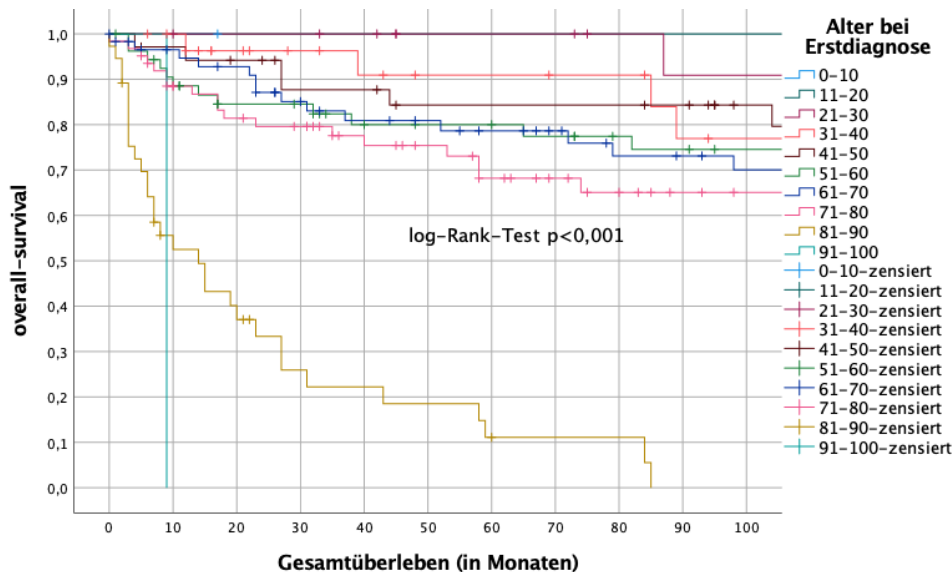


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Alters bei Erstdiagnose

4.5.3. Überleben nach Lokalisation und Entität

Patienten mit einem Karzinom in der Gl. parotis hatten eine 5-Jahres-overall-survival von 71,0% und eine 10-Jahres-overall-survivals von 62,4%. Die Patienten mit einem Karzinom in der Gl. submandibularis hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75,0% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 62,5%. Zu Gl. sublingualis gibt es für eine Bestimmung des Überlebens nicht ausreichend Fälle und bei den Patienten mit einem Karzinom in einer kleinen Speicheldrüse gab es einen Todesfall nach 17 Monaten, daher liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 91,7%. Bei einem p-Wert von $p = 0,327$ im Log-Rank-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Überlebens in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms. Die Cox-Regressionsanalyse ergab hierbei ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Abbildung 20 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens der Patienten in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärkarzinoms.

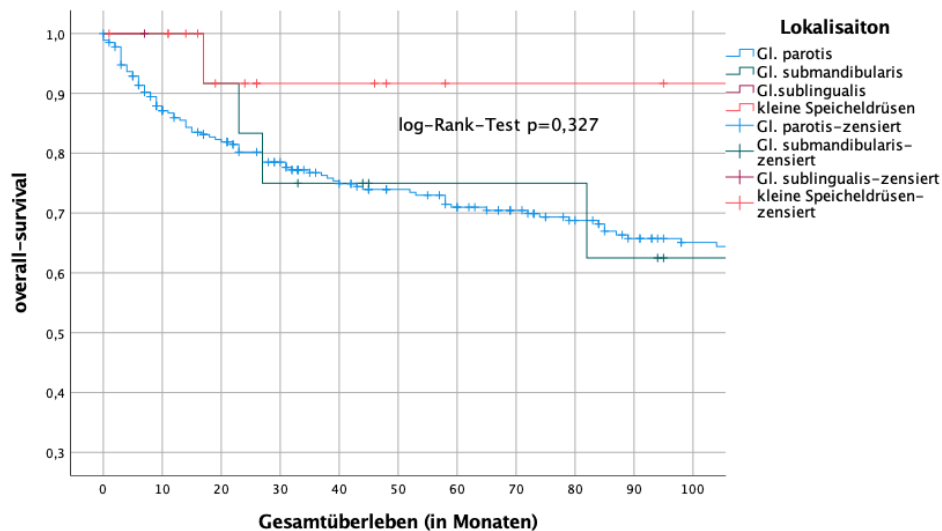


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Lokalisation

Das overall-survival (Abbildung 21) und das disease-free-survival (Abbildung 22) der verschiedenen Entitäten unterschieden sich signifikant voneinander (Log-Rank-Test, $p < 0,001$). Die 5-Jahres-overall-survival von Patienten mit einem Mukoepidermoidkarzinom lag bei 88,9%, das nach zehn Jahren bei 75,4%. Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 81,8% und nach zehn Jahren von 76,0%. Nach fünf Jahren lebten noch 83,3% der Patienten mit einem Azinuszellkarzinom, nach zehn Jahren waren es 73,5%. Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom NOS hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 48,9% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 45,6%. Nach fünf und unverändert auch nach zehn Jahren lebten noch 65,5% der Patienten mit einem Speicheldrüsenengangskarzinom. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate von 44,8% auf und eine 10-Jahresüberlebensrate von 31,6%.

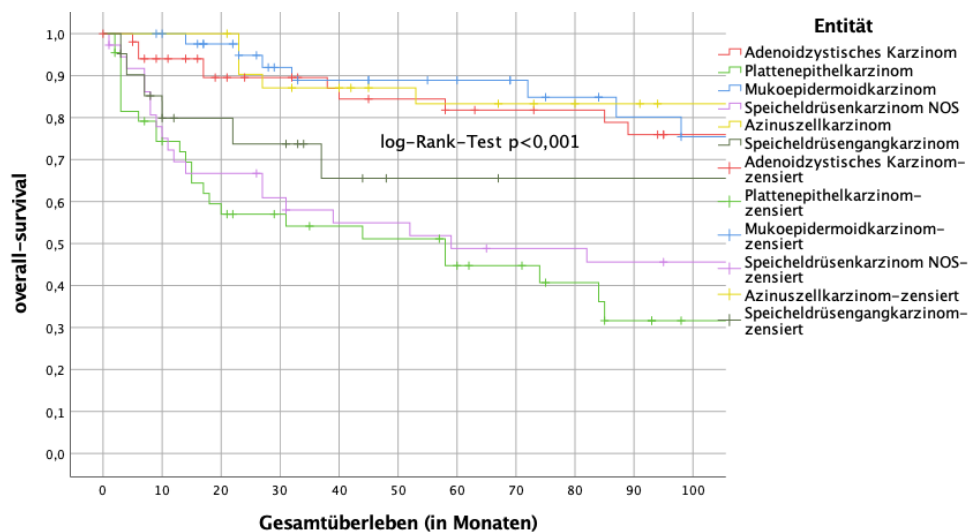


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Entität

Das 5-Jahres-disease-free-survival von Patienten mit einem Mukoepidermoidkarzinom lag bei 86,1%. Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom hatten ein 5-Jahres-disease-free-survival von 77,3%. Nach fünf Jahren wiesen Patienten mit einem Azinuszellkarzinom ein disease-free-survival von 83,2% auf. Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom NOS hatten ein 5-Jahres-disease-free-survival von 39,1% Patienten mit einem Speicheldrüsenangarkarzinom ein von 52,7%. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wiesen ein 5-Jahres-disease-free-survival von 41,4% auf.

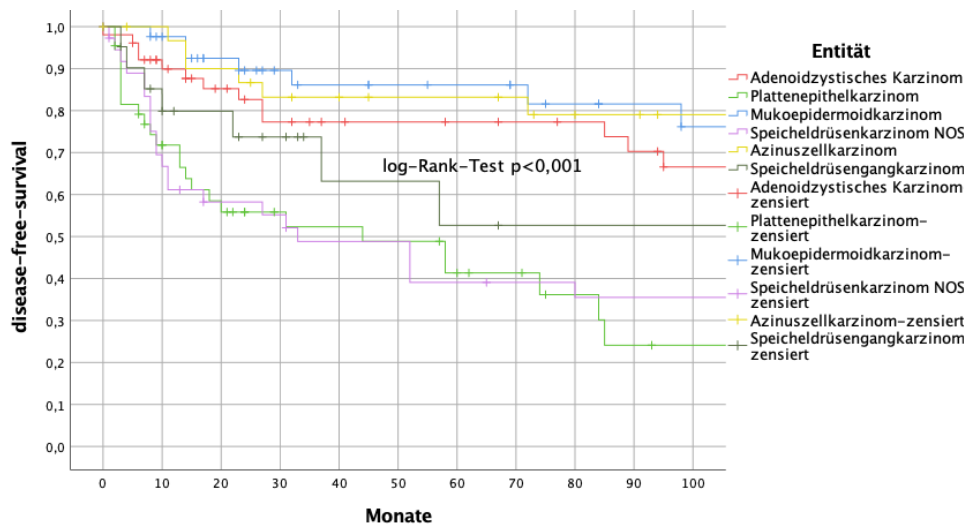


Abbildung 22: Disease-free-survival in Abhängigkeit der Entität

4.5.4. Überleben nach präoperativem House-Brackmann-Score

Je nach präoperativ festgestellten HBS wiesen die Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben auf (Log-Rank-Test, $p < 0,001$), wie es in Abbildung 23 als Kaplan-Meier-Kurve zu sehen ist. Patienten mit einem präoperativen HBS 1 hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79,4% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 71,9%. Patienten mit einem präoperativen HBS 2 hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 56,1% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 44,2%. Nach fünf und nach zehn Jahren lebten 13,0% der Patienten mit einem präoperativen HBS 4. Das HR eines Patienten mit HBS 2 lag bei 2,004 (95%-KI 1,272-3,156; $p = 0,003$) verglichen mit einem Patienten mit einem HBS 1 und das HR eines Patienten mit HBS 4 lag bei 6,379 (95%-KI 3,605-11,289; $p < 0,001$) verglichen mit einem Patienten mit einem HBS 1. Patienten mit einem HBS 2 hatten somit ein ungefähr zweimal höheres Sterberisiko und Patienten mit einem HBS 4 ein ungefähr sechsmal höheres Sterberisiko verglichen mit Patienten mit einem HBS 1.

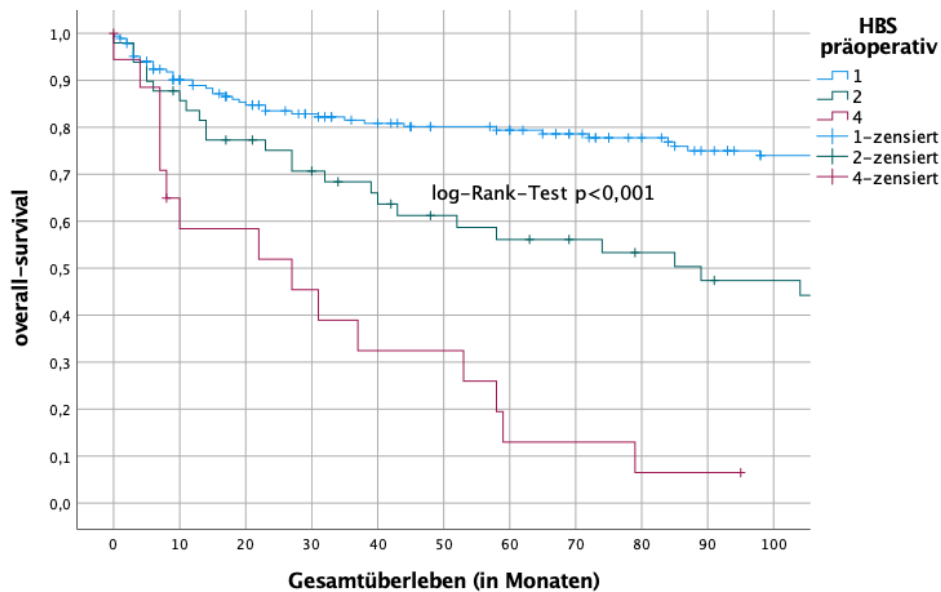


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des präoperativen HBS

4.5.5. Überleben nach TNM-Klassifikation

Der Unterschied des overall-survivals variiert je nach T-Stadium (Abbildung 24), N-Stadium (Abbildung 25) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Stadium, Abbildung 26) (Log-Rank-Test jeweils $p < 0,001$). Die 5- und 10-Jahresüberlebensrate war bei T1 88,0% und 78,5%, bei T2 lag sie bei 79,5% und 71,3%. Patienten mit einem T3-Stadium lebten nach fünf Jahren noch zu 78,6% und nach zehn Jahren zu 75,9%, mit einem T4a zu 40,2% nach fünf Jahren und zu 25,9% nach zehn Jahren. Die Überlebensrate von Patienten mit einem T4b-Stadium lag nach fünf Jahren bei 57,1% und nach zehn Jahren bei 38,1%. Bei den Patienten mit einem Tx-Stadium lag das Überleben nach 5 und nach 10 Jahren jeweils bei 62,5%. Das HR von 3,250 zeigt, dass das Risiko, dass Patienten mit einem T4a Stadium sterben, 3,25-mal höher ist als bei Patienten mit einem T1-Stadium (95%-KI 1,489-7,092; $p = 0,003$). Die weiteren T-Stadien führten zu keinen signifikanten Ergebnissen im Überleben beim HR (T2 HR=1,472, $p = 0,318$; T3 HR=0,861, $p = 0,738$; T4b HR=3,090, $p = 0,072$; Tx HR=0,463, $p = 0,559$).

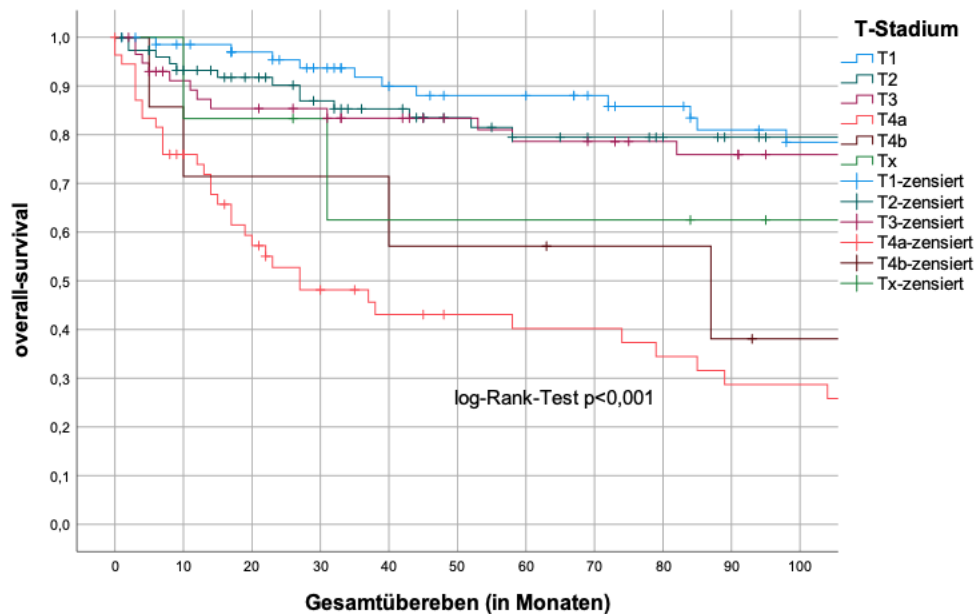


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des T-Stadiums

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem N0-Stadium lag bei 83,7% und nach zehn Jahren bei 76,6%. Bei Patienten mit einem N1-Stadium lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 61,8% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 40,0%, die von Patienten mit einem N2a-Stadium nach fünf Jahren bei 49,0% und nach zehn Jahren bei 40,8%, bei N2b 52,8% nach fünf und 39,6% nach zehn Jahren und bei N2c verstarben 100% innerhalb von einem Jahr. Patienten mit einem N3-Stadium hatten eine 5- und 10-Jahresüberlebensrate von 0%, da nach 44 Monaten alle Patienten mit diesem Stadium verstorben waren. Es lebten noch 76,9% der Patienten mit einem Nx-Stadium nach fünf und ebenfalls 76,9% der Patienten nach zehn Jahren. Das HR lag bei N2b=2,502 (95%-KI 1,340-4,671; $p=0,004$), bei N2c=31,797 (95%-KI 2,457-411,429; $p=0,008$) und N3=6,158 (95%-KI 2,268-16,718; $p<0,001$) im Vergleich zu einem N0-Stadium. Die Cox-Regressionsanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Versterben für N1 (HR=1,487, $p=0,352$), N2a (HR=1,998, $p=0,136$), Nx, (HR=0,722, $p=0,615$) im Vergleich zu einem N0-Stadium.

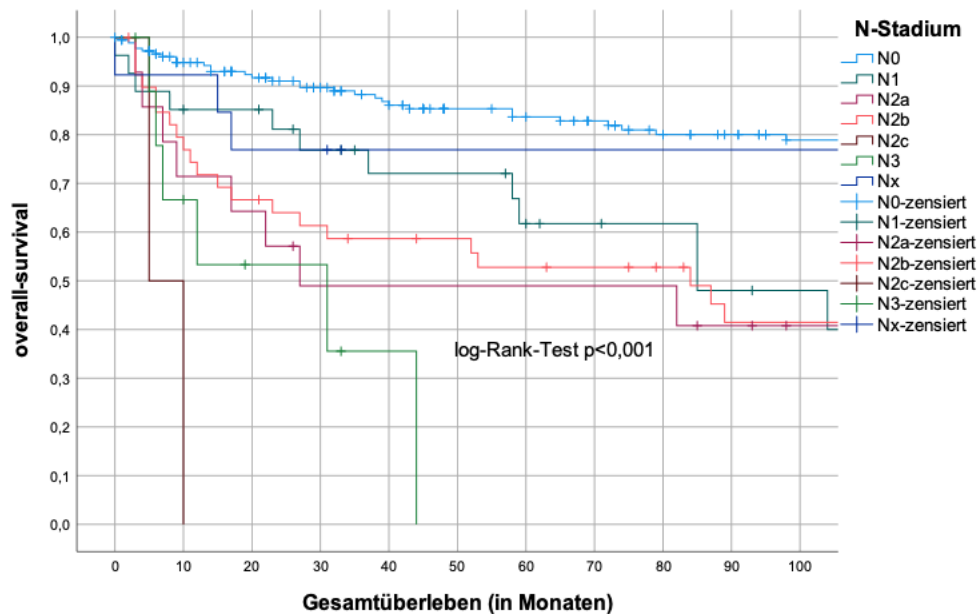


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des N-Stadiums

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten ohne Fernmetastase (M0) betrug 77,8% und die 10-Jahresüberlebensrate 67,4%, bei Patienten mit Fernmetastase (M1) lag die Überlebensrate nach fünf und zehn Jahren bei 47,7% und bei Patienten mit einem Mx-Stadium bei 60,0% nach fünf und nach zehn Jahren. Das HR lag bei 2,595 (95%-KI 1,33-5,063; $p=0,005$) für Patienten mit einer Fernmetastase im Vergleich zu Patienten ohne gesicherte Fernmetastase. Bei Patienten mit einem Mx-Stadium lag das HR bei 0,998 im Vergleich zu einem M0-Stadium, jedoch ist das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,998$).

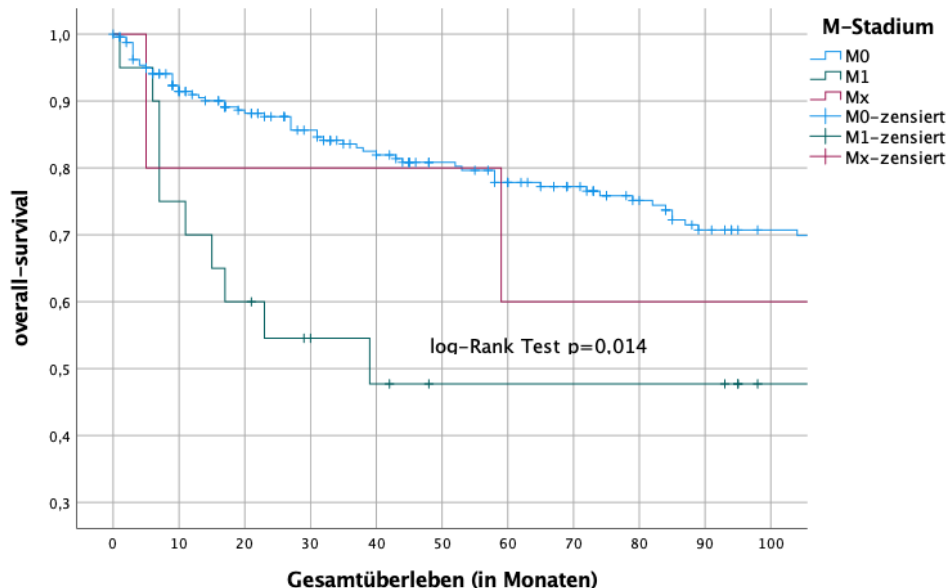


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des M-Stadiums

4.5.6. Überleben nach Resektionsstatus und Differenzierungsgrad

Patienten mit einem R0-Status hatten eine Gesamtüberlebensrate von 84,6% nach fünf Jahren und 77,2% nach zehn Jahren. Die Überlebensrate von Patienten mit einem R1-Status betrug nach fünf Jahren 43,6% und nach zehn Jahren 35,6%. Der Log-Rank-Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied des Überlebens je nach Resektionsstatus ($p < 0,001$). Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten mit einem R2-Status betrug 32,0% und nach zehn Jahren 10,7%. Patienten mit einem Rx-Status hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 64,2% und 32,1% nach zehn Jahren. Das HR lag bei R0 gegen R1 bei 3,436 (95%-KI 2,092-5,645; $p < 0,001$) und R2 bei 7,147 (95%-KI 3,772-13,543; $p < 0,001$). Die Cox-Regressionsanalyse ergab ebenso ein signifikantes Ergebnis im Vergleich des R0 Stadiums mit dem Rx Stadium mit einem HR=2,650 (95%-KI 1,242-5,656; $p = 0,012$). Abbildung 27 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von dem Resektionsstatus der Patienten.

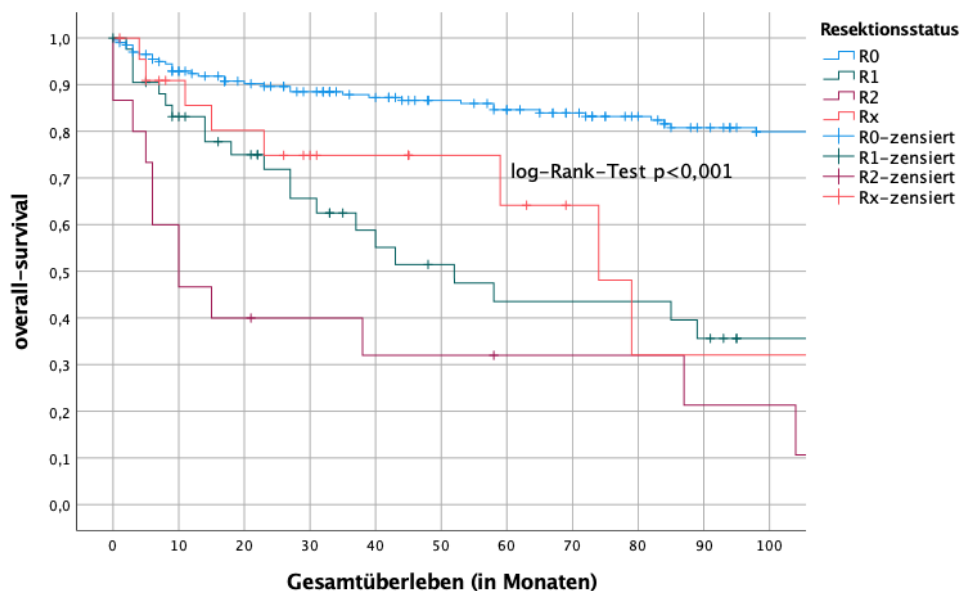


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Resektionsstatus

Patienten, die einen hoch differenzierten Tumor (low-grade) hatten, hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 95,1% und nach zehn Jahren 91,4%. Bei einem mäßig differenzierten Tumor (intermediate-grade) lebten nach fünf Jahren noch 52,5% und nach zehn Jahren 45,5%. Patienten, die einen schlecht differenzierten Tumor (high-grade) aufwiesen, hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 47,3,6% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 44,3% (Abbildung 28). Bei den niedrig differenzierten Tumoren lag das HR bei 6,509 (95%-KI 2,903-14,590; $p < 0,001$) und bei den mäßig differenzierten Tumoren lag das HR bei 5,404 (95%-KI 2,305-12,670; $p < 0,001$) verglichen mit gut differenzierten Tumoren. Die verschiedenen Gradings der Tumore führten zu einem statistisch signifikanten Unterschied des Überlebens (Log-Rank-Test; $p < 0,001$).

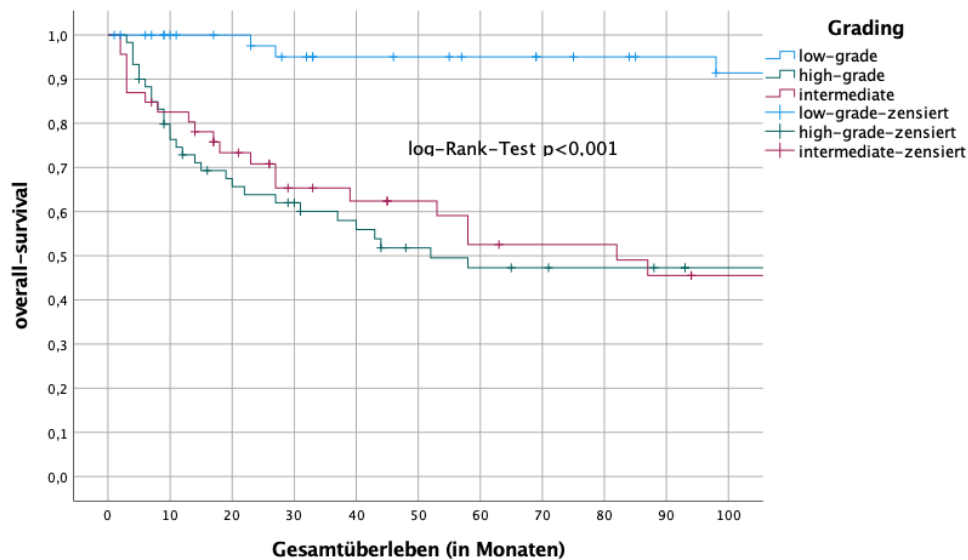


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades

Betrachtet man gesondert das Mukoepitheloidkarzinom, zeigt der Log-Rank-Test einen signifikanten Unterschied des Überlebens je nach Differenzierungsgrad ($p=0,005$). Abbildung 29 stellt die Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades bei Mukoepitheloidkarzinomen dar. Patienten mit einem hoch differenzierten Mukoepitheloidkarzinom wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 92,3% auf, mit einem mäßig differenzierten Mukoepitheloidkarzinom des intermediate-grade 52,5% und mit einem schlecht differenzierten Mukoepitheloidkarzinom 0%. Bei den niedrig differenzierten Tumoren lag das HR bei 43,4 (95%-KI 2,001-940,759; $p=0,016$) und bei den mäßig differenzierten Tumoren lag das HR bei 11,047 (95%-KI 1,101-110,808; $p=0,047$) verglichen mit den gut differenzierten Tumoren.

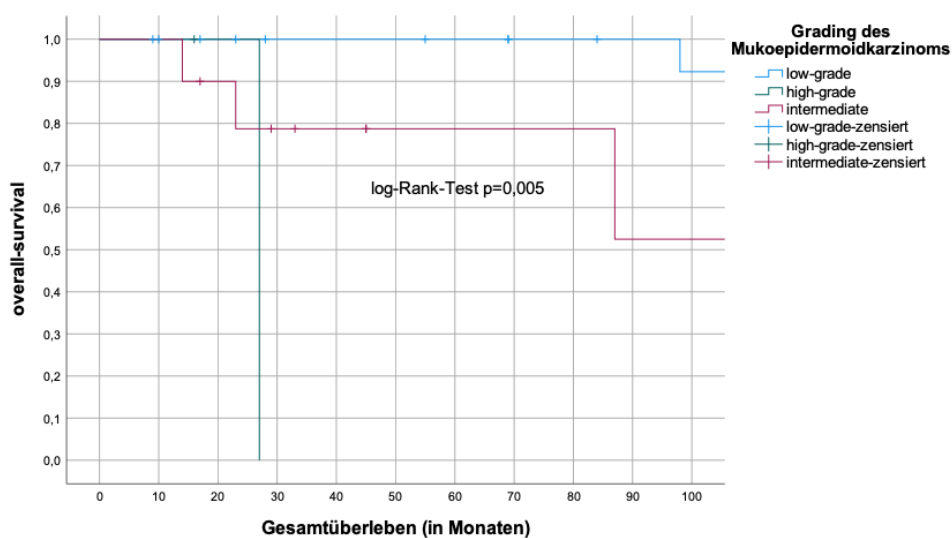


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades bei Mukoepitheloidkarzinomen

4.5.7. Überleben nach Therapie

Patienten, die eine partielle Parotidektomie erhielten, lebten nach fünf Jahren zu 71,4%. Patienten, die eine laterale Parotidektomie erhielten, wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate von 91,8% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 83,5% auf. Patienten, die eine subtotale Parotidektomie erhielten, wiesen eine Überlebensrate von jeweils 80,2% nach fünf und nach zehn Jahren auf. Patienten, die eine totale Parotidektomie erhielten, lebten nach fünf Jahren zu 81,8% und nach zehn Jahren zu 71,9% und von den Patienten, die eine radikale Parotidektomie erhielten, lebten noch 49,0% nach fünf Jahren und 39,7% nach zehn Jahren. Patienten, die eine Tumorresektion bei einem Tumor, ausgenommen der Gl. parotis, hatten, hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 82,0% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 72,9%. Die Abbildungen 30 bis 32 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit der jeweiligen Therapiewahl. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur die Operationen an der Gl. parotis graphisch dargestellt (Abbildung 30). Die Wahl der verschiedenen Operationsmethoden führte zu einem statistisch signifikanten Unterschied des Überlebens (Log-Rank-Test; $p < 0,001$).

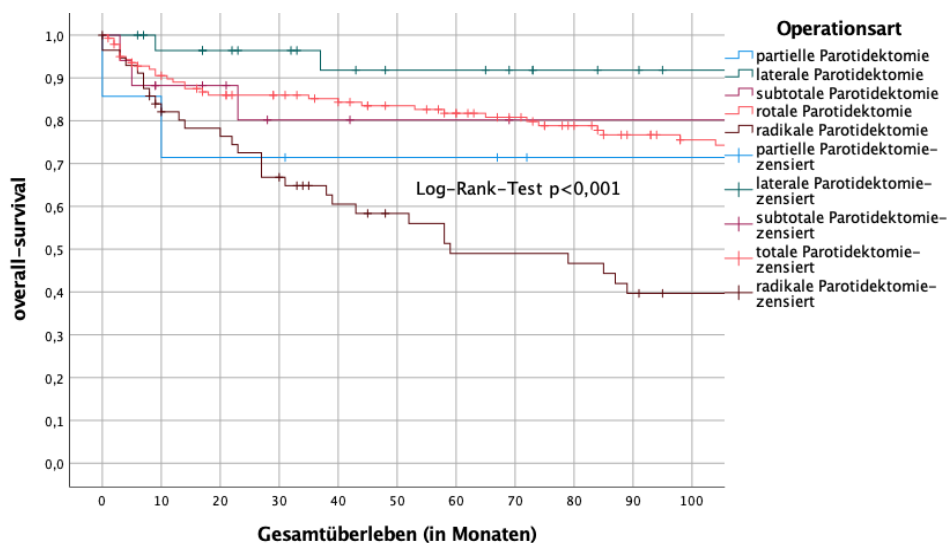


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Operationsmethode

Die Patienten, die keine ND erhielten, wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate von 56,3% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 50,8% auf. Patienten, die eine selektive ND erhielten, wiesen eine Überlebensrate von 78,6% nach fünf Jahren und 71,4% nach zehn Jahren auf. Von den Patienten, die modifiziert radikale ND erhielten, verstarb in den ersten fünf Jahren kein Patient und durch einen Todesfall nach 72 Monaten (sechs Jahren) kam es zu einer Überlebensrate von 83,3% nach zehn Jahren. Patienten, die eine radikale ND erhielten, wiesen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 61,8% auf und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 48,6%. Die Cox-Regressionsanalyse ergab ein HR der selektiven ND von 0,614 (95%-KI

0,384-0,980, $p=0,041$) im Vergleich zu keiner ND. Somit hatten die Patienten mit einer selektiven ND eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten, die keine ND erhielten. Die Durchführung einer ND und deren Art führte zu einem signifikanten Unterschied des Überlebens der Patienten (Log-Rank-Test; $p=0,012$). Abbildung 31 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve in der Abhängigkeit der Wahl der ND. Die Cox-Regressionsanalyse ergab keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf das HR der Patienten mit einer modifiziert radikalen ND mit $p=0,145$ (HR 0,226) und einer radikalen ND mit $p=0,573$ (HR 1,170) im Vergleich zu den Patienten, die keine ND erhielten.

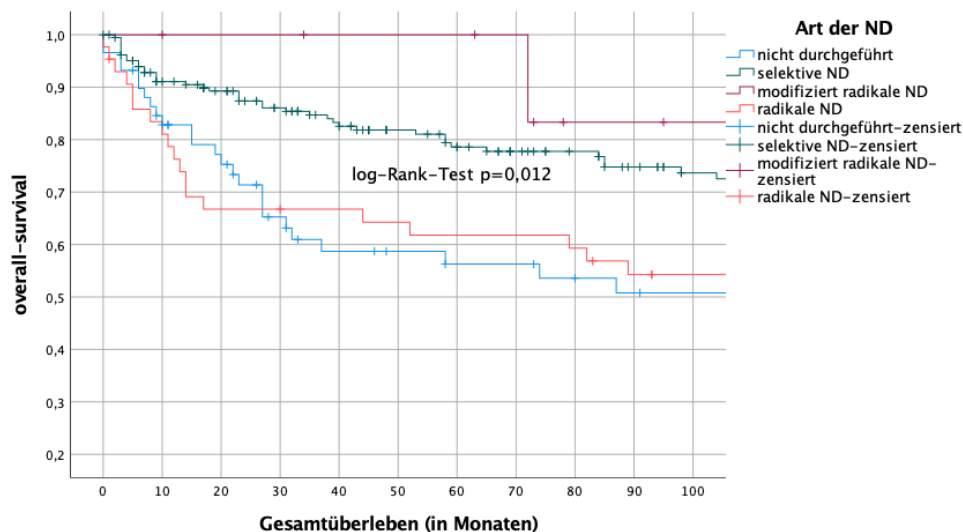


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der ND

Patienten, die keine postoperative Bestrahlung erhielten, lebten nach fünf Jahren zu 85,4% und nach zehn Jahren zu 79,0%. Patienten, die postoperativ bestrahlt wurden, hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68,6% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 57,6%. Patienten, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten, lebten zu 60,1% nach fünf Jahren und 54,1% nach zehn Jahren. Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie erhielten, wiesen eine 5- und 10-Jahresüberlebensrate von 0% auf, da alle Patienten ($n=4$) innerhalb von 27 Monaten (2,25 Jahren) verstarben. Das HR der Patienten mit einer postoperativen Bestrahlung lag bei 2,421 ($p<0,001$, 95%-KI 1,480-3,961) im Vergleich zu den Patienten, die nicht postoperativ bestrahlt wurden. Patienten, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten, hatten ein HR von 3,557 ($p<0,001$, 95%-KI 1,780-7,107) und die Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie erhielten, ein HR von 16,985 ($p<0,001$, 95%-KI 5,684-50,761) im Vergleich zu den Patienten, die nur operativ behandelt wurden und keine postoperative Bestrahlung erhielten. Auch die Durchführung einer adjuvanten/definitiven Therapie oder Bestrahlung und/oder Chemotherapie, des Patienten führte zu einem statistisch signifikanten Unterschied des Überlebens der Patienten (Log-Rank-Test; $p<0,001$) (Abbildung 32).

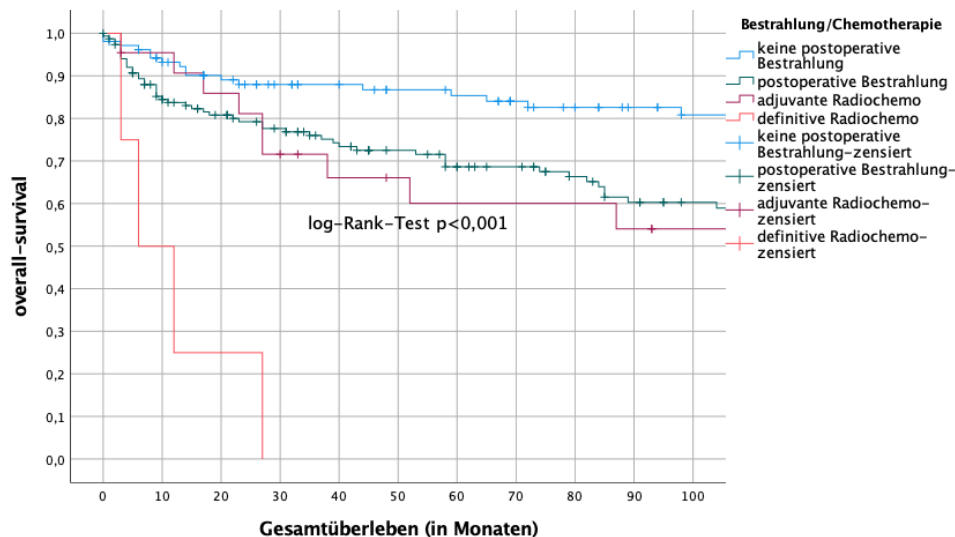


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Wahl der Bestrahlung/Chemotherapie

4.5.8. Überleben nach Auftreten eines Rezidivs

Patienten, bei denen kein Rezidiv auftrat, wiesen ein 5-Jahresüberleben von 72,2% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 64,7% auf. Dahingegen lebten von den Patienten, bei denen ein Rezidiv festgestellt wurde, nach fünf Jahren 71,0% und nach zehn Jahren 57,7%. Das Überleben der Patienten mit und ohne Rezidiv unterschied sich nicht signifikant voneinander (Log-Rank-Test; $p=0,218$). Patienten mit einem Lokalrezidiv hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 76,7% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 67,4%. Patienten mit einer Fernmetastase wiesen eine Überlebensrate von 52,5% nach fünf Jahren und 37,5% nach zehn Jahren auf. Patienten, die sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine Fernmetastase entwickelten, hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 83,3% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 55,6%. Das HR der Patienten mit einem Rezidiv lag bei 1,297, verglichen mit den Patienten ohne Rezidiv war das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,221$). Abbildung 33 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von einem Auftreten eines Rezidives im Vergleich zu den Patienten, bei denen kein Rezidiv zum Ende des Beobachtungszeitraum bekannt war und Abbildung 34 zeigt die Überlebenskurve in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastase.

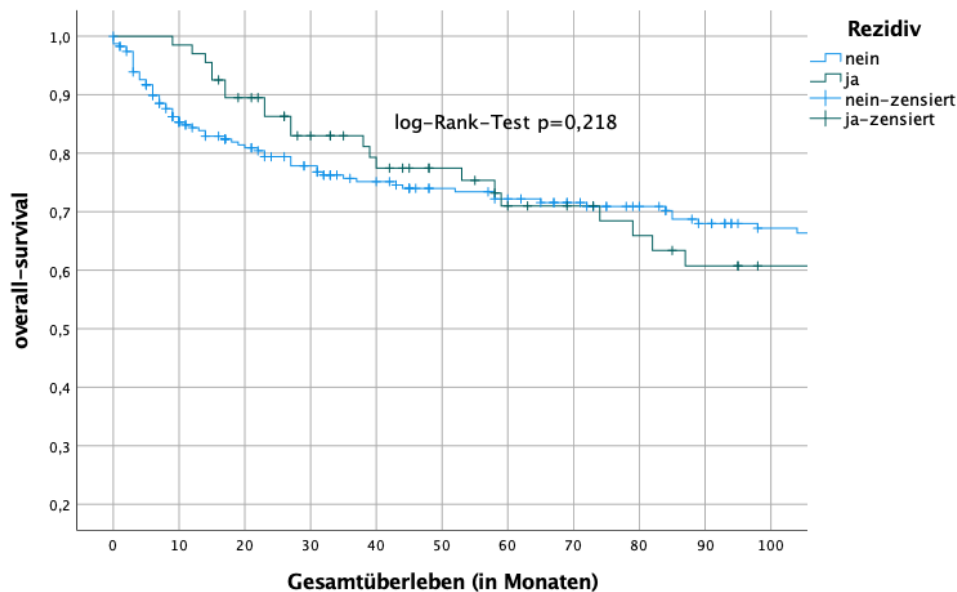


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Auftretens eines Rezidivs

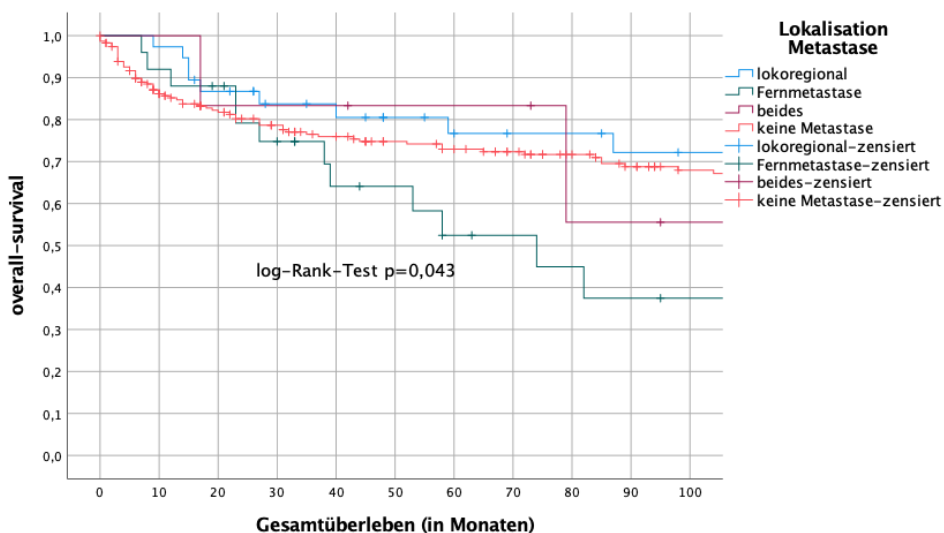


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Lokalisation des Auftretens des Rezidivs

5. Diskussion

5.1. Studiendesign und Patientenstamm

Speicheldrüsenkarzinome sind sehr selten und ihre Untersuchungen basieren oft auf retrospektiven Datenanalysen,^{33,59,67-69} da epidemiologische Daten schwierig prospektiv zu erfassen sind. Vor allem Daten zum Überleben sind durch diese retrospektive Studie daher vielfältig vorhanden. Die vorliegende Arbeit analysiert, anders als bei vielen anderen Studien, die häufig lediglich die Gl. parotis betrachten⁷⁰⁻⁷², alle drei großen Kopfspeicheldrüsen sowie die kleinen Speicheldrüsen. Diese Arbeit basiert auf einem sehr großen Patientensatz von 317

Patienten und ist damit deutlich größer als viele andere Studien, wie etwa der Studie von Bell et al. (2005) mit 85 Patienten oder der von Koivunen et al. 2002 mit 40 Patienten.^{73,74} Die mediane Follow-up Zeit lag in dieser Studie bei 69 Monaten (5,75 Jahren). Ähnlich war es in einer Studie von Pohar et al. 2005, bei der die mediane Nachbeobachtungszeit ebenfalls fünf Jahre betrug, basierend auf Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom der Gl. parotis.⁷¹ Ebenso beschrieb eine Studie von Koul et al. (2007) eine mediane Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten (2,6 Jahren).⁷² Somit bietet uns die vorliegende Arbeit einen großen retrospektiven Patientenstamm mit vielen repräsentativen epidemiologischen Daten.

5.2. Geschlechts- und Altersverteilung

Die Geschlechterverteilung in dieser Studie war sehr ausgeglichen mit einem leichten Überwiegen männlicher Patienten. In Studien, die sich jedoch nur mit der Gl. parotis befassten, wird ein Überwiegen männlicher Patienten mit prozentualen Anteilen von 52%-61% beschrieben.⁷⁰⁻⁷² Das leichte Überwiegen von männlichen Patienten könnte auf die vermuteten Risikofaktoren für Speicheldrüsenkarzinome zurückzuführen sein, die besonders in männerdominierten Berufen vorkommen, wie z.B. durch Sägespäne oder Chemikalien der Lederindustrie.^{22,68} In der Literatur wird jedoch teilweise auch ein Überwiegen von weiblichen Patienten beschrieben, wie in einer Studie von da Silva et al. (2018) mit einem Patientenstamm aus Brasilien von 970 Patienten mit Speicheldrüsenkarzinomen. In dieser Studie fanden sich mit 60% mehr weibliche (n=582) als männliche Patienten (n=388).⁷⁵ Auch in Studien von Bell et al. (2005) ⁷⁴, Bjørndal et al. (2011) ⁷⁶, Kokemüller et al. (2004) ⁷⁷ und Gao et al. (2007) ⁷⁸ kamen mehr weibliche (50,83-59%) als männliche Patienten vor. Der Unterschied der Geschlechterverteilung war hierbei jedoch immer nur minimal.^{74,76-78}

In der vorliegenden Arbeit wurden die meisten Erstdiagnosen im Alter von 71-80 Jahren gestellt. Es waren lediglich <2% der Patienten unter 20 Jahre alt. Speicheldrüsenkarzinome treten bei Kindern sehr selten auf. Auch Lunar et al. (1991) beschreibt ein Vorkommen von weniger als 5% aller Speicheldrüsenkarzinomen bei Kindern.⁷⁹ In dieser Arbeit war das mediane Alter (59,67 Jahre) bei Erstdiagnose und die Standardabweichung (18,2 Jahre) ähnlich wie in einer Studie von Pohar et al. (2005), bei der das mediane Alter ebenfalls bei 59,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 18 Jahren lag. Die Studie von Pohar et al. umfasst 163 Patienten, die in den USA zwischen 1960 und 2000 bei einem Speicheldrüsenkarzinom in der Gl. parotis behandelt wurden.⁷¹ Auch in anderen Studien deckt sich das mediane Alter mit dem dieser Studie, wie in der Studie von Koul et al. (2007) mit einem medianen Alter von 63 Jahren bei Männern und 62 Jahren bei Frauen.⁷² Auch die Studie von Vander Poorten et al. (1999) umfasst einen Patientenstamm von 151 Patienten, die von

1973 bis 1994 wegen eines Karzinoms in der Gl. parotis behandelt wurden. Diese Studie zeigt ein medianes Alter von 63 Jahren bei Erstdiagnose, wobei Patienten im Alter von 11 bis 94 Jahren beschrieben wurden.⁷⁰ Ebenfalls liegt das mediane Alter in der Studie von Bjørndal et al. (2011) bei 62 Jahren, somit wurden die meisten Diagnosen im 7. Lebensjahrzehnt gestellt.⁷⁶ Ein ähnlich hohes medianes Alter wird auch in der Studie von Bell et al. (2005) beschrieben mit einem medianen Alter von 58,9 Jahren bei Erstdiagnose bei einem Patientenstamm von 85 Patienten.⁷⁴ In einer Studie von Renehan et al. (1996) traten die meisten Diagnosen im Alter von 60 bis 69 Jahren auf.⁸⁰ Das hohe Alter bei der Erstdiagnose ist damit zu begründen, dass allgemein das höhere Alter ein Risikofaktor für Krebserkrankungen darstellt, da sich Mutationen in den Zellen mit steigendem Alter anhäufen. Ebenso gehören Gewohnheiten wie Alkoholkonsum und Rauchen und altersbedingt jahrelange Zellteilung zur Karzinogenese.⁸¹ Auch die Exponierung diskutierter Risikofaktoren, wie berufliche, industriebedingte Faktoren und Strahlung^{20,22}, können zur größeren Anzahl an Patienten mit höherem Alter beitragen, da sich diese Faktoren mit steigendem Alter anhäufen können. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Arbeit ausgeglichen war und Speicheldrüsenkarzinome am häufigsten bei Patienten im Alter von ungefähr 71-80 Jahren diagnostiziert wurden. Das Ergebnis entspricht dem, was die zuvor beschriebenen Studien ebenfalls feststellten.

5.3. Diagnostik, Symptomatik

Standardmäßig wurde in der vorliegenden Studie bei malignitätsverdächtigen Prozessen in der Gl. parotis eine FNA durchgeführt, wenn nicht bereits eine extern gesicherte Diagnose vorlag. Dabei konnte präoperativ eine Malignität bei 22,1% der Patienten oder ein malignitätsverdächtiger Prozess bei 11,6% der Patienten festgestellt werden. Auch Atypien unklarer Signifikanz und Neoplasien mit einem unklaren Malignitätspotential wurden dadurch bei 6,3% der Patienten diagnostiziert. Fälschlicherweise wurde in wenigen Fällen (12,6%) jedoch ein nicht maligner Prozess diagnostiziert, also ein falsch negatives Ergebnis festgestellt, oder die Probe reichte nicht für eine Diagnose aus (15,8%). Bei 29,5% Patienten wurde die FNA nicht durchgeführt, was damit zu begründen ist, dass sich viele Patienten bereits mit einer extern gesicherten Diagnose in dem Universitätsklinikum zu Köln vorstellten, weshalb eine FNA hier nicht erforderlich war.

Die FNA ist bei Speicheldrüsenkarzinomen eine einfache diagnostische Maßnahme, durch die man anatomisch leicht an die Speicheldrüsen gelangen kann und durch die eine präoperative Punktion zeit- und kosteneffizient möglich ist. Durch die FNA können gegebenenfalls überflüssige Revisionsoperationen vermieden werden, da sie eine präoperative Einschätzung der Dignität zulässt. Die FNA benötigt viel Expertise bezüglich der zytologischen Diagnostik,

da eine genaue Unterscheidung der Entität auf Grund der großen Heterogenität der Entitäten eine Herausforderung sein kann. Zudem können im Zuge der Feinnadelbiopsie gleichzeitig mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt werden, zum Beispiel bei zystischen Befunden.⁷

Eine Studie von Cohen et al. (2004), in der insbesondere das Ergebnis von Feinnadelbiopsien bei Speicheldrüsenkarzinomen der großen Kopfspeicheldrüsen untersucht wurde, zeigte eine hohe Sensitivität der FNA. Die Studie umfasst 258 Patienten, die zwischen 1996 und 2000 eine Speicheldrüsenläsion hatten. Davon hatten 30,6% (n=79) der Patienten einen malignen Tumor. Bei 84% der Patienten konnte ein maligner Vorgang präoperativ mittels FNA diagnostiziert werden und bei 23% wurde eine falsch negative Diagnose gestellt. Bei 15% der Patienten mit einem malignen Tumor wurde diagnostiziert, dass der Prozess nicht maligne sei. Somit stellte die Studie eine Sensitivität von 73%, Spezifität von 87% und Genauigkeit von 80% von histologisch malignen oder malignitätsverdächtigen Proben fest.⁸² Vergleicht man diese Werte mit dem Kölner Patientenstamm lässt sich feststellen, dass deutlich weniger Proben einen malignen Prozess präoperativ diagnostizierten. Viele Patienten stellten sich mit einer extern gesicherten Diagnose vor. Rechnet man die nicht durchgeführten und fehlenden Fälle heraus, stellt man fest, dass bei fast der Hälfte der Patienten, bei denen eine FNA durchgeführt wurde, eine gesicherte maligne Probe oder eine malignitätsverdächtige Probe vorlag. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie von Koivunen et al. (2002), bei der lediglich bei zehn von insgesamt 36 Patienten (28%) ein maligner Tumor richtig identifiziert wurde, jedoch ergaben elf von 36 (31%) der Proben keine sichere Diagnose.⁷³

Somit lässt sich zusammenfassen, dass die FNA bei malignitätsverdächtigen Raumforderungen in der Speicheldrüse als zusätzliches diagnostisches Mittel sinnvoll in dieser vorliegenden Arbeit war und bereits präoperativ einen Rückschluss auf die Dignität der Raumforderung geben konnte. Eine FNA sollte daher als zusätzliches diagnostisches Mittel eingesetzt werden. Ein negatives, unauffälliges FNA-Ergebnis ist kein Ausschlusskriterium für einen malignen Prozess.⁸² Gerade bei Tumoren, beispielsweise in der Gl. sublingualis, sollte bei einem Tumor immer auch ein malignes Geschehen als mögliche Diagnose in Betracht gezogen werden und die Diagnostik durch weitere bildgebende Verfahren, wie ein MRT, ergänzt werden.⁴⁵

Die Symptome der Speicheldrüsenkarzinome werden oft als unverschiebbliche, harte Raumforderungen im Bereich der Speicheldrüse beschrieben. Auch Ulzerationen, Einschränkungen des N. facialis ¹⁰, oder eine zervikale Lymphadenopathie werden als Symptome genannt.⁷ In der vorliegenden Studie wurden lediglich Daten zur Facialisparesie bei Vorstellung des Patienten gesammelt (Kapitel 5.8). Es gab keine Dokumentation über weitere

Symptomatik der Patienten. Aus anderen Studien, wie etwa der von da Silva et al. (2018), geht hervor, dass mehr Patienten ohne Symptomatik waren (n=341 mit Symptomatik, n=453 ohne Symptomatik).⁷⁵ Die Arbeitsgruppe von Koivunen et al. (2002) analysierte 40 Patienten, die zwischen 1988 und 1998 in Nordfinnland an einem malignen epithelialen Speicheldrüsentumor erkrankten. Die Studie zeigte, dass etwa die Hälfte der Patienten über Schmerzen berichteten, wobei die Schmerzen im Median bereits elf Monate anhielten.⁷³ Ebenso stellen Spiro et al. (1986) fest, dass sich die meisten Patienten mit einem malignen Speicheldrüsentumor innerhalb eines Jahres nach Auftreten der ersten Symptome einer Klinik vorstellten. Je nach Speicheldrüse stellten sich allerdings 2 bis 19% der Patienten erst nach über zehn Jahren in einer Fachklinik vor.⁶⁷

5.4. Tumorlokalisation

Die meisten Tumore in der vorliegenden Untersuchung waren mit einem Anteil von 89,9% in der Gl. parotis lokalisiert, nur wenige in der Gl. submandibularis (4,4%) und in den kleinen Speicheldrüsen (5,3%). Es gab nur einen Fall eines Karzinoms in der Gl. sublingualis (0,3%). Zudem zeigte diese Arbeit mehr Karzinome auf der rechten Seite als auf der linken. In der vorliegenden Studie war die Verteilung der Karzinome in den jeweiligen Speicheldrüsen statistisch nicht signifikant abhängig vom Geschlecht. Es erkrankten lediglich mehr Frauen an einem Karzinom in der Gl. submandibularis. Bei den anderen Speicheldrüsen war das Geschlechterverhältnis eher ausgeglichen. Andere Studien stellten einen geringeren Anteil der Tumore in der Gl. parotis fest, als es in dieser Studie der Fall war. Fu et al. (2019) führten eine epidemiologische Studie mit 1831 Patienten in Shanghai durch, die zwischen 2003 und 2012 an einem Speicheldrüsenkarzinom erkrankten. 53,3% (n=976) der Patienten erkrankten an einem Karzinom in der Gl. parotis, 13,7% (n=250) an einem Karzinom in der Gl. submandibularis. 4,75% (n=87) der Patienten wiesen ein Karzinom in der Gl. sublingualis auf und 28,3% (n=518) ein Karzinom in einer kleinen Speicheldrüse. Hierbei wurde differenziert, wo sich der Tumor der kleinen Speicheldrüse befand. Die häufigste Lokalisation war der Gaumen mit einem Anteil von 10% des Gesamtkollektivs. Somit befanden sich 36% aller Tumore der kleinen Speicheldrüsen am Gaumen.²⁵ Eine Studie von Bjørndal et al. (2011) umfasste 952 Patienten. Die Patientendaten wurden aus drei dänischen nationalen Registern in dem Zeitraum von 1990 bis 2005 gesammelt. In dieser Studie traten 52,5% der Karzinome in der Gl. parotis, 33,4% in den kleinen Speicheldrüsen, 12,2% in der Gl. submandibularis und 1,6% in der Gl. sublingualis auf. Ebenfalls wurde differenziert, wo die kleinen Speicheldrüsen lokalisiert waren. Am häufigsten traten auch hier die Tumore der kleinen Speicheldrüsen am Gaumen auf.⁷⁶ Auch in den Studien von Bell et al. (2005) und da Silva et al. (2018) konnte ein deutlich größerer Anteil an Tumoren in den kleinen Speicheldrüsen mit 35% bis zu 62%

festgestellt werden. Somit gab es einen kleineren prozentualen Anteil der Tumore in der Gl. parotis mit 30 bis 50%.^{74,75} Die Arbeitsgruppe von da Silva et al. (2018) beschrieb bezüglich der Tumore der kleinen Speicheldrüsen ebenfalls den Gaumen als häufigste Lokalisation, gefolgt von der Wange.⁷⁵ Eine solche Differenzierung gab es in dieser Studie nicht und die Tumore wurden unter „kleine Speicheldrüsen“ zusammengefasst. Die Ergebnisse zur Lokalisation der Karzinome decken sich mit den oben im Text beschriebenen Studien.

Eine Studie von Gao et al. (2017) beinhaltete zu den malignen Speicheldrüsentumoren auch Daten zu den benignen Speicheldrüsentumoren. Hier konnte festgestellt werden, dass die meisten Tumore der Gl. parotis und der Gl. submandibularis gutartiger Natur sind und die der Gl. sublingualis, die der kleinen Speicheldrüsen auf der Zunge und in der Kieferhöhle etwa zu 90% maligne waren. Die Studie von Gao et al. (2017) gibt somit Hinweise darauf, dass je kleiner die Speicheldrüse, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines malignen Vorgangs bei einer unbestimmten Raumforderung.⁷⁸ Aufgrund dessen wäre ein direkter Vergleich des Verhältnisses an gutartigen und bösartigen Tumoren in den jeweiligen Speicheldrüsen in nachfolgenden Studien anhand des Kölner Patientenkollektivs erforderlich. Speicheldrüsenkarzinome traten zusammenfassend seitenunabhängig und geschlechterunabhängig am häufigsten in der Gl. parotis auf.

5.5. Tumorentitäten

Die häufigsten Entitäten in dieser Studie waren in absteigender Reihenfolge das adenoidzystische Karzinom (17,4%), das Plattenepithelkarzinom (13,9%), das Mukoepidermoidkarzinom (13,9%), das Speicheldrüsenkarzinom NOS (13,1%), das Azinuszellkarzinom (10,4%) und das Speichelgangkarzinom (6,6%). Das adenoidzystische Karzinom wurde auch in einer Studie von Bjørndal et al. (2011) mit 25,2% (n=240) als häufigste Entität beschrieben. Darauf folgte das Mukoepidermoidkarzinom mit 16,9% (n=161). Das Speicheldrüsenkarzinom NOS kam mit einem Anteil von 12,2% (n=116) vor. Das Speichelgangkarzinom machte einen Anteil von 3,6% (n=34) aus. Einen deutlich geringeren Anteil hatte das Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von nur 5,5%. Bjørndal et al. (2011) diskutierten hierbei, dass die unterschiedlichen Entitätenverteilungen womöglich auf die komplexen Subtypen zurückzuführen sind, und lassen offen, ob tatsächlich topographische Unterschiede bei dem Auftreten der Entitäten vorkommen.⁷⁶ In der Studie von da Silva et al. (2018) war die häufigste Entität das Mukoepidermoidkarzinom, gefolgt vom adenoidzystischem Karzinom, Speicheldrüsenkarzinom NOS, Azinuszellkarzinom und Plattenepithelkarzinom. Das Speichelgangkarzinom war in dieser Studie mit einem prozentualen Anteil von 1,03% deutlich seltener vertreten. Da Silva et al. (2018) beschrieben ebenfalls bereits innerhalb Brasiliens unterschiedliche epidemiologische Daten zu

Speicheldrüsenkarzinomen und verwiesen auf die Notwendigkeit von multizentrischen Untersuchungen.⁷⁵ Die Arbeitsgruppe von Koivunen et al. (2002) beschrieb ebenfalls das Mukoepidermoidkarzinom als häufigste Entität mit 30%, gefolgt vom adenoidzystischen Karzinom und Azinuszellkarzinom. Plattenepithelkarzinome wurden in dieser Studie von Koivunen et al. (2002) herausgenommen, da vermutet wurde, dass einige Speicheldrüsenkarzinome keine primäre Herkunft der jeweiligen Speicheldrüse hatten, sondern Metastasen der Haut oder Schleimhaut der Kopf-Hals-Region waren.⁷³ Durch diesen Ausschluss der gesamten Entität werden die prozentualen Anteile verfälscht, was einen direkten Vergleich mit der vorliegenden Arbeit erschwert. Daher war der Anteil von Plattenepithelkarzinomen im Kölner Patientenkollektiv deutlich höher. Die Klassifizierung der Speicheldrüsenkarzinome wird immer spezifischer, da neue molekular und immunhistologische Befunde die Diagnosestellungen immer mehr verfeinern.⁸³ Das führt durch die Reklassifizierungen zu Problemen im Vergleich zu anderen Studien.

Das epithelial-myoepitheliale Karzinom, das Karzinom ex pleomorphe Adenom und das myoepitheliale Karzinom kamen in der vorliegenden Studie ungefähr gleich oft bei beiden Geschlechtern vor. Das Plattenepithelkarzinom trat deutlich häufiger bei Männern auf. Auch beim Speicheldrüsenkarzinom NOS kam ebenfalls öfter bei Männern vor. Das Mukoepidermoidkarzinom, das adenoidzystische Karzinom und das Azinuszellkarzinom traten häufiger bei Frauen auf. Ein ähnliches Ergebnis stellten Bjørndal et al. (2011) fest. Hier traten signifikant mehr Speicheldrüsenkarzinome NOS und Plattenepithelkarzinome bei Männern auf ($p=0,004$, $p=0,01$) und mehr Azinuszellkarzinome bei Frauen ($p=0,004$).⁷⁶ Ebenso in der Studie von Gao et al. (2017) gab es mehr Frauen mit einem Azinuszellkarzinom und Mukoepidermoidkarzinom als Männer.⁷⁸ Auch die Verteilung der Karzinome nach Speicheldrüse war beim Kölner Patientenkollektiv statistisch signifikant abhängig von der Entität. In der Gl. parotis dominierte das Plattenepithelkarzinom, gefolgt vom Mukoepidermoidkarzinom und Speicheldrüsenkarzinom NOS. In den anderen beiden großen Speicheldrüsen und den kleinen Speicheldrüsen trat fast ausschließlich das adenoidzystische Karzinom auf. In der Studie von Bjørndal et al. (2011) kamen ebenfalls in der Gl. submandibularis und in den kleinen Speicheldrüsen überwiegend das adenoidzystische Karzinom vor, gefolgt vom Mukoepidermoidkarzinom. In der Gl. parotis trat das Azinuszellkarzinom am häufigsten auf, gefolgt vom adenoidzystischen Karzinom und Speicheldrüsenkarzinom NOS.⁷⁶ In Studien von Gao et al. (2017) und Koul et al. (2007) war das Mukoepidermoidkarzinom in der Gl. parotis am häufigsten.^{72,78} Die Studie von Pohar et al. (2005) beschrieb, anders als im hier untersuchten Datensatz, das Speicheldrüsenkarzinom NOS und Mukoepidermoidkarzinom mit einem Anteil von jeweils 22% als häufigste Entitäten

der Gl. parotis. Das Plattenepithelkarzinom machte, ähnlich wie im Kölner Patientenstamm, in der Ohrspeicheldrüse einen Anteil von 15% aus.⁷¹ Die Unterschiede in der Entitätenverteilung können mit den unterschiedlichen topographischen Standorten der jeweiligen Zentren begründet sein, aber auch mit den unterschiedlichen Zeiträumen der Studien. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei vielen dieser Plattenepithelkarzinome um sekundäre Speicheldrüsenkarzinome handelt⁸⁴ und diese Daten somit kritisch zu betrachten sind. Mit der Zeit wurden neue Entitäten eingeführt³⁵, was den Vergleich verzerrte. Zudem konnten neue diagnostische Mittel hinzugenommen werden. Das führte dazu, dass Speicheldrüsenkarzinome NOS reklassifiziert werden konnten und mehr Entitäten richtig diagnostiziert wurden.⁸³ Die Studie von Gao et al. (2017) differenzierte bei den kleinen Speicheldrüsen zusätzlich eine Entitätenverteilung in Abhängigkeit von der Lokalisation der Drüse. Am Gaumen und im retromolaren Bereich war die häufigste Entität das Mukoepidermoidkarzinom. Bei der Wange, auf der Zunge und im Sinus dominierte jedoch das adenoidzystische Karzinom.⁷⁸ Da in der vorliegenden Arbeit keine Differenzierung der Lokalisation der kleinen Speicheldrüse erfolgte, ist eine solche Analyse nicht möglich.

Eine Studie von Delgado et al. (1993) untersuchte gezielt die Epidemiologie von Speicheldrüsenkarzinomen anhand von 15 Patienten, welche in Texas, behandelt wurden. Die meisten Speicheldrüsenkarzinome traten dabei in der Gl. parotis auf, einer im Ausführungsgang der Gl. parotis und einer im Gaumen. Auch in dieser Studie waren die meisten Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom männlich. Vier der Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom in der Gl. parotis wiesen bereits eine Fazialisparese auf.⁸⁵ Ein ähnliches Ergebnis mit einem Überwiegen der männlichen Patienten, die an einem Speicheldrüsenkarzinom erkrankten, stellte auch die vorliegende Arbeit fest.

2017 wurde eine neue WHO-Klassifikation der Entitäten der Speicheldrüsen veröffentlicht und 2022 angepasst.^{34,35} In der neuen Klassifikation wird das intraduktale Karzinom beschrieben, welches das niedrigmaligne kribriiforme Zystadenokarzinom ersetzt. In der Literatur ist diese neue Entität umstritten, da nicht sicher auszuschließen ist, dass es sich um eine eigene Entität handelt. Möglicherweise handelt es sich um eine intraduktale Vorstufe eines Karzinoms.⁸⁶ Patienten, die vor 2017 am Universitätsklinikum zu Köln in Behandlung waren, wurden soweit es möglich war ebenfalls reklassifiziert. In der Studie von Bjørndal et al. (2011) wurde auf Grund der neuen WHO-Klassifikation eine grundlegende Revision der pathologischen Befunde durchgeführt und an die WHO-Klassifikation von 2005 angepasst. So konnten elf der ursprünglich als Karzinome bezeichneten Tumore als gutartige Tumore identifiziert werden.. Nach der Revision von 90% der Patienten wurden 14% der Diagnosen verändert.⁷⁶ Die Studie

zeigt, dass die Dignität des Tumors in einzelnen Fällen falsch diagnostiziert wurde. Sie unterstreicht die Wichtigkeit einer möglichen Revision der pathologischen Ergebnisse.

Das Speicheldrüsenkarzinom NOS wurde erst spät als eigene Entität aufgenommen. Folglich ist es möglich, dass in früheren Studien andere Karzinome oft unter Speicheldrüsenkarzinom NOS (ehemals Adenokarzinom NOS) beschrieben wurden. Dadurch sind vor allem ältere Studien bezüglich der Prognose und Therapie von Speicheldrüsenkarzinom NOS ungenau und nicht aussagekräftig.²⁸ Weitere retro- oder prospektiven Studien zu dieser Entität sind daher sinnvoll. Ein besonderes Augenmerk wurde in dieser Arbeit auf die adenoidzystischen Karzinome, Speicheldrüsenkarzinome NOS, Mukoepidermoidkarzinome, Azinuszellkarzinome und Speicheldrüsenkarzinome gelegt, da fast zwei Drittel der Patienten an einer dieser fünf Entitäten erkrankten. In dieser Studie wurde das Plattenepithelkarzinom ebenfalls genauer analysiert, da es auf Grund des häufigen Auftretens einen wesentlichen Teil der Studie ausmacht. Sekundäre Speicheldrüsenkarzinome im Sinne von kutanen Plattenepithelkarzinomen machen einen großen Anteil der Speicheldrüsenkarzinome aus (71,5%) und treten häufig bei älteren und männlichen Patienten mit steigender Inzidenz auf.⁸⁴ Histopathologisch lässt sich nicht unterscheiden, ob es sich bei einem Plattenepithelkarzinom der Speicheldrüsen um einen primären Tumor oder einen sekundären, also eine Lymphknotenmetastase eines kutanen Karzinoms handelt. Plattenepithelkarzinome, die von der Haut ausgehen, treten häufiger auf als die primären Plattenepithelkarzinome der Speicheldrüse. Eine Metastasierung von der Schleimhaut des Mundraums heraus ist zwar seltener, eine genaue Unterscheidung, ob der Ursprung die Schleimhaut, die Gl. sublingualis oder kleine Speicheldrüsen ist, ist jedoch beinahe unmöglich.⁸⁷ Im Vergleich zu den oben genannten Studien traten im Kölner Patientenkollektiv deutlich mehr Plattenepithelkarzinome auf. Die Daten zu Plattenepithelkarzinomen in dieser Studie sollten aufgrund der oben erläuterten Befunde daher kritisch betrachtet werden, da es sich in einigen Fällen um falsch klassifizierte sekundäre Speicheldrüsenkarzinome handeln könnte. Um eine richtige Differenzierung anstellen zu können, müsste man die komplette dermatologische Vorgeschichte kennen. Es war aufgrund des retrospektiven Studienaufbaus nicht möglich diese Daten vollständig nachvollziehen zu können. Aufgrund dessen müssen alle Patienten mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Speicheldrüsen zur Mitbeurteilung zu einem Dermatologen, um auszuschließen, dass ein kutaner Primarius vorliegt.

5.6. Histopathologische Ergebnisse

Am häufigsten wiesen die Patienten ein T2-Stadium, also eine Tumorgöße zwischen zwei und vier Zentimeter bei der Erstdiagnose, ohne extraparenchymaler Ausbreitung, auf. Dies

könnte ein Hinweis darauf sein, dass der Patient erst ab einer Größe von zwei Zentimetern eine Raumforderung bemerkt und sich in einer Fachklinik vorstellt.

Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Koul et al. (2007), bei der ebenfalls die meisten Patienten (35%) ein T2-Stadium bei der Erstdiagnose aufwiesen, gefolgt von T1 (23%), T3 (15%) und T4 (18%).⁷² Auch in der Studie von Gao et al. (2017) wiesen die meisten Patienten ein T2-Stadium auf (34,42%).⁷⁸

In der Literatur finden sich nur wenige Daten zu venösen Invasionen, lymphogenen Invasionen, perineuralen Invasionen und extrakapsulärer Ausbreitung. Perineurale Invasionen wurden je nach Entität unterschiedlich oft festgestellt. Die meisten perineuralen Invasionen traten bei Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom und einem Speicheldrüsenkarzinom auf. Auch die Studie von Bell et al. (2005) konnte nachweisen, dass das adenoidzystische Karzinom besonders oft eine perineurale Invasion entwickelte.⁷⁴ Auch eine Invasion der Lymphgefäße trat nicht häufig auf. Jedoch gab es wesentliche Unterschiede der Häufigkeit einer solchen Invasion je nach Entität. Bei fast der Hälfte der Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom wurde eine Lymphgefäßinvasion nachgewiesen. Auch bei Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom gab es vermehrt eine solche Invasion. Die extrakapsuläre Ausbreitung ist ebenfalls je nach Entität unterschiedlich oft aufgetreten. Bei mehr als einem Drittel der Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom und bei ungefähr einem Drittel der Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom NOS kam es zu einer extrakapsulären Ausbreitung. Die extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen wird in der Literatur oft als negativer Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit identifiziert.⁸⁸ Die meisten Patienten wiesen in der vorliegenden Studie keine venöse Invasion auf und es konnte keine statistisch relevante Abhängigkeit einer venösen Invasion von der Entität festgestellt werden. Bei den weiteren Entitäten überwog der Anteil ohne venöse, perineurale, lymphogene Invasion und extrakapsuläre Ausbreitung. Besonders aggressiv wuchsen das Speicheldrüsenkarzinom und das adenoidzystische Karzinom, da diese Entitäten zu den meisten lymphogenen und venösen Invasionen und extrakapsulären Ausbreitungen führten. Diese Ergebnisse bestätigen das in der Literatur beschriebene aggressive Wachstum der Speicheldrüsenkarzinome. Es zeichnet sich besonders über die hohen Metastasierungs- und Rezidivraten aus und liegt oft bereits im fortgeschrittenen Stadium vor.^{39,89}

Das Grading für Speicheldrüsenkarzinome ist noch nicht für alle Entitäten vereinheitlicht.⁵² Eine Studie von Kokemueller et al. (2004) stellte fest, dass high-grade Tumore mehr Lymphknotenmetastasen entwickelten. Der Unterschied zu low-grade Tumoren war statistisch nicht relevant.⁷⁷ Das Mukoepidermoidkarzinom trat in dieser Studie überwiegend als low-grade Karzinom auf. Das low-grade Mukoepidermoidkarzinom wies zudem ein deutlich bessere

Prognose auf als das high-grade Mukoepidermoidkarzinom. Diese Ergebnisse decken sich mit der Literatur. Das bessere Überleben hängt unter anderem damit zusammen, dass gut differenzierte Mukoepidermoidkarzinome seltener Lymphknoten- und Fernmetastasen ausbilden.³⁸ Bedeutsam für die Prognose ist zudem, ob eine CRTC1-MAML2-Transfusion vorliegt. Eine solche Translokation ist in 38-82% der Patienten mit Mukoepidermoidkarzinom nachzuweisen. Des Weiteren wurde festgestellt, dass Patienten mit einer solchen Translokation eine deutlich bessere Prognose aufwiesen als ohne und dass diese eher in low- und intermediate-grade Mukoepidermoidkarzinomen vorkommen.³⁸ In dieser Arbeit wurde nur das Grading von Mukoepidermoidkarzinome analysiert, da nicht für alle Patienten Daten zu einer CRTC1-MALM2-Transfusion vorlagen. Je nach Quelle wird das Grading nicht in drei Grade aufgeteilt, sondern in vier.¹⁹ Das uneinheitliche Grading erschwert den Vergleich mit anderen Studien.

5.7. Operationswahl

Die Karzinome in dieser Studie wurden fast ausschließlich chirurgisch therapiert. Das Mittel der Wahl bei Tumoren der Gl. parotis war die totale Parotidektomie, die radikale Parotidektomie wurde weniger oft angewendet und die laterale und subtotale Parotidektomie waren zahlenmäßig eher zu vernachlässigen. Neben der Enukleation und Debulking wurde der Tumor in den sonstigen Drüsen chirurgisch entfernt. Auch die ESMO-Leitlinie sieht eine totale Parotidektomie vor, wobei bei niedrigmalignen Tumoren (T1 und T2 N0) eine partielle Parotidektomie empfohlen wird. Bei Karzinomen, die nicht T1 und T2 N0 entsprechen und intermediate-grade oder high-grade als Differenzierungsgrad vorweisen, ist jedoch eine totale Parotidektomie vorzuziehen.¹ In anderen Studien überwiegt die laterale (oberflächliche) Parotidektomie und die radikale Parotidektomie als Operationsmethode der Wahl, wie in der Studie von Pohar et al. (2005).⁷¹ Auch in der Studie von Koul et al. (2007) wurden mehrheitlich (56%) eine laterale Parotidektomie durchgeführt und zu 31% eine totale Parotidektomie. Eine alleinige Operation erhielten hierbei 29% der Patienten.⁷² In der vorliegenden Arbeit wurde bei den Karzinomen, außer bei der Gl. parotis, nicht weiter unterschieden, wie die Operation durchgeführt und wie mögliche weitere Strukturen entfernt wurden. In zukünftigen Studien ist es somit sinnvoll, auch hier eine Differenzierung durchzuführen.

Der Resektionsstatus wird in der Literatur oft als wichtiger prognostischer Faktor beschrieben.⁵³ In dieser Studie wurde bei fast 70% der Patienten eine vollständige Resektion des Karzinoms erreicht. Bei fast 20% der Patienten wurde der Tumor jedoch als mikro- oder makroskopische Residuen zurückgelassen. Ein ähnlicher Wert wurde in der Studie von Bell et al. (2005) festgestellt. Dort verblieben 29% der Patienten mit einem positiven Resektionsrand, wobei keine statistische Abhängigkeit von der Entität festgestellt werden konnte ($p=0,5$).⁷⁴

Verglichen mit der oben genannten Literatur wurden die Karzinome im Kölner Universitätsklinikum ähnlich oft vollständig reseziert. In den Überlebenszeitanalysen konnte die Bedeutung des Resektionsstatus als prognostischer Faktor bestätigt werden (Kapitel 5.12).

Eine Komplikation bei der Resektion von Tumoren in der Gl. parotis ist das sogenannte Frey-Syndrom (gustatorisches Schwitzen). Dabei verbinden sich postoperativ während der Heilung ungewollt die parasympathischen Nervenfasern mit den sympathischen. Der parasympathische Neurotransmitter Acetylcholin wird bei gustatorischen Reizen ausgeschüttet. Der sympathische Neurotransmitter ist ebenfalls Acetylcholin und löst bei Reizung eine Schweißsekretion aus. Da die Nervenfasern ungewollt zusammenwachsen, kann es vorkommen, dass in der Folge der Patient bei gustatorischem Reiz anfängt zu schwitzen. Der Schweiß bildet sich dabei an der Wange über der Gl. Parotis.¹⁶ Dieses Syndrom tritt bei 20 - 30% der Patienten nach einer Parotidektomie auf.²¹ In dieser vorliegenden Studie wurden nicht ausreichend Daten zum Frey-Syndrom gesammelt, weshalb eine Auswertung hierzu nicht möglich war.

5.8. Facialiserhalt

Im Kölner Patientenkollektiv wies etwa ein Viertel der Patienten eine präoperative Einschränkung des N. facialis auf. Zum Vergleich der prä- und postoperativen Funktion des N. facialis wurde die HBS verwendet. Die Skala betrifft nur Tumore mit einem Ursprung in der Gl. parotis. Eine Einteilung zum Vergleich der Funktion anderer Nerven, wie dem N. lingualis bei Tumoren der Gl. sublingualis und submandibularis, wurde nicht durchgeführt. Deutlich weniger präoperative Paresen traten in der Studie von Koul et al. (2007) mit einer Einschränkung des Gesichtsnervs bei etwa 15% der Patienten auf.²² Auch die Arbeitsgruppe von Koivunen et al. (2002) beschrieb eine präoperative Facialisparesie bei 15% der Patienten.²³ Somit stellten sich im Kölner Patientenkollektiv mehr Patienten mit einem weiter fortgeschrittenen Tumor vor.

Postoperativ zeigte sich in der vorliegenden Arbeit jedoch ein höherer Anteil an Paresen, als in der oben genannten Studie, wobei bei über einem Drittel der Patienten eine Funktionsminderung und in seltenen Fällen ein kompletter Funktionsverlust vorlag. Bei einigen Patienten musste somit der N. facialis reseziert werden. Ein Grund für den Anteil an postoperativen Paresen kann eine enge Lagebeziehung des Tumors zum Nerv sein oder eine Verletzung des Nervs bei der Parotidektomie. Möglich ist auch, dass sich die Funktion des Nervs postoperativ im Verlauf bei einigen Patienten wieder verbessert hat. Auf Grund des retrospektiven Studienaufbaus ist die Datenerhebung jedoch erschwert. Es fehlen Daten, da die Nachsorge gegebenenfalls in einem anderen Klinikum stattfand und der Zeitpunkt des Erfassens nicht einheitlich oder bekannt war. In prospektiven Studien sollte eine solche postoperative Verbesserung standardisiert dokumentiert werden. In einer Studie von Spiro

(1986) hatten 22% der Patienten präoperativ eine Einschränkung oder vollständigen Funktionsverlust des Gesichtsnervs. Postoperativ hatte fast die Hälfte der Patienten eine Facialisparesie, wobei bei 22% der Stamm des Nervs mit reseziert wurde.⁶⁷ Im Kölner Patientenstamm traten somit deutlich weniger postoperative Paresen auf, als verglichen mit der oben genannten Studie.

Bei einer Rekonstruktion des Nervs wurde meist ein Interponat mit dem N. auricularis magnus gewählt. Teilweise wurde auch eine Hypoglossus-Jump-Anastomose, zahlenmäßig gefolgt von der End-to-End Anastomose durchgeführt. Seltener wurde eine N. hypoglossus-Anastomose durchgeführt. In der Studie von Koul et al. (2007) wurden bei einem Drittel der Patienten, bei denen der N. facialis chirurgisch entfernt wurde, eine Rekonstruktion durchgeführt.⁷² Auch die Arbeitsgruppe von Van der Poorten et al. (1999) stellte fest, dass bei Fällen, bei denen eine Lähmung oder Infiltration des N. facialis vorlag, in 17% der Nerv entfernt wurde. Bei 10% der Fälle wurde lediglich ein Ramus entfernt. Grundsätzlich wurde der Gesichtsnerv jedoch bei Abwesenheit von Lähmungen und anatomisch ausreichender Abgrenzung von Karzinom und Nerv möglichst erhalten.⁷⁰ In dieser Studie wurde eine genaue Beschreibung, wie viel vom N. facialis entfernt wurde, nicht unternommen, jedoch die Art der späteren Rekonstruktion wurde analysiert. In der Studie von Bell et al. (2005) wird beschrieben, dass bei 45% der Patienten mit Parotidektomie der Nerv reseziert (n=20) und meistens direkt rekonstruiert wurde. Als Rekonstruktion wurde der N. auricularis magnus als Anastomose gewählt.⁷⁴ Ob eine Einschränkung der Funktion des N. facialis vorlag oder nicht, hatte einen starken Zusammenhang zur Entität in der vorliegenden Arbeit. Bei fast der Hälfte der Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom in der Gl. parotis lag eine Paresie vor. Das Speicheldrüsenkarzinom und das Speicheldrüsenkarzinom NOS wiesen ebenfalls häufige Infiltrationen des Nervs auf, was durch das aggressive Wachstum dieser Entitäten zu begründen ist.

Im Patientensystem wurde in einigen Fällen nicht der House-Brackmann-Score verwendet, sondern nur dokumentiert, ob eine Paresie vorlag. Eine einheitliche Verwendung der Skala würde einen Vergleich mit anderen Studien vereinfachen, da so genauere Daten gesammelt werden können.

5.9. Neck Dissection

Im Kölner Patientenkollektiv wiesen fast ein Drittel der Patienten zervikale Lymphknotenmetastasen auf (pN $\geq$ 1). In dieser Studie wurde bei den meisten Patienten eine ND durchgeführt. Bei fast zwei Drittel der Patienten wurde eine selektive ND durchgeführt. Seltener kamen radikale oder modifiziert radikale ND zum Einsatz. In anderen Studien war der Anteil von Patienten mit einer ND deutlich geringer. So beschrieben Pohar et al. (2005)

lediglich bei einem Anteil von 15% der Patienten eine ND. Die Tumore wurden in der Regel chirurgisch entfernt und anschließend bestrahlt.⁷¹ Auch in der Studie von Koul et al. (2007) wurde eine ND nur bei 28% durchgeführt.⁷² Im Kölner Patientenkollektiv zeigte der histologische Befund der ND bei einem Viertel der Patienten positive zervikale Lymphknotenmetastasen. In anderen Studien war der Anteil der festgestellten Metastasen etwas geringer. So beschrieb Yu et al. (1987) bei 15,3% der Patienten zervikale Metastasen.⁹⁰ In der Studie von Koivunen et al. (2002) wiesen 20% der Patienten Lymphknotenmetastasen auf.⁷³ Diese Daten verdeutlichen die Wichtigkeit der Durchführung einer ND je nach Risikofaktoren. Auch im Kölner Patientenstamm erhielten vor allem Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom NOS, Plattenepithelkarzinomen und adenoidzystischen Karzinomen fast immer eine zusätzliche ND. Die meisten Metastasen traten anteilig bei dem Speicheldrüsenkarzinom auf, gefolgt von dem Plattenepithelkarzinom und Speicheldrüsenkarzinom NOS. Diese Entitäten wuchsen somit eindeutig sehr aggressiv und metastasierten häufig, weshalb auch die häufig durchgeführten ND besonders sinnvoll waren. Auch Bell et al. (2005) stellten fest, dass das Speicheldrüsenkarzinom NOS besonders oft in regionale Lymphknoten metastasierte. Anders als in dieser Studie stellten sie jedoch auch ein vermehrtes Auftreten von Metastasen bei dem Mukoepidermoidkarzinom fest. Bell et al. (2005) beschrieben als Indikationen für eine ND klinisch oder radiologisch auffällige Lymphknoten. Auch high-grade Tumore führten zur Entscheidung für eine ND. Dadurch wurde in der Studie bei 29% der Patienten mindestens eine selektive ND durchgeführt.⁷⁴ Trotz bildgebender Verfahren können Lymphknotenmetastasen unter 3 bis 5mm nicht sicher identifizierbar sein, weshalb eine ND angeraten sein kann.¹⁹ Zu diesem Ergebnis kam auch die vorliegende Arbeit, in der Patienten, die eine selektive ND erhielten, ein deutlich besseres Überleben aufwiesen als Patienten, die keine ND bekamen. Dabei ist zu betrachten, dass nur selektierte Patienten mit Vorliegen von Risikofaktoren eine ND erhielten, was einen direkten Vergleich erschwert. Am Kölner Universitätsklinikum wurden verglichen mit den oben genannten anderen Studien mit einem Anteil von 80% der Patienten deutlich mehr ND durchgeführt. Die Daten weisen darauf hin, dass eine ND bei den diskutierten Risikofaktoren sinnvoll war und die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten verbesserte.

5.10. Adjuvante und definitive Therapie

Im Kölner Patientenkollektiv wurde über der Hälfte der Patienten postoperativ bestrahlt. In wenigen Ausnahmefällen wurde eine adjuvante Radio-/Chemotherapie durchgeführt und die definitive Radio-/Chemotherapie wurde nur bei knapp 3% der Patienten angewendet. Die Strahlendosis wurde im Datensatz nicht differenziert dokumentiert. Teilweise wurde die Weiterbehandlung in anderen Kliniken durchgeführt, weshalb viele Daten zur postoperativen

Weiterbehandlung der Patienten fehlen. In der Regel war die Chemotherapie platin-basiert und wurde in der Regel nur palliativ angewendet. Hierbei wurde für drei Wochen intravenös am jeweils ersten Tag 750mg/m²Cyclophosphamid,40mg/m² Doxorubicin und 60mg/m² Cisplatin in maximal sechs Zyklen verabreicht. Doxorubicin hat eine kardiotoxische Wirkung, weshalb diese sechs Zyklen nicht überschritten werden sollten.⁶⁴ Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, adenoidzystischen Karzinom und Speicheldrangkarzinom erhielten deutlich häufiger eine adjuvante Therapie.

Die ESMO-Leitlinie sieht eine postoperative Bestrahlung bei T3-T4, intermediate/high-grade Karzinomen und engen Sicherheitsabständen von 1 bis 5mm mit 30-mal 2 Gy und bei R+ und pN<1 33-mal 2 Gy vor. Bei Patienten ab pN+ werden 30-mal 2 Gy und mit einer extranodalen Ausdehnung 33-mal 2 Gy empfohlen. Auch die ESMO-Leitlinie sieht von einer zusätzlichen Chemotherapie im kurativen Setting ab und bezieht sich hierbei auf die fehlenden Daten, die für einen positiven Effekt einer adjuvanten oder definitiven Chemotherapie sprechen würden.¹ Auch im Kölner Kollektiv wurden nur fünf Patienten ausschließlich auf Grund ihrer weit fortgeschrittenen Erkrankung mit einer Chemotherapie, in der Regel in Kombination mit einer Bestrahlung, behandelt. Der Primärtumor wurde in anderen Studien, wie der von Pohar et al. (2005), mit durchschnittlich 60 Gy bestrahlt und der Hals mit durchschnittlich 50 Gy.⁷¹ Auch in der Studie von Koul et al. (2007) wurde über die Hälfte der Patienten mit mehr als 50 Gy bestrahlt.⁷² Bell et al. (2005) beschrieben als Indikation einer Bestrahlung das Vorhandensein von Resttumorgewebe, high-grade Tumore, eine perineurale Invasion, eine venöse Invasion und eine extrakapsuläre Ausbreitung. So erhielten in der Studie 56% der Patienten eine Bestrahlung. Diese erfolgte lokal mit 50 bis 70 Gy und ipsilateral mit 20 bis 40 Gy. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich eine Neutronenstrahlentherapie durchgeführt. Als Chemotherapie wurde eine Therapie mit 5-Fluoruracil und Cisplatin gewählt.⁷⁴ Im Kölner Universitätsklinikum fand die Neutronenstrahlentherapie keine Anwendung, weshalb ein Vergleich diesbezüglich erschwert ist. In der vorliegenden Arbeit wurden anteilig ähnlich viele Patienten bestrahlt wie in den oben genannten Studien. Die Indikation für eine adjuvante oder definitive Radio-/Chemotherapie wurde in der Regel anhand der ESMO Leitlinie ¹ gestellt.

5.11. Rezidive und Fernmetastasen

In dieser Studie entwickelten 21,8% der Patienten ein Rezidiv, wobei zwei Drittel der Rezidive lokoregional auftraten. Ein ähnliches Ergebnis beschrieben auch Gao et al. (2017), wo 26,1% der Patienten ein Rezidiv entwickelten.⁷⁸ Der Datensatz beinhaltet nur Rezidive, die dem Universitätsklinikum zu Köln zum Zeitpunkt der Studie bekannt waren. Daher sollten die Daten als Mindestangaben betrachtet werden, da man davon ausgehen kann, dass einige Patienten Rezidive entwickelten, deren Weiterbehandlung allerdings in einem anderen Klinikum

stattfand. Durch den retrospektiven Studienaufbau konnte nicht garantiert werden, dass die Daten zu den Rezidiven der Patienten vollständig sind. Zudem konnten nicht alle genauen Daten zum Sterbetag erfragt werden. Die meisten Rezidive traten in der vorliegenden Studie des Kölner Patientenkollektivs lokoregional in der Gl. parotis auf, was damit zu begründen ist, dass die Ohrspeicheldrüse insgesamt die meisten Karzinome aufwies. Allerdings entwickelten anteilig nur wenige Karzinome, die einen Ursprung in der Gl. parotis hatten, ein Rezidiv. Dahingegen wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einem Karzinom in der Gl. submandibularis ein Rezidiv festgestellt. Ähnlich viele Rezidive gab es bei Karzinomen mit einem Ursprung in den kleinen Speicheldrüsen. Auch andere Studien belegen, dass die meisten Rezidive bei Primärkarzinomen in der Gl. submandibularis, Gl. sublingualis und bei den kleinen Speicheldrüsen am Gaumen auftraten.⁹⁰ Eine genaue Differenzierung der Lokalisation der kleinen Speicheldrüsen wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Der Resektionsstatus wird im Allgemeinen als wichtiger prognostischer Faktor angesehen.⁵³ In dieser vorliegenden Studie hatte jedoch mehr als die Hälfte der Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, einen postoperativen R0-Status. Zudem hatte fast ein Drittel der Patienten mit einem Rezidiv eine Lymphknotenmetastase und ein Drittel einen präoperativen HBS von größer als zwei. Zudem kam es bei einem großem Primärtumor eher zu einem Rezidiv, da die meisten Rezidive Patienten mit einem T4-Stadium entwickelten. Auch in der Studie von Koul et al. (2007) waren die meisten Rezidive bei Patienten mit einem T4-Stadium.⁷² Am häufigsten gab es Rezidive beim Kölner Patientenstamm beim adenoidzystischen Karzinom und dem Speicheldrüsenkarzinom NOS. In der Studie von Koul et al. (2007) traten die meisten Rezidive beim Mukoepidermoidkarzinom auf, gefolgt vom Speicheldrüsenkarzinom NOS, Azinuszellkarzinom und adenoidzystischen Karzinom. In dieser Studie stellte das Mukoepidermoidkarzinom für die Gesamtkohorte die häufigste Entität dar, was anteilig dementsprechend die hohe Anzahl der Rezidiven erklären könnte.⁷²

Im Kölner Patientenkollektiv wies nur ein sehr geringer Anteil der Patienten bei der Erstdiagnose Fernmetastasen auf. Jedoch ein Drittel der Rezidive waren Fernmetastasen. Die Dunkelziffer der Patienten mit Fernmetastasen wird durch unzureichende Dokumentation oder frühzeitigen Tod vermutlich höher sein. Auch in der Studie von Koul et al. (2007) hatten lediglich 4% der Patienten bei der Vorstellung eine Fernmetastase.⁷² Dieser Wert ähnelt dem der vorliegenden Arbeit. Die Fernmetastasen traten zu zwei Drittel in der Lunge auf, darauf folgten Knochen oder das Gehirn. Eine ähnliche Lokalisationsverteilung der Fernmetastasen beschrieben Vander Poorten et al. (1999) in einer Studie mit Fernmetastasen zu 42% in der Lunge und zu 21% in den Knochen. Der Rest trat in der Leber, im Gehirn und/oder im Knochenmark auf.⁷⁰ Eine Studie von Renehan et al. (1996) beschrieb ein ähnliches Ergebnis mit 65% der Fernmetastasen in der Lunge, 24% im Gehirn, 21% in den Knochen und 9% in

der Leber.⁸⁰ Auch im Kölner Patientenkollektiv traten die meisten Fernmetastasen bei Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom auf, was mit dem invasiven Wachstum zu begründen ist. Es konnten somit aggressiv wachsende Entitäten, wie das adenoidzystische Karzinom, das Speicheldrüsenkarzinom, unvollständige Resektionen und perineurale und venöse Invasionen als Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven und Fernmetastasen beschrieben werden.

5.12. Überleben

Das Überleben in dieser Studie konnte über einen langen Zeitraum von 35 Jahren erfasst werden. Viele Daten zum Sterbezeitpunkt der Patienten wurden durch Meldeämter ergänzt, wodurch ein guter Überblick zum Gesamtüberleben gesammelt werden konnte.

Der vorliegende Datensatz zeigt ein sehr hohes medianes Überleben (21,8 Jahre) und eine hohe 5- und 10-Jahres-Überlebensrate (72%/63,3%). Die 5-/10-Jahresüberlebensrate lag bei einer Studie von Yu et al. (1987) bei 69,6%/55,8%⁹⁰ und bei einer Studie von Kokemueller et al. (2004) bei 65,9%/48%. Die Arbeitsgruppe von Kokemueller et al. (2004) betrachtete retrospektiv einen Patientenstamm von 155 Patienten, welche in einem Zeitraum von 1993 bis 2003 in der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie in Hannover behandelt wurden.⁷⁷

In dieser Arbeit hatten weibliche Patienten ein signifikant längeres Überleben als die männlichen Patienten (HR 0,532). Auch die Studie von Koul et al. (2007) beschrieb bei einem Patientenstamm aus Kanada eine deutlich bessere 5-Jahres-Überlebensrate der weiblichen Patienten (77%) verglichen mit den männlichen Patienten (46%) mit einem Karzinom in der Gl. parotis. Er beschrieb ein HR des Überlebens der Frauen und Männer von 0,03395 mit einem 95%-KI von 0,09424-0,4217 und $p < 0,0006$.⁷² Das HR war somit im Kölner Patientenstamm mit 0,543 der Frauen im Vergleich zu den Männern weniger eindeutig unterschiedlich, jedoch mit dem gleichen Ergebnis des höheren Sterberisikos männlicher Patienten verglichen mit weiblichen Patientinnen. Ein hohes Alter bei Erstdiagnose hatte in dieser Studie einen signifikant schlechten Einfluss auf das Überleben, genauso wie in der Studie von Bell et al. (2005) beschrieben. Die Studie umfasst einen Patientenstamm von 85 Patienten, welche zwischen 1992 und 2002 an einem Speicheldrüsenkarzinom erkrankten. Auch hier hatten Patienten mit einem hohen Alter ein signifikant schlechteres Überleben ($p < 0,01$).⁷⁴ Zu differenzieren ist jedoch die altersspezifische Sterblichkeit, also ein allgemein höheres Sterberisiko im höheren Alter. So waren 84% der Menschen, die 2008 in Deutschland gestorben sind, laut des Robert-Koch-Instituts 65 Jahre oder älter.⁹¹ Verglichen mit dem Kölner Patientenkollektiv waren 75% der Patienten, die gestorben sind, 60 oder älter. Die Lokalisation des Karzinoms zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben des Patienten. Auch die Cox-Regressionsanalyse zeigte keine signifikante Änderung des Sterberisikos bei einem

Tumor in einer anderen Speicheldrüse, verglichen mit der Gl. parotis, was jedoch auch mit der deutlich geringen Patientenanzahl der Speicheldrüsen im Vergleich zu der Gl. parotis zusammenhängen kann.

Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom in der Gl. parotis hatten in dieser Arbeit ein deutlich besseres Überleben, verglichen mit der Studie von Pohar et al. (2005). Dort wiesen die Patienten mit einem Karzinom in der Gl. parotis eine 5-/10-Jahresüberlebensrate von 55%/40% auf.⁷¹ Ein ähnlich niedriges Ergebnis stellte die Studie von Vander Poorten et al. (1999) fest. Die Patienten mit einem Karzinom in der Gl. parotis hatten eine 5-/10-Jahres-Überlebensrate von 46%/39%.⁷⁰ In dieser vorliegenden Arbeit trat ein statistisch signifikanter Unterschied des Überlebens der Patienten in Abhängigkeit von der Entität des Karzinoms auf. Eine deutlich schlechtere Überlebensrate hatten die Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, einem Speicheldrüsenkarzinom NOS und einem Speichelgangkarzinom. Eine etwas bessere Überlebensrate hatten hingegen Patienten mit einem Mukoepidermoidkarzinom, Azinuszellkarzinom und adenoidzystischem Karzinom. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie von Yu et al. (1987), welche ebenfalls ein besseres Überleben beschrieb von Patienten mit einem Azinuszellkarzinom und Mukoepidermoidkarzinom im Vergleich zu Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom NOS und Plattenepithelkarzinom.⁹⁰ Das T-Stadium hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Je höher das T-Stadium, desto geringer war die Überlebensrate. Auch das HR zeigte eine signifikante Erhöhung des Sterberisikos bei einem T4a- und T4b-Stadium. Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Studie von Koul et al. (2007). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den Parotiskarzinomen T1 73%, T2 69%, T3 47% und bei einem T4 Karzinom 17%. Das HR von einem T4-Karzinom verglichen mit einem T1-Karzinom betrug 3,3 mit einem 95%-KI von 1,5-7 und $p < 0,0022$.⁷² Im Kölner Patientenkollektiv war das HR mit 3,25 (T4a) ähnlich eindeutig und bestätigt ebenfalls das deutlich höhere Sterberisiko der Patienten mit einem hohen pT-Stadium, verglichen mit den Patienten mit einem T1-Stadium. Auch die Studie von Yu et al. (1987) zeigte eine deutliche Verschlechterung des Überlebens in Vergleich eines T1-Stadium mit einem T4-Stadium. Die 5-/10-Jahres-Überlebensrate betrug mit T1 92,6%/82,8% und T4 39,5%/23,8%.⁹⁰ Die Tumorgroße ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben des Patienten. Je höher das histopathologisch gesicherte N-Stadium, desto schlechter war das Gesamtüberleben. Somit dient auch das pN-Stadium als wichtiger prognostischer Faktor. Das Vorhandensein einer Fernmetastase verglichen mit einem M0-Stadium wies in der Studie von Koul et al. (2007) bezüglich des Sterberisikos ein HR von 5,1 auf, mit einem 95%-KI von 1,4-18,5 und $p = 0,0133$.⁷² Auch im Kölner Patientenkollektiv wiesen die Patienten mit M1 verglichen mit M0 mit einem HR von 2,595 ein ähnlich hohes Sterberisiko auf. Das Vorhandensein einer Fernmetastase hatte somit

einen erheblich negativen Einfluss auf die Überlebensrate und sollte folglich als prognostischer Faktor beachtet werden.

Laut der Studie von Koul et al. (2007) hatte das Grading einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. So war die 5-Jahres-Überlebensrate bei schlecht differenzierten Tumoren 31%, bei mäßig differenzierten 63% und bei gut differenzierten 100%. Das HR von schlecht differenzierten Tumoren gegenüber gut differenzierten Tumoren lag bei 3,9 mit einem 95%-KI von 3,9-18,7 und $p < 0,0001$.⁷² Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Kaplan-Meier-Analyse in dieser vorliegenden Arbeit. Patienten mit einem low-grade Tumor wiesen eine deutlich bessere Überlebensrate auf als Patienten mit einem high-grade Tumor. Der Unterschied war signifikant. Auch die Cox-Regressionsanalyse zeigte einen deutlichen Anstieg des Sterberisikos bei Patienten mit einem schlecht differenzierten oder mäßig differenzierten Karzinom verglichen mit einem gut differenzierten Karzinom. Da das Grading jedoch nicht einheitlich für alle Entitäten gilt, werden diese Ergebnisse dementsprechend verzerrt. Vor allem Patienten mit einem high-grade Mukoepidermoidkarzinom wiesen ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten mit einem low-grade Mukoepidermoidkarzinom auf. Den Einfluss des Gratings auf das Überleben zeigte auch die Studie von Bell et al. (2005), bei der high-grade Tumore eine 5-Jahresüberlebensrate von 37% aufwiesen und low-grade Tumore eine 5-Jahresüberlebensrate 90%. Das HR war bei den high-grade Tumoren 13,7-mal höher als bei den low-grade Tumoren.⁷⁴ Damit war das HR deutlich höher als im Kölner Patientenkollektiv. Auch die Studie von Kokemüller et al. (2004) konnte einen statistisch signifikanten Unterschied des Überlebens des Patienten je nach Grading feststellen. Die 5-/10-Jahresüberlebensraten von high-grade Karzinomen lag bei 59,7%/40% und von low-grade Karzinomen bei 89,5%/81,7%.⁷⁷ Das Grading ist damit ein sehr bedeutsamer Faktor für das Überleben des Patienten und sollte in der Zukunft vereinheitlicht werden. Dennoch sollte es nicht als einziger prognostischer Faktor herangezogen, sondern stets in dem Kontext mit anderen Faktoren betrachtet werden.^{33,51} Bei Mukoepidermoidkarzinomen sollte zudem ergänzend die CRTC1-MALM2-Transfusion für die Prognose hinzugezogen werden, da Patienten mit einer solchen Translokation ein deutlich besseres Überleben aufweisen.³⁸

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Operationswahl statistisch einen signifikanten Einfluss auf das Überleben des Patienten hatte. So hatten Patienten mit einer lateralen Parotidektomie eine deutlich bessere Überlebensrate als die Patienten mit einer radikalen Parotidektomie, was jedoch eine verzerrte Darstellung ist, da Tumore, welche über eine radikale Parotidektomie operiert wurden, in einem deutlich fortgeschrittenerem Tumorstadium vorlagen und somit ein direkter Vergleich der Operationsmethode schwierig ist. Zudem erschwert ein weit fortgeschrittener Tumor eine vollständige Resektion. Der Resektionsstatus machte statistisch einen signifikanten Unterschied im Überleben des Patienten aus. Patienten mit

mikro- und/oder makroskopischen Resttumorgewebe hatten eine deutlich schlechtere 5-/10-Jahres-Überlebensrate als Patienten, bei denen eine vollständige Resektion erfolgte. Auch die Cox-Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten Anstieg des Sterberisikos beim Vorhandensein einer R1- und R2- Resektion. Durch die vorliegenden Ergebnisse wird somit die prognostische Bedeutung des Resektionsstatus bewiesen.

Eine präoperative Einschränkung der Funktion des Facialis hatte einen schlechten Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten. Die Cox-Regressionsanalyse bestätigte einen signifikanten Anstieg des Sterberisikos bei einem HBS ≥ 2 . Dies ist damit zu begründen, dass die Tumorausbreitung schon weiter fortgeschritten war und sich daher das Sterberisiko erhöht.

Die Durchführung einer ND führte laut Cox-Regressionsanalyse zu keiner signifikanten Veränderung des Sterberisikos im Vergleich zu Patienten, die keine ND erhielten. Dennoch zeigte die Kaplan-Meier-Überlebenskurve ein deutlich besseres Überleben, wenn die Patienten eine selektive ND erhielten, verglichen mit den Patienten, die keine ND bekamen. Dieses Ergebnis lässt sich zum einen mit der Vorauswahl der Patienten begründen, weist jedoch darauf hin, dass eine ND je nach Risikoeinstufung für Metastasen durchgeführt werden sollte. Patienten, die eine modifiziert radikale ND erhielten, zeigten in der Kaplan-Meier-Analyse ein besonders gutes Überleben. Das Ergebnis sollte jedoch kritisch betrachtet werden, da wenige Patienten eine modifiziert radikale ND erhielten und sie somit kein repräsentatives Kollektiv darstellen. Eine radikale ND war mit einer vergleichsweise schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert, was damit zu erklären ist, dass bei diesen Patienten die Erkrankung bereits weit fortgeschritten und somit allgemein die Überlebenswahrscheinlichkeit geringer war. Auch hier gab es wenige Patienten, was einen Vergleich innerhalb dieser Variable erschwert. Die Studie von Koul et al. (2007) verglich das Überleben von Patienten, die im Zuge einer ND positive Lymphknoten feststellten. Sie zeigte eine deutliche Verminderung der 5-Jahres-Überlebensrate von 65% bei Patienten ohne positiven Lymphknoten auf 24% bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Das HR der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen, verglichen mit den Patienten, bei denen eine Lymphknotenmetastase festgestellt wurde, betrug 0,3 mit einem 95% KI von 0,00342-0,3346.⁷²

Die Wahl der adjuvanten oder definitiven Therapie hatte einen deutlichen Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten. Die beste Überlebenswahrscheinlichkeit hatten Patienten, die keine postoperative Bestrahlung erhielten, was bei Patienten mit niedrigmalignen Karzinomen angewendet wird, bei denen der Tumor somit nur chirurgisch entfernt wurde. Patienten, die postoperativ bestrahlt wurden, wiesen zwar eine geringere Überlebensrate auf als Patienten, die keine Bestrahlung erhielten. Das liegt daran, dass bei den Patienten, die bestrahlt wurden, der Tumor weiter fortgeschritten war und höhere Risikofaktoren vorlagen, wie eine besonders

aggressiv wachsende Entität oder eine unvollständige Resektion. Somit ist ein direkter Vergleich der Patienten mit und ohne Bestrahlung nicht aussagekräftig, da auch hier die Vorauswahl einen großen Einfluss nimmt. Patienten mit einem niedrigmalignen, kleinen Tumor haben allgemein eine höhere Überlebenschance als Patienten mit größeren und hochmalignen Tumoren, welche dann deswegen zusätzlich bestrahlt wurden. Somit kann nicht pauschal gefolgert werden, dass die Bestrahlung zu einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit führte, sondern vielmehr, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, die bestrahlt werden sollten, ohne eine Bestrahlung eine vermutlich noch schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen würden.

Eine adjuvante Radiochemotherapie wurde nur bei sehr fortgeschrittenen Erkrankungen durchgeführt und betraf somit nur wenige Patienten. Da diese Patienten insgesamt ein höheres Sterberisiko hatten, lässt sich durch die schlechteren Überlebensraten dieser Patienten begründen. Ein besonders niedriges Überleben wiesen die Patienten auf, die inoperable Tumoren hatten und somit eine definitive Radio-/Chemotherapie erhielten. Auch hier ist die palliative Behandlung auf Grund der weit fortgeschrittenen Erkrankung eine mögliche Begründung des hohen Sterberisikos. Auch hier zeigt sich die Ineffizienz einer Chemotherapie bei Speicheldrüsenkarzinomen. Die Studie von Koul et al. (2007) beschrieb hingegen eine Reduzierung des Sterberisikos bei Strahlentherapie, verglichen mit den Patienten, die nur chirurgisch behandelt wurden. Das HR betrug hierbei 0,5 mit einem 95%-KI von 0,228 bis 0,995 und $p=0,0486$.⁷² Eine eindeutige Aussage zur Effizienz einer Strahlentherapie in der vorliegenden Arbeit ist abschließend nicht zu treffen, da lediglich deskriptive Ergebnisse präsentiert werden können und zu viele Ko-Faktoren das Überleben des Patienten beeinflussen. Ein etwas anderes Ergebnis beschrieb die Studie von Kokemueller et al. (2004). Die 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Patienten, die nur chirurgisch behandelt wurden, betrugen 76,0%, 66,8% bzw. 57,8%, während sie bei den Patienten, die chirurgisch und mit postoperativer Strahlentherapie behandelt wurden, 88,1%, 83,3% bzw. 46,4% betrugen. Somit verbesserte sich hierdurch die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, wobei das Ergebnis statistisch keine signifikante Verbesserung darstellte. Ebenfalls die Behandlung durch 5-Fluoruracil und Cisplatin wirkte zu keiner nennenswerten Verbesserung des Überlebens.⁷³ Auch die Arbeitsgruppe von Yu et al. (1987) beschrieb keine signifikante Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten durch eine Strahlentherapie. Die 5-/10-Jahresüberlebensrate der Patienten mit alleiniger Operation als Therapie betrug 66,8%/57,8% und bei Patienten, die postoperativ bestrahlt wurden 83,3%/46,4%. Lediglich beim adenoidzystischen Karzinom führte die postoperative Bestrahlung statistisch zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate

der Patienten.⁹⁰ Das Auftreten eines Rezidivs hatte in dieser Arbeit interessanterweise keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Auch die Cox-Regressionsanalyse zeigte keine signifikante Erhöhung des Sterberisikos bei Patienten mit einem Rezidiv. Zusammenfassend konnten folgende Parameter identifiziert werden, die zu einer schlechteren Überlebensprognose führten: das männliche Geschlecht, ein hohes Alter bei der Erstdiagnose, aggressiv wachsende Entitäten, wie das Speicheldrüsenkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom NOS, Adenoidzystische Karzinom, eine präoperative Facialisparesie ($HBS > 1$), eine große Primärtumorgröße, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, positiver Resektionsstatus und gering oder mäßig differenzierte Tumore. Die Parameter decken sich mit denen der oben genannten Studien.

5.13. Limitationen der Studie

Diese Studie basiert auf retrospektiv gesammelten, bereits existierenden Daten. Bei einem solchen Studiendesign ist es möglich, dass manche Informationen fehlen oder nicht verfügbar sind, da diese zum Behandlungszeitpunkt nicht erfasst wurden. Das führte zu einigen Limitationen in der Studie. Die Ergebnisse können durch die nicht zufällige, stichprobenartige Auswahl der Teilnehmer der Studie (Selection Bias) verzerrt werden.⁹² Der Vorteil von retrospektiven gegenüber prospektiven Studien ist, dass diese günstiger und schneller verfügbar durchzuführen sind, da nicht auf das Auftreten der Erkrankung und die verschiedenen Krankheitsverläufe gewartet werden muss.⁹³ Bei der damaligen Einspeisung der Patientendaten ins Orbis-System im Zuge der Digitalisierung der Daten gingen einige Patientendaten verloren. Zudem konnten auf Grund des retrospektiven Aufbaus einige Angaben zu den Patienten nicht mehr erfragt werden, da der Patient beispielsweise verstorben war oder den Wohnsitz wechselte. Auch zu Weiterbehandlung und Personenstatus fehlten teilweise Angaben, da die Weiterbehandlung nicht im Universitätsklinikum zu Köln erfolgte oder der Patient plötzlich verstarb. Da die Studie den großen Zeitraum von über 35 Jahren erfasst, haben sich auch die Diagnosemöglichkeiten verändert⁸³ und neue Klassifikationen wurden festgelegt.³⁵ Das erschwert den Vergleich der Fälle innerhalb der Studie und hat möglicherweise ebenfalls Einfluss auf die errechneten Überlebensdaten. Dies bietet jedoch auch die Möglichkeit, einen großen Patientenstamm mit 317 Patienten zu analysieren.

Die Ergebnisse der statistischen Tests verlieren auf Grund von fehlenden Werten teils an Aussagekraft und sollten daher kritisch betrachtet werden. Dies ist unter anderem dem retrospektiven Studienaufbau geschuldet, der einige fehlende Werte oder geringe Häufigkeiten einschließt und daher die Ergebnisse verzerren könnte. Die Ergebnisse der Cox-Regression wurde nicht adjustiert für weitere Einflussfaktoren. Die Ergebnisse der Log-Rank

Tests verlieren an statistischer Aussagekraft durch die Verletzung der Proportional Hazard Annahme.

Die Kaplan-Meier-Kurven basieren auf einen Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Todeszeitpunkt oder dem letzten Follow-up. Bei vielen Patienten fehlte das Todesdatum oder der Personenstatus war fraglich. Viele Daten wurden durch die Abfrage bei dem jeweiligen Meldeamt ergänzt, jedoch konnte der Personenstatus bei einigen Patienten nicht endgültig geklärt werden, da viele Patienten verzogen waren. Somit kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass Patienten bereits verstorben sind, ohne dass dies in den Daten berücksichtigt werden konnte. Die Überlebensdaten sollten daher als Maximalwerte betrachtet werden. Es wurde in dieser Studie nicht differenziert, woran der Patient gestorben ist. Bei einer prospektiven Studie sollten Todesfälle betrachtet werden, bei denen der Patient sicher am Speicheldrüsenkarzinom verstorben ist. Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns ist es nicht mehr möglich, eine solche Differenzierung durchzuführen. Trotz der Limitationen handelt es sich bei dem Kölner Patientenkollektiv um einen vergleichsweisen großen Datensatz, der die bisherige Studienlage zu Speicheldrüsenkarzinomen umfassend ergänzt.

6. Literaturverzeichnis

1. van Herpen CV, Vander Poorten V, Skalova A, Terhaard C, Maroldi E, van Engen A, Baujat B, Locati LD, Jensen AD, Smeele L, Hardillo J, Martineau VC, Trama A, Kinloch E, Even E, Machiels JP (2022). Salivary gland cancer: ESMO- European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Open 7(6), S.1-6
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2022). Kopf und Hals. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (ed). Prometheus LernAtlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S.110-211
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F (2022). Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. France: International Agency for Research on Cancer
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/2-Salivary-glands-fact-sheet.pdf>
(Zuletzt abgerufen am 12.04.2023).
4. Bisdas S, Claassen H, Guntinas-Lichius O (2009). Kopfspeicheldrüsen. In: Reiß M (ed). Facharztwissen HNO-Heilkunde. 1st ed. Heidelberg: Springer Medizinverlag, S.519-560
5. Langdon JD (2022). Surgical Anatomy, Embryology, and Physiology of the Salivary Glands. In: Carlson ER, Ord RA (ed). Salivary Gland Pathology: Diagnosis and Management, 3rd ed. Newark, United States: John Wiley & Sons, Incorporated, S.1-16
6. Eveson JW, Auclair P, Gnepp DR, El-Naggar AK (2005). Tumours of the salivary glands: Introduction. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (ed). Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. 1st ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), S.212-215
7. Dey P (2015). Salivary Gland In: Dey P (ed). Fine needle Aspiration Cytology: Interpretation and Diagnostic Difficulties. 2nd ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers, S.70-108
8. Bruch JM, Treister NS (2017). Salivary Gland Disease. In: Bruch JM, Treister NS (ed). Clinical Oral Medicine and Pathology. 2nd ed. Boston, USA: Springer International Publishing Switzerland, S.121-133
9. Welsch U, Kummer W, Deller T (2014). Verdauungsorgane: Kopfdarm. In: Welsch U, Kummer W, Deller T (ed). Lehrbuch Histologie. 4th ed. München: Urban & Fischer Verlag, S.341-360

10. Lernarz T, Boenninghaus H (2012). Kopfspeicheldrüsen. In: Lernarz T, Boenninghaus HG (ed). Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 14th ed. Berlin: Springer-Verlag, S.363-380
11. Kühnel W (2014). Verdauungsapparat. In: Kühnel W (ed). Taschenatlas Histologie. 13th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S.272-339
12. Paulsen F, Waschke J (2022). Hals In: Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie 25th ed. München: Urban & Fischer, Elsevier, S.284-274
13. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M (2002). Head and neck sites: Major Salivary Glands In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M (ed). Cancer Staging Manual. 6th ed. Philadelphia: American Joint Committee on Cancer, Springer-Verlag, S.69-75
14. Lydiatt WM, Mukherji SK, O'Sullivan B, Patel SG, Shah JP (2017). Head and Neck: Major Salivary Glands. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M (ed). Cancer Staging Manual. 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer, Springer International Publishing, S.95-102
15. Goldenberg D, Flax-Goldenberg R, Joachims HZ, Peled N (2000). Misplaced parotid glands: bilateral agenesis of parotid glands associated with bilateral accessory parotid tissue. The Journal of Laryngology & Otology 114(11), S.883-885
16. Paulsen F, Waschke J (2022). Kopf In: Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie 25th ed. München: Urban & Fischer, Elsevier, S.4-26
17. Grases F, Santiago C, Simonet BM, Costa-Bauzá A (2003). Sialolithiasis: mechanism of calculi formation and etiologic factors. Clinica Chimica Acta; 334(1), S.131-136
18. Krickeberg K, Van Trong P, Hanh PTM (2019). Epidemiology of Cancer. In: Krickeberg K, Van Trong P, Hanh PTM (ed). Epidemiology: Key to Public Health. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing, S.188-199
19. Wittekind C (2012). Allgemeine Chirurgie: Klassifikation von Tumoren. In: Siewert JR, Stein HJ (ed). Chirurgie. 9th ed. Berlin: Springer Verlag, S.160-177
20. Radoï L, Barul C, Menvielle G, Carton M, Matrat M, Sanchez M, Pilorget C, Velten M, Stücker I, D. Luce D (2018). Risk factors for salivary gland cancers in France: Results from a case-control study, the ICARE study. Oral Oncology 80, S.56-63

21. Horch HH (2012). Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie. In: Siewert JR, Stein HJ (ed). Chirurgie. 9th ed. Berlin: Springer Verlag, S.275-326
22. Patel JD. Salivary Gland Cancer: Risk Factors (2020)
<https://www.cancer.net/cancer-types/salivary-gland-cancer/risk-factors>.
(zuletzt abgerufen am 18.02.24)
23. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S (1993). Cancer statistics, CA: A Cancer Journal for Clinicians 43(1), S.7-26
24. Gatta G, Capocaccia R, Botta L (2017). Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet—a population-based study. The Lancet Oncology; 18(8), S.1022-1039
25. Fu JY, Wu CX, Shen SK, Zheng Y, Zhang CP, Zhang ZY (2019). Salivary gland carcinoma in Shanghai (2003–2012): An epidemiological study of incidence, site and pathology. BMC cancer; 19, S.1-5
26. Gupta A, Koochakzadeh S, Neskey DM, Nguyen SA, Lentsch EJ (2020). Incidence and survival trends of parotid malignancies over 42 years. Head & Neck 2020; 42(9), S.2308-2315
27. Nachtsheim L, Mayer M, Meyer MF, Oesterling F, Kajueter H, Arolt C, Quaas A, Klussmann JP, Wolber P (2022). Incidence and clinical outcome of primary carcinomas of the major salivary glands: 10-year data from a population-based state cancer registry in Germany. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, S.3811- 3821
28. Ehrenfeld M, Prein J, Jundt G (2011). Tumoren und tumorähnliche Läsionen im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich. In: Schwenzer N., Ehrenfeld M. (ed). Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S.56-163
29. Oesterling F, Kajüter H, Nachtsheim L, Löning T, Stang A (2022). Letter: Parotid gland metastases of cutaneous squamous cell carcinoma – a corroboration at population level. Head and Neck Pathology; 16(3). S.836-837
30. Mayer M, Nachtsheim L, Arolt C, Quaas A, Prinz J, Grosheva M, Klußmann JP, Wolber P (2023). Diagnostics and treatment of secondary malignancies of the parotid gland- An overview. Hno; 71(4), S.223-231
31. Aiyer HM, Deb S, Rawat G (2019). Metastatic hepatocellular carcinoma to the parotid gland: A diagnostic dilemma with review of the literature. Indian Journal of Pathology and Microbiology; 62(4), S.582-585

32. Franzen A, Buchali A, Lieder A (2017). The rising incidence of parotid metastases: our experience from four decades of parotid gland surgery. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*; 37(4), S.264
33. Speight, P. and A. Barrett (2002). Salivary gland tumours. *Oral Diseases* 8(5), S.229-240
34. El-Naggar AK (2017). Tumours of salivary glands. In: El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata R, Slootweg PJ (ed). *WHO classification of head and neck tumours*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), S.159-202
35. Skálová A, Hycza MD, Leivo I (2022). Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head and Neck Pathology* 16(1), S.40-53
36. Skálová A, Bishop JA, Mehrotra R, Thompson LDR (2024) Salivary gland tumors: Introduction, In: *WHO Classification of Tumours Editorial Board, Field AS, Hycza MD, Mehrotra R, Skálová A (ed.) Head and Neck Tumours Part A*. 5th ed; Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), S.159-162
37. Reich R (2008). Allgemeine und viszerale Chirurgie: Kopf und Hals. In: Hirner A, Weise K (ed). *Chirurgie*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S.414-415
38. Nachtsheim L, Arolt C, Dreyer T, Meyer MF, Brobeil A, Gamberdinger U, Gattenlöhner S, Grosheva M, Wittekindt C, Klußmann JP (2020). Das Mukoepidermoidkarzinom – Bedeutung der Molekularpathologie. *Laryngorhinootologie*; 99(03), S.144-148
39. Nakaguro M, Tada Y, Faquin WC, Sadow PM, Wirth LJ, Nagao T (2020). Salivary duct carcinoma: Updates in histology, cytology, molecular biology, and treatment. *Tokyo: Cancer cytopathology* 128(10), S.693-703
40. Nachtsheim L, Prinz J, Arolt C, Quaas A, Meyer M, Klußmann JP, Wolber P (2022). Neue Therapieansätze für Speicheldrüsenmalignome. *Laryngorhinootologie*; 101(11), S.876-881
41. Sartorius C, Gille F, Bédrossian-Pfingsten J, Kempf HG (2006). Das Speicheldrüsenkarzinom der Glandula Sublingualis. *Laryngo-Rhino-Otologie* 85(07), S.517-519
42. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B (2021). Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*; 39(17), S.1909-1941
43. House JW, Brackmann DE (1985). Facial Nerve Grading System. *Los Angeles: Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 93(2), S.146-147

44. Stoia S, Băciuț G, Lenghel M, Badea R, Băciuț M, Bran S, Dinu C (2021). Ultrasonography techniques in the preoperative diagnosis of parotid gland tumors—an updated review of the literature. *Medical ultrasonography*; 23(2), S.194-202
45. Lee YPP, Wong KT, King AD, Ahuja AT (2008). Imaging of salivary gland tumours. *European Journal of Radiology* 66(3), S.419-436
46. Maragheili D, Pietragalla M, Cordopatri C, Nardi C, Peired AJ, Maggiore G, Colagrande S (2021). Magnetic resonance imaging of salivary gland tumours: Key findings for imaging characterisation. *European Journal of Radiology*; 139, 109716, S.1-23
47. Baloch Z, Field A, Katabi N, Wenig B (2018). The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. In: Faquin WC, Rossi ED, Baloch Z, et al., eds. *The Milan system for reporting salivary gland cytopathology*. Schweiz: Springer, S.1-10
48. Westergaard-Nielsen M, Rohde M, Godballe C, Eriksen JG, Larsen SR, Gerke O, Nguyen N, Nielsen MK, Nielsen AL, Thomassen A, Asmussen JT (2019). Up-front F18-FDG PET/CT in suspected salivary gland carcinoma. *Annals of Nuclear Medicine*; 33(8), S.554-563
49. Wittekind C (2020). Kopf- und Halstumoren. In: Wittekind C (ed). *TNM Klassifikation Maligner Tumoren*. 8th ed. Newark: John Wiley & Sons, Incorporated, S.25-73
50. Gress DM, Edge SB, Greene FL, Washington MK, Asare EA, Brierley JD, Bryd DR, Compton CC, Jessup JM, Winchester DP, Amin MB, Greshenwald JE (2017). Principles of Cancer Staging. In: *Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer International Publishing AG Switzerland, S.3-30
51. Seethala RR (2009). An Update on Grading of Salivary Gland Carcinomas. *Head and Neck Pathology* 3(1), S.69-77
52. Löning T, Jäkel KT (2004). Speicheldrüsentumoren—Tumortypisierung und Grading. *Der Pathologe* 25(1), S.38-45
53. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH (2002). TNM residual tumor classification revisited. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 94(9), S.2511-2516
54. Guntinas-Lichius O (2018). Eingriffe an den Speicheldrüsen. In: Rettinger G, Hosemann W, Hüttenbrink K, Werner J (ed). *HNO-Operationslehre*. 5th ed. Stuttgart: Thieme, S.308-323
55. Kübler NR, Reuther JF (2008). Mund, Kiefer und Gesicht. In: Bruch HP, Trentz O (ed). *Chirurgie*. 6th ed. München: Elsevier GmbH, S.1025-1051

56. Guntinas-Lichius O (2018). Eingriffe am N. facialis – Reanimation des gelähmten Gesichts. In: Rettinger G, Hosemann W, Hüttenbrink K, Werner J (ed). HNO-Operationslehre. 5th ed. Stuttgart: Thieme, S.324-327
57. Hammerschlag PE (1999). Facial reanimation with jump interpositional graft hypoglossal facial anastomosis and hypoglossal facial anastomosis: Evolution in management of facial paralysis. *The Laryngoscope* 109(S90), S.1-23
58. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT, the Comitee for Head and Neck Surgery and Oncology, American Academy of Otolaryngology (2002). Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 128(7), S.751-758
59. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA, American Head and Neck Society (2008). Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 134(5), S.536-538
60. Werner JA, Windfuhr JP (2017). Eingriffe an Hals, Ösophagus und Mediastinum. In: Rettinger G, Hosemann W, Hüttenbrink K, Werner J (ed). HNO-Operationslehre. 5th ed. Stuttgart: Thieme, S.273-284
61. Lang S, Rotter N, Lorenzen A, Ihrler S, Eckel R, Hölzel D, Rasp G, Wollenberg B, Sommer K (2005). Speicheldrüsenkarzinome: Teil 2: Diagnostik und Therapie. Heidelberg: HNO 53(10), S.905-913
62. Schlag PM, Hünerbein M (2008). Chirurgische Onkologie. In: Bruch HP, Trentz O (ed). Chirurgie. 6th ed. München: Elsevier GmbH, S.281-291
63. Appold S, Dörr W, Folprecht G, Grötz KA, Reiß M, Riesenbeck D, Waldfahrer F (2009). Onkologische Therapie. In: Reiß M, ed. Facharztwissen HNO-Heilkunde. Heidelberg: Springer Medizinverlag, S.795-806
64. Ha H, Keam B, Ock CY, Heo DS (2020). Efficacy of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin for adenoid cystic carcinoma, and their relationship with the pre-chemotherapy tumor growth rate. *Chin Clin Oncol*; 9(2), S.15
65. Franzese C, Ingargiola R, Tomatis S, Iacovelli NA, Beltramo G, Franco P, Bonomo P, Zanetti IB, Argenone A, Cante D, Romanello DA, Musio D, De Felice F, Furlan C, Scorsetti M, Orlandi E (2022). Metastatic salivary gland carcinoma: A role for stereotactic body radiation therapy? A study of AIRO-Head and Neck working group. *Oral Diseases* 2022; 28(2), S.345-351

66. Bausewein C, Fegg M, Müller M, Roller S, Voltz R (2015). Patientenbedürfnisse. In: Bausewein C, Roller S, Voltz R (ed). Leitfaden Palliative Care. 5th ed. München: Elsevier GmbH, S.2-16
67. Spiro RH (1986). Salivary neoplasms: Overview of a 35-year experience with 2,807 patients. New York: Head & Neck Surgery 8(3), S.177-184
68. Boukheris, H, Curtis RE, Land CE, Dores GM (2009). Incidence of Carcinoma of the Major Salivary Glands According to the WHO Classification, 1992 to 2006: A Population-Based Study in the United States. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 18(11), S.2899-2906
69. Soteldo J, Aranaga N (2017). Metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland. Ecancermedicalscience, S.11
70. Vander Poorten VLM, Balm AJM, Hilgers FJM, Tan IB, Loftus-Coll BM, Keus RB, van Leeuwen FE, Hart AAM (1999). The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. Cancer 85(9), S.2057-2067
71. Pohar S, Gay H, Rosenbaum P, Klish D, Bogart J, Sagerman R, Hsu J, Kellman R (2005). Malignant parotid tumors: Presentation, clinical/pathologic prognostic factors, and treatment outcomes. New York: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 61(1), S.112-118
72. Koul R, Dubey A, Butler J, Cooke AL, Abdoh A, Nason R (2007). Prognostic Factors Depicting Disease-Specific Survival in Parotid-Gland Tumors. Manitoba: International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 68(3), S.714-718
73. Koivunen P, Suutala L, Schorsch I, Jokinen K, Alho OP (2002). Malignant epithelial salivary gland tumors in northern Finland: incidence and clinical characteristics. Oulu: European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 259(3), S.146-149
74. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE (2005). Management and Outcome of Patients With Malignant Salivary Gland Tumors: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 63(7), S.917-928
75. da Silva LP, Serpa MS, Viveiros SK, Sena DAC, de Carvalho Pinho RF, de Abreu Guimarães LD, de Sousa Andrade ES, Dias Pereira JR, Silveira MMFd, Sobral APV, de Sousa SCOM, de Souza LB (2018). Salivary gland tumors in a Brazilian population: A 20-year retrospective and multicentric study of 2292 cases. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 46(12), S.2227-2233
76. Bjørndal, K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, Homøe P, Sørensen CH, Andersen E, Bundgaard T, Primdahl H, Lambertsen K, Andersen

- LJ, Godballe C (2011). Salivary gland carcinoma in Denmark 1990–2005: A national study of incidence, site and histology: Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncology* 47(7), S.677-682
77. Kokemueller H, Swennen G, Brueggemann N, Brachvogel P, Eckardt A, Hausamen JE (2004). Epithelial malignancies of the salivary glands: clinical experience of a single institution—a review. Hannover: *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 33(5), S.423-432
78. Gao M, Hao Y, Huang MX, Ma DQ, Chen Y, Luo HY, Gao Y, Cao ZQ, Peng X, Yu GY (2017). Salivary gland tumours in a northern Chinese population: a 50-year retrospective study of 7190 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 46(3), S.343-349
79. Luna MA, Batsakis JG, El-Naggar AK (1991). Salivary gland tumors in children. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*; 100(10), S.869-871
80. Renehan A, Gleave EN, Hancock BD, Smith P, McGurk M (2005). Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre. *British Journal of Surgery* 83(12), S.1750-1754
81. Laconi E, Marongiu F, DeGregori J (2020). Cancer as a disease of old age: changing mutational and microenvironmental landscapes. *British journal of cancer*; 122(7), S.943-952
82. Cohen EG, Patel SG, Lin O, Boyle JO, Kraus DH, Singh B, Wong RJ, Shah JP, Shaha AR (2004). Fine-Needle Aspiration Biopsy of Salivary Gland Lesions in a Selected Patient Population. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 130(6), S.773-778
83. Rooper LM, Mansour M, Yonescu R, Oliai BR, Bishop JA, Westra WH (2021). The decline of salivary adenocarcinoma not otherwise specified as a tumor entity: reclassification using contemporary immunohistochemical profiling and diagnostic criteria. *The American journal of surgical pathology*; 45(6), S.753-764
84. Mayer M, Thoelken R, Jering M, Märkl B, Zenk J (2021). Metastases of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Seem to be the Most Frequent Malignancies in the Parotid Gland: A Hospital-Based Study From a Salivary Gland Center. *Head and Neck Pathology*; 15(3), S.843-851
85. Delgado R, Vuitch F, Albores-Saavedra J (1993). Salivary duct carcinoma. *Cancer* 72(5), S.1503-1512
86. Ihrler S, Guntinas-Lichius O, Haas C, Mollenhauer M (2018). Neues zu Tumoren der Speicheldrüsen. *Der Pathologe* 39(1), S.11-17

87. Bishop JA, Thompson LD, Wakely PE, Weinreb I (2021). Malignant Epithelial Neoplasms. In: Hornick JL (ed). Tumors of the salivary glands. 5th ed. Virginia: American Registry of Pathology, S.265-604
88. Gilbert, M. R., A. Sharma, N. C. Schmitt, J. T. Johnson, R. L. Ferris, U. Duvvuri and S. Kim (2016). A 20-Year Review of 75 Cases of Salivary Duct Carcinoma. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery 142(5), S.489-495
89. Schmitt NC, Kang H, Sharma A (2017). Salivary duct carcinoma: An aggressive salivary gland malignancy with opportunities for targeted therapy. Oral Oncology; 74, S.40-48
90. Yu GY, Ma DQ (1987). Carcinoma of the salivary gland: A clinicopathologic study of 405 cases. Seminars in Surgical Oncology 3(4), S.240-244
91. Gaber E, Wildner M (2011). Themenheft 52. Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. Robert Koch-Institut, S.54
92. Winship C, Mare RD (1992). Models for sample selection bias. Annual review of sociology; 18(1), S.327-350
93. Rothman KJ (2012). Types of Epidemiologic Studies. In: Rothman KJ. 2nd ed. Epidemiology: An Introduction. Oxford: Oxford University Press, S.69-109

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologische Darstellung der Gl. parotis	13
Abbildung 2: Histologische Darstellung der Gl. submandibularis	14
Abbildung 3: Histologische Darstellung der Gl. sublingualis	14
Abbildung 4: Schematische Darstellung der verschiedenen Entitäten primärer und sekundärer Malignome in der Gl. parotis	19
Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus Parotiskarzinomen nach der ESMO-Leitlinie 2022	31
Abbildung 6: Anatomisches Schema des Halses mit Darstellung der Grenzen der sechs Halsebenen und drei Halsunterebenen	33
Abbildung 7: Alter bei Erstdiagnose	40
Abbildung 8: Tumorverteilung nach Speicheldrüse	41
Abbildung 9: Verteilung nach Speicheldrüse in Abhängigkeit des Geschlechts	42
Abbildung 10: Entitätenverteilung	43

Abbildung 11: Entitätenverteilung nach Geschlecht	45
Abbildung 12: Entitätenverteilung der Gl. parotis	46
Abbildung 13: Entitätenverteilung der Gl. submandibularis	46
Abbildung 14: Entitätenverteilung der kleinen Speicheldrüsen	47
Abbildung 15: Operationsart zur Entfernung der Tumore	50
Abbildung 16: Overall-survival des Gesamtkollektivs	57
Abbildung 17: Disease-free-survival des Gesamtkollektivs	58
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Geschlechtes	58
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Alters bei Erstdiagnose	59
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Lokalisation	60
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Entität	60
Abbildung 22: Disease-free-survival in Abhängigkeit der Entität	61
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des präoperativen HBS	62
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des T-Stadiums	63
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des N-Stadiums	64
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des M-Stadiums	64
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Resektionsstatus	65
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades	66
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades bei Mukoepidermoidkarzinomen	66
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Operationsmethode	67
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der ND	68
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Wahl der Bestrahlung/Chemotherapie	69
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Auftretens eines Rezidivs	70
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Lokalisation des Auftretens des Rezidivs	70

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der malignen epithelialen Speicheldrüsentumore	21
Tabelle 2: Einteilung nach low risk und high aggression Karzinome	23
Tabelle 3: Einteilung der Facialisparesie nach House und Brackmann	24
Tabelle 4: System für die Befundung von Speicheldrüsenzytologien nach Milan	26
Tabelle 5: TNM pathologische Klassifikation für Speicheldrüsenkarzinome	27
Tabelle 6: Halslymphknotenlevel	32
Tabelle 7: Deskriptive Ergebnisse	38
Tabelle 8: Verteilung nach Speicheldrüse in Abhängigkeit des Geschlechts	41
Tabelle 9: FNA-Diagnose analog zu den Milan-Klassifikationen	42
Tabelle 10: Entitätenverteilung insgesamt und nach Geschlecht	44
Tabelle 11: Entitätenverteilung nach Speicheldrüse	45
Tabelle 12: Differenzierungsgrad	49
Tabelle 13: House-Brackmann Score präoperativ und postoperativ	51
Tabelle 14: Chirurgische Anastomose des N. facialis	51
Tabelle 15: Art der Neck Dissection	52
Tabelle 16: Adjuvante und definitive Therapiemaßnahme	53
Tabelle 17: Entitätenverteilung der Rezidive	54
Tabelle 18: Deskriptive Ergebnisse der Rezidive	55
Tabelle 19: Deskriptive Verteilung der Patienten in Abhängigkeit eines Rezidivs	56