

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der
Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. A. Kübler

Speicheldrüsenmalignome im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich

Eine retrospektive Analyse von 25 Jahren Tumorchirurgie
in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Universität Würzburg

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Britt Grimaldi
aus Hambühren

Würzburg, März 2008

Referent: Prof. Dr. Dr. A. Kübler
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. U. Gbureck
Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

07. Mai 2008

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Meinen Eltern und meiner Familie.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	EINFÜHRUNG.....	1
1.1.1	<i>Grundlagen</i>	1
1.1.2	<i>Einteilung der Speicheldrüsenmalignome</i>	2
1.1.3	<i>Diagnostik</i>	7
1.1.4	<i>Therapie</i>	8
1.2	ZIEL DER UNTERSUCHUNG UND FRAGESTELLUNG.....	8
2	MATERIAL UND METHODE	9
2.1	PATIENTEN.....	9
2.2	METHODIK	9
2.2.1	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	9
2.2.2	<i>Datenerfassung</i>	10
2.2.3	<i>Grading und Malignitätsgrad</i>	12
2.3	STATISTISCHE ANALYSE	14
3	ERGEBNISSE	15
3.1	DESKRIPTIVE STATISTIK	15
3.1.1	<i>Alters- und Geschlechtsverteilung</i>	15
3.1.2	<i>Tumorlokalisierung, Histologie und Grading</i>	18
3.1.3	<i>Staging (TNM-Klassifikation und UICC-Stadium)</i>	21
3.1.4	<i>Daten zu Therapie und Verlauf</i>	26
3.2	ÜBERLEBENSKURVEN	35
3.2.1	<i>Gesamtüberleben</i>	35
3.2.2	<i>Tumorfrees Überleben</i>	46
3.2.3	<i>Überleben bis zum Zeitpunkt eines Lokalrezidivs</i>	52
3.2.4	<i>Überleben abhängig von der Strahlentherapie</i>	56
4	DISKUSSION	60
4.1	ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG	60
4.2	TUMORLOKALISATION, HISTOLOGIE UND MALIGNITÄT.....	60
4.3	STAGING (TNM-KLASSIFIKATION UND UICC-STADIUM).....	61

4.4	THERAPIE UND VERLAUF	62
4.4.1	<i>Primärtherapie</i>	62
4.4.2	<i>Radio- und Chemotherapie</i>	62
4.4.3	<i>Rezidive und Metastasen</i>	63
4.5	ÜBERLEBENSZEITEN ABHÄNGIG VON DER HISTOLOGIE	64
4.5.1	<i>Adenoidzystisches Karzinom</i>	64
4.5.2	<i>Low- und High-Grade Mukoepidermoidkarzinom</i>	65
4.5.3	<i>Adenokarzinom (NOS)</i>	66
4.5.4	<i>Plattenepithelkarzinom</i>	66
4.5.5	<i>Karzinom im pleomorphen Adenom</i>	67
4.5.6	<i>Azinuszellkarzinom und undifferenziertes Karzinom</i>	68
4.6	ÜBERLEBENSZEITEN ABHÄNGIG VOM STAGING	68
4.7	ÜBERLEBENSZEITEN ABHÄNGIG VON DER STRAHLENTHERAPIE	69
5	ZUSAMMENFASSUNG	70
6	LITERATURVERZEICHNIS	72
7	ANHANG	79
7.1	TABELLENVERZEICHNIS	79
7.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	82

1 Einleitung

1.1 Einführung

1.1.1 Grundlagen

Mit einer Inzidenz von zwei bis drei pro 100 000 Einwohner pro Jahr sind weniger als 0,5 Prozent aller bösartigen Tumore Speicheldrüsentumore und repräsentieren nur 3-5% aller malignen Neubildungen im Kopf- und Halsbereich mit einem Altersgipfel zwischen dem sechsten und siebten Lebensjahrzehnt [63, 67, 94].

Zwischen bösartigen und nicht-bösartigen Speicheldrüsentumoren weisen die meisten Statistiken ein Verhältnis von etwa 1 zu 2 aus [1].

Viele Studien analysieren aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nur geringe Fallzahlen.

Aufgrund dieser Situation ist die Prognose für an bösartigen Speicheldrüsentumoren erkrankte Patienten häufig schwierig [30, 31, 39, 44, 48, 76, 82, 92, 93, 112].

Maligne Speicheldrüsentumore können in eine Vielzahl histopathologisch unterschiedliche Tumorentitäten unterteilt werden. Die Pathogenese ist bis heute unklar, ionisierende Strahlung wird als eine mögliche Ursache angenommen [7, 28, 56].

Das Vorkommen gutartiger Speicheldrüsentumore ist dagegen deutlich häufiger.

Eine Unterscheidung gutartiger/bösartiger Speicheldrüsentumor gelingt initial nur schwer. Sie stellt daher eine besondere diagnostische Herausforderung dar, umso mehr als die Therapie primär auf der Dignität der Raumforderung basiert.

Die vollständige Tumoresektion (R0-Resektion) ist die Therapie der ersten Wahl für gut- sowie bösartige Speicheldrüsentumore [5, 49]. Der weitere Krankheitsverlauf wird neben dem eventuellen Verbleib restlicher Tumorzellen zusätzlich entscheidend von Tumorhistologie, -grading, Lymph- und Blutgefäßeinbrüchen sowie vom Stadium der Erkrankung beeinflusst.

1.1.2 Einteilung der Speicheldrüsenmalignome

Die histologische Klassifikation der malignen Speicheldrüsenneoplasien berücksichtigt phänotypische, biologische und klinische Aspekte [88]. Die Beurteilung der Dignität kann sich insbesondere bei fehlender Metastasierung oder fehlendem invasiven Wachstum bisweilen schwierig gestalten, da auch gutartige Tumoren mit knotig-expansivem Wachstum ein infiltratives Verhalten imitieren können [97]. Bei einigen Karzinom-Entitäten liegen nur sehr geringe Zelltypen vor (z.B. Azinuszellkarzinom). Aufgrund dieser Faktoren ist in der intraoperativen Schnellschnittsituation z.T. eine nur eingeschränkte Dignitätsbeurteilung möglich, insbesondere wenn zur definitiven Klassifikation ausgedehnte Gewebsentnahmen mit Stufenschnitten erforderlich sind.

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit untersuchten Speicheldrüsenmalignome beschrieben.

1.1.2.1 Adenoidzystisches Karzinom

Dieser Tumortyp wird in älterer Literatur auch als "Zylindrom" bezeichnet und umfasst etwa 40-50% aller Speicheldrüsenkarzinome. Die Lokalisation betrifft mit über 50% die kleinen Speicheldrüsen vor allem im Bereich des Gaumens aber auch im Bereich von Zunge, Nasennebenhöhlen und Trachea [16].

Histomorphologisch wird ein tubulärer, cribriformer und solider Typ unterschieden. Die beste Prognose wurde für den tubulären, die schlechteste für den soliden Typ beschrieben, wobei meist Mischformen vorliegen [38].

Typisch für das adenoidzystische Karzinom ist die Tendenz zu perineuralem, infiltrierendem Wachstum insbesondere an Ästen des N. facialis mit teilweise erst nach jahrelangem Intervall auftretenden Lokalrezidiven. Auch eine über viele Jahre symptomlos bleibende hämatogene Metastasierung in Lunge und Knochen wird häufig beschrieben, während Lymphknotenmetastasen mit unter 10% selten sind[90].

Aufgrund der langsamen Tumorprogression liegen die 5- Jahres-Überlebensraten noch zwischen 60% und 80 %, die 15-Jahres-Überlebensraten jedoch nur mehr zwischen 5% und 30% [53].

1.1.2.2 Low- und Highgrade Mukoepidermoidkarzinom

Mit etwa 30% aller Speicheldrüsenkarzinome sind Mukoepidermoidkarzinome der zweithäufigste maligne Speicheldrüsentumor. Frauen sind mit einem Verhältnis von 3:2 etwas häufiger betroffen. Es findet sich eine ungewöhnlich gleichförmige Altersverteilung zwischen dem 2. und 8. Lebensjahrzehnt. Der Tumor setzt sich zusammen aus unterschiedlichen Anteilen von epidermoiden, mukoiden und sog. intermediären Zellen. Gemäß der WHO-Klassifikation wurde diese Tumorentität, wie allgemein üblich [36, 37, 70, 115, 116], in einen hoch- und niedrigdifferenzierten Typ gegliedert, da nachgewiesen werden konnte, dass sich Tumorstadium, -größe, Resektionsstatus, lymphogenes Metastasierungsverhalten, Rezidivrate und Überleben von beiden Untergruppen signifikant unterscheiden. Die Lokalrezidivrate liegt bei 74%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 50% [41].

1.1.2.3 Adenokarzinom (not otherwise specified; NOS)

Der Zusatz „NOS“ macht deutlich, dass es sich um eine heterogene Tumorgruppe handelt, die histomorphologisch nicht exakt definierbar ist. Sie umfassen ein weites Spektrum glandulärer bzw. duktilärer Differenzierungsformen mit infiltrativem Wachstum, meist hoher Kernpleomorphie, hoher proliferativer Aktivität und häufiger Perineuralscheideninfiltration. Diese Entität ist am besten definierbar durch den Ausschluss anderer, besser charakterisierbarer Typen von Adenokarzinomen (z.B. adenoid-zystisches, niedrigmalignes polymorphes, muzinöses, Basalzell-, Zystadeno-, Speichelgang- und Azinuszellkarzinom). Adenokarzinome (NOS) umfassen ca. 17% aller Speicheldrüsenkarzinome. Etwa 60% manifestieren sich in der Gl. parotis, etwa 30–35% in den kleinen Speicheldrüsen. Es überwiegt der hohe und mittlere histologische Malignitätsgrad. Ne-

ben Lokalrezidiven (50%) ist mit häufiger lymphogener (50%) und hämatogener Metastasierung (30%) zu rechnen. G3-Adenokarzinome NOS besitzen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 10% neben den seltenen Speicheldrüsenkarzinomen die schlechteste Prognose [119].

1.1.2.4 Plattenepithelkarzinom

Primäre Plattenepithelkarzinome der Speicheldrüsen finden sich in 2-5% aller Speicheldrüsenkarzinome und sind aus epidermoiden Zellen gelegentlich mit fokaler Verhornung, ausgehend vom Gangsystem der Speicheldrüsen aufgebaut.

Männer sind dreimal so häufig betroffen wie Frauen; der Altersgipfel liegt in der 7. Lebensdekade [23].

Schon frühzeitig kommt es zur Metastasierung in lokoregionäre Lymphknoten, Lunge und Skelett, so dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig Metastasen vorliegen.

1.1.2.5 Karzinom im pleomorphen Adenom

Dieser Karzinomtyp repräsentiert etwa 6,5% aller Speicheldrüsenmalignome und entwickelt sich sekundär bei etwa 10% aller vorhandenen pleomorphen Adenome [27]. Der Altersgipfel findet sich im 6. und 7. Lebensjahrzehnt und damit etwa 10-15 Jahre später als beim pleomorphen Adenom. Bei der Lokalisation dominiert die Gl. parotis analog dem pleomorphen Adenom. Risikofaktoren der sekundären Karzinomentwicklung sind Lokalrezidive bei voroperierten pleomorphen Adenomen und lange bestehende, nicht-resezierte Adenome (meist mehr als 10 Jahre) [89]. Für Karzinome im pleomorphen Adenom wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25- 40% angegeben. Dieses Malignom zeichnet sich aus durch eine ungewöhnlich breite Vielfalt an struktureller und zytologischer Differenzierung, welche nahezu das gesamte Spektrum maligner Speicheldrüsentumoren umfasst. Die häufigsten Formen entsprechen dem histologischen Bild eines Speicheldrüsenkarzinoms oder eines gering differenzierten Adenokarzinom NOS. Meist

besteht eine hohe Kernpleomorphie mit hoher proliferativer Aktivität, entsprechend einem hohen Malignitätsgrad.

Die für den klinischen Verlauf wichtigste Unterscheidung ist zwischen prognostisch günstigen Formen, die noch auf das Areal des vorbestehenden Adenoms begrenzt sind („nichtinvasiv“), und prognostisch ungünstigen Formen, die invasiv auf das umgebende Gewebe übergreifen haben. Gelegentlich ist bei großen Karzinomen erst bei ausgehnter Gewebseinbettung ein Rest des präexistenten pleomorphen Adenoms nachweisbar [69].

1.1.2.6 Azinuszellkarzinom

Weniger als 10% aller Speicheldrüsenmalignome sind Azinuszellkarzinome, wobei 85–90% in der Gl. Parotis und die übrigen überwiegend in den kleinen Speicheldrüsen entstehen [88, 113]. Frauen sind bevorzugt mit einem Altersgipfel im 4. bis 6. Lebensjahrzehnt. Histomorphologisch dominiert eine Differenzierung zu reifen serösen Azinuszellen.

Die verschiedenen strukturellen Wachstumsmuster (solide, mikrozystisch, papillärzystisch und selten follikulär) besitzen keine prognostische Bedeutung.

Azinuszellkarzinome gehören in die Gruppe niedrigmaligner Tumoren und besitzen neben hochdifferenzierten Mukoepidermoidkarzinomen mit größer als 80% eine hohe 10-Jahres-Überlebensrate [90].

Lokalrezidive sind mit 35–40% häufig, sie sind jedoch im Gegensatz zu vielen anderen Karzinomtypen meist noch chirurgisch beherrschbar. Auch Azinuszellkarzinome zeigen Spätrezidive nach mehr als 5 Jahren.

1.1.2.7 Undifferenziertes Karzinom

Undifferenzierte Karzinome der Speicheldrüsen lassen sich in klein- und großzellige Typen unterteilen, wobei von den großzelligen Karzinomen im engeren Sinne das undifferenzierte lymphoepitheliale Karzinom abzugrenzen ist.

Undifferenzierte Karzinome der Speicheldrüsen machen in einigen Studien in bis zu 10% aller Speicheldrüsenmalignome aus [25, 96, 97].

Mit einer 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 25% ist die Prognose für diesen Tumor äußerst schlecht.

Die Differenzialdiagnose aller undifferenzierten Karzinome der Speicheldrüsen umfasst maligne Lymphome und amelanotische Melanome sowie insbesondere auch Merkel-Zellkarzinome und adenoidzystische Karzinome. Aufgrund ihrer Seltenheit sollten undifferenzierte Karzinome in Speicheldrüsen, insbesondere wenn sie den Schilddrüsen-Transkriptionsfaktor-1 (TTF-1) exprimieren, immer dazu Anlass geben, differenzialdiagnostisch die Metastase eines Primärtumors außerhalb der Speicheldrüsen zu erwägen.

1.1.3 Diagnostik

Klinische „Leitsymptome“ für Malignität, wie schnelles infiltrierendes Wachstum, Schmerzen, Fazialisparese, Lymphknotenmetastasen und/oder Hautinfiltration sind bei Speicheldrüsenkarzinomen nicht häufig anzutreffen. In vielen Fällen präsentieren sich diese Malignome, ähnlich den benignen Tumoren, als singuläre Raumforderung ohne Begleitsymptome und sind deshalb schwer von letzteren zu unterscheiden [81].

Schnelles Wachstum wird in 2% der benignen Speicheldrüsentumoren und in ca. 8% der Speicheldrüsenmalignome beobachtet und kann ebenso wenig wie eine präoperative Schmerzsymptomatik (benigner versus maligner Tumor = 5% : 6%) als sicheres Malignitätskriterium herangezogen werden [64, 77].

Im Gegensatz hierzu liefert neben Hautinfiltration und dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen die Fazialisparese einen wichtigen Hinweis auf einen malignen Speicheldrüsentumor und ist mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet [64].

Palpatorisch imponiert ein Speicheldrüsenmalignom in der Regel als derbe, schmerzlose und zum Teil schlecht verschiebliche Raumforderung.

Die weitere Diagnostik dient der Erfassung von Lokalisation, Ausdehnung bzw. Umgebungsinfiltration, lokoregionärem Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung. Durchgeführt werden neben bimanueller Palpation die Sonographie, konventionelle Röntgenbildgebung, Computertomographie beziehungsweise Kernspintomographie und Skelettszintigraphie.

Die konventionelle Sialographie hat ihren Stellenwert in der Diagnostik von Speicheldrüsentumoren weitestgehend verloren [52].

Die chirurgische Tumorentfernung stellt häufig abschließende Diagnostik und Therapie in einem dar:

Probebiopsien im Bereich der Glandula Parotis gefährden unter Umständen den Nervus facialis und würden eine spätere endgültige operative Resektion erschweren.

Darüber hinaus wird die Sensitivität von Feinnadelpunktionen kontrovers diskutiert, da einige Autoren eine Treffsicherheit von lediglich 60 – 80 % angeben [65, 85, 124].

1.1.4 Therapie

Der Behandlung von Speicheldrüsenmalignomen geht das o.g. präoperative Tumorstaging in Form einer klinischen Untersuchung durch Inspektion sowie Palpation voraus und wird in der Regel durch Sonographie, CT, MRT und Skelettszintigraphie ergänzt.

Die radikale operative (R0-)Resektion des Tumors, ggf. kombiniert mit Entfernung der ableitenden Lymphbahnen unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von mindestens 15 mm und / oder Radiatio sind die Therapie der Wahl. Die Chemotherapie hat keinen Eingang in die Primärtherapie der Speicheldrüsenkarzinome finden können und wird aktuell allenfalls nur palliativ als adjuvante Behandlungsform eingesetzt [47].

Nicht selten liegen jedoch Malignome vor, die unter kurativer Intention inoperabel sind oder für die eine alleinige operative Therapie nicht ausreichend ist. Ursachen hierfür können ein zu weit fortgeschrittener Lokalbefund, ein Stagingbefund mit Metastasen oder stark eingeschränkte Narkosefähigkeit sein. In derartigen Fällen muss im Rahmen der onkologischen Therapie eine adjuvante oder alternative Tumorthherapie im Sinne einer Radiatio und / oder zytostatischer Chemotherapie in Betracht gezogen werden [22, 47].

1.2 Ziel der Untersuchung und Fragestellung

Als Grundlage einer zukünftig zu optimierenden Therapie der malignen Speicheldrüsentumore ist es Ziel dieser Arbeit, die Therapieergebnisse der letzten 25 Jahre bei Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg zu analysieren und mit den Ergebnissen anderer Studien zu vergleichen. Hierfür werden nach Festlegung verbindlicher Ein- und Ausschlusskriterien die Daten dieser Patienten aus den Krankenakten retrospektiv gesammelt und statistisch ausgewertet.

2 Material und Methode

2.1 Patienten

Ausgewertet wurden die Krankenakten jener Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg im Zeitraum zwischen dem 01.01.1982 und dem 31.12.2006 wegen eines Malignoms der großen oder kleinen Speicheldrüsen therapiert wurden.

Der größte Anteil der in Frage kommenden Patienten konnte nach Durchsicht der Operationsbücher der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg ermittelt werden, weitere Patienten wurden über abteilungsinterne Listen und der Biopsiedatenbank des Instituts für Pathologie der Uniklinik Würzburg gefunden.

Die Auswahl der Patienten für die vorliegende Untersuchung erfolgte nach einheitlich definierten Kriterien (vgl. Abschnitt 2.2.1).

2.2 Methodik

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien in die Studie waren:

1. Histologisch gesicherte Diagnose eines Speicheldrüsenmalignoms.
2. Zeitraum der Diagnosestellung zwischen dem 01.01.1982 und dem 31.12.2006
3. Ausreichend vorhandene Dokumentation der Diagnose, der Therapie und des Krankheitsverlaufs.
4. Überwiegende Therapie des Patienten durch die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgie der Universität Würzburg.
5. Kein Vorliegen eines anderen Malignoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

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

2.2.2 Datenerfassung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus den Ambulanzkarten und den stationären Akten der Klinik und Poliklinik der Abteilung für Mund,- Kiefer und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Würzburg, aus internen Abteilungslisten sowie mit Hilfe der Biopsiedatenbank des Institutes für Pathologie der Universität Würzburg. Einige Akten mussten im Zentralen Patientenarchiv eingesehen werden.

Die Datenerfassung umfasste neben Patientenstammdaten im Wesentlichen das Alter zum Diagnosezeitpunkt, die Tumorlokalisation und –histologie sowie weitere Ergebnisse aus Staging, Therapie und Krankheitsverlauf, wobei die Diagnose des Tumors dem endgültigen histopathologischen Befundbericht entnommen wurde.

Die Stadienerfassung erfolgte nach der TNM-Klassifikation maligner Tumore des UICC (International Union Against Cancer 1997, 5. Auflage [95]. Siehe Tabelle 1, Seite 11 und Tabelle 2, Seite 12).

Ausschlaggebend für die Berücksichtigung in der vorliegenden Studie war die dokumentiert vollständige Beschreibung des Krankheitsverlaufes, insbesondere im Hinblick auf ein mögliches Rezidiv oder den Tod des Patienten.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach der UICC von 1997 [95]

Lippe, Mundhöhle (T-Kategorie)	Ausdehnung
T1	≥ 2cm
T2	2-4cm
T3	>4cm
T4	Infiltration von Nachbarstrukturen
TX	Beurteilung nicht möglich

Kieferhöhle (T-Kategorie)	Ausdehnung
T1	Beschränkt auf antrale Schleimhaut
T2	Knochendestruktion
T3	Dorsale Kieferhöhlenwand, Subkutangewebe, Wangenhaut, Boden/ mediale Wand Orbita, Fossa infratemporalis, Fossa pterygopalatina, Siebbeinhöhle
T4	Orbitainhalt, Lamina cribiformis, Schädelbasis, Nasopharynx, Sphenoid, Stirnhöhle
TX	Beurteilung nicht möglich

Große Speicheldrüsen (T-Kategorie)	Ausdehnung
T1	≤2cm, keine extraparenchymale Ausbreitung
T2	2-4cm, keine extraparenchymale Ausbreitung
T3	Lokale Ausbreitung, und/oder 4 –6cm Ausdehnung
T4	Infiltration Schädelbasis, N.facialis, und/oder > 6cm Ausdehnung
TX	Beurteilung nicht möglich

Regionäre Lymphknotenmetastasen (N-Kategorie)	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	ipsilateral solitär ≤3cm
N2a	ipsilateral solitär 3-6cm
N2b	ipsilateral multipel ≤6cm
N2c	Bilateral, kontralateral ≤6cm
N3	>6cm
NX	Beurteilung nicht möglich

Fernmetastasen (M-Kategorie)	
M0	keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden
MX	Beurteilung nicht möglich

Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung maligner Speicheldrüsentumore von 1997 [95]

Stadium	T	N*	M
1	1	0	0
	2	0	0
2	3	0	0
3	1	1	0
	2	1	0
4	4	0	0
	3	1	0
	4	1	0
	jedes T	2	0
	jedes T	3	0
	jedes T	jedes N	1

*Aufgrund fehlender Subklassifikation des Lymphknotenbefalls nach N2a, N2b und N2c vor dem Jahre 1995 wurde bei den Studienpatienten, deren Diagnosen zum großen Teil vor 1995 gestellt wurden, keine Subklassifikation des N-Status vorgenommen.

2.2.3 Grading und Malignitätsgrad

Das Grading beschreibt die Aggressivität eines malignen Tumors auf histologischer Basis. Als Beurteilungskriterien gelten innerhalb des Tumorgewebes Zellreichtum, Zellpleomorphie, Mitoserate, Nekrosen sowie das Verhältnis von Zellen zu Interzellularsubstanz. Innerhalb eines Tumors treten Areale mit unterschiedlichem Wachstumsverhalten und somit unterschiedlichem Differenzierungsgrad auf. Somit kann das Grading erst nach vollständiger Aufarbeitung des Resektionspräparates bestimmt werden und von dem Grading der Probebiopsie abweichen (vgl. Tabelle 3) [87].

Tabelle 3: Histologisches Grading

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3/4	schlecht differenziert
GX	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

Um auch größere Kollektive miteinander vergleichen zu können, wurden die einzelnen Tumorstadien nach ihrem Malignitätsgrad (gemäß der internationalen Literatur [29, 51, 78, 113, 122]) in hoch- bzw. niedrigmaligne Tumore unterschieden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Malignitätsgrad der Speicheldrüsentumore [6]

Tumor	Malignität
Mukoepidermoidkarzinom (Low grade)	niedrig
Azinuszellkarzinom	niedrig
Adenoidzystisches Karzinom	hoch
Adenokarzinom	hoch
Mukoepidermoidkarzinom (High grade)	hoch
Plattenepithelkarzinom	hoch
Karzinom im pleomorphen Adenom	hoch
Undifferenziertes Karzinom	hoch

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Version 15.0 für Windows und Microsoft Excel Version 2007 erstellt.

Mittels deskriptiver Statistiken wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Maximum und Minimum errechnet, die die verschiedenen Tumorhistologien, Lokalisationen, das T-, N- und M-Stadium, Alters- und Geschlechtsverteilung, UICC-Stadium, Therapie sowie den postoperativen Verlauf beschreiben.

Um Mittelwerte der einzelnen Gruppen bezüglich des Alters vergleichen zu können, kam der T-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Varianzhomogenität wurde mittels des Levene-Tests geprüft. Wurden gleiche Varianzen abgelehnt ($p < 0,005$) oder waren sie fraglich ($p < 0,1$), wurde der T-Test für ungleiche Varianzen erhoben. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Weitere Statistiken zum Gruppenvergleich wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests erstellt, wobei hier ebenfalls p -Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant galten.

Zur Ermittlung des kumulativen Überlebens (Gesamtüberleben, tumorfreies Überleben, Überleben bis Lokalrezidiv, Einfluss der Strahlentherapie auf das Überleben) wurde die Kaplan-Meier-Analyse [55] verwendet. Gruppenvergleiche wurden dabei mittels des Log-Rang Tests berechnet, wobei p -Werte $< 0,05$ als signifikant gewertet wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Für den Zeitraum vom 01.01.1982 bis zum 31.12.2006 konnten die Daten aus Krankenakten von n=101 Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren in diese Studie eingeschlossen werden.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung des untersuchten Kollektivs lässt ein leichtes Überwiegen der weiblichen Patienten erkennen. Eine Ausnahme bildet das adenoidzystische Karzinom mit Überwiegen des männlichen Geschlechtes (siehe Tabelle 5 und 7 sowie Abbildung 1 bis 9).

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs

	Häufigkeit	Prozent
Männlich	48	47,5%
Weiblich	53	52,5%
gesamt	101	100%

Tabelle 6: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter bei Diagnosestellung in Jahren	101	15,4	83,8	55,5	14,0

Tabelle 7: Geschlechts- und Altersverteilung in Bezug zur Tumorhistologie

Tumorhistologie	Geschlecht	n	Minimum in Jahren	Maximum in Jahren	Mittelwert in Jahren	Standard- abweichung
Adenoidzystisches Karzinom	männlich	25	25,0	83,8	56,0	14,3
	weiblich	22	35,5	80,1	59,9	11,2
	gesamt	47	25,0	83,8	57,8	13,0
Mukoepidermoidkarzinom (Low Grade)	männlich	10	28,8	73,4	48,1	14,3
	weiblich	10	15,4	67,7	48,0	14,8
	gesamt	20	15,4	73,4	48,0	14,2
Mukoepidermoidkarzinom (High Grade)	männlich	2	56,8	73,0	64,9	11,4
	weiblich	4	29,3	65,2	46,3	16,0
	gesamt	6	29,3	73,0	52,5	16,5
Adenokarzinom	männlich	5	33,4	77,9	54,1	16,1
	weiblich	7	49,2	81,9	67,4	11,8
	gesamt	12	33,4	81,9	61,9	14,8
Plattenepithelkarzinom	männlich	2	62,5	71,0	66,8	6,0
	weiblich	4	29,7	61,0	49,7	13,9
	gesamt	6	29,7	71,0	55,4	14,2
Azinuszellkarzinom	männlich	1	53,6	53,6	53,6	
	weiblich	2	39,5	73,0	56,3	23,7
	gesamt	3	39,5	73,0	55,4	16,8
Karzinom im pleomorphem Adenom	männlich	3	48,9	55,6	53,3	3,8
	weiblich	3	39,2	74,9	55,1	18,2
	gesamt	6	39,2	74,9	54,2	11,8
undifferenziertes Karzinom	männlich	0				
	weiblich	1	51,2	51,2	51,2	
	gesamt	1	51,2	51,2	51,2	

Abbildung 1: Altersklassenverteilung aller Patienten (n = 101)

Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Adenoidzystischem Karzinom

Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Low-Grade-
Mukoepidermoidkarzinom

Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung beim High-Grade-Mukoepidermoidkarzinom

Abbildung 5: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Adenokarzinom

Abbildung 6: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Plattenepithelkarzinom

Abbildung 7: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Azinuszellkarzinom

Abbildung 8: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Karzinom im pleomorphen Adenom

Abbildung 9: Alters- und Geschlechtsverteilung beim undifferenzierten Karzinom

Das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war 55,5 Jahre. Der jüngste Patient war 15,4 und der Älteste 83,8 Jahre alt (siehe Tabelle 6).

Patienten mit Adenokarzinomen waren deutlich älter (61,9 Jahre), Patienten mit Low-Grade Mukoepidermoidkarzinom deutlich jünger (48 Jahre). Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$). Niedrigmaligne Mukoepidermoidkarzinome traten bereits in der ersten und zweiten Lebensdekade auf, die übrigen Speicheldrüsentumore wurden ab der 2. bzw. 3. Dekade diagnostiziert (Tabelle 7 und Abbildungen 1 bis 9).

3.1.2 Tumorlokalisation, Histologie und Grading

Die primäre Tumorlokalisation wurde in große Speicheldrüsen (Gl. Parotis, Gl. sublingualis / Gl. submandibularis) und kleine Speicheldrüsen (Wange / Lippe / Nasennebenhöhlen, Mundhöhle / Gaumen) eingeteilt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Tumorlokalisation

	Häufigkeit	Prozent
Große Speicheldrüsen	Gl. Parotis	33 32,7%
	Gl. sublingualis / Gl. submandibularis	10 9,9%
Kleine Speicheldrüsen	Wange/Lippe/Nasennebenhöhle	9 8,9%
	Mundhöhle/Gaumen	49 48,5%
Gesamt	101	100%

Die Verteilung der Tumorarten auf das Gesamtkollektiv wird in Tabelle 9, Seite 19 die Verteilung der Histologien auf die großen und kleinen Speicheldrüsen in Tabelle 10, Seite 20 und in Tabelle 11, Seite 20 dargestellt.

Das undifferenzierte Karzinom (n=1) wurde wegen der geringen Fallzahl nicht beim Gruppenvergleich berücksichtigt.

Tabelle 9: Verteilung der Tumorarten des Gesamtkollektivs (n = 101)

Tumorart	Anzahl (n)	%
Adenoidzystisches Karzinom	47	46,5%
Mukoepidermoidkarzinom (Low Grade)	20	19,8%
Mukoepidermoidkarzinom (High Grade)	6	5,9%
Adenokarzinom	12	11,9%
Plattenepithelkarzinom	6	5,9%
Azinuszellkarzinom	3	3,0%
Karzinom in pleomorphem Adenom	6	5,9%
Undifferenziertes Karzinom	1	1,0%
Gesamt	101	100%

Vergleicht man die Tumorhistologien und deren Lokalisationen, so findet man Unterschiede zwischen den Tumoren der großen und der kleinen Speicheldrüsen, die allerdings nicht signifikant sind ($p \geq 0,05$).

Tabelle 10: Verteilung der Tumorhistologien auf die großen Speicheldrüsen

Tumorart	Gl. Parotis	Gl. submandibularis/ Gl. sublingualis	Große Speicheldrüsen
Adenoidzystisches Karzinom	14	4	18
Mukoepidermoidkarzinom (Low Grade)	4	2	6
Mukoepidermoidkarzinom (High Grade)	3	0	3
Adenokarzinom	6	0	6
Plattenepithelkarzinom	3	2	5
Azinuszellkarzinom	2	1	3
Karzinom in pleomorphem Adenom	1	1	2
Undifferenziertes Karzinom	0	0	0
Gesamt	33	10	43

Tabelle 11: Verteilung der Tumorhistologien auf die kleinen Speicheldrüsen

Tumorart	Wange/ Lippe/ NNH	Mundhöhle/ Gaumen	Kleine Speicheldrüsen
Adenoidzystisches Karzinom	3	26	29
Mukoepidermoidkarzinom (Low Grade)	1	13	14
Mukoepidermoidkarzinom (High Grade)	1	2	3
Adenokarzinom	1	5	6
Plattenepithelkarzinom	1	0	1
Azinuszellkarzinom	0	0	0
Karzinom in pleomorphem Adenom	2	2	4
Undifferenziertes Karzinom	0	1	1
Gesamt	9	49	58

3.1.3 Staging (TNM-Klassifikation und UICC-Stadium)

Auf der Grundlage der TNM-Klassifikation wurde bei den Speicheldrüsentumoren eine Stadieneinteilung der Tumorerkrankung vorgenommen (siehe Tabelle 1, Seite 11). Die Vorgaben der UICC (Union internationale contre le cancer) legen fest, welchem Tumorstadium die jeweils vorliegende Kombination der T-, N- und M-Kategorien entspricht (siehe Tabelle 2, Seite 12).

3.1.3.1 Tumorausdehnung (T-Stadien)

Beim Vergleich der Tumorgrosse zum Diagnosezeitpunkt lassen sich deutliche Unterschiede erkennen: Die Anzahl der T1-Tumore bei niedrigmalignen Tumoren ist signifikant grösser ($p < 0,003$) als die Anzahl der T3- und T4-Tumore im Unterschied zu denen der hochmalignen Speicheldrüsentumore (siehe Tabelle 12, Seite 21).

Tabelle 12: T-Stadien-Verteilung in Relation zum Malignitätsgrad

pT	niedrigmaligne		hochmaligne	
	n	%	n	%
1	13	56,5%	20	25,6%
2	5	21,7%	13	16,7%
3	1	4,3%	14	17,9%
4	4	17,4%	31	39,7%
Σ	23	100%	78	100%

Innerhalb der Gruppe der hochmalignen Speicheldrüsentumore lassen sich signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich erkennen: Bei 42,6% der Patienten mit einem Ade-

noidzystischem Karzinom liegt bereits bei Diagnosestellung ein T4-Stadium vor und nur bei 31,9% ein T1-Stadium ($p < 0,006$).

Tabelle 13: T-Stadien-Verteilung der hochmalignen Speicheldrüsentumore

pT	Adenoidzystisches Karzinom		Mukoepidermoidkarzinom (High Grade)		Adenokarzinom		Plattenepithelkarzinom		Karzinom im pleomorphem Adenom		undifferenziertes Karzinom	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	15	31,9%	1	16,7%	2	16,7%	1	16,7%	1	16,7%	0	
2	7	14,9%	1	16,7%	1	8,3%	2	33,3%	2	33,3%	0	
3	5	10,6%	2	33,3%	3	25,0%	1	16,7%	2	33,3%	1	100,0%
4	20	42,6%	2	33,3%	6	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	0	
Σ	48	100%	6	100%	12	100%	6	100%	6	100%	1	100%

Innerhalb der Gruppe der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore gab es bei Patienten mit Azinuszellkarzinom keine mit T3- und T4-Stadium, während bei 66,7% ein T1-Stadium vorlag. 75% der Patienten mit einem niedrigmalignen Mukoepidermoidkarzinom hatten ein T1-oder T2-Stadium, wobei nur bei 20% ein T4-Stadium ($p < 0,01$) vorlag (siehe Tabelle 14, Seite 23).

Tabelle 14: T-Stadien-Verteilung der niedrigmalignen Speicheldrüsenumore

pT	Mukoepidermoidkarzinom (Low Grade)		Azinuszellkarzinom	
	n	%	n	%
1	11	55,0%	2	66,7%
2	4	20,0%	1	33,3%
3	1	5,0%	0	0%
4	4	20,0%	0	0%
Σ	20	100%	3	100%

3.1.3.2 Lymphknotenbefall (N-Stadien)

Bei Betrachtung des Lymphknotenbefalls zum Diagnosezeitpunkt kann man im Vergleich der hoch- und niedrigmalignen Tumore erkennen, dass 13% der Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren einen Lymphknotenbefall hatten und 28,2% der Patienten mit hochmalignen Tumoren.

Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: N-Stadien-Verteilung nach Malignitätsgrad

pN	niedrigmaligne		hochmaligne	
	n	%	n	%
0	20	87,0%	56	71,8%
1	3	13,0%	13	16,7%
2	0	0%	9	11,5%
Σ	23	100%	78	100%

Innerhalb der Gruppe der hochmalignen Speicheldrüsentumore lässt sich erkennen, dass Adenoidzystische Karzinome nur zu 27,6 % Lymphknotenmetastasen aufweisen, im Vergleich zu Mukoepidermoidkarzinomen (83,3%) (siehe Tabelle 16, Seite 24). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 16: N-Stadien-Verteilung der hochmalignen Tumore

pN	Adenoidzystisches Karzinom		Mukoepidermoidkarzinom (High Grade)		Adenokarzinom		Plattenepithelkarzinom		Karzinom im pleomorphem Adenom		undifferenziertes Karzinom	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	34	72,3%	1	16,7%	10	83,3%	5	83,3%	5	83,3%	1	100,0%
1	8	17,0%	3	50,0%	0	0%	1	16,7%	1	16,7%	0	0%
2	5	10,6%	2	33,3%	2	16,7%	0	0%	0	0%	0	0%
Σ	47	100%	6	100%	12	100%	6	100%	6	100%	1	100%

Bei Patienten mit niedrigmalignen Tumoren lag weder beim Low-Grade Mukoepidermoidkarzinom noch beim Azinuszellkarzinom ein N2-Stadium vor. Lediglich 10% der Patienten mit niedrigmalignen Mukoepidermoidkarzinomen hatten eine Lymphknotenmetastasierung ($p < 0,001$), (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: N-Stadien-Verteilung der niedrigmalignen Tumore

pN	Mukoepidermoidkarzinom (Low Grade)		Azinuszellkarzinom	
	n	%	n	%
0	18	90,0%	2	66,7%
1	2	10,0%	1	33,3%
2	0	0%	0	0%
Σ	20	100%	3	100%

3.1.3.3 Fernmetastasen (M-Stadien) bei Diagnosestellung

Bei der Untersuchung von Fernmetastasen konnte lediglich in einem Fall eine Metastasierung diagnostiziert werden. Bei diesem Patienten handelte es sich um ein Adenokarzinom, welches in Auge und Lunge metastasiert war.

3.1.3.4 Stadieneinteilung nach UICC

Beim Vergleich der niedrig- und hochmalignen Tumore gemäß der UICC-Klassifizierung fällt auf, dass bei den niedrigmalignen Tumoren 65,2% der Patienten im Stadium 1 sind, im Gegensatz zu lediglich 17,4% im Stadium 4. Bei den hochmalignen Tumoren sind 44,9% der Patienten im Stadium 4 und nur 33,3% im Stadium 1 ($p < 0,001$), (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: UICC-Stadien-Verteilung nach Malignitätsgrad

UICC	niedrigmaligne		hochmaligne	
	n	%	n	%
1	15	65,2%	26	33,3%
2	1	4,3%	11	14,1%
3	3	13,0%	6	7,7%
4	4	17,4%	35	44,9%
Σ	23	100%	78	100%

Bei Betrachtung der einzelnen Stadien innerhalb der Gruppe der hochmalignen Tumore fällt auf, dass die Hälfte der Patienten mit Mukoepidermoidkarzinom und mit Adenokarzinom ein Stadium 4 aufweist (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: UICC-Stadien-Verteilung der hochmalignen Tumore

UICC	Adenoidzystisches Karzinom		Mukoepidermoidkarzinom (High Grade)		Adenokarzinom		Plattenepithelkarzinom		Karzinom im pleomorphem Adenom		undifferenziertes Karzinom	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	17	36,2%	0	0%	3	25,0%	3	50,0%	3	50,0%	0	
2	4	8,5%	1	16,7%	3	25,0%	1	16,7%	1	16,7%	1	100%
3	4	8,5%	2	33,3%	0	0%	0	0%	0	0%	0	
4	22	46,8%	3	50,0%	6	50,0%	2	33,3%	2	33,3%	0	
Σ	47	100%	6	100%	12	100%	6	100%	6	100%	1	100%

Die niedrigmalignen Tumoren sind zumeist in Stadium 1 vertreten, was bei dem niedrigmalignen Mukoepidermoidkarzinom eine statistische Signifikanz von $p < 0,001$ erreicht (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: UICC-Stadien-Verteilung der niedrigmalignen Tumore

UICC	Mukoepidermoidkarzinom (Low Grade)		Azinuszellkarzinom	
	n	%	n	%
1	13	65,0%	2	66,7%
2	1	5,0%	0	0%
3	2	10,0%	1	33,3%
4	4	20,0%	0	0%
Σ	20	100%	3	100%

3.1.4 Daten zu Therapie und Verlauf

Sämtliche in dieser Arbeit untersuchten Patienten haben sich einer operativen Primärtherapie unterzogen. Einige erhielten zusätzlich eine Strahlen- und//oder Chemotherapie (siehe Tabelle 21 bis 28, Seite 27 bis 31)

3.1.4.1 Therapie gemäß Tumorhistologie

Die vollständige Entfernung des Primärtumors mit Sicherheitsabstand im Gesunden ist das Ziel bei der Therapie von hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren. Dieses Vorgehen machte in einigen Fällen eine zusätzliche Knochenresektion notwendig. Weiterhin ist die Ausräumung der regionären Lymphstromgebiete (supra- und supraohyoideale Ausräumung, sowie funktionelle und radikale Neck dissection) relevant. Ergänzende Maßnahmen sind im Einzelfall eine Strahlenbehandlung und/oder zytostatische Therapie.

Bei Patienten mit hochmalignen Tumoren konnte bei 74,4% eine RO-Resektion erreicht werden, bei 62,8% musste zusätzlich eine Knochenresektion durchgeführt werden. In 43 Fällen (53,2%) erfolgte eine zusätzliche Lymphknotenentfernung. 28,2% wurden bestrahlt und 15,4% der Patienten erhielten eine Chemotherapie (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Primärtherapie bei Patienten mit hochmalignen Tumoren

		n	%
Resektionsstatus	in sano (R0)	58	74,4%
zusätzliche Knochenresektion	ja	49	62,8%
Lymphknotenresektion	suprahyoidale Ausräumung	13	16,7%
	supraomohyoidale Ausräumung	13	16,7%
	funktionelle Neck dissection	10	12,8%
	radikale Neck dissection	7	9,0%
Bestrahlungstherapie	ja	22	28,2%
Chemotherapie	ja	12	15,4%

Vergleicht man die hochmalignen Speicheldrüsentumore untereinander, so wird deutlich, dass bei den Mukoepidermoidkarzinomen wesentlich weniger R0-Resektionen erreicht werden konnten (50%) als bei Patienten mit Adenoidzystischen Karzinomen, Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen (siehe Tabelle 22 bis 25, Seite 28 bis 29). Die meisten Neck Dissections wurden bei Mukoepidermoidkarzinomen durchgeführt (66,6%).

Tabelle 22: Primärtherapie bei Patienten mit Adenoidzystischem Karzinom

		n	%
Resektionsstatus	in sano (R0)	32	68,1%
zusätzliche Knochenresektion	ja	35	74,5%
Lymphknotenresektion	suprahyoidale Ausräumung	7	14,9%
	supraomohyoidale Ausräumung	10	21,3%
	funktionelle Neck dissection	3	6,4%
	radikale Neck dissection	1	2,1%
Bestrahlungstherapie	ja	10	21,3%
Chemotherapie	ja	2	4,3%

Tabelle 23: Primärtherapie bei Patienten mit Adenokarzinom

		n	%
Resektionsstatus	in sano (R0)	10	83,3%
zusätzliche Knochenresektion	ja	7	58,3%
Lymphknotenresektion	supraomohyoidale Ausräumung	1	8,3%
	funktionelle Neck dissection	1	8,3%
	radikale Neck dissection	3	25,0%
Bestrahlungstherapie	ja	5	41,7%
Chemotherapie	ja	0	100,0%

Tabelle 24: Primärtherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom

		n	%
Resektionsstatus	in sano (R0)	6	100,0%
zusätzliche Knochenresektion	ja	1	16,7%
Lymphknotenresektion	suprahyoidale Ausräumung	3	50,0%
	supraomohyoidale Ausräumung	2	33,3%
	funktionelle Neck dissection	1	16,7%
	radikale Neck dissection	0	0%
Bestrahlungstherapie	ja	3	50,0%
Chemotherapie	ja	3	50,0%

Tabelle 25: Primärtherapie bei Patienten mit High-Grade-Mukoepidermoidkarzinom

		n	%
Resektionsstatus	in sano (R0)	3	50,0%
zusätzliche Knochenresektion	ja	4	66,7%
Lymphknotenresektion	funktionelle Neck dissection	2	33,3%
	radikale Neck dissection	2	33,3%
Bestrahlungstherapie	ja	3	50,0%
Chemotherapie	ja	2	33,3%

Bei den niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren konnten mit 78,3% wesentlich mehr RO-Resektionen durchgeführt werden ($p < 0,001$), (siehe Tabelle 26, Seite 30), es waren zudem weniger zusätzliche Resektionen des Knochens notwendig ($p < 0,001$) als bei den hochmalignen Tumoren.

Signifikant seltener war auch die Anzahl der Patienten mit Lymphknotenresektionen ($p < 0,001$), Bestrahlungstherapie ($p < 0,001$) und Chemotherapie ($p < 0,01$) (siehe Tabelle 26 bis 28).

Tabelle 26: Primärtherapie bei Patienten mit niedrigmalignen Tumoren

		n	%
Resektionsstatus	in sano (R0)	18	78,3%
zusätzliche Knochenresektion	ja	8	34,8%
Lymphknotenresektion	suprahyoidale Ausräumung	5	21,7%
	supraomohyoidale Ausräumung	4	17,4%
	funktionelle Neck dissection	2	8,7%
	radikale Neck dissection	1	4,3%
Bestrahlungstherapie	ja	1	4,3%
Chemotherapie	ja	0	0%

Tabelle 27: Primärtherapie bei Patienten mit Low-Grade-Mukoepidermoidkarzinom

		n	%
Resektionsstatus	in sano (R0)	15	75,0%
zusätzliche Knochenresektion	ja	7	35,0%
Lymphknotenresektion	suprahyoidale Ausräumung	4	20,0%
	supraomohyoidale Ausräumung	3	15,0%
	funktionelle Neck dissection	2	10,0%
	radikale Neck dissection	1	5,0%
Bestrahlungstherapie	ja	1	5,0%
Chemotherapie	ja	0	0%

Tabelle 28: Primärtherapie bei Patienten mit Azinuszellkarzinom

		n	%
Resektionsstatus	in sano (R0)	3	100,0%
zusätzliche Knochenresektion	ja	1	33,3%
Lymphknotenresektion	suprahyoidale Ausräumung	1	33,3%
	supraomohyoidale Ausräumung	1	33,3%
	funktionelle Neck dissection	0	0%
	radikale Neck dissection	0	0%
Bestrahlungstherapie	ja	0	0%
Chemotherapie	ja	0	0%

3.1.4.2 Therapie nach UICC-Stadium

Vergleicht man die hochmalignen und niedrigmalignen Speicheldrüsentumore unter Berücksichtigung des jeweiligen UICC-Stadiums, wird deutlich, dass sowohl bei den hoch- als auch bei den niedrigmalignen Tumoren im Stadium 1 und 2 RO-Resektionen bei allen Patienten erreicht werden konnten. Die Unterschiede der Therapien von hoch- und niedrigmalignen Tumoren erreichen ansonsten keine statistische Signifikanz (siehe Tabellen 29 und 30, Seite 32).

Tabelle 29: Primärtherapie hochmaligner Tumore gemäß UICC-Stadium

		UICC-Stadium		1		2		3		4	
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Resektionsstatus	in sano (R0)	26	100,0%	11	100,0%	6	100,0%	15	42,9%		
zusätzliche Knochenresektion	ja	9	34,6%	2	18,2%	5	83,3%	33	94,3%		
Lymphknotenresektion	suprahyoidale Ausräumung	4	15,4%	2	18,2%	0	0%	7	20,0%		
	supraomohyoidale Ausräumung	2	7,7%	0	0%	2	33,3%	9	25,7%		
	funktionelle Neck dissection	1	3,8%	1	9,1%	2	33,3%	6	17,1%		
	radikale Neck dissection	1	3,8%	0	0%	0	0%	6	17,1%		
Bestrahlungstherapie	ja	0	0%	0	0%	0	0%	22	62,9%		
Chemotherapie	ja	2	7,7%	2	18,2%	0	0%	8	22,9%		

Tabelle 30: Primärtherapie niedrigmaligner Tumore gemäß UICC-Stadium

		UICC-Stadium		1		2		3		4	
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Resektionsstatus	in sano (R0)	15	100,0%	1	100,0%	1	33,3%	1	25,0%		
zusätzliche Knochenresektion	ja	2	13,3%	0	0%	2	66,7%	4	100,0%		
Lymphknotenresektion	suprahyoidale Ausräumung	3	20,0%	0	0%	2	66,7%	0	0%		
	supraomohyoidale Ausräumung	1	6,7%	1	100,0%	1	33,3%	1	25,0%		
	funktionelle Neck dissection	0	0%	0	0%	0	0%	2	50,0%		
	radikale Neck dissection	0	0%	0	0%	0	0%	1	25,0%		
Bestrahlungstherapie	ja	0	0%	0	0%	0	0%	1	25,0%		
Chemotherapie	ja	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%		

3.1.4.3 Radio- und Chemotherapie

Insgesamt erhielten 12 der 101 behandelten Patienten eine adjuvante Chemotherapie im Rahmen der Primärtherapie. Die Anzahl der Patienten, die sich einer zytostatischen Therapie unterzogen, ist je nach Tumorhistologie in Tabelle 21 bis 28 (Seite 27 bis 31) dargestellt.

Wie dort ersichtlich, wurden 1 Patient (4,3%) mit einem niedrigmalignen Tumor und 22 (28,2%) Patienten mit einem hochmalignen Tumor im Rahmen der Primärtherapie bestrahlt.

3.1.4.4 Rezidive und Metastasen

Insgesamt traten bei 49 (49,5%) der 101 behandelten Patienten ein Rezidiv oder eine Metastasierung auf. Bei 37 Patienten (37,4%) traten ein Lokalrezidiv, bei 13 Patienten (13,1%) Halslymphknotenmetastasen und bei 10 Patienten (10,1%) Fernmetastasen auf. Wie in Tabelle 31 deutlich wird, liegt die Anzahl der Gesamtrezidive bei den niedrigmalignen Tumoren mit 13,0% signifikant niedriger ($p < 0,001$) als bei den hochmalignen Tumoren mit 49%.

Tabelle 31: Rezidivhäufigkeit unterteilt nach Malignitätsgrad

	Malignitätsgrad			
	niedrigmaligne		hochmaligne	
	n	%	n	%
Kein Rezidiv	20	87,0%	32	41,0%
Rezidiv	3	13,0%	46	59,0%
Lokalrezidiv	3	13,0%	34	43,6%
Lymphknotenmetastasen Hals	2	8,7%	11	14,1%
Fernmetastasen	1	4,3%	9	11,5%

Beim Vergleich der Rezidivhäufigkeit der niedrig- und hochmalignen Speicheldrüsentumore im Stadium 1 oder 2 wird die höchste Signifikanz ($p < 0,001$) erreicht: bei den niedrigmalignen Tumoren im Stadium 1 oder 2 erkrankten 0% an einem Rezidiv, Lymphknoten- oder Fernmetastasen, bei den hochmalignen Tumoren 35,1% (siehe Tabelle 32 und 33).

Tabelle 32: Rezidivhäufigkeit bei niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

	Stadium 1 oder 2		Stadium 3 oder 4	
	n	%	n	%
Kein Rezidiv	16	100%	4	57,1%
Rezidiv	0	0%	3	42,9%
Lokalrezidiv	0	0%	3	42,9%
Lymphknotenmetastasen Hals	0	0%	2	28,6%
Fernmetastasen	0	0%	1	14,3%

Tabelle 33: Rezidivhäufigkeit bei hochmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

	Stadium 1 oder 2		Stadium 3 oder 4	
	n	%	n	%
Kein Rezidiv	24	64,9%	8	19,5%
Rezidiv	13	35,1%	33	80,5%
Lokalrezidiv	11	29,7%	23	56,1%
Lymphknotenmetastasen Hals	3	8,1%	10	24,4%
Fernmetastasen	1	2,7%	8	19,5%

3.2 Überlebenskurven

Die statistische Betrachtung der Überlebenskurven bezieht sich auf die Gesamtüberlebenszeit, den Zeitraum des tumorfreien Überlebens und den Zeitraum des Überlebens bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs.

3.2.1 Gesamtüberleben

Die für die Überlebenszeiten herangezogenen Nachsorgeintervalle vom Tag der Erstdiagnose bis zum Stichtag (31.12.2006) zeigt Tabelle 34 basierend auf der Tumorhistologie.

Tabelle 34: Nachsorgeintervalle („Follow-up“) abhängig von der Tumorhistologie

Tumorhistologie	Follow-up in Jahren			
	Mittelwert	Maximum	Minimum	Standardabweichung
Adenoidzystisches Karzinom	7,9	22,8	0,2	5,7
Mukoepidermoidkarzinom (Low Grade)	9,2	16,0	0,8	4,8
Mukoepidermoidkarzinom (High Grade)	3,8	9,0	0,4	3,5
Adenokarzinom	3,0	15,3	0,1	4,2
Plattenepithelkarzinom	4,1	10,5	0,3	3,5
Azinuszellkarzinom	6,3	11,8	1,3	5,3
Karzinom im pleomorphem Adenom	3,4	6,4	0,4	2,0
undifferenziertes Karzinom	2,7	2,7	2,7	-

3.2.1.1 Gesamtüberleben aller Patienten mit Speicheldrüsenmalignomen

Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben wird zu definierten Zeitabständen in Tabelle 35 und in Abbildung 10 dargestellt. Die durchschnittliche Überlebenszeit aller Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren dieser Untersuchung beträgt 9,17 Jahre.

Tabelle 35: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller malignen Speicheldrüsentumore

5 Jahre	65,1%
10 Jahre	46,0%
15 Jahre	33,2%
20 Jahre	33,2%

Abbildung 10: Gesamtüberleben aller Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren

3.2.1.2 Gesamtüberleben nach Malignitätsgrad und Histologie

Die Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf das gesamte Überleben abhängig vom Malignitätsgrad (hoch- und niedrigmaligne) zeigt sich in folgender Grafik:

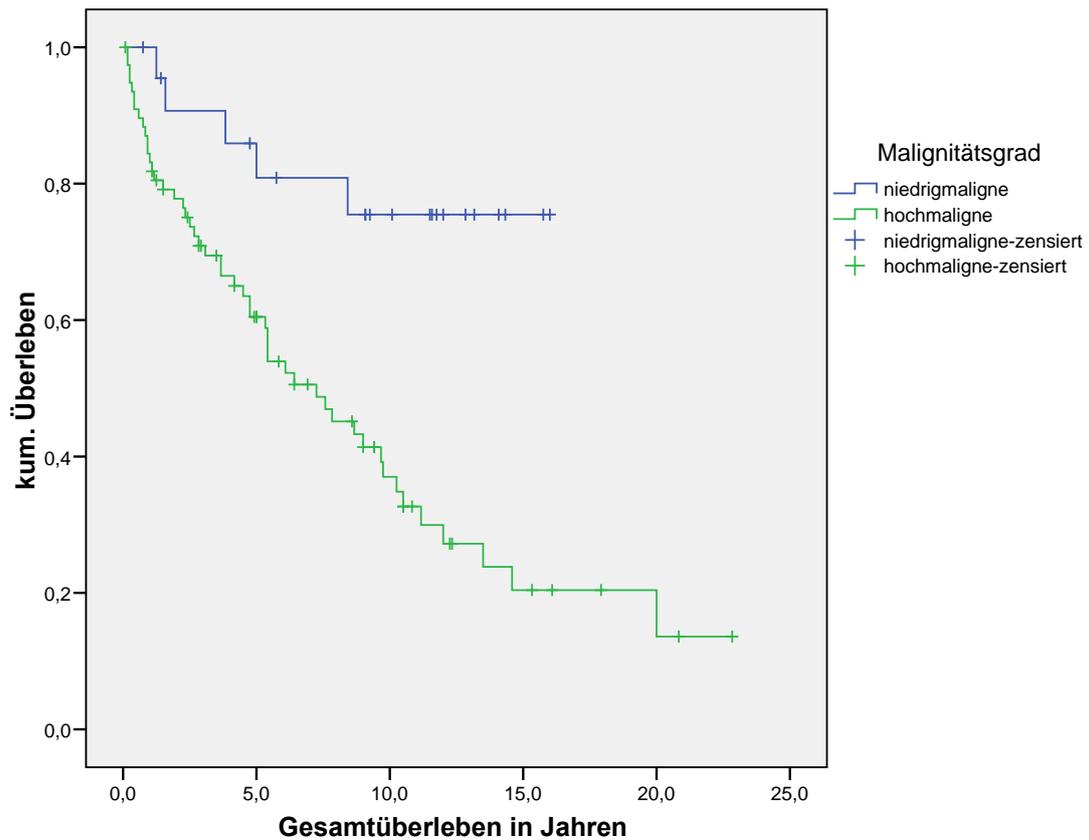


Abbildung 11: Gesamtüberleben aller Patienten mit hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren

Es besteht ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenschancen der Patienten mit hoch- und niedrigmalignen Tumoren ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren beträgt 16,00 Jahre und die derjenigen mit hochmalignen Tumoren 7,09 Jahre. Die kumulativen Überlebenschancen zu definierten Zeitpunkten sind in den Tabellen 36 und 37 (Seite 38) dargestellt.

Tabelle 36: kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens von Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren

5 Jahre	80,9%
10 Jahre	75,5%
15 Jahre	75,5%
20 Jahre	75,5%

Tabelle 37: kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens von Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren

5 Jahre	60,5%
10 Jahre	37,0%
15 Jahre	20,4%
20 Jahre	13,6%

Vergleicht man die niedrigmalignen Speicheldrüsentumore untereinander, fällt auf, dass die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit einem Azinuszellkarzinom 10 Jahre beträgt und die der Patienten mit Low-Grade Mukoepidermoidkarziom 15 Jahre. Eine statistische Signifikanz liegt jedoch nicht vor ($p > 0,5$). Die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zu definierten Zeitpunkten sind in den Tabellen 38 und 39 (Seite 39 und 40) aufgeführt.

Text zu Abbildung fehlt

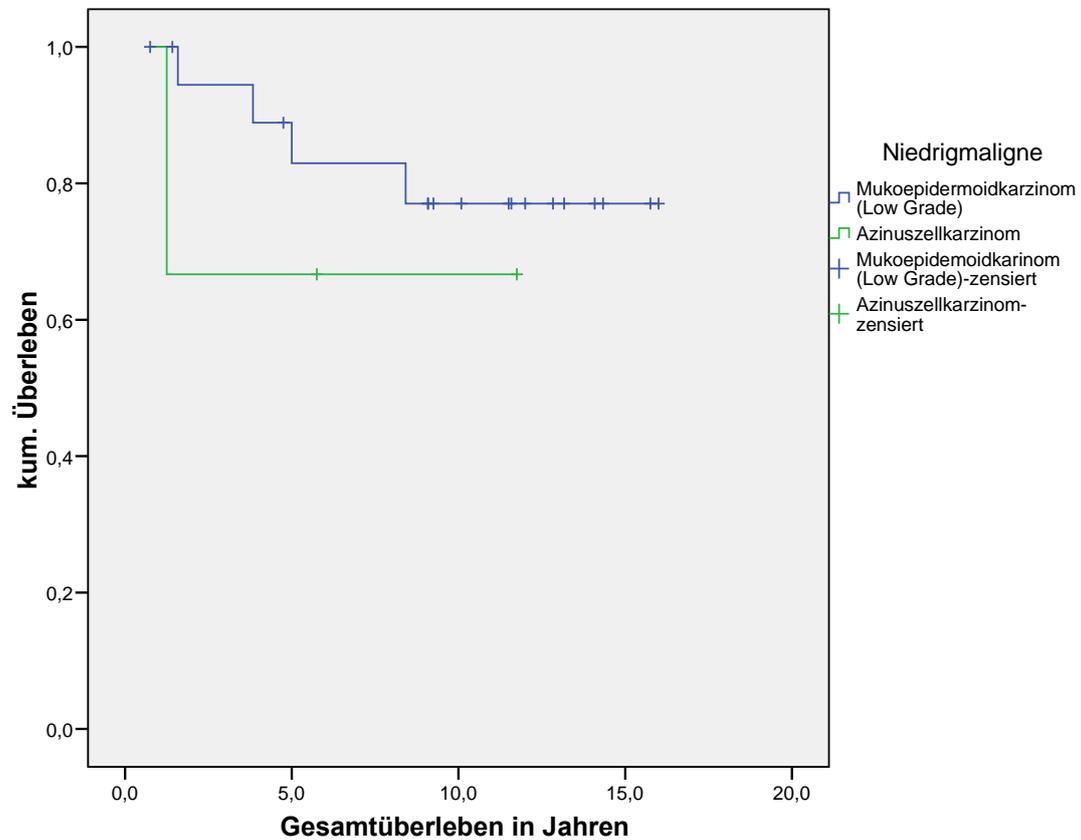


Abbildung 12: Gesamtüberleben aller Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren

Tabelle 38: Kumulative Überlebenschance des Gesamtüberlebens von Patienten mit Azinuszellkarzinom

5 Jahre	66,7%
10 Jahre	66,7%

Tabelle 39: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Mukoepidermoidkarzinom (Low Grade)

5 Jahre	77,0%
10 Jahre	77,0%
15 Jahre	77,0%

Die unterschiedlichen Überlebenszeiten innerhalb der Gruppe der hochmalignen Tumore sind in Abbildung 13 (Seite 41) dargestellt. Patienten mit einem Adenoidzystischen Karzinom haben die längste Überlebenswahrscheinlichkeit (durchschnittliches Überleben beträgt 8,53 Jahre), gefolgt von Patienten mit High-Grade Mukoepidermoidkarzinom (durchschnittliches Überleben 5 Jahre) und Patienten mit einem Adenokarzinom (durchschnittliches Überleben 4,38 Jahre). Die kumulativen Überlebenszeiten zu definierten Zeitpunkten sind in Tabelle 40 bis 44 (Seite 41 und 42) für das adenoidzystische Karzinom, das High-Grade Mukoepidermoidkarzinom, das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das Karzinom im Pleomorphem Adenom dargestellt.

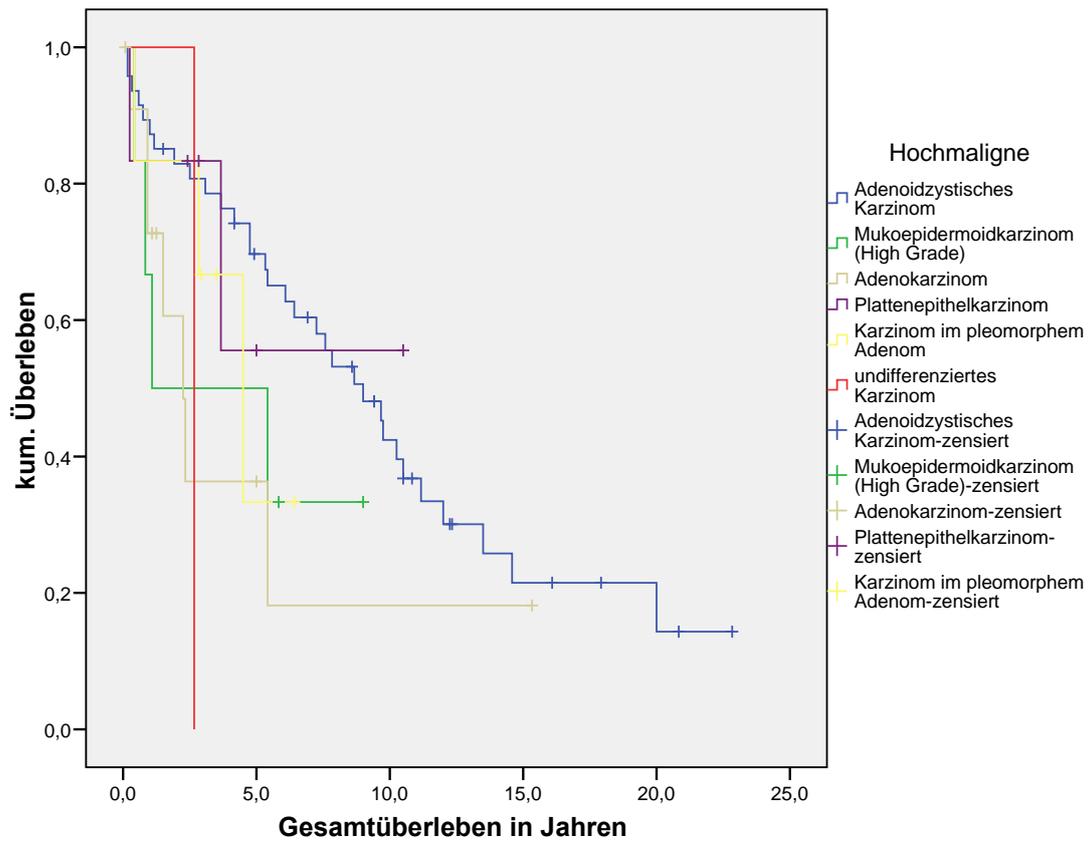


Abbildung 13: Gesamtüberleben der Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsenumoren

Tabelle 40: Kumulative Überlebenschwahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Adenoidzystischem Karzinom

5 Jahre	69,7%
10 Jahre	42,4%
15 Jahre	21,5%
20 Jahre	14,3%

Tabelle 41: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Adenokarzinom

5 Jahre	36,4%
10 Jahre	18,2%
15 Jahre	18,2%

Tabelle 42: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Mukoepidermoidkarzinom (High Grade)

5 Jahre	50,0%
10 Jahre	33,0%

Tabelle 43: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Plattenepithelkarzinom

5 Jahre	56,0%
10 Jahre	56,0%

Tabelle 44: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Karzinom im pleomorphen Adenom

5 Jahre	32,0%
---------	-------

3.2.1.3 Überlebensdauer nach Malignitätsgrad und UICC-Stadium

Bei Betrachtung des Überlebens abhängig von UICC-Stadium und Malignitätsgrad erkennt man, dass innerhalb der Gruppe der hochmalignen und der niedrigmalignen Tumoren im Stadium eins oder zwei die Überlebenszeit länger ist als bei Tumoren im Stadium drei oder vier. Dieses ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$), siehe Abbildung 14 und Abbildung 15.

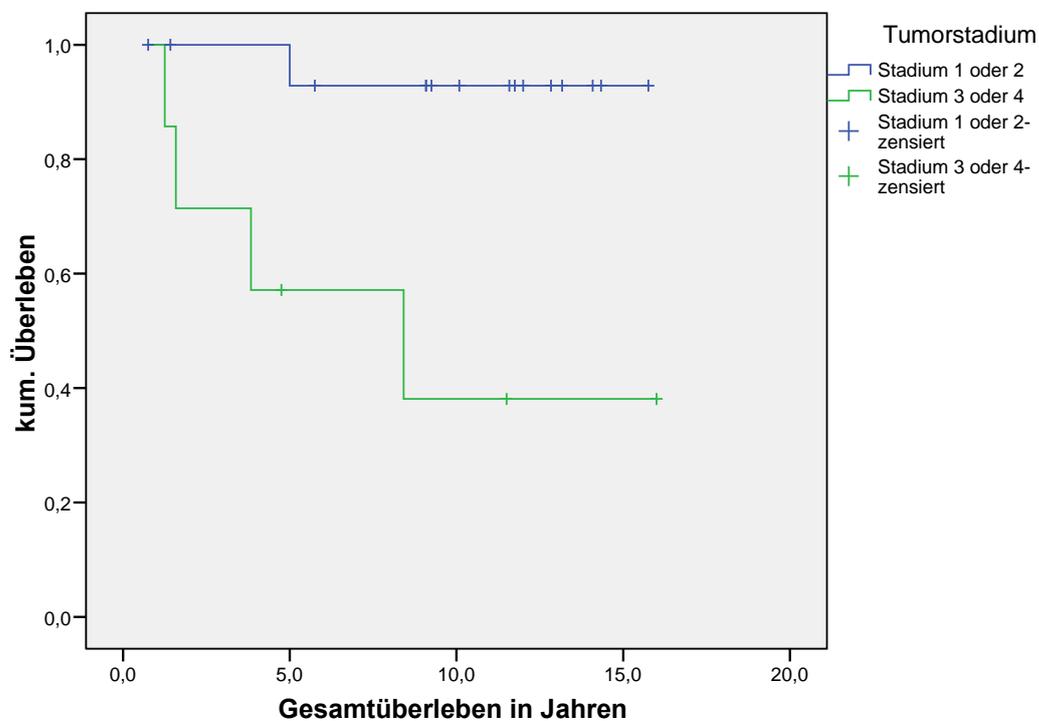


Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Tabelle 45: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren mit UICC-Stadium 1 / 2

5 Jahre	92,9%
10 Jahre	92,9%
15 Jahre	92,9%

Durchschnittliche Überlebenszeit: 15,00 Jahre

Tabelle 46: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren mit UICC-Stadium 3/ 4

5 Jahre	57,1%
10 Jahre	38,1%
15 Jahre	38,1%

Durchschnittliche Überlebenszeit: 8,37 Jahre

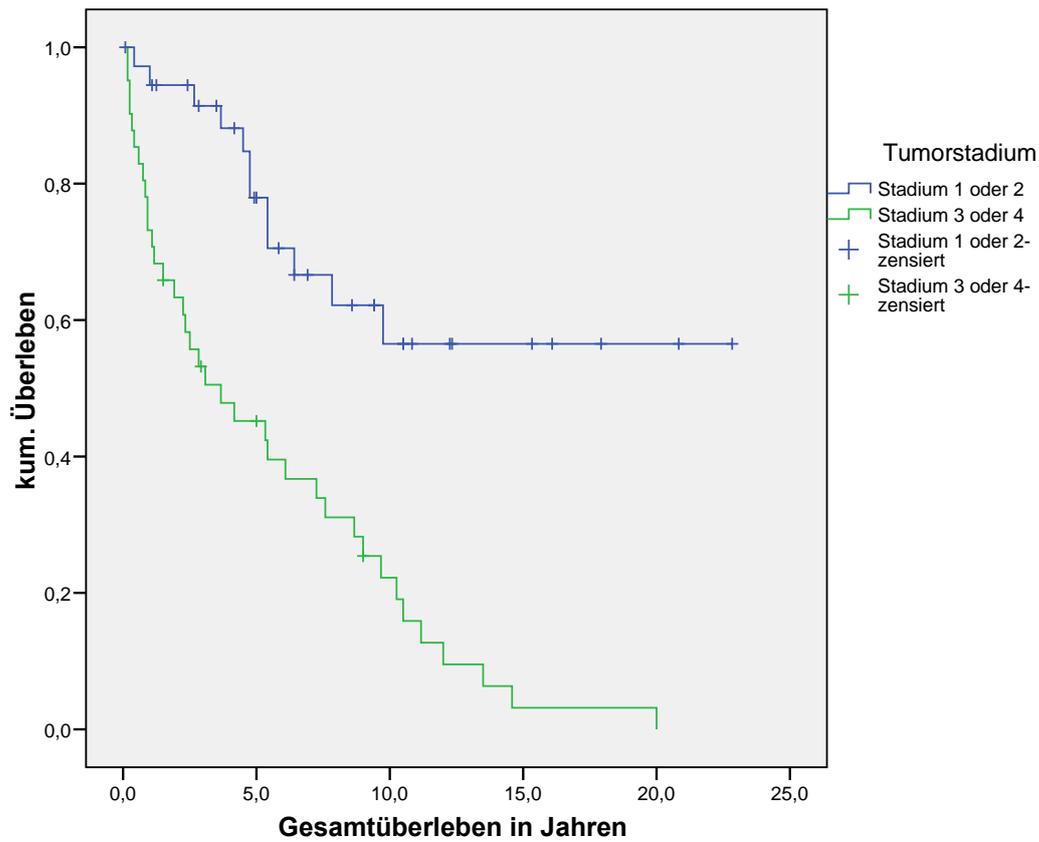


Abbildung 15: Gesamtüberleben der Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Tabelle 47: Kumulative Überlebenschancen des Gesamtüberlebens aller Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren im UICC-Stadium 1 / 2

5 Jahre	78,0%
10 Jahre	56,5%
15 Jahre	56,5%
20 Jahre	56,5%

Durchschnittliche Überlebenszeit: 20,00 Jahre

Tabelle 48: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren im Stadium 3 / 4

5 Jahre	45,2%
10 Jahre	22,3%
15 Jahre	3,2%
20 Jahre	3,2%

Durchschnittliche Überlebenszeit: 3,55

3.2.2 Tumorfreies Überleben

3.2.2.1 Tumorfreies Überleben aller Speicheldrüsenmalignome

Zur Bestimmung des tumorfreien Überlebens wurden die Zeitpunkte von Erstdiagnose und erneutem Wachstum des Tumors erfasst. Darunter fällt sowohl das Auftreten eines Lokalrezidivs, als auch Hals- und Fernmetastasen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für ein tumorfreies Überleben aller untersuchten Patienten ist in Abbildung 16 dargestellt.

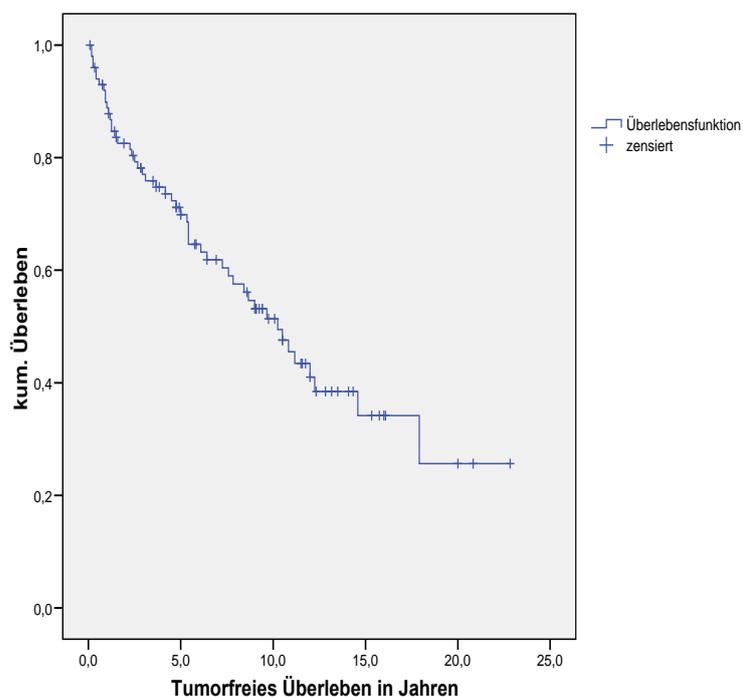


Abbildung 16: Tumorfreies Überleben der Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren

Der Verlauf der Überlebenskurve (siehe Abbildung 16) ist gleichmäßig. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des tumorfreien Überlebens der Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren zu definierten Zeitpunkten ist in Tabelle 49 dargestellt. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 10,19 Jahre.

Tabelle 49: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des tumorfreien Überlebens aller Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren (in %)

5 Jahre	69,9%
10 Jahre	51,4%
15 Jahre	34,2%
20 Jahre	25,6%

3.2.2.2 Tumorfreies Überleben nach Grading und Histologie

Bei Betrachtung des tumorfreien Überlebens gibt es signifikante Unterschiede zwischen den hoch und niedrigmalignen Tumoren ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 17).

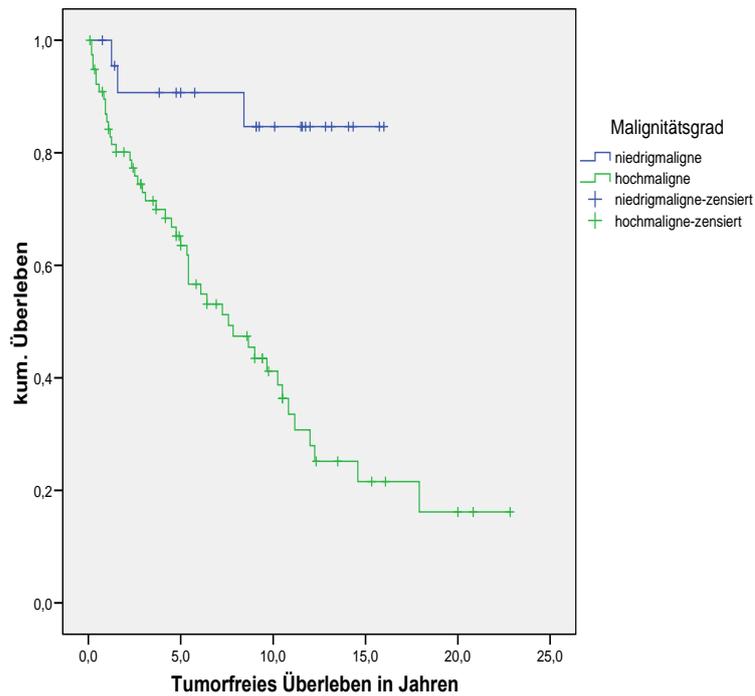


Abbildung 17: Tumorfrees Überleben der Patienten mit hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren

Beim Vergleich des tumorfreien Überlebens von Patienten mit niedrigmalignen Tumoren konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Abbildung 18).

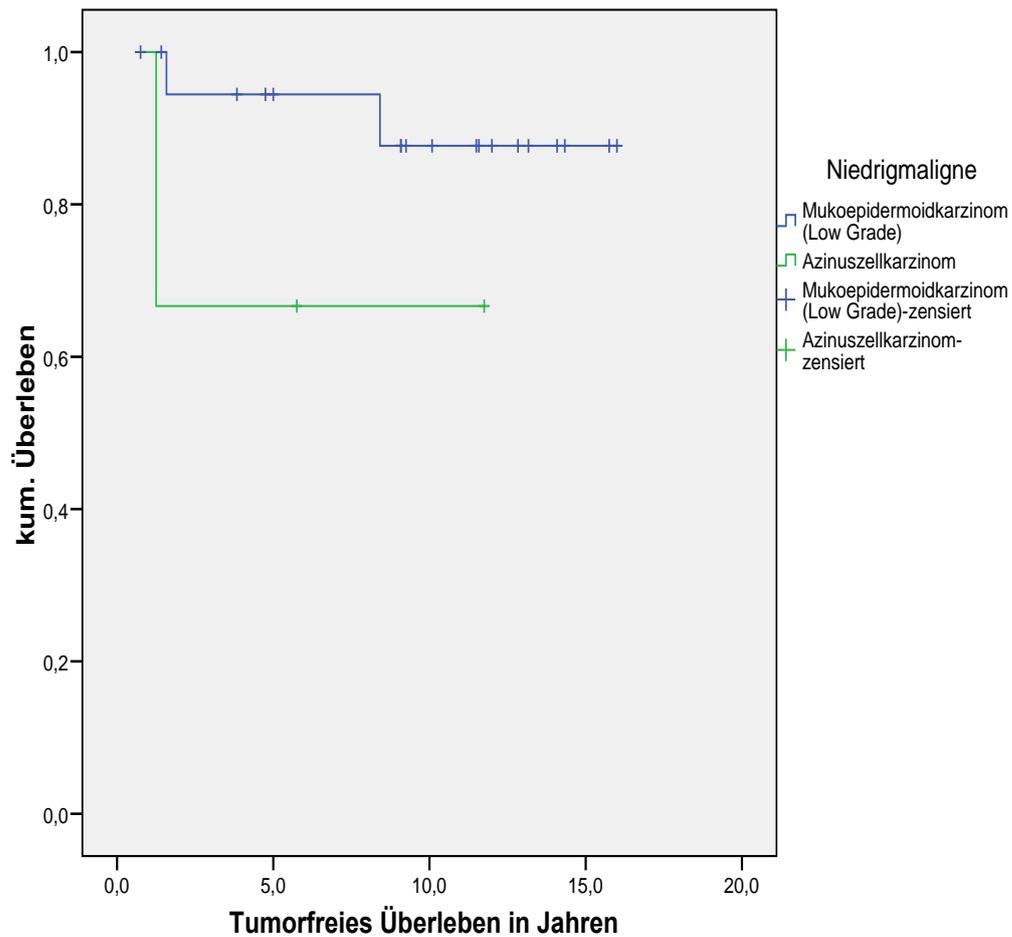


Abbildung 18: Tumorfrees Überleben der Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren

Beim Vergleich der Tumorhistologien innerhalb der Gruppe der hochmalignen Speicheldrüsentumore werden Unterschiede deutlich. Besonders Patienten mit einem Azinuszellkarzinom haben eine deutlich längere tumorfreie Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit Adenokarzinom oder Mukoepidermoidkarzinom (siehe Abbildung 19, Seite 50).

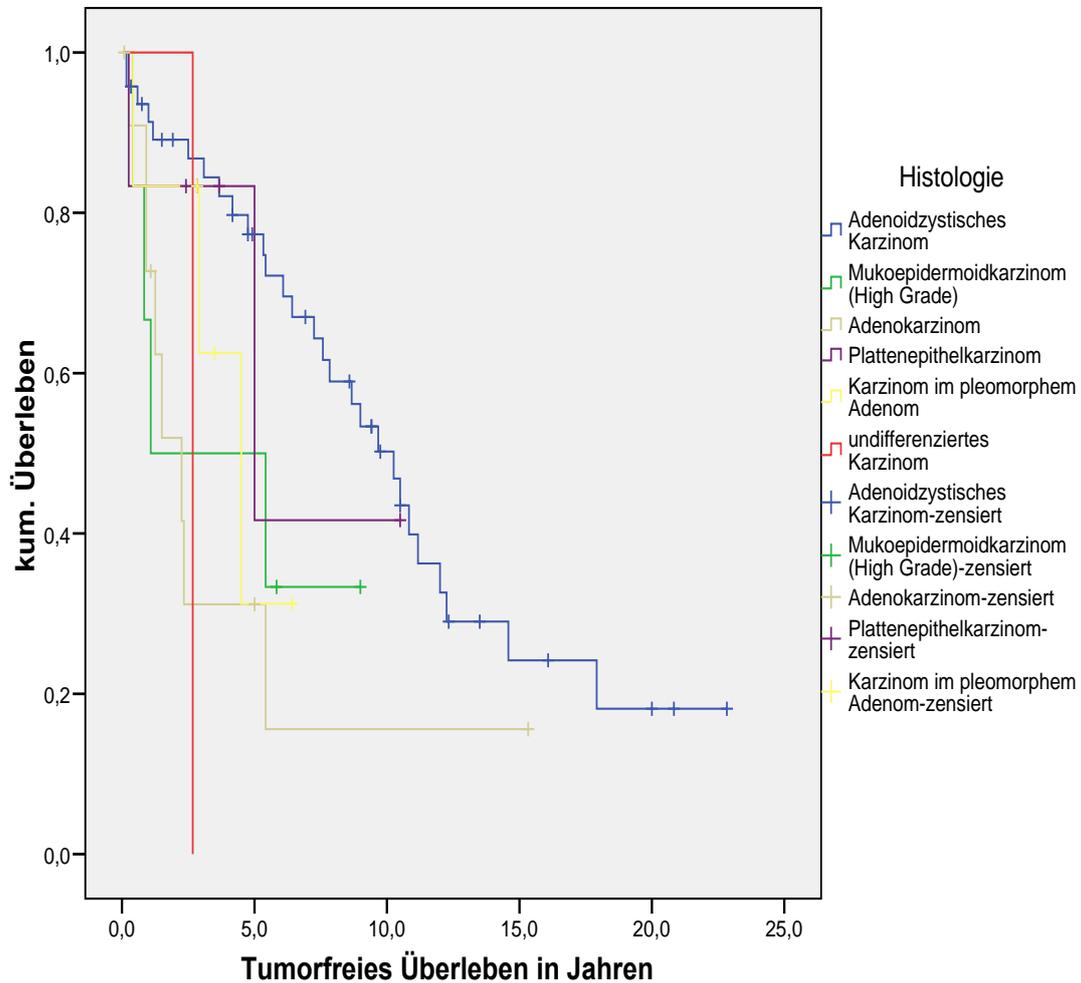


Abbildung 19: Tumorfrees Überleben der Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren

3.2.2.3 Tumorfrees Überleben nach Grading und UICC-Stadium

Aus Abbildung 20 und 21 (Seite 51) geht hervor, dass das tumorfrees Überleben sowohl bei Patienten mit niedrig- als auch bei denen mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren, getrennt nach Tumorstadium und Malignitätsgrad in den Stadien 1 oder 2, deutlich länger ist als bei Tumoren in den Stadien 3 oder 4 ($p < 0,001$).

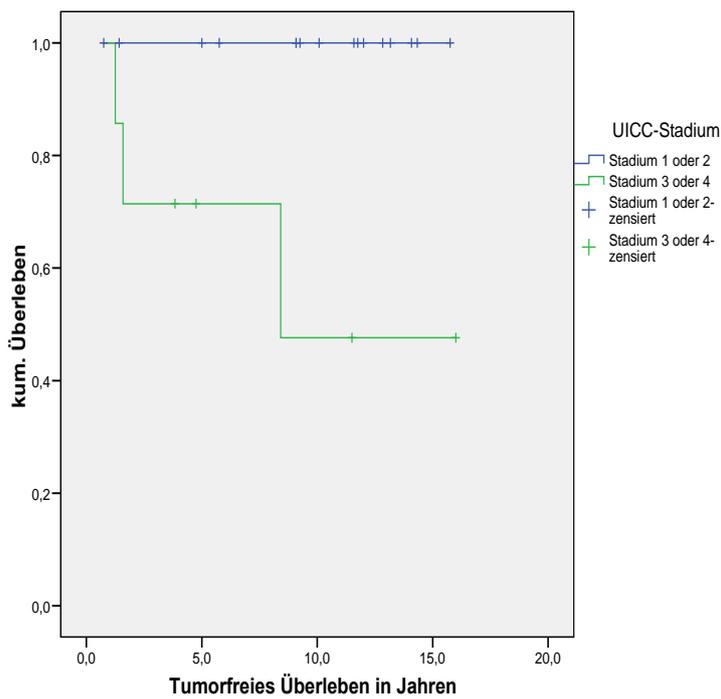


Abbildung 20: Tumorfreies Überleben der Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsenumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium

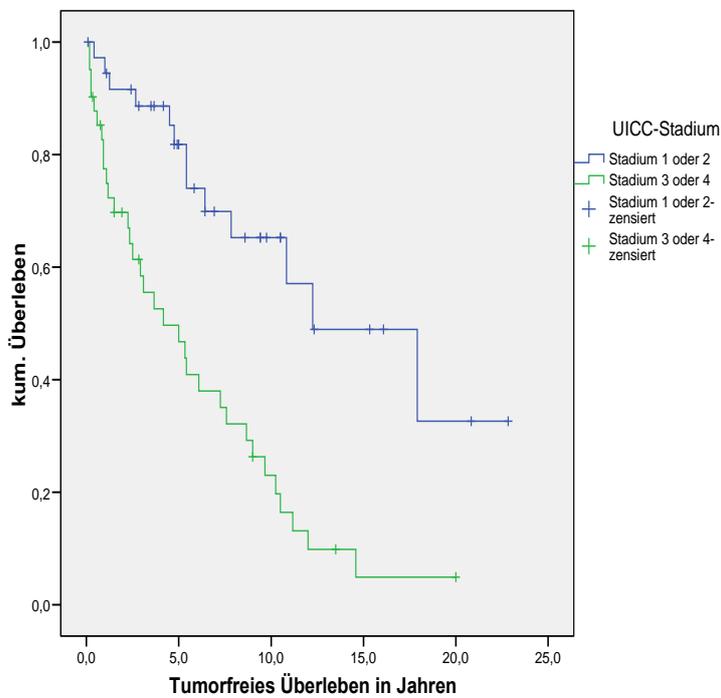


Abbildung 21: Tumorfreies Überleben der Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsenumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

3.2.3 Überleben bis zum Zeitpunkt eines Lokalrezidivs

3.2.3.1 Überleben aller Patienten mit Speicheldrüsenmalignomen bis zum Zeitpunkt eines Lokalrezidivs

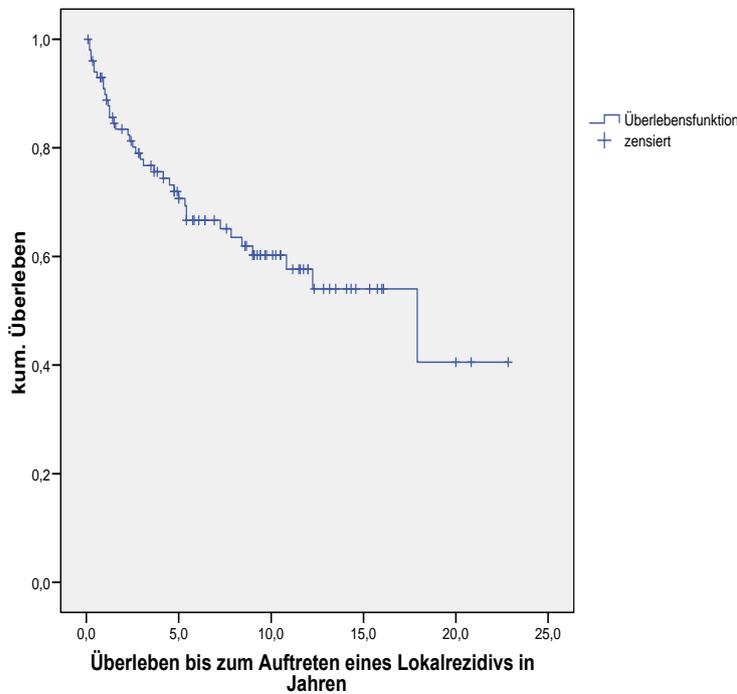


Abbildung 22: Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei den Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren

Der Verlauf der Überlebenskurve ist relativ gleichmäßig. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zu definierten Zeitpunkten ist in Tabelle 50 dargestellt. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 17,28 Jahre.

Tabelle 50: Kumulative Überlebenszeit für die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei allen Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren (in %).

5 Jahre	69,9%
10 Jahre	51,4%
15 Jahre	34,2%
20 Jahre	25,6%

3.2.3.2 Überleben bis zum Zeitpunkt eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von Malignitätsgrad und Histologie

Bei der Untersuchung des tumorfreien Überlebens bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs konnten signifikante Unterschiede zwischen den hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren festgestellt werden ($p=0,008$), (siehe Abbildung 23).

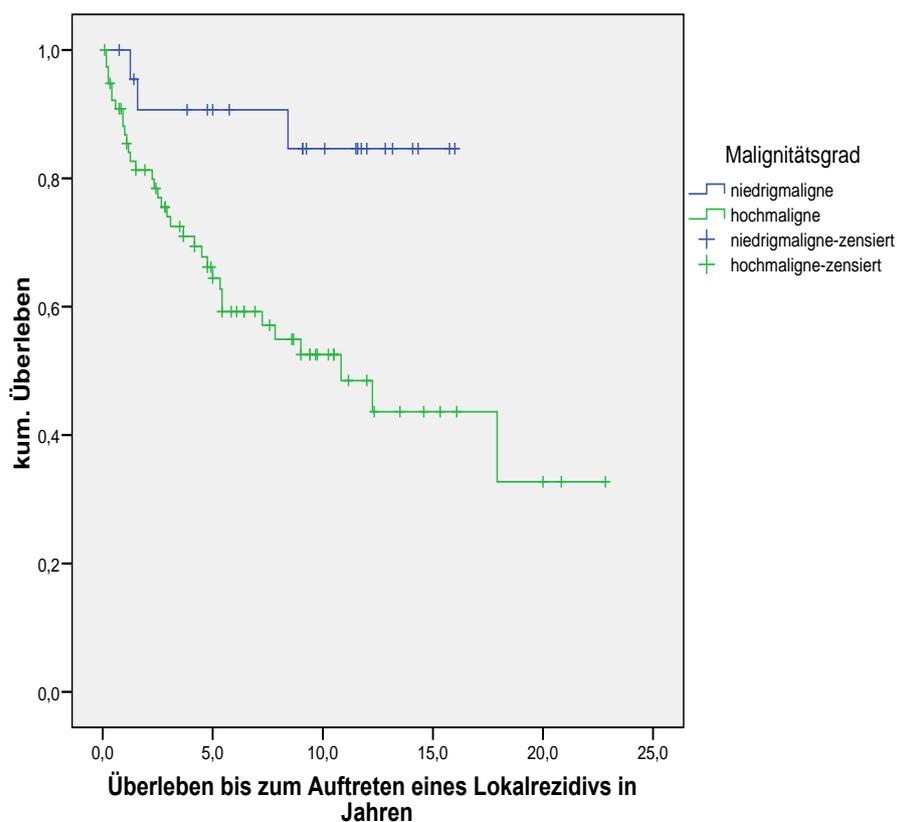


Abbildung 23: Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren

Nicht statistisch signifikant war die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs beim Vergleich der Patienten mit niedrigmalignen Tumoren getrennt nach der Tumorphistologie (siehe Abbildung 24, Seite 54).

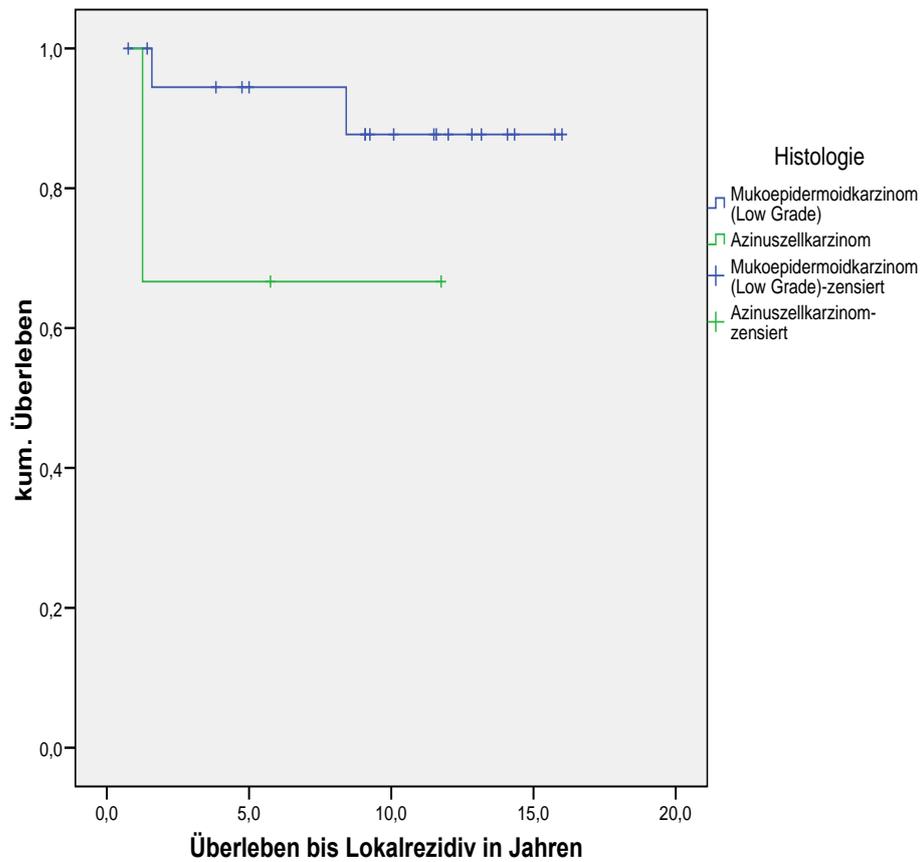


Abbildung 24: Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren

Wie in Abbildung 25 deutlich wird, sind die Zeiträume bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs innerhalb der Gruppe der hochmalignen Speicheldrüsentumore unterschiedlich. Besonders bei Patienten mit Adenoidzystischen Karzinomen kommt es signifikant später zum Lokalrezidiv als z.B. bei Patienten mit Adenokarzinom ($p=0,05$).

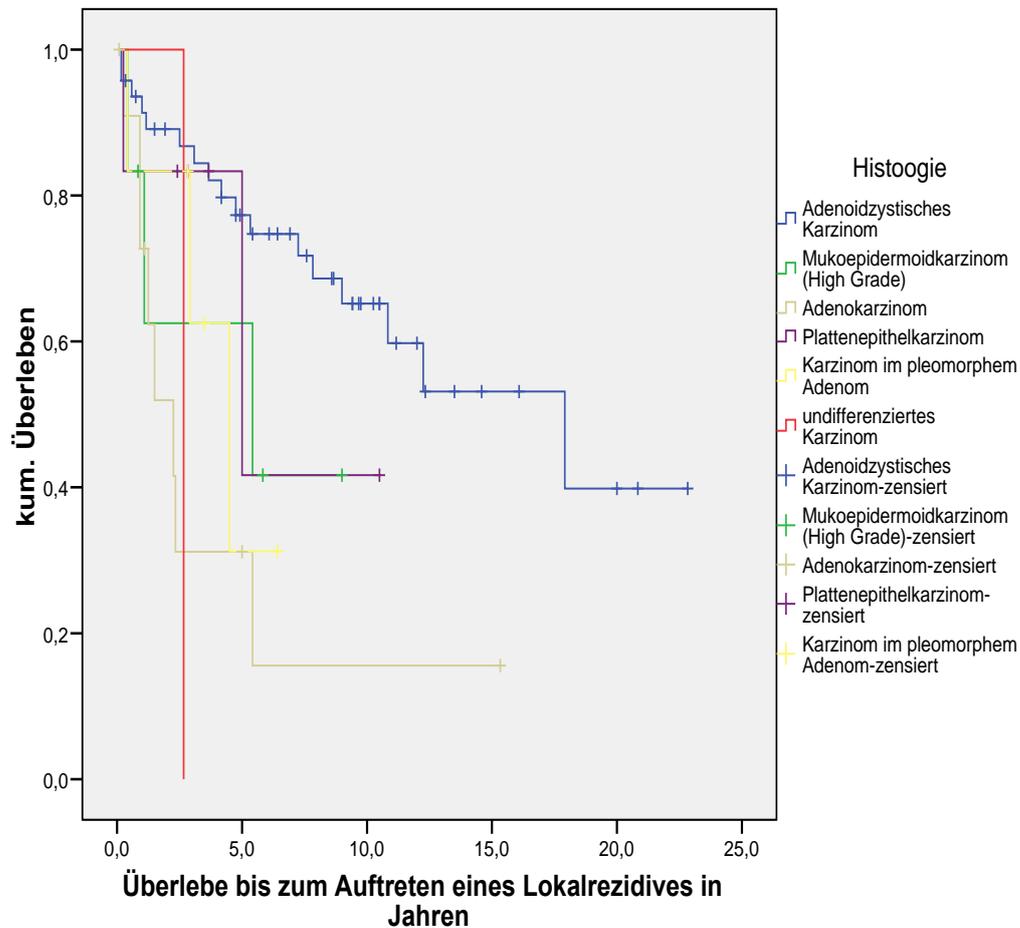


Abbildung 25: Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit hochmaligen Speicheldrüsentumoren

3.2.3.3 Überleben bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von Grading und UICC-Stadium

Beim Vergleich des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von Tumorstadium und Malignitätsgrad werden statistisch signifikante Unterschiede deutlich: Sowohl Patienten mit hoch- als auch Patienten mit niedrigmalignen Tumoren erkranken wesentlich später an einem Lokalrezidiv bei Tumoren in den Stadien 1 oder 2, als bei Tumoren in den Stadien 3 oder 4 ($p=0,006$), (siehe Abbildung 26 und 27, Seite 56).

Abbildung 26: Tumorfrees Überleben bei Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsenumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Abbildung 27: Tumorfrees Überleben bei Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsenumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium

3.2.4 Überleben abhängig von der Strahlentherapie

3.2.4.1 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Wie aus Abbildung 28 ersichtlich wird, ist die Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei nicht bestrahlten Patienten besser als bei Patienten, die sich einer Radiatio unterziehen mussten, ohne dass dieses eine statistische Signifikanz erreicht. ($p=0,076$)

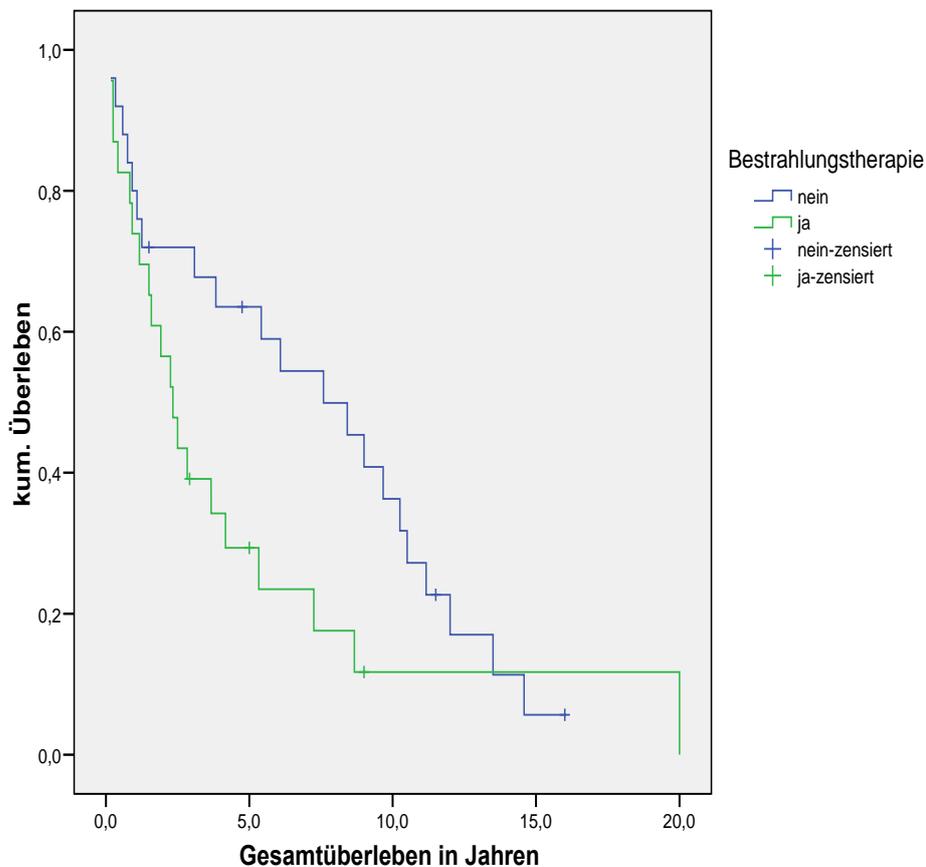


Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

3.2.4.2 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Signifikant länger ($p < 0,05$) überleben Patienten tumorfrei ohne eine Strahlentherapie (siehe Abbildung 29).

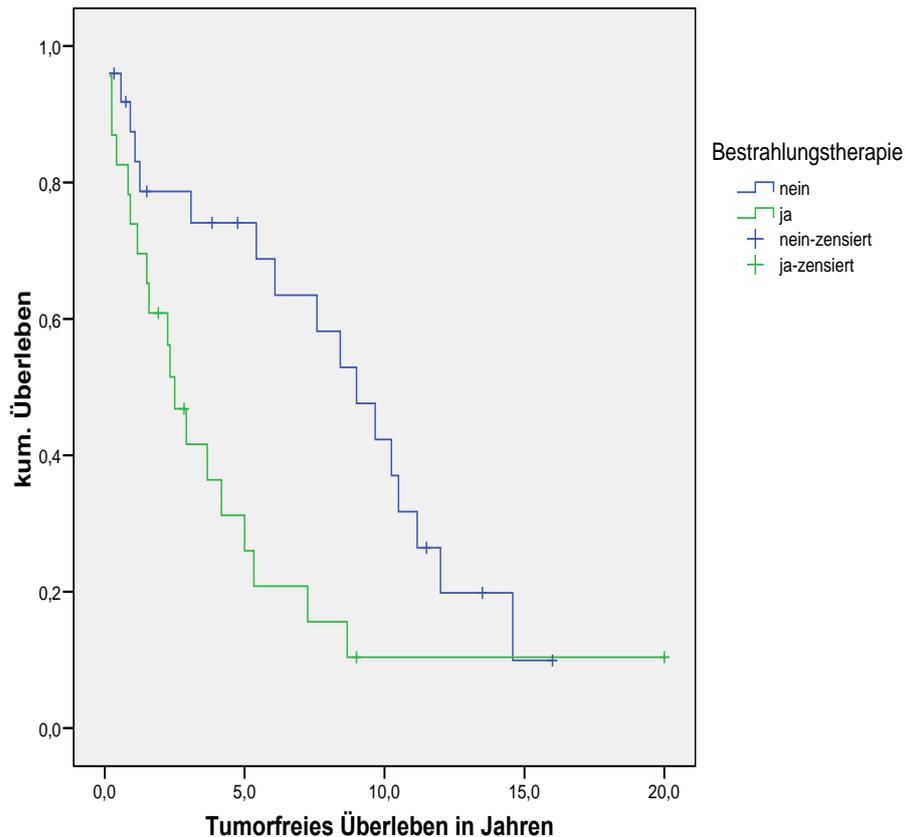


Abbildung 29: Tumorfreies Überlebens in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

3.2.4.3 Überleben bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Ebenfalls signifikant länger ($p = 0,004$) ist der Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei den Patienten, die keine Radiatio erhielten als bei den bestrahlten Patienten (siehe Abbildung 30, Seite 59).

Abbildung 30: Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

4 Diskussion

4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Wie in der Literatur beschrieben [64], kommen bösartige Speicheldrüsentumoren in sämtlichen Altersklassen vor, wobei die häufigsten Neuerkrankungen im fünften bis siebten Lebensjahrzehnt auftreten. Kinder und Jugendliche sind seltener betroffen. In dieser Gruppe ist das gut differenzierte Mukoepidermoidkarzinom („lowgrade“) die am häufigsten anzutreffende Tumorentität. Dieses steht im Einklang mit den Ergebnissen dieser Studie.

Die Geschlechtsverteilung zeigt ein geringes Überwiegen der weiblichen Patienten, was sich mit den Angaben in der Literatur deckt [54]. Eine Ausnahme bildet die Geschlechtsverteilung bei Patienten mit adenoidzystischen Karzinomen, welche abweichend von anderen Autoren [38, 119] ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechtes aufweist.

4.2 Tumorlokalisation, Histologie und Malignität

Die primäre Tumorlokalisation, unterteilt in kleine und große Speicheldrüsen, zeigt ein leichtes, statistisch jedoch nicht signifikantes Überwiegen zugunsten der kleinen Speicheldrüsen (57,4% vs. 42,6%; $p>0,05$). Dieses deckt sich mit den Angaben anderer Autoren [100, 108].

Auch die Verteilung der verschiedenen Tumorentitäten im untersuchten Kollektiv stimmt weitgehend mit der aktuellen Literatur überein [95, 96, 101]. Am häufigsten findet sich das Adenoidzystische Karzinom (46,5%), gefolgt vom Mukoepidermoid- (25,7%) und Adenokarzinom (11,9%), während die restlichen Tumorarten eher seltener vorkommen [39, 96, 119]. Zu beachten ist dabei, dass Speicheldrüsen-Adenokarzinome älterer Studien abweichend von aktuellen Einteilungen [13, 20] teilweise anderen Gruppen zugeordnet wurden (NOS), was einen Vergleich mit diesen Untersuchungen erschwert [102].

Neben der Betrachtung des histologischen Subtyps hat auch die Einbeziehung der myoepithelialen Differenzierung und die daraus resultierende Einteilung in niedrig- (vorhandene myoepitheliale Differenzierung) und hochmaligne (fehlende myoepitheliale Differenzierung) einen Einfluss auf die Prognose [60], was in der vorliegenden Studie bestätigt werden konnte.

4.3 Staging (TNM-Klassifikation und UICC-Stadium)

Die Verteilung der Tumorgröße bei Diagnosestellung entspricht im Wesentlichen den Literaturangaben [9, 10, 12, 14, 15, 96]: Auch in dieser Studie konnte eine Korrelation von niedrigem T-Stadium mit niedrigem Malignitätsgrad beziehungsweise hohem T-Stadium mit einem hochmalignen Tumor bestätigt werden.

Ein Lymphknotenbefall zur Diagnosestellung findet sich bei 13% der Patienten mit einem niedrigmalignen und bei 28,2% mit einem hochmalignen Tumor.

Einen großen Anteil an Patienten mit Lymphknotenmetastasierung innerhalb aller Gruppen zeigt hierbei, wie in der Literatur beschrieben [72, 96, 116], das high-grade-Mukoepidermoidkarzinom (83,3 %).

Fernmetastasen bei Diagnosestellung wurden nur in einem einzigen Fall festgestellt. Ursache hierfür könnte die hohe Anzahl von adenoidzystischen Karzinomen sein, welche gewöhnlich erst relativ spät metastasieren [101, 109].

Bei der Betrachtung der Gruppenverteilung gemäß UICC-Stadien lässt sich feststellen, dass Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren größtenteils im Stadium 1 (65,2%) und nur in 17,4% der Fälle im Stadium 4 anzutreffen sind. Demgegenüber befindet sich der überwiegende Anteil der hochmalignen Tumoren im Stadium 4 (44,9 %) und nur 33,3% im Stadium 1 ($p < 0,001$), (siehe Tabelle 18, Seite 25). Der Einfluss des Stadiums auf das Überleben wird in der Literatur eindeutig beschrieben [100, 103, 104, 111], und kann durch die vorliegende Studie bestätigt werden.

4.4 Therapie und Verlauf

4.4.1 Primärtherapie

Sämtliche in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurden operativ behandelt, was die zentrale Rolle der Chirurgie als Therapie der ersten Wahl bei Speicheldrüsenmalignomen [96, 101] unterstreicht. Bei Patienten mit hochmalignen Tumoren konnte bei 74,4% eine R0-Resektion erreicht werden, in 43 Fällen (53,2%) erfolgte eine zusätzliche Lymphknotenentfernung. Innerhalb der Gruppe der hochmalignen Tumore konnten bei den Mukoepidermoidkarzinomen wesentlich weniger R0-Resektionen erreicht werden (50%) als bei den übrigen hochmalignen Karzinomen, während gleichzeitig die meisten Neck Dissectionen durchgeführt wurden (66,6%).

Bei den niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren konnten mit 78,3% wesentlich mehr R0-Resektionen durchgeführt werden ($p < 0,001$) als bei den hochmalignen Tumoren.

Signifikant seltener war auch die Anzahl der Patienten mit Lymphknotenresektionen ($p < 0,001$).

Diese Unterschiede der Therapie bei hoch- und niedrigmalignen Tumoren geben entscheidende Hinweise auf die Prognose und stimmen mit den Untersuchungen anderer Autoren überein [102, 104, 118].

Zusätzlich kam in einigen Fällen eine Radio- und oder Chemotherapie zum Einsatz.

4.4.2 Radio- und Chemotherapie

Die adjuvante Strahlen- und/ oder Zytostatikatherapie wurde im untersuchten Kollektiv seltener angewendet. Patienten mit hochmalignen Tumoren erhielten in 28,2% der Fälle eine Strahlen- beziehungsweise in 15,4 % der Fälle eine Chemotherapie, während nur 4,3% der Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsenmalignomen radiiert und kein Patient chemotherapiert wurde.

Wie in der internationalen Literatur erwähnt [2, 5, 9, 32, 50, 66, 114], stellten auch im Würzburger Patientenkollektiv unklarer Resektionsstatus, vorhandener Lymphknoten-

befall, Infiltration des tiefen Parotislappens sowie ausgedehnte sowie rezidivierende Tumore Indikationen für eine adjuvante Strahlentherapie dar.

Eine primäre Radiatio wird in der Regel nur bei inoperablen oder ausgedehnt fernmetastasierten Tumoren angewandt [66, 114].

Auch wird die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie bezüglich der Verlängerung des Überlebens von vielen Autoren als eher gering eingeschätzt [47, 91, 106, 110].

Die Chemotherapie wird jedoch häufig als letzte Therapieoption bei infauster Prognose eingesetzt [84, 110], weshalb die Wirksamkeit der Zytostatikatherapie umso mehr Thema aktueller Studien ist [47].

So wurde in einigen immunhistochemischen Studien die Expression von EGFR-Rezeptoren für epidermale Wachstumsfaktoren insbesondere beim Adenoidzystischen Karzinom nachgewiesen, was einen hemmenden Effekt auf das Tumorzellwachstum durch Rezeptorantagonisten und andere modulierende Substanzen haben könnte [117].

Auch die Gentherapie lässt Hoffnung aufkommen: Nach Transduktion eines Interleukin-2-Gens in adenoidzystische Karzinomzellen einer Maus konnte eine deutlich reduzierte Aktivität gemessen werden, was einen Ansatz für zukünftige Therapien darstellen könnte [107].

4.4.3 Rezidive und Metastasen

Bei rund der Hälfte (49,5%) der 101 behandelten Patienten trat ein Rezidiv oder eine Metastasierung auf. Es fällt auf, dass die Anzahl der Gesamtrezidive bei den niedrigmalignen Tumoren (13,0%) signifikant geringer ist ($p < 0,001$) als bei den hochmalignen Tumoren (49%). Dieser Sachverhalt entspricht somit aktuellen Literaturangaben, in denen über mehr Rezidive bei den als hochmaligne eingestuften Tumoren und über eine enge Korrelation von Stadieneinteilung und Rezidivhäufigkeit berichtet wird [96, 100, 119].

Auch die Therapie von Tumorrezidiven beim untersuchten Kollektiv basiert, wie international empfohlen [42, 43, 71, 98, 105], neben dem Versuch der erneuten Resektion auf adjuvanten Behandlungskonzepten wie Strahlen- und Chemotherapie.

4.5 Überlebenszeiten abhängig von der Histologie

Die Analyse der Überlebenskurven in dieser Arbeit umfasst das Gesamtüberleben, das tumorfreie Überleben und die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, um die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können.

Bei der Betrachtung der Überlebenskurven vom Operationszeitpunkt bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs und der Überlebenskurve vom tumorfreien Überleben fällt ein ähnlicher Verlauf auf. Diese Tatsache weist, trotz vereinzelter Abweichungen (Tabelle 49, Seite 47 und Tabelle 50, Seite 52), darauf hin, dass das tumorfreie Überleben entscheidend vom Zeitpunkt des Auftretens eines Lokalrezidivs abhängt.

Die Überlebenszeiten der einzelnen Subtypen werden im Folgenden noch einmal separat diskutiert.

4.5.1 Adenoidzystisches Karzinom

Mit 5-, 10-, und 15-Jahres-Überlebens-Raten von 69,7%; 42,4% bzw. 21,5% hatten Patienten mit einem Adenoidzystischem Karzinom innerhalb der Gruppe der hochmalignen Tumore die beste Überlebensprognose. Während einige Studien ähnliche Ergebnisse aufweisen [57, 66], beschreiben andere Autoren [58, 101] eine noch bessere Prognose für diesen Subtyp.

Diese Unterschiede könnten zum einen durch Differenzen im Follow-up-Zeitraum bedingt sein, denn es besteht die Möglichkeit von Spätrezidiven auch nach über zehn Jahren [59-61, 66]; darüber hinaus liegen geringe Fallzahlen mit langer Nachbeobachtungszeit zu den anderen hochmalignen Subtypen vor. Zum anderen könnten unterschiedliche Subgruppenzusammensetzungen beispielsweise auf Grundlage des vorherrschenden Wachstumstyps eine Rolle spielen [49, 53, 99].

In der vorliegenden Studie wurde auf eine Subklassifizierung adenoidzystischer Karzinome verzichtet, weil retrospektiv der vorherrschende Wachstumstyp nicht einheitlich bestimmt werden konnte.

Kennzeichnend für den Verlauf der Überlebenskurven nach 10 – 15 Jahren ist eine deutliche Verschlechterung der Überlebensraten. Erklärbar ist dieser Sachverhalt durch die nur langsame Ausbreitung entlang von Gefäß- und Nervenstrukturen, insbesondere an

Ästen des Nervus facialis [26], so dass es teilweise erst nach jahrelangem Intervall trotz radikalchirurgischer Resektion häufig zu wiederholten und chirurgisch dann nicht mehr beherrschbaren Lokalrezidiven sowie nach hämatogener Metastasierung speziell in Lunge und Knochen zu Fernmetastasenbildung kommt [99].

Aufgrund dieser schlechten Prognose bei langsamer Tumorprogredienz sollte die radikale und oftmals mutilierende Resektion fortgeschrittener Tumore insbesondere hinsichtlich der verbleibenden Lebensqualität kritisch diskutiert werden.

4.5.2 Low- und High-Grade Mukoepidermoidkarzinom

Mit etwa 26% aller Speicheldrüsenkarzinome dieser Studie sind Mukoepidermoidkarzinome der am zweithäufigsten auftretende maligne Speicheldrüsentumor [40].

Gemäß der WHO-Klassifikation wurde diese Tumorentität, wie allgemein üblich [36, 37, 70, 115, 116], in einen hoch- und niedrigdifferenzierten Typ gegliedert, da nachgewiesen werden konnte, dass sich Tumorstadium, -größe, Resektionsstatus, lymphogenes Metastasierungsverhalten, Rezidivrate und Überleben von beiden Untergruppen signifikant unterscheiden [41].

Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen die genannten Unterschiede: Während die high grade-Mukoepidermoidkarzinome mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 5 Jahren eine der schlechtesten Prognosen für die untersuchten Patienten aufweisen, haben low grade-Mukoepidermoidkarzinome mit 5-, 10-, und 15-Jahres-Überlebensraten von jeweils 77% der betroffenen Patienten eine deutlich bessere Prognose. Die ermittelten Überlebensraten gleichen denen anderer Autoren [4, 36, 61, 62, 70].

Auch das im Vergleich zu anderen Subtypen frühere Auftreten von low-grade-Mukoepidermoidkarzinomen beginnend ab den ersten beiden Lebensdekaden wird von vielen Autoren beschrieben [35, 70, 116, 123].

Bei den Mukoepidermoidkarzinomen werden Spätrezidive, ähnlich wie bei den Adenoidzystischen Karzinomen beschrieben [72-74], was die Notwendigkeit einer langfristigen Tumornachsorge unterstreicht.

4.5.3 Adenokarzinom (NOS)

Die in dieser Studie eingeschlossenen nicht anderweitig spezifizierten Adenokarzinome (NOS) haben mit 5-, 10-, und 15- Jahres-Gesamtüberlebens-Raten von 36,4%, 18,2% bzw. 18,2% der Patienten eine schlechte Prognose. Andere retrospektive Studien berichten teilweise über günstigere Überlebensraten [19, 21, 102]. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass, bedingt durch eine Klassifikationsänderung innerhalb des Beobachtungszeitraumes [88], nur Patienten mit eindeutiger Diagnose als Adenokarzinom (NOS) in unserer Studie berücksichtigt werden konnten, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkt.

Die Bezeichnung „not otherwise specified (NOS)“ macht die Heterogenität dieser Subgruppe deutlich und betont die Schwierigkeiten einer exakten Zuordnung zu einer Gruppe. Sie gelingt am ehesten durch den Ausschluss anderer, besser charakterisierbarer Typen von Adenokarzinomen (z.B. adenoid-zystisches, niedrigmalignes polymorphes, muzinöses, Basalzell-, Zystadeno-, Speicheldrang- und Azinuszellkarzinom) [24, 75].

Neben Lokalrezidiven wird die lymphogene und hämatogene Metastasierung häufig beschrieben [75, 119]. G3-Adenokarzinome NOS besitzen in der internationalen Literatur mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 10% eine sehr schlechte Prognose [119].

4.5.4 Plattenepithelkarzinom

Primäre Plattenepithelkarzinome der Speicheldrüsen gehen meist von den Gangepithelien aus und werden in der Literatur mit weniger als 1% aller Speicheldrüsenmalignomen angegeben. Sie sind damit sehr selten [6].

In unserer Studie konnten 6 Patienten mit einem primärem Plattenepithelkarzinom der Speicheldrüsen nachuntersucht werden. Die 5- und 10-Jahres-Überlebens-Rate dieses Kollektivs beträgt jeweils 56,0 % und unterscheidet sich somit nicht von anderen Stu-

dienergebnissen zu Untersuchungen von Patienten mit primärem Plattenepithelkarzinom der Oropharynxregion [33, 121].

Plattenepithelkarzinome erfordern den Ausschluss eines anders lokalisierten Primärtumors, insbesondere eines in die Ohrspeicheldrüse infiltrierend wachsenden Hauttumors. Da das primäre Plattenepithelkarzinom der Speicheldrüse ein ähnliches Metastasierungsverhalten wie das Mundhöhlenkarzinom zeigt, ist auch bei dieser Tumorentität ein Staging mit Beurteilung der cervikalen Lymphknoten zwingend erforderlich [86].

4.5.5 Karzinom im pleomorphen Adenom

Dieser Karzinomtyp zeichnet sich aus durch eine ungewöhnlich breite Vielfalt an struktureller und zytologischer Differenzierung, welche nahezu das gesamte Spektrum maligner Speicheldrüsentumoren umfasst [79, 80].

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Karzinomen in bereits existierenden pleomorphen Adenomen erhöht sich mit der Dauer des Bestehens dieses Adenoms. So werden maligne Entartungen nach 5 Jahren mit etwa 1,5%, nach 15 Jahren schon mit bis zu 9,5% angegeben [27].

Die 5-Jahres-Überlebensrate im untersuchten Kollektiv beträgt 32,0%. Dieses Ergebnis bestätigt die Angaben anderer Autoren, welche für diese Tumorart eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25- 40% angeben [89].

Eine hohe Rezidivneigung und eine hohe Rate an lymphogener Metastasierung unterstreichen die Notwendigkeit der vollständigen Resektion von bestehenden pleomorphen Adenomen und erfordern eine langfristige Tumornachsorge: Risikofaktoren sekundärer Karzinomentwicklung sind Lokalrezidive bei voroperierten pleomorphen Adenomen und bei lange bestehenden (meist mehr als 10 Jahre), nicht-resezierten Adenomen [68]. Gelegentlich ist bei großen Karzinomen erst bei ausgedehnter Gewebseinbettung ein Rest eines präexistenten pleomorphen Adenoms nachweisbar [69].

4.5.6 Azinuszellkarzinom und undifferenziertes Karzinom

Die Fallzahlen der in dieser Studie untersuchten undifferenzierten Karzinome (n=1) und Azinuszellkarzinome (n=3) sind sehr gering, so dass statistisch sinnvolle Vergleiche nicht durchzuführen sind.

Abweichend vom untersuchten Patientengut finden sich undifferenzierte Karzinome der Speicheldrüsen in einigen Studien in bis zu 10% aller Speicheldrüsenmalignome [25, 96, 97].

Mit 5-Jahres-Überlebensraten in der Literatur von bis zu 25 % haben undifferenzierte Karzinome neben dem Plattenepithelkarzinom und dem Karzinom im pleomorphen Adenom die schlechteste Prognose überhaupt [97].

Nach Literaturangaben weist das Azinuszellkarzinom neben dem hochdifferenzierten Mukoepidermoidkarzinom mit über 80% die beste 10-Jahres-Überlebensrate aller Speicheldrüsenkarzinome und damit die beste Prognose aller malignen Speicheldrüsentumore auf [17]. Die Notwendigkeit einer histologischen Malignitätseinteilung wird kontrovers diskutiert, da über 80% der Tumoren hochdifferenziert sind [83].

85–90% sind in der Glandula parotis, die übrigen überwiegend in den kleinen Speicheldrüsen lokalisiert [83].

In unserem Patientenkollektiv ist die Fallzahl dieser Tumorentität zu gering für statistische Auswertungen. Zwei der insgesamt drei Azinuszellkarzinome unseres Kollektivs waren typischerweise in der Glandula parotis lokalisiert.

4.6 Überlebenszeiten abhängig vom Staging

Die TNM-Klassifikation für maligne Speicheldrüsentumore wurde im untersuchten Zeitraum grundlegend überarbeitet [95]: Während die T-Klassifikation von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen und die Klassifikation für Fernmetastasen keine wesentlichen Änderungen erfuhren, wurde die T-Klassifikation von Tumoren der großen Speicheldrüsen unter Beibehaltung der Beurteilung extraparenchymaler Tumorausbreitung

vereinfacht. Um Vergleiche mit anderen Studien durchführen zu können, wurde daher in vorliegender Arbeit die überarbeitete TNM-Stadieneinteilung verwendet.

Die Betrachtung der Überlebenszeiten von Patienten mit sämtlichen Subtypen der untersuchten Speicheldrüsenmalignome zeigt eine starke Korrelation zwischen Tumorstadium (TNM und UICC) und Prognose: Hohe Tumorstadien zeigen eine schlechtere Prognose und hochmaligne Tumore können bei niedrigem Tumorstadium eine relativ gute Prognose aufweisen.

In Übereinstimmung mit vorliegenden Ergebnissen beschreiben die meisten Publikationen eine ausgeprägte Korrelation zwischen TNM- beziehungsweise UICC-Stadium und Prognose [18, 41, 95].

4.7 Überlebenszeiten abhängig von der Strahlentherapie

Die Ergebnisse dieser Studie lassen keinen signifikanten Einfluss der Strahlentherapie auf die Gesamtprognose der Patienten mit einem malignen Speicheldrüsenmalignom erkennen. Allerdings waren das tumorfreie Überleben und der Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei nicht bestrahlten Patienten im Vergleich zu bestrahlten Patienten signifikant länger.

Diese festgestellte Strahlentherapieresistenz gegenüber malignen Speicheldrüsentumoren im untersuchten Patientenkollektiv bestätigt die Einschätzung vieler anderer Autoren [10, 13, 45]. Allerdings werden immer mehr Studien mit Verbesserung der Prognose durch moderne Strahlentherapiekonzepte publiziert [3, 5, 8, 11, 19, 21, 22, 34, 46, 50, 70, 120], so dass die Wirksamkeit dieser Therapieoption zurzeit kontrovers diskutiert wird.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns bei fehlender Berücksichtigung von Verbesserungen in der Strahlentherapie, fehlender Kontrollgruppe und des überwiegend höheren UICC-Stadiums der bestrahlten Patienten sowie der geringen Fallzahl dieser Subgruppe sind die Ergebnisse bezüglich des Einflusses der Strahlentherapie zurückhaltend zu bewerten.

5 Zusammenfassung

Maligne Tumore der großen und kleinen Speicheldrüsen stellen nur einen geringen Anteil aller Tumore im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich, weshalb Studien häufig geringe Fallzahlen und Beobachtungszeiträume aufweisen. Ziel dieser Arbeit war daher die Evaluation der Langzeitergebnisse des Würzburger Patientenkollektivs mit Speicheldrüsenkarzinomen.

In der vorliegenden Studie konnten die Krankenakten von insgesamt 101 Patienten mit Speicheldrüsenmalignomen, welche über einen Zeitraum von 25 Jahren (1981 - 2006) an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg behandelt wurden, retrospektiv evaluiert und mit den Daten anderer Autoren verglichen werden.

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten betrug 48 zu 53, das durchschnittliche Alter lag bei $55,5 \pm 14$ Jahren mit einem Minimum von 15,4 und einem Maximum von 83,8 Jahren.

Die Verteilungen der Tumorarten auf die großen und kleinen Speicheldrüsen sowie auf das Gesamtkollektiv entsprechen weitestgehend den Angaben in der Literatur: 46,5% der Patienten litten an einem adenoidzystisches Karzinom, 25,7% an einem low- oder high-grade-Mukoepidermoidkarzinom, 11,9% an einem Adenokarzinom, 5,9% an einem Plattenepithelkarzinom, 3,0% an einem Azinuszellkarzinom, insgesamt 6,9% wiesen weitere Subtypen mit geringeren Fallzahlen auf und wurden deskriptiv evaluiert.

Innerhalb des Kollektivs der hochmalignen Speicheldrüsentumore konnten 74,4% der Patienten R0-reseziert werden, 28,2% wurden bestrahlt.

Bei 78,3% der Patienten mit einem niedrigmalignen Speicheldrüsentumor konnte eine R0-Resektion erreicht werden. Eine Bestrahlung wurde bei dieser Gruppe in 4,3% der Fälle durchgeführt.

Die für die statistische Betrachtung der Überlebenskurven herangezogenen Nachsorgeintervalle lagen zwischen 0,1 und 22,8 Jahren.

Das tumorfreie Überleben aller Patienten nach 5, 10, 15 und 20 Jahren betrug 69,9%, 51,4%, 34,2% und 25,6%, der Anteil an Patienten ohne Lokalrezidiv zu den jeweiligen Zeitpunkten 69,9%, 51,4%, 34,2% und 25,6%.

Die Überlebensrate des Gesamtkollektivs nach 5, 10, 15 und 20 Jahren betrug 65,1%, 46,0%, 33,2%, und 33,2%, wobei Patienten mit niedrigmalignen Tumoren oder niedrigem UICC-Stadium signifikant länger überlebten ($p < 0,001$). Am längsten überlebten Patienten mit einem low-grade-Mukoepithelkarzinom, gefolgt von Patienten mit Azinuszellkarzinom, adenoidzystischem Karzinom, Plattenepithelkarzinom, high-grade-Mukoepithelkarzinom, Adenokarzinom und Karzinom im pleomorphen Adenom.

Die Fallzahl in einigen Subgruppen, wie dem Azinuszellkarzinom und dem undifferenzierten Karzinom sind allerdings gering, so dass die statistische Aussagekraft insbesondere über den Einfluss der Strahlentherapie auf das Überleben gering erscheint und weitere Daten besonders mit modernen Strahlentherapieprotokollen gesammelt werden sollten.

Abgesehen davon ist die alleinige Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensraten äußerst fraglich, da bei Speicheldrüsenmalignomen auch nach Jahrzehnten noch Rezidive auftreten können. Diese Tatsache macht eine lange Tumornachsorge erforderlich, damit den besonderen tumorbiologischen Eigenschaften Rechnung getragen werden kann.

Übereinstimmend mit der internationalen Literatur hatten Tumorhistologie, Tumorstadium und Resektionsstatus mit $p < 0,001$ signifikanten Einfluss auf die Prognose.

Zur besseren Erfassung der Einflüsse adjuvanter Therapiekonzepte und zur Erhöhung der Fallzahlen dieser seltenen Tumorentität sollten weitere prospektive, randomisierte Multicenterstudien durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Abel, U., [*Cancer occurrence from the biometric viewpoint*]. Fortschr Med, 1986. **104**(8): p. 158-62.
2. Allal, A., *Radiotherapie for salivary gland cancers*. First International Congress on Salivary Gland Diseases Geneva, Switzerland, 2002(67): p. 27-30.
3. Armstrong, J.G., et al., *Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990. **116**(3): p. 290-3.
4. Auclair, P.L., R.K. Goode, and G.L. Ellis, *Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases*. Cancer, 1992. **69**(8): p. 2021-30.
5. Avery, C.M., et al., *Combined treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2000. **29**(4): p. 277-9.
6. Barnes L., E.J., Reichart P, Sidranski D, *Pathology & Genetics: Head and Neck Tumors Genetics*. IARC Press, 2005.
7. Beal, K.P., et al., *Radiation-induced salivary gland tumors: a report of 18 cases and a review of the literature*. Cancer J, 2003. **9**(6): p. 467-71.
8. BenJelloun, H., et al., [*Salivary duct carcinoma of the parotid gland: report of two cases and literature review*]. Cancer Radiother, 2004. **8**(6): p. 383-6.
9. Bensadoun, R.J., et al., *Malignant tumours of the salivary glands*. Br J Cancer, 2001. **84 Suppl 2**: p. 42-8.
10. Black, K.M., P.J. Fitzpatrick, and J.A. Palmer, *Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands*. Can J Surg, 1980. **23**(1): p. 32-5.
11. Breteau, N., et al., [*Use of fast neutrons in the treatment of tumors of the salivary glands: rationale, review of the literature and experience in Orleans*]. Cancer Radiother, 2000. **4**(3): p. 181-90.
12. Brown, J., *Prognostic factors in oral, oropharyngeal and salivary gland cancer*. Maxillofacial Surgery., ed. C. Livingston. Vol. vol. 1. 1999, Edinburgh London New York.
13. Castle, J.T., et al., *Polymorphous low grade adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 164 cases*. Cancer, 1999. **86**(2): p. 207-19.
14. Cheng, J., [*Adenoid cystic carcinoma of the salivary gland: a clinicopathologic study of 225 cases*]. Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi, 1985. **20**(1): p. 15-8, 63.
15. Cheng, J., [*Adenoid cystic carcinoma of the salivary gland: a ultrastructural and histochemical study*]. Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi, 1985. **20**(3): p. 135-7, 189.
16. Chomette, G., et al., *Adenoid cystic carcinoma of minor salivary glands. Analysis of 86 cases. Clinico-pathological, histoenzymological and ultrastructural studies*. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1982. **395**(3): p. 289-301.
17. Colmenero, C., M. Patron, and I. Sierra, *Acinic cell carcinoma of the salivary glands. A review of 20 new cases*. J Craniomaxillofac Surg, 1991. **19**(6): p. 260-6.
18. Conley, J. and R.C. Hamaker, *Prognosis of malignant tumors of the parotid gland with facial paralysis*. Arch Otolaryngol, 1975. **101**(1): p. 39-41.

19. Coustal, B., et al., [*Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. The value of postoperative radiotherapy*]. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 1993. **94**(3): p. 166-9.
20. Curran, A.E., et al., *Polymorphous low-grade adenocarcinoma versus pleomorphic adenoma of minor salivary glands: resolution of a diagnostic dilemma by immunohistochemical analysis with glial fibrillary acidic protein*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2001. **91**(2): p. 194-9.
21. Dal Maso, M. and L. Lippi, *Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a clinical study of 37 cases*. Laryngoscope, 1985. **95**(2): p. 177-81.
22. Denis, F., et al., *Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma*. J Clin Oncol, 2004. **22**(1): p. 69-76.
23. Ellis GL, A.P., *Tumors of the salivary glands*. Atlas of tumor pathology. Vol. third series. 1996, Washington: Armed Forces Institute of Pathology.
24. Ellis GL, A.P., Gnepp DR, *Surgical pathology of the salivary glands*. Major problems in pathology. Vol. Volume 25:. 1991, Philadelphia: W.B. Saunders Company.
25. Eneroth, C.M. and C.A. Hamberger, *Principles of treatment of different types of parotid tumors*. Laryngoscope, 1974. **84**(10): p. 1732-40.
26. Eneroth, C.M., et al., *Muco-epidermoid carcinomas of the salivary glands with special reference to the possible existence of a benign variety*. Acta Otolaryngol, 1972. **73**(1): p. 68-74.
27. Eveson JW, K.K., Stenman G, Nagao T, *Tumors of the Salivary Glands. Pleomorphic Adenoma*. World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors., ed. E.J. Barnes L, Reichart P, Sidransky D. 2005, Lyon: IARC Press.
28. Fowler, M.H., et al., *Malignant mixed tumors of the salivary gland: a study of loss of heterozygosity in tumor suppressor genes*. Mod Pathol, 2006. **19**(3): p. 350-5.
29. Franchi, A., et al., *Low-grade salivary type tubulo-papillary adenocarcinoma of the sinonasal tract*. Histopathology, 2006. **48**(7): p. 881-4.
30. Friedman, M., et al., *Malignant tumors of the major salivary glands*. Otolaryngol Clin North Am, 1986. **19**(4): p. 625-36.
31. Gabriele, P., et al., [*Radiotherapy in the treatment of carcinoma of the major salivary glands*]. Radiol Med (Torino), 1988. **76**(4): p. 316-22.
32. Garden, A.S., et al., *The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **32**(3): p. 619-26.
33. Gaughan, R.K., K.D. Olsen, and J.E. Lewis, *Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1992. **118**(8): p. 798-801.
34. Glanzmann, C., [*Long-term results of postoperative and primary radiotherapy of carcinoma of the salivary glands: importance of dosage and target volume*]. Strahlenther Onkol, 1990. **166**(3): p. 183-9.
35. Gustafsson, H., et al., *Mucoepidermoid carcinoma in a minor salivary gland in childhood*. J Laryngol Otol, 1987. **101**(12): p. 1320-3.

36. Guzzo, M., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan*. *Ann Surg Oncol*, 2002. **9**(7): p. 688-95.
37. Guzzo, M., et al., *Salivary gland neoplasms in children: the experience of the Istituto Nazionale Tumori of Milan*. *Pediatr Blood Cancer*, 2006. **47**(6): p. 806-10.
38. Hassmann-Poznanska, E., et al., [*Adenoid cystic carcinoma in the head and neck: clinical and pathologic review*]. *Otolaryngol Pol*, 1993. **47**(5): p. 399-405.
39. Hausamen JE, B.J., Neukam FW, Reichart PA, Schliephake H, and S. R., *Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie*. 2003, Berlin Chicago London Kopenhagen Paris Barcelona Mailand Istanbul Sao Paulo Tokio Neu-Delhi Moskau Prag Warschau: Quintessenz Verlags GmbH.
40. Heavner, S.B., R.B. Shah, and J.S. Moyer, *Sclerosing mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006. **263**(10): p. 955-9.
41. Hicks, M.J., et al., *Histocytologic grading of mucoepidermoid carcinoma of major salivary glands in prognosis and survival: a clinicopathologic and flow cytometric investigation*. *Head Neck*, 1995. **17**(2): p. 89-95.
42. Hill, M.E., et al., *Cisplatin and 5-fluorouracil for symptom control in advanced salivary adenoid cystic carcinoma*. *Oral Oncol*, 1997. **33**(4): p. 275-8.
43. Horiuchi, J., et al., *The role of radiotherapy in the management of adenoid cystic carcinoma of the head and neck*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987. **13**(8): p. 1135-41.
44. Horiuchi, J., et al., [*Results of radiation therapy of carcinoma of the salivary glands*]. *Gan No Rinsho*, 1986. **32**(2): p. 117-22.
45. Hosokawa, Y., et al., *Analysis of adenoid cystic carcinoma treated by radiotherapy*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1992. **74**(2): p. 251-5.
46. Hosokawa, Y., et al., *Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of salivary gland*. *Oral Oncol*, 1999. **35**(1): p. 105-11.
47. Hotte, S.J., et al., *Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a Princess Margaret Hospital phase II consortium study*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(3): p. 585-90.
48. Howaldt, H.-P. and R. Schmelzeisen, *Einführung in die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie*. 2003, München Jena: Urban & Fischer.
49. Huang, M., et al., *Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1997. **26**(6): p. 435-9.
50. Huber, P.E., et al., *Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam?* *Radiother Oncol*, 2001. **59**(2): p. 161-7.
51. Hungermann, D., et al., [*Salivary duct carcinomas comprise phenotypically and genotypically diverse high grade neoplasms*]. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 2006. **90**: p. 168-76.
52. Iro H, U.V., Zenk J, *Kopf-Hals-Sonographie: eine Anleitung zur praxisbezogenen Ultraschalluntersuchung*, U.V. Iro H, Zenk JH (Hrsg), Editor. 2000, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 29-42.
53. Issing, P.R., et al., [*Long term results in adenoidcystic carcinoma*]. *Laryngorhinootologie*, 2002. **81**(2): p. 98-105.
54. Jansisyanont, P., R.H. Blanchaert, Jr., and R.A. Ord, *Intraoral minor salivary gland neoplasm: a single institution experience of 80 cases*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2002. **31**(3): p. 257-61.

55. Kaplan, E. and P. Meier, *Non-parametric estimation from complete observation*. J Am Stat Assoc, 1958(53): p. 457.
56. Kaye, F.J., *Emerging biology of malignant salivary gland tumors offers new insights into the classification and treatment of mucoepidermoid cancer*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(13): p. 3878-81.
57. Kim, K.H., et al., *Adenoid cystic carcinoma of the head and neck*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **120**(7): p. 721-6.
58. Koka, V.N., et al., *Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: clinicopathological survey of 51 patients*. J Laryngol Otol, 1989. **103**(7): p. 675-9.
59. Kokemueller, H., et al., *Adenoid cystic carcinoma of the head and neck--a 20 years experience*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004. **33**(1): p. 25-31.
60. Kokemueller, H., et al., *Epithelial malignancies of the salivary glands: clinical experience of a single institution-a review*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004. **33**(5): p. 423-32.
61. Kokemuller, H., et al., [*Malignant epithelial salivary gland tumors. Clinical review of 2 decades*]. Mund Kiefer Gesichtschir, 2004. **8**(3): p. 191-201.
62. Kokemuller, H., et al., [*Adenoid cystic carcinoma of the major and minor salivary glands. Retrospective analysis of 74 patients*]. Mund Kiefer Gesichtschir, 2003. **7**(2): p. 94-101.
63. Landgon, J. and J. Henk, *Malignant tumors of the mouth, jaws and salivary glands*, ed. E. Arnold. 1995.
64. Lang, S., et al., [*Salivary gland carcinomas Part II. Diagnosis and therapy*]. HNO, 2005. **53**(10): p. 905-11; quiz 912-3.
65. Lukas, J. and J. Duskova, *Fine-needle aspiration biopsy in the diagnostic of the tumors and non-neoplastic lesions of salivary glands*. Bratisl Lek Listy, 2006. **107**(1-2): p. 12-5.
66. Maciejewski, A., C. Szymczyk, and J. Wierzgon, *Outcome of surgery for adenoid cystic carcinoma of head and neck region*. J Craniomaxillofac Surg, 2002. **30**(1): p. 59-61.
67. Mann, E.A., et al., *Cytokine expression by head and neck squamous cell carcinomas*. Am J Surg, 1992. **164**(6): p. 567-73.
68. McGurk, M., et al., *Clinical significance of the tumour capsule in the treatment of parotid pleomorphic adenomas*. Br J Surg, 1996. **83**(12): p. 1747-9.
69. Naeim F, F.M., Waisman J, Coulson WF, *Mixed tumors of the salivary glands. Growth pattern and recurrence*. Arch Pathol Lab Med, 1976(100): p. 271-275.
70. Nascimento, A.G., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic study of 46 cases*. Head Neck Surg, 1986. **8**(6): p. 409-17.
71. Parsons, J.T., et al., *Management of minor salivary gland carcinomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **35**(3): p. 443-54.
72. Plambeck, K., et al., *TNM staging, histopathological grading, and tumor-associated antigens in patients with a history of mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands*. Anticancer Res, 1999. **19**(4A): p. 2397-404.
73. Plambeck, K., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands, Clinical data and follow-up of 52 cases*. J Cancer Res Clin Oncol, 1996. **122**(3): p. 177-80.
74. Plambeck, K., R.E. Friedrich, and R. Schmelzle, *Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: classification, clinical-pathological correlation, treatment*

- results and long-term follow-up in 55 patients. J Craniomaxillofac Surg, 1996. 24(3): p. 133-9.*
75. Plath, T. and F. Dallenbach, [*Basal cell adenocarcinoma of the minor salivary glands of the palate. Case report and review of the literature*]. Mund Kiefer Gesichtschir, 1998. **2(5)**: p. 275-8.
76. Potter, R., et al., *Results of fast neutron therapy of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands*. Strahlenther Onkol, 1999. **175 Suppl 2**: p. 65-8.
77. Preuss, S.F. and O. Guntinas-Lichius, [*On the diagnosis and treatment of parotid gland tumors. Results of a nationwide survey of ENT hospitals in Germany*]. HNO, 2006. **54(11)**: p. 868-74.
78. Rapidis, A.D., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. Review of the literature and clinicopathological analysis of 18 patients*. Oral Oncol, 2007. **43(2)**: p. 130-6.
79. Renehan, A., et al., *Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre*. Br J Surg, 1996. **83(12)**: p. 1750-4.
80. Renehan, A., E.N. Gleave, and M. McGurk, *An analysis of the treatment of 114 patients with recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland*. Am J Surg, 1996. **172(6)**: p. 710-4.
81. Rice DH, B.T., *The salivary glands. Radiology, surgery, pathology. Clinical correlations in the head and neck*. Vol. 2. 1994, New York: Georg Thieme Verlag. pp 37-54.
82. Santucci, M. and R. Bondi, *Histologic-prognostic correlations in adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary glands of the oral cavity*. Tumori, 1986. **72(3)**: p. 293-300.
83. Sato, S., H. Kawamura, and W. Ooya, *Acinic cell tumor of the hard palate*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1991. **20(5)**: p. 271-2.
84. Scheel, J.V., et al., [*Intra-arterial cisplatin and sequential radiotherapy. Long-term follow-up*]. Laryngorhinootologie, 1996. **75(1)**: p. 38-42.
85. Schröder U, E.H., Rasche V, Arnold G, Ortmann M, Stennert E, *Wertigkeit der Feinnadelpunktionszytologie bei Neoplasien der Glandula parotis*. HNO, 2000(48): p. 421-429.
86. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Spezielle Chirurgie. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde Lehrbuch zur Aus- und Weiterbildung*. Vol. Band 2. 2002, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
87. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Band 2: Spezielle Chirurgie, 3. aktualisierte Auflage*. 2002, Stuttgart und New York: Georg Thieme Verlag. p.110 - 123.
88. Seifert, G., et al., *WHO International Histological Classification of Tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours*. Pathol Res Pract, 1990. **186(5)**: p. 555-81.
89. Seifert, G., et al., *Speicheldrüsenkrankheiten*. 1984, Stuttgart: Thieme.
90. Seifert, G. and H. Oehne, [*Mesenchymal (non-epithelial) salivary gland tumors. Analysis of 167 tumor cases of the salivary gland register*]. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg), 1986. **65(9)**: p. 485-91.
91. Sessions, R.B., et al., *Intra-arterial cisplatin treatment of adenoid cystic carcinoma*. Arch Otolaryngol, 1982. **108(4)**: p. 221-4.

92. Shingaki, S., et al., *Adenoid cystic carcinoma of the major and minor salivary glands. A clinicopathological study of 17 cases.* J Maxillofac Surg, 1986. **14**(1): p. 53-6.
93. Simpson, J.R., et al., *Improved treatment of salivary adenocarcinomas: planned combined surgery and irradiation.* Laryngoscope, 1986. **96**(8): p. 904-7.
94. Soames, J. and J. Southam, *Oral Pathology.* Vol. 249. 1995: Oxford University Press.
95. Sobin, L.H. and I.D. Fleming, *TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997).* Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer, 1997. **80**(9): p. 1803-4.
96. Spiro, R.H., *The management of salivary neoplasms: an overview.* Auris Nasus Larynx, 1985. **12 Suppl 2**: p. S122-7.
97. Spiro, R.H., *Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients.* Head Neck Surg, 1986. **8**(3): p. 177-84.
98. Spiro, R.H., *Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin.* Am J Surg, 1997. **174**(5): p. 495-8.
99. Spiro, R.H., *Management of malignant tumors of the salivary glands.* Oncology (Williston Park), 1998. **12**(5): p. 671-80; discussion 683.
100. Spiro, R.H. and A.G. Huvos, *Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma.* Am J Surg, 1992. **164**(6): p. 623-8.
101. Spiro, R.H., A.G. Huvos, and E.W. Strong, *Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases.* Am J Surg, 1974. **128**(4): p. 512-20.
102. Spiro, R.H., A.G. Huvos, and E.W. Strong, *Adenocarcinoma of salivary origin. Clinicopathologic study of 204 patients.* Am J Surg, 1982. **144**(4): p. 423-31.
103. Stell, P.M., et al., *Lymph node metastases in adenoid cystic carcinoma.* Am J Otolaryngol, 1985. **6**(6): p. 433-6.
104. Stell, P.M., et al., *Adenoid cystic carcinoma: the results of radical surgery.* Clin Otolaryngol Allied Sci, 1985. **10**(4): p. 205-8.
105. Stewart, J.G., A.W. Jackson, and M.K. Chew, *The role of radiotherapy in the management of malignant tumors of the salivary glands.* Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1968. **102**(1): p. 100-8.
106. Suen, J.Y. and M.E. Johns, *Chemotherapy for salivary gland cancer.* Laryngoscope, 1982. **92**(3): p. 235-9.
107. Sun, C.X., et al., *The biological behaviour of human adenoid cystic carcinoma cells transduced with interleukin-2-gene.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2002. **31**(6): p. 650-6.
108. Szanto, P.A., et al., *Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands.* Cancer, 1984. **54**(6): p. 1062-9.
109. Takagi, D., et al., *Clinical study of adenoid cystic carcinoma of the head and neck.* Auris Nasus Larynx, 2001. **28 Suppl**: p. S99-102.
110. Tannock, I.F. and D.J. Sutherland, *Chemotherapy for adenocystic carcinoma.* Cancer, 1980. **46**(3): p. 452-4.
111. Tischendorf, L. and T. Luttermann, *[Monocentric retrospective study on the prognosis of adenoid cystic carcinoma].* Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir, 1990. **14**(6): p. 447-9.
112. Tran, L., et al., *Major salivary gland tumors: treatment results and prognostic factors.* Laryngoscope, 1986. **96**(10): p. 1139-44.

113. Triantafillidou, K., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands: a clinical study of 16 cases and review of the literature*. Oral Dis, 2006. **12**(4): p. 364-70.
114. Umeda, M., et al., *The role of radiotherapy for patients with adenoid cystic carcinoma of the salivary gland*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2000. **89**(6): p. 724-9.
115. Ussmuller, J., K. Donath, and J. Hartwein, [*Histology of mucoepidermoid carcinoma. Analysis of 327 cases*]. Laryngorhinootologie, 1994. **73**(9): p. 482-7.
116. Ussmuller, J., K. Donath, and J. Hartwein, [*Site and epidemiology of mucoepidermoid carcinoma. Analysis of 327 cases*]. Laryngorhinootologie, 1994. **73**(9): p. 478-81.
117. Vered, M., E. Braunstein, and A. Buchner, *Immunohistochemical study of epidermal growth factor receptor in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin*. Head Neck, 2002. **24**(7): p. 632-6.
118. Vincent, S.D., H.L. Hammond, and M.W. Finkelstein, *Clinical and therapeutic features of polymorphous low-grade adenocarcinoma*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994. **77**(1): p. 41-7.
119. Wahlberg, P., et al., *Carcinoma of the parotid and submandibular glands--a study of survival in 2465 patients*. Oral Oncol, 2002. **38**(7): p. 706-13.
120. Wambersie, A., *Is there any future for high-LET radiation?* Strahlenther Onkol, 1989. **165**(4): p. 348-56.
121. Weber, W., et al., [*Statistical results in patients with squamous cell cancer of the mouth, 1981-1990 patient sample*]. Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1992. **37**: p. 33-6.
122. Williams, M.D., et al., *Implications of methylation patterns of cancer genes in salivary gland tumors*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(24): p. 7353-8.
123. Winslow, C.P., S. Batuello, and K.C. Chan, *Pediatric mucoepidermoid carcinoma of the minor salivary glands*. Ear Nose Throat J, 1998. **77**(5): p. 390-1, 395.
124. Wong, D. and G. Li, *The role of fine-needle aspiration cytology in the management of parotid tumors: a critical clinical appraisal*. Head Neck, 2000(22): p. 469-473.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach der UICC von 1997 [95].....	11
Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung maligner Speicheldrüsentumore von 1997 [95].....	12
Tabelle 3: Histologisches Grading.....	13
Tabelle 4: Malignitätsgrad der Speicheldrüsentumore [6]	13
Tabelle 5: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs	15
Tabelle 6: Altersverteilung des Gesamtkollektivs	15
Tabelle 7: Geschlechts- und Altersverteilung in Bezug zur Tumorhistologie.....	16
Tabelle 8: Tumorlokalisation	19
Tabelle 9: Verteilung der Tumorarten des Gesamtkollektivs (n = 101).....	19
Tabelle 10: Verteilung der Tumorhistologien auf die großen Speicheldrüsen.....	20
Tabelle 11: Verteilung der Tumorhistologien auf die kleinen Speicheldrüsen	20
Tabelle 12: T-Stadien-Verteilung in Relation zum Malignitätsgrad	21
Tabelle 13: T-Stadien-Verteilung der hochmalignen Speicheldrüsentumore.....	22
Tabelle 14: T-Stadien-Verteilung der niedrigmalignen Speicheldrüsentumore	23
Tabelle 15: N-Stadien-Verteilung nach Malignitätsgrad	23
Tabelle 16: N-Stadien-Verteilung der hochmalignen Tumore	24
Tabelle 17: N-Stadien-Verteilung der niedrigmalignen Tumore	24
Tabelle 18: UICC-Stadien-Verteilung nach Malignitätsgrad.....	25
Tabelle 19: UICC-Stadien-Verteilung der hochmalignen Tumore	25
Tabelle 20: UICC-Stadien-Verteilung der niedrigmalignen Tumore.....	26
Tabelle 21: Primärtherapie bei Patienten mit hochmalignen Tumoren	27
Tabelle 22: Primärtherapie bei Patienten mit Adenoidzystischem Karzinom	28
Tabelle 23: Primärtherapie bei Patienten mit Adenokarzinom	28
Tabelle 24: Primärtherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom	29
Tabelle 25: Primärtherapie bei Patienten mit High-Grade-Mukoepithelkarzinom ..	29
Tabelle 26: Primärtherapie bei Patienten mit niedrigmalignen Tumoren.....	30
Tabelle 27: Primärtherapie bei Patienten mit Low-Grade-Mukoepithelkarzinom..	30
Tabelle 28: Primärtherapie bei Patienten mit Azinuszellkarzinom	31

Tabelle 29: Primärtherapie hochmaligner Tumore gemäß UICC-Stadium	32
Tabelle 30: Primärtherapie niedrigmaligner Tumore gemäß UICC-Stadium.....	32
Tabelle 31: Rezidivhäufigkeit unterteilt nach Malignitätsgrad	33
Tabelle 32: Rezidivhäufigkeit bei niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	34
Tabelle 33: Rezidivhäufigkeit bei hochmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	34
Tabelle 34: Nachsorgeintervalle („Follow-up“) abhängig von der Tumorhistologie	35
Tabelle 35: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller malignen Speicheldrüsentumore.....	36
Tabelle 36: kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens von Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren	38
Tabelle 37: kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens von Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren.....	38
Tabelle 38: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens von Patienten mit Azinuszellkarzinom.....	39
Tabelle 39: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Mukoepidermoidkarzinom (Low Grade)	40
Tabelle 40: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Adenoidzystischem Karzinom.....	41
Tabelle 41: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Adenokarzinom	42
Tabelle 42: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Mukoepidermoidkarzinom (High Grade).....	42
Tabelle 43: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Plattenepithelkarzinom.....	42
Tabelle 44: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit Karzinom im pleomorphen Adenom	42
Tabelle 45: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren mit UICC-Stadium 1 / 2	44
Tabelle 46: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren mit UICC-Stadium 3/ 4	44

Tabelle 47: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren im UICC-Stadium 1 / 2.....	45
Tabelle 48: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren im Stadium 3 / 4.....	46
Tabelle 49: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des tumorfreien Überlebens aller Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren (in %).....	47
Tabelle 50: Kumulative Überlebenszeit für die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei allen Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren (in %).....	52

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersklassenverteilung aller Patienten (n = 101)	16
Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Adenoidzystischem Karzinom .	17
Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Low-Grade-Mukoepidermoidkarzinom	17
Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung beim High-Grade-Mukoepidermoidkarzinom	18
Abbildung 5: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Adenokarzinom.....	18
Abbildung 6: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Plattenepithelkarzinom	18
Abbildung 7: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Azinuszellkarzinom.....	18
Abbildung 8: Alters- und Geschlechtsverteilung beim Karzinom im pleomorphen Adenom	18
Abbildung 9: Alters- und Geschlechtsverteilung beim undifferenzierten Karzinom	18
Abbildung 10: Gesamtüberleben aller Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren	36
Abbildung 11: Gesamtüberleben aller Patienten mit hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren	37
Abbildung 12: Gesamtüberleben aller Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren	39
Abbildung 13: Gesamtüberleben der Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren	41
Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium	43
Abbildung 15: Gesamtüberleben der Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium	45
Abbildung 16: Tumorfreies Überleben der Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren	47
Abbildung 17: Tumorfreies Überleben der Patienten mit hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren	48
Abbildung 18: Tumorfreies Überleben der Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren	49

Abbildung 19: Tumorfreies Überleben der Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren	50
Abbildung 20: Tumorfreies Überleben der Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium	51
Abbildung 21: Tumorfreies Überleben der Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium.	51
Abbildung 22: Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei den Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren.....	52
Abbildung 23: Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit hoch- und niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren	53
Abbildung 24: Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren	54
Abbildung 25: Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren.....	55
Abbildung 26: Tumorfreies Überleben bei Patienten mit niedrigmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium	56
Abbildung 27: Tumorfreies Überleben bei Patienten mit hochmalignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium	56
Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie	57
Abbildung 29: Tumorfreies Überlebens in Abhängigkeit von der Strahlentherapie	58
Abbildung 30: Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Strahlentherapie	59

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. A. Kübler möchte ich für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die jederzeit engagierte, motivierende, sehr hilfreiche Betreuung und Unterstützung auch bei der Bereitstellung von Räumlichkeiten, der EDV-Anlage und dem Zugriff auf das für die Durchführung der Arbeit benötigte Patientengut danken.

Weiterhin gilt mein Dank allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Würzburg, welche mich tatkräftig bei der Suche der vielen Patientenakten und –Unterlagen unterstützt haben.

Für die freundliche Übernahme des Koreferates möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. U. Gbureck aus der Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde bedanken.

Herrn Dr. U. Mäder vom Tumorzentrum der Universitätsklinik Würzburg danke ich für die kompetente Beratung bei der statistischen Auswertung der umfangreichen Datensätze.

Herrn Dr. U. Völker aus dem Pathologischen Institut der Uniklinik Würzburg danke ich für die Unterstützung bei der Datenbankabfrage der Biopsiedatenbank und der Beratung bei histopathologischen Fragestellungen.

Danken möchte ich auch meinem Mann Dr. Dr. Hannes Grimaldi für die intensive Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Grimaldi, geborene Lindenberg
Vorname(n): Britt Angela
Geburtsdatum /-ort: 14.10.1977, Hannover
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung

1984 – 1988 Grundschule
1988 – 1990 Orientierungsstufe
1990 – 1997 Hölty-Gymnasium
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

01.10.1997 Beginn Studium Zahnmedizin Zahnklinik der MH Hannover
Herbst 1998 Vorphysikum Zahnmedizin
Herbst 1999 Physikum Zahnmedizin
07 – 09/02 Zahnärztliche Prüfung
18. 11. 2002 Zahnärztliche Approbation

Beruf

01.12.2002- Vorbereitungsassistentin
31.12.2003
12.01.2004- Weiterbildungsassistentin Oralchirurgie
23.04.2007
seit 24.04.2007 Fachzahnärztin für Oralchirurgie

Würzburg, 16.03.2008

(Britt Grimaldi)