

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Retrospektive Analyse aller Speicheldrüsentumore
der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
von 1997 bis 2015**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Zahnmedizin

der Universitätsmedizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Josephine Anita Ionfrida

aus Segrate, Italien

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand: [REDACTED]

1. Gutachter: [REDACTED]

2. Gutachter: [REDACTED]

Tag der Promotion: 06.07.2021

Für meine Großmütter

Inhaltsverzeichnis

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>1</u>
<u>1 EINLEITUNG.....</u>	<u>1</u>
<u>2 LITERATURDISKUSSION.....</u>	<u>2</u>
2.1 GRUNDLAGEN.....	2
2.1.1 EPIDEMIOLOGIE UND KLASSIFIKATION DER SPEICHELDRÜSENTUMORE	2
2.1.2 ÄTIOLOGIE	5
2.1.3 DIAGNOSTIK.....	5
2.2 BENIGNE TUMORE	6
2.2.1 PLEOMORPHES ADENOM.....	6
2.2.2 WARTHIN-TUMOR.....	7
2.3 MALIGNEN TUMORE	8
2.3.1 MUKOEPIDERMOIDKARZINOM.....	8
2.3.2 ADENOID-ZYSTISCHES KARZINOM.....	10
2.3.3 AZINUSZELLKARZINOM	11
2.3.4 PLATTENEPITHELKARZINOM	12
2.3.5 SPEICHELGANGLIOM.....	13
2.3.6 ADENOKARZINOM NOT OTHERWISE SPECIFIED (NOS).....	14
2.3.7 UNDIFFERENZIIERTES KARZINOM	15
<u>3 MATERIAL UND METHODEN.....</u>	<u>17</u>
3.1 EINSCHLUSSKRITERIEN	17

3.2	PATIENTENDATEN	17
3.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	18
4	<u>ERGEBNISSE.....</u>	<u>19</u>
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV.....	19
4.2	HÄUFIGKEITEN DER SPEICHELDRÜSENTUMORE	20
4.3	LOKALISATION UND VERTEILUNG DER SPEICHELDRÜSENTUMORE	20
4.3.1	SEITENVERTEILUNG IN DEN GROßEN SPEICHELDRÜSEN.....	21
4.3.2	SEITENVERTEILUNG IN DEN KLEINEN SPEICHELDRÜSEN	22
4.4	GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DER TUMORE.....	22
4.4.1	GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DER BENIGNEN TUMORE.....	22
4.4.2	GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DER MALIGNEN TUMORE	25
4.5	ÄTIOLOGIE DER SPEICHELDRÜSENTUMORE.....	29
4.6	SYMPTOMATIK	30
4.7	UICC TUMORSTADIUM UND TNM-KLASSIFIKATION	30
4.8	TUMORTHERAPIE	32
4.8.1	OPERATIONSMETHODE	32
4.8.2	NECK-DISSEKTION.....	33
4.8.3	ADJUVANTE THERAPIE	34
4.9	REZIDIVE.....	35
4.10	ÜBERLEBEN UND PROGNOSTISCHE FAKTOREN	36
5	<u>DISKUSSION.....</u>	<u>41</u>
5.1	HÄUFIGKEITEN DER SPEICHELDRÜSENTUMORE	41
5.2	LOKALISATION UND VERTEILUNG	45
5.3	GESCHLECHTS-, ALTERSVERTEILUNG UND ÄTIOLOGIE.....	46
5.4	SYMPTOMATIK, UICC EINTEILUNG UND THERAPIE.....	49
5.5	REZIDIVE.....	50

5.6	ÜBERLEBEN UND PROGNOSTISCHE FAKTOREN	52
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	54
7	<u>ANHANG</u>	55
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	57
9	<u>DANKSAGUNG</u>	63
10	<u>LEBENS LAUF..... FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</u>	

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Adenoid-zystisches Karzinom
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CTx	Chemotherapie
EBV	Eppstein-Barr-Virus
Gl.	Glandula
H.E.	Hämatoxilin - Eosin
MEC	Mukoepidermoidkarzinom
NOS	not otherwise specified
PAS-Reaktion	periodic acidic Schiff-Reaktion
PECA	Plattenepithelkarzinom
Proc.	Processus
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
SDC	salivary duct carcinoma
SDT	Speicheldrüsentumor
SOH	supraomohyoidal
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

1 Einleitung

Der menschliche Körper besitzt etwa 1000 Speicheldrüsen, die für die konstante Produktion des Speichels verantwortlich sind. Zu den großen Speicheldrüsen zählen die Glandula parotidea, die Glandula submandibularis und die Glandula sublingualis. Weitere kleine Speicheldrüsen befinden sich über den ganzen Mund- und Rachenraum verteilt, insbesondere am Gaumen, den Wangen, den Lippen, der Zunge und in der parapharyngealen und paranasalen Schleimhaut (1). Histologisch setzen sich Speicheldrüsen aus einem Azinus (Drüsenendstück) und einem System aus intra-, inter- und extralobulären Ausführungsgängen zusammen (2). Die Azini der großen Speicheldrüsen unterscheiden sich in der Qualität des sezernierten Speichels. Seröse Drüsen, zu denen auch die Parotis zählt, sezernieren neben Wasser und Elektrolyten auch Glykoproteine. Die Glandulae submandibulares und sublinguales werden zu der Gruppe der (sero-)mukösen Drüsen gezählt, welche zusätzlich noch saccharidreiche Glykoproteine, auch Muzine genannt, sezernieren (3).

Neoplasien der menschlichen Speicheldrüsen machen rund 3-6% aller Kopf- und Halstumore aus. Demnach gehören sie zu den selteneren Tumoren. Für einen internationalen Vergleich klinischer Studien ist die exakte Erfassung und morphologische sowie histologische Klassifizierung der primären Speicheldrüsentumore unerlässlich. Aufgrund ihrer großen Diversität war es lange schwierig die unterschiedlichen Speicheldrüsentumore übersichtlich einzuteilen. Abhilfe schuf erstmalig die World Health Organization's (WHO) Histological Classification of salivary gland tumors in 1971, welche zuletzt 2017 überarbeitet wurde und mittlerweile einen weltweit gängigen Standard zur Klassifizierung der Tumore darstellt (4).

Eine wissenschaftliche Leitlinie zur fachgerechten Diagnostik und Behandlung primärer Speicheldrüsentumore der AWMF befindet sich derzeit in Arbeit, die Fertigstellung ist für 2021 vorgesehen. Allerdings stellt sich die aktuelle Studienlage und Literatur im deutschen Sprachraum noch sehr spärlich dar. In der vorliegenden Arbeit wurden 154 Patienten, die im Zeitraum von 1997 bis 2015 in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Johannes Gutenberg-Universität mit einem Speicheldrüsentumor diagnostiziert und therapiert wurden bezüglich Symptomatik, Diagnose, Therapie und tumorfreien Überlebens retrospektiv untersucht. Ziel der Arbeit ist es die aktuelle Studienlage zu verbessern und einen Vergleich zu anderen Studien weltweit herzustellen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Grundlagen

Speicheldrüsentumore gehören heutzutage immer noch zu den Gebieten der Medizin über die partiell wenig bekannt ist. Es handelt sich um seltene Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich, die bis auf ein paar Ausnahmen noch wenig erforscht sind. Im Folgenden wird der aktuelle Stand der Forschung aufgearbeitet und zusammengefasst.

2.1.1 Epidemiologie und Klassifikation der Speicheldrüsentumore

Speicheldrüsentumore machen circa 3-6% aller Kopf-Hals-Tumoren aus. Die geschätzte weltweite Inzidenz beläuft sich auf 0,4-13,5 pro 100.000 Personen pro Jahr, wobei allein die der malignen Speicheldrüsentumore 0,4–2,6 pro 100.000 beträgt (1, 5). Mit 61-80% ist die Glandula parotidea die am häufigsten befallene Drüse, davon zählen zwischen 15-32% zu den malignen Neuerkrankungen. Allgemein lässt sich feststellen, dass die benignen Neoplasien 67,7-85,3% aller weltweit erfassten Speicheldrüsentumore ausmachen, die malignen dementsprechend 14,7-32,3% (6).

Die Klassifikation der Speicheldrüsentumore wurde schon einige Male reformiert. Die aktuell verwendete Klassifikation der World Health Organisation basiert auf der Einteilung nach G. Seifert et al. aus dem Jahre 1991, die 2017 neu aufgelegt wurde (7, 8).

In Tabelle 1 ist die aktuelle Version zu sehen:

<p>1. Adenome</p> <p>1.1 Pleomorphes Adenom</p> <p>1.2 Myoepitheliom</p> <p>1.3 Basalzelladenom</p> <p>1.4 Warthin-Tumor</p> <p>1.5 Onkozytom</p> <p>1.6 Lymphadenom</p> <p>1.7 Zystadenom</p> <p>1.8 Sialadenoma papilliferum</p> <p>1.9 duktales Papillom</p> <p>1.10 Talgdrüsenadenom</p> <p>1.11 kanalikuläres Adenom und andere duktale Adenome</p> <p>2. Karzinome</p> <p>2.1 Mukoepidermoidkarzinom</p> <p>2.2 Adenoid-zystisches Karzinom</p> <p>2.3 Azinuszellkarzinom</p> <p>2.4 polymorphes Adenokarzinom</p> <p>2.5 klarzelliges Karzinom</p> <p>2.6 Basalzelladenokarzinom</p> <p>2.7 intraductales Karzinom</p> <p>2.8 Adenokarzinom NOS</p> <p>2.9 Speicheldrüsenkarzinom</p> <p>2.10 myoepitheliales Karzinom</p> <p>2.11 epitheliales-myoepitheliales Karzinom</p> <p>2.12 Karzinom im pleomorphen Adenom</p> <p>2.13 sekretorisches Karzinom</p> <p>2.14 Talgdrüsenadenokarzinom</p> <p>2.15 Karzinosarkom</p> <p>2.16 wenig differenzierte Karzinome</p> <p>2.17 lymphoepitheliales Karzinom</p> <p>2.18 Plattenepithelkarzinom</p> <p>2.19 onkozytäres Karzinom</p>	<p><i>Potenziell maligne Neoplasie</i></p> <p>2.20 Sialoblastom</p> <p>3. Nicht neoplastische epitheliale Tumore</p> <p>4. Benigne Weichteilläsionen</p> <p>5. Hämatolymphoidale Tumore</p>
---	--

Tabelle 1 WHO-Klassifikationen der Speicheldrüsentumore 2017

Eine weitere Einteilung der malignen Tumore erfolgt durch die TNM-Klassifikation der Union International Contre le Cancer (UICC) nach Sobin und Fleming aus dem Jahr 1997 (9).

Für Karzinome der großen Speicheldrüsen lautet die aktuelle Einteilung wie folgt (10, 11):

T- Tumor

- Tx - Primärtumor kann nicht bewertet werden
- T0 - Kein Hinweis auf Primärtumor
- T1 - ≤ 2 cm, keine extraparenchymale Ausbreitung
- T2 - 2 - 4cm, keine extraparenchymale Ausbreitung
- T3 - Lokale Ausbreitung + und/oder >4 cm Ausdehnung
- T4
 - T4a - Infiltration von Haut, Unterkiefer, äußeren Gehörgang oder N. facialis
 - T4b - Infiltration von Schädelbasis, Proc. pterygoideus oder Tumorwachstum um die Arteria carotis interna

N - Regionale Lymphknoten

- Nx - Lymphknoten können nicht bewertet werden
- N0 - Kein Hinweis auf infiltrierte Lymphknoten
- N1 - solitäre ipsilaterale Metastase, max. 3cm
- N2
 - N2a - solitäre Metastase, >3 bis ≤ 6 cm
 - N2b - mehrere Metastasen ipsilateral, ≤ 6 cm
 - N2c - Metastasen bilateral oder contralateral ≤ 6 cm
- N3 - Metastase > 6 cm

M - Fernmetastasen

- Mx - Fernmetastasen können nicht bewertet werden
- M0 - Kein Hinweis auf Fernmetastasen
- M1 - Fernmetastasen vorhanden

Basierend auf den vorliegenden Befunden lässt sich jedes untersuchte Karzinom in ein jeweiliges Stadium einteilen:

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1/2/3	N1	M0
IV - IVa	T1/2/3	N2	M0
	T4a	N0/1/2	M0
- IVb	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
- IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2 UICC Stadieneinteilung maligner Speicheldrüsentumore (8)

2.1.2 Ätiologie

Rauchen begünstigt bewiesenermaßen die Entstehung von Warthin-Tumoren. Für die restlichen Speicheldrüsentumore konnte bislang kein Zusammenhang zwischen regelmäßigem Nikotinkonsum und einer erhöhten Inzidenz bewiesen werden (12-15).

2.1.3 Diagnostik

Neben der ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung stehen dem behandelnden Arzt eine Vielfalt von diagnostischen Mitteln zur Verfügung. Zu den wichtigsten zählen die bildgebenden Verfahren. Ihre Anwendung ist unerlässlich, um die Lokalisation, regionale Ausbreitung und einen möglichen Lymphknotenbefall zu erfassen und sorgt im besten Fall für eine frühzeitige Erkennung eines pathologischen Vorgangs. Besonders geeignet sind die Sonographie, die Computertomographie und das MRT, welches besonders bei Verdacht auf nicht-entzündliche Vorgänge auf Grund fehlender Strahlenbelastung vorteilhaft ist (15). Eine definitive Diagnose lässt sich allerdings immer erst nach histologischer Aufbereitung einer jeweiligen Tumorbiopsie treffen.

2.2 benigne Tumore

2.2.1 Pleomorphes Adenom

Definition

Das pleomorphe Adenom ist ein gutartiger Misch tumor mit struktureller Pleomorphie. Im histopathologischen Bild sind sowohl epitheliale als auch myoepitheliale Zellen zu finden, vermischt mit chondroiden, myxoiden und mucoiden Anteilen (15, 16).

Epidemiologie

Das pleomorphe Adenom ist mit rund 60% unter den Speicheldrüsentumoren der häufigste (17). Die Inzidenz liegt bei 2-3,5 pro 100.000 (18, 19). Obwohl es in allen Altersdekaden auftreten kann, ist die Erkrankungsrate im 45. Lebensjahr am höchsten (17, 19). Bei weiblichen Individuen ist der Tumor um einen geringen Prozentsatz häufiger zu finden als bei männlichen (16, 20, 21). Er äußert sich für gewöhnlich in einer schmerzlosen Schwellung (6).

Lokalisation

Zu 80% ist das pleomorphe Adenom in der Glandula parotidea lokalisiert (15). In der Glandula submandibularis befinden sich insgesamt 10% der Tumore, die restlichen 10% sind in den kleinen Speicheldrüsen der Mundhöhle zu finden (15, 20, 22). Häufig betroffen sind die kleinen Speicheldrüsen am Gaumen (23). Einzelne Fallberichte beschreiben ein pleomorphes Adenom in der Nasenhöhle oder den Nasennebenhöhlen (24)

Therapie und Prognose

Pleomorphe Adenome der Parotis werden je nach Ausdehnung und Lage entweder durch eine Enukleation, subtotale, laterale Parotidektomie oder durch eine totale Parotidektomie entfernt (25-27).

Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen zählen partielle oder totale Fazialisparesen, Speichelgangfisteln und das Frey-Syndrom (27). Beim Frey-Syndrom kommt es durch fehlgeleitete parasymphatische Innervation zur präaurikulären Schweißsekretion bei gustatorischer Stimulation (28).

Circa 6.2% der pleomorphen Adenome entarten maligne (29).

Die Rezidivrate hängt stark von der Operationstechnik ab. Nach Enukleation ist sie deutlich höher (20-45%) als nach kompletter Parotidektomie (ca. 2-9,2%) (27, 30, 31). Ebenso scheint

das Alter eine entscheidende Rolle zu spielen, da Rezidive in jungen Jahren häufiger anzutreffen sind (15).

2.2.2 Warthin-Tumor

Definition

Der Warthin-Tumor ist ein benigner Tumor, der charakteristisch aus einer epithelialen und einer lymphoiden Komponente besteht. Die epitheliale Komponente zeigt im histologischen Schnitt eine onkozytär differenzierte, doppelreihige Anordnung, welche Zysten und papilläre Projektionen ausbildet. Der lymphoide Anteil bildet das Stroma unter Einschluss von multiplen Lymphfollikeln (15, 25, 32, 33).

Epidemiologie

In der Literatur findet man verschiedene Werte zur Inzidenz des Warthin-Tumors. In den meisten Ländern ist er der zweithäufigste benigne Tumor der Speicheldrüsen (15). Er macht etwa 5-15% aller epithelialen Speicheldrüsentumore aus (8, 34). Studien aus den vereinigten Staaten beschreiben einen Wert von 3,5% aller Speicheldrüsentumore, aus Dänemark wiederum bis zu 27,5% (in der Parotis) (35, 36). Ein Erstauftreten zeigt sich gehäuft in der 6. Lebensdekade (8, 32). Die Altersspanne der befallenen Patienten reicht von 12 bis 92 Jahren (35). Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen (32, 35, 37). Als Erstsymptomatik wird eine schmerzlose Schwellung mit einem Durchmesser von 2-4cm beschrieben (15, 32, 33).

Ätiologisch betrachtet wird dem Warthin-Tumor ein deutlicher Zusammenhang mit dem Konsum von Zigaretten bzw. Nikotin nachgesagt (38, 39). Die Inzidenz ist bei Rauchern bis zu acht mal höher als bei Nichtrauchern (40).

Lokalisation

Der häufigste Entstehungsort des Warthin-Tumors ist die Ohrspeicheldrüse (99,2%) (32), von der meist der untere Pol betroffen ist (15). Außerhalb der Parotis ist er sehr selten zu finden (19, 41).

Auffällig ist das häufig beschriebene multifokale Auftreten des Warthin-Tumors. Dieses Phänomen tritt sowohl synchron als auch metachron auf (42, 43) und kann in 5-14% auch bilateral sein (15, 43-45).

Therapie und Prognose

Durch die meist oberflächliche Lage werden Warthin-Tumore mittels lateraler Parotidektomie oder lokaler Exzision behandelt (15, 46).

Im Follow-up wird eine Rezidivrate von etwa 2-6% beobachtet, allerdings ist es aufgrund des multifokalen Charakters schwierig zu unterscheiden, ob es sich um ein echtes Rezidiv oder um einen Zweittumor handelt (6, 15, 47).

Die maligne Entartungsrate ist sehr niedrig (8, 48).

2.3 maligne Tumore

2.3.1 Mukoepidermoidkarzinom

Definition

Das Mukoepidermoidkarzinom (MEC) ist ein bösartiger Tumor der Speicheldrüsen. Die Namensgebung erfolgte durch seinen polymorphen Charakter, da er zum Teil aus schleimproduzierenden Zellen, aus Intermediärzellen und aus soliden, epidermalen Zellverbänden besteht (6, 15).

Entscheidend für die Malignität des Tumors ist der Differenzierungsgrad des schleimproduzierenden Anteils. Dabei unterscheidet man hoch differenzierte Zellareale niedriger Malignität (low-grade) mit >50% schleimproduzierenden Zellen, intermediate-grade und wenig differenzierte Areale hoher Malignität mit <10% schleimproduzierenden Zellen (high-grade) (49).

Epidemiologie

Es handelt sich, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, um den häufigsten malignen SDT (Speicheldrüsentumor) (6, 37, 50). Die Angaben zu seinem Anteil an allen Speicheldrüsentumoren variieren zwischen 8,1-15,7%. In den großen Speicheldrüsentumoren macht er ca. 4-10% aus (6, 17, 19). Sein Anteil an den malignen Neoplasien der Speicheldrüsen beträgt ca. 30% (1, 41, 51).

Frauen erkranken häufiger als Männer (37, 51).

Das MEC kann in allen Lebensdekaden auftreten, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 48 Jahren (17, 49).

Die Ätiologie dieses Tumors ist weitgehend unbekannt, allerdings gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang mit ionisierender Strahlung (52-54).

Lokalisation

Die großen und kleinen Speicheldrüsen sind vom MEC gleichermaßen befallen. Zu 45% befindet es sich in der Ohrspeicheldrüse, darauf folgen die Glandula submandibularis mit 7% und die Glandula sublingualis mit 1%. Intraoral befindet sich die maligne Neoplasie meist am Gaumen oder der buccalen Mukosa.

Als Leitsymptom wird in der Literatur eine schmerzlose Schwellung derber Konsistenz beschrieben. Schmerz oder Fazialisdysfunktionen treten selten auf, meistens in Verbindung mit high-grade Karzinomen (6, 15).

Therapie und Prognose

Beim Mukoepidermoidkarzinom richtet sich die Therapie hauptsächlich nach dem Grading und der Ausdehnung des Tumors. Bei kleinen low-grade Mukoepidermoidkarzinomen der Ohrspeicheldrüse ist eine laterale Parotidektomie meist ausreichend. Größere Tumore erfordern eine totale Parotidektomie, meist unter Schonung des Nervus facialis. Liegt ein high-grade Tumor vor, muss der Fazialisnerv unter Umständen reseziert werden, da eine R0-Resektion unabdingbar für eine gute Prognose und Vermeidung von Rezidiven ist (6, 55).

Bei Knocheninfiltration wird die Resektion des Tumors auf das befallene Knochenareal ausgeweitet. Bei Tumoren, die sich in der Glandula submandibularis befinden, wird unabhängig des Gradings und der Ausdehnung die komplette Speicheldrüse entfernt. Gleiches gilt für Tumore der kleinen Speicheldrüsen (6, 56). Eine Neck-Dissektion wird nur bei intermediate- und high-grade Tumoren empfohlen. In einzelnen Fällen kann eine selektive Lymphknotenausräumung erfolgen. Dies geschieht beispielsweise wenn Anzeichen für einen Befall bestehen (Schwellung, Schmerzen etc.) oder eine Streuung in die angrenzenden Lymphknoten nicht auszuschließen ist (49, 55, 57). Eine adjuvante Radiotherapie sollte bei high-grade Tumoren erfolgen, insbesondere bei Vorliegen einer Perineuralscheideninfiltration oder nicht-tumorfreen Resektionsrändern (58).

Low-grade Tumore zeigen eine deutlich bessere Prognose als niedrigdifferenzierte. Die Rezidivrate für low-grade Tumore liegt zwischen 1-10%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 90-100%. Eine Metastasierung wird in ca. 1% der Fälle beobachtet. Bei high-grade Tumoren sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 0-47%, die Rezidivrate wiederum erhöht sich auf 75-85%. Hier empfehlen sich strikte und regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen (17, 25).

2.3.2 Adenoid-zystisches Karzinom

Definition

Das adenoid-zystische Karzinom (ACC) ist ein hauptsächlich aus duktalem und myoepitheliale Zellen bestehender maligner Tumor, der histologisch aus Drüsengewebe hervorgeht. Es werden histologisch drei verschiedene Formen differenziert: ein tubulärer, ein kribriiformer und ein solider Typ (25, 59).

Gekennzeichnet ist das ACC durch eine aggressive Perineuralscheideninfiltration der nahegelegenen Nerven und eine perivaskuläre Infiltration (25).

Epidemiologie

Das ACC ist der zweithäufigste maligne SDT. Er befällt hauptsächlich die großen Speicheldrüsen. In den USA wird eine Inzidenzrate von 2 pro 100.000 beschrieben. Insgesamt ist er ein seltener Tumor, der nur <1% aller Kopf- und Halstumore, insgesamt jedoch <10% aller Speicheldrüsenneoplasien ausmacht. Häufig ist es bei Patienten mittleren und höheren Alters, das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung liegt bei 57 Jahren (8, 15).

Es gibt keine bekannten Risikofaktoren. Nikotinkonsum scheint keinen Einfluss zu besitzen (60).

Lokalisation

Obwohl das ACC meist die großen Speicheldrüsen befällt, ist es der häufigste maligne Tumor der kleinen Speicheldrüsen (30%) und bevorzugt am Gaumen zu finden, gefolgt von der Zunge, der buccalen Mukosa, den Lippen und dem Mundboden (15, 61). Zudem ist es der häufigste Tumor der Glandula submandibularis (62).

Obwohl das ACC hauptsächlich in den Speicheldrüsen vorkommt, ist ein Auftreten in der Tränendrüse, den Ceruminaldrüsen des Ohres oder den Exkretionsdrüsen des Genitaltraktes nicht ausgeschlossen. Auch nasale und paranasale Sinusse, sowie die Trachea und der Larynx können betroffen sein (63-65).

Therapie und Prognose

Klinisch äußert sich das ACC meist als langsam wachsende Neoplasie, allerdings bereitet die aggressive Nervinfiltration vielen Patienten zeitnah Schmerzen oder führt zu Paresen. Häufig ist der Nervus facialis betroffen (59, 61, 66). Trotz der eher trägen Natur, wird er in der Literatur als destruktivster und unberechenbarster Tumor der ganzen Kopf- und Halsregion beschrieben (67).

Eine R0-Resektion ist wichtig, um Rezidive zu verhindern und die Langezeitprognose zu verbessern. In Fällen eines funktionsfähigen Nervus facialis rechtfertigt die Aggressivität des Tumors nicht die präventive Exzision gesunden Gewebes (55, 61). Allerdings sind aufgrund der penetranten Ausbreitung in umliegendes Gewebe ein Großteil der Resektatränder postoperativ noch tumorinfiltriert. Hier scheint die adjuvante Bestrahlung positiv zur Verbesserung der Prognose beizutragen (8, 62, 68).

Da ein Lymphknotenbefall beim ACC eher selten dokumentiert wird, ist eine Neck-Dissektion nur bei nachweislich infiltrierten Lymphknoten indiziert (15, 61, 69).

Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 50-70%. Rezidive sind trotz operativer Entfernung und adjuvanter Radiotherapie mit bis zu 50% häufig (8, 61, 70). Zudem neigt das ACC zu hämatogener Fernmetastasierung in Lunge, Skelett und Leber, was die Aussicht auf ein tumorfreies Überleben zusätzlich verschlechtert (37, 71, 72).

2.3.3 Azinuszellkarzinom

Definition

Das Azinuszellkarzinom ist ein maligner SDT, dessen Aufbau durch azinäre Zellen gekennzeichnet ist, welche PAS-positive Sekretgranula analog zu den normalen Azinuszellen der Parotis enthalten. Darüber hinaus finden sich Zellen, die histologisch gesehen einen Speichelgangepithelcharakter besitzen (15, 25).

Durch seine Ähnlichkeit zu gesundem Speicheldrüsengewebe wurde es lange für ein benignes Adenom gehalten. Erst 1953 wurde es nach langjährigen Studien und Beobachtungen auf Grund seiner Neigung zu rezidivieren und zu metastasieren von der WHO als maligne eingestuft und bekam die Bezeichnung „Azinuszellkarzinom“ (7, 73).

Epidemiologie

Das Azinuszellkarzinom ist der zweithäufigste maligne SDT bei Kindern, im Gesamtkollektiv macht er circa 2,3-4% aller Neoplasien der großen Speicheldrüsen aus (8, 74, 75).

Der Tumor befällt hauptsächlich Frauen und zeigt zwischen der 2. und 7. Lebensdekade eine einheitliche Verteilung. 4% der Betroffenen sind unter 20 Jahren (15, 74, 76).

Erstsymptome sind meist eine schmerzlose, langsam wachsende Schwellung, obwohl es in der Literatur auch Angaben zu fulminanteren Verläufen gibt (74, 77). Circa ein Drittel der Patienten berichtet über Schmerzen, 5-10% entwickeln eine Fazialisparese (15, 78).

Lokalisation

Da das Azinuszellkarzinom fast ausschließlich die Ohrspeicheldrüse befällt, beträgt sein Anteil zum einen 2,7-4% für alle Parotistumore und zum anderen 15-17% unter den Malignomen. Submandibuläre und sublinguale Neoplasien sind absolute Raritäten, gleiches gilt für Befunde in den kleinen Speicheldrüsen (21, 74, 79).

Ein bilaterales Auftreten des Azinuszellkarzinoms wird selten (3%) beschrieben, jedoch ist es laut Literatur der dritthäufigste SDT (nach dem Warthin-Tumor und pleomorphen Adenom) der dazu neigt (80, 81).

Therapie und Prognose

Unter den malignen Speicheldrüsentumoren hat das Azinuszellkarzinom eine relativ gute Prognose. Versuche, prognostische Parameter aus dem histologischen Grading zu ziehen, werden in der Literatur kontrovers diskutiert, weshalb man sich meist auf das klinische Staging des Tumors bezieht. Dabei wird low-grade Tumoren eine bessere Prognose als high-grade Tumoren zugesprochen. Dies ist auch für Neoplasien der kleinen Speicheldrüsen der Fall, die verglichen zu den Neoplasien der großen Speicheldrüsen einen milderen Krankheitsverlauf aufweisen. Ein großer Tumor mit Ausbreitung in den tiefen Parotispol und eine unzureichende Resektion sind allgemeine Indikatoren einer verminderten Heilungschance (6, 15, 25, 37, 79). Therapeutisch wird meist eine Parotidektomie durchgeführt. Die Radikalität der Operation richtet sich nach dem Grading und der Ausbreitung des Tumors. Eine zusätzliche Neck-Dissektion ist bei nachweislich befallenen Lymphknoten indiziert, eine adjuvante Radiatio nur bei unzureichender Resektion und high-grade Karzinomen (55, 62, 73-75).

Die durchschnittliche Rezidivrate liegt bei 35%, die tumorbedingte Sterberate bei etwa 16% (15, 78, 79, 82-84). Die Überlebensrate liegt für 20 Jahre um die 90% (8, 85).

2.3.4 Plattenepithelkarzinom

Definition

Das Plattenepithelkarzinom (PECA) wird im eigentlichen Sinne zu den malignen epithelialen Tumoren gezählt. Es ist gekennzeichnet durch Keratinbildung und im Elektronenmikroskop erkennbaren Interzellularbrücken. Da primäre Neoplasien der Speicheldrüsen und Metastasen epidermaler bzw. muköser Plattenepithelkarzinomen histologisch nicht voneinander zu unterscheiden sind, ist der klinische Verlauf ausschlaggebend (15, 86).

Epidemiologie

Der Anteil der primären Plattenepithelkarzinome an den Speicheldrüsentumoren beträgt je nach Literaturangabe um die 1% (37, 87, 88).

Die meisten primären PECA werden bei Patienten im Alter zwischen 60 und 70 diagnostiziert, sie sind im Durchschnitt 65 Jahre alt. Bei Jugendlichen unter 20 Jahren sind PECAs so gut wie nie anzutreffen. Das Verhältnis zwischen erkrankten Männern und Frauen ist 2:1. Zudem wurde in multiplen Studien ein Zusammenhang zwischen vorangegangener Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich und einer darauffolgenden Erkrankung festgestellt. Die Latenz beträgt im Mittel 15-30 Jahre (15, 87).

Lokalisation

Fallberichte über ein primäres Plattenepithelkarzinom der Speicheldrüsen beschränken sich auf die Glandula parotidea. Es sollte immer ausgeschlossen werden, ob es sich bei dem Befund um eine Metastase anderer Primarien handelt (8, 17, 89, 90).

Therapie und Prognose

Das primäre PECA der Speicheldrüse ist höchst aggressiv. Lymphogene Metastasierung, perineurale und -vaskuläre Infiltration und Lokalrezidive (50%) sind absolut typisch für diesen Tumor (91, 92). Aufgrund der Seltenheit gibt es keine zuverlässige Prognose für diesen Tumor (8).

2.3.5 Speichelgangkarzinom

Definition

Das Speichelgangkarzinom (engl.: salivary duct carcinoma = SDC) ist ein sehr seltenes, dafür aber hochaggressives Adenokarzinom, welches histologisch eine große Ähnlichkeit zum invasiven Karzinom der Mamma aufweist. Seine großen Zellansammlungen erinnern an erweiterte Speichelgänge (86, 93).

Epidemiologie

In vielen großen Reviews über Speicheldrüsenneoplasien wird der Tumor entweder nicht beschrieben oder es stellte sich im Nachhinein heraus, dass er mit anderen Entitäten verwechselt wurde. Da die Literatur dementsprechend spärlich ist, lässt sich kaum eine Aussage über die wahre Inzidenz des Tumors treffen (20, 94, 95). Laut WHO macht das SDC circa 10% aller malignen Speicheldrüsentumore aus, andere Angaben variieren zwischen 1-3%. Es erkranken

deutlich mehr Männer als Frauen. Der Alterspeak liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Die Ätiologie des Karzinoms ist weitgehend unbekannt (8, 96).

Lokalisation

Das SDC befällt bevorzugt die Ohrspeicheldrüse, wobei einzelne Quellen auch Befunde in den anderen großen und den kleinen Speicheldrüsen beschrieben (97-99).

Therapie und Prognose

Das aggressive Verhalten des Tumors ist durch rasches Wachstum und häufige Fernmetastasierung gekennzeichnet. In 60-80% der Fälle weisen die Betroffenen regionale Lymphknotenmetastasen auf. Die effektivste Therapie besteht aus einer radikalen Entfernung, einer darauffolgenden Radiatio und einer präventiven Lymphknotenausräumung. Trotz adäquater Behandlung erliegen innerhalb von 5 Jahren fast 65% der Patienten ihrer Krankheit (15, 93, 100, 101).

2.3.6 Adenokarzinom not otherwise specified (NOS)

Definition

Als Adenokarzinom not otherwise specified (NOS) werden maligne Neoplasien bezeichnet, die trotz einer histologischen duktaalen, sekretorischen und glandulären Differenzierung keinem anderen Typen zugeordnet werden können. Oft werden sie einfach "sonstige" oder "unspezifische" Adenokarzinome genannt (86, 102, 103).

Epidemiologie

Da früher oft Neoplasien als Adenokarzinom NOS diagnostiziert wurden, die im Nachhinein doch anderen Gruppen zugeordnet werden konnten, gibt es nur ungenaue Angaben zur Inzidenz. Der Anteil an allen Speicheldrüsentumoren wird mit 10-17% angegeben. Frauen zeigen eine minimal höhere Prävalenz als Männer. Die Patienten sind bei Erkrankung im Durchschnitt 58 Jahre alt. Es sind keine Risikofaktoren bekannt (15, 21, 22, 35, 64, 104).

Lokalisation

Die Glandula parotidea ist zu über 50% befallen. 40% befallen die kleinen Speicheldrüsen. Hier bilden der harte Gaumen, die Lippen und die Wangen Prädilektionsstellen (8).

Therapie und Prognose

Therapie der Wahl ist die chirurgische Entfernung. Das Operationsgebiet beschränkt sich meist auf die befallene Drüse. Entscheidend für die Prognose des Adenokarzinoms NOS ist neben dem klinischen Stadium und dem Entstehungsort hauptsächlich auch der Malignitätsgrad. Diese Faktoren beeinflussen die Erfolgsrate deutlich signifikanter als das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs. Die 15-Jahres-Überlebensrate wird für low-grade, intermediate-grade und high-grade Karzinome jeweils mit 54%, 31% bzw. 3% angegeben. Karzinomen der kleinen Speicheldrüsen wird eine bessere Prognose als denen der großen SD nachgesagt. Für die low-grade Form gilt im Allgemeinen eine ähnliche Heilungschance wie für das Azinuszellkarzinom (6, 103, 105-107).

2.3.7 Undifferenziertes Karzinom

Definition

Undifferenzierte Karzinome erhalten ihren Namen durch die charakteristisch geringe Differenzierung ihrer Zellanteile. Sie sind so gering differenziert, dass sie keiner anderen Gruppe zugeordnet werden können. Die Diagnose kann erst nach sorgfältiger Untersuchung und Ausschluss von Metastasen anderer Primären und anderen Tumorhistologien gestellt werden (8, 25, 86).

Epidemiologie

Die Gruppe der undifferenzierten Karzinome macht einen Anteil von 2% an allen Speicheldrüsentumoren aus (35, 86).

Innerhalb dieser Gruppe wird nochmals zwischen großzelligen Karzinomen und denen mit lymphoidem Stroma unterschieden. Diese lymphoidale Unterform ist durch Expression von Epstein-Barr-Viren (EBV) in den Tumorzellen gekennzeichnet und gleicht histologisch den Epipharynxkarzinomen. Sie tritt gehäuft in China, Japan und unter Inuiten auf (35, 108, 109).

Lokalisation

Es gibt nur sehr wenige Aussagen bezüglich der Lokalisation der undifferenzierten Tumore. Laut Literatur sind sie am häufigsten in der Ohrspeicheldrüse zu finden. Sie wachsen sehr schnell und aggressiv (86, 110).

Therapie und Prognose

Der entscheidende Faktor für die Prognose von undifferenzierten Speicheldrüsenkarzinomen ist die Tumorgröße der Primärläsion. Eine Neoplasie von 4cm und größer wird mit einer

schlechteren Prognose assoziiert. Ausschlaggebend ist auch das Vorhandensein von Metastasen bei Erstbefundung. Die Therapie besteht aus einer operativen Entfernung mit Sicherheitsabstand. In der Glandula parotidea werden je nach Größe und Lokalisation eine konservative oder radikale Parotidektomie durchgeführt. Ferner wird eine selektive Lymphknotenausräumung ohne den Nachweis verdächtiger Lymphknoten empfohlen. Ob eine postoperative adjuvante Strahlentherapie erfolgt, wird in jedem Fall individuell entschieden. Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt für das kleinzellige Karzinom 56% (111).

3 Material und Methoden

3.1 Einschlusskriterien

154 Patienten wurden im Zeitraum von 1997 bis 2015 in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz mit primären Speicheldrüsentumoren behandelt. Alle Tumore wurden kurativ oder mit palliativem Ansatz operativ entfernt und ggf. weiter bestrahlt oder chemotherapeutisch angegangen. Auch Patienten mit einem Primarius vor 1997, die auf Grund eines Rezidivs im Zeitraum zwischen 1997 und 2015 *in domo* in Behandlung waren, wurden in die Studie eingeschlossen.

Alle neoplastischen Veränderungen der Speicheldrüse, die von primären Tumoren anderer Organe verursacht wurden, wurden ausgeschlossen.

H.E. gefärbte histologische Schnitte aller entnommenen Gewebeproben wurden vom Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz begutachtet und gemäß der zum Zeitpunkt der Untersuchung geltenden WHO Kriterien klassifiziert.

3.2 Patientendaten

Von jedem Patienten wurde die medizinische Akte studiert und dabei folgende Daten erhoben:

- Angaben zur Person (Geschlecht, Alter)
- Diagnosedatum und Diagnosealter
- klinische Erstsymptomatik
- Risikofaktoren (Nikotin- und Alkoholkonsum)
- Tumordaten (Histologie, TNM-Klassifikation, Tumor-Stadium, Lokalisation)
- Operationsmethode
- adjuvante Therapie
- Entwicklung eines Rezidivs
- tumorfreies Überleben
- Datum des letzten Besuches
- Sterbedatum, falls Patient verstorben

3.3 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mittels des Programms Microsoft Excel für Mac Version 16.24 erfasst und anschließend in das Statistikprogramm SPSS Statistics 23.00 (IBM® Corp., USA) übertragen und analysiert.

Es wurde eine deskriptive Analyse mit Ermittlung von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Maximum und Minimum angefertigt.

Statistiken für Gruppenvergleiche wurden mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact Test angefertigt.

Die Analyse von Rezidivraten und Überlebenskurven wurde mittels der Kaplan-Meier Methode und dem Mantel-Cox Verfahren (Log-Rank-Test) durchgeführt.

Als Stichtag für das Ende des Follow-ups wurde das Datum des letzten Besuches oder in Todesfällen das Todesdatum festgelegt.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% gesetzt. Es wurde keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen, die Analysen sind daher rein explorativ.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Untersuchungszeitraum von 1997 bis 2015 wurden insgesamt 154 Patienten mit einem Speicheldrüsentumor in der Abteilung für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz behandelt, darunter 79 (51,3%) männliche und 75 weibliche (48,7%) Patienten.

Die Altersspanne reichte im gesamten Patientenkollektiv von 14 bis 92 Jahren bei einem Mittelwert von $61,3 \pm 15,6$ Jahren (Abb. 1).

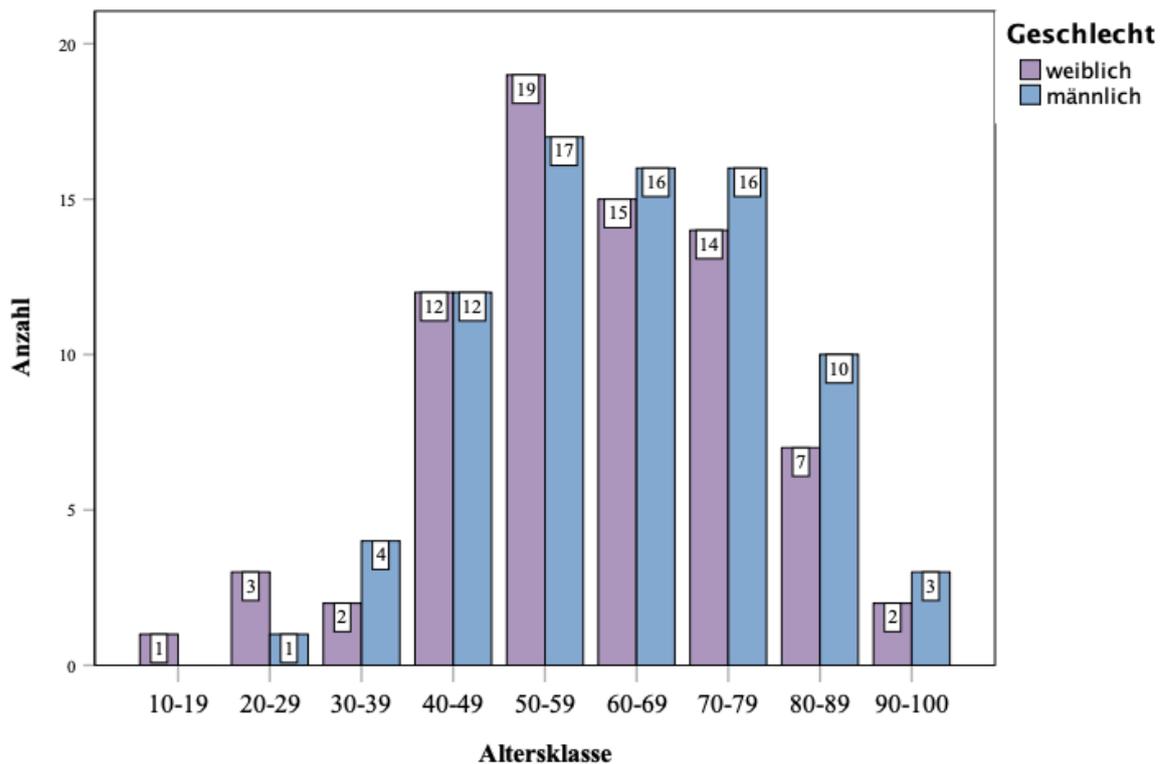


Abbildung 1 Geschlechts- und Altersverteilung im Patientenkollektiv

4.2 Häufigkeiten der Speicheldrüsentumore

Diagnose	Häufigkeit	Prozent	Prozent benigne	Prozent maligne
Pleomorphes Adenom	47	30,5	70,2	-
ACC	43	27,9	-	49,4
Mukoepidermoidkarzinom	24	15,6	-	27,6
Warthin-Tumor	20	13,0	29,9	-
undifferenziertes Karzinom	6	3,9	-	6,9
Plattenepithelkarzinom	5	3,2	-	5,8
Adenokarzinom NOS	5	3,2	-	5,8
Azinuszellkarzinom	2	1,3	-	2,3
Speichelgangkarzinom	2	1,3	-	2,3
Gesamt	154	100,0	100	100

Tabelle 3 Häufigkeiten der Speicheldrüsentumore

Neben 67 benignen fanden sich 87 maligne Speicheldrüsentumore (Tab. 3).

4.3 Lokalisation und Verteilung der Speicheldrüsentumore

Die Ohrspeicheldrüse war zu 48,7% am häufigsten befallen, gefolgt von den kleinen Speicheldrüsen am Gaumen (29,2%). In der Glandula submandibularis fanden sich 7,8% der Tumore. In den kleinen Speicheldrüsen der Wange, des Unterkiefers, der Oberlippe und des Mundbodens jeweils 5,2%, 4,6%, 2,0% und 1,3%. In der Glandula sublingualis und der Zunge jeweils 0,7%.

Es befanden sich 88 Speicheldrüsentumore in den großen SD und 66 in den kleinen SD. Die kleinen Speicheldrüsen waren häufiger von malignen Tumoren befallen, die großen wiederum häufiger von benignen ($p=0,024$). Bei Betrachtung der Häufigkeitsverteilung in allen Speicheldrüsen konnte keine signifikante Dominanz einer Entität nachgewiesen werden ($p>0,05$) (Tabelle 4).

ERGEBNISSE

Lokalisation	Diagnose									Gesamt
	Pleomorphes Adenom	Warthin-Tumor	Azinuszellkarzinom	Mukoepidermoidkarzinom	ACC	undiff. Karzinom	PECA	Speicheldrüsengangkarzinom	Adenokarzinom NOS	
Glandula parotidea	34	20	2	6	5	5	2	-	1	75
Glandula submandibularis	-	-	-	-	8	1	2	1	-	12
Glandula sublingualis	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Gaumen	13	-	-	8	20	-	-	1	3	45
Wange	-	-	-	3	5	-	-	-	-	8
Unterkiefer	-	-	-	5	1	-	1	-	-	7
Oberlippe	-	-	-	-	2	-	-	-	1	3
Mundboden	-	-	-	1	1	-	-	-	-	2
Zunge	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Gesamt	47	20	2	24	43	6	5	2	5	154

Tabelle 4 Übersicht über Lokalisation und Verteilung der Speicheldrüsentumore

4.3.1 Seitenverteilung in den großen Speicheldrüsen

große Speicheldrüse	rechts	links
	N	N
Glandula parotidea	46	29
Glandula submandibularis	5	7
Glandula sublingualis	1	0

Tabelle 5 Seitenverteilung in den großen Speicheldrüsen

Die rechte Glandula parotidea war deutlich häufiger betroffen als die linke (Tabelle 5).

4.3.2 Seitenverteilung in den kleinen Speicheldrüsen

kleine Speicheldrüse	rechts	links
	N	N
Gaumen	22	23
Mundboden	1	1
Unterkiefer	0	7
Wange	3	5
Zunge	1	0
Oberlippe	1	2

Tabelle 6 Seitenverteilung in den kleinen Speicheldrüsen

Tumore der kleinen Speicheldrüsen waren gleichmäßig auf die Seiten verteilt, lediglich im Bereich des Unterkiefers lagen die Tumore deutlich häufiger links (Tabelle 6).

4.4 Geschlechts- und Altersverteilung der Tumore

4.4.1 Geschlechts- und Altersverteilung der benignen Tumore

Abbildung 2 zeigt die Geschlechts- und Altersverteilung der benignen Tumore (n=67). Männer (n=35) waren etwas häufiger betroffen als Frauen (n=32) (Abb.2). Das mittlere Diagnosealter lag bei 56±14 Jahren (range 24-92 Jahre).

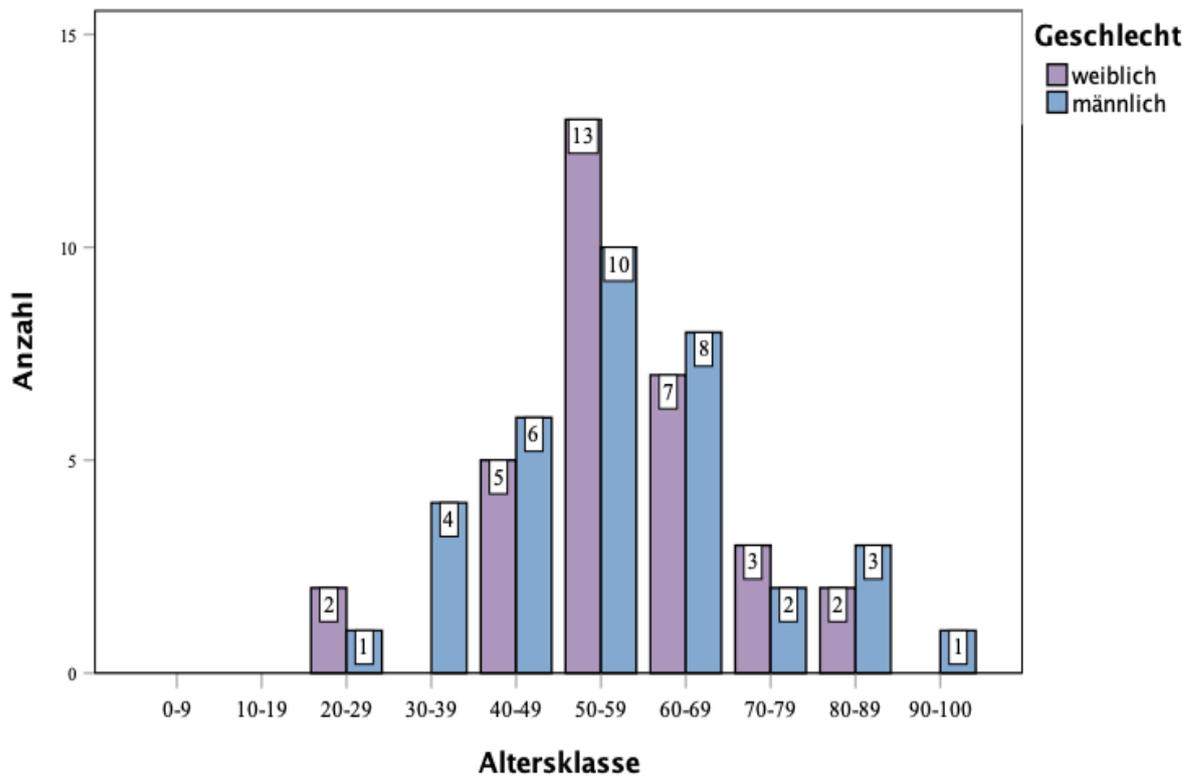


Abbildung 2 Geschlechts- und Altersverteilung der benignen Tumore im Patientenkollektiv

4.4.1.1 Pleomorphes Adenom

Das pleomorphe Adenom (n=47) wurde zu 61,7% bei weiblichen Patienten diagnostiziert und zu 38,3% bei männlichen Patienten (Abb.3). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 53 ± 15 Jahren (range 24-92 Jahre).

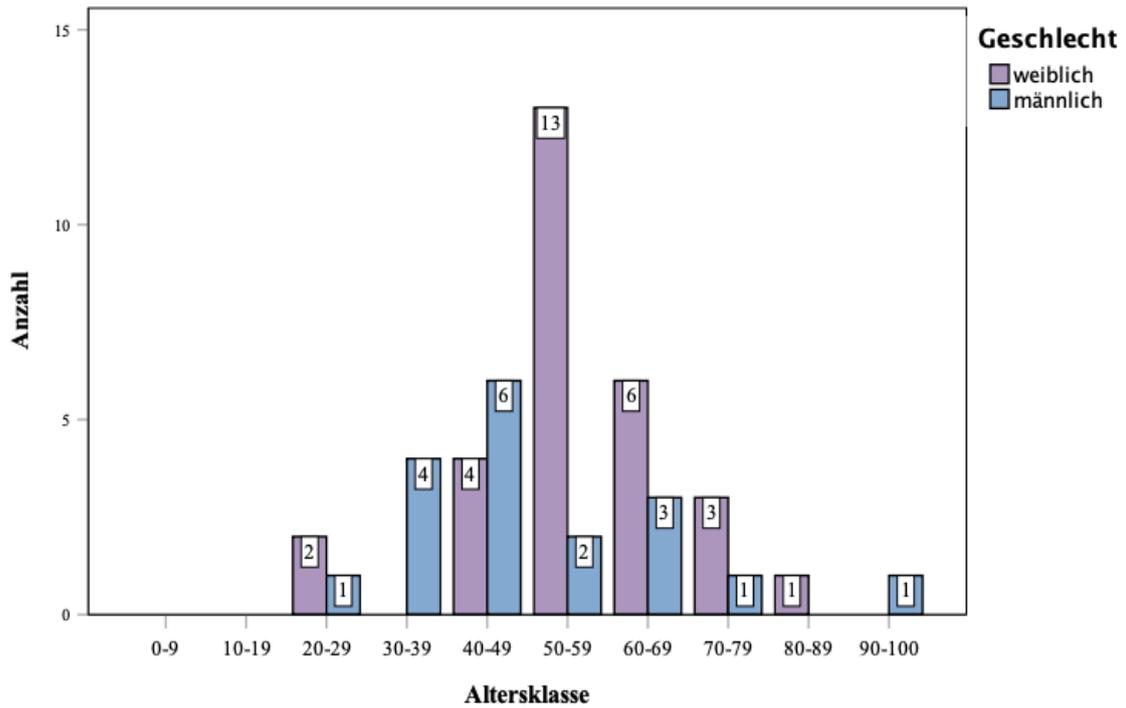


Abbildung 3 Geschlechts- und Altersverteilung des pleomorphen Adenoms im Patientenkollektiv

4.4.1.2 Warthin-Tumor

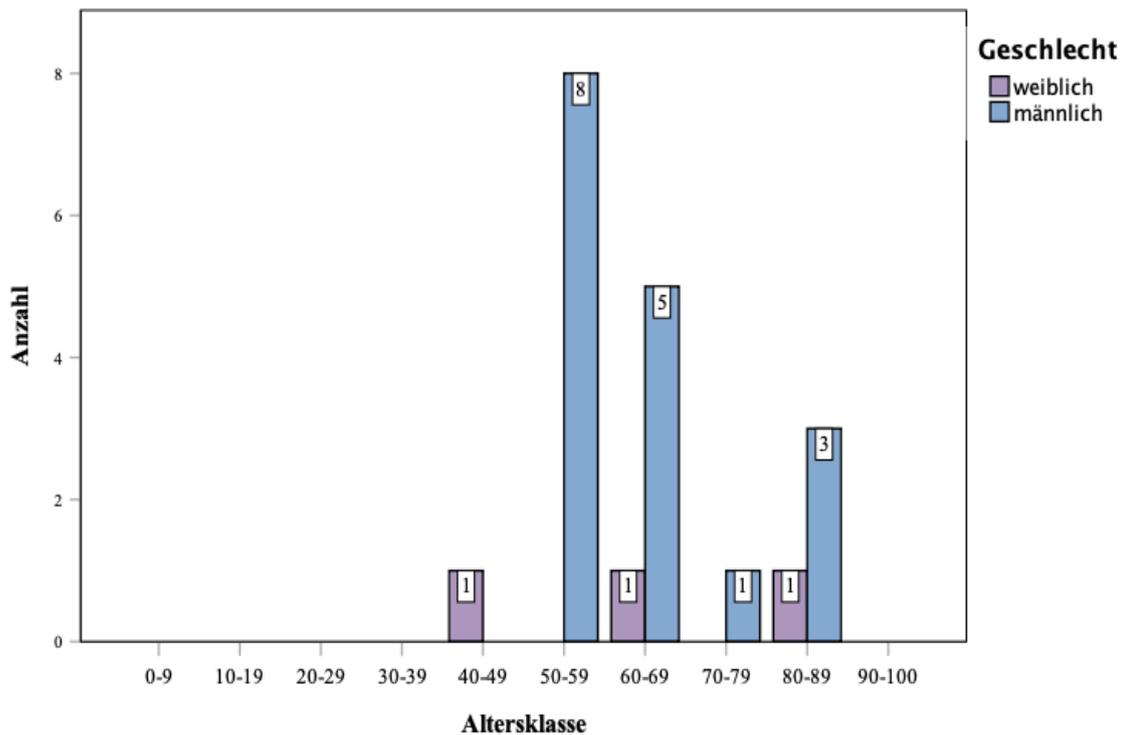


Abbildung 4 Geschlechts- und Altersverteilung des Warthin-Tumors im Patientenkollektiv

Der Warthin-Tumor (n=20) wurde ca. sechs Mal häufiger bei Männern (n=17) als bei Frauen (n=3) diagnostiziert (Abb.4). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 64±11 Jahren (range 48-88 Jahre).

4.4.2 Geschlechts- und Altersverteilung der malignen Tumore

Bei der Geschlechtsverteilung der malignen Tumore (n=87) gibt es keinen Unterschied (Abb.5). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 65±16 Jahren (range 14-92 Jahre).

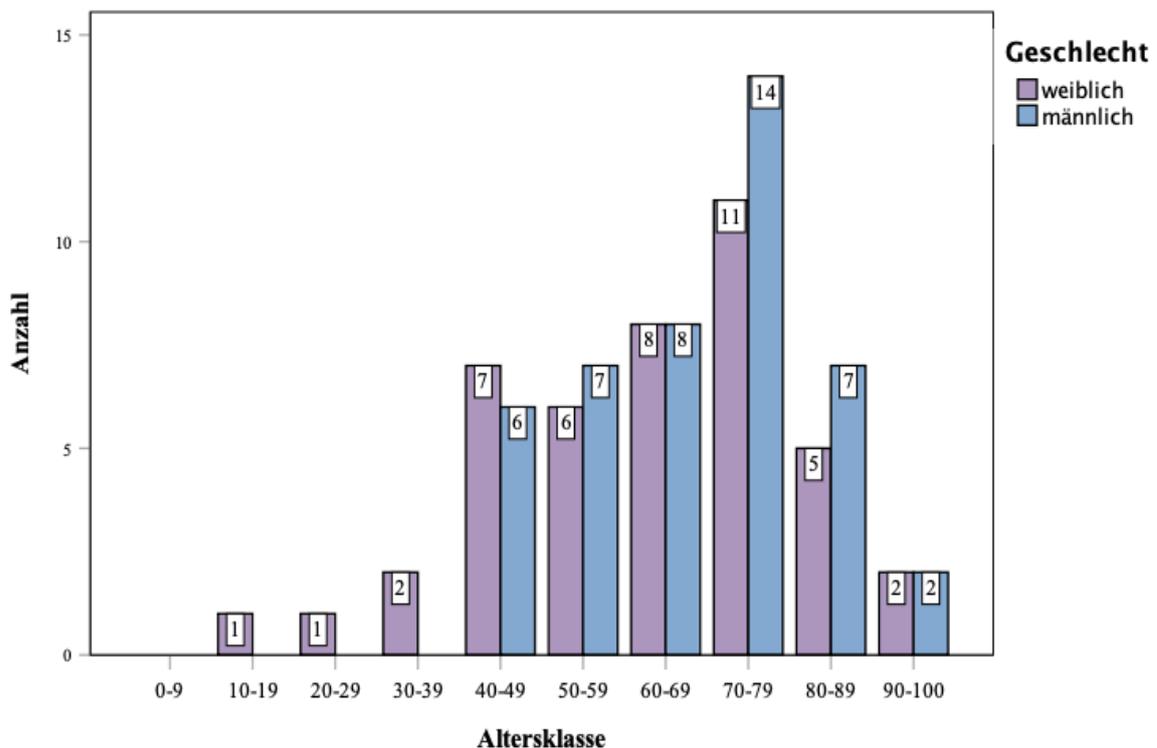


Abbildung 5 Geschlechts- und Altersverteilung der malignen Tumore

4.4.2.1 Azinuszellkarzinom

Der Tumor kam insgesamt nur zweimal vor, bei einem 49-jährigen Mann und einer 80-jährigen Frau.

4.4.2.2 Mukoepidermoidkarzinom

Das Mukoepidermoidkarzinom (n=24) zeigte eine Tendenz zum Auftreten im weiblichen Patientenpool (62,5%) (Abb.6). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 57±18 Jahren (range 14-80 Jahre).

ERGEBNISSE

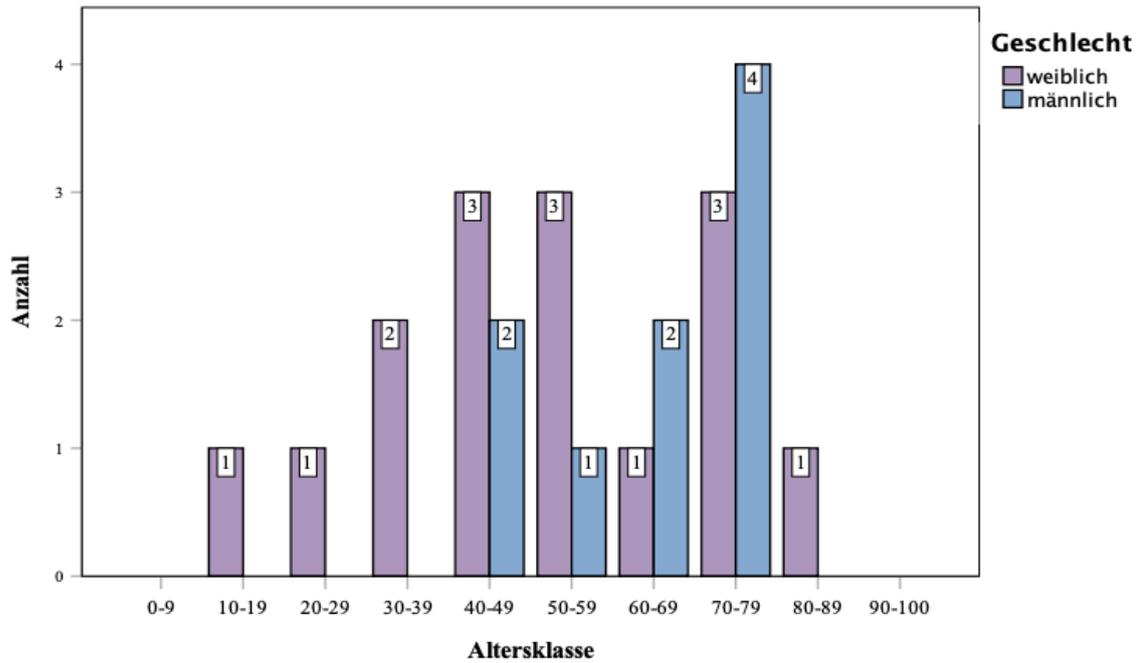


Abbildung 6 Geschlechts- und Altersverteilung des Mukoepidermoidkarzinoms im Patientenkollektiv

4.4.2.3 Adenoid-zystisches Karzinom

Das adenoid-zystische Karzinom (n=43) verteilt sich gleichmäßig auf die Geschlechter (Abb. 7). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 69 ± 13 Jahren (range 40-90 Jahre).

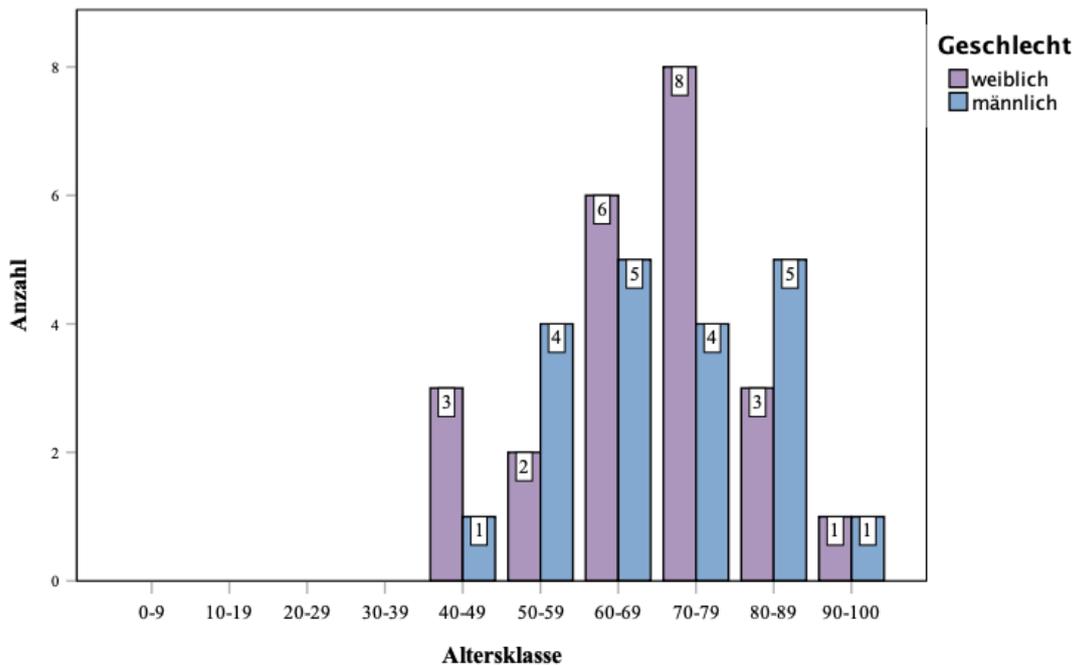


Abbildung 7 Geschlechts- und Altersverteilung des ACCs im Patientenkollektiv

4.4.2.4 Undifferenziertes Karzinom

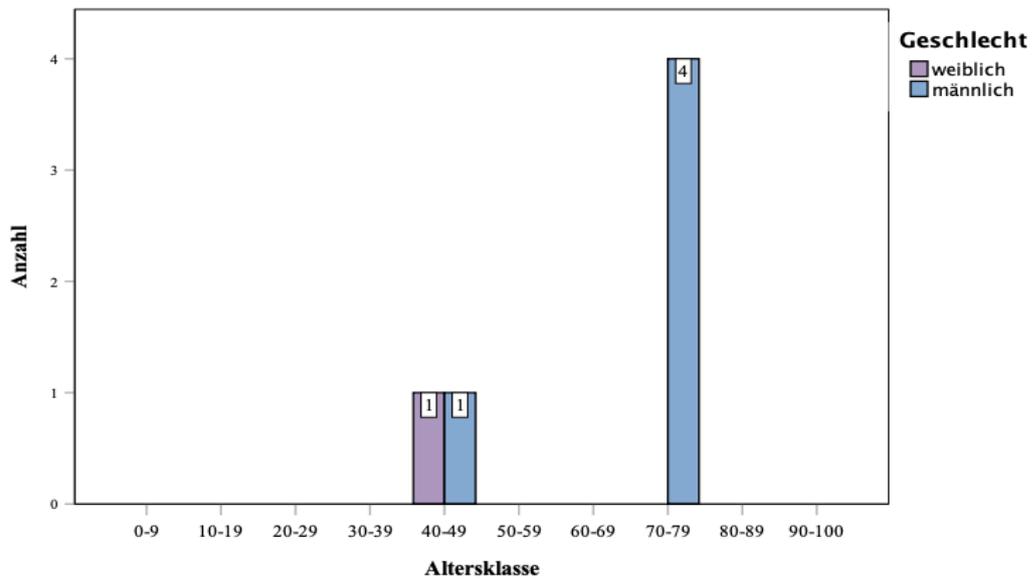


Abbildung 8 Geschlechts- und Altersverteilung des undifferenzierten Karzinoms

Beim undifferenzierten Karzinom (n=6) waren Frauen und Männer im Verhältnis 1:5 betroffen (Abb. 8). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 66 ± 15 Jahren (range 47-79 Jahre).

4.4.2.5 Plattenepithelkarzinom

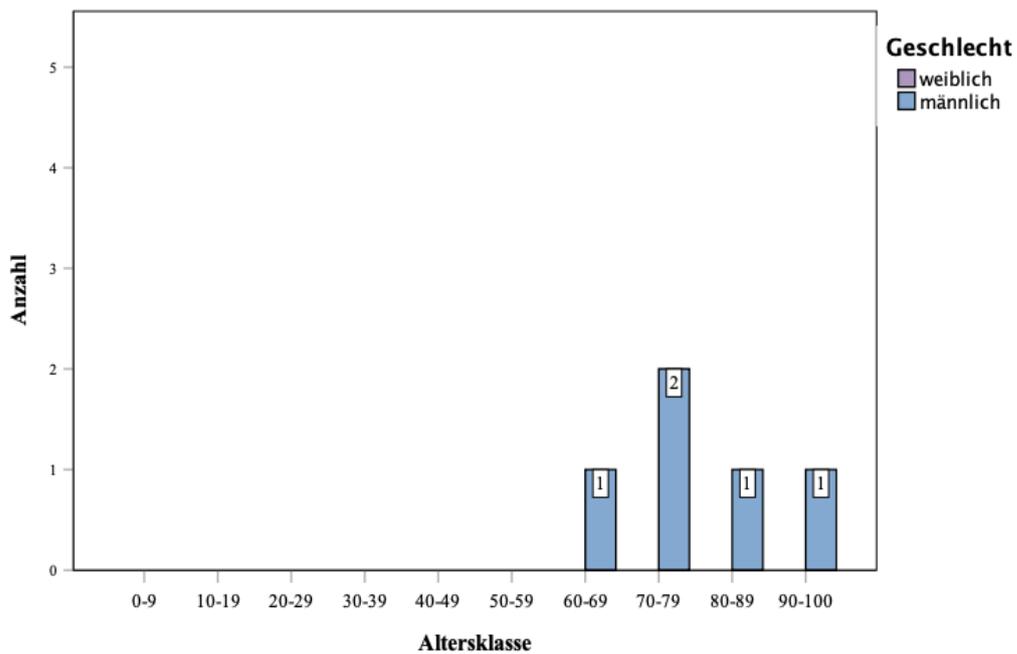


Abbildung 9 Geschlechts- und Altersverteilung des Plattenepithelkarzinoms

Das Plattenepithelkarzinom (n=5) wurde im Gesamtkollektiv ausschließlich bei männlichen Patienten diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 76±12 Jahren (range 61-92 Jahre).

4.4.2.6 Speichelgangkarzinom

Der Tumor kam im Patientenkollektiv nur zweimal vor, bei einem 47- und einem 56-jährigen Mann.

4.4.2.7 Adenokarzinom NOS

Das Adenokarzinom NOS (n=5) hatte im Patientenkollektiv keine Geschlechtsbevorzugung. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 70±16 Jahren (range 51-90 Jahre).

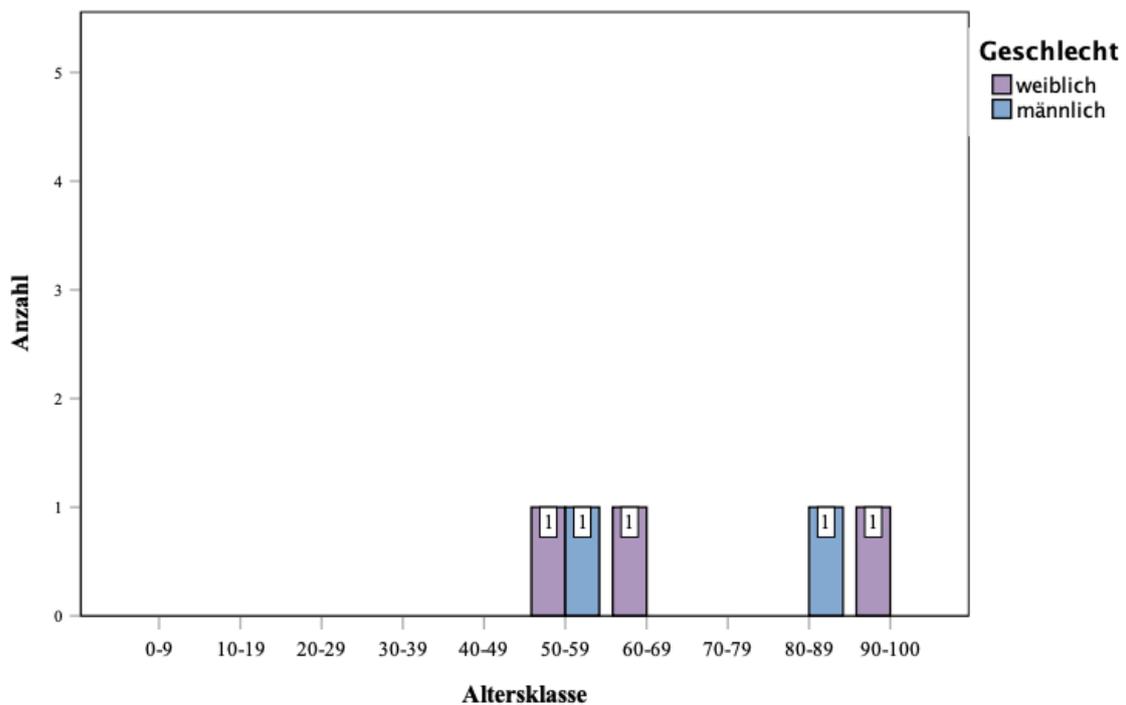


Abbildung 10 Geschlechts- und Altersverteilung des Adenokarzinoms NOS

4.5 Ätiologie der Speicheldrüsentumore

Unter den Patienten mit einem SDT hatten etwa doppelt so viele Patienten keine positive Anamnese bzgl. Rauchen oder Alkohol (Tabelle 7). Bei 16 Patienten fehlten Angaben hierzu.

Risikofaktoren	Dignität	
	benigne	maligne
Rauchen	19	17
Rauchen + Alkoholkonsum	6	7
Gesamt	25	24

Tabelle 7 Dignität der Tumore bei Betrachtung der einzelnen Risikofaktoren

Bei einzelnen Tumorentitäten zeigten sich Unterschiede von dieser Verteilung. Raucher entwickelten häufiger einen Warthin-Tumor als Nichtraucher ($p < 0,001$) (Abb.11). Bei Nichtrauchern wurden circa 3 Mal so viele pleomorphe Adenome wie bei Nichtrauchern diagnostiziert.

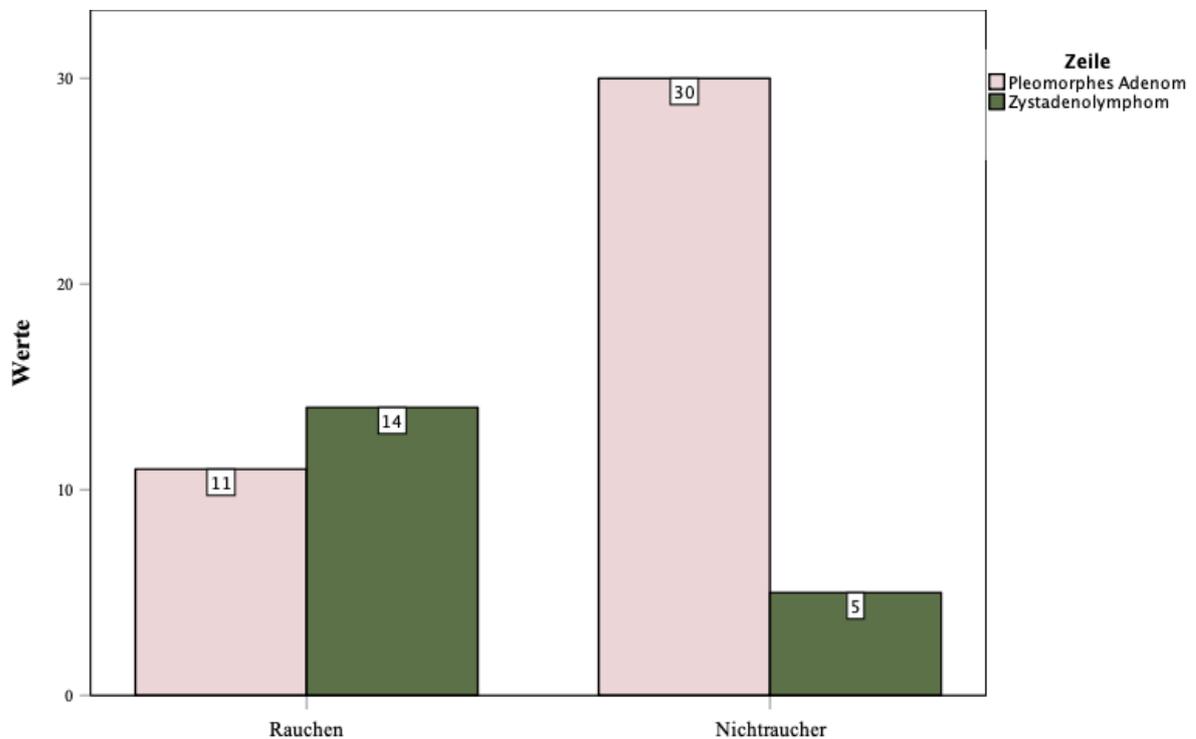


Abbildung 11 benigne Tumore bei Rauchern und Nichtrauchern

4.6 Symptomatik

Entität	prätherapeutische Symptomatik			
	Schwellung	Fazialisparese	Schmerzen	livide Färbung
	n	n	n	n
benigne	55	3	6	-
maligne	58	6	19	3

Tabelle 8 prätherapeutische Symptomatik der verschiedenen Entitäten

Schmerzen wurden häufiger von malignen Tumoren verursacht ($p=0,005$). Fazialispareesen wurden doppelt so häufig bei malignen Tumoren beobachtet. Eine livide Färbung der Schleimhaut fand sich nur bei Malignomen (Tabelle 8).

4.7 UICC Tumorstadium und TNM-Klassifikation

In den Tabellen 9, 10 und 11 sind die T-, N-, und M-Stadien im Patientenkollektiv dargestellt. Tabelle 12 zeigt die Häufigkeiten der jeweiligen Tumorstadien. Die Angaben fehlten bei 9 Patienten.

	Tumorstadium			
	T1	T2	T3	T4
n	23	14	19	12

Tabelle 9 Tumorstadium nach Sobin und Fleming

	regionale Lymphknotenmetastasen						
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Nx
n	43	2	2	9	1	-	11

Tabelle 10 Lymphknotenmetastasen nach Sobin und Fleming

	Fernmetastasen		
	M0	M1	Mx
n	54	1	13

Tabelle 11 Fernmetastasen nach Fleming und Sobin und Fleming

ERGEBNISSE

maligner Tumor	Tumorstadium				
	I	II	III	IVa	IVc
Azinuszellkarzinom	1	-	1	-	-
Mukoepidermoidkarzinom	9	2	3	4	-
ACC	7	7	9	10	-
Undifferenziertes Karzinom	1	1	1	3	-
Plattenepithelkarzinom	-	-	1	2	1
Speichelgangkarzinom	1	-	1	-	-
Adenokarzinom NOS	1	1	-	1	-
Gesamt (n)	20	11	16	20	1

Tabelle 12 Häufigkeiten der UICC Tumorstadien der malignen Tumore

Abbildung 12 zeigt die Perineuralscheideninfiltration der malignen Tumore in Abhängigkeit der jeweiligen Tumorstadien. Deutlich zu erkennen ist hierbei die Dominanz des adenoid-zystischen Karzinoms.

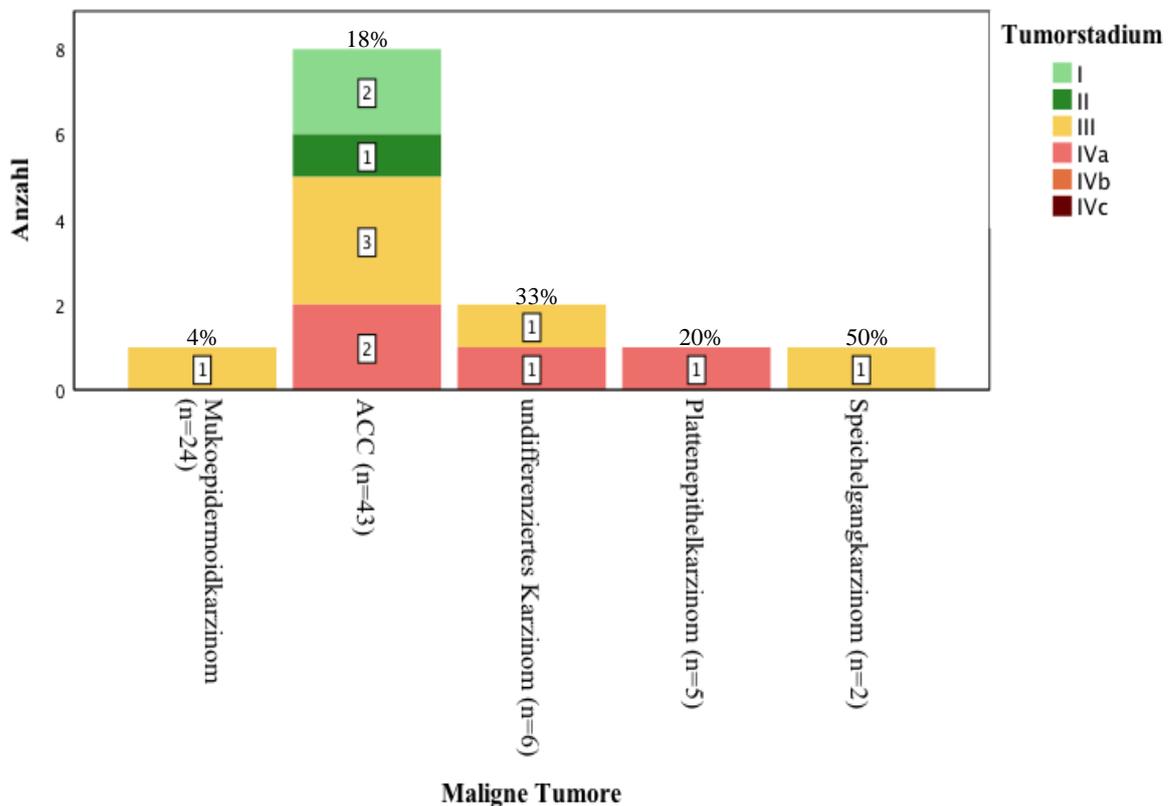


Abbildung 12 Perineuralscheideninfiltration der malignen Tumore
Anteil an der Gesamtzahl der jeweiligen Entitäten in Prozent.

4.8 Tumorthherapie

4.8.1 Operationsmethode

152 Patienten wurden kurativ und 2 Patienten palliativ behandelt. Tabelle 13 zeigt die im Patientenkollektiv durchgeführten Operationen, Tabelle 14 die Operationen in Abhängigkeit des jeweiligen Tumorstadiums. Bei 9 Patienten fehlten die Angaben zum Tumorstadium.

Therapie	Dignität		Gesamt (n)
	benigne	maligne	
laterale Parotidektomie	46	10	56
Exzision	13	32	42
Hemimaxillektomie	-	21	24
totale Parotidektomie	8	11	19
Unterkieferresektion	-	5	5
Unterkieferkontinuitätsresektion	-	3	3
Wangenteilresektion	-	3	3
Lippenteilresektion	-	1	1
Zungenteilresektion	-	1	1

Tabelle 13 operative Eingriffe anhand der Tumorhistologie

Therapie	Tumorstadium					Gesamt (n)
	I	II	III	IVa	IVc	
Exzision	9	6	4	2	1	22
Hemimaxillektomie	6	1	2	9	-	18
totale Parotidektomie	2	-	3	4	-	9
laterale Parotidektomie	1	2	3	2	-	8
Unterkieferteilresektion	-	2	1	2	-	5
Wangenteilresektion	1	-	1	1	-	3
Unterkieferkontinuitäts- resektion	-	-	1	-	-	1
Lippenteilresektion	-	-	1	-	-	1
Zungenteilresektion	1	-	-	-	-	1
Gesamt	20	11	16	20	1	68

Tabelle 14 operative Eingriffe anhand der einzelnen Tumorstadien

4.8.2 Neck-Dissektion

Tabelle 15 beschreibt die unterschiedlichen Lymphknoteneingriffe.

Neck-Dissektion	Dignität	
	benigne	maligne
keine Neck-Dissektion	62	29
funktionale/selektive Neck-Dissektion ipsilateral	-	28
supraomohyoidale Neck-Dissektion ipsilateral	-	17
selektive Lymphknotenentnahme	5	7
radikale Neck-Dissektion	-	3
supraomohyoidale Neck-Dissektion beidseits	-	2
funktionale/selektive Neck-Dissektion beidseits	-	1

Tabelle 15 Neck-Dissektion bei benignen und malignen Tumoren

4.8.3 Adjuvante Therapie

Tabelle 16 stellt die unterschiedlichen Therapieformen in Abhängigkeit von der Entität des Primarius und dessen Stadium dar.

Tumorhistologie	Stadium	Therapiemaßnahmen			
		alleinige Operation	Operation + adjuvante RT	Operation + adjuvante CTx	Operation + adjuvante RCT
Azinuszellkarzinom	I	-	1	-	-
	III	-	1	-	-
Mukoepidermoidkarzinom	I	9	-	-	-
	II	1	1	-	-
	III	-	3	-	-
	IVa	2	1	-	1
adenoid-zystisches Karzinom (ACC)	I	2	5	-	-
	II	1	5	1	-
	III	3	6	-	-
	IVa	1	9	-	-
undifferenziertes Karzinom	I	-	1	-	-
	II	1	-	-	-
	III	-	1	-	-
	IVa	-	2	-	1
Plattenepithelkarzinom	III	1	-	-	-
	IVa	1	1	-	-
	IVc	-	-	-	1
Speichelgangkarzinom	I	-	-	1	-
	III	1	-	-	-
Adenokarzinom NOS	I	1	-	-	-
	II	1	-	-	-
	IVa	1	-	-	-

Tabelle 16 definitive Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit der Tumorhistologie und des Tumorstadiums

4.9 Rezidive

Diagnose		Rezidiv		Gesamt (n)
		ja	nein	
pleomorphes Adenom	n	3	44	47
	% innerhalb der Tumorhistologie	6,4%	93,6%	100,0%
Warthin-Tumor	n	3	17	20
	% innerhalb der Tumorhistologie	15,0%	85,0%	100,0%
Azinuszellkarzinom	n	0	2	2
	% innerhalb der Tumorhistologie	0,0%	100,0%	100,0%
Mukoepidermoidkarzinom	n	1	23	24
	% innerhalb der Tumorhistologie	4,2%	95,8%	100,0%
adenoid-zystisches Karzinom	n	6	37	43
	% innerhalb der Tumorhistologie	14,0%	86,0%	100,0%
undifferenziertes Karzinom	n	0	6	6
	% innerhalb der Tumorhistologie	0,0%	100,0%	100,0%
Plattenepithelkarzinom	n	0	5	5
	% innerhalb der Tumorhistologie	0,0%	100,0%	100,0%
Speichelgangkarzinom	N	0	2	2
	% innerhalb der Tumorhistologie	0,0%	100,0%	100,0%
Adenokarzinom NOS	N	2	3	5
	% innerhalb der Tumorhistologie	40,0%	60,0%	100,0%
Gesamt	n	15	139	154
	%	9,7%	90,3%	100,0%

Tabelle 17 Rezidive im Patientenkollektiv

Rezidive wurden im Durchschnitt 31 ± 29 Monate nach Erstdiagnose festgestellt. Bei Patienten, die auf Grund von regelmäßigem Nikotin- und Alkoholabusus zur Risikogruppe gehörten, traten Rezidive im Gegensatz zu nicht risikobehafteten Patienten im Durchschnitt nach einer kürzeren Zeitspanne auf ($p=0,005$) (Abb.13).

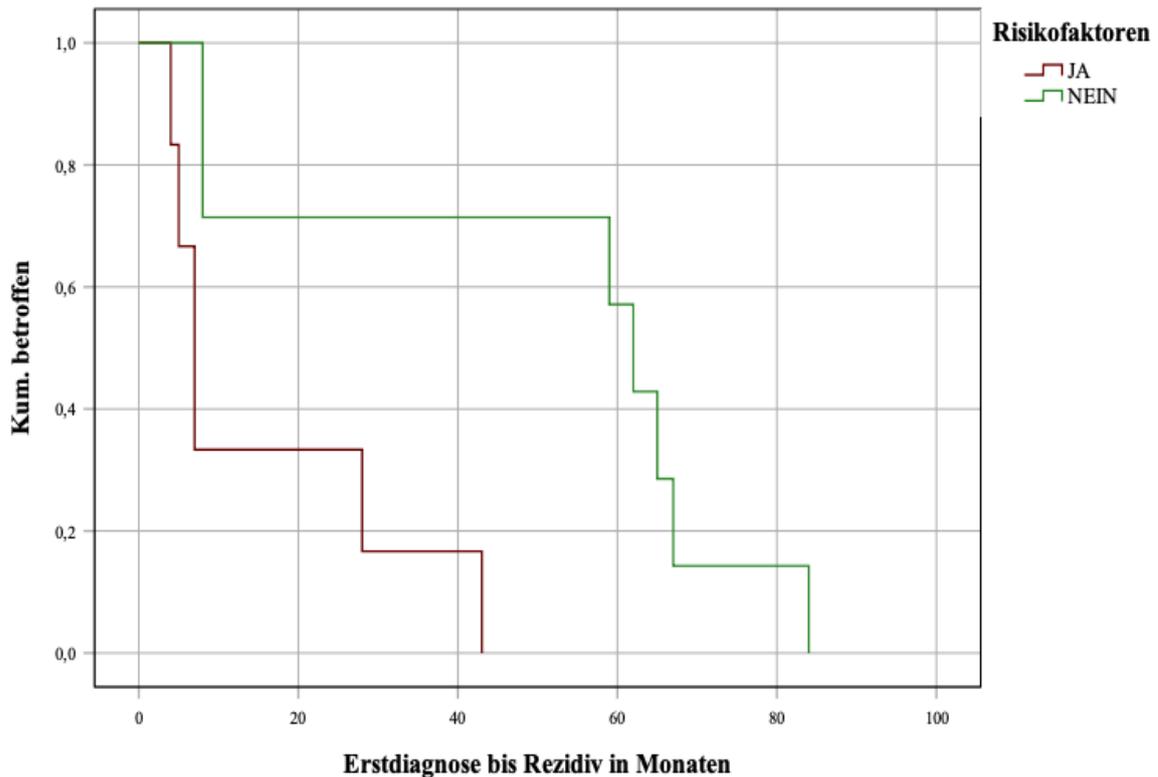


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurve zu Rezidiven bei Risikofaktoren

4.10 Überleben und prognostische Faktoren

Im Patientenkollektiv verstarben insgesamt 8 von 154 Patienten (5,2%). Die Zeitspanne zwischen Diagnose- und Sterbedatum betrug im Mittel $25,25 \pm 13,8$ Monate.

Tabelle 18 zeigt die p-Werte und die Prognosen der verschiedenen Einflussvariablen.

Einflussvariabel	p-Wert	Bessere Prognose bei Variabel
Geschlecht	0,923	-
Altersklasse	0,035	< 70 Jahre
Dignität	0,038	benigne
Lokalisation	0,798	-
Tumorstadium	<0,001	≤ Stadium III
Therapie	0,183	-
Rezidiv	0,001	nein

Tabelle 18 Signifikanz und Prognose bei verschiedenen Einflussvariablen

Untersucht wurde welche Einflussvariable (linke Spalte) und welche Subgruppe hier (rechte Spalte) mit einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht.

Abbildungen 14 zeigt die Überlebenszeitanalyse im Gesamtkollektiv. Es ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate (5J-ÜR) von 91,2%.

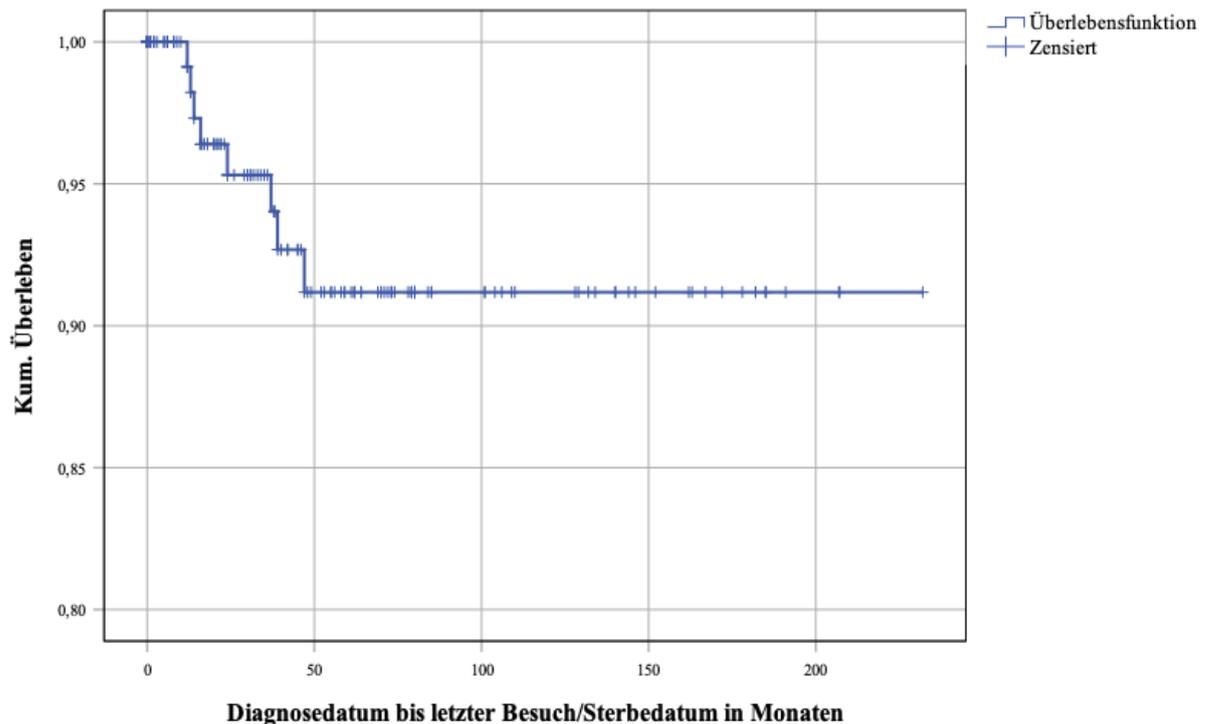


Abbildung 14 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier im Gesamtkollektiv

ERGEBNISSE

Die Abbildungen 15-18 zeigen die Überlebenszeitanalysen in Abhängigkeit der Einflussvariablen (p -Wert $< 0,05$).

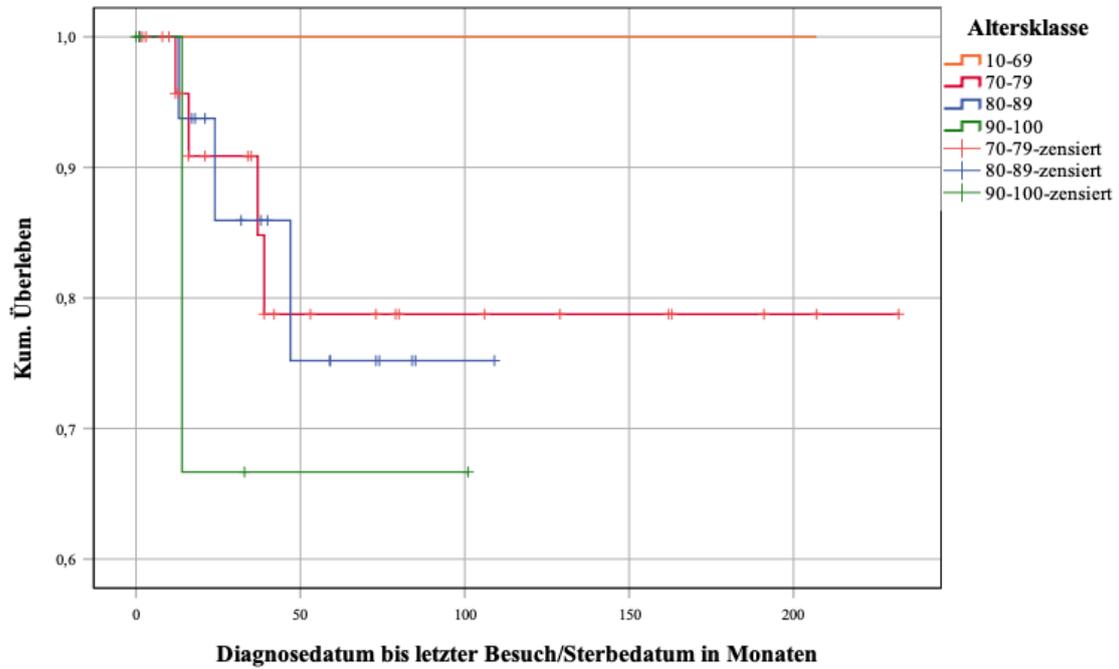


Abbildung 15 Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung der Altersklassen
Die Altersklassen 10-19 bis 60-69 Jahre wurden der Übersicht halber zusammengefasst.

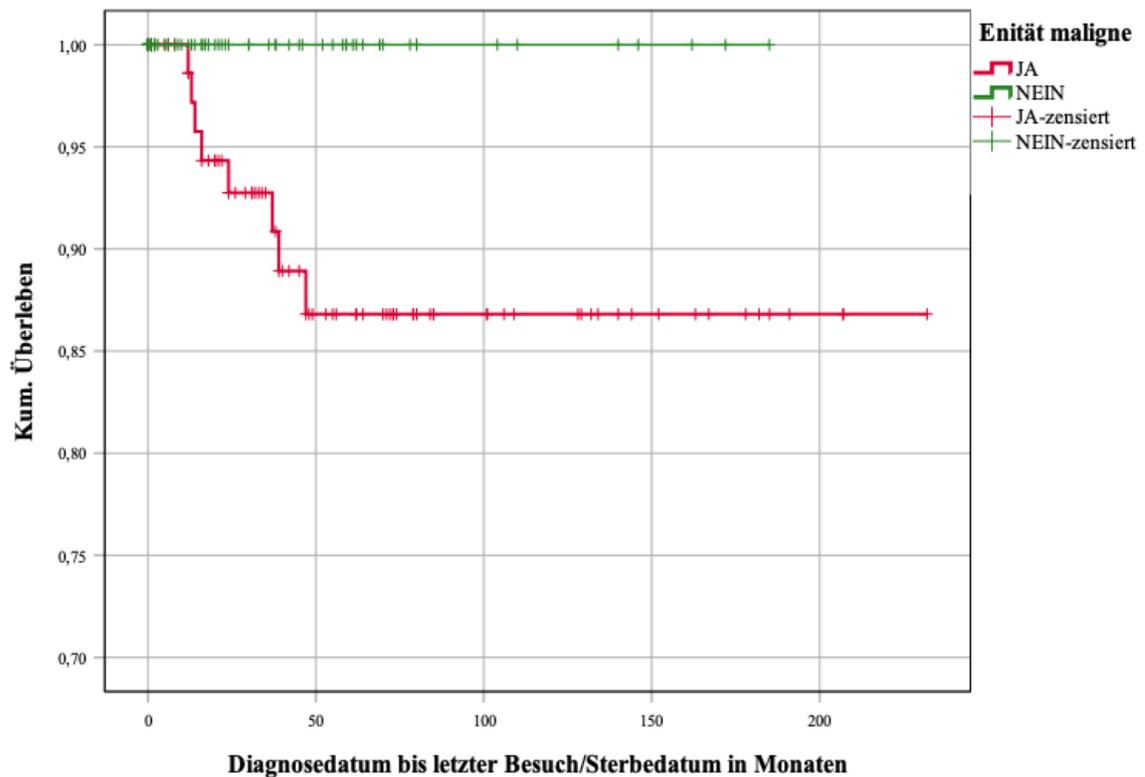


Abbildung 16 Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung der Dignität

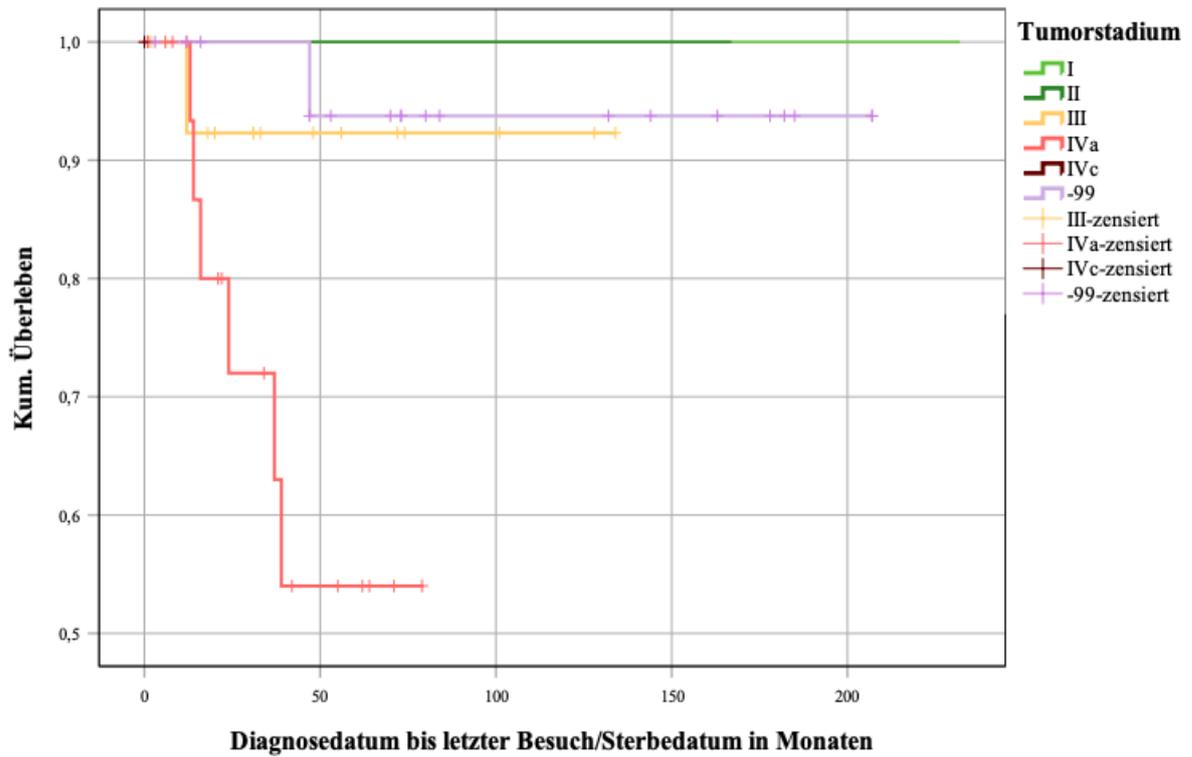


Abbildung 17 Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung des Tumorstadiums
-99=Patienten bei denen das Tumorstadium nicht dokumentiert wurde

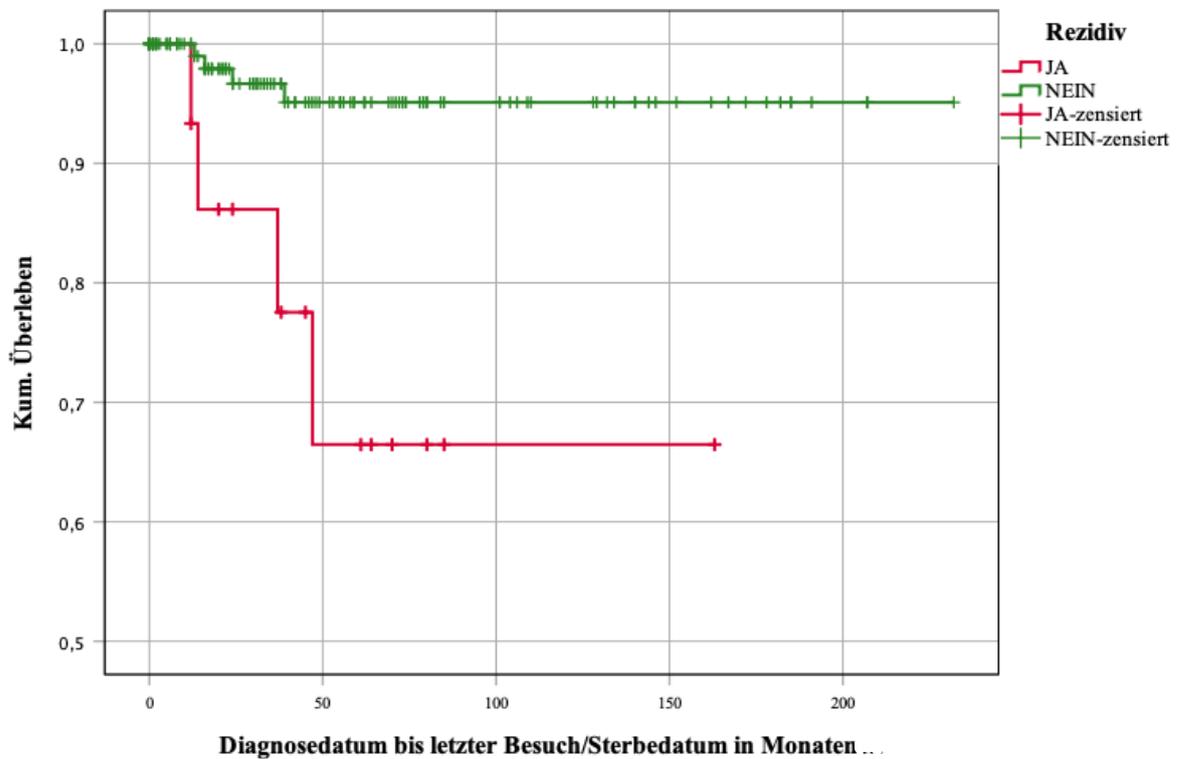


Abbildung 18 Überlebensanalyse unter Berücksichtigung der Rezidive

Bei Patienten mit malignen Tumoren lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei insgesamt 86,8% (Abb.17). Patienten mit Rezidiv zeigten im Gesamtkollektiv eine geringere Überlebensrate (66,5% 5J-ÜR) im Vergleich zu rezidivfreien Patienten (95,1% 5J-ÜR) (Abb.18).

Abbildung 19 stellt die Überlebenskurven der verstorbenen Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren dar. Das Plattenepithelkarzinom hatte die schlechteste Prognose, das ACC die beste.

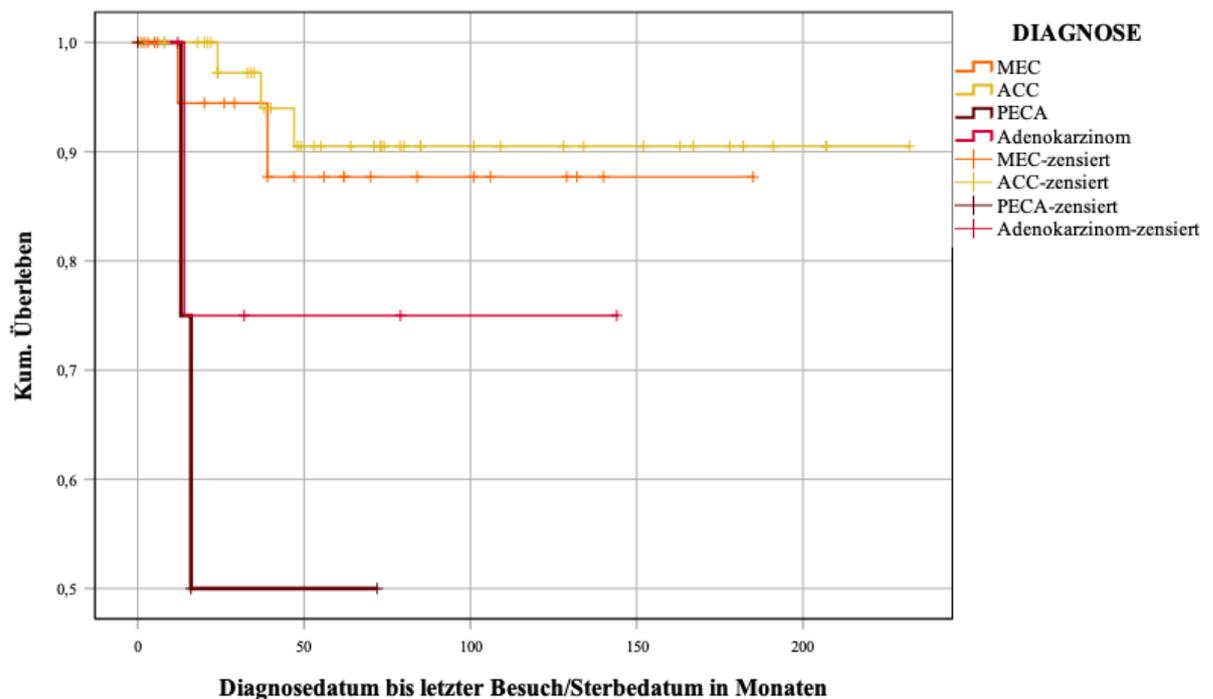


Abbildung 19 Überlebenskurve der einzelnen Tumorentitäten
 MEC=Mukoepidermoidkarzinom; ACC=Adenoid-zystisches Karzinom;
 PECA=Plattenepithelkarzinom

5 Diskussion

5.1 Häufigkeiten der Speicheldrüsentumore

Histologie	vorliegende Arbeit 2020 n=154 <i>Deutschland Mainz</i>	Fonseca et al. 2012 (41) n=492 <i>Brasilien</i>	Tian et al. 2010 (1) n=6982 <i>China</i>	Oliveira et al. 2009 (51) n=599 <i>Brasilien</i>	Spiro 1986 (17) n=2807 <i>USA</i>	Ansari 2007 (112) n=130 <i>Iran</i>	Fiorella et al. 2005 (113) n=5538 <i>Italien</i>	Lawal et al. 2013 (114) n=221 <i>Nigeria</i>
Pleomorphes Adenom (%)	30,5	63,6	47	67,8	45,4	65,5	48,8	40,9
Warthin-Tumor (%)	13	7,3	13,7	6,3	6,5	-	27,6	0,7
ACC (%)	27,9	4,4	9,75	6,5	10	2,3	2,3	22,5
MEC (%)	15,6	7,9	9,6	5	15,7	11,5	2,7	14,8
undiff. Karzinom (%)	3,9	-	0,4	-	1,3	-	-	-
PECA (%)	3,2	-	0,5	-	-	2,3	-	<1
Adenokarzinom NOS (%)	3,2	6,6	1,9	6,2	8	10	1,6	7,3
Azinuszellkarzinom (%)	1,3	-	2,5	-	3	-	1,4	1,5
Speichelgangkarzinom (%)	1,3	-	0,1	-	-	-	0,8	<1
kanalikuläres Adenom (%)	-	2,2	<0,1	-	-	-	-	0,7
Zystadenom (%)	-	0,6	0,4	-	-	-	-	0,7
Myoepitheliom (%)	-	0,6	2,5	-	-	-	0,1	-
Baszelladenom (%)	-	0,2	3,7	-	-	-	-	1
Onkozytom (%)	-	0,2	0,4	-	0,7	-	0,2	-
PLGA (%)	-	2,8	0,4	-	-	-	0,2	1,7

DISKUSSION

CExAP (%)	-	1,6	2,5	-	-	0,8	-	1,2
EMC (%)	-	0,4	0,5	-	-	-	-	-
PAC (%)	-	-	-	-	-	-	-	1,5
PCAC (%)	-	-	-	-	-	-	-	0,2
myoepitheliales Karzinom (%)	-	0,2	0,8	-	-	-	0,2	
duktales Papillom (%)	-	-	0,1	-	-	-	-	0,7
talgiges Lymphadenom (%)	-	-	<0,1	-	-	-	<0,1	-
Talgdrüsenadenom (%)	-	-	<0,1	-	-	-	-	-
nicht talgiges Lymphadenom (%)	-	-	<0,1	-	-	-	-	-
lymphoepithelies Karzinom (%)	-	-	1,7	-	-	-	-	-
Zystadenokarzinom (%)	-	-	0,5	-	-	-	-	-
klarzelliges Karzinom (%)	-	-	0,3	-	-	-	-	-
klarzelliges Adenom (%)	-	-	-	-	-	-	-	0,5
Basalzellenadenokarzinom (%)	-	-	0,2	-	-	-	-	0,7
muzines Adenokarzinom (%)	-	-	0,1	-	-	-	-	0,5
Talgdrüsenkarzinom	-	-	<0,1	-	-	-	-	0,2
onkozytäres Karzinom (%)	-	-	<0,1	-	-	-	-	0,2
Sialoblastom (%)	-	-	<0,1	-	-	-	-	-
lymphoepitheliale Läsion (%)	-	-	-	-	0,6	-	-	-

DISKUSSION

monomorphes Adenom (%)	-	-	-	-	0,2	2,3	-	-
maligner gemischter Tumor (%)	-	-	-	-	5,7	-	1	-
Lipom (%)	-	-	-	-	-	0,8	0,8	-
Adenokarzinom (%)	-	-	-	-	-	10	-	-
Schwannom (%)	-	-	-	-	-	-	<0,1	-
Hämangiom (%)	-	-	-	-	-	-	<0,1	-
Neurinom (%)	-	-	-	-	-	-	<0,1	-
Fibrohistozytom (%)	-	-	-	-	-	-	<0,1	-
mesenchymaler Tumor (%)	-	-	-	-	-	-	<0,1	-
benigne lymph. Infiltration (%)	-	-	-	-	-	-	<0,1	-
NH Lymphom (%)	-	-	-	-	-	-	0,8	-
Metastase (%)	-	-	-	-	-	-	0,8	-
malignes Schwannom (%)	-	-	-	-	-	-	<0,1	-
Melanom (%)	-	-	-	-	-	-	<0,1	-
MALT Lymphom (%)	-	-	-	-	-	-	<0,1	-
epidermale Tumore (%)	-	-	-	-	-	-	0,3	-
papilläres Zystadenom (%)	-	-	-	-	-	-	5	0,7
Sonstige (%)	-	-	-	-	-	-	5	-

Tabelle 19 prozentuale Häufigkeiten der Speicheldrüsentumore im Vergleich mit anderen Studien

Die Verteilung der Speicheldrüsentumoren in der vorliegenden Arbeit verglichen mit Werten aus Studien anderer Länder. ACC=Adenoid-zystisches Karzinom; MEC=Mukoepidermoidkarzinom; PECA=Plattenepithelkarzinom; PLGA=polymorphes low-grade Adenokarzinom; CExAP=Karzinom im pleomorphen Adenom; EMC=epitheliales-myoeptiheliales Karzinom; PAC=papilläres Adenokarzinom; PCAC=papilläres zystisches Adenokarzinom; NH=non-hodkin

DISKUSSION

Dignität	vorliegende Arbeit 2020 n=154 <i>Deutschland, Mainz</i>	Fonseca et al. 2012 (41) n=492 <i>Brasilien</i>	Tian et al. 2010 (1) n=6982 <i>China</i>	Oliveira et al. 2009 (51) n=599 <i>Brasilien</i>	Spiro 1986 (17) n=2807 <i>USA</i>	Ansari 2007 (112) n=130 <i>Iran</i>	Fiorella et al. 2005 (113) n=5538 <i>Italien</i>	Lawal et al. 2013 (114) n=221 <i>Nigeria</i>
benigne (%)	43,5	74,8	67,9	78,3	54,5	68,5	85,2	46,5
maligne (%)	56,5	25,2	32,1	21,7	45,5	31,5	14,8	53,5

Tabelle 20 prozentuale Häufigkeiten der Dignitäten im Vergleich

Wie in Tabelle 19 zu sehen ist, deckt sich die Häufigkeitsverteilung der Speicheldrüsentumore mit der Literatur. Das Mukoepidermoidkarzinom liegt mit 15,6% im oberen Bereich, ähnliche Zahlen finden sich jedoch in den Ergebnissen von Spiro aus dem Jahr 1986 (17). Auch das ACC findet sich mit 27,9% etwas häufiger. Im Gegensatz dazu kam das Adenokarzinom NOS im vorliegenden Patientenkollektiv mit 3,25% etwas seltener vor als in vielen Literaturstellen. Auch Tian et al. verzeichneten ein Vorkommen von nur 1,9% in einer Studie mit insgesamt 6982 Speicheldrüsentumoren (1). Gleiches gilt für das pleomorphe Adenom, welches jedoch in allen Studien der häufigste SDT war. Dies deckt sich mit den Angaben der WHO (15). Das undifferenzierte Karzinom befindet sich mit 3,9% etwas oberhalb der Referenzwerte, jedoch wurde es auch nur in zwei weiteren Arbeiten untersucht. Gründe hierfür könnten das polymorphe Auftreten und die dadurch erschwerte Diagnosestellung sein.

Beim Vergleich der Ergebnisse sollte die niedrige Fallzahl der vorliegenden Studie berücksichtigt werden. Zudem wurden in den anderen Arbeiten teilweise deutlich mehr Speicheldrüsentumore untersucht, was zu einer Verschiebung der Prozentsätze führen kann. Zusammenfassend liegen die Häufigkeiten der Speicheldrüsentumore in der vorliegenden Arbeit jedoch im Rahmen.

Laut WHO sind die benignen Speicheldrüsentumore mit 54-79% häufiger als die malignen (15-32%) (6). Bei Betrachtung der einzelnen Dignitäten in der vorliegenden Arbeit zeigt sich ein leicht erhöhtes Vorkommen von Malignomen (Tabelle 20). Auch in den großen Studien von Spiro (17) und Lawal et al. (114) zeigte sich eine solche Tendenz. Grundsätzlich verbessert sich mit steigender untersuchter Fallzahl die Vergleichsmöglichkeit der Studien.

Zusammenfassend traten die malignen Histologien in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant häufiger auf als die benignen. Die Ergebnisse decken sich mit den Angaben der WHO.

5.2 Lokalisation und Verteilung

Speicheldrüse	vorliegende Arbeit 2020 n=154 <i>Deutschland, Mainz</i>	Fonseca et al. 2012 (41) n=492 <i>Brasilien</i>	Tian et al. 2010 (1) n=6982 <i>China</i>	Oliveira et al. 2009 (51) n=599 <i>Brasilien</i>	Spiro 1986 (17) n=2807 <i>USA</i>	Ansari 2007 (112) n=130 <i>Iran</i>	Pinkston et al. 1999 (19) n=248 <i>USA</i>	Lawal et al. 2013 (114) n=221 <i>Nigeria</i>
Gl. parotidea (%)	48,7	42,3	61,1	68,5	70	63	85,5	41,4
Gl. submandibularis (%)	7,8	6,8	9,5	15,5	8,4	23	14,5	11,9
Gl. sublingualis (%)	<1	0	1,1	-	-	-	-	1,7
kleine Speicheldrüsen (%)	42,9	31,1	28,4	14,5	19,5	13,9	-	44
sonstige	-	0,4	-	1,5	2	-	-	-

Tabelle 21 prozentuale Verteilung aller SDT auf die Speicheldrüsen im Vergleich

Hinsichtlich der Lokalisation und Verteilung der untersuchten Speicheldrüsentumore decken sich die Ergebnisse weitestgehend mit den Angaben der Literatur. Wie in vielen Quellen beschrieben ist die Glandula parotidea meistens am häufigsten betroffen. Erschwert wird der Vergleich zu anderen Studien durch die unterschiedliche Untersuchung und Kategorisierung der Speicheldrüsen. Viele Arbeiten, wie zum Beispiel die von Pinkston et al. (19) (n=248), beschränken sich auf die Untersuchung von Tumoren der großen Speicheldrüsen. Andere Autoren wiederum, wie Fiorelli et al. (113), untersuchten ausschließlich Tumore der Parotis. In Spiros Untersuchungen wurden Tumore der Glandula sublingualis und des Mundbodens zusammengefasst (17). Dadurch erhöht sich scheinbar der Anteil an Tumoren in den kleinen Speicheldrüsen. Auch die Unterteilung der kleinen Speicheldrüsen spielt bei der Betrachtung der Ergebnisse eine Rolle, da manche Autoren nur intraorale Tumore untersuchten, andere

jedoch auch im Larynx, Sinus maxillaris und äußeren Gehörgang (1). Zur Einteilung "Sonstige" könnten Tumore gehören, bei denen die Primärlokalisierung nicht eindeutig oder die Dokumentation nicht vollständig war. Auch dies erschwert den Vergleich.

88 Tumore waren in den großen Speicheldrüsen lokalisiert, davon waren 61% benigne und 39% maligne. Die benignen Tumoren befielen im Patientenkollektiv ausschließlich die Parotis. Auch die WHO beschrieb die Ohrspeicheldrüse als häufigste Lokalisation für das pleomorphe Adenom und den Warthin-Tumor (8). In den kleinen Speicheldrüsen waren insgesamt 66 Tumore zu finden, 20% benigne und 80% maligne. Ein gehäuftes Vorkommen von malignen Speicheldrüsentumoren in den kleinen Speicheldrüsen wird auch in der Literatur häufig beschrieben (1, 15, 51). Insgesamt waren unter den kleinen Speicheldrüsen die am Gaumen (29,2%) am häufigsten betroffen. Dies bestätigt die Beobachtung aus anderen Studien (1, 41, 114). Besonders das Mukoepidermoidkarzinom (75%), das ACC (67,4%) und das Adenokarzinom NOS (80%) wurden in den kleinen Speicheldrüsen diagnostiziert. Dabei befiel das adenoid-zystische Karzinom am häufigsten den Gaumen (n=20). Das Azinuszellkarzinom fand sich wiederum ausschließlich in der Ohrspeicheldrüse, Diese Verteilungsmuster gleichen den Angaben der WHO und anderen Autoren (8, 15, 17, 61).

Das undifferenzierte Karzinom, das PECA und das Speichelgangkarzinom verteilten sich ohne erkennbares Muster auf die einzelnen Speicheldrüsen. Ein Nachteil ergibt sich bei der Beurteilung durch die niedrigen Fallzahlen (n=<10) der Tumore. Höhere Fallzahlen könnten eine bessere Verteilungstendenz darstellen.

5.3 Geschlechts-, Altersverteilung und Ätiologie

Auch bezüglich der Geschlechts- und Altersverteilung decken sich die Angaben der vorliegenden Arbeit mit der Literatur. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt mit $61,3 \pm 15,6$ Jahren im oberen Bereich (Tabelle 22). Grund hierfür könnte ein höherer Anteil an adenoid-zystischen Karzinomen im Vergleich zu den anderen Studien sein (27,9%) (Tabelle 19). Es kommt im Patientenkollektiv gehäuft bei älteren Patienten vor. Dies deckt sich mit den Altersangaben der WHO (8, 15). Das durchschnittliche Erkrankungsalter an benignen und malignen Tumoren zeigte keine Abweichungen zur Literatur.

Das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten zeigte im Gesamtkollektiv für benigne Tumore eine leichte Tendenz zum männlichen Geschlecht (Tabelle 22). Maligne

DISKUSSION

Tumore kamen im Verhältnis 1:1 vor. Starke Abweichungen zeigten sich in den Ergebnissen von Pinkston et al. (19), die ein Verhältnis von 2,5:1 für maligne Tumore verzeichneten. Grund für diesen Unterschied könnte die niedrige Fallzahl an malignen Tumoren (n=39) in jener Arbeit sein.

Unter den verschiedenen Histologien zeigten einige Tumore ein gehäuftes Auftreten beim männlichen Geschlecht. Der Warthin-Tumor kam 6x häufiger bei Männern als bei Frauen vor. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Eveson et al., die in ihrer Arbeit 278 Patienten mit Warthin-Tumoren untersuchten (32). Das undifferenzierte Karzinom wurde im Verhältnis 1:5 bei Männern diagnostiziert. Das Speicheldrüsenkarzinom und Plattenepithelkarzinom wurden ausschließlich bei männlichen Patienten diagnostiziert. Alle vorliegenden Ergebnisse decken sich mit den Angaben der WHO (8, 15).

	vorliegende Arbeit 2020 n=154 <i>Deutschland,</i> <i>Mainz</i>	Fonseca et al. 2012 (41) n=492 <i>Brasilien</i>	Fiorella et al. 2005 (113) n=5538 <i>Italien</i>	Ansari 2007 (112) n=130 <i>Iran</i>	Pinkston et al. 1999 (19) n=248 <i>USA</i>	Lawal et al. 2013 (114) n=221 <i>Nigeria</i>
Ø Alter insgesamt	61,3±15,6	48,2	53,6	39	55,4	43,7±16,9
Ø Alter benigne Tumore	56±14	46,3	51,6	41,3	55,2	38,2±15,5
Ø Alter maligne Tumore	65±16	54	66,9	47	56,6	47,9±17
M:W insgesamt	1,1:1	0,8:1	1,5:1	1:1,5	1:1,2	1:1
M:W benigne Tumore	1,1:1	0,7:1	1,4:1	1:1,9	1:1,5	1:1,3
M:W maligne Tumore	1:1	1,1:1	1,6:1	1:1	2,5:1	1,2:1

Tabelle 22 Alters- und Geschlechtsverteilung im Vergleich
Dargestellt sind die Mittelwerte der Altersverteilungen.

DISKUSSION

Histologie	Ø Alter (Mainz inkl. Standardabweichung)						
	vorliegende Arbeit 2020 n=154 <i>Deutschland, Mainz</i>	Tian et al. 2010 (1) n=6982 <i>China</i>	Oliveira et al. 2009 (51) n=599 <i>Brasilien</i>	Ansari 2007 (112) n=130 <i>Iran</i>	Collazo-Fernandes 2014 (115) n=149 <i>Spanien</i>	Eveson, & Cawson 1985 (20) n=2410 <i>UK</i>	WHO 2005/ 2015 (8, 15)
Pleomorphes Adenom	53±15	44,92	41	39	-	46	45
Warthin-Tumor	64±11	62,42	59	-	-	61,6	62
ACC	69±13	51,45	56	55,3	47,8	55,3	-
MEC	57±18	47,98	38,5	37,9	47,8	46,2	45
undiff. Karzinom	66±15	-	-	-	73,4	58,8	64
PECA	76±12	-	-	58	70,8	70,8	65
Adenokarzinom NOS	70±16	-	58	48	72	58,8	58
Azinuszellkarzinom	64,5±15,5	-	-	-	49,8	50,8	50
Speichelgangkarzinom	51,5±4,5	-	-	-	70,6	-	-

Tabelle 23 Altersverteilung der Histologien im Vergleich
ACC=Adenoid-zystisches Karzinom; MEC=Mukoepidermoidkarzinom;
PECA=Plattenepithelkarzinom

Tabelle 23 zeigt die Altersverteilung der einzelnen Tumore. Für Tumore, die im Patientenkollektiv selten vorkommen, wie das undifferenzierte Karzinom (n=6), das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom NOS (n=5), sowie das Azinuszell- und Speichelgangkarzinom (n=2) ist ein Vergleich zu anderen Studien erschwert. Durch eine höhere Fallzahl könnte sich eine verlässlichere Altersverteilung abzeichnen. Die vorliegenden Ergebnisse decken sich jedoch weitestgehend mit der Literatur.

Patienten mit ACC waren verhältnismäßig älter als in den meisten Studien. Laut WHO tritt es jedoch in allen Lebensdekaden vor, gehäuft im mittleren und höheren Lebensalter (15).

Im Patientenkollektiv gab es keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Risikofaktoren (Alkohol- und Tabakgenuss) und Speicheldrüsentumoren. Das Verhältnis

zwischen erkrankten Patienten ohne Risiko und mit Risiko lag bei fast 2:1. Raucher wurden häufiger mit Warthin-Tumoren gefunden als Nichtraucher. Ein Zusammenhang zwischen dessen Entstehung und Rauchen wird in der Literatur bereits beschrieben (38, 39).

5.4 Symptomatik, UICC Einteilung und Therapie

Meist stellen sich sowohl maligne als auch benigne SDT als schmerzlose Raumforderungen dar (112, 116). Auch die vorliegenden Ergebnisse zur Erstsymptomatik zeigten keinen Zusammenhang zwischen der Entität des Tumors und dem Auftreten bestimmter Symptome. Leitsymptom im Patientenkollektiv war die schmerzlose Schwellung. Fazialisparesen und Schmerzen fanden sich häufiger bei malignen Tumoren, allerdings lässt sich durch diese Symptomatik nicht auf eine spezifische Histologie schließen. Fazialisparesen gelten im Zusammenhang mit Speicheldrüsentumoren als wichtiger Hinweis für Malignität. Eneroth beobachtete in einer Studie mit 2261 Patienten Fazialisparesen ausschließlich bei malignen Tumoren. Auch sind diese Tumore oft mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert (116, 117). Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Entität und einem lividen Erscheinungsbild finden sich in der Literatur bislang noch nicht. Die Dokumentation der Erstanamnese stellt eine Limitation dieser retrospektiven Arbeit dar. Oft lassen sich ungenaue Dokumentationen zur Erstsymptomatik und dem klinischen Erscheinungsbild nicht mehr überprüfen.

Im Patientenkollektiv wurden jeweils 29,4% der Tumore im Stadium I und IVa, 16,2% in Stadium II, 23,5% in Stadium III und 1,5% in Stadium IVc diagnostiziert. Dass sich Karzinome der Speicheldrüsen klinisch oft lange als schmerzlose Schwellung oder gar symptomlos darstellen ist häufig Grund für eine Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium (116). Eine Perineuralscheideninfiltration wurde besonders beim adenoid-zystischen Karzinom (18%) in allen Tumorstadien beobachtet. Diese Eigenschaft des Tumors wurde bereits 1974 von Spiro et al. beschrieben (118) und auch von vielen anderen Autoren beobachtet (15, 25, 116).

Wissenschaftlicher Konsens besteht dahingehend, dass die endgültige Therapieform von Speicheldrüsentumoren besonders an das klinische Bild und Verhalten des Tumors angepasst werden sollte. Dabei ist eine R0-Resektion die ideale Primärtherapie (119).

Bei den benignen Speicheldrüsentumoren wurde am häufigsten die laterale Parotidektomie durchgeführt (68,7%). Eine Exzision erfolgte bei 19,4% und eine totale Parotidektomie bei

11,8%. Ein Grund für eine totale Parotidektomie bei benignen Tumoren könnte eine lange Latenzzeit zwischen Entstehung und Erstdiagnose sein. Auch Yamashita et al. titulierte eine partielle Parotidektomie unter Schonung des Nervus facialis als Therapie der Wahl nach einer retrospektiven Studie mit 306 benignen Speicheldrüsentumoren (31). Allerdings wird der Vorteil einer totalen Parotidektomie bei pleomorphen Adenomen, auf Grund ihrer Rezidivneigung, intensiv diskutiert. Eine Metaanalyse von Collela et al. von 2015 (120) fand die niedrigsten Rezidivraten nach totalen Parotidektomien. Da die Rezidivraten jedoch auch nach partieller Parotidektomie immer noch als gering gelten, begründe dies nicht die Opferung gesunden Gewebes, so Laskawi et al. (121).

Auch bei malignen Speicheldrüsentumoren ist eine Resektion in sano Therapie der Wahl. Eine adjuvante Radiotherapie sollte bei Karzinomen höherer Stadien oder aggressiven Entitäten unterstützend eingesetzt werden (58, 122, 123). Vergleicht man die eingesetzten Operationstechniken bei den verschiedenen Tumoren im Patientenkollektiv wird eine relativ gleichmäßige Verteilung deutlich, wobei nur maligne Tumore durch größere Operationen, zum Beispiel durch eine Unterkieferkontinuitätsresektion, behandelt wurden. Auch eine postoperative Radiotherapie erfolgte häufiger (66%) bei Tumoren höheren Stadiums. 75,6% der adenoid-zystischen Karzinome, bei denen das Tumorstadium dokumentiert war, wurden postoperativ bestrahlt. Auch die WHO und multiple andere Autoren empfehlen eine adjuvante RT zur besseren lokoregionären Kontrolle (8, 68, 124).

5.5 Rezidive

Im Patientenkollektiv rezidierten 15 (9,7%) von allen im untersuchten Zeitraum erstmalig aufgefallenen Tumoren. Patienten, die sich mit dem Rezidiv eines alio loco therapierten Primarius in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz vorstellten, wurden nicht als Rezidive gewertet. Zu den Rezidiven gehörten jeweils 3 pleomorphe Adenome und Warthin-Tumore, 6 adenoid-zystische Karzinome, 2 Adenokarzinome NOS und ein Mukoepidermoidkarzinom. Für benigne Tumore lag die Rezidivrate bei 9%, für maligne bei 10,3%. Die Gesamtrezidivrate lag bei 9,7 %.

Warthin-Tumore zeigten im Patientenkollektiv im Vergleich zur Literatur eine erhöhte Rezidivrate von 15%. Jeder dieser Primärtumore wurde durch eine partielle Parotidektomie behandelt. Je nach Begebenheit ist diese Methode oder eine chirurgische Exzision mit

tumorfreen Resektionsrändern laut WHO die Therapie der Wahl (8, 15). Da echte Rezidive oft schwer von multifokalen Primärtumoren zu unterscheiden sind (6, 8, 47), schwanken die Rezidivraten in der Literatur. Abweichungen der eigenen Ergebnisse sind daher als Tendenz zu werten. Die erhöhte Rezidivrate könnte durch eine größere Fallzahl relativiert werden. Auch die 3 rezidierten pleomorphen Adenome (6,4%) wurden zuvor durch eine laterale Parotidektomie behandelt. Insgesamt wurde diese Operationstechnik bei 44 pleomorphen Adenomen (14%) im Patientenkollektiv durchgeführt. Da die Rezidivrate nach Eukleation laut Literatur bis zu 20% beträgt, unterstützen die im Verhältnis dazu niedrigen Werte der vorliegenden Arbeit die These, dass eine partielle Parotidektomie der Eukleation vorzuziehen ist (27, 31, 121).

Mit 15% liegt die Rezidivrate der adenoid-zystischen Karzinome im Patientenkollektiv im unteren Durchschnitt (15). Dies könnte auf einen positiven Einfluss der häufig angewendeten (75,6%) postoperativen Bestrahlung hindeuten, wie auch von der WHO beschrieben (8). Andere Autoren geben jedoch zu bedenken, dass eine adjuvante Radiotherapie Rezidive nur hinauszögern anstatt verhindern könnte (61). Weiterführende Diagnostik und Langzeitstudien könnten dazu beitragen die Studienlage zu verbessern. Hinsichtlich des Mukoepidermoidkarzinoms wären gezielte Untersuchungen des Gradings mit höheren Fallzahlen nötig, um die Hypothesen der anderen Autoren stützen zu können. Generell wird dem high-grade Karzinom eine höhere Rezidivrate zugeordnet als dem low-grade (17, 25, 116). Im Patientenkollektiv rezidierte lediglich ein MEC (4,2%) im Tumorstadium III. Für das Adenokarzinom NOS finden sich in der Literatur keine eindeutigen Angaben zur Rezidivrate, dadurch ist das eigene Ergebnis schwer zu vergleichen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Rezidivrate im Patientenkollektiv relativ hoch war. Ein Grund dafür könnte der hohe Anteil an Tumoren mit hohen Rezidivraten sein, wie das pleomorphe Adenom (30,5%) und das adenoid-zystische Karzinom (27,9%).

Die Zeitspanne bis zum Auftreten der Rezidive im Patientenkollektiv (31±29 Monate) deckt sich mit den Untersuchungen anderer Studien. Die meisten Patienten entwickeln Rezidive innerhalb der ersten 5 Jahre (112, 125).

Eine weitere Auffälligkeit zeigte die Betrachtung der Rezidivrate unter Berücksichtigung der Risikofaktoren. Es wurde ein Zusammenhang zwischen Nikotin- und Alkoholkonsum und der Dauer bis zum Auftreten des Rezidivs deutlich. Dabei fielen 100% der rezidierten Warthin-Tumore in diese Kategorie. Die Studienlage zu diesem möglichen Zusammenhang ist derzeit

noch sehr gering, bekannt ist jedoch schon lange ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und dem Auftreten von Warthin-Tumoren (8, 39).

In der vorliegenden Arbeit wurden zwar alle Speicheldrüsentumore von 1997-2015 untersucht, jedoch nicht alle Patienten postoperativ über den gleichen Zeitraum beobachtet. Hierbei stellt die Compliance der Patienten eine Limitation retrospektiver Arbeiten dar. Für eine genauere Angabe der rezidivfreien Zeitspanne könnte ein längerer Beobachtungszeitraum festgelegt werden, allerdings besteht immer die Gefahr, dass Patienten nicht zu Follow-up Terminen erscheinen. Bei Interpretation der eigenen Ergebnisse ist auch die geringere Fallzahl im Vergleich zu anderen Studien nicht außer Acht zu lassen.

5.6 Überleben und prognostische Faktoren

Insgesamt verstarben 8 (5,2%) der 154 untersuchten Patienten. Alle Patienten litten an einem Speicheldrüsenkarzinom. Vergleicht man die 5 J-ÜR für maligne Tumore zeichnet sich im Patientenkollektiv eine im Vergleich zur Literatur höhere Überlebensrate ab (Tabelle 24). Allerdings ist die Anzahl an untersuchten malignen Histologien in der vorliegenden Arbeit weitaus geringer (n=87) als in den meisten anderen Studien, da hier sowohl benigne als auch maligne Tumore untersucht wurden.

	vorliegende Arbeit 2020	Kokemueller et al. 2004 (119)	Bhattacharyya et al. 2004 (126)	Vander Poorten et al. 2009 (127)	Puoulsen et al. 1992 (128)
5 J-ÜR (%)	86,8	65,9	66,6	76	71

Tabelle 24 5 J-ÜR der Malignome im Vergleich

Des Weiteren wurden prognostische Faktoren mit Einfluss auf das Überleben untersucht. Wie auch in anderen Studien konnte keine bessere Prognose für eines der beiden Geschlechter festgestellt werden (106, 126).

Hinsichtlich des UICC Tumorstadiums und Alters konnten keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden. Ein niedriges Tumorstadium und ein junges Alter werden grundsätzlich mit einer besseren Prognose assoziiert, so auch in den eigenen Ergebnissen (37, 62, 112, 129-131). Außerdem wurde in der vorliegenden Arbeit das Gesamtüberleben betrachtet. Dabei sollte vor

allem auch bedacht werden, dass Patienten höheren Alters eher an Komorbiditäten leiden, welche den Allgemeinzustand zusätzlich verschlechtern.

Zusätzlich dazu konnte man im Patientenkollektiv eine bessere Prognose für Patienten ohne Rezidiv beobachten. Diese Erkenntnis überrascht nicht, da Rezidive im Allgemeinen mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (131).

Wie erwartet zeigten verschiedene Histologien unterschiedliche Überlebensraten. Dem Plattenepithelkarzinom der Speicheldrüsen wird meist eine niedrige, teilweise auch die niedrigste Überlebensrate aller Speicheldrüsenkarzinome nachgesagt (91, 92, 113, 126). Auch im Patientenkollektiv zeigte das PECA die schlechteste Prognose. Bezüglich der anderen Malignome gibt es verschiedene Angaben. Viele Autoren, zum Beispiel Bhattacharyya et al. (126), Hick et al. (132) oder Wahlberg et al. (106) titulieren das Azinuszellkarzinom als das Malignom mit der besten Prognose. Auf Grundlage der vorliegenden Arbeit lässt sich diese Behauptung nicht anzweifeln, da im Patientenkollektiv kein einziger Patient mit einem Azinuszellkarzinom verstarb. Des weiteren zeigte das ACC unter den Verstorbenen die beste Prognose, gefolgt vom Mukoepidermoidkarzinom. Aussagen bezüglich dieser Tumore sind je nach Literatur unterschiedlich, jedoch sind die Prognosen für beide Tumore oft ähnlich (106, 113, 116). Schwankende Aussagen zum Mukoepidermoidkarzinom in der Literatur sind möglicherweise auf die unterschiedlichen Prognosen bei verschiedenen Grading-Formen zurückzuführen.

Das Grading der malignen Tumore im Patientenkollektiv wurde sehr lückenhaft dokumentiert, sodass eine Aussage zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Grading und Prognose in der vorliegenden Arbeit nicht möglich ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Arbeit in vielen Punkten mit der bestehenden Literatur übereinstimmt. Eine Fortführung der Untersuchung hinsichtlich der prognostischen Faktoren ist jedoch unumgänglich, um die wissenschaftliche Diskussion zu verbessern und Ergebnisse dahingehend zu vereinheitlichen.

6 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es die Patienten, die im Zeitraum von 1997 von 2015 in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz mit einem Speicheldrüsentumor diagnostiziert und therapiert wurden, bezüglich Symptomatik, Diagnose, Therapie und tumorfreies Überleben retrospektiv zu untersuchen.

Insgesamt wurden 154 Speicheldrüsentumore diagnostiziert. Im Patientenkollektiv fanden sich 79 männliche und 75 weibliche Patienten. Dabei lag das mittlere Diagnosealter bei 61,3 Jahren (Standardabweichung: $\pm 15,6$ Jahre). Benigne und maligne Tumore verteilten sich fast gleichmäßig auf beide Geschlechter.

Der häufigste benigne Tumor war das pleomorphe Adenom, der häufigste maligne Tumore das adenoid-zystische Karzinom. Die rechte Glandula parotidea verzeichnete den häufigsten Befall. Insgesamt waren die benignen Tumore häufiger in den großen Speicheldrüsen und die malignen häufiger in den kleinen Speicheldrüsen lokalisiert. Das Leitsymptom der untersuchten Tumore war die Schwellung. Schmerzen waren häufiger mit malignen Dignitäten assoziiert.

Bei der Untersuchung der erfolgten Therapiemaßnahmen wurde deutlich, dass für jeden Tumor eine individuelle Therapie gemäß des Tumorstadiums erforderlich ist. Die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Auftreten von Rezidiven lag bei $2,6 \pm 2,4$ Jahren. Nikotin- und Alkoholkonsum verkürzten die Dauer bis zum Auftreten von Rezidiven. Am häufigsten rezidierte im Patientenkollektiv das adenoid-zystische Karzinom.

Ein Diagnosealter von <70 Jahren und ein Tumorstadium $<III$ stellten sich als prognostisch günstige Faktoren dar. Patienten ohne Rezidiv hatten eine bessere Prognose als Patienten mit Rezidiv. Die beste Prognose zeigte sich für das adenoid-zystische Karzinom, die schlechteste für das Plattenepithelkarzinom.

Abschließend gibt die vorliegende Dissertation eine gute Übersicht über Diagnostik, Therapie und Prognose der Speicheldrüsentumore in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz. Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich in der bestehenden Literatur wiederfinden und dienen zusätzlich als Ergänzung jener.

7 Anhang

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 WHO-KLASSIFIKATIONEN DER SPEICHELDRÜSENTUMORE 2017	3
TABELLE 2 UICC STADIENEINTEILUNG MALIGNER SPEICHELDRÜSENTUMORE (8)	5
TABELLE 3 HÄUFIGKEITEN DER SPEICHELDRÜSENTUMORE	20
TABELLE 4 ÜBERSICHT ÜBER LOKALISATION UND VERTEILUNG DER SPEICHELDRÜSENTUMORE	21
TABELLE 5 SEITENVERTEILUNG IN DEN GROßEN SPEICHELDRÜSEN	21
TABELLE 6 SEITENVERTEILUNG IN DEN KLEINEN SPEICHELDRÜSEN	22
TABELLE 7 DIGNITÄT DER TUMORE BEI BETRACHTUNG DER EINZELNEN RISIKOFAKTOREN	29
TABELLE 8 PRÄTHERAPEUTISCHE SYMPTOMATIK DER VERSCHIEDENEN ENTITÄTEN	30
TABELLE 9 TUMORSTADIUM NACH SOBIN UND FLEMING	30
TABELLE 10 LYMPHKNOTENMETASTASEN NACH SOBIN UND FLEMING	30
TABELLE 11 FERNMETASTASEN NACH FLEMING UND SOBIN UND FLEMING	30
TABELLE 12 HÄUFIGKEITEN DER UICC TUMORSTADIEN DER MALIGNEN TUMORE	31
TABELLE 13 OPERATIVE EINGRIFFE ANHAND DER TUMORHISTOLOGIE	32
TABELLE 14 OPERATIVE EINGRIFFE ANHAND DER EINZELNEN TUMORSTADIEN	33
TABELLE 15 NECK-DISSEKTION BEI BENIGNEN UND MALIGNEN TUMOREN	33
TABELLE 16 DEFINITIVE THERAPIEMAßNAHMEN IN ABHÄNGIGKEIT DER TUMORHISTOLOGIE UND DES TUMORSTADIUMS	34
TABELLE 17 REZIDIVE IM PATIENTENKOLLEKTIV	35
TABELLE 18 SIGNIFIKANZ UND PROGNOSE BEI VERSCHIEDENEN EINFLUSSVARIABLEN	37
TABELLE 19 PROZENTUALE HÄUFIGKEITEN DER SPEICHELDRÜSENTUMORE IM VERGLEICH MIT ANDEREN STUDIEN	43
TABELLE 20 PROZENTUALE HÄUFIGKEITEN DER DIGNITÄTEN IM VERGLEICH	44
TABELLE 21 PROZENTUALE VERTEILUNG ALLER SDT AUF DIE SPEICHELDRÜSEN IM VERGLEICH	45
TABELLE 22 ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG IM VERGLEICH	47
TABELLE 23 ALTERSVERTEILUNG DER HISTOLOGIEN IM VERGLEICH	48

TABELLE 24 5 J-ÜR IM VERGLEICH52

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG IM PATIENTENKOLLEKTIV19

ABBILDUNG 2 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DER BENIGNEN TUMORE IM PATIENTENKOLLEKTIV23

ABBILDUNG 3 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DES PLEOMORPHEN ADENOMS IM
PATIENTENKOLLEKTIV24

ABBILDUNG 4 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DES WARTHIN-TUMORS IM PATIENTENKOLLEKTIV24

ABBILDUNG 5 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DER MALIGNEN TUMORE25

ABBILDUNG 6 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DES MUKOEPIDERMOIDKARZINOMS IM
PATIENTENKOLLEKTIV26

ABBILDUNG 7 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DES ACCS IM PATIENTENKOLLEKTIV26

ABBILDUNG 8 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DES UNDIFFERENZIIERTEN KARZINOMS27

ABBILDUNG 9 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DES PLATTENEPITHELKARZINOMS27

ABBILDUNG 10 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG DES ADENOKARZINOMS NOS28

ABBILDUNG 11 BENIGNE TUMORE BEI RAUCHERN UND NICHTRAUCHERN29

ABBILDUNG 12 PERINEURALSCHIEDENINFILTRATION DER MALIGNEN TUMORE31

ABBILDUNG 13 KAPLAN-MEIER-KURVE ZU REZIDIVEN BEI RISIKOFAKTOREN36

ABBILDUNG 14 ÜBERLEBENSZEITANALYSE NACH KAPLAN-MEIER IM GESAMTKOLLEKTIV37

ABBILDUNG 15 ÜBERLEBENSZEITANALYSE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER ALTERSKLASSEN38

ABBILDUNG 16 ÜBERLEBENSZEITANALYSE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER DIGNITÄT38

ABBILDUNG 17 ÜBERLEBENSZEITANALYSE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES TUMORSTADIUMS39

ABBILDUNG 18 ÜBERLEBENSANALYSE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER REZIDIVE39

ABBILDUNG 19 ÜBERLEBENSANALYSE DER EINZELNEN TUMORENTITÄTEN40

8 Literaturverzeichnis

1. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(3):235-42.
2. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie: Thieme Verlag; 2015.
3. Schmidt L, Heckert. Physiologie des Menschen: Springer Verlag; 2010.
4. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head and Neck Pathology.* 2017;11(1):55-67.
5. Jasser K, Ma'aitha NA-K, Shawkat Al-Tamimi, Abdulwahab Wraikat. Salivary Gland Tumors in Jordan: A Retrospective Study of 221 Patients. *Croatian Medical Journal.* (40(3):539-542,1999).
6. Brad W. Neville D, Douglas D. Damm, DDS, Carl M. Allen, DDS, MSD, Angela C. Chi, DMD. *Oral and Maxillofacial Pathology, Fourth Edition:* Elsevier; 2016.
7. Seifert G, Sobin LH. The world health organization's histological classification of salivary gland tumors Springer Verlag; 1991.
8. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours: International Agency for Research on Cancer; 2017.
9. Sobin LH, Fleming ID. TNM classification of malignant tumors, (1997). *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* 1997;80(9):1803-4.
10. Greene F, Page D, Fleming I, Cancer AJCo. Cancer staging manual. American Joint Committee on Cancer (AJCC); Digestive System; Lippincott Raven Publishers: Philadelphia, PA, USA. 2002:113-24.
11. Sobin L, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumors 6th edn John Wiley & Sons. Inc: New York. 2002.
12. Williams RR, Horm JW. Association of Cancer Sites With Tobacco and Alcohol Consumption and Socioeconomic Status of Patients: Interview Study From the Third National Cancer Survey. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1977;58(3):525-47.
13. Muscat J, Wynder E. A case/control study of risk factors for major salivary gland cancer†. *1998;118(2):195-8.*
14. KELLER AZ. RESIDENCE, AGE RACE AND RELATED FACTORS IN THE SURVIVAL AND ASSOCIATIONS WITH SALIVARY TUMORS. *American journal of epidemiology.* 1969;90(4):269-77.
15. Leon Barnes JWE, Peter Reichart, David Sidransky, . Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. World Health Organisation Classification of Tumours. 2005.
16. Jain S, Hasan S, Vyas N, Shah N, Dalal S. Pleomorphic adenoma of the parotid gland: Report of a case with review of literature. *Ethiopian Journal of Health Sciences.* 2015;25(2):189.
17. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg.* 1986;8(3):177-84.
18. Bouquot J, Kurland L, Weiland L. Primary salivary epithelial neoplasms in the Rochester, Minnesota population. *J Dent Res.* 1979;58(1):419.
19. Pinkston JA, Cole P. Incidence Rates of Salivary Gland Tumors: Results from a Population-Based Study. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery.* 1999;120(6):834-40.
20. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *The Journal of Pathology.* 1985;146(1):51-8.
21. Waldron CA, El-Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: A demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1988;66(3):323-33.
22. Eneroth CM. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. *Cancer.* 1971;27(6):1415-8.

23. Clauser L, Mandrioli S, Dallera V, Sarti E, Galiè M, Cavazzini L. Pleomorphic Adenoma of the Palate. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2004;15(6):1026-9.
24. Flöttmann T, Helling K. [Primary pleomorphic adenoma of the principal paranasal sinus]. *Hno*. 1995;43(10):624-6.
25. Seifert G. Diagnose und Prognose der Speicheldrüsentumoren. 1997;1(1-6):252-67.
26. Patey DH, Thackray AC. The treatment of parotid tumours in the light of a pathological study of parotidectomy material. *British Journal of Surgery*. 1958;45(193):477-87.
27. Chang EZ, Lee WC. Surgical treatment of pleomorphic adenoma of the parotid gland: Report of 110 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1985;43(9):680-2.
28. Motz KM, Kim YJ. Auriculotemporal Syndrome (Frey Syndrome). *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2016;49(2):501-9.
29. Gnepp DR. Malignant mixed tumors of the salivary glands: a review. *Pathology annual*. 1993;28:279-328.
30. Donovan DT, Conley JJ. Capsular significance in parotid tumor surgery: Reality and myths of lateral lobectomy. *The Laryngoscope*. 1984;94(3):324-9.
31. Yamashita T, Tomoda K, Kumazawa T. The Usefulness of Partial Parotidectomy for Benign Parotid Gland Tumors A retrospective study of 306 cases. *Acta Oto-Laryngologica*. 1993;113(sup500):113-6.
32. Eveson JW, Cawson RA. Warthin's tumor (cystadenolymphoma) of salivary glands. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1986;61(3):256-62.
33. Allegra SR. Warthin's tumor: A hypersensitivity disease? *Human Pathology*. 1971;2(3):403-20.
34. Born IA, Schwechheimer K, Maier H, Otto HF, editors. *Zur Histogenese der Zystadenolymphome* 1988; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
35. G. L. Ellis PLA. Tumors of the Salivary Glands, Atlas of Tumor Pathology: 3rd Series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. . *The Journal of Pathology*. 2000;192(4).
36. Poulsen P, Jørgensen K, Grøntved A. Benign and malignant neoplasms of the parotid gland: Incidence and histology in the danish county of funen. *The Laryngoscope*. 1987;97(1).
37. Horn I-S, Dietz A. Solide Speicheldrüsentumoren. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2012;91(08):511-33.
38. Ebbs SR, Webb AJ. Adenolymphoma of the parotid: Aetiology, diagnosis and treatment. *British Journal of Surgery*. 1986;73(8):627-30.
39. Pinkston JA, Cole P. Cigarette Smoking and Warthin's Tumor. *American Journal of Epidemiology*. 1996;144(2):183-7.
40. Kotwall CA. Smoking as an etiologic factor in the development of Warthin's tumor of the parotid gland. *The American Journal of Surgery*. 1992;164(6):646-7.
41. Fonseca FP, De Vasconcelos Carvalho M, De Almeida OP, Rangel ALCA, Takizawa MCH, Bueno AG, et al. Clinicopathologic analysis of 493 cases of salivary gland tumors in a Southern Brazilian population. 2012;114(2):230-9.
42. Tveteras K, Kristensen S. Warthin's tumour with bilateral synchronous presentation. Survey of the literature and a new case. *J Laryngol Otol*. 1986;100(4):487-92.
43. Toida M, Mukai K, Shimosato Y, Ebihara S. Simultaneous occurrence of bilateral Warthin's tumors and pleomorphic adenoma in the parotid glands. *J Oral Maxillofac Surg*. 1990;48(10):1109-13.
44. Maiorano E, Lo Muzio L, Favia G, Piattelli A. Warthin's tumour: a study of 78 cases with emphasis on bilaterality, multifocality and association with other malignancies. *Oral Oncology*. 2002;38(1):35-40.
45. Ascani G, Pieramici T, Rubini C, Messi M, Balercia P. Synchronous bilateral Warthin's tumours of the parotid glands: a case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010;30(6):310-2.
46. Heller KS, Attie JN. Treatment of Warthin's tumor by enucleation. *The American Journal of Surgery*. 1988;156(4):294-6.
47. Rousseau A, Badoual C. Head and neck: Salivary gland tumors: an overview. 2011(6).

48. Önder T, Tiwari RM, van der Waal I, Snow GB. Malignant adenolymphoma of the parotid gland: report of carcinomatous transformation. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1990;104(8):656-61.
49. Plambeck K, Friedrich RE, Schmelzle R. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: classification, clinical-pathological correlation, treatment results and long-term follow-up in 55 patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 1996;24(3):133-9.
50. Lopes MA, Kowalski LP, Cunha Santos G, de Almeida OP. A clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary gland tumours. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1999;28(6):264-7.
51. De Oliveira FA, Duarte ECB, Taveira CT, Máximo AA, De Aquino EC, Alencar RDC, et al. Salivary Gland Tumor: A Review of 599 Cases in a Brazilian Population. *Head and Neck Pathology*. 2009;3(4):271-5.
52. Land CE, Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokuoka S, et al. Incidence of Salivary Gland Tumors among Atomic Bomb Survivors, 1950-1987. Evaluation of Radiation-Related Risk. *Radiation Research*. 1996;146(1):28-36.
53. Behring CM, Lazzari MA. Mucoepidermoid Carcinoma in a 33-Year-Old White Man. *Laboratory Medicine*. 2015;46(4):327-31.
54. Verma J, Teh BS, Paulino AC. Characteristics and outcome of radiation and chemotherapy-related mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Pediatric Blood & Cancer*. 2011;57(7):1137-41.
55. Chilla R, Casjens R, Eysholdt U, Droese M. Maligne Speicheldrüsens tumoren Frühherkennung, Nachsorge und Therapie. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 1983;237(3):227-41.
56. Luna MA. Salivary Mucoepidermoid Carcinoma: Revisited. *Advances in Anatomic Pathology*. 2006;13(6):293-307.
57. Healey WV, Perzin KH, Smith L. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. Classification, clinical-pathologic correlation, and results of treatment. *Cancer*. 1970;26(2):368-88.
58. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for salivary gland carcinoma. *Cancer*. 2005;103(12):2544-50.
59. Dietz A, Schulz A, Wittlinger M, Keilholz U. Seltene Kopf-Hals-Tumoren I. *Der Onkologe*. 2009;15(3):222-36.
60. Zvrko E, Golubović M. Laryngeal adenoid cystic carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29(5):279-82.
61. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, Vander Poorten V, Triantafyllou A, Hunt JL, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck – An update. 2015;51(7):652-61.
62. To VSH, Chan JYW, Tsang RKY, Wei WI. Review of Salivary Gland Neoplasms. *ISRN Otolaryngology*. 2012;2012:1-6.
63. Ellington CL, Goodman M, Kono SA, Grist W, Wadsworth T, Chen AY, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2012;118(18):4444-51.
64. Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, et al. 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*. 2011;47(7):677-82.
65. Azar T, Abdul-Karim FW, Tucker HM. Adenoid cystic carcinoma of the trachea. *Laryngoscope*. 1998;108(9):1297-300.
66. Seifert G. *Oralpathologie I: Pathologie der Speicheldrüsen*: Springer-Verlag; 2013.
67. Conley J, Dingman DL. Adenoid cystic carcinoma in the head and neck (cylindroma). *Arch Otolaryngol*. 1974;100(2):81-90.
68. Eby LS, Johnson DS, Baker HW. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1972;29(5):1160-8.
69. Lee S-Y, Kim BH, Choi EC. Nineteen-year oncologic outcomes and the benefit of elective neck dissection in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Head & Neck*. 2014;36(12):1796-801.
70. Marcinow A, Ozer E, Teknos T, Wei L, Hurtuk A, Old M, et al. Clinicopathologic predictors of recurrence and overall survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: A single institutional experience at a tertiary care center. *Head & Neck*. 2014;36(12):1705-11.

71. H. Spiro R. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *The American Journal of Surgery*. 1997;174(5):495-8.
72. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2004;12(2):127-32.
73. Eneroth C-M, Jakobsson PÅ, Blanck C. Acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Cancer*. 1966;19(12):1761-72.
74. Abrams AM, Cornyn J, Scofield HH, Hansen LS. Acinic cell adenocarcinoma of the major salivary glands. A clinicopathologic study of 77 cases. *Cancer*. 1965;18(9):1145-62.
75. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Acinic cell carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 67 cases. *Cancer*. 1978;41(3):924-35.
76. Foote Jr. FW, Frazell EL. Tumors of the major salivary glands. *Cancer*. 1953;6(6):1065-133.
77. Beahrs OH, Woolner LB, Carveth SW, Devine KD. Surgical management of parotid lesions: review of seven hundred sixty cases. *AMA Archives of Surgery*. 1960;80(6):890-904.
78. Ellis GL, Corio RL. Acinic cell adenocarcinoma. A clinicopathologic analysis of 294 cases. *Cancer*. 1983;52(3):542-9.
79. Lewis JE, Olsen KD, Weiland LH. Acinic cell carcinoma. Clinicopathologic review. *Cancer*. 1991;67(1):172-9.
80. Levin JM, Robinson DW, Lin F. Acinic Cell Carcinoma: Collective Review, Including Bilateral Cases. *Archives of Surgery*. 1975;110(1):64-8.
81. Gnepp DR, Schroeder W, Heffner D. Synchronous tumors arising in a single major salivary gland. *Cancer*. 1989;63(6):1219-24.
82. Khelfa Y, Mansour M, Abdel-Aziz Y, Raufi A, Denning K, Lebowicz Y. Relapsed Acinic Cell Carcinoma of the Parotid Gland With Diffuse Distant Metastasis. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2016;4(4):232470961667474.
83. Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Pinkston JA, Menck HR. National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck: acinic cell carcinoma. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 1999;21(4):297-309.
84. Timon CI, Dardick I, Panzarella T, Patterson B, Thomas MJ, Ellis GL, et al. Acinic Cell Carcinoma of Salivary Glands: Prognostic Relevance of DNA Flow Cytometry and Nucleolar Organizer Regions. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1994;120(7):727-33.
85. Patel NR, Sanghvi S, Khan MN, Husain Q, Baredes S, Eloy JA. Demographic trends and disease - specific survival in salivary acinic cell carcinoma: An analysis of 1129 cases. *The Laryngoscope*. 2014;124(1):172-8.
86. Ehrenfeld M, Prein J, Jundt G, Waldhart E. Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich, 99-182 in: Schwenzler, N., Ehrenfeld, M.: *Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde: Band 2, Spezielle Chirurgie*. Thieme, Stuttgart; 2002.
87. Shemen LJ, Huvos AG, Spiro RH. Squamous cell carcinoma of salivary gland origin. 1987;9(4):235-40.
88. Sterman BM, Kraus DH, Sebek BA, Tucker HM. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *The Laryngoscope*. 1990;100(2):146-8.
89. Spiro RH, Hajdu SI, Strong EW. Tumors of the submaxillary gland. *The American Journal of Surgery*. 1976;132(4):463-8.
90. Batsakis JG, McClatchey KD, Johns M, Regazi J. Primary Squamous Cell Carcinoma of the Parotid Gland. *Archives of Otolaryngology*. 1976;102:355-7.
91. Flynn MB, Maguire S, Martinez S, Tesmer T. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: the importance of correct histological diagnosis. *Annals of surgical oncology*. 1999;6(8):768-70.
92. Lee S-W, Kim GE, Park CS, Choi EC, Yang W-I, Lee CG, et al. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *American Journal of Otolaryngology*. 2001;22(6):400-6.
93. Barnes L, Rao U, Krause J, Contis L, Schwartz A, Scalamogna P. Salivary duct carcinoma. 1994;78(1):64-73.

94. Seifert G, Caselitz J. Epithelial salivary gland tumors: Tumor markers. *Progress in surgical pathology*: Springer; 1989. p. 157-87.
95. Woods JE, Chong GC, Beahrs OH. Experience with 1,360 primary parotid tumors. *The American Journal of Surgery*. 1975;130(4):460-2.
96. Jaehne M, Roeser K, Jaekel T, Schepers JD, Albert N, Löning T. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma. *Cancer*. 2005;103(12):2526-33.
97. Epivatianos A, Dimitrakopoulos J, Trigonidis G. Intraoral salivary duct carcinoma: a clinicopathological study of four cases and review of the literature. *Annals of dentistry*. 1995;54(1-2):36-40.
98. Kumar RV, Kini L, Bhargava AK, Mukherjee G, Hazarika D, Shenoy AM, et al. Salivary duct carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 1993;54(3):193-8.
99. Pesce C, Colacino R, Buffa P. Duct carcinoma of the minor salivary glands: a case report. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1986;100(5):611-4.
100. Afzelius LE, Cameron WR, Svensson C. Salivary duct carcinoma—a clinicopathologic study of 12 cases. *Head & neck surgery*. 1987;9(3):151-6.
101. Simpson RH, Clarke T, Sarsfield P, Babajews A. Salivary duct adenocarcinoma. *Histopathology*. 1991;18(3):229-35.
102. NAGAO K, MATSUZAKI O, SAIGA H, Sugano I, Kaneko T, Katoh T, et al. Histopathologic studies on adenocarcinoma of the parotid gland. *Pathology International*. 1986;36(3):337-47.
103. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenocarcinoma of salivary origin: Clinicopathologic study of 204 patients. *The American Journal of Surgery*. 1982;144(4):423-31.
104. Main JHP, Orr JA, McGurk FM, McComb RJ, Mock D. Salivary gland tumors: review of 643 cases. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 1976;5(2):88-102.
105. Matsuba HM, Mauney M, Simpson JR, Thawley SE, Pikul FJ. Adenocarcinomas of major and minor salivary gland origin: A histopathologic review of treatment failure patterns. *The Laryngoscope*. 1988;98(7):784-8.
106. Wahlberg P, Anderson H, Biörklund A, Möller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands—a study of survival in 2465 patients. *Oral oncology*. 2002;38(7):706-13.
107. Li J, Wang BY, Nelson M, Li L, Hu Y, Urken ML, et al. Salivary Adenocarcinoma, Not Otherwise Specified: A Collection of Orphans. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2004;128(12):1385-94.
108. Nagao T, Ishida Y, Sugano I, Tajima Y, Matsuzaki O, Hino T, et al. Epstein - Barr virus - associated undifferentiated carcinoma with lymphoid stroma of the salivary gland in Japanese patients: Comparison with benign lymphoepithelial lesion. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996;78(4):695-703.
109. Saku T, Cheng J, Tokunaga M, Liu A, Zhang W, Wu L, et al. EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN SALIVARY LYMPHOEPITHELIOMAS IN CHINA: 19. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 1996;25(5).
110. Yamamoto N, Minami S, Kidoguchi M, Shindo A, Tokumaru Y, Fujii M. Large cell neuroendocrine carcinoma of the submandibular gland: Case report and literature review. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(1):105-8.
111. Servato JPS, Da Silva SJ, De Faria PR, Cardoso SV, Loyola AM. Small cell carcinoma of the salivary gland: a systematic literature review and two case reports. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013;42(1):89-98.
112. Ansari MH. Salivary gland tumors in an Iranian population: a retrospective study of 130 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(11):2187-94.
113. Fiorella R, Di Nicola V, Fiorella ML, Spinelli DA, Coppola F, Luperto P, et al. Major salivary gland diseases. Multicentre study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005;25(3):182-90.
114. Lawal A, Adisa A, Kolude B, Adeyemi B, Olajide M. A review of 413 salivary gland tumours in the head and neck region. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2013:e218-22.
115. Collazo-Fernandez L, Campo-Trapero J, Cano-Sanchez J, Garcia-Martin R, Ballestin-Carcavilla C. Retrospective study of 149 cases of salivary gland

- carcinoma in a Spanish hospital population. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2017;0-.
116. Lang S, Rotter N, Lorenzen A, Ihrler S, Eckel R, Hölzel D, et al. Speicheldrüsenkarzinome. *HNO*. 2005;53(9):817-28.
117. Eneroth CM. Facial Nerve Paralysis: A Criterion of Malignancy in Parotid Tumors. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1972;95(4):300-4.
118. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg*. 1974;128(4):512-20.
119. Kokemueller H, Swennen G, Brueggemann N, Brachvogel P, Eckardt A, Hausamen JE. Epithelial malignancies of the salivary glands: clinical experience of a single institution—a review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004;33(5):423-32.
120. Colella G, Cannavale R, Chiodini P. Meta-analysis of surgical approaches to the treatment of parotid pleomorphic adenomas and recurrence rates. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015;43(6):738-45.
121. Laskawi R, Schott T, Mirzaie-Petri M, Schroeder M. Surgical management of pleomorphic adenomas of the parotid gland: A followup study of three methods. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1996;54(10):1176-9.
122. Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CRN, Levendag PC, Kaanders HHAM, Tjho-Heslinga RE, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. 2005;61(1):103-11.
123. Kirkbride P, Liu F-F, O'Sullivan B, Payne D, Wade P, Cummings B, et al. Outcome of curative management of malignant tumours of the parotid gland. *Journal of otolaryngology*. 2001;30(5).
124. Kim KH, Sung MW, Chung PS, Rhee CS, Park CI, Kim WH. Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1994;120(7):721-6.
125. Hanna DC, Dickason WL, Richardson GS, Gaisford JC. Management of recurrent salivary gland tumors. 1976;132(4):453-8.
126. Bhattacharyya N, Fried MP. Determinants of survival in parotid gland carcinoma: a population-based study. *American Journal of Otolaryngology*. 2005;26(1):39-44.
127. Poorten VV, Hart A, Vauterin T, Jeunen G, Schoenaers J, Hamoir M, et al. Prognostic index for patients with parotid carcinoma. *Cancer*. 2009;115(3):540-50.
128. Poulsen MG, Pratt GR, Kynaston B, Tripcony LB. Prognostic variables in malignant epithelial tumors of the parotid. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 1992;23(2):327-32.
129. O'Brien CJ, Soong S-J, Herrera GA, Urist MM, Maddox WA. Malignant salivary tumors—analysis of prognostic factors and survival. 1986;9(2):82-92.
130. Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016;130(S2):S142-S9.
131. Borthne A, Kjellefold K, Kaalhus O, Vermund H. Salivary gland malignant neoplasms: Treatment and prognosis. 1986;12(5):747-54.
132. Hickman RE, Cawson RA, Duffy SW. The prognosis of specific types of salivary gland tumors. *Cancer*. 1984;54(8):1620-4.

9 Danksagung

Ein großer Dank gilt [REDACTED] für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit meine zahnmedizinische Dissertation in der Klinik für MKG-Chirurgie zu verfassen. Besonders dankbar bin ich für das Vertrauen, welches er von Anfang an in mich hatte und für seine Kurse, aus denen ich persönlich sehr viel gelernt habe.

[REDACTED] möchte ich sowohl für seine zum Teil zeitintensive, aber stets freundliche und kompetente Unterstützung als auch für die Hilfe bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit danken.

Ein besonderer Dank gilt selbstverständlich dem ehemaligen Leiter der Klinik der MKG-Chirurgie der Universitätsmedizin Mainz, [REDACTED], für die Ermöglichung an der Dissertation zu arbeiten. Ebenso [REDACTED] [REDACTED], für die Weiterführung und die Möglichkeit an der JGU zu promovieren und für eine hervorragende Lehre zu meinen Studienzeiten.

Für die statistische Beratung danke ich [REDACTED] und dem [REDACTED]
[REDACTED]

Der größte Dank gilt meiner Familie, ohne die eine unbeschwerte Studienzzeit und diese Promotion nicht möglich gewesen wären. Danke für euer unerschütterliches Vertrauen in mich und meine Vorhaben und die Unterstützung, mit der ihr mir all dies ermöglicht.

Zu guter Letzt danke ich meinen Freunden, die mein Leben täglich bereichern, [REDACTED] für die Korrektur der Dissertation und natürlich [REDACTED], der mich in jeglicher Lebenslage bedingungslos unterstützt.

