

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

Stellenwert der präoperativen Kopf- Hals- Sonographie bei Patienten mit Speicheldrüsentumoren an einem Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Plastische Operationen Mainz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Ann-Kathrin Kalski
aus Hannover

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1. Ziel der Untersuchung und Fragestellung	1
1.2. Lösungsansätze und Stand der wissenschaftlichen Forschung	2
2. Literaturdiskussion	3
2.1. Makroskopische Anatomie	3
2.2. Mikroskopische Anatomie	5
2.3. Primäre epitheliale Speicheldrüsentumore	7
2.3.1. Epidemiologie	7
2.3.2. Lokalisation	8
2.3.3. Ätiologie	10
2.4. Pathologische Klassifikation der Speicheldrüsentumore	10
2.4.1. TNM-System	10
2.4.2. WHO-Klassifikation	12
2.5. Benigne epitheliale Speicheldrüsentumore	14
2.5.1. Pleomorphes Adenom	15
2.5.2. Warthin- Tumor	18
2.6. Maligne epitheliale Speicheldrüsentumore	20
2.6.1. Azinuszellkarzinom	22
2.6.2. Mukoepidermoidkarzinom	24
2.6.3. Adenoid-zystisches Karzinom	26
2.6.4. Adenokarzinom	29
2.6.4.1. Polymorphes low-grade Adenokarzinom	29
2.6.4.2. „Nicht weiter spezifizierte“ Adenokarzinome	30
2.6.5. Speichelgangskarzinom	32
2.6.6. Plattenepithelkarzinom	34
2.6.7. Karzinom ex pleomorphen Adenom	35
2.7. Diagnostik	37
2.7.1. Herausforderungen	37
2.7.2. Klinische Diagnostik	37
2.7.3. Bildgebende Diagnostik	38

2.7.3.1.	Sonographie	38
2.7.3.2.	Computertomographie	41
2.7.3.3.	Magnetresonanztomographie	42
2.7.4.	Histologie	44
2.7.4.1.	Probeexzision	44
2.7.4.2.	Feinnadelaspirationsbiopsie	45
2.7.4.3.	Histopathologie	45
2.8.	Therapie	46
2.8.1.	Benigne Tumore	46
2.8.1.1.	Radiatio	46
2.8.2.	Maligne Tumore	46
2.8.2.1.	Radiatio und Chemotherapie	47
2.9.	Komplikationen	48
3.	Material und Methoden	49
3.1.	Patientenkollektiv	49
3.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	49
3.3.	Datenerhebung	50
3.4.	Literaturrecherche	51
3.5.	Parameter der Sonographie	51
3.6.	Parameter der MRT und CT	53
3.7.	Parameter der Histopathologie	54
3.8.	Statistische Dokumentation	55
3.9.	Statistische Analyse	55
4.	Ergebnisse	56
4.1.	Patientenkollektiv	56
4.2.	Risikofaktoren	56
4.2.1.	Korrelation der Risikofaktoren mit dem Geschlecht	56
4.3.	Lokalisation der Speicheldrüsentumore	57
4.4.	Verteilung der Dignitäten	57
4.4.1.	Korrelation der Dignitäten mit der Lokalisation	58
4.5.	Verteilung der Entitäten	58
4.6.	Präoperative Klinik	59
4.6.1.	Korrelation einer Schwellung in Bezug auf die Dignität	59
4.6.2.	Korrelation von Schmerzen in Bezug auf die Dignität	59

4.6.3. Korrelation einer Fazialisparese in Bezug auf Dignität	59
4.7. Angewandte präoperative Bildgebung	60
4.7.1. Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte für die Dignität	60
4.7.1.1. Sonographie	60
4.7.1.2. CT	61
4.7.1.3. MRT	61
4.7.1.4. Sonographie und CT in Kombination	62
4.7.1.5. Sonographie und MRT in Kombination	63
4.7.1.6. Sonographie, CT und MRT in Kombination	64
5. Diskussion	66
5.1. Patientenkollektiv	66
5.2. Risikofaktoren	66
5.3. Verteilung der Lokalisation, Dignität und Entitäten	67
5.4. Präoperative Klinik	69
5.5. Präoperative Bildgebung	69
5.5.1. Sonographie und MRT im Vergleich	70
5.5.2. Sonographie und CT im Vergleich	71
5.5.3. Vergleich Sonographie, MRT und CT	71
6. Zusammenfassung	73
7. Literaturverzeichnis	75
8. Danksagung	84
9. Tabellarischer Lebenslauf	85

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACC	Adenoidzystisches Karzinom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATP	Adenosintriphosphate
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
EBV	Epstein-Barr Virus
et al.	et alii, et aliae, et alia
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
Gl.	Glandula
GII.	Glandulae
HE	Hounsfield-Einheiten
HHV	humaner Herpesvirus
HIV	Humaner Immundefizienz Virus
HPV	humaner Papillomvirus
k.A.	keine Angabe
KM	Kontrastmittel
M.	Musculus
mm	Millimeter
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
MUC1-4	Mucin1-4
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen
N.	Nervus
NOS	Not otherwise specified
NPP	Negativer prädiktiver Wert
OP	Operation
PAS	Periodic acid–Schiff
PE	Probeexzision
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLAG	pleomorphe Adenom Gen
PLGA	polymorphe low-grade Adenokarzinom
PPR	Parapharyngealraum
PPV	Positiver prädiktiver Wert
R.	Ramus
RNS	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
Tbl.	Tabelle
TNM	Classification of Malignant Tumors (Tumor size, Nodes, Metastasis)
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs
UV	ultraviolett
V.	Vena
V.a.	Verdacht auf
vgl.	Vergleich
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZMK	Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Deskription des Diagnosealters

Abbildung 2 Deskription der Tumorlokalisationen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Häufigkeit von benignen und malignen Speicheldrüsentumoren
Tabelle 2	Lokalisation primär epithelialer Speicheldrüsentumore
Tabelle 3	Lokalisation und Häufigkeit maligner Speicheldrüsentumore weltweit
Tabelle 4	TNM- Klassifikation der Speicheldrüsentumore nach der UICC 2017
Tabelle 5	Stadien – Große Speicheldrüsen nach UICC 2017
Tabelle 6	Prognosefaktoren-Gitter – Große Speicheldrüsen
Tabelle 7	Histopathologisches Grading
Tabelle 8	Dreistufen- Einteilung der Tumoren gemäß biologischem Verhalten
Tabelle 9	Lokalisation und Häufigkeit des pleomorphen Adenoms
Tabelle 10	Anteil am gesamten Tumorvorkommen der jeweiligen Speicheldrüse
Tabelle 11	Lokalisation und Häufigkeit des Warthin Tumors
Tabelle 12	Häufigkeitsverteilung der malignen Speicheldrüsentumore
Tabelle 13	Lokalisation und Häufigkeit des Azinuszellkarzinoms
Tabelle 14	Lokalisation und Häufigkeit des Mukoepidermoidkarzinoms
Tabelle 15	Lokalisation und Häufigkeit des ACC
Tabelle 16	Lokalisation und Häufigkeit des PLGA
Tabelle 17	Lokalisation und Häufigkeit des Adenokarzinom NOS
Tabelle 18	Lokalisation und Häufigkeit des Speichelgangkarzinoms
Tabelle 19	Lokalisation und Häufigkeit des PEC
Tabelle 20	Lokalisation und Häufigkeit des Karzinoms ex pleomorphen Adenom
Tabelle 21	Kodierung der Verdachtsdiagnosen der präoperativen Sonographie in Bezug auf die Dignität
Tabelle 22	Kodierung der Verdachtsdiagnosen der präoperativen Sonographie in Bezug auf die Entität
Tabelle 23	Kodierung des Vergleichs der Verdachtsdiagnosen der präoperativen Sonographie in Bezug auf die Dignität und Entität mit dem histopathologischen Befund

Tabelle 24	Kodierung der Verdachtsdiagnosen der präoperativen MRT und CT in Bezug auf die Dignität
Tabelle 25	Kodierung der Verdachtsdiagnosen der präoperativen MRT und CT in Bezug auf die Entität
Tabelle 26	Kodierung des Vergleichs der Verdachtsdiagnosen der präoperativen MRT und CT in Bezug auf die Entität und Dignität mit dem histopathologischen Befund
Tabelle 27	Kodierung der Histopathologie in Bezug auf die Dignität
Tabelle 28	Kodierung der abschließenden Histopathologie in Bezug auf die Entität
Tabelle 29	Fallzahlen Dignität
Tabelle 30	Fallzahlen in großen und kleinen Speicheldrüsen nach Dignität
Tabelle 31	Fallzahlen Entität
Tabelle 32	Fallzahlen präoperative Klinik in Bezug auf Dignität
Tabelle 33	Fallzahlen präoperativer klinischer Merkmale in Bezug auf Dignität
Tabelle 34	Kombination der Diagnostikverfahren im Gesamtkollektiv
Tabelle 35	Sensivität und Spezifität im Vergleich bei alleinigen Verfahren
Tabelle 36	Verdachtsdiagnosen von Sonographie und CT
Tabelle 37	Sensivität und Spezifität im Vergleich bei Kombination
Tabelle 38	Verdachtsdiagnosen von Sonographie und MRT
Tabelle 39	Sensivität und Spezifität im Vergleich bei Kombination
Tabelle 40	Verdachtsdiagnosen von Sonographie, CT und MRT
Tabelle 41	Sensivität und Spezifität im Vergleich bei Kombination aller Verfahren

1. Einleitung

1.1. Ziel der Untersuchung und Fragestellung

Primäre Speicheldrüsentumoren sind mit einem Anteil von 1 - 3% an allen menschlichen Tumoren und 3 - 5% der Kopf- und Halstumoren selten (1-4). Auch heutzutage stellt die Seltenheit in Kombination mit der Vielfalt, zahlreichen Subtypen und der morphologischen Komplexität eine diagnostische und therapeutische Herausforderung für Pathologen und Kliniker dar (4). Diese Problematik unterstreicht den hohen Stellenwert einer differenzierten prätherapeutischen Diagnostik, da gerade die Dignitätsbestimmung wegweisend für das operative Vorgehen und die weitere therapeutische Empfehlung ist (1, 4).

Eine eindeutige Diagnose einer Neoplasie der Speicheldrüsen anhand des klinischen Befundes ist auf Grund der Vielfalt an Differentialdiagnosen nicht möglich. Bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) können wichtige Informationen zu Lokalisation, Ausdehnung, oder etwaigem Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung liefern. Die Dignität kann jedoch nur durch die histopathologische Untersuchung gesichert und somit erst nach der operativen Entfernung eine zuverlässige Diagnose gestellt werden (4). Gleiches gilt für die relativen Überlebenszeiten und Therapiemöglichkeiten, da diese je nach Tumorart variieren (6). Die große Zahl an Differentialdiagnosen die sich anhand der klinischen Symptomatik ergibt, verlangt eine möglichst exakte präoperative Diagnostik, da der Chirurg ohne Kenntnisse über den histopathologischen Befund, das operative Verfahren bestimmt. Die Ausdehnung der Neoplasie und der etwaige Lymphknotenbefall sind hier wegweisend. In Abhängigkeit der Tumorentität ergeben sich Indikationen zu rein operativen oder zusätzlich adjuvanten therapeutischen Maßnahmen wie Radiotherapie oder Chemotherapie, bzw. Kombinationen beider, die weitreichende Konsequenzen für den Patienten und den Therapieerfolg haben. Während die chirurgischen Techniken sich in den letzten Jahrzehnten wenig verändert haben, konnten zahlreiche Entwicklungen und Fortschritte in den Bereichen Histologie und Diagnostik verzeichnet werden. Die Ultraschalldiagnostik wird jedoch weiterhin als grundlegendes Verfahren betrachtet (4).

Anhand der vorliegenden Arbeit sollen die Sensivität und Spezifität des jeweils angewandten präoperativen Diagnostikverfahrens am Patientenkollektiv von 212 Patienten mit Speicheldrüsentumoren der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz von 1997 bis 2019 ermittelt werden.

Hierbei soll die Quote der durch die verschiedenen präoperativen diagnostischen Verfahren gestellten korrekten Verdachtsdiagnosen nach Vergleich mit dem abschließenden pathologischen Befund ermittelt werden.

Ein weiterer Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit soll die Korrelation der klinischen Anzeichen in Bezug auf die Dignität, sowie die Assoziation eines Speicheldrüsentumors mit den vorhandenen Risikofaktoren Rauchen und Alkohol, dem Diagnosealter und Geschlecht sein.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der retrospektiven Analyse des vorliegenden Patientenkollektivs den Stellenwert der präoperativen Sonographie bei der Diagnostik von primären Speicheldrüsentumoren zu untersuchen.

1.2. Lösungsansätze und Stand der wissenschaftlichen Forschung

Zu Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der Speicheldrüsentumore existieren anhand der Studienlage keine einheitlichen Zahlen oder höher diversifizierte Leitlinien (7). Aktuelle klinische Empfehlungen basieren größtenteils auf den Schlussfolgerungen retrospektiver Studien und Experteneinschätzungen, deren Selektionskriterien allgemein schwer vergleich- und interpretierbar sind (8, 9). Nach Durchsicht der aktuellen Literatur handelt es sich bei der hier vorliegenden Arbeit um die größte retrospektiv untersuchte Fallzahl in Bezug auf die präoperative Sonographie der Speicheldrüsentumore in Deutschland. Bei bereits vorliegenden Veröffentlichungen zum Thema präoperativer Diagnostik von Speicheldrüsentumoren in Deutschland handelt es sich um Analysen verschiedener Patientenkollektive in Bezug auf MRT und Feinnadelaspirationsbiopsie. Weitere Veröffentlichungen aus deutschen Kliniken analysieren bereits vorliegende Studien und eigene Patientenkollektive zu der Therapie, Epidemiologie und Inzidenz der Speicheldrüsentumore. Die Fallzahlen variieren von 27 bis 215 Patienten (10-16)

2. Literaturdiskussion

2.1. Makroskopische Anatomie

Die Glandula parotis, Glandula sublingualis und Glandula mandibularis bilden die drei großen, paarig angelegten Speicheldrüsen. Sie entstehen in der 6. und 7. Embryonalwoche bzw. die Glandula sublingualis in der 9. Embryonalwoche als Epithelsprossen aus der ektodermalen Mundbucht. Sie gehören somit zu den Derivaten des Ektoderms (2, 17). Alle großen Speicheldrüsen liegen außerhalb der Mundschleimhaut. In der Schleimhaut der Lippen, dem Mundhöhlenepithel des Gaumens, der Zunge und Wange befinden sich darüber hinaus 600 - 1.000 kleine Speicheldrüsen, die direkt oder über kleinere Ausführungsgänge in der Mundhöhle enden und muköses, seröses oder gemischtes Sekret abgeben (18).

Glandula parotis

Die Ohrspeicheldrüse ist die Größte der Speicheldrüsen und befindet sich unmittelbar vor dem äußeren Ohr in der Parotisloge. Die läppchenförmig aufgebaute Drüse liegt mit ihrem vorderen Abschnitt auf der Oberfläche des Musculus masseter auf und wird hinten und seitlich vom Ramus mandibulae und oben vom Jochbein begrenzt (19). Zahlreiche Nerven und Gefäße verlaufen durch den Drüsenkörper. Der Nervus auriculotemporalis und unmittelbar daneben die Arteria temporalis superficialis, die Arteria maxillaris, die Vena retromandibularis, der Nervus auricularis magnus und die Arteria transversa faciei durchsetzen die Speicheldrüse und sind auf Grund der Lagebeziehung bei der operativen Therapie von besonderer Bedeutung (17). Die größte Rolle spielt hier jedoch der Nervus facialis (VII.), der durch seinen Verlauf die Glandula parotidea in einen größeren lateralen oder auch oberflächlichen und einen kleineren medialen oder auch tieferen Anteil unterteilt, ohne eine bindegewebige Trennung der Schichten hervorzurufen (20). Der VII. Hirnnerv durchquert die Glandula parotidea in horizontaler Richtung, oberflächlich zur A. Carotis externa. Der Nerv tritt aus dem Foramen stylomastoideum und teilt sich anschließend innerhalb der Drüse in zwei Hauptäste auf. Die fein verzweigten Verbindungen dieser beiden Äste bilden den Plexus parotideus. Die Fazialisäste treten aus der Ohrspeicheldrüse unter die Fascia masseterica und verlassen diese

am Vorderrand des Muskels (2).

Am Vorderrand der Drüse tritt der 3-5 cm lange Ductus parotideus (Stenon-Gang) aus und verläuft etwa 1,5 cm unterhalb des Jochbogens über den M. masseter sowie über den Wangenfettpfropf hinweg nach vorn zum M. buccinator, durchbohrt den Muskel und mündet gegenüber dem 2. oberen Molaren (2). Beim Kauvorgang wird die Drüse durch Kontraktionen des M. masseter ausgeleert (21).

In einigen Fällen ist neben dem Abschnitt des Ductus parotideus über dem M. masseter ein kleines Drüsenläppchen, ein Ausläufer der Hauptdrüse, zu finden. In diesem können sich gelegentlich Tumoren entwickeln (20). Im Verlaufsabschnitt des Ausführungsgangs können ebenso Speichelgangstumoren auftreten.

Glandula submandibularis

Die Unterkieferspeicheldrüse liegt unter dem Mundboden im Trigonum submandibulare zwischen den beiden Bäuchen des Musculus digastricus. Die Drüsenform erinnert an ein nach vorne offenes Hufeisen, das von hinten den Rand des M. mylohyoideus umfasst (17). Hier ist der innere Drüsenschinkel weniger stark ausgebildet und steigt mit dem Ausführungsgang (Ductus submandibularis, Wharton-Gang) hoch in den sublingualen Teil des Mundbodens in die Nähe der Glandula sublingualis. Der andere Schenkel ist stärker ausgebildet und stellt den größeren Hauptteil der Drüse dar. Dieser liegt in der unteren Etage des Mundbodens unter dem M. mylohyoideus (17).

Die Arteria und Vena facialis verlaufen ebenso wie der R. marginalis des N. facialis in unmittelbarer anatomischer Nähe (21). Die Glandula submandibularis liegt genau zwischen den beiden Gefäßen, d.h. die A. facialis verläuft unterhalb des Drüsenkörpers, während die V. facialis über der Drüse hinwegläuft. Ebenso wichtig für operative Maßnahmen ist der Verlauf des N. lingualis, der in einem kurzen Verlaufsabschnitt unter der Glandula submandibularis Nervenfasern abgibt und die afferente Wurzel des Ganglions submandibulare bildet (17). Die Drüse besitzt eine eigene Faszie, die innerhalb der Loge der Lamina superficialis der Fascia cervicalis eingebettet ist (23).

Der Ductus submandibularis verläuft an der medialen Seite der Unterzungendrüse auf dem Mundboden und mündet gemeinsam mit dem Ductus sublingualis major in der Caruncula sublingualis. Diese kleine warzenförmige Erhebung in der Schleimhaut liegt seitlich vom Frenulum linguae hinter den unteren Schneidezähnen und markiert die Mündung der Ausführungsgänge (2).

Die Glandula submandibularis produziert mit rund 71% den größten Anteil an der täglichen Speichelproduktion von insgesamt 1-1,5 Liter (17, 19).

Glandula sublingualis

Die kleinste der drei großen Speicheldrüsen ist die Unterzungendrüse, die unter der mukösen Membran des Mundbodens liegt (19). Die von lockerem Bindegewebe umgebene Drüse liegt auf der Faszia des Musculus mylohyoideus lateral vom Musculus genioglossus. Der Unterkiefer begrenzt die Drüse lateral und der Ductus submandibularis und der N. lingualis verlaufen medial (21).

Der vordere Hauptanteil der Drüse (Gl. sublingualis major), mündet gemeinsam mit dem Ductus submandibularis (oder neben ihm auf der Caruncula sublingualis) im Ductus sublingualis major (Bartholin-Gang). Der Hauptausführgang des vorderen Hauptanteils der Glandula sublingualis (Ductus sublingualis major, Bartholin-Gang) vereinigt sich mit dem Ausführgang der Glandula submandibularis und mündet auf der Caruncula sublingualis in die Mundhöhle. Der hintere Drüsenanteil besteht aus bis zu 50 kleinen, selbstständigen Einzeldrüsen (Gll. sublinguales minores), deren kleinere Ausführgänge (Ductus sublinguales minores) in einer Reihe auf der Plica sublingualis münden (2, 23). Die Plica sublingualis, ist eine Vorwölbung der Mundschleimhaut, die hier durch den Drüsenkörper entsteht (23).

2.2. Mikroskopische Anatomie

Alle Speicheldrüsen, große und kleine, sind exokrine Drüsen und verfügen über ein gemeinsames Bauprinzip. Der Läppchenaufbau mit Trennung durch Bindegewebssepten und einem Ausführgangsystem mit Azinusbereich zur Speichelmodifikation und -sekretion ist allen Drüsen gemeinsam. Das interstitielle gefäßführende Bindegewebe stabilisiert die Läppchenstruktur und ist zuständig für den Stofftransport und Reizübermittlung (17). Aufgrund dieses Bauprinzips werden die Speicheldrüsen als tubuloazinöse Drüsen bezeichnet. Jede Drüse verfügt jedoch über einen spezifischen Bau der Azini und Ausführgangsysteme sowie Innervation und Speichelzusammensetzung (21). Somit können seröse, muköse und gemischte Drüsen unterschieden werden (19). Der in den Drüsenendstücken produzierte Primärspeichel enthält in serösen Endstücken vorwiegend das Enzym Amylase und in den mukösen Endstücken Sialomuzine (17). Im anschließenden intralobulären Gangabschnitt wird der Primärspeichel mit Wasser und Elektrolyten durchmischt und im interlobulären Ausführgangsystem weitertransportiert (17).

Glandula parotis

Die rein seröse Drüse besteht aus beerenförmigen Azini, denen flache Myoepithelzellen korbartig aufsitzen. Die serösen Drüsenendstücke enthalten neben Amylase und unspezifischen antibakteriellen Substanzen wie Lysozym und Laktoferrin PAS-positive Sekretgranula im Zytoplasma. Große, basal gelegene Zellkerne, zwischenzellige Sekretkapillaren und ein basophiles Ergastoplasma mit einem hohen RNS-Gehalt sind typische histologische Merkmale (17). Die Myoepithelzellen enthalten neben ATPase auch Aktin bzw. Aktomyosin und bilden so ein kontraktiles Netzwerk um die Azini (17).

Die keilförmigen sekretorischen Zellen umgeben das Lumen, das den Ursprung für das Schaltstück darstellt (6). Die eng gebauten Endstücke gehen in diese langen, dünnen Schaltstücke mit einschichtig, flachem Epithel über (21). Mehrere dieser intralobulär gelegenen Schaltstücke münden in weitlumige und lange Streifenstücke aus einschichtig kubischem bis hochprismatischem Epithel. Sie sind für eine aktive und schnelle Flüssigkeitssekretion zuständig (17). Histologische Merkmale der Streifenstücke sind neben dem bereits erwähnten hochprismatischen Epithel ein Bürstensaum zum Ganglumen, fingerförmige Zytoplasmeeinstülpungen am basalen Zellpol und Mitochondrien in paralleler Stellung. Dies führt zu der histologisch auffälligen basalen Streifung der Zellen (17, 24).

Intra- und interlobuläre Ausführgänge können sich dank Kollagen und elastischen Fasern gut an die vorherrschende Speichelmenge anpassen und ausdehnen (17). Sie verfügen über ein 2-reihiges hochprismatisches Epithel und leiten das Sekret in den Ductus parotideus. Dieser besteht aus mehrschichtigem Zylinderepithel und Becherzellen (2). Mit zunehmendem Alter sind die Drüsenläppchen stärker mit Fettgewebe durchsetzt (21).

Glandula submandibularis

Die Unterkieferdrüse zählt zu den gemischten Speicheldrüsen, ihre einzelnen Abschnitte sind somit unterschiedlich aufgebaut. Die meisten Abschnitte verfügen über ein typisch seröses Azinisystem mit Schalt- und Streifenstücken. Die restlichen Abschnitte bestehen aus mukösen Tubuli, denen Azinusreste in Form von serösen Halbmonden (von-Ebner- Halbmonde) aufsitzen. Diese mukösen Areale sind durch weitlumige Streifenstücke und das Fehlen von Schaltstücken gekennzeichnet. Diese

beschriebenen Areale sind besonders in Abschnitten nahe der Glandula sublingualis zu finden (21).

Glandula sublingualis

In der mukösen Unterzungendrüse sind mikroskopisch überwiegend muköse Tubuli mit zahlreichen Azinuselementen in Form von „von-Ebner-Halbmonden“ zu finden. Die mukösen Drüsenendstücke besitzen flache, basale Zellkerne und einen schmalen Zytoplasmaraum. Das klare Zytoplasma ist mit Schleimvakuolen gefüllt (17). Deutlich auffallend sind die wenig vorhandenen Schaltstücke und die ebenso wenigen kurzen, weiten Streifenstücke.

Die interlobulären Ausführungsgänge sind mit einem hochprismatischen Epithel ausgekleidet (2).

2.3. Primäre epitheliale Speicheldrüsentumore

2.3.1. Epidemiologie

Primäre Speicheldrüsentumoren stellen mit 3 - 5% aller Kopf- und Halstumoren eine sehr seltene Entität dar und machen lediglich 0,5% aller Malignome aus (3, 4, 25).

Hinsichtlich Epidemiologie, Inzidenz sowie der Tumorverteilung finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben, was letztendlich auf Studien mit nur kleinen Fallzahlen zurückzuführen ist. Deren Beschränkung auf entweder benigne oder einzelne maligne Tumoren sowie die Reduzierung auf einzelne Speicheldrüsen ist hauptsächlich für die schwierige Datenlage (6, 26-28). Auch wenn ein adäquater Vergleich der Studienergebnisse somit kompliziert ist, geben sie einen guten Überblick über das Auftreten dieser Neoplasien (29).

Die jährliche Inzidenz der Speicheldrüsentumoren weltweit beläuft sich laut Neville et al. auf 1,0 - 6,5 pro 100.000 Einwohner bzw. laut World Health Organisation (WHO) auf 0,4 - 13,5 pro 100.000 Einwohner (6, 29, 30). Die malignen Tumoren beschränken sich jedoch auf 0,4 - 2,6 pro 100.000 Einwohner (6).

Ein internationaler Häufigkeitsvergleich ist auf Grund der unterschiedlichen Klassifikationen und Datenerhebung erschwert. Geografische Unterschiede sind jedoch hinsichtlich der Inzidenz und der vorkommenden Tumorarten zu beachten (6, 31). In Europa konnte jährlich ein Vorkommen der Speicheldrüsentumoren bei 0,6 - 1,4 pro 100.000 Einwohner und kein signifikanter Geschlechterunterschied beobachtet werden (28). In Nordamerika liegt der Schnitt bei 1 Fall pro 100.000

Einwohner (31). Hohe Inzidenzen fallen mit 13,5:100.000 in Kanada und Alaska und mit 4,2:100.000 in Schottland auf.

Einen Überblick für Deutschland geben das Erlanger und Hamburger Speicheldrüsen- Register (27, 32). Mit ca. 18.111 registrierten Fällen ist das Speicheldrüsen- Register am Institut für Pathologie der Universität Hamburg (1965-1994) nach dem Material des Armed Forces Institute of Pathology in Washington das weltweit größte Speicheldrüsen- Register und Referenzzentrum (17, 32). In 6646 Fällen des Hamburger Registers konnten Tumore (36,6%) diagnostiziert werden. 57% der Speicheldrüsentumoren entfielen auf die Gruppe der Adenome und 28% auf die Gruppe der Karzinome, je 4% auf nicht-epitheliale Tumoren und maligne Lymphome, 5% auf Tumormetastasen und je 1% auf nichtklassifizierbare und periglanduläre Tumore (17, 31).

Autoren	Institut	Land	Zeitraum	Fallzahl	Benigne	Maligne
<i>Ellis, Auclair</i>	<i>Armed Forces Institute of Pathology</i>	<i>USA</i>	<i>1946-91</i>	<i>8465</i>	<i>63,2%</i>	<i>36,8%</i>
<i>Seifert et al.</i>	<i>Institut für Pathologie der Universität Hamburg</i>	<i>Deutschland</i>	<i>1965-94</i>	<i>6646</i>	<i>74,3%</i>	<i>25,7%</i>
<i>Eveson, Cawson</i>	<i>Salivary Gland Tumor Panel</i>	<i>GB</i>	<i>1975-84</i>	<i>2569</i>	<i>78,2%</i>	<i>21,8%</i>

Tabelle 1: Häufigkeit von benignen und malignen Speicheldrüsentumoren (31, 33)

2.3.2. Lokalisation

Weltweit betrachtet sind die meisten Speicheldrüsentumoren in der Glandula parotis lokalisiert (61 - 80%), von denen 15 - 32% maligne sind (29).

Aus weltweit erfassten Patientenkollektiven lässt sich zusammenfassen, dass ein Auftreten in der Glandula submandibularis (8-11%), Glandula sublingualis (0,3- 1%) sowie in den kleinen Speicheldrüsen (9-28%) seltener ist (7, 29). In letzteren sind Neoplasien am ehesten am Gaumen (42-54%) und den Lippen (21-24%) zu erwarten (29). Die Häufigkeitsverteilung nach Tumorlokalisation stellt sich dem Hamburger Speicheldrüsen- Register zufolge folgendermaßen dar: Glandula parotis (80%), Glandula submandibularis (ca. 10%), Glandula sublingualis (<1%), kleine Speicheldrüsen (ca. 9%) (17).

Autoren	Institut	Gl. parotis	Gl. submandibularis	Gl. sublingualis	Kleine Speicheldrüsen
Ellis, Auclair	Armed Forces Institute of Pathology	64%	9,5%	0,3%	23%
Seifert	Institut für Pathologie der Universität Hamburg	80%	10%	<1%	9%

Tabelle 2: Lokalisation primär epithelialer Speicheldrüsentumore (31)

Global betrachtet sind Frauen etwas häufiger betroffen. Die Geschlechterverteilung variiert jedoch zwischen den Tumorentitäten (6, 34).

Bei Erwachsenen sind Tumoren der Glandula parotis weltweit zu 90% und Tumoren der Glandula submandibularis zu 66% benigne. Tumoren der Glandula sublingualis sind mit rund 98% hingegen überwiegend maligne (35).

Gl. parotis	Gl. submandibularis	Gl. sublingualis	Kleine Speicheldrüsen
15-31%	26-45%	70-95%	46-62%

Tabelle 3: Lokalisation und Häufigkeit maligner Speicheldrüsentumore weltweit (29)

Der Häufigkeitsgipfel bei den Erkrankungen liegt in Deutschland im 5. bis 7. Lebensjahrzehnt der Patienten (14). Weltweit lässt sich das höchste Vorkommen von benignen Tumoren im 3. - 4. Lebensjahrzehnt und von malignen Tumoren im 6. - 7. Lebensjahrzehnt finden (31). Die Altersgipfel sind von der Tumorentität abhängig, so weist das pleomorphe Adenom eine Spitze in der 4. bis 5. Lebensdekade auf, andere Adenome wie der Warthin-Tumor jedoch erst in der 7. Lebensdekade (31).

Global betrachtet entfallen weniger als 5% der Speicheldrüsenneoplasien auf Kinder, wobei die Definition der Altersgruppe in verschiedenen Untersuchungen zwischen 0 bis 14 und 0 bis 20 Jahre variiert. Während Tumore der Glandula sublingualis bei Kindern mit 85% überwiegend gutartig sind, verhalten sich die kindlichen Tumoren der Glandula submandibularis (67%), Glandula parotis (52%) und der kleinen Speicheldrüsen (50%) überwiegend bösartig (35). Auf diese Gruppe wird in der weiteren Arbeit nicht weiter eingegangen, da im untersuchten Patientenkollektiv keine Patienten im Kindesalter inkludiert sind.

2.3.3. Ätiologie

Die Entstehungsursachen der Speicheldrüsentumoren sind noch weitgehend unbekannt. Diskutiert werden exogene chemische Noxen, virale Faktoren, Strahlenexposition, Hormoneinwirkungen, genetische Faktoren sowie die Koinzidenz mit andern Tumoren (31). Lediglich ionisierende Strahlung konnte bisher als Ursache für die Entstehung maligner Tumoren belegt werden (36-41).

Jedoch konnten in den letzten Jahren generelle Risikofaktoren herausgearbeitet werden (42). So z.B. die Exposition gegenüber chemischen Noxen, Gummi, Nickel, Blei, Chrom oder Asbest und vorausgegangene Tumorerkrankungen, wie Medulloblastom oder Hodgkin-Lymphom (7, 17, 39, 41, 43, 44). Einer vitamin-c-reichen und cholesterinarmen Ernährung, wird eine protektive Rolle zugeschrieben (41).

Der genaue Einfluss verschiedener Viren ist weiterhin unklar. Die Affinität von humanen Herpes-Viren (HHV), Zytomegalieviren, Humanen Immunodefizienz Virus (HIV) und dem Epstein-Barr Virus (EBV) zum Speicheldrüsengewebe im Zusammenhang mit der Tumorentstehung wird weiterhin diskutiert (41). Aktuellen Studien zufolge hat eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) einen begünstigenden Einfluss auf die Entstehung von Speicheldrüsentumoren in der Glandula parotis (45). Chronische Speicheldrüsenentzündungen konnten bisher in keinen eindeutigen Zusammenhang mit einer späteren Tumorerkrankung gebracht werden (41).

2.4. Pathologische Klassifikation der Speicheldrüsentumore

Das TNM-System und die WHO-Klassifikation sind die beiden international festgelegten Grundprinzipien für eine einheitliche diagnostische Beurteilung und präzise Einschätzung von Speicheldrüsentumoren (9).

2.4.1. TNM- System

Die TNM-Klassifikation ist ein international anerkanntes System, das von Experten der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) und des American Joint Committee on Cancer (AJCC) aktualisiert wird. Das Staging, d.h. die Bestimmung der anatomischen Ausbreitung, basiert auf international gültigen Regeln und einer einheitlichen Klassifizierung der Größe und lokalen Ausdehnung des Tumors (T), sowie dem Vorhandensein von Lymphknoten (N) - und Fernmetastasen (M) (46).

Das TNM-System beschreibt den Tumor anhand dieser Kriterien und ordnet ihn je nach Stadium in verschiedene Gruppen ein. Diese Klassifizierung dient der Behandlungsplanung, dem interdisziplinären Informationsaustausch und der Prognosestellung (46). Für jeden Tumor erfolgt eine klinische Klassifikation (cTNM) und eine pathologische Klassifikation (pTNM). Die klinische Klassifikation wird mittels verschiedener Untersuchungen wie Endoskopie, Biopsie und bildgebender Verfahren bestimmt. Die Ergebnisse der postoperativen histopathologischen Untersuchung dienen der pathologischen Klassifikation (34, 47, 48).

T Ausbreitung des Primärtumor

<i>TX</i>	<i>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</i>
<i>T0</i>	<i>kein Anhalt für Primärtumor</i>
<i>T1</i>	<i>größte Tumorausdehnung ≤2 cm, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung</i>
<i>T2</i>	<i>größte Tumorausdehnung >2 cm bis ≤4 cm, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung</i>
<i>T3</i>	<i>größte Tumorausdehnung >4 cm und/oder mit extraparenchymatöser Ausbreitung</i>
<i>T4a</i>	<i>Tumor infiltriert Haut, Mandibula, äußeren Gehörgang, N. facialis</i>
<i>T4b</i>	<i>Tumor infiltriert Schädelbasis, Processus pterygoideus oder umschließt A. carotis</i>

N Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen (Halslymphknoten)

<i>NX</i>	<i>regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden</i>
<i>N0</i>	<i>keine regionären Lymphknotenmetastasen</i>
<i>N1</i>	<i>Metastase(n) ipsilateral solitär ≤3cm, ohne extranodale Ausbreitung</i>
<i>N2a</i>	<i>Metastase(n) ipsilateral solitär >3 cm bis ≤6cm, ohne extranodale Ausbreitung</i>
<i>N2b</i>	<i>Metastase(n) ipsilateral multipel ≤6cm, ohne extranodale Ausbreitung</i>
<i>N2c</i>	<i>Metastase(n) bilateral oder kontralateral ≤6cm, ohne extranodale Ausbreitung</i>
<i>N3a</i>	<i>Metastase(n) >6cm, ohne extranodale Ausbreitung</i>
<i>N3b</i>	<i>Metastase(n) solitär oder multipel, mit extranodaler Ausbreitung</i>

M Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

<i>M0</i>	<i>Keine Fernmetastasen</i>
<i>M1</i>	<i>Fernmetastasen</i>

Tabelle 4: TNM- Klassifikation der Speicheldrüsentumore nach der UICC 2017 (49)

Die Klassifikation gilt nur für Karzinome der großen Speicheldrüsen. Die kleinen Speicheldrüsen werden in der TNM-Klassifikation für Speicheldrüsentumore nicht berücksichtigt. Hier erfolgt das Staging gemäß der TNM-Klassifikation ihres anatomischen Ursprungsbezirkes (49, 50). Aktualisierungen bezüglich des Stagings der Kopf- und Halstumoren aus dem Jahr 2017 beinhalten unter anderem eine Modifizierung der T- Kategorie bei Karzinomen der Lippen und Mundhöhle, einschließlich jener der kleinen Speicheldrüsen. Zu der Tumorgöße wurde die Invasionstiefe als zweite Dimension ergänzt (49, 51).

Stadium 0	Tis (in situ)	N0	M0
<i>Stadium I</i>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Stadium II</i>	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Stadium III</i>	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
	<i>T1, T2, T3</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
<i>Stadium IVA</i>	<i>T1, T2, T3, T4a</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>T4a</i>	<i>N0, N1</i>	<i>M0</i>
<i>Stadium IVB</i>	<i>T4b</i>	<i>Jedes N</i>	<i>M0</i>
	<i>Jedes T</i>	<i>N3</i>	<i>M0</i>
<i>Stadium IVC</i>	<i>Jedes T</i>	<i>Jedes N</i>	<i>M1</i>

Tabelle 5: Stadien – Große Speicheldrüsen nach UICC 2017 (49)

Prognosefaktoren	Tumor-bezogen	Wirt-bezogen	Umwelt-bezogen
<i>Essentielle</i>	<i>Histologischer Grad</i>	<i>Alter</i>	<i>Resektionsränder</i>
	<i>Tumorgöße</i>		<i>Residualtumor</i>
	<i>Lokale Invasion</i>		
	<i>Perineurale Invasion</i>		
<i>Zusätzliche</i>	<i>Lymphknoten- metastasen</i>	<i>Faziale Lähmung</i> <i>Schmerzen</i>	<i>Adjuvante</i> <i>Strahlentherapie</i>
	<i>Neu und vielfersprechend</i>	<i>Molekulare Marker (c-kit, Ki-67, HER2, EGFR, VEGF, Androgenrezeptoren)</i>	<i>Neutronen- vs. Photonen- Strahlentherapie</i>

Tabelle 6: Prognosefaktoren-Gitter – Große Speicheldrüsen (49)

2.4.2. WHO- Klassifikation

Das Einteilungsprinzip der WHO aus dem Jahr 2005 ist die Grundlage für die Klassifizierung der Speicheldrüsentumoren und basiert auf der pathologischen

Struktur des Gewebes. Für die Klassifikation werden der feingewebliche Aufbau, die zelluläre Differenzierung, Tumor- und Proliferationsmarker, sowie immunhistochemische und molekularpathologische Verfahren herangezogen (47). Diese optimierte und möglichst genaue Klassifikation ist notwendig um eine akkurate Diagnose und somit adäquate Therapie gewährleisten zu können (8). Auch wenn Klinikern und Pathologen auf Grund der Seltenheit und Vielfalt der Tumoren die exakte Differenzierung schwerfällt, findet die wichtige Rolle der Klassifizierung und des Gradings fortlaufend mehr Akzeptanz (41).

Das Grading beinhaltet die entsprechende Einstufung eines Tumors gemäß dem biologischen Verhalten (aggressiv, mittelmäßig oder träge) und spielt bezüglich der Prognose und Therapievorgehens eine entscheidende Rolle. Nach WHO ist die Zusammenfassung von G1 und G2 zu „low-grade“ und von G3 und G4 zu „high-grade“ vorgesehen (46).

G Histopathologisches Grading

<i>GX</i>	<i>Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden</i>
<i>G1</i>	<i>Gut differenziert</i>
<i>G2</i>	<i>Mäßig differenziert</i>
<i>G3</i>	<i>Schlecht differenziert</i>
<i>G4</i>	<i>Undifferenziert differenziert</i>

Tabelle 7: Histopathologisches Grading (46)

Oft weisen Tumorentitäten einer Familie bzw. eines Typs ein ähnliches Verhalten auf und sind grundsätzlich den „low-grade“-Tumoren zuzuordnen. Jedoch stecken auch hinter dieser Kategorisierung, wie z.B. beim Azinuszellkarzinom oftmals histologische Varianten mit aggressiven Wachstumsmustern und Entdifferenzierungen. Bei anderen Tumorentitäten, wie dem Mukoepidermoidkarzinom liegen drei Subtypen vor, die ein sehr unterschiedliches Verhalten aufweisen können. Hier erfolgt nach histopathologischen Merkmalen (zystischer Anteil, Nervinvasion, Nekrosen, Mitosenanzahl, Anaplasie) eine Unterteilung in »Low-grade-«, »intermediate-grade« und »high-grade-« Tumoren (4, 52). Das Mukoepidermoidkarzinom ist die einzige Entität die gemäß der WHO-Klassifizierung von 2005 ein Punktesystem für diese Einstufung erhielt. Ein entsprechendes Verfahren wird seither auch für andere Tumorentitäten (Adenokarzinom NOS, Speicheldrüsenkarzinom, Azinuszellkarzinom) gefordert (41).

Low-grade-Tumoren	Intermediate-grade-Tumoren	High-grade-Tumoren
- <i>low-grade Mukoepidermoidkarzinom</i>	- <i>intermediate- grade Mukoepidermoidkarzinom</i>	- <i>high-grade Mukoepidermoidkarzinom</i>
- <i>Azinuszellkarzinom</i>	- <i>tubuläres und kribriiformes</i>	- <i>dedifferenziertes</i>
- <i>Basalzelladenokarzinom</i>	- <i>Adenoid-zystisches-</i>	- <i>Azinuszellkarzinom (selten)</i>
- <i>Polymorphes low-grade</i>	- <i>Karzinom (ACC)</i>	- <i>dedifferenziertes</i>
- <i>Adenokarzinom (PLGA)</i>	- <i>Myoepitheliales Karzinom</i>	- <i>Basalzellkarzinom</i>
- <i>Klarzellkarzinom</i>	- <i>muköses Adenokarzinom</i>	- <i>undifferenziertes, solides</i>
- <i>low-grade kribriiformes</i>		- <i>ACC</i>
- <i>Zystadenokarzinom</i>		- <i>Adenokarzinom NOS</i>
- <i>Zystadenokarzinom</i>		- <i>onkozytäres Karzinom</i>
- <i>Epitheliales-</i>		- <i>Plattenepithelkarzinom</i>
- <i>myoepitheliales Karzinom</i>		- <i>kleinzelliges Karzinom</i>
- <i>Schleimbildendes</i>		- <i>Karzinom</i>
- <i>Zystadenokarzinom</i>		- <i>großzelliges Karzinom</i>
		- <i>Kleinzelliges</i>
		- <i>undifferenziertes Karzinom</i>
		- <i>Speicheldrüsengangkarzinom</i>
		- <i>Talgdrüsenkarzinom</i>
		- <i>Lymphoepitheliales Karzinom</i>

Tabelle 8: Dreistufen- Einteilung der Tumoren gemäß biologischem Verhalten (4, 53)

2.5. Benigne epitheliale Speicheldrüsentumoren

Der Großteil der soliden Speicheldrüsentumoren besteht aus gutartigen Tumoren. Am häufigsten sind diese in den großen Speicheldrüsen lokalisiert (1). Zwei Drittel bis drei Viertel aller Speicheldrüsentumoren treten in der Parotis auf wovon wiederum ebenfalls zwei Drittel bis drei Viertel gutartig sind (29).

Bei der heterogenen Gruppe der benignen Tumoren wurden laut World Health Organisation Classification of Tumours (2005) 13 Subtypen und deren Anteil an der Gesamtheit der Speicheldrüsentumoren beschrieben (6):

- pleomorphes Adenom (60% aller Neoplasien)
- Myoepitheliom (1,5% aller Neoplasien)
- Basalzell- Adenom (1-3% aller Neoplasien)
- Warthin-Tumor (3,5% aller Neoplasien 5,3- 30% aller Neoplasien der Parotis)
- Onkozytom (1% aller Neoplasien)

- kanalikuläres Adenom (1% aller Neoplasien)
- Talgdrüsenadenom (0,1% aller Neoplasien)
- Lymphadenom (Inzidenz unbekannt, 5 Fälle in der Literatur)
 - nicht-sebaceöses Lymphadenom
 - sebaceöses Lymphadenom
- Duktales Papillom
 - invertiertes duktales Papillom (sehr selten, Inzidenz unbekannt)
 - intraduktales Papillom (sehr selten, Inzidenz unbekannt)
 - Sialadenoma papilliferum (sehr selten, Inzidenz unbekannt)
- Zystadenom (4,2 - 4,7% aller benignen Neoplasien)

2.5.1. Pleomorphes Adenom

Epidemiologie und Ätiologie

Das pleomorphe Adenom ist ein gutartiger Misch tumor epithelialen Ursprungs, der durch sein mikroskopisch buntes Auftreten mit epithelialen und myoepithelialen, sowie mukoiden, hyalinen, chondroiden und fibrösen Anteilen imponiert. Mit rund 60% ist das pleomorphe Adenom der am häufigsten vorkommende Speicheldrüsentumor.

Die jährliche weltweite Inzidenz beläuft sich auf 2,4 - 3,05 pro 100.000 Einwohner (54). Dieser gutartige Tumor ist bei Frauen häufiger zu beobachten als bei Männern. Sie können in jedem Lebensalter auftreten, für beide Geschlechter liegt ein Altersgipfel zwischen der 4. und 7. Lebensdekade und ein Durchschnittsalter von 46 Jahren weltweit vor (5, 55).

Zytogenetische Analysen konnten in 70% der Fälle Aberrationen in Form von Translokationen oder Deletion nachweisen, die eine zentrale Rolle in der Tumorgenese spielen. Diese Aberrationen betreffen primär das pleomorphe Adenom Gen1 (PLAG1) in Chromosomenregion 8q12 (29). Mutationen und Deregulationen der PLAG-Genfamilie sind die häufigste genetische Alteration die in pleomorphen Adenomen nachgewiesen werden konnten. Darüberhinaus gelten für die Entstehung die generellen Risikofaktoren. Studien konnten belegen, dass die Frequenz von pleomorphen Adenomen bei Überlebenden der Atombombenexplosionen in Hiroshima und Nagasaki (Japan) wesentlich höher liegt (17, 56).

Lokalisation

Das pleomorphe Adenom ist der gängigste Parotistumor. 50-77% aller Parotistumoren sind pleomorphe Adenome. Hier entsteht er meistens im oberflächlichen Lappen wobei auch der tiefere Anteil betroffen sein kann. Auch in den kleinen Speicheldrüsen ist das pleomorphe Adenom mit einem Anteil von 33-41% der am häufigsten anzutreffende Tumor, hier dominierend im Gaumen (50-65%) (29). Auch in der Glandula submandibularis macht diese Entität 53-72% aller Tumore aus. In der Glandula sublingualis sind nur 6% aller Tumore ein pleomorphes Adenom (17).

	<i>Glandula parotis</i>	<i>Glandula submandibularis</i>	<i>Glandula sublingualis</i>	<i>Kleine Speicheldrüsen</i>
<i>Eveson et al. (2005)</i>	80%	10%	0%	10%
<i>Speicheldrüsen-Register Hamburg (1965-1994)</i>	78,3%	5,8%	0,1%	9%
<i>Seifert et al. (1984)</i>	85%	5%	0,1%	10%
<i>Di Palma et al. (2006)</i>	80%	5%	0,1%	10%
<i>Tian et al. (China, 2010)</i>	64,8%	14,6%	0,1%	20,5%
<i>Korba et al. (Polen, 2017)</i>	66%	16%	0%	18%

Tabelle 9: Lokalisation und Häufigkeit des pleomorphen Adenoms

Klinische und makroskopische Merkmale

Ein schmerzfreies, langsames Wachstum sowie eine ovale bis rundliche glatt begrenzte Form sind typische Merkmale (2, 54). Kleinere Tumoren bilden verschiebbare, glatte, feste Beulen. Größere Tumore hingegen zeigen mehr Auswüchse und die bedeckende Haut dünnt sich aus. Pleomorphe Adenome besitzen eine variable Kapsel („Pseudokapsel“), die bei großen Tumoren oftmals durchbrochen wird. In den kleinen Speicheldrüsen ist die Kapsel meist schwach entwickelt oder fehlend. In der Regel treten pleomorphe Adenome solitär auf, sie können jedoch auch synchron oder metachron mit anderen Tumoren, in derselben oder anderen Drüsen wachsen (54). Ein bilaterales Auftreten ist selten. Die

Tumorgröße variiert zwischen 2-5 cm, wobei bereits deutlich größere Tumore dokumentiert worden sind (5). Selten werden ausgedehnte Entzündungen oder Nekrosen beobachtet (57). Differentialdiagnostisch müssen alle Neoplasien der Speicheldrüse in Betracht gezogen werden (17).

Histopathologische Merkmale

Kennzeichnend für diese Tumorentität ist die Vielgestaltigkeit, d.h. ein Tumor kann in sich oder im Vergleich zu anderen eine vollständig andere mikroskopische Erscheinung besitzen. Auch wenn der Anteil der epithelialen (duktalen) Zellen, myoepithelialen Zellen und des Stromas variieren kann, müssen für eine zutreffende Diagnose alle drei Anteile vorhanden sein (59).

Die Einteilung erfolgt nach der Menge des Stromaanteils. Im klassischen Tumortyp entfallen 30-50% der Masse auf das Stroma. Dieses besitzt eine mukoide Struktur und ist unscharf vom Epithel abgegrenzt. Das Epithel zeigt eine bunte Differenzierung und besteht aus Gangepithelien, Myoepithelien, epidermoiden Zellen und sonstigen Zellformen. Den Hauptteil der Zellen machen die Gangepithelien und Myoepithelien (ca. 75%) aus. Erstere bilden schmale Gangverbände, primitive Gangknospen und schaltstückartige Epithelkomplexe aus. Helles Zytoplasma und eine spindelzellige Struktur kennzeichnen die Myoepithelzellen, die über eine hohe proliferative Aktivität verfügen. Bindegewebige Strukturen grenzen den Tumor am Rand von Drüsengewebe ab, es entsteht jedoch selten eine konsequente Kapselbildung (2, 17).

Zellreiche pleomorphe Adenome neigen im Gegensatz zu dem stromareichem Typ häufiger zum Übergang in ein Karzinom (2).

Prognose

In 3% aller Fälle haben pleomorphe Adenome die Eigenschaft maligne zu entarten. Auf diese Transformation wird unter den malignen Tumoren weiter eingegangen. Rezidive des pleomorphen Adenoms treten Studien zufolge in der Parotis in 3,4% nach 5 Jahren und in 6,8% der Fälle nach 10 Jahren auf (54).

2.5.2. Warthin- Tumor

Epidemiologie und Ätiologie

Warthin-Tumore (früher: Zystadenolyphom) machen rund 10-15% oder je nach Region und Ethnie 3,5 - 30% aller Speicheldrüsentumoren aus und gehören zu den monomorphen Adenomen (57, 61). Es lässt sich jedoch grundlegend festhalten, dass der Warthin-Tumor in den meisten Ländern der zweithäufigste Tumor der Speicheldrüsen ist (61).

Bei dieser Erkrankung sind mit sinkender Tendenz geringfügig mehr Männer als Frauen (1,6: 1) und dies überwiegend in der 6. und 7. Lebensdekade betroffen (17, 55). Das Durchschnittsalter beträgt 62 Jahre (61).

Die Pathogenese des Warthin- Tumors ist unklar und bedarf weiterer Forschung. Die vorherrschende Theorie propagiert eine Entstehung durch Parenchymeinschlüsse in intraparotideal gelegenen Lymphknoten (2). Ebenso umstritten ist, ob diese Entität als klassische Neoplasie oder als reaktive Proliferation zu bewerten ist. Zytogenetische Alterationen wie der Verlust des Y-Chromosoms oder 6p Abnormitäten konnten demonstriert werden (5). Studien konnten belegen, dass auch die therapeutische Bestrahlung in der Kopf-Hals-Region zu mehr als einer Verdopplung des Risikos führte, an einem Warthin-Tumoren zu erkranken (40). Ebenso erkrankten auffällig mehr Überlebende der Atombombenkatastrophen in Japan an einem Warthin-Tumor. Besonders signifikant ist der Zusammenhang von Tabakkonsum und der Entstehung von Warthin-Tumoren. Der Risikofaktor Rauchen führt laut zahlreicher Studien zu einem achtfach erhöhten Auftreten dieser Tumorentität im Vergleich zu Nichtrauchern (6, 33). 90% der männlichen und 88% der weiblichen Patienten mit einem Warthin-Tumor sind Raucher (62).

Vor allem bei dieser Tumorentität konnte die Beobachtung gemacht werden, dass eine hohe Prävalenz von Herpes-Viren vorlag und eine hohe Anzahl der Erkrankten unter Autoimmunstörungen leidet (61). Bei bilateralen Warthin-Tumoren konnte vermehrt der Epstein-Barr-Virus in Tumorgewebe festgestellt werden (63, 64). Die Parotis dient hier als Reservoir und Replikationsort für das Epstein-Barr-Virus (2).

Lokalisation

Warthin-Tumore treten in 5-17% der Fälle bilateral und in 12-20% multizentrisch auf. Das bilaterale Wachstum tritt in der Regel nicht synchron, sondern zeitlich versetzt auf und wird u.a. als Folge des Zigarettenkonsums diskutiert, da sich dieser in beiden

Ohrspeicheldrüsen manifestiert. Sie verfügen über ähnliche Eigenschaften wie pleomorphe Adenome, demnach kommen sie ebenso überwiegend in der Glandula Parotis vor. Hier gilt besondere Aufmerksamkeit dem unteren Parotispol nahe dem Unterkieferwinkel (29, 63).

	Glandula parotis	Glandula submandibularis	Glandula sublingualis	Kleine Speicheldrüsen
<i>Neville et al.</i>	4,7-22,4%	0,6-2,4%	k.A.	k.A.

Tabelle 10: Anteil am gesamten Tumorvorkommen der jeweiligen Speicheldrüse (29)

	Glandula parotis	Glandula submandibularis	Glandula sublingualis	Kleine Speicheldrüsen
<i>Tian et al.</i>	99,6	0,4	0	0

Tabelle 11: Lokalisation und Häufigkeit des Warthin Tumors (65)

Klinische und makroskopische Merkmale

Warthin-Tumore sind glatt berandet, oval bis kugelig und wachsen schmerzfrei im Durchschnitt bis zu 1-4 cm. Die Konsistenz ist weich bis gummiartig (57).

Differentialdiagnostisch kommen das pleomorphe Adenom, eine Lymphknoten-tuberkulose, eine HIV-Infektion oder die laterale Halszyste in Betracht (47).

Histopathologische Merkmale

Diese Tumorentität ist gekennzeichnet durch epitheliale, monomorphe, sowie onkozytäre Komponenten und ein lymphoides Stroma. Der klassische Typus besteht gleichermaßen aus Stroma und Epithel. Azidophiles und feingranuläres Zytoplasma sind charakteristisch für die monomorphen Tumorzellen (17). Das zweischichtige Epithel bildet Zysten und papillare Formationen aus. Das umgebende lymphoide Stroma besteht aus Lymphozyten, Fibroblasten, Makrophagen, Plasmazellen, B-Lymphozyten und T-Lymphozyten, womit sie dem histologischen Muster eines Lymphknotens ähneln (17). Das dem Lymphknoten ähnelnde mikroskopische Bild lässt sich mit der Entstehungstheorie begründen, ebenso das bilaterale bzw. multiple Auftreten der Warthin-Tumore (39).

Prognose

Nur 1% der Warthin-Tumore, und somit deutlich seltener als das pleomorphe Adenom, ist von einer malignen Transformation bedroht (47) (7). Rezidive sind in 2,5 - 5% aller Fälle zu erwarten (61).

2.6. Maligne epitheliale Speicheldrüsentumoren

Maligne Speicheldrüsentumoren machen mit 0,2 - 0,3% einen sehr geringen Anteil an den bösartigen Tumoren des Menschen aus (2). Der relative Anteil der malignen Speicheldrüsentumoren liegt bei 15 - 32% (29).

Das Mukoepidermoidkarzinom (30%), Adenoid-zystische Karzinom (15%), Adenokarzinom (14%) und Azinuszellkarzinom (10%) sind die am häufigsten auftretenden malignen Tumoren. Übrige Malignome wie das Plattenepithelkarzinom (<1%) oder Speichelgangskarzinom stellen Raritäten dar (7).

In der Glandula submandibularis treten weitaus häufiger maligne Tumoren (26 - 45%) auf als in der Parotis. Nur 1% aller Speicheldrüsentumoren entsteht in der Glandula sublingualis, jedoch sind davon 70 - 95% bösartig. Auch in den kleinen Speicheldrüsen ist mit 38 - 49% ein großer Anteil der Tumoren maligne.

Die World Health Organisation Classification of Tumours (2005) beschrieb 24 maligne Subtypen und deren Häufigkeit (6):

- Azinuszellkarzinom
- Mukoepidermoidkarzinom
- Adenoid-zystisches Karzinom (10% aller epith. Neoplasien)
- Polymorphes low-grade Adenokarzinom (26% aller Karzinome)
- Epithelial-myoepitheliales Karzinom (1% aller epithelialen Neoplasien)
- Hellzelliges Karzinom (NOS)
- Basalzellenadenokarzinom
- Talgdrüsenkarzinom
- Talgdrüsen-Lymphadenokarzinom
- Zystadenokarzinom
- Low-grade kribriiformes Zystadenokarzinom
- Muköses Adenokarzinom
- Onkozytäres Karzinom (1% aller epith. Neoplasien, 5% aller Karzinome)

- Speichelgangskarzinom (9% aller Karzinome)
- Adenokarzinom (NOS) (17% aller Karzinome)
- Myoepitheliales Karzinom (<2% aller Karzinome)
- Karzinom aus dem Pleomorphen Adenom (3,6% aller epith. Neoplasien, 12% aller Karzinome)
- Karzinosarkom (sehr selten, 50-60 Fälle bekannt)
- metastasierendes pleomorphes Adenom (sehr selten, 40 Fälle bekannt)
- Plattenepithelkarzinom (<1% aller epith. Neoplasien)
- Kleinzelliges Karzinom (<1%, 2% aller Karzinome)
- großzelliges Karzinom
- lymphoepitheliales Karzinom (<1% aller epith. Neoplasien)
- Sialoblastom

<i>Tumor</i>	<i>Anteil an Gesamtheit aller Speicheldrüsenneoplasien [%]</i>			<i>Anteil an Gesamtheit aller Speicheldrüsenkarzinome [%]</i>		
	<i>Bisdas et al. (2)</i>	<i>WHO (6)</i>	<i>Seifert et al. (66)</i>	<i>Speichel- drüsen- Register Hamburg 1965-1994 (9)</i>	<i>WHO (6)</i>	<i>Göttinger Krankengut 1965-1975 (66)</i>
<i>Azinuszellkarzinom</i>	3	k.A.	2	10,6	k.A.	9,6
<i>Mukoepidermoid- karzinom</i>	5	k.A.	5	21,6	k.A.	11,2
<i>Adenoidzystisches Karzinom</i>	3	10	k.A.	13,6	k.A.	18
<i>Polymorphes low- grade Adenokarzinom</i>	3	k.A.	k.A.	4,5	26	11,9
<i>Speichelgangs- karzinom</i>	k.A.	k.A.	k.A.	1,2	9	3,9
<i>Karzinom aus dem Pleomorphen Adenom</i>	k.A.	3,6	3-4	16,4	12	12,9
<i>Plattenepithel- karzinom</i>	k.A.	<1	k.A.	8,4	k.A.	7,3

Adenokarzinom (NOS)	k.A.	k.A.	3,9	17	k.A.
---------------------	------	------	-----	----	------

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der malignen Speicheldrüsentumore

2.6.1. Azinuszellkarzinom

Epidemiologie und Ätiologie

Insgesamt macht das Azinuszellkarzinom rund 10% aller Speicheldrüsenmalignome und 3% aller Speicheldrüsenneoplasien aus (2, 9). Die breite Altersverteilung zeigt eine leichte Erhöhung zwischen der zweiten bis siebten Lebensdekade, ein Durchschnittsalter von Mitte 40 bis Anfang 50 und ein doppelt so häufiges Auftreten bei Frauen (6, 7, 29, 67). Eine Prädilektion für eine Ethnie lässt sich nicht erkennen. Wie bereits erwähnt, sind auch für bösartige Speicheldrüsentumoren die Entstehungsursachen nicht vollständig erforscht. Der Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung gilt als gesichert (36-38, 44, 67, 68).

Therapeutische Bestrahlung und diagnostische Röntgenaufnahmen konnten mit einem erhöhten Vorkommen von malignen Speicheldrüsenkarzinomen in der Glandula parotis in Verbindung gebracht werden (69). Es wird eine Entstehung durch eine neoplastische Transformation der terminalen Gangzellen hin zu serösen Azinuszellen in Betracht gezogen (67). Laut Seifert et al. entstehen die Tumore an der Grenzzone zwischen Schaltstücksystem und Drüsenazini (17).

Lokalisation

Das Azinuszellkarzinom tritt überwiegend in der Glandula parotis auf. Hier macht es 2,5 -8,6% aller Neoplasien aus. Seltener ist dieser maligne Tumor mit einem Anteil von 0,4-2,7 % aller Tumore in der Glandula submandibularis zu finden (29). Die Glandula sublingualis ist <1% von einem Azinuszellkarzinom betroffen.

	Glandula parotis	Glandula submandibularis	Glandula sublingualis	Kleine Speicheldrüsen
<i>Ellis et al. (67)</i>	80	4	<1	17
<i>Boukheris et al. (70)</i>	95,6	2,2	0,1	2,1
<i>Tian et al. (65)</i>	78,735	4,022	1,149	16,091

Tabelle 13: Lokalisation und Häufigkeit des Azinuszellkarzinoms

Klinische und makroskopische Merkmale

Auf Grund seines langsamen, oftmals schmerzfreien Wachstums ohne Fixation wird diese Entität oftmals mit einem benignen Tumor verwechselt. Auch ein bilaterales Vorkommen ist möglich. Fixation an Haut oder Muskulatur, Schmerzen (33%) und Fazialisparese (5-10%) werden selten verzeichnet. Typisch sind 1-3 cm große und gut umschriebene, solitäre Knoten, die bei Palpation sowohl fest als auch weich imponieren können (67).

Histopathologische Merkmale

Pathohistologische Kriterien eines malignen Tumors sind grundlegend die zelluläre Pleomorphie und Atypie der Tumorzellen, Vermehrung atypischer Mitosen, infiltratives Wachstum mit perineuraler Ausbreitung und/oder Gefäßinvasion und der Nachweis regionärer Lymphknotenmetastasen (2).

Das Azinuszellkarzinom stellt eine Sonderform eines Adenokarzinoms aus entarteten Drüsenzellen dar (2). Eine glatte Abgrenzung vom gesunden Gewebe durch eine Kapsel, seröse Azini, feingranuläres bis wabiges Zytoplasma, duktiläre und mikrozystische Formationen und ein infiltratives Wachstum in die Gefäße sind klassische Merkmale (7, 17). Es existieren vier histologische Subtypen: solide (25-45%), mikrozystisch (30%), papillär-zystisch (20%) und follikulär (5%) (2). Solide Azinuszellkarzinome bestehen überwiegend aus serösen Zellen und sind leicht identifizierbar. Die anderen, nicht-soliden, Subtypen bestehen aus eosinophilen, unscheinbaren Zellen und stellen häufig eine diagnostische Herausforderung dar. Follikuläre Azinuszellkarzinome ähneln Schilddrüsenkarzinomen und bei kleinen papillären Azinuszellkarzinomen besteht die Verwechslungsgefahr mit einem papillären Zystadenom. Charakteristische Vakuolen können bei der Diagnostik hilfreich sein (71).

Prognose

Bezüglich der prognostischen Parameter lassen sich in der Literatur stets unterschiedliche Bewertungen finden. Generell lässt sich ein niedriger Malignitätsgrad mit Neigung zu Rezidiven und Metastasen festhalten. Dieser gut differenzierte Tumor besitzt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 75-88% eine

recht gute Prognose, wobei die Mortalität bei Lokalisation im Bereich der kleinen Speicheldrüsen geringer ist als bei Lokalisation in den großen Drüsen. Es lassen sich auch 5- Jahres- Überlebensraten von 90% und bis 100% finden (4, 9). Die 10- Jahres- Überlebensrate beträgt 63-87% (9). In 50% aller Fälle treten Lymphknoten- und Fernmetastasen auf (4). Nach einer Therapie mittels Parotidektomie treten Metastasen noch in 8 – 11% der Fälle und Rezidive in 10-20% bzw. 12-40% auf (9, 29).

Die hellzellige Variante stellt eine Sonderform dar. Somit muss das Azinuszellkarzinom differentialdiagnostisch nicht nur vom hellzelligen Karzinom, sondern auch vom Adenokarzinom abgegrenzt werden (17).

2.6.2. Mukoepidermoidkarzinom

Epidemiologie und Ätiologie

Das häufigste Speicheldrüsenmalignom bei Erwachsenen als auch Kindern (20 - 30 %) ist das Mukoepidermoidkarzinom. Trotz dieses großen Anteils an den Malignomen macht es nur rund 5-10 % aller Speicheldrüsentumoren und 5% der Kopf-Halstumoren aus (5, 72). Bevorzugt sind Frauen in einem Verhältnis von 3:2 betroffen und dies am häufigsten im 5. Lebensjahrzehnt. Das Durchschnittsalter ist bei 45 Jahren anzusetzen, aber keine Altersgruppe kann ausgeschlossen werden. Auch im Kindesalter ist diese Tumorentität oft vorzufinden (5).

Eine seltene Sonderform des Mukoepidermoidkarzinoms ist das intraossäre (zentrale) Mukoepidermoidkarzinom (2, 6, 17, 52).

Die Pathogenese ist weitgehend unklar. In Langzeitstudien wurde bei Überlebenden von Atombombenkatastrophen ein 11-fach höheres Risiko für maligne Neoplasien, hier vor allem für das Mukoepidermoidkarzinom, beschrieben (38, 42). 38-82% aller Mukoepidermoidkarzinome zeigen eine t(11;19) (q21;p13) MECT1-MAML2 Translokation (29, 42).

Lokalisation

Die Angaben über die Verteilung in den Speicheldrüsen sind in der Literatur widersprüchlich. Laut WHO entfallen 45% aller Mukoepidermoidkarzinome auf die Glandula parotis und die Hälfte bis zwei Drittel der Fälle ist in den großen Speicheldrüsen lokalisiert. Neville et al. zufolge macht das Mukoepidermoidkarzinom 13 - 23% aller Tumore der kleinen Speicheldrüsen aus und lediglich 4-10% der

Tumore der großen Speicheldrüsen. In den kleinen Speicheldrüsen ist besonders häufig der Gaumen betroffen (29).

	<i>Glandula parotis</i>	<i>Glandula submandibularis</i>	<i>Glandula sublingualis</i>	<i>Kleine Speicheldrüsen</i>
<i>Boukheris et al. (USA, 2009) (70)</i>	85,33	10,23	1,54	2,895
<i>Goode et al. (WHO, 2005) (52)</i>	45	7	1	k.A.
<i>Tian et al. (China, 2010) (65)</i>	27,043	4,160	0,163	67,161

Tabelle 14: Lokalisation und Häufigkeit des Mukoepidermoidkarzinoms

Klinische und makroskopische Merkmale

Das Mukoepidermoidkarzinom entsteht aus Speicheldrüsenangiangewebe und imponiert meist als feste, schmerzlose und an der Umgebung fixierte Schwellung (7). Unter anderem wegen seines langsamen Wachstums besteht oftmals kein Verdacht auf ein Malignom (5). Makroskopisch sind die Tumoren unregelmäßig begrenzt und 2-4 cm groß. In der Bildgebung lassen sich mit mukösem Sekret gefüllte Zysten erkennen. »Low-grade«-Tumore haben meistens einen Tumordurchmesser <3cm, »High-grade«-Tumore oftmals >3cm (9). Differentialdiagnostisch sind Schleimzysten, zystische Speichelgangadenome, Talgdrüsentumoren, Plattenepithelkarzinome und hellzellige Karzinome abzuwägen (17). Hier kann ein möglicher Nachweis von Muzinabsonderung (MUC1, MUC4, MUC5AC) weiteren Aufschluss geben (5). Ein Mukoepidermoidkarzinom in den kleinen Speicheldrüsen oder in der Retromolarregion wird oftmals mit einer Mukozele verwechselt (29, 71). Zytologisch besteht Verwechslungsgefahr mit dem pleomorphen Adenom (17).

Histopathologische Merkmale

Dieser Tumor existiert in drei Varianten. Der Tumor lässt sich in »Low«-, »Intermediate«- und in »High-grade« einstufen, wobei letzteres seltener vorkommt (71). Der »Low-grade«-Tumor (hochdifferenziert) besteht zu über 50% aus zystischen, schleimbildenden Anteilen. Mitosen und Atypien sind selten, solide Areale mit vorwiegend epidermoiden Zellen typisch. »Intermediate-grade«-Tumore weisen deutlich seltener zystische Formationen auf, sondern überwiegend basaloide,

intermediäre Zellen. Mitosen und Perineuralscheiden-Infiltration kommen in seltenen Fällen vor. Fazialisparesen und Schmerzen können hier vorkommen (29).

Der »High-grade«-Tumor (geringdifferenziert) besteht zu unter 10 % aus schleimbildenden Arealen und dafür vor allem aus epithelialen Zellen mit hoher Mitoserate und reichlich Kernpolymorphien, Nekrosen, Einblutungen und Infiltration in das umgebende Gewebe.

Mikroskopisch besteht diese Entität aus einer intermediären, epithelialen und einer schleimbildenden Komponente. Die mukoiden Zellen bestehen aus verstreuten, schleimbildenden Becherzellen oder schleimgefüllten Mikrozysten (2).

Die epithelialen Zellen (Plattenepithel) besitzen eine polygonale Form, eosinophiles Zytoplasma und Interzellularbrücken. Daneben existieren kleinere intermediäre, weniger differenzierte Zellen. Seltener sind helle Zellen, onkozytäre Zellen, Spindelzellen oder Talgzellen zu beobachten (5).

Prognose

Die Prognose hängt maßgeblich vom Differenzierungsgrad ab. Je höher der Anteil geringdifferenzierter Zellen, desto schlechter die Prognose. Während bei »Low-grade«-Karzinomen die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 90 % bzw. 92-100% gut ist, fällt die Prognose bei »Intermediate-grade«-Karzinomen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 70-80% bzw. 62-92% schlechter aus. Die geringdifferenzierten »High-grade«-Karzinome weisen nur noch eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25 % bzw. 0-43% auf (3). Hier kommen häufig Halslymphknotenmetastasen (Metastasierung zu 50 % in regionale Halslymphknoten, selten in Skelett oder Lunge) vor, bei »Low-grade«-Karzinomen ist eine Metastasierung nur in 1% der Fälle zu verzeichnen. Die Rezidivquote liegt hier bei 10% und bei »High-grade«-Karzinomen bei 75-80% (2, 7, 9).

2.6.3. Adenoid-zystisches Karzinom

Epidemiologie und Ätiologie

Das Adenoid-zystisches Karzinom (ACC) ist ein hochmaligner Tumor und nach dem Mukoepidermoidkarzinom und dem polymorphen low-grade Adenokarzinom das zweithäufigste Speicheldrüsenmalignom (20%) (5).

Es sind alle Altersgruppen mit einem Gipfel zwischen 30-70 Jahren betroffen. Das Durchschnittsalter aus einer Studie mit 3026 Patienten beträgt 57,4 Jahre (73). Eine

geschlechterspezifische Häufung ist oftmals nicht oder nur geringfügig zu beobachten (61). Andere Studien berichten bei dieser Tumorentität von einer höheren Betroffenheit von Frauen im Verhältnis 1,4 : 1 (2, 7, 29) oder 3:2 (74) und besseren Therapieergebnissen beim weiblichen Geschlecht (73).

Genetische Zusammenhänge, wie chromosomale Aberrationen, wurden bisher bei wenigen Fällen von Adenoidzystischen-Karzinomen (ACC) beschrieben (17, 68).

Lokalisation

Laut Hamburger Speicheldrüsen-Register von 1965 – 1994 macht das ACC einen Anteil von 13,6 % an den Speicheldrüsenkarzinomen aus (9). Überwiegend ist dieser Tumor in den kleinen Speicheldrüsen (70-75%), vor allem im Gaumen und Zunge, zu finden (5). Das ACC macht somit 30% der in den kleinen Speicheldrüsen vorkommenden Tumoren aus (75). Laut Neville et al. ist dieser Anteil mit 6,3- 11,5% deutlich geringer und das Vorkommen des ACC in den kleinen Speicheldrüsen auch nur bei 40-45% (29). Das ACC macht 11 - 17% aller Unterkieferspeicheldrüsentumore aus und ist somit das häufigste anzutreffende Karzinom in dieser Drüse. Das ACC macht nur 2% aller Parotistumore aus (29).

	<i>Glandula parotis</i>	<i>Glandula submandibularis</i>	<i>Glandula sublingualis</i>	<i>Kleine Speicheldrüsen</i>
<i>Boukheris et al. (70)</i>	45,56	46,12	3,24	5,077
<i>Tian et al. (65)</i>	11,600	10,866	7,342	70,190

Tabelle 15: Lokalisation und Häufigkeit des ACC

Klinische und makroskopische Merkmale

Eine Besonderheit sind der zunächst unauffällige Verlauf und das paradoxe Verhalten dieser Entität. Ein scheinbar benigner, langsamer und langjähriger Verlauf mit einem gutartig wirkenden histologischen Bild stehen im klaren Gegensatz zu lokalen Rezidiven, Metastasierung in Lunge, Skelett, Gehirn, infiltrierendem Wachstum (76). Ein typisches Merkmal und sogleich eine Besonderheit ist das schmerzhaft perineurale Wachstum und die Ausbreitung entlang perivaskulären Gewebes (77). Oftmals bricht das ACC in die Nervenbahnen des N. facialis und N. auricularis magnus ein und wächst in diesen weiter (31). Eine damit einhergehende

frühe Fazialisparese und frühzeitig auftretende Schmerzen sind somit klassische und alarmierende Kennzeichen, die noch deutlich vor einer Schwellung auftreten können (9, 17) .

Makroskopisch lässt sich das ACC als solide, gut umschriebene, unbekapselte, feste Masse mit weißgrauer Schnittfläche beschreiben (75).

Histopathologische Merkmale

Das ACC ist aus Gangepithelien und modifizierten Myoepithelien aufgebaut. Mikroskopisch lassen sich drei Typen unterscheiden (77), die häufig in Mischformen vorliegen. Erstens der hochdifferenzierte tubuläre Typ mit teils tubulären und teils kribriformen Formationen. Kubische Tumorzellen begrenzen kleine Hohlräume mit mukoidem Material oder schmalen Ganglichtungen. Hyalines Stroma umgibt die Epithelverbände, diese von Myoepithelzellen begrenzten gangartigen Strukturen dominieren das Bild.

Zweitens der kribriforme Typ mit epithelialen Zellnestern. Diese sind gut vom Stroma abgegrenzt und enthalten zylinderförmige Hohlräume mit einem mukoid-hyalinen Material. Diese Durchlöcherung ist ein typisches Merkmal. Retikulinfasern und elastische Fasern sind mikroskopisch gut erkennbar (17).

Drittens der sehr aggressive und seltenere solid-basaloide Typ, der aus soliden Zellnestern besteht, die aus schmalen kubischen Zellen aufgebaut sind. In den Nestern sind kleine Nekrosen eingeschlossen (9). Vereinzelt werden kribriforme Areale eingeschlossen, insgesamt ist dieser Typ jedoch geringer differenziert (2).

Prognose

Die Prognose ist auf lange Sicht schlecht und variiert in einzelnen Studien stark. Während die 5-Jahres-Überlebensrate überwiegend noch optimistische 75 %, 77-82% oder 89% beträgt, liegt die 10-Jahres-Überlebensrate nur noch bei 30 - 40 % und die 20-Jahres-Überlebensrate lediglich bei 10 - 20 % (2, 5, 29, 74). Laut El-Naggar et al. überleben nur 35% der Patienten fünf Jahre mit dieser Diagnose und nur 10 - 20 % überleben die nächsten 10-15 Jahren (75). Durchschnittliche Überlebenszeit nach Auftreten von Lungenmetastasen beträgt 3,5 Jahre (2, 66). Eine Kombination aus fortgeschrittenem klinischen Tumorstadium, einer Tumorgroße >3cm, der solid-basaloider Subtyp, tumorbefallene Ränder beim Ersteingriff und eine Dauer klinischer Symptome <1 Jahr erwiesen sich als prognostisch am negativsten (2).

Lokale Rezidive kommen beim ACC in 16 - 85 % und sind auch nach vielen Jahren noch typisch. Fernmetastasen kommen in 25 - 55% der Fälle und hämatogene Metastasen in 35 - 50% vor (9, 61).

2.6.4. Adenokarzinom

Eine große Anzahl Speicheldrüsenkarzinome ist morphologisch den vielfältig erscheinenden Adenokarzinomen zuzuordnen (78). Das polymorphe low-grade Adenokarzinom (PLGA) und die „nicht weiter spezifizierten“ Adenokarzinome wurden in dieser Arbeit unter der Rubrik „Adenokarzinom“ zusammengefasst.

2.6.4.1. Polymorphes low-grade Adenokarzinom

Epidemiologie und Ätiologie

Das polymorphe low-grade Adenokarzinom (PLGA) ist eine Sonderform des Adenokarzinoms und wurde 1983 beschrieben und in die WHO-Klassifikation aufgenommen. Bevor es als eigene Entität identifiziert wurde es oft als pleomorphes Adenom, ACC oder unspezifisches Adenokarzinom beschrieben (29).

Laut Hamburger Speicheldrüsen-Register von 1965 – 1994 macht es einen Anteil von 4,5 % an den Speicheldrüsenkarzinomen aus, der WHO zufolge rund 26% (9, 79). Der Altersgipfel bei dieser Erkrankung liegt bei 50 bis 70 Jahren und Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer (5, 7, 79). Genetische Zusammenhänge, wie chromosomale Aberrationen, wurden bisher bei wenigen Fällen beschrieben (17, 68).

Lokalisation

Das Karzinom tritt fast ausschließlich in den kleinen Speicheldrüsen auf, vor allem in den kleinen Speicheldrüsen des Gaumens (60-65%). Eine Seltenheit stellen sie in den großen Speicheldrüsen dar (29, 79).

	<i>Glandula parotis</i>	<i>Glandula submandibularis</i>	<i>Glandula sublingualis</i>	<i>Kleine Speicheldrüsen</i>
<i>Tian et al.</i>	6,451	0	0	93,548

Tabelle 16: Lokalisation und Häufigkeit des PLGA (65)

Klinische und makroskopische Merkmale

Morphologische Vielfalt und langsames, lokalinvasives Wachstum sind typisch. Klinisch präsentiert sich das PLGA als nicht-ulzerierender Tumor im Gaumen, die über Wochen bis zu vielen Jahren schmerzlos gewachsen ist. Eine Tendenz zu Gewebeeinfiltration und Perineuralscheideninvasion ist erkennbar (5).

Makroskopisch lässt sich das polymorphe low-grade Adenokarzinom als fester, wenige Zentimeter großer, gut umschriebener Tumor ohne Kapsel beschreiben.

Differentialdiagnostisch müssen das pleomorphe Adenom, das Azinuszellkarzinom und das ACC in Betracht gezogen werden (79). Die fehlende Kapsel, das infiltrative Wachstum und Perineuralscheideninvasion führen zu Verwechslungen, die durch immunohistochemische Färbungen vermieden werden können (5).

Histopathologische Merkmale

Mikroskopisch zeigen sich verschiedengestaltige histologische Muster und Strukturen (5). Hauptsächlich treten lobuläre, papilläre oder papillär-zystische oder kribriiforme Areale sowie trabekuläre oder schmale gangartige Strukturen mit einschichtigem, kubischem Epithel auf. Diese morphologische Struktur kann innerhalb eines einzigen Tumors und zwischen anderen stark variieren. Zytologisch lassen sich jedoch einheitlich Gang- und Myoepithelzellen (zytologische Uniformität) darstellen.

Prognose

Dank selten auftretender Rezidive (9 - 17 %) und lokaler Lymphknotenmetastasen (10 - 15%) ist die Prognose für diese Entität gut (9, 79).

2.6.4.2. „Nicht weiter spezifizierte“ Adenokarzinome

Trotz der großen Anzahl bisher kategorisierter und identifizierter Speichendrüsumentumorentitäten passen manche Tumoren in kein klassisches Schema (29). Diese wurden als „not otherwise specified (NOS)“ oder oft auch „unklassifiziert“ oder schlicht „Adenokarzinom“ bezeichnet (78). Diese Tatsache führt zu weiteren Schwierigkeiten beim Vergleich von verschiedenen Fallstudien und zu widersprüchlich angegebenen Inzidenzen und Merkmalen. Der Zusatz „nicht weiter spezifiziert“ sollte nur in Ausnahmefällen verwendet werden und dient der

Abgrenzung gegenüber anderen Adenokarzinomen, wenn deren spezifische histomorphologische Merkmale fehlen (50, 78).

Epidemiologie und Ätiologie

Das histomorphologisch nicht exakt definierbare Adenokarzinom NOS hat laut Hamburger Speicheldrüsenregister von 1965 – 1994 einen Anteil von 3,9 % an den Speicheldrüsenkarzinomen (9). In anderen Studien wird diese Entität als zweithäufigstes auftretendes Speicheldrüsenkarzinom (17%) beschrieben (34).

Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 58 Jahre und eine leichte Mehrheit stellen Frauen (78).

Lokalisation

Wie die meisten Speicheldrüsentumoren treten sie überwiegend in den großen (60%) und in den kleinen Speicheldrüsen etwas seltener (40%) auf (78). Andere Studien berichten hier von einem überwiegenden Vorkommen in den kleinen Speicheldrüsen (68%), besonders häufig im Gaumen, gefolgt von der Parotis (28%) und Glandula submandibularis (4%) (80).

	<i>Glandula parotis</i>	<i>Glandula submandibularis</i>	<i>Glandula sublingualis</i>	<i>Kleine Speicheldrüsen</i>
<i>Boukheris et al. (70)</i>	75,819	14,687	0,312	9,204
<i>Tian et al. (65)</i>	38,235	4,411	2,941	54,411

Tabelle 17: Lokalisation und Häufigkeit des Adenokarzinom NOS

Klinische und makroskopische Merkmale

Klinische Anzeichen sind ein solider, in der Regel asymptomatischer Tumor. Schmerzen und Fazialisparese sind nur in rund 20% der Fälle zu verzeichnen.

Makroskopisch imponiert eine weißlich-gelbe Schnittfläche mit Nekrosen und Einblutungen. Das Adenokarzinom (NOS) ist nicht durchgehend gut umschrieben, sondern in einigen Abschnitten schlecht definiert. Differentialdiagnostisch müssen Metastasen eines Adenokarzinoms in Betracht gezogen werden.

Histopathologische Merkmale

Als gemeinsamen mikroskopisches Merkmal verfügen alle Tumoren dieser Gruppe über glanduläre oder gangartige Strukturen, infiltrierendes Wachstum ins umliegende Gewebe und das Fehlen von anderweitig spezifischen Merkmalen. Hier führt ein Ausschlussverfahren im häufigsten Fall zur Diagnosestellung.

Die strukturelle Vielfalt ist groß. Tumorzellen können in kleinen Nestern oder Knoten, sowie großen Inseln oder in dichten Zellpaketen auftreten.

Diese Tumoren lassen sich in drei histologische Klassen einordnen. Überwiegend treten gut differenzierte »Low-grade«- und »Intermediate-grade«-Tumoren auf, seltener schlecht differenzierte »High-grade«-Tumore (80).

Prognose

Auf Grund der limitierten Datenlage und Vielfalt ist eine Prognose schlecht formulierbar. Das histologische Grading, die Lokalisation und das klinische Stadium sind hier entscheidend. »Low-grade«-Tumore der kleinen Speicheldrüsen in einem frühen klinischen Stadium haben die beste Prognose. Die 15-Jahres-Überlebensrate liegt bei 54 %, bei den sehr aggressiven »High-grade«-Tumore jedoch nur noch bei 3% (80). 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei 26-55%, bei intraoralen Tumoren sogar bei 77% (29). Lokalrezidive treten bei dieser aggressiven Entität in 50% der Fälle auf (80).

2.6.5. Speichelgangskarzinom

Epidemiologie und Ätiologie

Das Speichelgangskarzinom ist ein sehr aggressives Adenokarzinom und macht einen Anteil von rund 9% an allen Speicheldrüsenmalignomen aus (81). Laut Hamburger Speicheldrüsenregister entfallen 5% aller Speicheldrüsenkarzinome auf diese Tumorentität (17). Auf Grund dieses Anteils und dem hohen Malignitätsgrad wird diese Entität in dieser Arbeit separat aufgeführt. Die meisten Patienten sind über 50 Jahre alt und Männer sind vielmal häufiger betroffen als Frauen (50). Ein Altersgipfel liegt im 7. Lebensjahrzehnt (17).

Lokalisation

Überwiegend ist dieses Karzinom in der Glandula parotis (80-90%) lokalisiert (9, 17, 77).

	<i>Glandula parotis</i>	<i>Glandula submandibularis</i>	<i>Glandula sublingualis</i>	<i>Kleine Speicheldrüsen</i>
<i>Tian et al. (65)</i>	3 von 7	2 von 7	1 von 7	1 von 7

Tabelle 18: Lokalisation und Häufigkeit des Speichelgangkarzinoms

Klinische und makroskopische Merkmale

Erkrankte Patienten fallen klinisch häufig durch einen sehr schnell und schmerzhaft wachsenden, schlecht abgrenzbaren Tumor auf. Aber auch extrem langsames Wachstum mit guter Abkapslung und Verschieblichkeit sind möglich (17). Perineuralscheiden- und Gefäßinvasion sind häufig, und somit auch eine Fazialisparese (7). Makroskopisch sind Speichelgangskarzinome meist fest, solide, bräunlich, weiße oder gräuliche Masse. Infiltration des angrenzenden Gewebes und zystische Komponenten wurden ebenso wie ein Auftreten in pleomorphen Adenomen beobachtet. Daher kann das Erscheinungsbild auch über Merkmale des pleomorphen Adenoms verfügen (81).

Differentialdiagnostisch müssen Metastasen von Plattenepithelkarzinomen und Mammakarzinomen sowie onkozytäre Karzinome und Mukoepidermoidkarzinome in ausgeschlossen werden (50).

Histopathologische Merkmale

Histologisch imponieren kuboide oder polygonale Zellen mit duktalem Wachstumsmuster und Nekrosen (7).

Prognose

Lokalrezidive (30-40%) und Metastasen (46-50%) sind hier häufig (7, 81). Lymphknotenmetastasen (10-20% der Fälle) sind weitaus öfter zu beobachten als hämatogene Metastasen (17). Eine genaue Prognose ist schwierig zu formulieren und wurde in früheren Jahren mit einer ungefähren 5-Jahres-Überlebensrate von 65% deutlich überschätzt (17). Das Speichelgangskarzinom ist eins der aggressivsten Speicheldrüsenmalignome und nur ein Drittel überlebt die ersten vier Jahre nach der Diagnosestellung (7). 65% der Erkrankten sterben innerhalb der ersten 5 Monate bis 10 Jahre (81).

2.6.6. Plattenepithelkarzinom

Epidemiologie und Ätiologie

Primäre Plattenepithelkarzinome (PEC) sind in den Speicheldrüsen eine Seltenheit. Sie machen hier weniger als 1% aller Tumoren und knapp 5% aller Malignome aus. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei 60-80 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 60-65 Jahren. Es besteht eine deutliche Prädilektion der Männer von 2:1 (83). Eine klare Abgrenzung von Metastasen anderer Tumoren ist hier essentiell (50). Lymphknotenmetastasen von Gehörgangskarzinomen oder Spinaliomen der Gesichtshaut kommen deutlich häufiger vor (7). Diese Diagnose wird ausschließlich in den großen Speicheldrüsen gestellt, da in den kleinen Drüsen eine Abgrenzung von einem primär in der Mundschleimhaut entstandenen Karzinom nicht möglich ist. Als Risikofaktoren gelten Rauchen, Alkoholabusus, UV-Strahlung und Strahlentherapie (83, 84).

Lokalisation

Zu 80% ist das primäre Plattenepithelkarzinom in der Parotis und zu 20% in der Glandula submandibularis zu erwarten (50). Die Diagnose PEC der Speicheldrüse bezieht sich ausschließlich auf die großen Speicheldrüsen, da eine Entstehung in den kleinen Speicheldrüsen nicht eindeutig abgrenzbar ist (55).

	<i>Glandula parotis</i>	<i>Glandula submandibularis</i>	<i>Glandula sublingualis</i>	<i>Kleine Speicheldrüsen</i>
<i>WHO 2005 (50)</i>	80%	20%		
<i>Boukheris et al. (7)</i>	84,501	13,375	0,743	1,380
<i>Tian et al. (85)</i>	80,55	19,444	0	0

Tabelle 19: Lokalisation und Häufigkeit des PEC

Klinische und makroskopische Merkmale

Klinisch imponiert ein schnellwachsender, schmerzhafter, fester, am umliegenden Gewebe fixierter, meist über drei Zentimeter großer Tumor. Fazialispareesen sind keine Seltenheit ebenso wie Perineuralscheiden- und Gefäßinvasion (7, 83).

Makroskopisch imponiert eine solide, gräulich-bräunliche oder weißliche Schnittfläche. Der Tumor ist selten eingekapselt und neigt frühzeitig zu Lymphknotenmetastasen (2, 83).

Histopathologische Merkmale

Histologisch kommen stark verhornende, hoch-differenzierte Plattenepithelkarzinome ebenso wie unverhornte mittel- oder gering-differenzierte Tumore vor (17). Unter dem Mikroskop lassen sich kuboide oder polygonale Zellen mit duktalem Wachstumsmuster und herdförmige Nekrosen erkennen (7). Das PEC besteht aus Epidermoidzellen, die Keratin produzieren und/ oder Interzellularbrücken darstellen (83). Differenzialdiagnostisch kommen eine Metastase oder ein wenig differenziertes Mukoepidermoidkarzinom in Frage (17).

Prognose

Das primäre Plattenepithelkarzinom gilt als sehr aggressives Speicheldrüsenkarzinom. Lokalrezidive treten bei 50% und Fernmetastasen bei 20-30% der Patienten auf. Über zwei Drittel der Patienten mit dieser Diagnose versterben innerhalb der ersten fünf Jahre, sodass sich lediglich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25-30% ausmachen lässt. Die schlechteste Prognose ist bei Patienten über 60 Jahren mit Ulzeration und tiefer Gewebsfixation des Tumors zu verzeichnen (83).

2.6.7. Karzinom ex pleomorphen Adenom

Epidemiologie und Ätiologie

An dieser Stelle ist ergänzend das Karzinom aus dem pleomorphen Adenom zu erwähnen. Dieses sekundäre Karzinom wächst auf dem Boden eines bereits lange bestehenden pleomorphen Adenoms und gerät meist in den Fokus, wenn lange vorbestehende Knoten ein deutliches Wachstum zeigen und genetische Instabilitäten sich häufen (2, 87). Durchschnittlich macht es rund 3,6% aller Speicheldrüsentumore und 12% aller Malignome aus. Ein typisches Auftreten ist in der 6. und 7. Lebensdekade zu verzeichnen (87).

Lokalisation

Die Glandula parotis stellt den Hauptentstehungsort dieser Entität, jedoch in auch ein Vorkommen in der Glandula submandibularis und den kleinen Speicheldrüsen möglich.

	<i>Glandula parotis</i>	<i>Glandula submandibularis</i>	<i>Glandula sublingualis</i>	<i>Kleine Speicheldrüsen</i>
<i>Boukheris et al. (7)</i>	77,011	17,816	0	5,172
<i>Tian et al. (65)</i>	54,748	15,083	0	30,167

Tabelle 20: Lokalisation und Häufigkeit des Karzinoms ex pleomorphen Adenom

Klinische und makroskopische Merkmale

Infiltratives Wachstum mit Rezidiven und Metastasen sind typische Kennzeichen dieses malignen Tumors. Das Wachstum ist in der Regel schnell und schmerzfrei (87).

Histopathologische Merkmale

Der Tumor ist aus anaplastischen Epithelzellen mit atypischen Mitosen aufgebaut und ist durch Nekrosen sowie hyalinisiertes Stroma gekennzeichnet (87).

Das Verhältnis von benignen und malignen Komponenten kann stark variieren. Histologisch ist der maligne Anteil meistens als undifferenziertes Karzinom oder Adenokarzinom (nicht weiter spezifiziert oder Speichelgangskarzinom) zu klassifizieren (87). Weniger häufig sind Mukoepidermoid-, adenoid-zystische oder Plattenepithelkarzinome (2).

Prognose

Das Karzinom aus dem pleomorphen Adenom lässt sich anhand des Tiefenwachstums durch die Kapsel hindurch in umliegendes Gewebe in drei Unterkategorien mit verschiedenen Prognosen einteilen.

Das nichtinvasive (<1,5mm Tiefenwachstum), minimalinvasive (<1,5mm Tiefenwachstum) und invasive (>1,5mm Tiefenwachstum) Karzinom ex pleomorphem Adenom. Je weiter das destruierende Tiefenwachstums fortgeschritten ist und je älter der Patient, desto ungünstigster ist die Prognose. Auch eine lange

Tumordauer bis zur malignen Transformation und tumorbefallene Resektionsränder verschlechtern die Prognose (9). Die 5-Jahres-Überlebensrate variiert somit zwischen 30 - 96% (2, 4, 41).

2.7. Diagnostik

2.7.1. Herausforderungen

Die Speicheldrüsen können von zahlreichen lokalen oder systemischen Erkrankungen wie akuten Infektionen, chronischen Entzündungen bis hin zu Tumoren betroffen sein. Die oftmals unspezifischen Symptome dieser Erkrankungen bedürfen einer eingehenden und facettenreichen Diagnostik (88). Gerade bei den Speicheldrüsenneoplasien ist auf Grund ihrer Vielfalt, der Ähnlichkeit und der hohen Varianz der mikroskopischen Erscheinung, die präoperative Diagnostik anhand klinischer Untersuchung und bildgebender Verfahren sehr komplex, da zahlreiche Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden müssen. Auch wenn oftmals diskutiert wurde, dass eine präoperative Diagnose bei Speicheldrüsenneoplasien zweitrangig sei, da jeder Fall unumgänglich chirurgisch behandelt würde, konnte diese Sichtweise überholt werden. Die korrekte präoperative Dignitätsbestimmung hat großen Einfluss auf die operative Planung und beeinflusst die Aufklärung des Patienten zu möglichen Risiken und Behandlungsoptionen. Außerdem hilft sie Behandlungsverzögerungen im Falle eines malignen Befundes zu verhindern (89).

2.7.2. Klinische Diagnostik

Eine sorgfältige Anamnese sollte der Beginn jeder Untersuchung sein. Alter und Geschlecht, sowie mögliche Systemerkrankungen können wichtige Rückschlüsse auf die Erkrankung liefern (17). Lokalisation und Ausdehnung der Neoplasie sowie Dauer der bemerkten Beschwerden sollten erfasst werden. Das TNM-Stadium sollte anhand der zuvor erläuterten Klassifikation erfasst werden.

Ob ein Tumor vorliegt, kann ggfs. schon durch die Inspektion und Palpation festgestellt werden. Hierbei werden Größe, Konsistenz, Verschieblichkeit, Schmerz oder das Vorliegen einer möglichen Fazialisparese geprüft. Bei der extraoralen Palpation sollte stets bilateral und bimanuell untersucht und die Speichelsekretion geprüft werden. Die intraorale Palpation beinhaltet die Ausführgänge der Drüsen (90). Auch die Speicheldiagnostik (Speicheldrüsenfunktion und Speichelfließrate) sollte bei Erkrankungen der Speicheldrüse erfolgen (17).

Als typisches Merkmal der gutartigen Speicheldrüsentumore gilt das beiläufige Auftreten einer Schwellung. Die Tumore wachsen langsam und schmerzfrei und sind so häufig ein Zufallsbefund. Sie sind in der Regel beweglich und fest bei Palpation (72). Die Funktion des N. facialis ist selbst durch große Tumore selten beeinträchtigt (17).

Die malignen Tumoren hingegen können durch schnelles Wachstum, eingeschränkte Verschieblichkeit bis Fixation, Wachstum über die Speicheldrüsendgrenzen hinaus, Ulzeration und eine mögliche Fazialisparese gekennzeichnet sein. Das Auftreten von Schmerzen lässt keine Rückschlüsse auf die Dignität zu, da das Vorkommen vergleichbar ist (5,1% aller benignen und 6,5% aller maligner Parotistumore) (72). Insgesamt lässt sich jedoch feststellen, dass in den meisten Fällen keine Dignitätsbestimmung anhand einer klinischer Untersuchung möglich ist (91).

2.7.3. Bildgebende Diagnostik

Hierfür stehen grundlegend die Sonographie, Computertomographie (CT), CT-Sialographie, Magnetresonanztomographie (MRT), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (6). Die Durchführung aller verfügbaren bildgebender Verfahren ist nicht nötig, ein Verfahren alleine jedoch in den meisten Fällen nicht ausreichend. Einige Fragestellungen sind anhand Palpation und Inspektion beurteilbar, bei Verdacht auf einen malignen Tumoren ist eine umfassende Bildgebung angezeigt (92). Möglichkeiten und Grenzen jedes Verfahrens sollten dem Behandler bewusst sein (93).

2.7.3.1. Sonographie

Die sonographische Untersuchung eignet sich gut für die Darstellung der oberflächlich gelegenen Drüsen und ist in den meisten Fällen, vor allem in Europa und Asien, das präoperative bildgebende Verfahren der ersten Wahl (4, 8, 72, 92, 94, 95). Sie überzeugt als nicht-invasives, kostengünstiges, schnelles, nahezu überall durchführbares und komplikationsfreies Verfahren ohne Strahlenbelastung. Eine problemlose Anwendung bei Kindern und Schwangeren ist gewährleistet. Die Bildgebung ist durch den klinisch untersuchenden Arzt möglich und bleibt somit in einer Hand (7).

Die Sonographie dient der Bestätigung oder dem Ausschluss eines Tumors in den großen Speicheldrüsen und der Differenzierung diffuser

Speicheldrüsenschwellungen. Die Ausdehnung innerhalb oder außerhalb der Drüse und Speichelsteine oder entzündliche Prozesse sind ebenso deutlich darstellbar (88, 92, 96). Darüberhinaus lassen sich zeitgleich die anderen Drüsen und Lymphknoten im Kopf- Hals- Bereich evaluieren (96).

Die Differenzierung zwischen glandulären und extraglandulären Raumforderungen der Parotis und zwischen zystischen oder soliden Läsionen ist mittels Sonographie gut möglich (97). In Kombination mit der Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) erhöht sie dessen Erfolgsquote die Speicheldrüsentumoren erfolgreich zu charakterisieren (97, 98).

Limitiert ist die Ultraschalldiagnostik bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen und tief medial gelegenen oder großen Parotistumoren, da durch die Mandibula Schallschattenüberlagerungen entstehen und durch den begrenzten Bildausschnitt die Übersicht fehlen kann (72, 91, 95, 99). Die Aussagekraft sinkt mit zunehmender Eindringtiefe des Tumors (93). Der N. facialis ist nicht darstellbar und eine Aussage zu Perineuralscheiden- und Schädelbasisinfiltration kann nicht getätigt werden. Die Erfahrung und umfassende anatomische Kenntnisse des Untersuchers sind zu beachtende Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen (7, 90).

Die Untersuchung sollte mit einem linearen 7,5-16 MHz Schallwandler erfolgen (90, 92, 98). Die Frequenzwahl ist abhängig von der Tiefe des Untersuchungsgegenstands (92). Man unterscheidet das eindimensionale A-Bild und das zweidimensionale B-Bild (17). Größe, Begrenzung, Reflexverhalten der Drüse und umgebenden Strukturen sind Gegenstand der Untersuchung. Um veränderte Lymphknoten auffindig zu machen, sollte der gesamte Hals und die Schilddrüse mituntersucht werden (90). Auch bei einem einseitigen Befund gilt es stets die kontralaterale Drüse zu untersuchen (98).

Mittels Power-Doppler- und farbkodierter Duplexuntersuchungen (Color Doppler) besteht die Möglichkeit der Beurteilung der vaskulären Strukturen. Tumore zeigen in der Regel eine erhöhte Vaskularisierung im Vergleich zum umliegenden Parenchym (72, 98). Sonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie sowie intraoperative Sonographie sind ebenfalls möglich (2).

Unabhängig von ihrem histologischen Aufbau sind primäre Speicheldrüsentumoren meist solide, echoarme Raumforderungen mit teils scharfer, teils unscharfer

Randbegrenzung. Echoreichere oder komplex strukturierte Raumforderungen können jedoch ebenso auftreten (93).

Benigne Tumore imponieren in der Regel durch eine scharfe Begrenzung. Das pleomorphe Adenom stellt sich als solitäre, gut begrenzte, meist gelappte und unilaterale, echoarme, homogene Raumforderung mit geringer Vaskularisation dar. Die lappenartige Struktur ist differentialdiagnostisch von Bedeutung (90).

Der Warthin-Tumor hingegen ist meist septiert, oval, echoarm und stark vaskularisiert (7). Sie sind ebenso wohldefiniert, jedoch heterogener als das pleomorphe Adenom. Warthin-Tumore treten jedoch häufig multifokal auf und können irreguläre, schwammartige Anteile enthalten (90).

Maligne Tumore weisen in der Regel sonographisch ein heterogenes Echo, unscharfe Begrenzung, irreguläre Gestalt, zystische Veränderungen und nekrotische Bereiche auf. Starke Vaskularisation ist mit Farbdopplern häufig zu beobachten (89, 98-100). Vergrößerte Lymphknoten sind häufig und können sonographisch durch ihre runde Form, heterogene Echostruktur, abnormale Vaskularisation, zystische Veränderungen, abnormales Hilum und extrakapsuläre Verteilung auffallen (89).

Laut Peters et al. ist die Treffsicherheit der Sonographie in der Speicheldrüsentumordiagnostik sehr hoch. Dieser Studie zufolge liegen die Sensitivität bei 97,5% und die Spezifität bei 100%. Die Dignität konnte jedoch mittels Sonographie nicht verlässlich ermittelt werden (93).

Bruneton et al. kamen auf eine Sensitivität von 81,8% und für 79,8% der Fälle auf eine richtige Dignitätsbestimmung (101).

Bei einer Studie mit 302 Tumorpatienten konnten anhand der Sonographie als erstes diagnostisches Verfahren bei Speicheldrüsentumoren eine Sensitivität von 100% ausgemacht werden. Aufgrund von 16 Pseudotumoren lag die Trefferquote bei 95%. In 98% der Fälle konnten intra- und extraglanduläre Läsionen differenziert werden. Mittels Sonographie konnte die Tumorbegrenzung in 95% vollständig dargestellt werden. 216 Tumore (94%) wurden korrekt als gutartig klassifiziert werden, 28% der malignen Tumore wurden falsch als benigne eingestuft (94).

Bei einer weiteren Studie mit 53 Fällen wurden 100% der benignen Tumoren korrekt mittels Ultraschall identifiziert (102). Rzepakowska et al. konnten bei der

Differenzierung zwischen malignen und benignen Speicheldrüsentumoren in der Glandula Parotis eine Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit von 60, 90.2 und 90.3% bei der Untersuchung in 72 Fällen herausfinden. Der positive prädiktive Wert (PPV) betrug 66,8% und der negative prädiktive Wert (NPV) 93,6%. Ein Zusammenhang der Ergebnisse mit der Tumorgröße konnte nicht nachgewiesen werden (1). In weiteren Studien konnten bei der Sensivität Ergebnisse von 46.2-84%, bei der Spezifität 88-98% und Genauigkeit 57-96% präsentiert werden (99, 103-106).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Dignitätsbestimmung mittels Ultraschalldiagnostik nicht sicher möglich ist. Für die Beurteilung von benignen Tumoren gilt die Sonographie jedoch als Goldstandard (7, 90, 96). Bei Ausdehnung in den tiefen Parotislappen, Verdacht auf Malignität und Tumoren in der Glandula sublingualis ist allerdings eine weitere Bildgebung notwendig (99). Eine CT oder MRT sollte ebenso ergänzend eingesetzt werden, wenn der sonographische Befund fraglich, die gesamte Drüse nicht schallbar ist oder eine Ausdehnung in den Parapharyngealraum (PPR) vermutet wird (90, 91).

2.7.3.2. Computertomographie

Auf Grund der weiten Verfügbarkeit und schnellen Bilderfassung ist die Computertomographie (CT), wenn kein MRT verfügbar bzw. kontraindiziert ist und Sonographie unzureichend ist, das Mittel der Wahl. Grundlegend ist ein CT bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Magnetresonanztomographie zu bevorzugen (91). Das CT ist im Vergleich zum MRT kostengünstiger und schneller. Ein signifikanter Nachteil ist jedoch die relativ hohe Strahlendosis (97). Die Entstehung von Artefakten durch metallische Zahnkronen und -implantate, sowie mögliche Allergien gegen das Kontrastmittel sind weitere Nachteile (97).

Die Glandula parotis und Glandula submandibularis lassen sich mittels CT mit Schnittbildern in drei Ebenen gut erfassen (93). Das CT dient der Differenzierung intra- und extraglandulärer Raumforderungen, sowie der Erkennung von Tumoren im Parapharyngealraum (PPR). Die Bestimmung der Tumorausdehnung und die Beziehung des Tumors zum N. facialis sind zuverlässig möglich. Auch eine mögliche Schädelbasis- und Unterkieferinfiltration sind mittels CT nachweisbar (7).

Ein CT ist wegen der eingeschränkten Weichteilauflösung jedoch nicht das primäre Schnittbildverfahren bei Verdacht auf Speicheldrüsentumor und hat gegenüber der Magnetresonanztomographie somit nur eine untergeordnete Bedeutung (91, 93).

Die Scan-Protokolle sind abhängig vom Gerät und der genutzten Software. Als Standard gilt ein Multidetektor-CT. Der Patient sollte aufgefordert werden ruhig zu atmen und Husten zu vermeiden. Eine korrekte Positionierung sicherte die Aufnahmequalität. Axiale Schichten sollten von der Schädelbasis bis zur Trachea aufgenommen werden. Besondere Beachtung sollten metallische Gegenstände (Amalgam-Füllungen, Kronen) finden, da zur Artefaktvermeidung besondere Messeinstellungen- und Winkel nötig sind (89).

Die normale Parotis lässt sich auf Grund der verminderten Absorption des Drüsenparenchyms gegenüber dem umliegenden Muskelgewebe gut abgrenzen. Hyper- und hypodense Zonen sind gut abgrenzbar, daher können z.B. aufgehellte Tumorstrukturen sowie zystische und solide Areale unterschieden werden (17).

Die Dichte der Gl. parotis beträgt im Nativ-CT -30 bis +30 Hounsfield-Einheiten (HE). Speicheldrüsentumoren weisen deutlich höhere Dichtewerte auf (93).

Generell lassen sich in Tumoren zystische (hypodense) Strukturen von soliden Bereichen unterscheiden (17). Nach Kontrastmittelgabe sind maligne Tumoren durch eine fleckförmige, inhomogene Anreicherung gekennzeichnet. Rückschlüsse auf die Histopathologie sind nicht möglich, somit bleibt die Ausdehnung der Neoplasie die Hauptindikation für ein CT (17).

Die Sensivität und Spezifität des CT wird in der Literatur mit 100% und 42% angegeben (99). In einer Studie konnte durch einen befundenden Radiologen mit 20 Jahren Berufserfahrung eine Sensivität, Spezifität, und ein positiver prädiktiver Wert (PPV) und ein negativer prädiktiver Wert (NPV) von 100% bei der Differenzierung von benignen und malignen Tumoren erreicht werden. Die korrekte Diagnostizierung maligner Tumoren im CT stieg in dieser Studie proportional mit der Erfahrung des Radiologen an. Bei Radiologen mit weniger Berufserfahrung konnten maligne Tumore unsicherer diagnostiziert werden (107).

2.7.3.3. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist das Mittel der Wahl bei Verdacht auf eine Neoplasie der Speicheldrüsen (91, 108). Im Vergleich zum CT überzeugt das MRT mit einem höheren Weichgewebkontrast und somit einer klareren Darstellung und Lokalisation der Speicheldrüse mit N. facialis und den umgebenden Strukturen (7, 93, 97). Das MRT ist dem CT in der Darstellung der Schnittstelle zwischen Tumor und umliegendem Gewebe, sowie in der Beurteilung der Tumorausdehnung meist

überlegen (6). Dank multiplanarer Rekonstruktion wird die Tumorausdehnung so exakt wie in keinem anderen Verfahren dargestellt (93). Perineuralscheiden- und Knochenmarksinfiltration sind hier besser nachweisbar (7, 89, 91). Zur Gefäßdarstellung wird im MRT nicht zwingend Kontrastmittel benötigt. Ein weiterer Vorteil im Vergleich zum CT, gerade bei Untersuchungen im Kindesalter und Schwangeren, ist die nicht vorhandene Strahlenbelastung. Zahnkronen rufen im MRT keine Artefakte hervor, lediglich der Schluckvorgang lässt sich als Störfaktor leider nicht vollständig ausschließen (93).

Nachteile ergeben sich neben dem hohen Kostenfaktor durch die Dauer der Untersuchung, die geringere Verfügbarkeit, Bewegungsartefakte und die benötigte hohe Mitarbeit der Patienten (97). Elektronische Implantate und Klaustrophobie sind weitere Limitationen des MRT (7). Im Vergleich zum CT ist die Darstellung der Kortikalisbegrenzung schlechter (99).

Die Speicheldrüsen werden optimalerweise mit einer zirkulär-polarisierenden Kopfspule und Geräten mit 1,5 - 3 Tesla untersucht (97). Üblich sind T1- und T2-gewichtete sowie kontrastmittelangereicherte T1-gewichtete Aufnahmen. Die T1-gewichtete Sequenz stellt den Tumor gut vor dem fettreichen Hintergrund der Parotis dar, die T2-gewichtete Sequenz hebt Flüssigkeiten hyperintens hervor und die T1-gewichtete Sequenz nach KM-Gabe zeigt eine erhöhte Anreicherung im tumorösen Gewebe (99). Verschiedene ergänzende Techniken wie Fettabsättigung oder Fett-Signal-Unterdrückung (Short-Tau Inversion Recovery) optimieren die Beurteilung der Ausdehnung oder bei besonders kleinen Befunden (97). Mittels Axialer T1- und T2-gewichteter Sequenzen können Aussagen über die exakte Lokalisation und Tumorausdehnung getroffen werden. Axiale und koronare Sequenzen mit Kontrastmittel helfen bei Fragestellungen wie der perineuralen Ausbreitung, der Knocheninvasion und Tumorgrenze. Schichtdicken von 3-4mm haben sich bewährt, ebenso der Seitenvergleich mittels transversaler Schnittbilder (97). Techniken wie Magnetresonanzperfusionbildgebung und Magnetresonanzspektroskopie zeigen vielversprechende Ergebnisse zur Dignitätsbestimmung (91, 99).

Die Glandula parotis zeigt sich wegen ihres Fettgehaltes im T1-gewichteten Bild signalintensiv und gut abgegrenzt von Muskulatur und Unterhautfettgewebe. Die Signalstärke befindet sich zwischen der von Muskel und von Fett. Mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil von Fett zu und dementsprechend verändert sich auch die

Signalstärke (6). Der Ausführgang der Parotis, die A. carotis und die V. retromandibularis sind gut erkennbar und so gelingt indirekt auch die topographische Darstellung des N. facialis (2, 93). Der Nachweis des Nervenverlaufs gilt als Alleinstellungsmerkmal der MRT und ist der Operationsplanung dienlich (93).

Die Sensivität und Spezifität des MRT bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren wird in der Literatur mit 88% und 77% angegeben (99). Bei einer Studie mit 100 präoperativ durchgeführten diffusions- und perfusionsgewichteten Magnetresonanztomografien an Parotistumoren betrug die Sensivität 89,5% und die Spezifität 100% (109).

In Fällen, in denen der Verdacht auf einen benignen Tumor vorliegt, jedoch keine Sonographie vorhanden oder diese keine klare Tumorgrenze zeigt, der Befund größer als 3,5 cm, weit medial gelegen oder organüberschreitend ist, ist das MRT die 1. Wahl der bildgebenden Diagnostik (95, 110). Generell sollte ein MRT bei Malignitätsverdacht, tiefer Gewebsausdehnung und für alle Läsionen der Glandula sublingualis und den kleinen Speicheldrüsen durchgeführt werden, da hier das Risiko der Malignität besonders hoch ist. Auch bei möglicher Beteiligung angrenzender Strukturen und der Schädelbasis ist ein MRT indiziert. Obligatorisch sollten ebenso alle tiefen Parotistumoren mittels MRT untersucht werden, da die Sonographie hier Grenzen aufzeigt. Ist kein MRT möglich, stellt das CT die adäquate Alternative für oben genannte Fragestellungen dar (89).

2.7.4. Histologie

2.7.4.1. Probeexzision

Grundlegend ist die Probeexzision (PE) bei Tumoren aus verschiedenen Gründen unzulässig und birgt Risiken. Eine Fehldiagnose ist bei zu oberflächlicher Entnahme möglich. Bei Verletzung der Tumorkapsel können Tumorzellen verschleppt werden und eine Tumorimplantation im umliegenden Gewebe zur Folge haben (17). Durch eine PE kann ebenso der Erfolg der radikalen Tumorentfernung beeinträchtigt werden (17).

Bei gutartigen Tumoren sind Probeexzisionen nicht angezeigt, vor allem nicht bei pleomorphen Adenomen (102), da hier die Gefahr der Tumorzellverschleppung und

der Fazialisschädigung groß ist (2). Eine Eröffnung der Tumorkapsel erhöht das Risiko von Lokalrezidiven trotz direkt nachfolgender OP (17).

2.7.4.2. Feinnadelaspirationsbiopsie

Die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) ist eine Zellentnahme durch Punktion mit einer Einmalnadel (23 Gauge) und Einmalspritze. Unter Aspiration wird aus verschiedenen Richtungen in den mit den Fingern fixierten Tumor eingestochen und so Zellmaterial entnommen, das anschließend nach zytologischen Kriterien wie Zelltyp, -differenzierung, -anordnung und nicht zellulären Elemente untersucht wird.

Die FNAB weist Schwächen bei der Diagnostik von diffusen Vergrößerungen der Speicheldrüsen, kleinen Tumoren, speziellen Tumorarten und schwierig palpierbaren Tumoren auf (88, 111, 112). Maligne Tumoren werden öfter als falsch-negativ bewertet als benigne (111). Die meisten Fehldiagnosen treten beim pleomorphen Adenom auf, das fälschlicherweise durch FNAB als ACC oder Karzinom im pleomorphen Adenom gehalten wurde. Auch Warthin-Tumore wurden anhand FNAB oftmals falsch als Lymphome eingeschätzt (111). Auf Grund der genannten negativen Aspekte und Risiken gehört die FNAB an der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz nicht zu der routinemäßigen Diagnostik von Speicheldrüsentumoren und wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Die nicht repräsentative Fallzahl führte zum Ausschluss in dieser Analyse im Rahmen dieser Arbeit.

2.7.4.3. Histopathologie

Die abschließende postoperative Diagnose wird durch den Pathologen gestellt. Erst nachdem der möglichst vollständig resezierte Befund vorliegt ist eine Klassifizierung des Subtypus und eine sichere Dignitätsbestimmung möglich.

Die pathologische Diagnostik erfolgt durch die Beurteilung des Tumorgewebes anhand der makroskopischen und lichtmikroskopischen Aspekten (Histopathologie, Zytologie). Die Histopathologie gilt als „Goldstandard“ zur Diagnosestellung von Tumoren.

2.8. Therapie

2.8.1. Benigne Tumore

Die Therapie der Wahl bei gutartigen Speicheldrüsentumoren ist eine vollständige Entfernung im Gesunden („in sano“) bzw. eine sichere Totalexstirpation. Die sichere Totalexstirpation geht in vielen Fällen mit der vollständigen Entfernung der Drüse einher (113). Es stehen diverse Operationstechniken mit teilweise überlappenden Indikationen zur Verfügung, die je nach Lokalisation und Größe des Befundes, sowie Erfahrung des Operateurs in Erwägung gezogen werden können (Tab. 22) (114). Generell sollte stets dem vollständigeren operativen Ansatz als einzeitiges Verfahren der Vorzug gegeben werden (115). Die Erhaltung des Fazialis ist obligat (17). Unbehandelte benigne Tumoren sind von einer malignen Entartung bedroht. Besonders große Tumoren können die Atmung und den Schluckvorgang beeinträchtigen. Bei unvollständig entfernten Neoplasien sind stets Rezidive zu erwarten (114).

2.8.1.1. Radiatio

Grundlegend liegt bei benignen Tumoren keine Indikation zur Bestrahlung vor. In seltenen Fällen wird Radiotherapie bei pleomorphen Adenomen der Glandula parotidea und dessen Rezidiven angewandt. Falls die Notwendigkeit einer chirurgischen Revision besteht, erhöht sich das Risiko für eine Fazialislähmung bei einem zweiten Eingriff. In 30-60% der Fälle wird hier der Fazialis beschädigt (116). Daher kann im Einzelfall eine fazialisschonende Operationstechnik mit anschließender Bestrahlung in Betracht gezogen werden.

Strahlentherapie ist bei nicht-resizierbaren Pleomorphen Adenomen der kleinen Speicheldrüsen die Therapie der Wahl und ebenso bei unklaren Tumorgrenzen, einem hohen Risiko für Rezidive und einer Tumorrupturn während des Eingriffs geeignet und vielfach diskutiert (117).

2.8.2. Maligne Tumore

Bei malignen Tumoren sind die Ausdehnung und der histologische Differenzierungsgrad maßgebend für die Therapiewahl. Die vollständige operative Entfernung bleibt der Goldstandard. Die vollständige Entfernung mit sauberen, klaren Tumorgrenzen und nach Möglichkeit die Erhaltung des N. fazialis stehen an oberster Stelle (118). Bei malignen Parotistumoren kann eine totale Parotidektomie

unumgänglich (91, 118). Im Falle einer Infiltration muss der Fazialis geopfert werden. Die Resektion beschränkt sich auf die infiltrierte Anteile. Wie bei benignen Tumoren gilt der Erhalt des Fazialis als oberste Prämisse (118). Die sofortige Rekonstruktion der relevanten Gesichtsnerven sollte der Chirurg technisch beherrschen (113). Generell ist von großem Vorteil präoperativ eine Information über die Dignität des Tumors zu besitzen, um eine Entscheidung bezüglich der operativen Ausräumung der Halslymphknoten zu treffen.

Die Indikation für eine Neck dissection bleibt umstritten. Bei T3/T4- Tumoren, high-grade Karzinomen und perilymphatischer Invasion ist die Ausräumung der Lymphknoten indiziert. Seifert et al. zufolge darf die Neck dissection kein Routineprogramm sein, sondern lediglich bei Lymphknotenmetastasen oder fortgeschrittenen organübergreifenden Tumoren erfolgen. Die Rekonstruktion des Fazialis sollte stets in Betracht gezogen werden (17).

2.8.2.1. Radiatio und Chemotherapie

Der Radiotherapie kommt eine unterstützende Rolle in Form von postoperativer Bestrahlung zu, während die Chemotherapie bisher bei Speicheldrüsenmalignomen bedeutungslos ist (17). Die postoperative Strahlentherapie ist bei Tumoren mit einem hohen Risiko für lokoregionäre Rezidiven indiziert (119). Die adjuvante Bestrahlung des Primarius ist in Fällen von großen T3/T4-Tumoren, high-grade Parotistumoren mit Lymphknotenmetastasen, Knocheninvasion, perineuraler Infiltration, Fazialisinvasion, nicht tumorfreien oder tumornahen (<5mm) Resektionsgrenzen und Fällen von pN notwendig (119). Die Strahlensensibilität der einzelnen Tumoren ist sehr unterschiedlich. Die Bestrahlung dient der Verminderung und Verzögerung von Rezidiven und ist stets vom individuellen Fall abhängig zu machen. Die Entscheidung für postoperative Bestrahlung anhand vom histologischen Subtyp des Tumors zu fällen ist ebenso schwierig wie die Klassifizierung an sich, daher konnte bisher auch kein prognostischer Zusammenhang nachgewiesen werden (119). Anhand retrospektiver Studien lässt sich für die Patienten, die diese Kriterien erfüllten, ein Nutzen der postoperativen Bestrahlung nachweisen. Ein negativer Einfluss auf die Fazialisfunktion oder Regeneration nach Rekonstruktion konnte nicht nachgewiesen werden (119).

Die alleinige Bestrahlung konnte, bis auf Einzelfälle, nicht als kurativ bewiesen werden (118). Als Primärtherapie gilt sie daher nur bei inoperablen Fällen, bei Ablehnung einer OP durch den Patienten oder als palliatives Therapiekonzept (119). Komplexe therapeutische Entscheidungen sollten in einer multidisziplinären Konferenz (Tumor Board) diskutiert werden (118).

Die Chemotherapie ist bislang als palliative Maßnahme bei Metastasierung oder lokoregionären Rezidiven, die für eine weitere OP oder Bestrahlung ungeeignet sind, vorbehalten. Die derzeitige Studienlage lässt keinen Schluss zu, ob und welche Therapieform erfolgreich ist. Es gilt als unklar, ob eine Monotherapie oder kombinierte Therapie erfolgreicher ist. Generell lässt sich festhalten, dass der histologische Subtyp einen starken Einfluss auf die Prognose hat. Patienten mit ACC, Adenokarzinomen und malignen Mischtumoren scheinen sensibler für Anthrazykline-Platin Kombinationen. Patienten mit Mukoepidermoid- oder undifferenzierten Karzinome sprachen in einzelnen randomisierten Studien besser auf Medikamente gegen Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich an, wie z.B. Cisplatin, 5-Fluorouracil und Methotrexat (120).

2.9. Komplikationen

Während des Eingriffs besteht grundlegend das Risiko für drei wesentliche Komplikationen: Der Verlauf des Fazialis ist nicht identifizierbar, unbeabsichtigte Teilung des Fazialis oder eines Fazialisastes oder Ruptur des Tumors (114). Neben einer Fazialisschädigung sind Verletzungen im Wangenbereich in der Nähe des Ausführungsganges der Gl. parotis, sowie Verletzungen des Ausführungsganges und Sensibilitätsstörungen möglich. Weitere Komplikationen stellen Blutungen, Infektionen, Hämatome, Serome sowie Narben- oder Kolloidbildung dar. Sehr selten kommt es zur Entstehung von Neuromen nach Durchtrennung des N. auricularis magnus (7). Nach totaler Parotidektomie konnte in bis zu 30% der Fälle das Phänomen des gustatorischen Schwitzens beobachtet werden. Das sog. Frey-Syndrom geht mit Schweißabsonderungen, Hautbrennen und Hautrötungen einher (113, 115).

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Das untersuchte Kollektiv besteht aus Patienten, bei denen von 1997 bis 2019 ein Speicheldrüsentumor diagnostiziert wurde. Die retrospektive Analyse wurde über die elektronischen Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aus dem entsprechenden Zeitraum durchgeführt. Insgesamt konnten 212 Patienten mit entsprechender Diagnose ermittelt werden, die im weiteren Verlauf auf einheitlich definierte Auswahlkriterien untersucht wurden. Entsprechend den definierten Auswahlkriterien (Vgl. Abschnitt 3.2) wurden 149 Patienten in die weitere Analyse hinsichtlich der präoperativen Diagnostik eingeschlossen.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Aufnahme der Patienten in die Studie waren:

- Diagnosestellung im Zeitraum von 1997 bis 2019 an der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- histopathologisch gesicherte und dokumentierte Diagnose eines primären Speicheldrüsentumors der großen oder kleinen Speicheldrüsen
- ein zur Befundung ausreichendes, dokumentiertes, präoperatives Diagnostikverfahren mittels intern oder extern durchgeführter CT, MRT oder Sonographie
- nur Primärdiagnosen/ Primärfälle

Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patienten in die Studien waren:

- Patienten, welche die genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten
- fehlende oder qualitativ schlechte präoperative Bildgebung
- mangelhafte Dokumentation der Verdachtsdiagnose nach präoperativer Bildgebung (Sonographie, CT, MRT)
- Rezidiv einer bekannten Speicheldrüsenneoplasie

In die Analyse wurden acht Tumorentitäten eingeschlossen, darunter zwei benigne und sechs maligne Entitäten. Unter den benignen Tumoren sind auf Grund ihres gehäuften Vorkommens das pleomorphe Adenom und der Warthin-Tumor eingeschlossen worden (siehe Kapitel 2.5).

Bei den malignen Speicheldrüsentumoren wurden das Mukoepidermoid-Karzinom, das Adenoid-zystische Karzinom, das Adenokarzinom, das Azinuszellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom oder Speichelgangskarzinom eingeschlossen (siehe Kapitel 2.6). Weitere Tumorentitäten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt (6). Diverse dokumentierte Gradings des Adenokarzinoms („schlecht differenziert“, „low-grade“, „NOS“, „papillär“, „mikrozystisch“) wurden unter der Bezeichnung „Adenokarzinom“ zusammengefasst.

Die ausgeschlossen 63 Patienten bestanden aus 29 Frauen und 34 Männern. 26 diagnostizierte Tumore waren benigne und 37 maligne Tumore. In 28 Fällen führte die unzureichende Dokumentation zum Ausschluss. In 23 Fällen handelte es sich um ein Rezidiv. 8 Befunde waren seltene, einmalig im Kollektiv vorkommende Entitäten. Weitere Ausschlussgründe waren jeweils eine Rekonstruktion ohne Operation eines Primärtumors, eine fehlende Histopathologie, ein doppelt dokumentierter Patient und eine Sonographie vom Hals ohne anderweitige Bildgebung.

3.3. Datenerhebung

Die Datenerfassung erfolgte aus den Krankenakten und elektronischen Datenbanken SAP® und VISIdent® der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Die Software VISIdent®, ein Info- und Abrechnungssystem für Zahnärzte und Zahnkliniken, wird an der Universitätsmedizin Mainz von Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten (ZMK) und von der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie genutzt. Sämtliche Daten über die Patienten des Kollektivs, durchgeführte Diagnostikverfahren, erhobene Befunde, Diagnosen und Therapiemaßnahmen sind in VISIdent® dokumentiert.

Die Software SAP® Patient Management wurde im Jahr 2006 an der Universitätsmedizin Mainz eingeführt, seitdem wird sie ergänzend zu VISIdent® von der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie genutzt und lieferte

weitere Informationen für die Analyse für den Zeitraum 2006- 2019.

Grundlegend wurden aus diesen beiden Systemen folgende Parameter erfasst:

- Name, Alter, Diagnosealter, Geschlecht
- anamnestische Risikofaktoren (Rauchen, regelmäßiger Alkoholkonsum, Kombination)
- Lokalisation des Tumors (Seite, Oberkiefer/Gaumen, Parotis, Mundboden, Glandula Submandibularis, Glandula Sublingualis, Unterkiefer, Wange, Zunge, Oberlippe)
- Tumordignität (maligne/benigne)
- histopathologisch gesicherte Tumorentität
- präoperative klinische Diagnostik (Schwellung, Schmerzen, Fazialisparese)
- präoperative Bildgebung mit Verdachtsdiagnose

Entsprechend des durchgeführten präoperativen Diagnostikverfahrens wurde die dokumentierte Verdachtsdiagnose jedes durchgeführten Verfahrens herausgearbeitet und die Richtigkeit in Bezug auf die Dignität und Entität (Ja-/Nein-Entscheidung) im Vergleich mit dem definitiven histopathologischen Befund bewertet. Dieser abschließende Befund wurde dem endgültigen Befundbericht des Instituts für Pathologie entnommen.

3.4. Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde von Februar 2018 bis Mai 2021 mithilfe von Pubmed und MEDLINE, sowie der Universitätsbibliothek der Unimedizin Mainz durchgeführt. Bei der Online- Recherche wurden die Schlüsselwörter „Salivary glands“ oder „Salivary tumors“ „Salivary gland carcinomas“ in Kombination mit „ultrasound“, „MRI“, „CT“, „fine needle aspiration biopsy“, „diagnosis“, „investigation“ „preoperative“ oder „classification“ benutzt.

3.5. Parameter der Sonographie

Das in der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie angewandte Ultraschallgerät ist das Modell „MyLab™Alpha“ der Firma Esaote. Die Untersuchungen wurden mit B-Mode und Doppler, jedoch nicht 3D getätigt. Untersuchungsparameter sind Form und Größe der Neoplasie, Vaskularisierung,

sowie Homogenität, Infiltrationen, etwaige Hinweise auf Metastasierungen und Begrenzung.

Aus der Befunddokumentation wurde die Verdachtsdiagnose übernommen und nach entsprechender Dignität und Entität kodiert (Vgl. Tabelle 21/22).

Ein fehlender präoperativer Befund wurde mit fehlend [=0] gekennzeichnet. Der Verdacht in Bezug auf die Dignität wurde in benigne [=1] und maligne Neoplasie [=2] unterschieden.

In Bezug auf die Entität wurden das pleomorphes Adenom [=1], der Warthin-Tumor [=2] und das Adenokarzinom [=4] konkret in den Patientenakten dokumentiert und somit als spezifische Entität kodiert. Verdachtsdiagnosen, die einen Tumor ausschlossen wurden als „kein Tumor“ [=3] kodiert. Diese Kategorie beinhaltet die den dokumentierten Verdachtsdiagnosen Sialadenitis, Sialolithiasis, vergrößerte Lymphknoten, Blutung und Zyste.

Aus der weiteren statistischen Analyse wurden Fälle ausgeschlossen, bei denen lediglich eine Sonographie des Halses getätigt wurde, ohne zusätzliche Schichtbildgebung. Auf Grund der anatomischen Bedingungen sind Tumore an Unterkiefer und Gaumen der Sonographie unzugänglich oder durch Schallschattenüberlagerungen nicht verwertbar und wurden daher als fehlend [=0] gekennzeichnet.

Dignität

0	fehlt
1	V.a. <i>benigne Neoplasie</i>
2	V.a. <i>maligne Neoplasie</i>

Tabelle 21: Kodierung der Verdachtsdiagnosen der präoperativen Sonographie in Bezug auf die Dignität

Entität

0	fehlt
1	V.a. <i>pleomorphes Adenom</i>
2	V.a. <i>Warthin-Tumor</i>
3	V.a. <i>Kein Tumor (andere Pathologie)</i>
4	V.a. <i>Adenokarzinom</i>

Tabelle 22: Kodierung der Verdachtsdiagnosen der präoperativen Sonographie in Bezug auf die Entität

Die dokumentierten Verdachtsdiagnosen wurden bezüglich der Dignität und Entität mit dem histopathologischen Befund verglichen. Eine korrekte Verdachtsdiagnose wurde mit richtig [=1] gekennzeichnet. Falsche Verdachtsdiagnosen wurden als falsch [=2] gekennzeichnet. Präoperative Befunde ohne eindeutig definierten und dokumentierten Verdacht auf die Tumorentität wurden als fehlend [=0] gekennzeichnet. Diese wurden nur hinsichtlich der Dignität bewertet.

Vergleich Verdachtsdiagnose und histopathologischer Befund

0	fehlt
1	richtig
2	falsch

Tabelle 23: Kodierung des Vergleichs der Verdachtsdiagnosen der präoperativen Sonographie in Bezug auf die Dignität und Entität mit dem histopathologischen Befund

3.6. Parameter der MRT und CT

Dokumentierte Befunde der Radiologen wurden ebenso bezüglich des Dignitätsverdachtes nach entsprechendem Schema kodiert. Vom Radiologen konkret dokumentierte Verdachtsdiagnosen wurden als pleomorphes Adenom [=1], Warthin-Tumor [=2], ACC [=5] oder Mukoepidermoidkarzinom [=6] kodiert. Verdachtsdiagnosen, die einen Tumor ausschlossen wurden entsprechend der Sonographie als „kein Tumor“ [=3] kodiert. Fälle, in denen vom Radiologen kein korrelierender Befund diagnostiziert wurde sind als „kein sichtbares Korrelat“ [=4] kodiert. Verdachtsdiagnosen, die andere Tumorarten (Lymphome, Zungengrundkarzinome) oder Metastasen beinhalteten wurden als „Anderer Tumor“ [=7] kodiert.

Dignität

0	fehlt
1	V.a. benigne Neoplasie
2	V.a. maligne Neoplasie

Tabelle 24: Kodierung der Verdachtsdiagnosen der präoperativen MRT und CT in Bezug auf die Dignität

Entität

0	fehlt
1	V.a. pleomorphes Adenom
2	V.a. Warthin-Tumor
3	V.a. Andere Pathologie (kein Tumor)
4	Kein Korrelat sichtbar
5	V.a. ACC
6	V.a. Mukoepidermoidkarzinom
7	V.a. Anderer Tumor

Tabelle 25: Kodierung der Verdachtsdiagnosen der präoperativen MRT und CT in Bezug auf die Entität

Vergleich Verdachtsdiagnose und histopathologischer Befund

0	fehlt
1	richtig
2	falsch

Tabelle 26: Kodierung des Vergleichs der Verdachtsdiagnosen der präoperativen MRT und CT in Bezug auf die Entität und Dignität mit dem histopathologischen Befund

3.7. Parameter der Histopathologie

Die histopathologischen Befunde wurden bezüglich der Dignität nach entsprechendem Schema kodiert.

Dignität

1	benigner Tumor
2	maligner Tumor

Tabelle 27: Kodierung der Histopathologie in Bezug auf die Dignität

Die postoperativ dokumentierten Tumorentitäten seitens der Pathologie wurden mit [1-8] beschrieben.

Entität

1	pleomorphes Adenom
2	Warthin-Tumor
3	Azinuszellkarzinom
4	Mukoepidermoidkarzinom

5	ACC
6	Adenokarzinom
7	Plattenepithelkarzinom
8	Speicheldrangskarzinom

Tabelle 28: Kodierung der abschließenden Histopathologie in Bezug auf die Entität

3.8. Statistische Dokumentation

Im Zuge der retrospektiven Datenerhebung wurden quantitative und qualitative Variablen erhoben mit dem Ziel durch statistische Analysen Zusammenhänge zwischen diesen zu berechnen und die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Prädiktoren, bestehend aus den Variablen der bildgebenden Diagnostik, auf das histopathologische Ergebnis zu bestimmen.

Nach Sichtung der Befunde und Erhebung der Variablen wurden diese in eine tabellarische Datenbank mittels der Software *Excel* von Microsoft eingepflegt und zwecks Anonymisierung des Kollektivs die Patientenummer mit dem zugehörigen Geburtsdatum übernommen. Mittels der Software SPSS® Statistics Version 23 von IBM® wurde die statistische Analyse erstellt.

Es wurden verschiedene Analyseverfahren eingesetzt, wobei das Signifikanzniveau für alle Berechnungen auf $p = 0,05$ festgelegt wurde. Qualitative Variablen wurden mittels Balkendiagrammen grafisch dargestellt und deren absolute Häufigkeiten angegeben.

3.9. Statistische Analyse

Der Zusammenhang der quantitativen und qualitativen Merkmale wurde mittels Kreuztabellen sowie t-tests ermittelt und das Signifikanzniveau mittels Chi-Quadrat-Tests nach Pearson unter Angabe der Chi-Quadrat-Statistik geprüft und die Verteilung tabellarisch dargestellt.

Nach erfolgter Korrelationsanalyse zwischen den erhobenen Variablen wurde ein Vierfeldertest durchgeführt mit dem Ziel einen Vergleich der Sensitivitäten und Spezifitäten in Hinsicht auf die verschiedenen bildgebenden Verfahren tätigen und Unterschiede messen zu können.

Das Ergebnis des Vierfeldertests wurde unter Angabe der Odds Ratio sowie dem zugehörigen Konfidenzintervall von 95% und dem Signifikanzwert p dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Von den 149 eingeschlossenen Patienten waren 45% (n=67) weiblich und 55% (n=82) männlich. Das Diagnosealter der Untersuchungsgruppe liegt zwischen 19 und 90 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 56,9 Jahren (Standardabweichung [SD] = 15,334). Nach Geschlecht getrennt waren zum Zeitpunkt der Diagnose Frauen im Schnitt 53 Jahre (SD = 16) und Männer im Schnitt 60 Jahre (SD = 14) alt (siehe *Abbildung 19*).

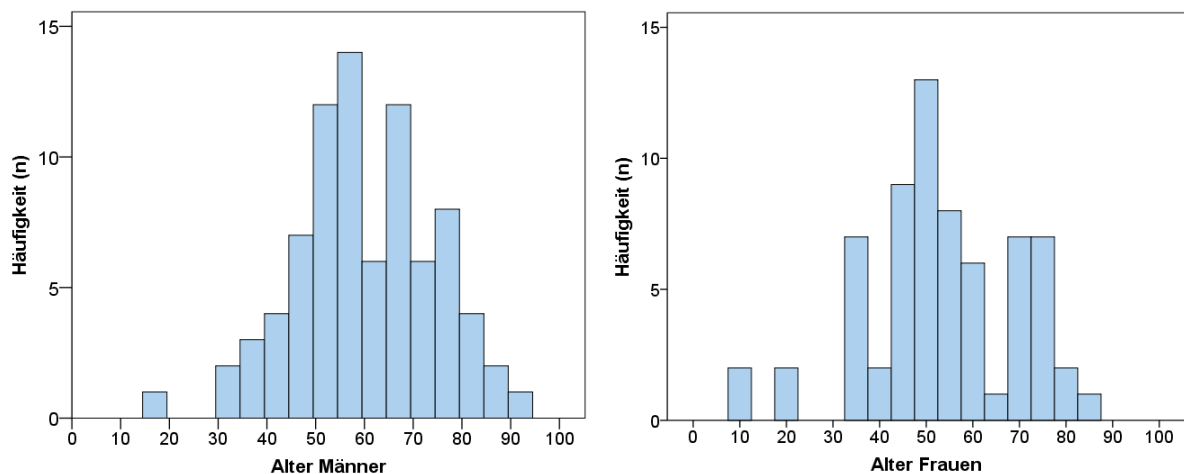


Abbildung 1: Deskription des Diagnosealters

4.2. Risikofaktoren

Von den n= 149 Patienten wurde die anamnestische Abfrage vorherrschender Risikofaktoren wie Rauchen oder regelmäßiger Alkoholkonsum von n=54 (36,2%) mit „ja“ beantwortet und von n=95 (63,8%) mit „nein“.

Der Risikofaktor Rauchen betraf n=51 (34,2%) Patienten des Gesamtkollektivs. Nichtraucher waren demnach n=98 (65,8%). Regelmäßiger Alkoholkonsum war bei n=16 (10,7%) zu verzeichnen.

4.2.1. Korrelation der Risikofaktoren mit dem Geschlecht

Bezogen auf das Geschlecht waren unter den n=149 (100%) Patienten bei n=54 (36,2%) Patienten Risikofaktoren vorhanden, darunter n=14 Frauen und n=40 Männer. n=12 Frauen waren Raucherinnen und n=39 Männer waren Raucher. n=3

Frauen und n= 13 Männer konsumierten regelmäßig Alkohol. Somit waren bei n=13 Patienten beide Risikofaktoren simultan vorhanden.

Die Analyse der Risikofaktoren ergab eine statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen Rauchen und Geschlecht (Chi = 12,408; $p = <0,0001$) und eine etwas schwächere, jedoch statistisch signifikante Korrelation von Alkoholkonsum und Geschlecht (Chi- Quadrat = 4,978; $p = ,026$).

4.3. Lokalisation der Speicheldrüsentumore

Insgesamt befanden sich n=92 (61,7%) von den n=149 (100%) diagnostizierten Speicheldrüsentumoren in der Parotis. Am zweithäufigsten waren Tumore mit n=30 (20,1%) im Oberkiefer oder Gaumen, gefolgt von n=13 (8,7%) in der Gl. submandibularis, n=6 (4%) im Bereich der Unterkieferschleimhaut, n=5 (3,4%) in der Wange und n=1 (0,7%) im Mundboden, der Gl. sublingualis oder der Oberlippe (siehe Abbildung 20).

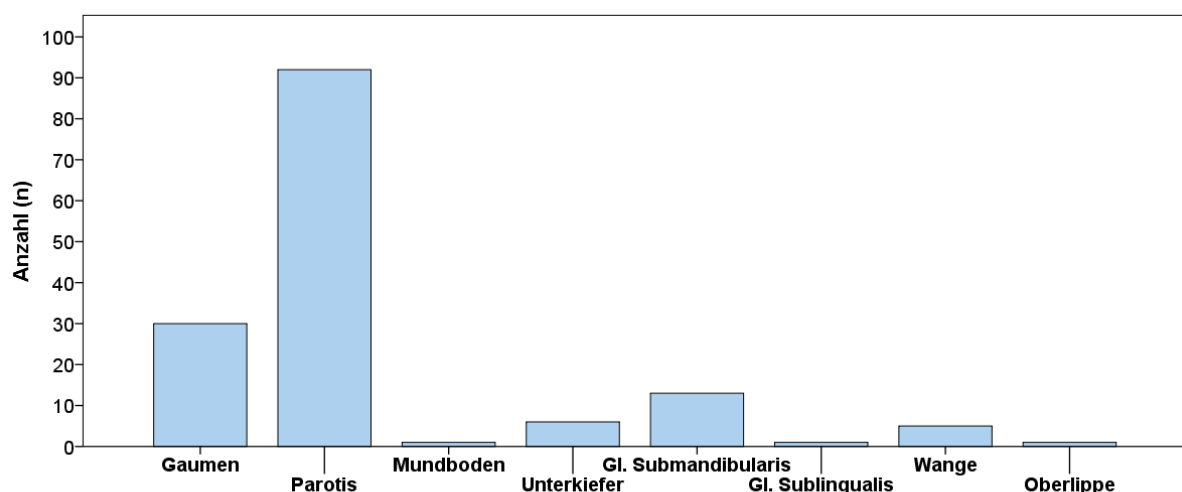


Abbildung 2: Deskription der Tumorlokalisationen

4.4. Verteilung der Dignitäten

Die n=149 (100%) Speicheldrüsentumore teilen sich in n=81 (54,4%) benigne und n=68 (45,6%) maligne Neoplasien auf.

Dignität	Häufigkeit
benigne	81 (54,4%)
maligne	68 (45,6%)

Tabelle 29: Fallzahlen Dignität

4.4.1. Korrelation der Dignitäten mit der Lokalisation

Die Gesamtzahl der benignen Tumore (n= 81) und malignen Tumore (n=68) teilte sich in Bezug auf das Auftreten in den Speicheldrüsen wie folgt auf:

Lokalisation	Häufigkeit benigne Tumore	Häufigkeit maligne Tumore
<i>Gl. Parotis</i>	70 (86,4%)	23 (33,8%)
<i>Gl. submandibularis</i>	2 (2,5%)	11 (16,2%)
<i>Gl. sublingualis</i>	0 (0%)	1 (1,5%)
<i>Kleine Speicheldrüsen</i>	9 (11,1%)	33 (48,5%)

Tabelle 30: Fallzahlen in großen und kleinen Speicheldrüsen nach Dignität

Es ergaben sich statistisch hoch signifikante Zusammenhänge. Mittels t-test wurde gezeigt, dass sich das Auftreten eines benignen bzw. malignen Speicheldrüsentumors bezüglich der Lokalisation und der Größe der Speicheldrüse signifikant unterscheidet. (Chi-Quadrat = 43,898; p = <0,0001). Daraus ergibt sich, dass benigne Tumore im analysierten Patientenkollektiv statistisch gehäuft in großen Speicheldrüsen (88,9%) und maligne Tumore im Vergleich häufiger in kleinen Speicheldrüsen (48,5%) vorkommen.

4.5. Verteilung der Entitäten

Von den 149 analysierten Speicheldrüsentumore waren n=56 (37,6%) Pleomorphe Adenome, gefolgt von n= 26 (17,4%) Warthin-Tumoren n=20 (13,4%) Adenoidzyssischen Karzinomen, n=17 (11,4%) Mukoepidermoidkarzinomen, n=15 (10,1%) Adenokarzinomen, n=6 (4%) Speichelgangskarzinomen, n=5 (3,4%) Plattenepithelkarzinomen und n=4 (2,7%) Azinuszellkarzinomen.

Entität	Häufigkeit
<i>Pleomorphes Adenom</i>	56 (37,6%)
<i>Warthin- Tumor</i>	26 (17,4%)
<i>ACC</i>	20 (13,4%)
<i>Mukoepidermoidkarzinom</i>	17 (11,4%)
<i>Adenokarzinom</i>	15 (10,1%)
<i>Speichelgangskarzinom</i>	6 (4%)
<i>PECA</i>	5 (3,4%)
<i>Azinuszellkarzinom</i>	4 (2,7%)

Tabelle 31: Fallzahlen Entität

4.6. Präoperative Klinik

In n=140 (93,9%) der untersuchten Fälle wurde präoperativ eine klinische Diagnostik durchgeführt und dokumentiert. Von diesen Fällen waren insgesamt n=76 benigne Tumore und n=64 maligne Tumore. Somit fielen n=5 benigne Tumore und n=4 maligne Tumore aus den weiteren Analysen bezüglich der klinischen Anzeichen. Es ergab sich keine statistische Signifikanz bezüglich der Dignität anhand der Klinik (Chi-Quadrat = 0,005; $p = ,941$).

Dignität	Präoperative Klinik ja	Präoperative Klinik nein	Gesamt
<i>benigne</i>	76	5	81
<i>maligne</i>	64	4	68
<i>Summe</i>	140	9	149

Tabelle 32: Fallzahlen präoperative Klinik in Bezug auf Dignität

4.6.1. Korrelation einer Schwellung in Bezug auf die Dignität

Es wurde mittels Kreuztabelle gezeigt, dass das Vorhandensein einer präoperativen Schwellung nicht in signifikantem Zusammenhang mit der Dignität steht (*Chi-Quadrat* = 4,357; $p = ,037$). 85,9 % aller untersuchten Speicheldrüsentumore wiesen eine Schwellung auf und sind somit unabhängig der Dignität mit diesem klinischen Merkmal zu assoziieren.

4.6.2. Korrelation von Schmerzen in Bezug auf die Dignität

Es wurde mittels Kreuztabelle gezeigt, dass das Vorhandensein von präoperativen Schmerzen in signifikantem Zusammenhang mit der Dignität steht (*Chi-Quadrat* = 10,406; $p = ,001$). Benigne Tumoren sind im Gegensatz zu malignen Tumoren eher selten mit Schmerzen verbunden, bei Malignomen traten diese jedoch bei fast einem Drittel präoperativ auf (30,9%).

4.6.3. Korrelation einer Fazialisparese in Bezug auf die Dignität

Es wurde mittels Kreuztabelle gezeigt, dass das Vorhandensein einer präoperativen Fazialisparese in hoch signifikantem Zusammenhang mit der Dignität steht (*Chi-Quadrat* = 7,447; $p = ,006$). Maligne Tumore sind eher mit dem Vorhandensein einer präoperativen Fazialisparese assoziiert. Sie kann somit als eindeutiges klinisches Anzeichen interpretiert werden.

Dignität	Schwellung		Schmerzen		Fazialisparese	
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>
<i>benigne</i>	74 (91,4%)	7 (8,6%)	8 (9,9%)	73 (90,1%)	0 (0%)	81 (100%)
<i>maligne</i>	54 (79,4%)	14 (20,6%)	21 (30,9%)	47 (69,1%)	6 (8,8%)	62 (91,2%)

Tabelle 33: Fallzahlen präoperativer klinischer Merkmale in Bezug auf Dignität

4.7. Angewandte präoperative Bildgebung

Bei insgesamt n=114 (76,5%) von n=149 (100%) Patienten wurde eine präoperative Diagnostik mittels Sonographie durchgeführt und dokumentiert. In n=84 (56,4%) Fällen wurde präoperativ ein CT und in n=65 (43,6%) Fällen ein MRT durchgeführt und befundet.

Bei 43 (28,9%) von 149 Patienten wurde präoperativ nur ein einziges bildgebendes Verfahren eingesetzt bzw. ausreichend dokumentiert, d.h. entweder alleinig eine Sonographie, ein MRT oder eine CT. Bei den restlichen 106 Patienten (71,1%) wurde jeweils eine Kombination aus Sonographie und CT, Sonographie und MRT, CT und MRT oder alle drei Verfahren an einem Patienten durchgeführt und entsprechende Verdachtsdiagnosen dokumentiert. Demnach war die Sonographie das am häufigsten eingesetzte bildgebende Verfahren präoperativ.

Präoperatives Diagnostikverfahren	Fallzahl [n]	Anteil am Gesamtkollektiv [%]
<i>Kombination Sonographie + CT</i>	48	32,2
<i>Kombination Sonographie + MRT</i>	58	38,9
<i>Kombination Sonographie + CT + MRT</i>	11	7,4

Tabelle 34: Kombination der Diagnostikverfahren im Gesamtkollektiv

4.7.1. Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte für die Dignität

Mittels t-test und Chi-Quadrat-Vierfeldertest wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Dignität bei allen drei bildgebenden Diagnostikverfahren überprüft. Die Verfahren wurden hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität verglichen und somit überprüft, ob die Verteilung des dichotomen Merkmals „Dignität“ in den Gruppen identisch ist.

4.7.1.1. Sonographie

Mittels Sonographie wurden n=71 benigne (98,6%) Tumore richtig als benigne erkannt und lediglich n=1 (1,4%) benigner Tumor falsch-positiv als maligne bewertet. Dahingegen wurden n=14 (33,3%) maligne Tumore falsch-negativ als benigne

bewertet und n=28 (66,7%) richtig-positiv als maligne präoperativ erkannt. Es besteht ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang (*Chi-Quadrat* = 59,594; $p = <0,0001$).

Anhand des Vierfeldertests lassen sich eine Sensitivität von 67% sowie eine Spezifität von 99% in Bezug auf die Dignität eines Speicheldrüsentumors mittels präoperativer Sonographie ablesen. Der positive Vorhersagewert (PPV) liegt bei insgesamt 97%. Der negative prädikative Wert (NPV) beträgt 84%.

4.7.1.2. CT

Mittels t-test konnte gezeigt werden, dass zwischen der histopathologisch nachgewiesenen Dignität und der Verdachtsdiagnose ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang besteht (*Chi-Quadrat* = 28,088; $p = <0,0001$). Es wurden mittels CT n=28 benigne (96,6%) Tumore richtig-negativ als benigne erkannt und lediglich n=1 (3,4%) benigner Tumor falsch-positiv als maligne bewertet. Dahingegen wurden n=20 (36,4%) maligne Tumore falsch-negativ als benigne bewertet und n=35 (63,6%) richtig-positiv als maligne präoperativ erkannt.

Anhand des Vierfeldertests lassen sich eine Sensitivität von 64% sowie eine Spezifität von 97% für die Vorhersage der Dignität eines Speicheldrüsentumors mittels präoperativer Sonografie ablesen. Der positive Vorhersagewert (PPV) liegt bei insgesamt 97%. Der negative prädikative Wert (NPV) beträgt 58%.

4.7.1.3. MRT

Mittels t-test konnte gezeigt werden, dass zwischen der histopathologisch nachgewiesenen Dignität und der Verdachtsdiagnose ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang besteht (*Chi-Quadrat* = 31,254; $p = <0,0001$). Es wurden mittels MRT n= 45 benigne (97,8%) Tumore als richtig-negativ erkannt und lediglich n=1 (2,2%) benigner Tumor falsch-positiv als maligne bewertet. Dahingegen wurden n=7 (36,8%) maligne Tumore falsch-negativ bewertet und n=12 (63,2%) richtig-positiv als maligne präoperativ erkannt.

Anhand des Vierfeldertests lassen sich eine Sensitivität von 63% sowie eine Spezifität von 98% ablesen. Der positive Vorhersagewert (PPV) liegt bei insgesamt 92%. Der negative prädikative Wert (NPV) beträgt 87%.

	Sonographie [%]	CT [%]	MRT [%]
<i>Sensivität</i>	67	64	63
<i>Spezifität</i>	99	97	98
<i>PPV</i>	97	97	92
<i>NPV</i>	84	58	87

Tabelle 35: Sensivität und Spezifität im Vergleich bei alleinigen Verfahren

Es lässt sich somit sagen, dass benigne Tumore bei allen Verfahren sehr gut (96,6-98,6%) und maligne schlechter (63,2-66,7%) erkennbar sind. Im Gruppenvergleich liegen ähnliche Werte für Sensivität und Spezifität vor und somit ein statistisch nicht signifikanter Unterschied.

4.7.1.4. Sonographie und CT in Kombination

In der Patientengruppe n=48, die präoperativ eine Kombination aus Sonographie und CT erhielt war ein direkter Vergleich der beiden Verfahren an einem Patienten möglich. In n=39 (81,3%) Fällen war die Verdachtsdiagnose bezüglich der Dignität anhand Sonographie richtig im Vergleich zu n=37 (77,1%) anhand CT. Somit waren n=9 (18,8%) Verdachtsdiagnosen mittels Sonographie und n=11 (22,9%) Verdachtsdiagnosen mittels CT falsch. Mittels t-test konnte gezeigt werden, dass zwischen den beiden Verfahren und der Wahrscheinlichkeit einer korrekten Verdachtsdiagnose kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht (*Chi-Quadrat* = 2,253; *p* = ,615).

Von insgesamt n=30 malignen Tumoren konnten n=20 von Sonographie und CT richtig-positiv als „maligne“ und n=10 falsch-negativ als „benigne“ identifiziert werden. Von den insgesamt n=18 benignen Tumoren erkannten die Sonographie und CT n=18 (100%) richtig-negativ als „benigne“. Anhand des Vierfeldertests lassen sich sowohl für die Sonographie als auch für das CT eine Sensivität von 67% und eine Spezifität von 100% für die Vorhersage der Dignität eines Speicheldrüsentumors ablesen. Der positive Vorhersagewert (PPV) liegt bei beiden Verfahren bei 100%. Der negative prädikative Wert (NPV) beträgt 64%.

Dignität	Verdachtsdiagnose Sonographie [n]		Verdachtsdiagnose CT [n]	
	maligne	benigne	maligne	benigne
maligne	20	10	20	10
benigne	0	18	0	18

Tabelle 36: Verdachtsdiagnosen von Sonographie und CT

	Sonographie [%]	CT [%]
Sensivität	67	67
Spezifität	100	100
PPV	100	100
NPV	64	64

Tabelle 37: Sensivität und Spezifität im Vergleich bei Kombination

4.7.1.5. Sonographie und MRT in Kombination

In der Patientengruppe n=58, die präoperativ eine Kombination aus Sonographie und MRT erhielt war ein direkter Vergleich der beiden Verfahren an einem Patienten möglich. In n=53 (91,4%) Fällen war die Verdachtsdiagnose anhand Sonographie richtig im Vergleich zu n=54 (93,1%) anhand MRT. Somit waren n=5 (8,6%) Verdachtsdiagnosen mittels Sonographie und n=4 (6,9%) Verdachtsdiagnosen mittels MRT falsch. Mittels t-test konnte gezeigt werden, dass zwischen den beiden Verfahren und der Wahrscheinlichkeit einer korrekten Verdachtsdiagnose kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht ($Chi\text{-}Quadrat = 0,120; p = ,729$).

Anhand Sonographie wurden n=9 von insgesamt n=15 malignen Tumore richtig-positiv als „maligne“ und n=6 falsch-negativ als „benigne“ identifiziert. Die MRT erkannte n=8 malignen Tumore richtig-positiv als „maligne“ und n=7 falsch-negativ als „benigne“. Von den insgesamt n=43 benignen Tumoren erkannten die Sonographie und MRT 100% richtig-negativ als „benigne“. Anhand des Vierfeldertests lassen sich für die Sonographie in dieser Patientengruppe eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 100% für die Vorhersage der Dignität eines Speicheldrüsentumors ablesen. Der positive Vorhersagewert (PPV) liegt bei 100%. Der negative prädikative Wert (NPV) beträgt 88%.

Für die MRT ließen sich eine etwas geringere Sensitivität von 53% und ebenso eine Spezifität von 100% für die Vorhersage der Dignität eines Speicheldrüsentumors ablesen. Der positive Vorhersagewert (PPV) liegt bei 100%. Der negative prädikative

Wert (NPV) beträgt 86%.

Dignität	Verdachtsdiagnose Sonographie [n]		Verdachtsdiagnose CT [n]	
	<i>maligne</i>	<i>benigne</i>	<i>maligne</i>	<i>benigne</i>
<i>maligne</i>	9	6	8	7
<i>benigne</i>	0	43	0	43

Tabelle 38: Verdachtsdiagnosen von Sonographie und MRT

	Sonographie [%]	MRT [%]
<i>Sensivität</i>	60	53
<i>Spezifität</i>	100	100
<i>PPV</i>	100	100
<i>NPV</i>	88	86

Tabelle 39: Sensivität und Spezifität im Vergleich bei Kombination

4.7.1.6. Sonographie, CT und MRT in Kombination

Ein direkter Vergleich aller drei Diagnostikverfahren war in der Patientengruppe n=11 möglich, die präoperativ eine Kombination aus Sonographie, CT und MRT erhielten. Bei n=5 Patienten mit gutartigen Speicheldrüsentumoren lagen alle Befunder der drei Verfahren mit der Verdachtsdiagnose „benigne“ richtig. Bei n=2 Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren waren jedoch alle dokumentierten Verdachtsdiagnosen der drei Verfahren falsch-negativ. Bei jeweils n=1 Patient lag nur der Befunder der Sonographie oder des MRT mit der Verdachtsdiagnose „maligne“ richtig. Bei weiteren n=2 Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren stellte sich jeweils eine Kombination aus CT und MRT oder Sonografie und MRT als überlegen dar.

In n=7 (63,6%) Fällen war die Verdachtsdiagnose anhand Sonography richtig im Vergleich zu n=8 (72,7%) anhand MRT und n=6 (54,5%) anhand CT. Somit waren n=4 (36,4%) Verdachtsdiagnosen mittels Sonographie und n=3 (27,3%) Verdachtsdiagnosen mittels MRT und n=5 (45,5%) mittels CT falsch. Mittels t-test konnte gezeigt werden, dass zwischen den drei Verfahren und der Wahrscheinlichkeit einer korrekten Verdachtsdiagnose kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht.

Dignität	Verdachtsdiagnose Sonographie [n]		Verdachtsdiagnose CT [n]		Verdachtsdiagnose MRT [n]	
	<i>maligne</i>	<i>benigne</i>	<i>maligne</i>	<i>benigne</i>	<i>maligne</i>	<i>benigne</i>
<i>maligne</i>	2	4	1	5	3	3
<i>benigne</i>	0	5	0	5	0	5

Tabelle 40: Verdachtsdiagnosen von Sonographie, CT und MRT

Anhand Sonographie wurden n=2 von insgesamt n=6 malignen Tumore richtig-positiv als „maligne“ und n=4 falsch-negativ als „benigne“ identifiziert. Die CT erkannte n=1 malignen Tumore richtig-positiv als „maligne“ und n=5 falsch-negativ als „benigne“. Die MRT erkannte n=3 malignen Tumore richtig-positiv als „maligne“ und n=3 falsch-negativ als „benigne“. Von den insgesamt n=5 benignen Tumoren erkannten die Sonografie, CT und MRT 100% richtig-negativ als „benigne“.

Für die Sonographie in dieser Patientengruppe ließen sich eine Sensitivität von 33% und eine Spezifität von 100% für die Vorhersage der Dignität eines Speicheldrüsentumors ablesen. Der positive Vorhersagewert (PPV) liegt bei 100%. Der negative prädikative Wert (NPV) beträgt 55%.

Eine geringere Sensitivität von 16% und ebenso eine Spezifität von 100% für die Vorhersage der Dignität eines Speicheldrüsentumors lagen bei der CT vor. Der positive Vorhersagewert (PPV) beträgt 100%. Der negative prädikative Wert (NPV) beträgt 50%.

Für die MRT ließen sich eine höhere Sensitivität von 55% und ebenso eine Spezifität von 100% für die Vorhersage der Dignität eines Speicheldrüsentumors ablesen. Der positive Vorhersagewert (PPV) liegt bei 100%. Der negative prädikative Wert (NPV) beträgt 62,5%.

	Sonographie [%]	CT [%]	MRT [%]
<i>Sensivität</i>	33	16	55
<i>Spezifität</i>	100	100	100
<i>PPV</i>	100	100	100
<i>NPV</i>	55	50	62,5

Tabelle 41: Sensivität und Spezifität im Vergleich bei Kombination aller Verfahren

5. Diskussion

5.1. Patientenkollektiv

Die epidemiologischen Daten aus der Literatur zeigen, dass die Geschlechterverteilung in Abhängigkeit von den Tumorentitäten stark variiert und global betrachtet etwas häufiger Frauen betroffen sind (6, 34, 121, 122). Die vorliegende Studie beinhaltet 212 Patienten über einen Zeitraum von 22 Jahren an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz. Im untersuchten Kollektiv lagen mehr Speicheldrüsentumoren bei Männern (55%) als bei Frauen (45%) vor. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,006$) und im Hinblick auf die Literatur prinzipiell gegenteilig zu erwarten gewesen. Auf Grund der niedrigen globalen Inzidenz der Speicheldrüsentumore ist das beschriebene Kollektiv für Deutschland vergleichsweise groß (*Vgl. Kap. 2.3.1.*). Ein Grund für den höheren Anteil männlicher Patienten könnte die Verteilung der Entitäten im beschriebenen regionalen Kollektiv sein.

Bezüglich der Altersverteilung korrelieren die Daten aus vorhandenen Kollektiven mit dem vorliegenden Patientenkollektiv. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 5. bis 7. Lebensjahrzehnt, jedoch ist auch die Altersverteilung stark entitätenabhängig (14). Das durchschnittliche Alter der Frauen liegt bei 53 Jahren und der Männern bei 60 Jahren. Internationale Studien zeigen jedoch häufiger ein niedrigeres Durchschnittsalter bei Frauen (121). Dies kann mit einem gehäuften Vorkommen des pleomorphen Adenoms bei Frauen zwischen der 4. und 7. Lebensdekade korrelieren (5). Daher kann die vergleichsweise geringe Anzahl der diagnostizierten pleomorphen Adenome (37,6%) in dieser Studie mit der Unterrepräsentation des weiblichen Geschlechts zusammenhängen.

5.2. Risikofaktoren

Laut den vorliegenden Ergebnissen ist das Vorhandensein von Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum statistisch signifikant und deutlich assoziiert mit dem Geschlecht. Signifikant mehr Männer (76%) als Frauen (23,5%) im Gesamtkollektiv waren Raucher und auch mehr Männer (81,2%) als Frauen (18,7%) gaben regelmäßigen Alkoholkonsum an. Somit erscheint das Risikoprofil an einem

Speicheldrüsentumor zu erkranken bei Männern deutlich ausgeprägter. Die Literatur belegt, dass Speicheldrüsentumore, vor allem der Warthin-Tumor, gehäuft bei Rauchern auftreten (*Vgl. Kap. 2.5.2.*). Laut Klusmann et al. sind rund 90% der männlichen und 88% der weiblichen Patienten mit Warthin-Tumoren Raucher, wobei auch generell mehr Männer Raucher sind im Vergleich zu Frauen (62).

5.3. Verteilung der Lokalisation, Dignität und Entitäten

Die Verteilung der Speicheldrüsentumore in Bezug auf die Lokalisation, Dignität und Entität entspricht den Daten der Literaturrecherche. Die im Kollektiv der Universitätsklinik Mainz vorhandenen 61,7% Parotistumore spiegeln diese weltweit dominierende Lokalisation wider, da 61-80% aller Speicheldrüsentumore in der Glandula Parotis zu erwarten sind (*Vgl. Kap. 2.3.2.*). Die zweithäufigste Lokalisation der kleinen Speicheldrüsen (28,9%) ist gefolgt von der Glandula submandibularis (8,7%) und der Glandula sublingualis (0,7%). Auch diese Häufigkeitsverteilung korreliert mit weltweit untersuchten Kollektiven, wobei die Glandula submandibularis in der vorliegenden Arbeit leicht unterrepräsentiert ist zugunsten der kleinen Speicheldrüsen. Für das Vorkommen von Speicheldrüsentumoren in den kleinen Speicheldrüsen wurden Werte von 9-23% veröffentlicht (29, 31, 34).

Im untersuchten Kollektiv konnte eine hoch signifikante Korrelation der Dignität mit der Lokalisation des Tumors nachgewiesen werden. Die Dignität des Speicheldrüsentumores ist demnach abhängig von der Größe der Speicheldrüse. Die Inzidenz der benignen als auch der malignen Tumore in der jeweiligen Speicheldrüse entspricht der Literatur. Am wahrscheinlichsten sind folglich Malignome in den kleinen Speicheldrüsen zu erwarten, gefolgt von der Gl. sublingualis und der Gl. submandibularis. Deutlich seltener treten maligne Tumorentitäten in der größten Drüse, der Glandula parotis auf (29).

Weltweit teilen sich die benignen und malignen Tumore in einem Verhältnis von 2:1 auf. Laut Eveson et al. lag in einem in Großbritannien untersuchten Kollektiv das Verhältnis sogar bei knapp 4:1 (28, 33). Die vorliegende Verteilung von 54,4% benignen Tumoren und 45,6% malignen Tumoren ist somit zugunsten der Malignome verschoben. Die untersuchten Fälle sind ausschließlich Patienten, die einer ausreichenden präoperativen bildgebenden Diagnostik zugeführt worden sind und stellen somit nicht das gesamte Spektrum der 212 Patienten mit Speicheldrüsentumoren der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und

Gesichtschirurgie, Plastische Operationen der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz in dem Zeitraum von 1997-2019 dar. Unter den ausgeschlossenen 63 Fällen befanden sich 26 benigne und 37 maligne Tumore (*Vgl. Kap. 3.2.*).

Von Interesse wäre der Grund für das gehäufte Vorkommen der malignen Tumore in dieser Studie. Ursächlich für das vermehrte Auftreten kann die präoperative Klinik mit Schmerzen und Fazialisparese sein, die Patienten zu einer Abklärung bewog. Auch die diagnostische und therapeutische Komplexität der Malignome, die in die Universitätsmedizin Mainz als Maximalversorger überwiesen wurden, kann zu dieser Häufung führen. Die weitere Abklärung mittels CT und MRT bei Malignomverdacht erfordert auf Grund der ambulant eingeschränkten Verfügbarkeit oftmals eine Überweisung. Eine adjuvante Bestrahlung ist bei der überwiegenden Zahl der malignen Subtypen indiziert und erfordert eine multidisziplinäre Therapie in einer entsprechenden Klinik. Benigne Befunde könnten wiederum von Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen im ambulanten Versorgungsbereich mittels klinischer Untersuchung und Sonographie diagnostiziert und reseziert werden. Darüberhinaus können benigne Tumore oftmals Zufallsbefunde sein, bei denen keine imponierende präoperative Klinik zu verzeichnen ist, die dann auch folglich unterdiagnostiziert und untertherapiert werden (122).

Das Vorkommen der in die retrospektive Analyse eingeschlossenen Entitäten entspricht der Literatur. Am häufigsten treten die beiden benignen Entitäten auf (pleomorphes Adenom 37,6% und Warthin-Tumor 17,4%), gefolgt von den malignen Entitäten. Auf Grund der generellen Überrepräsentation der malignen Tumore in diesem Kollektiv ist auch die prozentuale Verteilung der Entitäten entsprechend verschoben. Im Vergleich zu anderen weltweiten Kollektiven wäre ein relativer Anteil des pleomorphen Adenoms von ca. 60% zu erwarten, dieser Tumor macht hier jedoch nur einen Anteil von 37,6% aus (6). Unter den Malignomen war im vorliegenden Kollektiv das ACC am häufigsten vertreten, gefolgt vom Mukoepidermoid-, dem Adeno-, und Speicheldrüsenkarzinom, dem PECA und Azinuszellkarzinom. Die genauen Inzidenzen variieren in der Literatur, es werden jedoch eindeutige Häufungen des Mukoepidermoidkarzinoms, ACCs, Adenokarzinoms und Azinuszellkarzinoms beschrieben, während alle anderen malignen Entitäten Raritäten darstellen (*Vgl. Kap.2.6.*).

5.3.1. Präoperative Klinik

Das Vorhandensein von Schmerzen und einer Fazialisparese steht bei den untersuchten Patienten in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Dignität. Beide präoperativen Befunde können als eindeutige Anzeichen für einen malignen Speicheldrüsentumor gewertet werden (4, 41). Schmerzen lassen jedoch einigen Autoren zufolge keinen Rückschluss auf die Dignität zu (72, 122).

Das pleomorphe Adenom und der Warthin- Tumor werden als langsam und schmerzfrei wachsend beschrieben (2, 57). Eine mögliche Schwellung oder palpierbare Knoten werden jedoch nicht nur bei diesen beiden benignen Arten genannt, sondern auch beim Azinus-, Mukoepidermoid- und Adenokarzinom (*Vgl. Kap. 2.6.*).

Dagegen werden Schmerzen und eine Fazialisparese ausschließlich bei Malignomen beschrieben und sind mit dem ACC, PECA, rund einem Viertel der Adenokarzinome (NOS) und sogar sehr häufig Speicheldrüsenkarzinomen assoziiert (7, 9, 17, 67, 77, 79, 83). Diese präoperative Klinik spiegelt sich in dem vorliegenden Kollektiv wider und kann, wie bereits erläutert, auf Grund ihrer Prägnanz zu einer Häufung der überwiesenen und untersuchten Malignome führen. Bei benignen Speicheldrüsentumoren kann eine alleinige klinische Untersuchung vom Behandler als ausreichend bewertet und somit keine weitere Bildgebung ergänzt werden, sodass diese Fälle im Kollektiv nicht auftauchen (41). Abschließend besteht jedoch der Konsens, dass eine eindeutige Dignitätsbestimmung nicht allein anhand klinischer Merkmale zu tätigen ist, sondern weiterer Bildgebung Bedarf (91).

5.4. Präoperative Bildgebung

Die vorliegende Studie konnte durch mehrere signifikante Korrelationen die Wertigkeit und damit die Stellung der präoperativen Bildgebung bei Speicheldrüsentumoren belegen. Von großem Wert ist hierbei die Erkenntnis, dass alle angewandten bildgebenden Verfahren benigne Tumore sehr gut und maligne Tumore deutlich schlechter erkennen, was wiederum den Rückschluss zulässt, dass Malignome tendenziell eher als benigne Befunde verkannt werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der operativen Therapie von Speicheldrüsentumoren um eine sichere Dignitätsbestimmung durchführen zu können.

5.4.1. Sonographie und MRT im Vergleich

Die Sonographie wurde in 114 Fällen angewandt und war somit das nominell überlegene Verfahren. Mit einer Spezifität von 99% in Bezug auf die Dignität lässt sich die Sonographie für die Erkennung von benignen Tumoren als alleinig ausreichendes Verfahren bewerten und es ist in diesen Fällen keine weitere Bildgebung notwendig.

Fast alle benignen Tumore (98,6%) wurden mittels Sonographie präoperativ richtig erkannt und zwei Drittel aller maligne Tumore (66,7%). Auch mittels CT (96,6%) und MRT (97,8%) ließen sich fast alle benignen Befunde herausfiltern. Aus der statistischen Analyse lässt sich somit schlussfolgern, dass benigne Tumore für den Befundenden gut erkennbar und diagnostizierbar sind.

Maligne Tumore sind in der präoperativen Bildgebung hingegen schlechter filterbar. Die Sensitivität der Sonographie von 66,7% ist für die Erkennung maligner Tumore als nicht ausreichend zu bewerten und auch für CT (63,6%) und MRT (63,2%) ist diese zu niedrig. Im Gruppenvergleich sind die Unterschiede als nicht signifikant zu bewerten. Die klinische Diagnostik hingegen erwies sich, wie bereits erläutert, als statistisch signifikant in Bezug auf die Dignität. Das Vorhandensein von Schmerzen und/ oder einer Fazialisparese bei Malignomen gilt als wegweisend.

Der Literatur zufolge ist die diagnostische Wertigkeit von Sonographie und MRT im unmittelbaren Vergleich nicht abschließend geklärt. Laut Steiner et al. sei die Sensitivität von MRT und Sonographie bei Parotistumoren gleichhoch. Bei der Dignitäts- und Entitätseinschätzung lägen keine Unterschiede vor. Auch ein sicherer Malignitätsausschluss sei anhand der präoperativen Durchführung von Sonographie oder MRT nicht möglich (95).

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen diese Einschätzung, da im direkten Vergleich an einer Patientengruppe (n=65), die sowohl eine Sonographie als auch eine MRT erhielt, lediglich ein maligner Tumor von der Sonographie erkannt wurde, der mittels MRT als „benigne“ und somit falsch-negativ eingeordnet wurde. Die Sonographie erreicht der MRT gegenüber folglich eine höhere Sensitivität. Mit einer Sensitivität von 53% liegt die MRT in der vorliegenden Arbeit jedoch deutlich unter den Werten anderer Studien. Insgesamt waren jedoch mehr Diagnosen mittels MRT

(93,1%) statt Sonographie (91,4%) in Bezug auf die Dignität korrekt. Darüber hinaus sind die Werte identisch und die Unterschiede statistisch nicht signifikant ($p=0,729$).

5.4.2. Sonographie und CT im Vergleich

Im untersuchten Kollektiv lässt sich keine Aussage über die Wertigkeit von Sonographie und CT im direkten Vergleich treffen. Der Unterschied zwischen den beiden Verfahren anhand der Patientengruppe ($n=48$), die präoperativ beide Bildgebungen erhielt, fiel in Bezug auf die Dignität leicht zugunsten der Sonographie aus und ist statistisch nicht signifikant ($p=0,615$). Mittels Sonographie ließ sich in 81,3% im Vergleich zu 77,1% beim CT die richtige Dignität bestimmen. Die Spezifität und Sensivität ist für beide Untersuchungen identisch. Die CT ist primär der Detektion und Ausdehnungsbestimmung eines Tumor dienlich und der Sonographie bei der Dignitätsbestimmung unterlegen (123, 124). Bezüglich der diagnostischen Wertigkeit von Sonographie und CT im unmittelbaren Vergleich sind vergleichbare Ergebnisse auffindbar (41).

5.4.3. Vergleich Sonographie, MRT und CT

In der Patientengruppe ($n=11$), die alle drei Verfahren erhielt, konnte gezeigt werden, dass mittels MRT ein bzw. zwei Fälle mehr als die Sonographie oder das CT korrekt in Bezug auf die Dignität diagnostiziert werden konnten. Die Unterschiede sind jedoch auch hier statistisch nicht signifikant und eine Überlegenheit der MRT somit nicht belegt, auch wenn diese in der Literatur auf Grund einer höheren Sensitivität und Spezifität des Öfteren angeführt wird (4, 106, 125-128). Mikaszewski et al. geben für die MRT sogar eine Sensivität von 89,5% und Spezifität von 100% an und Takashima et al. 60% bzw. 88% (109, 129). Piludu et al. zufolge liegt die Genauigkeit bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren mittels MRT bei 80,4% (130). Für die Sonographie lassen sich vergleichsweise Werte für die Sensitivität von 46,2-84% und von 88-98% für die Spezifität finden (1, 99, 105, 106, 131).

Auch der höhere Gewebekontrast, die Darstellung des Nervenverlaufs oder eine Überlegenheit bei perineurealer Ausbreitung lassen hinsichtlich des Kriteriums Malignomverdacht eine Tendenz zum MRT statt CT erkennen (122, 132). Eine MRT muss laut einigen Autoren jedoch nicht standardisiert bei allen Patienten ergänzend zur Sonographie durchgeführt werden, sondern wird ausdrücklich bei

Malignomverdacht, bei tief gelegenen Tumoren oder Infiltration umliegender Strukturen erwähnt (122, 123).

Eine vergleichbare Studie des Universitätsklinikums Münster, in der 109 Patienten mittels Sonographie (n=109), MRT (n=73) und CT (n=40) untersucht wurden, konnte ebenso keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Sensivität und Spezifität der drei Verfahren zeigen. Bei der Detektion benigner Tumore stellte sich ebenso die Sonographie als leicht überlegen dar und bei malignen Tumoren die MRT. Somit konnte auch hier keine klare Empfehlung für MRT oder CT als Ergänzung zur präoperativen Sonographie ausgesprochen werden (123).

Die Sonographie erlangte in dieser Studie eine Sensitivität von 88% und Spezifität von 54%, die MRT 98% und 52%. Auch Koyuncu et al. kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis (133).

6. Zusammenfassung

Speicheldrüsentumore stellen mit einem Anteil von 3-5% der Kopf- und Halstumore eine Seltenheit dar und stellen Kliniker trotz großer Fortschritte in Diagnostik- und Therapieverfahren weiterhin vor große Herausforderungen. Die Vielzahl der Tumorentitäten und die facettenreiche klinische und histologische Erscheinung der Neoplasien fordern eine effiziente präoperative Diagnostik und klare, einheitliche Handlungsempfehlungen. Überwiegend sind die Befunde benigne Parotistumore. Die sehr seltenen malignen Speicheldrüsentumore sind in der vorliegenden Arbeit überrepräsentiert.

Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert der präoperativen Sonographie bei der Diagnostik von primären Speicheldrüsentumoren zu untersuchen und somit Rückschlüsse für das klinische Vorgehen ziehen zu können.

Der Stellenwert der Sonographie wurde mit Hilfe einer retrospektiven Analyse eines Patientenkollektivs der Mainzer Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen untersucht und wurde durch die Häufigkeit der Anwendung und die ermittelte Spezifität und Sensivität in Bezug auf die Dignität unterstrichen. Das überwiegend angewandte bildgebende Verfahren dieser Arbeit stellt die Sonographie dar, gefolgt von der Computer- und Magnetresonanztomographie.

Es ließ sich anhand der vorliegenden Ergebnisse feststellen, dass keines der untersuchten bildgebenden Verfahren eindeutig überlegen ist in Bezug auf eine präoperative Dignitätsbestimmung. Aus keiner der untersuchten Kombinationen lässt eine klare Empfehlung ableiten. Der größte diagnostische Erfolg ist mit einer präzisen klinischen Diagnostik in Kombination mit einem oder mehreren bildgebenden Verfahren zu erlangen. Die vorliegenden Ergebnisse belegen, dass in Fällen, in denen ein Tumor präoperativ nicht eindeutig als „benigne“ diagnostiziert werden kann, eine Kombination aus zwei bildgebenden Verfahren angewandt werden sollte (94). Für benigne Parotistumore gilt auf Grund ihrer Lage und Darstellung die alleinige Sonographie als ausreichend präzise. Die Wahl zwischen einer Kombination aus Sonographie und MRT bzw. CT wird von der Lage und Größe des Tumors, der betroffenen Drüse und der genauen Fragestellung geleitet (1, 8,

102, 123). Jedoch spielen auch Aspekte wie die Erfahrung des Befundenden, d.h. überwiegend die eines Radiologen, die Kosten der Untersuchung und Verfügbarkeit des Verfahrens eine Rolle (7, 107). Kann ein Malignom klinisch und sonographisch ausgeschlossen werden, ist keine weitere Bildgebung notwendig. Auch die Abgrenzung von akut entzündlichen Prozesse, Speichelsteinen oder Zysten gelingt mit Hilfe der Sonographie zuverlässig (94).

Zu beachten ist ebenso die Tatsache, dass an anderen Kliniken die FNAB trotz der eingangs erläuterten Risiken stets als initiales Mittel der Wahl gilt und diverse Autoren die alleinige Anwendung oder in Ergänzung zur Sonographie befürworten (1, 4, 122, 134).

Abschließend lässt sich sagen, dass die gewonnen Erkenntnisse die Empfehlungen für die präoperative Bildgebung aus anderen untersuchten Kollektiven untermauern und neben der klinischen eine sonographische Untersuchung obligat ist. Es konnte gezeigt werden, dass eine gewissenhafte klinische Untersuchung in Kombination mit Sonographie, die von einem erfahrenen Befundenden getätigt werden sollte, wegweisend für die Dignitätsbestimmung sind. Die Sonographie stellt sich somit als diagnostisches Mittel der 1. Wahl dar. Eine klare Empfehlung für die Wahl des ergänzenden Verfahrens, wenn dieses als notwendig erachtet wird, kann jedoch nicht gegeben werden. Eine weitere Forschung und Leitlinien für den klinischen Alltag gelten als wünschenswert.

7. Literaturverzeichnis

1. Rzepakowska A, Osuch-Wojcikiewicz E, Sobol M, Cruz R, Sielska-Badurek E, Niemczyk K. The differential diagnosis of parotid gland tumors with high-resolution ultrasound in otolaryngological practice. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(8):3231-40.
2. Bisdas S, Claassen H, Guntinas-Lichius O, Iro H, Issing PR, Jungehülsing M, et al. Kopfspeicheldrüsen. 2009. In: *Facharztwissen HNO Differenzierte Diagnostik und Therapie* [Internet]. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; [520-2].
3. Seethala RR. An update on grading of salivary gland carcinomas. *Head Neck Pathol.* 2009;3(1):69-77.
4. Ettl T, Schwarz-Furlan S, Gosau M, Reichert TE. Salivary gland carcinomas. *Oral Maxillofac Surg.* 2012;16(3):267-83.
5. Peel RL, Seethala RR. Pathology of Salivary Gland Disease. 2007. In: *Salivary gland disorders* [Internet]. Berlin ; New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; [35-81]. Available from: Publisher description <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0824/2007923957-d.html>
Table of contents only <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0824/2007923957-t.html>.
6. Eveson JW, Auclair PL, Gnepp DR, El-Naggar AK. Tumours of Salivary Glands. 2005. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 3. [209-82]. Available from:
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUKEwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHRFzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublications.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usq=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a.
7. Horn IS DA. Solide Speicheldrüsentumoren. *Laryngo-Rhino-Otologie.* 2012;91:511-33.
8. Eveson JW. Salivary tumours. *Periodontol 2000.* 2011;57(1):150-9.
9. Seifert G. Diagnose und Prognose der Speicheldrüsentumoren. *Mund Kiefer GesichtsChir.* 1997;1(5):252-67.
10. Arndt C. Wertigkeit der diffusionsgewichteten Bildgebung zur Darstellung verschiedener Funktionszustände der Glandula submandibularis und zur Differenzierung primärer Tumoren der großen Speicheldrüsen. Hamburg 2007.
11. Kurtaj B. Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie von malignitätsverdächtigen Raumforderungen in Speicheldrüsen und Lymphknoten im Halsbereich. Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2010.
12. Gehrking I. Stellenwert der präoperativen Aspirationszytologie bei der Chirurgie der Glandula parotidea unter besonderer Berücksichtigung der gutartigen Speicheldrüsentumore Lübeck: Universität zu Lübeck; 2006.
13. Koch M. Wertigkeit der kernspintomographischen Perfusionsmessung zur Differenzierung von Erkrankungen der Glandula parotidea. Hamburg: Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg; 2009.
14. Hessling J-T. Eine retrospektive Analyse von 18 Jahren aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Bonn im Vergleich zur aktuellen Literatur [Disseratiion]. Bonn: Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn; 2014.
15. Jungbluth H. Retrospektive Studie zur Epidemiologie und klinische

Behandlung maligner Tumoren der großen Speicheldrüsen. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; 2008.

16. Brüggemann N. Maligne Speicheldrüsentumore: Vorkommen, Therapie und Langzeitergebnisse. Hannover: Medizinischen Hochschule Hannover; 2004.

17. Seifert G, Miehle A, Haubrich J, Chilla R. Speicheldrüsenkrankheiten: Pathologie, Klinik, Therapie, Fazialchirurgie. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 1984. xi, 393 p. p.

18. Holsinger FC, Bui DT. Anatomy, Function, and Evaluation of the Salivary Glands. 2007. In: Salivary gland disorders [Internet]. Berlin ; New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; [2-14].

19. Avery JK, Steele PF, Avery N. Oral development and histology. 3rd ed. Stuttgart ; New York: Thieme; 2002. ix, 435 p. p.

20. Seifert G. Diseases of the salivary glands : pathology, diagnosis, treatment, facial nerve surgery. Stuttgart ; New York: Thieme; 1986. xi, 393 p. p.

21. Bob A, Bob K. Duale Reihe Anatomie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017. 1017-20 p.

22. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.

23. Sobotta J, Paulsen F, Waschke J. Atlas der Anatomie. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2017. 492 p.

24. Radlanski RJ. Speicheldrüsen. Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH; 2011. p. 521-9.

25. Laissue JA, D.N. S, Gebbers J-O, Altermatt HJ, Bürki H. Head and Neck. In: Arnold W, Laissue JA, Friedmann I, Naumann HH, editors. Diseases of the head and neck : an atlas of histopathology. 1. Stuttgart ; New York: Thieme ; Thieme Medical Publishers; 1987.

26. Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;120(6):834-40.

27. Müller M. Die Modulation immunologisch relevanter endogener Anti- gene und ihre prognostische Bedeutung in Speicheldrüsenkarzinomen [Dissertation]. Erlangen-Nürnberg: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; 2014.

28. Grant DG, Bradley PT. Epidemiology of Malignant Salivary Gland Neoplasm. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 247-51.

29. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Salivary Gland Pathology. Oral and Maxillofacial Pathology. 4. St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc.; 2016. p. 440-66.

30. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical pathology of the salivary glands. Philadelphia: Saunders; 1991. xiii, 580 p. p.

31. Seifert G. Oralpathologie I. Pathologie der Speicheldrüsen. Band 1. Doerr W, Seifert G, editors. Heidelberg und Hamburg: Springer Verlag; 1996. 812 p.

32. Reitmeier F. Basalzelladenom und Basalzelladenokarzinom Klinische Präsentation, Verlauf und Therapiekonzept [Dissertation]. Hamburg: Universität Hamburg; 2007.

33. Grant DG, Bradley PT. Epidemiology of Benign Salivary Gland Neoplasm. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 179-86.

34. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the Salivary Glands. 3rd ed. Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 1996.

35. Bradley PJ, Hartley B. Salivary Gland Neoplasms. In: Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, editors. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 93-101.

36. Boukheris H, Ron E, Dores GM, Stovall M, Smith SA, Curtis RE. Risk of radiation-related salivary gland carcinomas among survivors of Hodgkin lymphoma: a population-based analysis. *Cancer*. 2008;113(11):3153-9.
37. Sadetzki S, Oberman B, Mandelzweig L, Chetrit A, Ben-Tal T, Jarus-Hakak A, et al. Smoking and risk of parotid gland tumors: a nationwide case-control study. *Cancer*. 2008;112(9):1974-82.
38. 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. *Radiat Res*. 1996;146(1):28-36.
39. Skálová A, Vaněček T, Stárek I. Etiology. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 187-92.
40. Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokunaga M, Tokunaga M, et al. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. *Cancer*. 1997;79(8):1465-75.
41. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;74(2):134-48.
42. Skálová A, Vaněček T, Stárek I. Etiology. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 252-61.
43. Horn-Ross PL, Ljung BM, Morrow M. Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. *Epidemiology*. 1997;8(4):414-9.
44. Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA. Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden. *Cancer Causes Control*. 1997;8(6):865-71.
45. Vageli D, Sourvinos G, Ioannou M, Koukoulis GK, Spandidos DA. High-risk human papillomavirus (HPV) in parotid lesions. *Int J Biol Markers*. 2007;22(4):239-44.
46. Wittekindt C. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Leipzig: Wiley-VCH; 2017.
47. Seifert G. Diagnosis and prognosis of salivary gland tumors. An interpretation of new revised WHO classification. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 1997;1(5):252-67.
48. Abdou M, Duc C, Girardet C. Neue TNM-Klassifikation (2017, 8. Auflage) für maligne Tumore. *Caduceus Express*. 2017;19.
49. O'Sullivan B. Kopf- und Hals. In: Wittekindt C, editor. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Leipzig: Wiley-VCH; 2017. p. 25-74.
50. Bradley PJ, Wittekindt C. Malignant Salivary Gland Neoplasm-Classification. In: Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, editors. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 262-73.
51. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(7):40.
52. Goode RK, El-Naggar AK. Mucoepidermoid carcinoma. 2005. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 3. [219-20]. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUK EwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHrfzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublications.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usq=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a.
53. Jouzdani E, Yachouh J, Costes V, Faillie JL, Cartier C, Poizat F, et al. Prognostic value of a three-grade classification in primary epithelial parotid carcinoma: result of a histological review from a 20-year experience of total

parotidectomy with neck dissection in a single institution. *Eur J Cancer*. 2010;46(2):323-31.

54. Eveson JW, Kusafuka K, Stenman G, Nagao T. Pleomorphic Adenoma. 2005. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 3. [254-8]. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUKEwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHRFzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublications.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usg=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a.

55. Reichart PA, Philipsen HP. *Oralpathologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999. 285 p.

56. Belsky JL, Tachikawa K, Cihak RW, Yamamoto T. Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki, 1957 to 1970. *JAMA*. 1972;219(7):864-8.

57. Bradley PJ, Wittekindt C. Classification of Benign Salivary Neoplasms. In: Bradley PJ, Wittekindt C, editors. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 193-9.

58. Kumar V, Sagheb K, Walter C. Pleomorphes Adenom in der Parotis 2011; 11. Available from: <https://www.zm-online.de/archiv/2011/11/zahnmedizin/pleomorphes-adenom-in-der-parotis/>.

59. Farhat F, Asnir RA, Yudhistira A, Daulay ER, Sagala IP. An Uncommon Occurrence of Pleomorphic Adenoma in the Submandibular Salivary Gland: A Case Report. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(6):1101-3.

60. Di Palma S, Simpson RHW, Skalova A, Leivo I. Major and Minor Salivary Glands. In: Cardesa A, Sliotweg PJ, editors. *Pathology of the Head and Neck*. 1. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006. p. 132-64.

61. Simpson RHW, Eveson JW. Warthin tumor. 2005. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 3. [263-5]. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUK EwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHRFzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublications.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usg=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a.

62. Klusmann JP, Wittekindt C, Preuss SF, Al Attab A, Schroeder U, Guntinas-Lichius O. High risk for bilateral Warthin tumor in heavy smokers - review of 185 cases. *Acta Oto-Laryngol*. 2006;126(11):1213-7.

63. Gallo O. New insights into the pathogenesis of Warthin's tumour. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1995;31B(4):211-5.

64. Dalpa E, Gourvas V, Baritaki S, Miyakis S, Samaras V, Barbatis C, et al. High prevalence of Human Herpes Virus 8 (HHV-8) in patients with Warthin's tumors of the salivary gland. *J Clin Virol*. 2008;42(2):182-5.

65. 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.

66. Kruse Gujer A. *Erkrankungen der Speicheldrüsen*. 2013. In: *Facharztwissen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* [Internet]. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; [186-93].

67. Ellis G, Simpson RHW. Acinic cell carcinoma. 2005. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 3. [216-8]. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUK EwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHRFzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublic>

- [ations.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usg=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUKEwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHRFzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublications.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usg=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a).
68. Schwarz-Furlan S, Brase C, Stockmann P, Furlan I, Hartmann A. [Hereditary head and neck tumors]. *Pathologie*. 2010;31(6):477-84.
69. Preston-Martin S, White SC. Brain and salivary gland tumors related to prior dental radiography: implications for current practice. *J Am Dent Assoc*. 1990;120(2):151-8.
70. Boukheris H, Curtis RE, Land CE, Dores GM. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: a population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(11):2899-906.
71. Woolgar JA, Triantafyllou A. Contemporary Salivary Clinical Pathology - Facts and Dilemmas. In: Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, editors. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 27-41.
72. Madani G, Beale T. Tumors of the salivary glands. *Semin Ultrasound CT MR*. 2006;27(6):452-64.
73. Ellington CL, Goodman M, Kono SA, Grist W, Wadsworth T, Chen AY, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Incidence and survival trends based on 1973-2007 Surveillance, Epidemiology, and End Results data. *Cancer*. 2012;118(18):4444-51.
74. Graca SA, Sequeira H, Coelho G, Costa H. Adenoid cystic carcinoma of head and neck: apropos of a case. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
75. El-Naggar AK, Huvos AG. Adenoid cystic carcinoma. 2005. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 3. [221-2].
76. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(2):127-32.
77. Seifert G. Salivary Glands. In: Arnold W, Laissue JA, Friedmann I, Naumann HH, editors. *Diseases of the head and neck : an atlas of histopathology*. 1. Stuttgart ; New York: Thieme ; Thieme Medical Publishers; 1987.
78. Auclair PL, van der Wal JE. Adenocarcinoma, not other specified. 2005. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 3. [238-9]. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUK EwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHRFzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublications.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usg=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a.
79. Luna MA, Wenig BM. Polymorphous low-grade adenocarcinoma. 2005. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 3. [223-4]. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUK EwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHRFzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublications.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usg=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a.
80. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenocarcinoma of salivary origin. Clinicopathologic study of 204 patients. *Am J Surg*. 1982;144(4):423-31.
81. Brandwein-Gensler MS, Skalova A, Nagao T. Salivary duct carcinoma. 2005. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 3. [236-7]. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUK>

[EwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHRFzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublications.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usg=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUK_EwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHRFzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublications.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usg=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a).

82. Mlika M, Kourda N, Zidi Y, Aloui R, Zneidi N, Rammeh S, et al. Salivary duct carcinoma of the parotid gland. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16(1):134-6.

83. Lewis JE, Olsen KD. Squamous cell carcinoma. 2005. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 3. [245-6]. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUK_EwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHRFzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublications.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usg=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a.

84. Taxy JB. Squamous carcinoma in a major salivary gland: a review of the diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(6):740-5.

85. Hillmann S. Untersuchungen zur Auswirkung des Nervus-Fazialis-Neuromonitorings auf die Inzidenz postoperativer Fazialispareesen nach Parotidektomien. Münster: Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster; 2014.

86. Panchbhai AS. Primary squamous cell carcinoma of salivary gland: Report of a rare case. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(3):664.

87. Gnepp DR, Brandwein-Gensler MS, El-Naggar AK, Nagao T. Carcinoma ex pleomorphic adenoma. 2005. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 3. [242-3]. Available from:

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUK_EwjB6aXa3sbdAhXO2aQKHRFzCkQQFjACegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fpublications.iarc.fr%2F_publications%2Fmedia%2Fdownload%2F1524%2F9926b7b3f2219696ffba143debd19a287147a678.pdf&usg=AOvVaw08JT8kjeTaRjs3E_BPfZ1a.

88. Guntinas-Lichius O. Methods of Investigation. In: Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, editors. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 42-5.

89. Becker M. Imaging Examinations. In: Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, editors. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 274-84.

90. Wittekindt C. Patient History and Clinical Examination. In: Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, editors. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 46-54.

91. Thoeny HC. Imaging of salivary gland tumours. *Cancer Imaging*. 2007;7:52-62.

92. Becker M. Evaluation of Salivary Glands - Imaging. In: Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, editors. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 55-65.

93. Peters PL, Wernecke K, Erlemann R. Erkrankungen der Speicheldrüsen. In: Mödder U, Lenz M, editors. *Klinische Radiologie: Diagnostik mit bildgebenden Verfahren*. 1. Heidelberg: Springer-Verlag; 1991. p. 175-204.

94. Gritzmann N. Sonography of the salivary glands. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;153(1):161-6.

95. Steiner F, Turetschek K, Wunderbaldinger P, Staniszewski K, Franz P, Steuerer M, et al. Bildgebung bei Parotistumoren: US versus MRT. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 160: Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York; 1994. p. 397-405.

96. Guntinas-Lichius O. Investigation. In: Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, editors. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 200-2.
97. Gritzmann N, Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Hubner E. Sonography of the salivary glands. *Eur Radiol*. 2003;13(5):964-75.
98. Katz P, Hartl DM, Guerre A. Clinical ultrasound of the salivary glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42(6):973-1000, Table of Contents.
99. Lee YY, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. *Eur J Radiol*. 2008;66(3):419-36.
100. Burke CJ, Thomas RH, Howlett D. Imaging the major salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49(4):261-9.
101. Bruneton JN, Caramella E, Boubilil JL, Roux P, Abbes M, Demard F. Echographic aspects of thyroid and parotid localizations in non-Hodgkin lymphomas. *Rofo*. 1982;136(5):530-3.
102. Isa AY, Hilmi OJ. An evidence based approach to the management of salivary masses. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(5):470-3.
103. Bialek EJ, Jakubowski W, Karpinska G. Role of ultrasonography in diagnosis and differentiation of pleomorphic adenomas: work in progress. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(9):929-33.
104. Mansour N, Bas M, Stock KF, Strassen U, Hofauer B, Knopf A. Multimodal Ultrasonographic Pathway of Parotid Gland Lesions. *Ultraschall Med*. 2017;38(2):166-73.
105. Mansour N, Stock KF, Chaker A, Bas M, Knopf A. Evaluation of parotid gland lesions with standard ultrasound, color duplex sonography, sonoelastography, and acoustic radiation force impulse imaging - a pilot study. *Ultraschall Med*. 2012;33(3):283-8.
106. Goto TK, Yoshiura K, Nakayama E, Yuasa K, Tabata O, Nakano T, et al. The combined use of US and MR imaging for the diagnosis of masses in the parotid region. *Acta Radiol*. 2001;42(1):88-95.
107. Vogl TJ, Albrecht MH, Nour-Eldin NA, Ackermann H, Maataoui A, Stover T, et al. Assessment of salivary gland tumors using MRI and CT: impact of experience on diagnostic accuracy. *Radiol Med*. 2018;123(2):105-16.
108. Yousem DM, Kraut MA, Chalian AA. Major salivary gland imaging. *Radiology*. 2000;216(1):19-29.
109. Mikaszewski B, Markiet K, Smugala A, Stodulski D, Szurowska E, Stankiewicz C. Diffusion- and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging-An Alternative to Fine Needle Biopsy or Only an Adjunct Test in Preoperative Differential Diagnostics of Malignant and Benign Parotid Tumors? *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(10):2248-53.
110. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Marinkovic-Eric J, Radunovic GL, Jeremic PD, et al. Diagnostic value of salivary gland ultrasonographic scoring system in primary Sjogren's syndrome: a comparison with scintigraphy and biopsy. *J Rheumatol*. 2009;36(7):1495-500.
111. Bradley PJ, Guntinas-Lichius O. Fine-Needle Aspiration Cytology and Frozen Sections in SALivary Gland Diseases. In: Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, editors. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 66-72.
112. Howlett DC, Harper B, Quante M, Berresford A, Morley M, Grant J, et al. Diagnostic adequacy and accuracy of fine needle aspiration cytology in neck lump assessment: results from a regional cancer network over a one year period. *J Laryngol Otol*. 2007;121(6):571-9.

113. Horch H-H. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. München: Urban&Fischer Verlag; 2007.
114. Bradley PJ, Beasley N. Surgical Management. In: Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, editors. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 203-23.
115. Hausamen J-E, Machtens E, Reuther J, Eufinger H, Kübler A, Schliephale H. Mund-, Kiefer- und Gescichtschirurgie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2012.
116. Conley J, Clairmont AA. Facial nerve in recurrent benign pleomorphic adenoma. Arch Otolaryngol. 1979;105(5):247-51.
117. Rogers SR, Nutting CM. Radiotherapy. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 224- 32.
118. Eckel HE, Jungehülsing M. Surgical Management. In: Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, editors. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 285-300.
119. Terhaard CHJ. Radiotherapy. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 301-14.
120. Harrington KJ, Karapanagiotou EM. Chemotherapy and Novel Therapeutics. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. 1. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 315- 22.
121. Torabinia N, Khalesi S. Clinicopathological study of 229 cases of salivary gland tumors in Isfahan population. Dent Res J (Isfahan). 2014;11(5):559-63.
122. Aro K, Korpi J, Tarkkanen J, Makitie A, Atula T. Preoperative evaluation and treatment consideration of parotid gland tumors. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2020;5(4):694-702.
123. Rudack C, Jorg S, Kloska S, Stoll W, Thiede O. Neither MRI, CT nor US is superior to diagnose tumors in the salivary glands--an extended case study. Head Face Med. 2007;3:19.
124. Uzomefuna V, Ohakim A, Pennycooke K, Sheahan P. Diagnosis of submandibular gland tumors: a comparison of CT and ultrasound. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 2012;133(4-5):201-5.
125. Mehle ME, Kraus DH, Wood BG, Benninger MS, Eliachar I, Levine HL, et al. Facial nerve morbidity following parotid surgery for benign disease: the Cleveland Clinic Foundation experience. Laryngoscope. 1993;103(4 Pt 1):386-8.
126. Shah GV. MR imaging of salivary glands. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2002;10(4):631-62.
127. Kong X, Li H, Han Z. The diagnostic role of ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography/computed tomography, and real-time elastography in the differentiation of benign and malignant salivary gland tumors: a meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019;128(4):431-43 e1.
128. Liu Y, Li J, Tan YR, Xiong P, Zhong LP. Accuracy of diagnosis of salivary gland tumors with the use of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119(2):238-45 e2.
129. Takashima S, Sone S, Takayama F, Maruyama Y, Hasegawa M, Horii A, et al. Assessment of parotid masses: which MR pulse sequences are optimal? Eur J Radiol. 1997;24(3):206-15.
130. Piludu F, Marzi S, Ravanelli M, Pellini R, Covello R, Terrenato I, et al. MRI-Based Radiomics to Differentiate between Benign and Malignant Parotid Tumors With External Validation. Front Oncol. 2021;11:656918.

131. Haels J, Lenarz T. [Ultrasound diagnosis of benign and malignant parotid tumors]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1986;65(9):480-4.
132. Barsotti JB, Westesson PL, Coniglio JU. Superiority of magnetic resonance over computed tomography for imaging parotid tumor. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103(9):737-40.
133. Koyuncu M, Sesen T, Akan H, Ismailoglu AA, Tanyeri Y, Tekat A, et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of parotid tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(6):726-32.
134. Douville NJ, Bradford CR. Comparison of ultrasound-guided core biopsy versus fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of salivary gland lesions. *Head Neck*. 2013;35(11):1657-61.

8. Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer und meinem Doktorvater für die Überlassung des Dissertationsthemas und der sehr guten sowie freundlichen Betreuung. Mein Betreuer und Doktorvater standen mir zu jedem Zeitpunkt meiner Promotion mit fachlichem und konstruktivem Rat zur Seite, wodurch mein wissenschaftliches Arbeiten stetig gefördert wurde.

Für die statistische Beratung danke ich meinem Berater aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz.

Ein besonderer Dank gilt zudem meinen Eltern, die mir persönlich wie auch beruflich ein Vorbild sind und mich auf meinem Lebensweg jederzeit unterstützen.

9. Lebenslauf

Name: Ann-Kathrin Kalski
geb. am 2. April 1991
in Hannover

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

seit 10/2020 Assistenz Zahnärztin

29/06/2020 Approbation als Zahnärztin

04/2015 - 06/2020 Studium der Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

08/2019 - 09/2019 Auslandsfamulatur bei „Mini Molars Cambodia e.V.“

01/2015 - 03/2015 Zahnmedizinische Fachangestellte im „Dentohaus – Die Zahnärzte“ in Laatzen in Vollzeit

02/2013 - 01/2015 Ausbildung zur Zahnmedizinischen Fachangestellten im „Dentohaus – Die Zahnärzte“ in Laatzen

08/2012 - 01/2013 Praktikum in der Zahnarztpraxis „Zahnmedizin im-Quartier 207“ in Berlin und Dental- Labor „Dental Team Hannover“

09/2010 - 07/2012 Bachelorstudiengang „Public Relations“ der Fachhochschule Hannover

08/2003 - 06/2010 Besuch des Erich Kästner Gymnasiums in Laatzen

08/2001 - 06/2003 Orientierungsstufe Rathausstraße in Laatzen

07/1997 - 06/2001 Einschulung und Besuch der Grundschule Gleidingen