

**Retrospektive Studie zur Epidemiologie und klinischen  
Behandlung maligner Tumoren der großen Speicheldrüsen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Holger Jungbluth  
aus Bonn

2008

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. F. Bootz

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. R. H. Reich

Tag der Mündlichen Prüfung: 15.08.2008

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-  
Ohrenheilkunde/Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn  
Direktor: Prof. Dr. F. Bootz

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver  
der ULB Bonn unter [http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online)  
elektronisch publiziert.

**Widmung:**

Meiner lieben Familie.



<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
<b>1. <u>Einleitung</u></b> .....	7
1.1. <u>Fragestellung</u> .....	8
<b>2. <u>Grundlagen</u></b> .....	9
2.1. <u>Anatomie</u> .....	9
2.2. <u>Histologie</u> .....	12
2.3. <u>Physiologie</u> .....	13
2.4. <u>Pathologie</u> .....	15
2.4.1.    Allgemeine Pathologie.....	15
2.4.2.    Adenome.....	19
2.4.3.    Karzinome.....	20
<b>3. <u>Material und Methoden</u></b> .....	27
<b>4. <u>Ergebnisse</u></b> .....	28
4.1. <u>Alters- und Geschlechtsverteilung</u> .....	28
4.2. <u>Verteilung auf die einzelnen Speicheldrüsen</u> .....	30
4.3. <u>Verteilung der Tumorentitäten</u> .....	31
4.3.1.    Karzinome.....	31
4.3.1.1.    Azinuszellkarzinom.....	31
4.3.1.2.    Mukoepidermoidkarzinom.....	31
4.3.1.3.    Adenoid-zystisches Karzinom.....	32
4.3.1.4.    Speichelgangkarzinom.....	34
4.3.1.5.    Adenokarzinom.....	34
4.3.1.6.    Karzinom im Pleomorphen Adenom....	35
4.3.1.7.    Plattenepithelkarzinom.....	35
4.3.1.8.    Niedrig differenziertes Karzinom	36
4.3.1.9.    Undifferenziertes Karzinom.....	36
4.3.2.    Maligne Lymphome.....	37
4.3.3.    Metastasen und Rezidive.....	37
4.3.3.1.    Metastasen.....	37

4.3.3.2.    Rezidive.....	40
4.4. <u>Prätherapeutische Diagnostik</u> .....	41
4.5. <u>B-Symptomatik</u> .....	43
4.6. <u>Präoperative Verdachtsdiagnose</u> .....	44
4.7. <u>Fazialisparese</u> .....	44
4.8. <u>Therapie und Operationsverfahren</u> .....	47
4.9. <u>Plastische und wiederherstellen Maßnahmen</u> .....	49
4.10. <u>Schnellschnittuntersuchungen</u> .....	50
4.11. <u>Referenzzentrum</u> .....	50
4.12. <u>Neck Dissection</u> .....	50
4.13. <u>Nachoperationen</u> .....	53
4.14. <u>Adjuvante Therapie</u> .....	56
4.15. <u>Tumornachsorge (Recall)</u> .....	57
<b>5. <u>Diskussion</u></b> .....	59
5.1. <u>Überlegungen zum Studiendesign</u> .....	59
5.2. <u>Alters- und Geschlechtsverteilung</u> .....	60
5.3. <u>Vergleich der häufiger vorkommenden Entitäten mit der WHO-Klassifikation und mit anderen Studienergebnissen</u> .....	62
5.4. <u>Vergleich der seltener vorkommenden Entitäten mit der WHO-Klassifikation und mit anderen Studienergebnissen</u> .....	67
5.5. <u>Metastasen</u> .....	70
5.6. <u>Fazialisparese</u> .....	72
5.7. <u>Neck Dissection</u> .....	76
<b>6. <u>Zusammenfassung</u></b> .....	79
<b>7. <u>Anhang</u></b> .....	81
<b>8. <u>Literaturverzeichnis</u></b> .....	83
<b>9. <u>Danksagung</u></b> .....	93

## **1. Einleitung**

Seit dem Jahr 1991 gilt die revidierte Form der WHO-Klassifikation für Speicheldrüsentumoren. Sie enthält gegenüber der ersten Fassung von 1972 neue, aber klar definierte Entitäten und soll dem klinisch tätigen Chirurgen, wie auch dem Pathologen im Umgang mit den allgemein eher selten vorkommenden Speicheldrüsentumoren helfen, die richtige Diagnose zu stellen und die richtige Therapie in Abhängigkeit von der jeweiligen Prognose zu wählen.

Dabei wirft die klinische als auch die histologische Beurteilung und Einordnung vieler Speicheldrüsentumoren, sowie deren Therapie bis heute insbesondere bei den malignen Entitäten oftmals Probleme auf und stellt den behandelnden Arzt vor neue Fragen.

Die therapeutischen Prinzipien für Speicheldrüsentumoren sind ebenfalls vielfältig und Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Bei der chirurgischen Therapie der Tumoren der Kopfspeicheldrüsen gibt es typische Behandlungsrisiken, denen auf verschiedene Weise begegnet werden kann.

In der vorliegenden Arbeit werden die zwischen 1992 und 2007 an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn behandelten, malignen Speicheldrüsentumoren untersucht. Im Fokus der Fragestellung stehen hierbei Epidemiologie, klinische Diagnostik und Therapie.

## **1.1. Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es einerseits, die Umsetzung der revidierten WHO-Klassifikation für Speicheldrüsentumoren von 1991 zu untersuchen und andererseits, statistische Daten zu liefern, die für die Epidemiologie, die Diagnostik und die Therapie von malignen Speicheldrüsentumoren von Interesse sind.

In einem weiteren Schritt sollen diese Daten mit anderen Erhebungen, die eine ähnliche Fragestellung verfolgen, sowie mit anerkannten Tumorregistern verglichen und diskutiert werden.

Die erhobenen Daten sollen hierfür die Alters- und Geschlechtsverteilung, die Verteilung der Tumoren auf die einzelnen großen Speicheldrüsen, die prozentuale Verteilung der jeweiligen Tumorentitäten, die eingesetzten prätherapeutischen Diagnostika, die festgestellten Verdachtsdiagnosen, das Auftreten einer Fazialisparese vor und nach der Therapie, die eingesetzten Therapie- und Operationsverfahren, die Häufigkeiten von Metastasierungen und Rezidiven, die ggf. durchgeführten Neck Dissections, die ggf. durchgeführten Nachoperationen, die Anwendung adjuvanter Therapien und die Tumornachsorge umfassen.

## 2. Grundlagen

### 2.1. Anatomie

Der Mensch verfügt über drei so genannte „große Kopfspeicheldrüsen“ die paarig angelegt sind. Hierunter fallen die Glandula parotis, die Glandula submandibularis und die Glandula sublingualis. Darüber hinaus verfügt er über zahlreiche einzelne „kleine Speicheldrüsen“, die in der Mundschleimhaut von Gaumen, Wange, Zunge, von der retromolaren Region und am oberen Tonsillenpol verteilt sind.

Die Gl. parotis ist von der Ausdehnung her die größte der paarigen Mundspeicheldrüsen, obgleich ihr Anteil an der Gesamtspeichelproduktion nur etwa ein Viertel beträgt.

Sie befindet sich vor dem Ohr, liegt dem M. masseter und dem Unterkiefer auf und wird von der Fascia parotidea umhüllt.

Innerhalb der Drüse zweigt sich der N. facialis in seine fünf Äste auf, die nach ventral ziehend eine annähernd sagittale Ebene bilden, und eine Unterteilung der Drüse in einen oberflächlichen und einen tiefen Lappen vornehmen.

Der oberflächlich gelegene Lappen liegt direkt subkutan. Der tiefer gelegene Lappen macht allerdings die Hauptmasse der Drüse aus. Er liegt vor dem ventralen Rand des M. sternocleidomastoideus, direkt lateral auf dem M. masseter und erstreckt sich bis hinter den aufsteigenden Unterkieferast nach medial in die Fossa retromandibularis. Hier grenzt er direkt an Anteile des M. stylohyoideus, an den Hinterrand des M. pterygoideus lateralis und dorsal vor allem an den Venter posterior des M. digastricus. Nach dorsal hin umgreift das Drüsenparenchym weiterhin den vorderen und unteren Bereich des

knorpeligen Gehörgangs. Kraniale Begrenzung des Drüsenkörpers ist der Unterrand des Jochbogens, kaudal der Kieferwinkel.

Etwas oberhalb der Mitte des vorderen Drüsenrandes entspringt der Ductus parotideus (STENON-Gang), der als dickwandiger Ausführungsgang der Parotis nach ventral zieht. Er liegt der lateralen Fläche des M. masseter direkt auf und biegt ventral von ihm nach medial um, durchbohrt den BICHAT-Fettpfropf, sowie den M. buccinator und mündet etwa in Höhe des zweiten oberen Molaren in die Papilla parotidea [Benninghoff und Drenckhahn, 2003; Frick et al., 1992; Reuther und Kübler, 2002].

Die Gl. submandibularis liegt - wie ihr Name schon sagt - unterhalb des Unterkieferkörpers, in den sie die Fovea submandibularis einlässt. Begrenzt wird sie hautwärts vom Platysma und der Fascia cervicalis superficialis, von der sie mit einer fibrösen Kapsel eingescheldet wird. Die Drüse füllt den Raum zwischen Venter anterior und Venter posterior des M. digastricus einerseits, sowie dem M. mylohyoideus und dem Unterkiefer andererseits (Trigonum submandibulare). Um den hinteren Rand des M. mylohyoideus herum erstreckt sich nach aufwärts und vorn der Processus uncinatus der Drüse. Ebenso steigt auch der dünnwandige Ausführungsgang, der Ductus submandibularis (WHARTON-Gang) an dem Hinterrand des M. mylohyoideus auf und zieht oberhalb von ihm nach ventral, wobei er den N. lingualis überkreuzt. Er mündet dann lateral des Zungenbändchens in die Caruncula sublingualis.

Die Gl. sublingualis, die auch zu den großen Kopfspeicheldrüsen gezählt wird, ist in dieser Gruppe die kleinste. Sie besteht nicht aus einem kompakten Drüsenparenchym wie die Gl. parotis und die Gl. submandibularis, sondern aus einem Drüsenkörper, der sich aus mehreren, locker zusammenhängenden Einzeldrüsen

zusammensetzt. Sie kann somit als Übergang zu den kleinen Speicheldrüsen aufgefasst werden, da es bis zu 50 Einzeldrüsen sind, die ihren eigenen Ausführungsgang besitzen [Reuther und Kübler, 2002].

Die Gl. sublingualis ist oralwärts unmittelbar von Schleimhaut bedeckt und reicht dorsal bis an die Gl. submandibularis heran. Nach medial wird sie vom M. genioglossus und nach kaudal vom M. mylohyoideus begrenzt. Neben den einzelnen kleinen Ausführungsgängen gibt es einen Hauptausführungsgang (Ductus sublingualis major), der neben dem Ductus submandibularis in die Caruncula sublingualis mündet [Benninghoff und Drenckhahn, 2003; Frick et al., 1992; Reuther und Kübler, 2002].

Die kleinen Speicheldrüsen der Mundhöhle (Gll. salivariae minores) zeigen sich sehr unterschiedlich in ihrer Größe und in ihrer Speichelproduktion. Sie bestehen aus kleinen Paketen mit fast ausschließlich mukösen Endstücken. Man kann nach ihrer Lokalisation unterscheiden zwischen Gll. labiales, Gll. buccales, Gll. molares, Gll. linguales, Gll. palatinae und den so genannten WEBER-Spüldrüsen am oberen Tonsillenpol.

Die Gll. linguales müssen noch weiter unterteilt werden in solche, die am Zungengrund an den Papillae vallatae und foliatae liegen und in solche, die am Zungenrand liegen (VON-EBNER-Spüldrüsen). Die VON-EBNER-Spüldrüsen bilden als einzige Ausnahme der kleinen Speicheldrüsen einen überwiegend serösen Speichel. Ebenfalls in der Zunge gelegen ist die Gl. apicis linguae (BLANDIN-NUHN-Drüse), die eine in der Muskulatur der Zungenspitze liegende Drüse von variabler Größe ist. Ihre Ausführungsgänge münden auf der Zungenunterseite neben dem Zungenbändchen.

[Benninghoff und Drenckhahn, 2003; Frick et al., 1992; Reuther und Kübler, 2002]

## 2.2. Histologie

Mikroskopisch betrachtet zeigt sich, dass jede einzelne der drei großen Drüsen über einen für sie charakteristischen Aufbau verfügt.

Gemeinsam ist den drei großen Speicheldrüsen zunächst, dass sie in einer Bindegewebskapsel (Tunica fibrosa) gelegen sind. Ihr Parenchym besteht aus Drüsenendstücken und verschiedenen Stufen von Ausführungsgängen (Schaltstück, Streifenstück, Ductus interlobularis, Ductus interlobaris, Hauptausführungsgang). Es weist eine läppchenartige Gliederung auf, deren Trennung von kollagenreichen Bindegewebssepten vorgenommen wird (Septa interlobaria und interlobularia). In diesen Septen verlaufen auch zahlreiche Blut- und Lymphgefäße, sowie Nerven. Eine Besonderheit der Gl. parotis ist der Verlauf des N. facialis, der wie oben beschrieben durch die Drüse verläuft und sich in ihr in seine Äste aufzweigt.

Die Charakteristika im histologischen Schnitt lassen sich in erster Linie an dem Vorhandensein und der Anordnung der Endstücke, also der Azini und der Tubuli festmachen.

In einem histologischen Schnitt der Gl. parotis sieht man beispielsweise, dass sie eine azinöse Drüse ist, die ausschließlich seröse Endstücke besitzt. Im interstitiellen Bindegewebe lassen sich bei ihr häufig Fettzellen sowie Plasmazellen ausmachen.

Die Gl. submandibularis hingegen ist eine mukoseröse Drüse, d.h. ihre serösen Anteile überwiegen (ca. 80%) gegenüber den mukösen. Sie enthält als Endstücke Tubuli und Azini, die hier in einer besonderen Formation, den so genannten VON-EBNER-Halbmonden betrachtet werden können. Es sitzen dabei halbmondförmige seröse Azini den mukösen Tubuli kappenartig auf.

In der Gl. sublingualis findet man im histologischen Schnitt ebenfalls Tubuli und Azini. Hier ist aber das Verhältnis deutlich zu den mukösen Tubuli hin verschoben. Sie wird somit als seromukös bezeichnet und besitzt etwa zwei Drittel muköse und ein Drittel seröse Anteile [Junqueira und Carneiro, 1996; Reuther und Kübler, 2002].

### **2.3. Physiologie**

Das Sekret der Mundspeicheldrüsen ist der Speichel, der ganz unterschiedliche Aufgaben zu erfüllen hat. Er dient dem mechanischen Transport des Speisebolus, indem er ihn mit Hilfe seiner Muzine gleitfähig macht und ihn anfeuchtet.

Er dient als erste Station im Verdauungskanal der Andauung der Nahrung. Die dafür im Speichel enthaltenen Enzyme sind die  $\alpha$ -Amylase, sowie die unspezifische Lipase.

Er dient dem Schutz der Schleimhäute vor mikrotraumatischen, chemischen und toxisch-mikrobiellen Noxen, er dient dem Schutz der Zähne, er ist wichtig für das Schlucken und das Sprechen, er ist antimikrobiell wirksam [Kutta et al., 2006].

Dass er diese ganz unterschiedlichen Aufgaben bewältigen kann, liegt an der Vielfältigkeit seiner Inhaltsstoffe.

Er besteht zum größten Teil (99%) aus Wasser. Die wichtigsten Elektrolyte, die in ihm enthalten sind, sind  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  und  $\text{HCO}_3^-$ , aber auch  $\text{I}^-$  und  $\text{F}^-$ . Darüber hinaus sind Amylase (=Ptyalin), unspezifische Lipase, Glycoproteine, Mucopolysaccharide, Lysozyme, Lactoferrin, IgA und organische Säuren enthalten. Der ebenso enthaltene epidermale Wachstumsfaktor EGF verleiht dem Speichel einen

wundheilungsfördernden Effekt [Junqueira und Carneiro, 1996; Klinke et al., 2003].

Bei der physiologischen Speichelbildung wird zunächst der so genannte Primärspeichel von den Drüsenendstücken gebildet.

Der Primärspeichel ist ein Ultrafiltrat des Blutes und somit zunächst isoosmotisch. Beim Transport durch die Ausführungsgänge werden im Streifenstück Natrium und Chlorid zurück resorbiert, sowie Kalium und Jod sezerniert. Die Osmolarität sinkt dabei. Das histologische Korrelat für diesen aktiven Stofftransport sind die basalen Einfaltungen mit einer hohen Zahl an Mitochondrien, die dem „Streifenstück“ ihren Namen geben.

Da die Speicheldrüsen durch sympathische und parasympathische Fasern innerviert werden, haben diese beiden vegetativen Gegenspieler Einfluss auf die Zusammensetzung des Speichels. Bei Stimulation des Sympathikus resultiert ein zähflüssiger, muköser Speichel von geringer Menge, bei Stimulation des Parasympathikus eine große Menge dünnflüssigen Speichels.

Pro Tag werden etwa 0,5 bis 1,5 Liter Speichel produziert. Die Ruheproduktion beträgt beim Gesunden 1ml/min und kann bis auf etwa das Zehnfache gesteigert werden. Eine Stimulation ist durch viele verschiedene Einflüsse möglich. Einige Beispiele sind die Stimulation durch Geschmack, Geruch, Kauaktivität oder Schmerzen, aber auch durch psychische Emotionslagen oder Medikamenteneinfluss.

An der Produktion sind die einzelnen Drüsen wie folgt beteiligt: Die Gl. submandibularis hat den größten Anteil mit ca. 70%. Die größte Drüse, also die Gl. parotis produziert nur etwa 25%, auf die Gl. sublingualis entfallen noch ca. 4% und die Summe der kleinen Speicheldrüsen machen ca. 1% der Speichelproduktion aus [Junqueira und Carneiro, 1996; Klinke et al., 2003]

## **2.4. Pathologie**

### 2.4.1. Allgemeine Pathologie

Die allgemein möglichen Erkrankungen der Speicheldrüsen sind vielfältig und lassen sich daher nach den verschiedensten Gesichtspunkten einteilen.

Eine Einteilung nach der klinischen Symptomatik erfasst vor allem das Vorhandensein von Schmerzen, die Veränderung des Speichelflusses, palpatorisch und visuell erfassbare Veränderungen ( Verhärtung, Schwellung, Rötung, etc. ) sowie die Ergebnisse der weiterführenden Diagnostik.

Nach äthiologischen Gesichtspunkten unterscheidet man in die folgenden typischen Erkrankungen der Speicheldrüsen, die in Tabelle 1 auf der nächsten Seite zusammengefasst sind:

## Allgemeine Pathologie der Speicheldrüsen: typische Erkrankungen

- Fehlbildungen
  - Aplasie / Hypoplasie
  - Lageanomalie / akzessorische Speicheldrüsen (meist ventral der Gl. parotis)
  - dysgenetische Zysten
  - Gangzysten
  - Gangektasien
  - Hyperplasie, z.B. Cheilitis glandularis simplex (Hyperplasie der Lippendrüsen)
- Entzündungen (akut / chronisch)
  - bakteriell
  - viral
  - immunogen
  - radiogen
- nichtentzündliche Speicheldrüsenschwellungen (Sialadenose)
  - endokrin / dyshormonell
  - neurogen
  - dystrophisch
  - medikamentös
- Zysten
  - Ranula
  - Retentionszysten der kleinen Speicheldrüsen
  - Retentionszysten der großen Speicheldrüsen
  - solitäre Schleimhautzyste der Kieferhöhle
- Steinbildungen
  - Steine der Gl. submandibularis
  - Steine der Gl. parotis
- Speichelfisteln
- Frey-Syndrom (auriculotemporales Syndrom)
- Tumoren (Einteilung der WHO siehe unten)

Tabelle 1: Ausgewählte Erkrankungen der Speicheldrüsen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen jedoch nur die Tumoren, insbesondere die malignen Tumoren behandelt werden. Auch hier bedarf es einer systematischen Einteilung der verschiedenen Entitäten, die ebenfalls verschiedene Gesichtspunkte berücksichtigen kann. Für die Klinik wichtige Kriterien sind vor allem die klinische Manifestation, die Häufigkeit des Vorkommens, die Alters- und Geschlechterverteilung, die Lokalisation in den großen und kleinen Speicheldrüsen, sowie der Krankheitsverlauf in Verbindung mit Prognosekriterien und Überlebensraten.

In der Pathologie und in der Tumorforschung wird zunächst eine Einteilung nach morphologischen und morphogenetischen Gesichtspunkten vorgenommen [Batsakis, 1980; Brocheriou et al., 1986; Eversole, 1971; Regezi und Batsakis, 1977; Seifert, 1978; Seifert und Donath, 1976].

Die bis heute gültige Einteilung der Speicheldrüsen ist die WHO-Klassifikation nach Seifert et al. von 1991. Siehe Tabelle 2 auf der nächsten Seite:

## **1. Adenome**

- 1.1. Pleomorphes Adenom
  - 1.1.1. Typ I: Mischtyp
  - 1.1.2. Typ II: stromareich
  - 1.1.3. Typ III: stromaarm
- 1.2. Myoepitheliom
- 1.3. Basalzelladenom
- 1.4. (Zyst-)Adenolymphom (=Warthin-Tumor)
- 1.5. Onkozytom (=onkozytäres Adenom)
- 1.6. Kanalikuläres Adenom
- 1.7. Talgdrüsenadenom
- 1.8. Gangpapillom (duktales Papillom)
  - 1.8.1. Invertes duktales Papillom
  - 1.8.2. Intraduktales Papillom
  - 1.8.3. Sialadenoma papilliferum
- 1.9. Zystadenom
  - 1.9.1. Papilläres Zystadenom
  - 1.9.2. Muzinöses Zystadenom

## **2. Karzinome**

- 2.1. Azinuszellkarzinom
- 2.2. Mukoepidermoidkarzinom
- 2.3. Adenoid-zystisches Karzinom
- 2.4. Polymorphes niedrig-malignes Adenokarzinom
- 2.5. Epithelial-myoepitheliales Karzinom
- 2.6. Basalzelladenokarzinom
- 2.7. Talgdrüsenkarzinom
- 2.8. Papilläres Zystadenokarzinom
- 2.9. Muzinöses Adenokarzinom
- 2.10. Onkozytäres Karzinom
- 2.11. Speicheldrüsengangkarzinom
- 2.12. Adenokarzinom
- 2.13. Malignes Myoepitheliom
- 2.14. Karzinom im Pleomorphen Adenom
- 2.15. Plattenepithelkarzinom
- 2.16. Kleinzelliges Karzinom
- 2.17. Undifferenziertes Karzinom
- 2.18. Andere Karzinome

## **3. Nichtepitheliale Tumore**

### **4. Maligne Lymphome**

### **5. Sekundäre Tumore (z.B. Metastasen)**

### **6. Nicht klassifizierbare Tumore**

### **7. Tumorähnliche Veränderungen**

- 7.1. Sialadenose
- 7.2. Onkozytose
- 7.3. Nekrotisierende Sialometaplasie  
(Speicheldrüseninfarkt)
- 7.4. Benigne lymphoepitheliale Läsionen
- 7.5. Speicheldrüsenzysten
- 7.6. Chronische sklerosierende Sialadenitis  
der Gl. submandibularis (Küttner-Tumor)
- 7.7. Zystisch lymphatische Hyperplasie bei  
AIDS

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Speicheldrüsentumoren nach Seifert et al. 1991.

Die wichtigsten malignen Speicheldrüsentumoren sollen nun genauer betrachtet werden. Dabei soll, obgleich Thema der Arbeit die malignen Speicheldrüsentumoren sind, zusätzlich ein kurzer Blick auf die zwei häufigsten und wichtigsten benignen Speicheldrüsentumoren, also das pleomorphe Adenom und das Zystadenolymphom geworfen werden.

#### 2.4.2. Adenome

Das Speicheldrüsen-Register in Hamburg wies in der Zeit von 1965 bis 1994 bei einem Gesamtaufkommen von 3797 Adenomen zu 67,5% pleomorphe Adenome und zu 22,2% Zystadenolymphome auf [Seifert, 1996].

Das pleomorphe Adenom ist ein primär gutartiger Tumor, der zu etwa 85% in der Gl. parotis zu finden ist. Darauf folgen Lokalisationen in den kleinen Speicheldrüsen mit etwa 10% und in der Gl. submandibularis mit etwa 5% (Gl. sublingualis nur etwa 0,1%). Das pleomorphe Adenom kann je nach operativem Vorgehen zu Rezidiven neigen. Die Rezidive treten auf, da entweder Tumorzellen während der Operation in benachbartes Gewebe verschleppt werden, oder weil das makroskopisch tumorfreie Speicheldrüsenengewebe tatsächlich noch mikroskopisch kleine, satellitenförmige Ausläufer des Tumors enthält. Das Vorkommen des pleomorphen Adenoms hat seinen Gipfel in der 4. bis 6. Lebensdekade. Die Größe ist sehr unterschiedlich, kann aber groteske Ausmaße erreichen. So berichtet Schultz-Coulon, dass er in der Literaturanalyse der letzten 140 Jahre zu dem Thema Berichte von pleomorphen Adenomen fand, die ein Gewicht von bis zu 26,5 kg erreichten [Schultz-Coulon, 1989]. Dabei ist es erwiesen, dass das Risiko der Entartung mit der Größenzunahme des

pleomorphen Adenoms ebenfalls steigt. [Schwenzer et al., 2002; Seifert, 1996]

Das Zystadenolymphom (auch „Warthin-Tumor“) hat ebenfalls alle Merkmale eines benignen Tumors. Es zeigt eine Besonderheit im histologischen Aufbau, denn es besteht aus einer epidermalen und einer lymphoiden Gewebekomponente. Der Tumor tritt bevorzugt bei Männern in der 6. bis 7. Lebensdekade auf (Verhältnis Männer:Frauen = 3:1) und kommt meist am unteren Parotispol vor. Außerhalb der Gl. parotis ist das Zystadenolymphom nur mit etwa 5-8% beschrieben [Fantozzi et al., 1985; Warnock et al., 1990].

#### 2.4.3. Karzinome

Der oben stehenden Tabelle sind die in der WHO-Klassifikation vorkommenden malignen Tumoren zu entnehmen. Die vier, die wegen ihrer Häufigkeit für den Kliniker am wichtigsten sind, sind das Azinuszellkarzinom, das Mukoepidermoidkarzinom, das Karzinom im pleomorphen Adenom und das Adenoid-zystische Karzinom. In groß angelegten Studien wird ihr Anteil unter den Karzinomen mit über 60% angegeben.

Das Azinuszellkarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor, dessen Name darauf beruht, dass seine histologische Differenzierung ähnlich den Azinuszellen im Speicheldrüsengewebe ist. Der meist kleine Tumor wächst zwar lokal invasiv, weist aber einen relativ geringen Malignitätsgrad und eine oft lange Überlebenszeit auf. Er kommt in den meisten Fällen in der Gl. parotis vor und bevorzugt Frauen gegenüber Männern im Verhältnis 2:1. Das Azinuszellkarzinom ist die zweithäufigste Speicheldrüsenkarzinomform nach dem Mukoepidermoidkarzinom. Das Speicheldrüsen-Register Hamburg zählt 10,6% aller malignen

epithelialen Speicheldrüsentumoren zu den Azinuszellkarzinomen, das Register des Armed Forces Institute of Pathology in Washington sogar 17,5% [Ellis et al., 1991; Seifert, 1996]. Lokale Tumorrezidive und Lymphknotenmetastasen kommen beim Azinuszellkarzinom durchaus vor, wobei hämatogene Metastasen eher eine Seltenheit sind.

Die Therapie des Azinuszellkarzinoms besteht aus der vollständigen Tumorentfernung mit Sicherheitsabstand. Kleinere Tumoren ohne präoperative Fazialisparese werden konservativ-chirurgisch therapiert, tangiert der Tumor jedoch Anteile des N. facialis, so müssen diese mit entfernt und ggf. rekonstruiert werden. Nur bei bestehenden Lymphknotenmetastasen wird auch eine entsprechende Lymphknotenausräumung (Neck Dissection) durchgeführt. [Ehrenfeld et al., 2002; Seifert, 1996]

Das Mukoepidermoidkarzinom besteht aus drei Zelltypen, den epidermoiden Zellen, den Schleim produzierenden Zellen und den Zellen des intermediären Typs. Unterschieden werden weiterhin zwei Typen unterschiedlicher Differenzierung, die sich in ihrer Prognose stark unterscheiden. Der gut differenzierte Typ ist niedrig maligne und meistens klinisch gut umschrieben gewachsen. Der schlecht differenzierte Typ ist hoch maligne, bereits makroskopisch schlecht von seiner Umgebung abgrenzbar und weist im Zentrum teilweise Nekrosen oder Blutungen auf. Das Vorkommen beschränkt sich nicht nur auf die großen Kopfspeicheldrüsen, sondern auch die kleinen Speicheldrüsen der Mundschleimhaut werden befallen. Hier imponiert dieser Speicheldrüsentumor dann gelegentlich wie ein Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, wobei bemerkt werden muss, dass das klinische Bild auch aufgrund verschiedenster Lokalisationen höchst unterschiedlich sein kann. Auf die Mukoepidermoidkarzinome entfallen etwa 22% aller

Speicheldrüsenkarzinome und der Altersgipfel liegt in der 5. bis 7. Lebensdekade mit leichter Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (ca.60%). Die Therapie besteht zunächst in einer vollständigen Tumorentfernung mit Sicherheitsabstand. Je nach Größe, Malignitätsgrad und Lokalisation wird entschieden, ob eine Lymphknotenausräumung und/oder eine adjuvante Therapie durchgeführt werden soll. [Ehrenfeld et al., 2002; Seifert, 1996]

Das Adenoid-zystische Karzinom zeichnet sich durch sein charakteristisches perineurales und perivaskuläres Fortschreiten aus. Dieser aggressiv wachsende Tumor wird in drei Subtypen weiter unterteilt. Den glandulär-kribriformen Typ, den tubulären Typ und den solid-basaloiden Typ. Alle drei können sowohl allein, als auch gemischt vorkommen. Weiterhin unterscheidet man zwischen Zellen vom Drüsengangtyp und Zellen vom myoepithelialen Typ. Diese Zelltypen sind in den verschiedenen Subtypen des Adenoid-zystischen Karzinoms unterschiedlich vertreten. Das Adenoid-zystische Karzinom hat einen sehr unterschiedlich beschriebenen Anteil an der Gesamtheit der malignen Speicheldrüsentumoren. Es werden Werte von bis über 40% angegeben [Chaudhry et al., 1961; Lang et al., 2005]. Ihr Vorkommen betrifft zu etwa einer Hälfte die großen Kopfspeicheldrüsen und zur anderen die kleinen Speicheldrüsen der Mundhöhle. Die Häufigkeit nimmt innerhalb der Gruppe der großen Speicheldrüsen von der Gl. parotis über die Gl. submandibularis zur Gl. sublingualis hin ab. Bemerkenswert ist allerdings, dass trotz der mit dem letzten Satz getroffenen Aussage der Anteil des Adenoid-zystischen Karzinoms an allen Tumoren der Parotis nur 2,2% beträgt, der an allen Tumoren der Submandibularis hingegen 12% und der an allen Tumoren der Sublingualis sogar 20% [Eneroth, 1971; Eneroth und Hjertman, 1966; Tomich, 1991]. Die klinisch wahrgenommene Größenzunahme

verläuft für einen malignen Tumor eher langsam. Es kommen sowohl lokale Lymphknoten- als auch hämatogene Fernmetastasen vor. Die Rate an Rezidiven und Metastasen nach 5 Jahren liegt für den tubulären Typ bei 14%, beim glandulären Typ bei 36% und beim soliden Typ bei 70%. Die Therapie besteht - sofern möglich - in einer chirurgischen Entfernung mit mindestens 2cm Sicherheitsabstand. Jedoch muss auch hier die therapeutische Strategie oftmals je nach Fall entschieden werden. Denn obwohl der Tumor häufig und früh metastasiert, wurde auch beobachtet, dass Patienten trotz R1-Resektion und trotz Fernmetastasen mehrere Jahre ohne deutliche Größenprogredienz des Tumors weiterleben. Da allerdings Rezidive auch noch nach sehr langer Zeit auftreten können, sollte die Tumornachsorge in jedem Fall auch über die sonst üblichen fünf Jahre hinausgehen. Eine Lymphknotenausräumung wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Sie sollte in jedem Fall stattfinden, wenn bereits beim Staging befallene Lymphknoten auffallen. Im anderen Fall ist ein expektatives Verhalten in Erwägung zu ziehen. [Ehrenfeld et al., 2002; Seifert, 1996]

Das polymorphe niedrig maligne Adenokarzinom ist ein Tumor mit zytologischer Uniformität bei morphologischer Unterschiedlichkeit [Ehrenfeld et al., 2002]. Die Anordnung der Zellen des langsam wachsenden Tumors reicht von lobulär, papillär, papillär-zystisch über kribriform bis trabekulär. Obgleich makroskopisch eine Kapsel vermutet werden kann, zeigt die Mikroskopie ein invasives kapsellooses Wachstum. Vorwiegend tritt es in den kleinen Speicheldrüsen, insbesondere am Gaumen auf. Der Anteil an allen Speicheldrüsenkarzinomen wird mit etwa 5% angegeben, Rezidive treten in etwa 20% der Fälle auf. Die Therapie besteht in einer chirurgischen Entfernung, meist ist eine Lymphknotenausräumung

nicht indiziert und bei entsprechender Nachsorge ist die Prognose gut. [Ehrenfeld et al., 2002]

Karzinome im Pleomorphen Adenom weisen sichere Malignitätskriterien auf und sie sind entweder innerhalb eines pleomorphen Adenoms gelegen, oder in ihnen lassen sich zumindest Reste eines pleomorphen Adenoms nachweisen. In der hohen Anzahl der auftretenden pleomorphen Adenome entsteht dieser maligne Tumor sekundär in etwa 3-4%. Wie bei der Besprechung des pleomorphen Adenoms erwähnt, steigt mit zunehmender Größe aber auch mit zunehmender Dauer des Bestehens eines pleomorphen Adenoms das Risiko der Entartung zum Karzinom im Pleomorphen Adenom. Man unterscheidet beim Karzinom im Pleomorphen Adenom nach dem Wachstumsverhalten in drei weitere Subtypen.

Erstens das nichtinvasive Karzinom im Pleomorphen Adenom; es zeichnet sich dadurch aus, dass das bösartige Tumorgewebe die Kapsel des pleomorphen Adenoms nicht durchbrochen hat und die gesunde Umgebung nicht infiltrierte.

Zweitens das invasive Karzinom im Pleomorphen Adenom, welches die Kapsel durchbrochen hat und infiltrativ in die Umgebung wächst. Bei diesem Subtyp werden lokale sowie Fernmetastasen beobachtet.

Und drittens das Karzinosarkom im Pleomorphen Adenom. Hierbei handelt es sich um einen sehr seltenen Tumor der sowohl aus karzinomatösen, wie auch aus sarkomatösen Anteilen besteht.

Unter den malignen Speicheldrüsentumoren kommt das Karzinom im Pleomorphen Adenom zu etwa 16% vor. Klinisch stellt es sich in vielen Fällen durch die neuerlich auftretende, rasche Vergrößerung eines vorbestanden Tumors dar. Bei der häufigen Lokalisation in der Parotis (ca. 70%) ist das Auftreten einer Fazialisparese nicht selten. Die Therapieempfehlungen sind für die einzelnen Subtypen unterschiedlich. Das nichtinvasive

Karzinom im Pleomorphen Adenom wird mitsamt der Kapsel exstirpiert, meist in Form einer lateralen Parotidektomie. Nur wenn hier verdächtige Lymphknoten bestehen, wird eine Lymphknotenausräumung durchgeführt. Bei dem invasiven Karzinom im Pleomorphen Adenom und dem Karzinosarkom im Pleomorphen Adenom sollte eine Tumorsektion mit Sicherheitsabstand durchgeführt werden. Über die Lymphknotenausräumung und adjuvante Therapie muss der Einzelfall entscheiden. Prognostisch ist die Invasionstiefe das entscheidende Kriterium für das Karzinom im Pleomorphen Adenom [Tortoledo et al., 1984]. Nichtinvasive Karzinome im Pleomorphen Adenom haben eine sehr gute Prognose. Bei invasiven Karzinomen im Pleomorphen Adenom sinkt die Prognose rapide, wenn die Invasionstiefe 8mm, gemessen ab der residualen Tumorkapsel, übersteigt. Die schlechteste Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 0% haben die Karzinosarkome im Pleomorphen Adenom. [Ehrenfeld et al., 2002; Seifert, 1996]

Das Plattenepithelkarzinom macht etwa 4% aller Speicheldrüsenkarzinome aus. Allerdings lassen sich primäre Plattenepithelkarzinome der Speicheldrüsen histologisch nicht von metastasierten Plattenepithelkarzinomen der Haut oder Schleimhaut unterscheiden. Nur der klinische Verlauf kann hier Auskunft geben. Der maligne Tumor zeichnet sich durch schnelles Wachstum und teilweise durch lokoregionäre oder ferne Metastasierung aus. Das häufigste Vorkommen wird mit 56% in der Gl. parotis angegeben. Etwa 15% entfallen auf die Gl. submandibularis, ca. 3% auf die Gl. sublingualis. Verbleiben rund 26%, jedoch muss bei der Gruppe der Plattenepithelkarzinome, die den kleinen Speicheldrüsen der Mundhöhle zugerechnet werden, angemerkt werden, dass es sich oft nicht eindeutig unterscheiden lässt, ob der tatsächliche Ursprung nun eine kleine Speicheldrüse oder

Mundhöhlenepithel ist. Rezidive werden mit über 50% angegeben, Lymphknotenmetastasen mit 20-45%. Demnach wird therapeutisch einmal eine chirurgische Entfernung mit Sicherheitsabstand durchgeführt, sowie die Ausräumung von mindestens der ersten Lymphknotenfilterstation. Eine adjuvante Radiatio kommt häufig zum Einsatz, teilweise auch eine Chemotherapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt allerdings nur bei ca. 24%. [Ehrenfeld et al., 2002; Seifert, 1996]

### 3. Material und Methoden

Aus dem Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn sollten für die Zeit von 1992 bis 2007 alle Patienten ermittelt werden, die an einem malignen Speicheldrüsentumor litten. Anhand der Codierung nach dem internationalen ICD-Schlüssel wurde die elektronische Patientenkartei durchsucht. Die verwendeten ICD-Schlüssel lauteten C07 und C08. C07 steht für „bösartige Neubildung der Gl. parotis“ und C08 für „bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen“.

Daraufhin konnten 52 Patientenakten aus dem Archiv der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn herausgesucht werden, von denen allerdings letztlich nur 49 Akten tatsächlich verwendet wurden. Denn zwei der 52 Patienten waren offenbar in der elektronischen Patientenkartei falsch vermerkt und es stellte sich beim Studium ihrer Akten heraus, dass es sich bei ihnen nicht um einen bösartigen Tumor gehandelt hatte; ein Fall wurde nicht in die Wertung aufgenommen, da die Dokumentation in der Patientenakte zu unvollständig war.

Die Auswertung der verbliebenen Akten wurde anhand eines Fragebogens (siehe Anlage) vorgenommen, der hierfür erstellt worden war. Die darin enthaltenen Fragen konzentrierten sich neben den personenbezogenen Daten, den medizinischen Befunden und Diagnosen auch auf den Einsatz der diagnostischen Mittel, sowie die durchgeführten Therapiemaßnahmen.

Die so gewonnenen Daten wurden im nächsten Schritt digitalisiert, um sie besser statistisch auswerten zu können. Die verwendete Software war das Programm „Microsoft Excel 2000“.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Untersucht wurden insgesamt 49 Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren der letzten fünfzehn Jahre an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn. Im gesamten Patientenkollektiv lag das Verhältnis Männer zu Frauen bei 27 : 22.

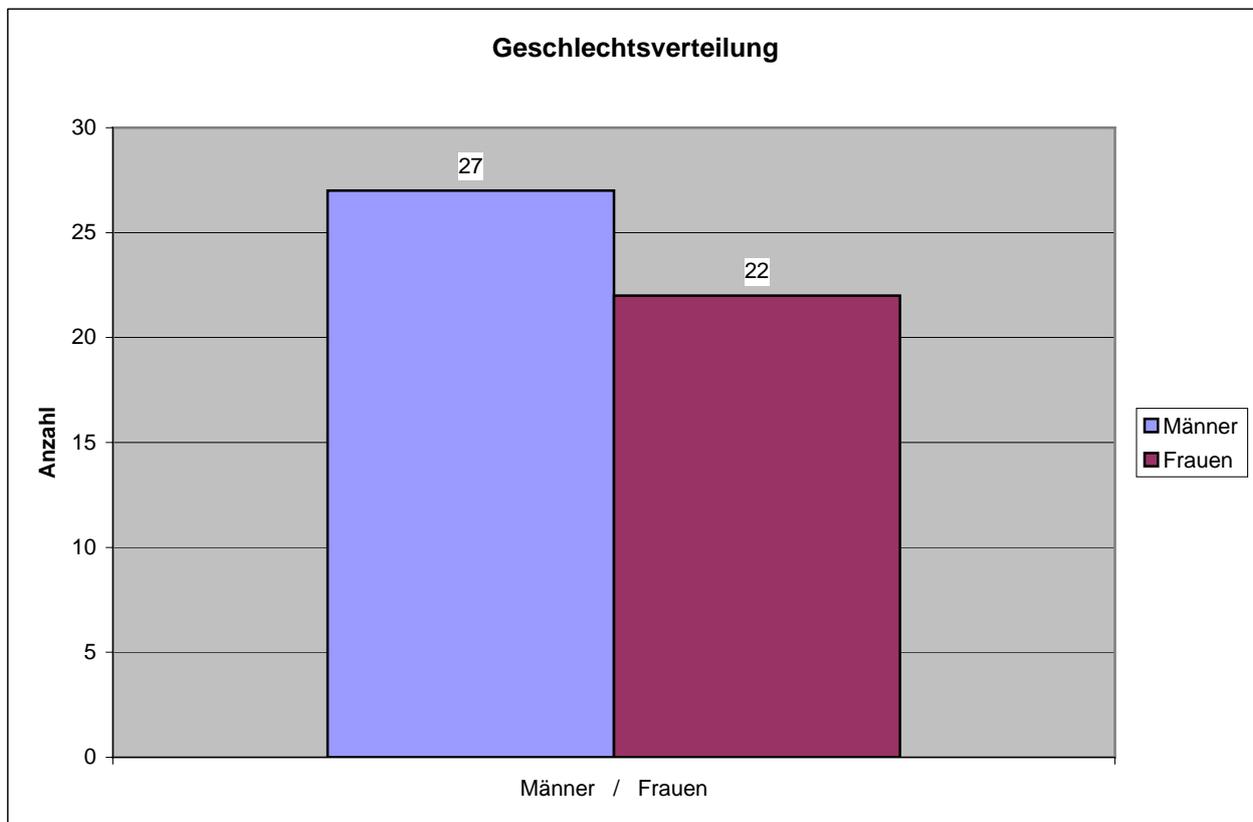


Abb. 1: Geschlechtsverteilung der malignen Speicheldrüsentumoren. Verhältnis Männer zu Frauen.

Die Altersverteilung im gesamten Kollektiv reicht von 16 bis 94 Jahre. Darunter befindet sich nur 1 Fall (2%) in der Gruppe unter

20 Jahren, kein Fall (0%) in der Gruppe von 20 bis 29 Jahren, 3 Fälle (6,1%) in der Gruppe zwischen 30 und 39 Jahren, 8 Fälle (16,3%) in der Gruppe von 40 bis 49 Jahren, 8 Fälle (16,3%) in der Gruppe von 50 bis 59 Jahren, 5 Fälle (10,2%) in der Gruppe von 60 bis 69 Jahren, sowie elf Fälle (22,4%) in der Gruppe von 70 bis 79 Jahren und 13 Fälle (26,5%) in der Gruppe mit 80 Jahren und älter.

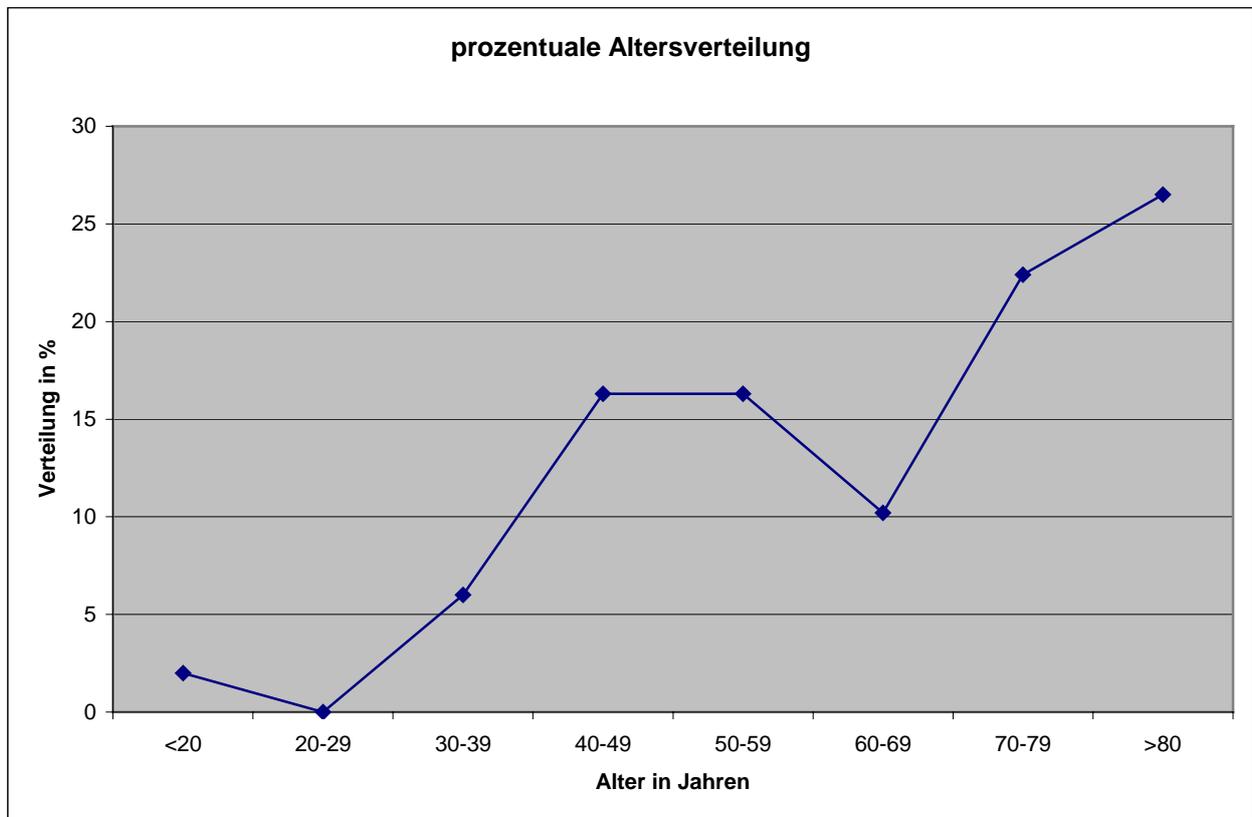


Abb. 2: Prozentuale Altersverteilung.

Das mittlere Alter beträgt 65,3 Jahre. Für das Adenoid-zystische Karzinom isoliert betrachtet liegt der Altersdurchschnitt bei 52,5 Jahren. Beim Plattenepithelkarzinom liegt der Altersdurchschnitt bei 78,5 Jahren, beim Azinuszellkarzinom bei 50,5 Jahren und beim Mukoepidermoidkarzinom bei 63,2 Jahren.

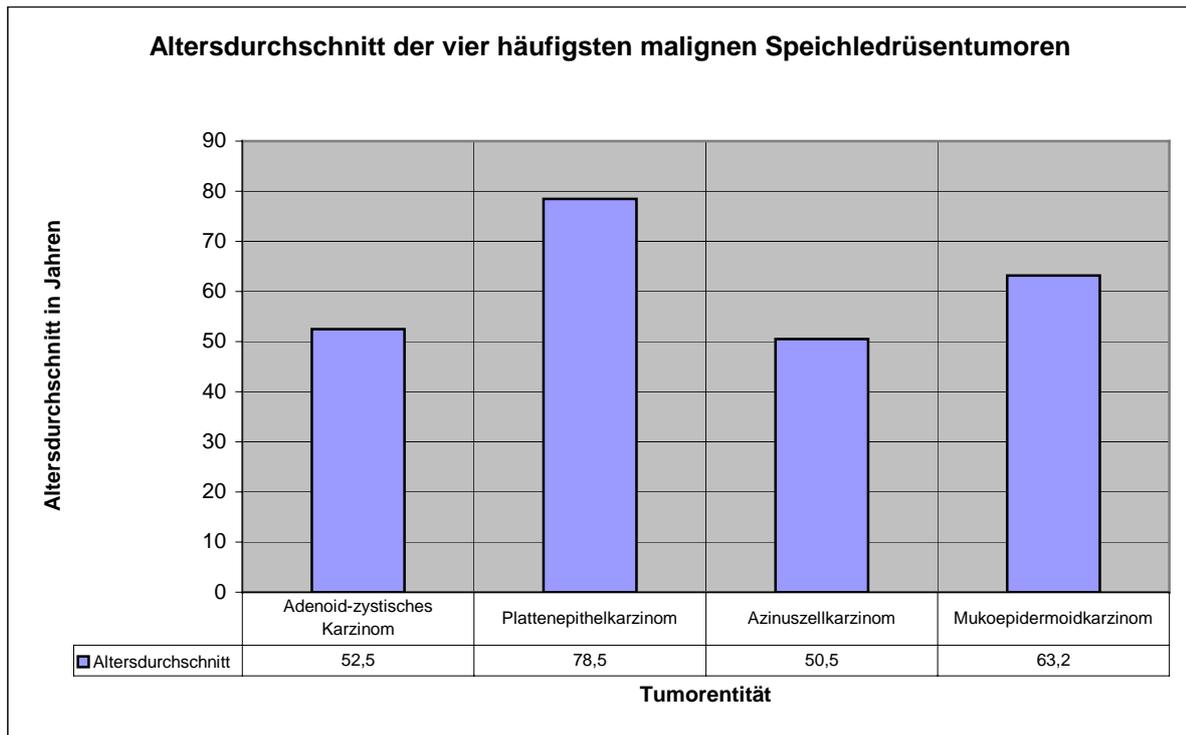


Abb. 3: Altersdurchschnitt der vier häufigsten malignen Speicheldrüsentumoren.

#### 4.2. Verteilung auf die einzelnen Speicheldrüsen

Die befallene Drüse war in 36 Fällen (73,5%) die Gl. parotis, in 12 Fällen (24,5%) die Gl. submandibularis und in nur einem Fall (2%) die Gl. sublingualis. Bezogen auf alle Fälle war 30 mal nur die rechte und 18 mal nur die linke Seite betroffen, in einem Fall kam der Tumor bilateral vor, wobei es sich hier um intraparotideale Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms der medianen Kopfhaut handelte.

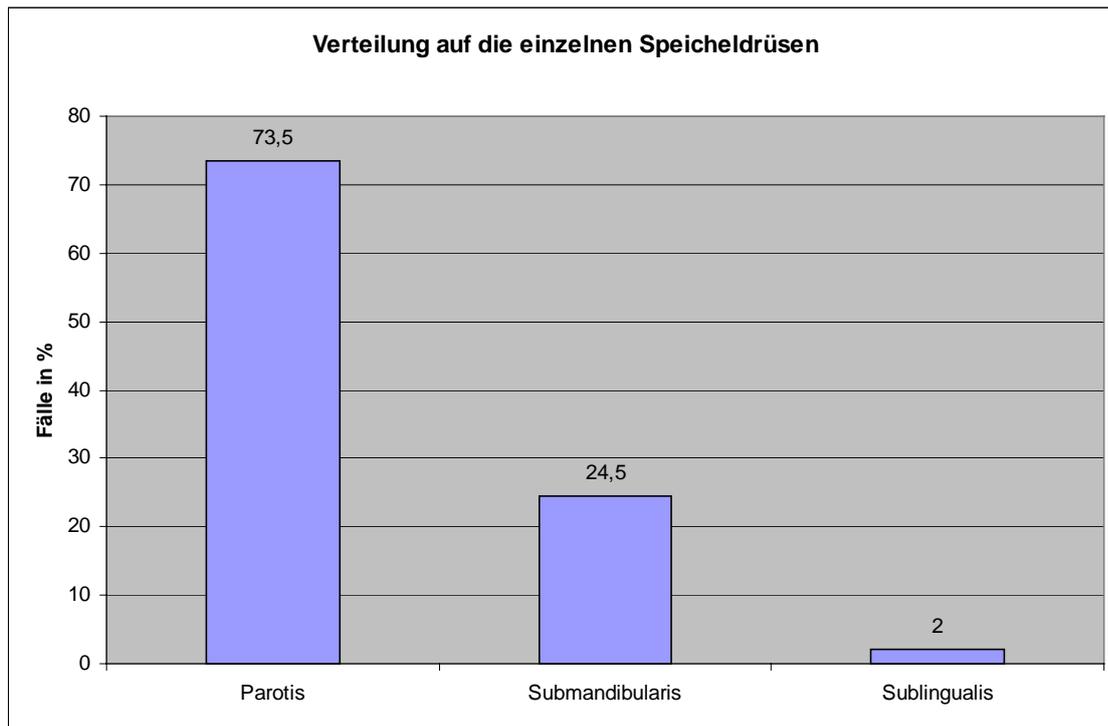


Abb. 4: Verteilung der Tumoren auf die einzelnen Speicheldrüsen.

### 4.3. Verteilung der Tumorentitäten

#### 4.3.1. Karzinome

##### 4.3.1.1. Azinuszellkarzinom

Die histologische Untersuchung ergab in 8 Fällen ein Azinuszellkarzinom, das entspricht einem Aufkommen von 16,3%.

##### 4.3.1.2. Mukoepidermoidkarzinom

In 5 Fällen (10,2%) wurde ein Mukoepidermoidkarzinom diagnostiziert, wobei nur in einem Fall eine weitere histologische Einordnung nach der WHO-Klassifikation angegeben war. Hier handelte es sich um den schlecht differenzierten Typ mit schlechter Prognose. Der Tumor war in diesem Fall schon weit

fortgeschritten, exulzeriert und es konnte nur noch palliativ therapiert werden.

#### 4.3.1.3. Adenoid-zystisches Karzinom

In 10 Fällen (20,4%) lag ein Adenoid-zystisches Karzinom vor, eine weitere Differenzierung war in 2 Fällen angegeben. Einmal handelte es sich um den glandulär-kribriformen Subtyp, im zweiten Fall um einen kribriformen und soliden Typ.

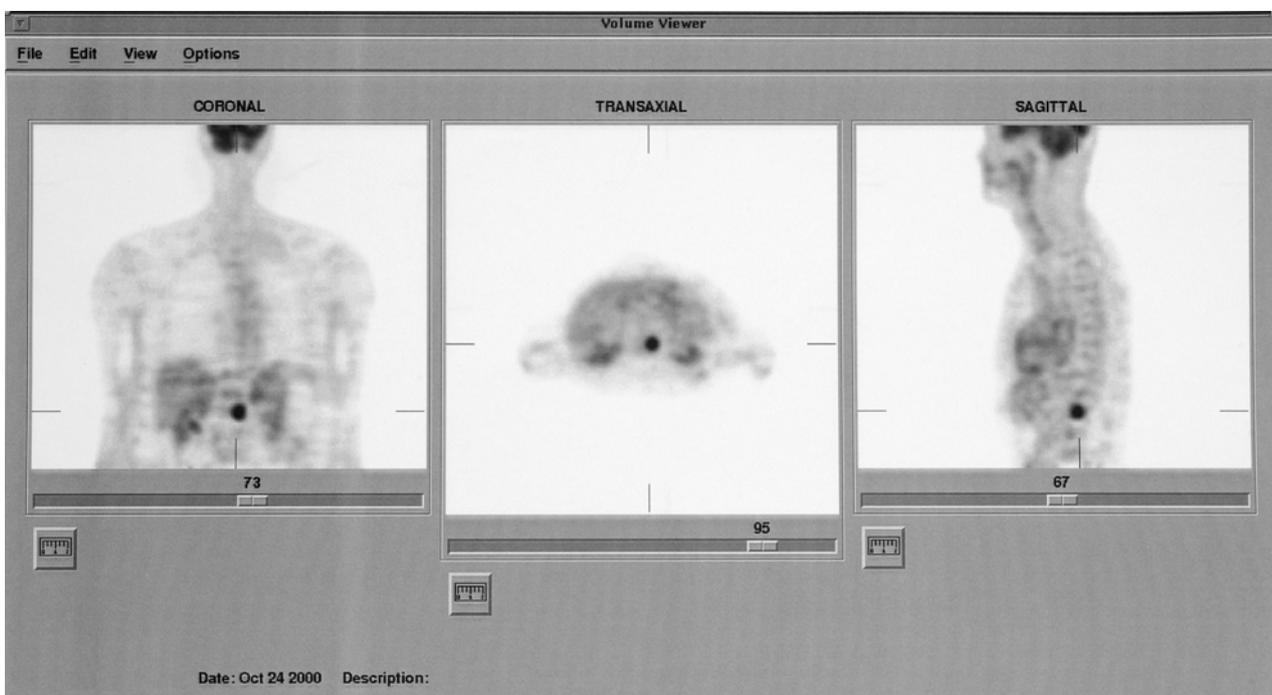


Abb. 5: Positronen-Emissions-Tomographie. Fokale Knochenmetastase eines Adenoid-zystischen Karzinoms im Bereich des 12. Brust- / 1. Lendenwirbelkörpers. Ansicht in der frontalen, axialen und sagittalen Ebene.

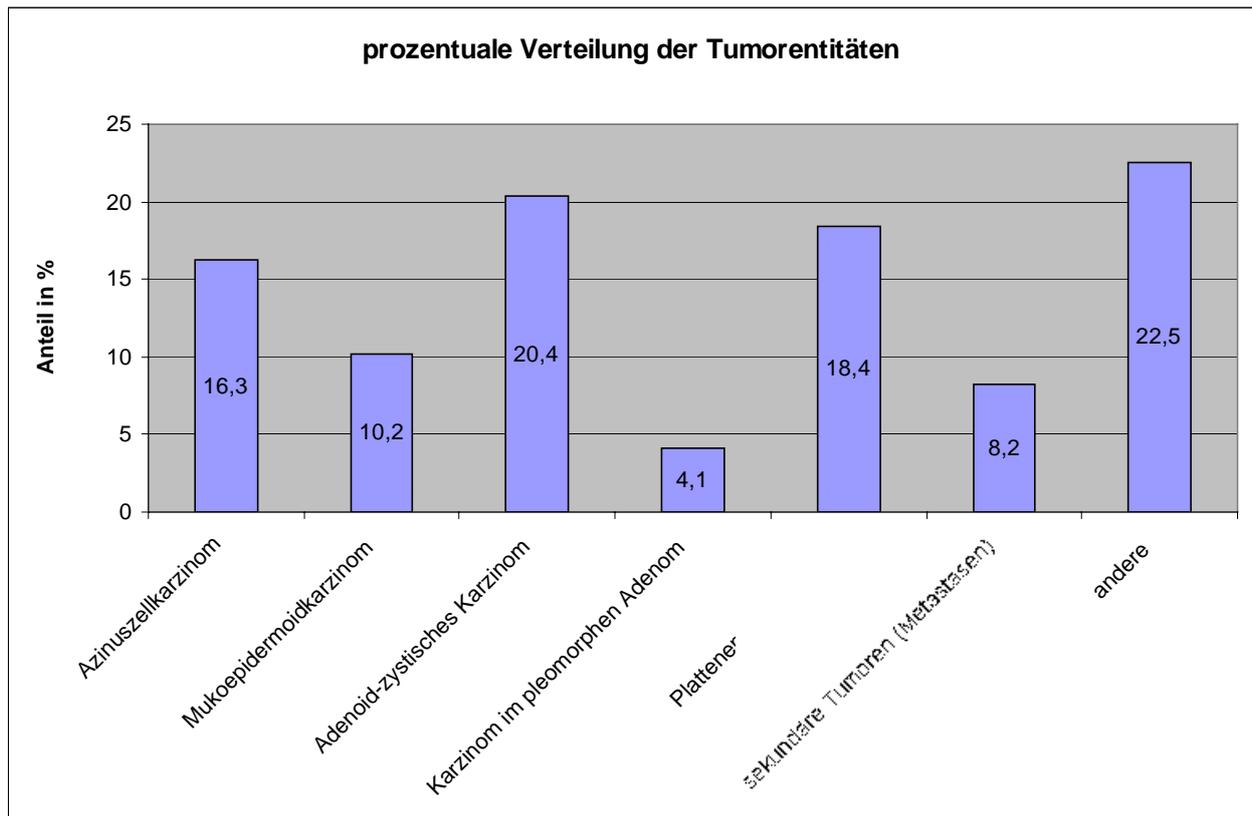


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der verschiedenen Tumorentitäten.

Im Bonner Patientenkollektiv seit 1992 kam kein polymorphes niedrig-malignes Adenokarzinom vor, kein epithelial-myoeptitheliales Karzinom, kein Basalzellkarzinom, kein Talgdrüsenkarzinom, kein papilläres Zystadenokarzinom, kein muzinöses Adenokarzinom und kein onkozytäres Karzinom.

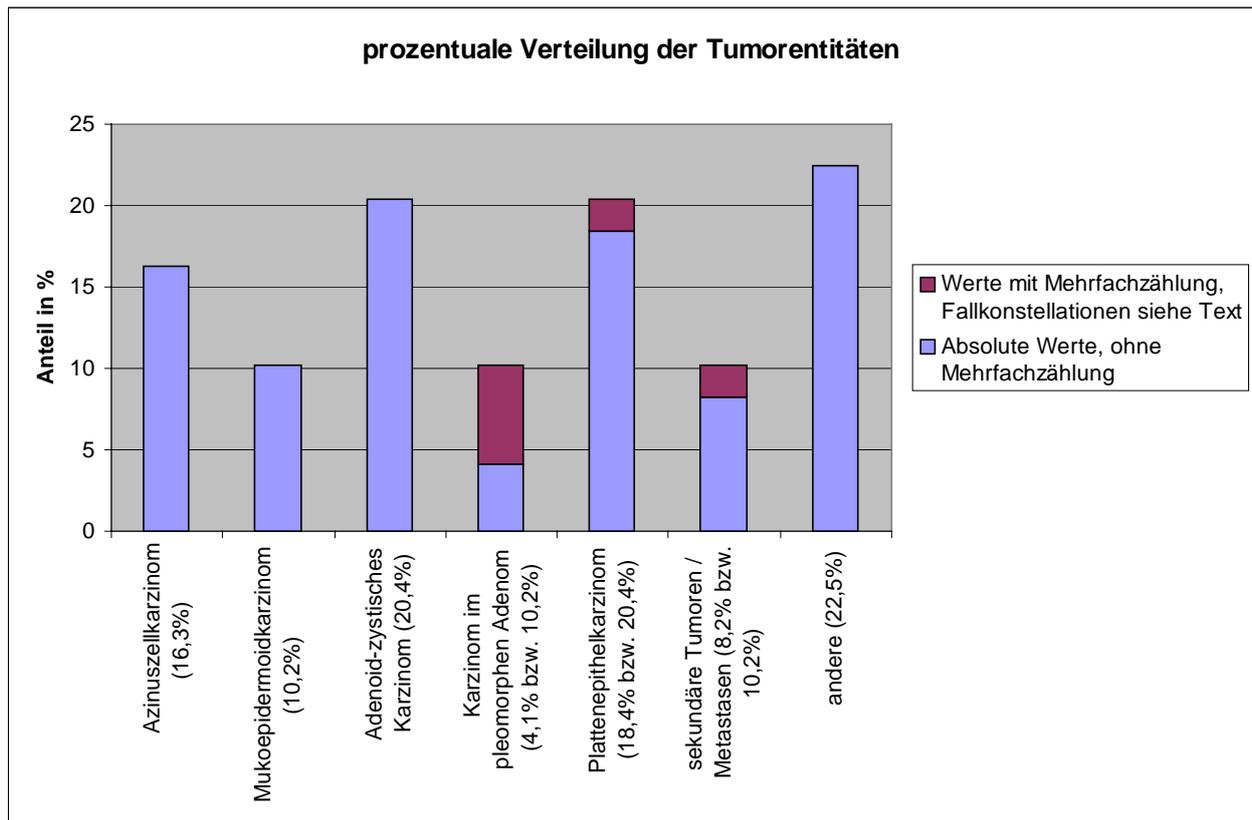


Abb. 7: Prozentuale Verteilung der Tumorentitäten mit Mehrfachzählung zur Berücksichtigung von Fällen, die sich aufgrund der pathohistologischen Beschreibung mehr als einer Kategorie zuordnen lassen.

#### 4.3.1.4. Speicheldrüsenkarzinom

In einem Fall (2%) ergab die histologische Untersuchung ein Speicheldrüsenkarzinom.

#### 4.3.1.5. Adenokarzinom

Diagnostiziert wurde des Weiteren in einem Fall (2%) ein nicht weiter klassifizierbares Adenokarzinom und in einem Fall (2%) ein solide wachsendes, niedrig differenziertes Adenokarzinom (s.u.: bei Verdacht auf Metastase eines Lungenkarzinoms)

Zusammen mit den zwei im nächsten Abschnitt beschriebenen Adenokarzinomen bei vorbestehendem pleomorphen Adenom taucht insgesamt vier mal die Diagnose Adenokarzinom auf.

#### 4.3.1.6. Karzinom im Pleomorphen Adenom

Ein Karzinom im pleomorphen Adenom kam in zwei Fällen vor (4,1%), wobei in weiteren zwei Fällen die Histologie lautete „Adenokarzinom im pleomorphen Adenom“ (4,1%) und in einem weiteren Fall (2%) „wenig differenziertes, teils spindelzellig-pseudosarkomatös wachsendes Speicheldrüsenkarzinom, bei vorbestehendem pleomorphen Adenom“. Somit liegen insgesamt 5 Fälle (10,2%) vor, in denen ein maligner epithelialer Speicheldrüsentumor auf der Basis eines pleomorphen Adenoms entstanden ist.

#### 4.3.1.7. Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom kam in insgesamt 10 Fällen (20,4%) vor, wobei darunter ein Fall die in der Parotis gelegene Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms war und ein Fall ein Plattenepithelkarzinom, das sich per continuitatem von der Halshaut bis zur Parotis ausgebreitet hatte. Unter den Plattenepithelkarzinomen befanden sich drei niedrig differenzierte, eine mäßig differenzierte und zwei hoch differenzierte Formen. In den übrigen Fällen wurden keine weiteren Angaben zur Differenzierung gemacht.

Ein kleinzelliges Karzinom wurde in keinem der Fälle (0%) diagnostiziert.

#### 4.3.1.8. Niedrig differenziertes Karzinom

In 4 Fällen (8,2%) wurde ein niedrig differenziertes Karzinom beschrieben. Für diese vier Fälle soll in Auszügen der genaue Wortlaut der histologischen Berichte wiedergegeben werden:

1. „...niedrig differenziertes, v.a. verstreutzellig wachsendes Karzinom mit fokaler solid-sebazeöser Differenzierung...“
2. „...niedrig differenziertes Karzinom mit partieller squamöser Differenzierung...“
3. „...niedrig differenziertes, trabekuläres, adenoides Karzinom...“
4. „...wenig differenziertes, teils spindelzellig-pseudosarkomatös wachsendes Speicheldrüsenkarzinom, bei vorbestehendem pleomorphen Adenom...“

Das zuletzt genannte wurde bereits in der Gruppe der Karzinome im pleomorphen Adenom erwähnt.

#### 4.3.1.9. Undifferenziertes Karzinom

In einem Fall (2%) lag ein „großzelliges, undifferenziertes Karzinom“ vor.

Die vier häufigsten Speicheldrüsentumoren waren zusammenfassend also das Adenoid-zystische Karzinom mit 20,4%, das Plattenepithelkarzinom mit 18,4 bzw. 20,4%, dann das Azinuszellkarzinom mit 16,3% und das Mukoepidermoidkarzinom mit einem 10,2%-igen Auftreten.

Somit entfallen 65,3 bzw. 67,3% aller aufgetretenen malignen Speicheldrüsentumoren auf ihre vier Häufigsten.

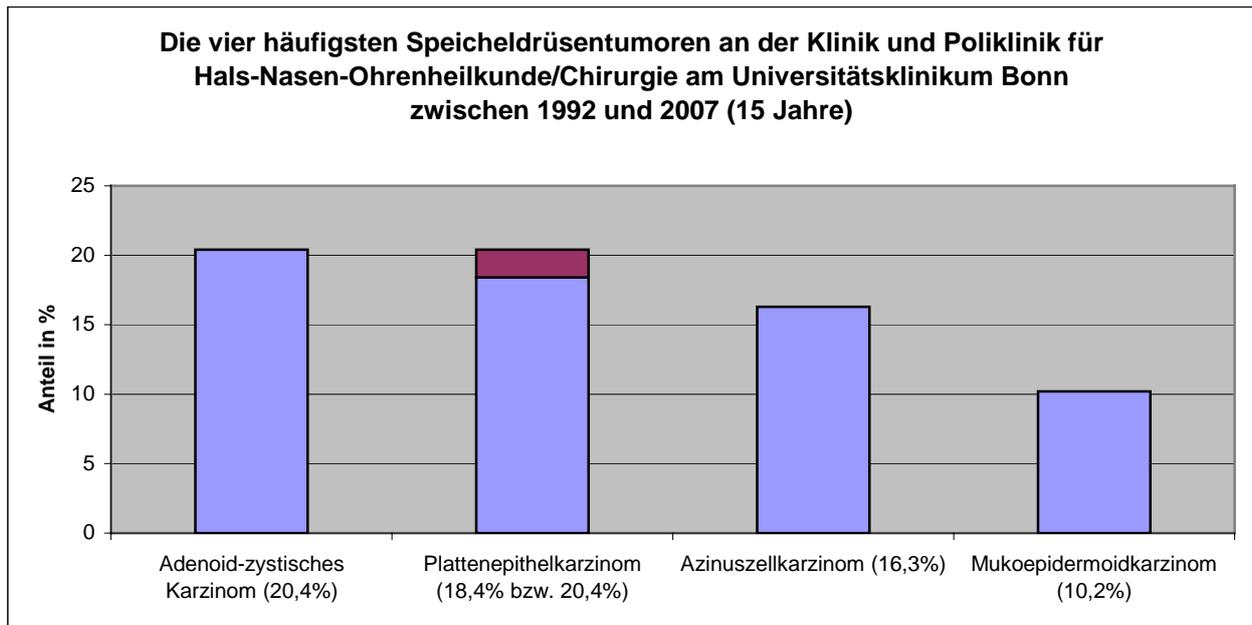


Abb. 8: Darstellung der vier häufigsten Speicheldrüsentumoren.

#### 4.3.2. Maligne Lymphome

In einem Fall (2%) ergab die Histologie nach Entfernung eines Parotistumors ein malignes Lymphom. Es handelte sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom.

#### 4.3.3. Metastasen und Rezidive

##### 4.3.3.1. Metastasen

Sichere Metastasen, die allesamt in die Gl. parotis metastasierten traten in vier Fällen (8,2%) auf. In einem weiteren Fall (2%) bestand der Verdacht, dass es sich bei einem solide wachsenden, niedrig differenzierten Adenokarzinom um die Metastase eines Lungenkarzinoms handeln könnte. Bei den sicherlich metastasierten Entitäten handelte es sich in zwei Fällen (4,1%) um ein malignes Melanom, und zwar in beiden Fällen

um solche vom seltenen amelanotischen Typ. Weiterhin handelte es sich in einem Fall (2%) um ein metastasiertes Merkel-Zell-Karzinom und im letzten Fall (2%) um das weiter oben schon beschriebene Plattenepithelkarzinom.

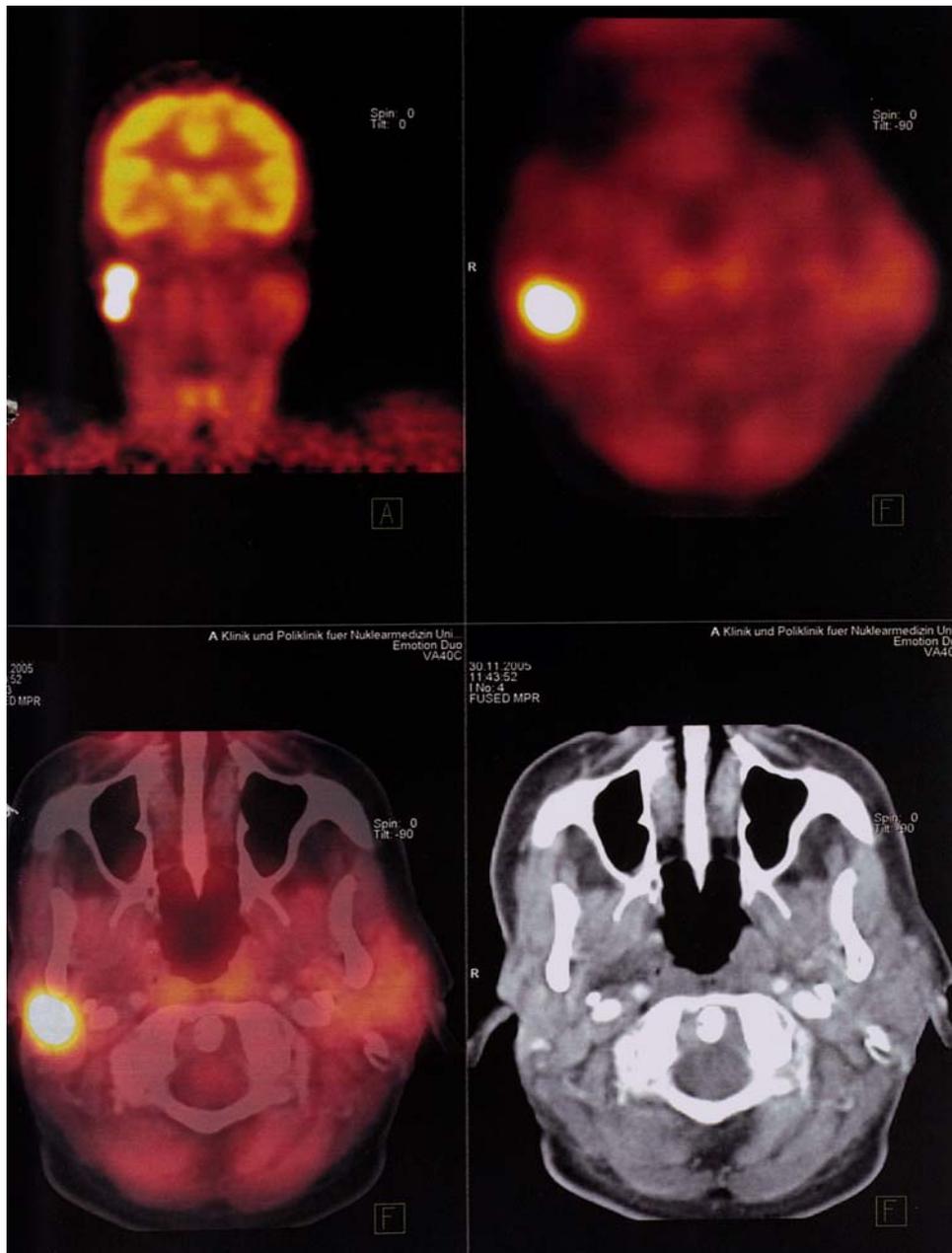


Abb. 9: Überlagerung von Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie (PET-CT). Zwei konfluierende, fokale Glucose-Mehranreicherungen in der Regio buccalis rechts lateral (Bild oben links). Im Bild unten links erkennt man, dass es sich hier

um die rechte Parotisloge handelt. Die Histologie ergab ein malignes Melanom.

Für Metastasen und Rezidive wurden Daten erhoben, die den Zeitraum analysieren, der zwischen der Erstdiagnose und der jetzigen Operation liegt, die analysieren, welche Diagnose vorher gestellt wurde und welche Operationen bereits stattgefunden haben.

In den 5 Fällen, die zu den Metastasen gezählt werden können, trat der Primärtumor in einem Fall 6 Jahre zuvor auf und in zwei Fällen 1 Jahr zuvor. In zwei weiteren Fällen waren keine Angaben zum Auftreten des Primärtumors vorhanden. Beim 6 Jahre zurückliegenden Primärtumor handelte es sich um ein Merkel-Zell-Karzinom, das in der rechten Augenbraue auftrat und nun in die rechte Gl. parotis metastasierte. Bereits erfolgte Operationen waren nicht angegeben.

Zwei maligne Melanome metastasierten in die Gl. parotis. In einem Fall war der Primarius bekannt, trat ein Jahr zuvor an der medianen Kopfhaut auf und wurde bereits reseziert, im anderen Fall konnte der Primarius auch nach intensiver Suche und Staging nicht ausgemacht werden.

Zwei Metastasen gingen auf Plattenepithelkarzinome zurück, das eine trat zunächst (Zeitpunkt unbekannt, bereits erfolgte Therapie: Resektion) in der rechten Wange auf und metastasierte auch in die rechte Gl. parotis. Das andere trat 1 Jahr vor der Behandlung in der rechten Wange auf, wurde non in sano reseziert, bereits bestrahlt, und metastasierte dann ebenfalls in die ipsilaterale Gl. parotis.

#### 4.3.3.2. Rezidive

Die Zeiträume zwischen dem ersten Auftreten eines Tumors in den Speicheldrüsen und dem jetzigen in allen Fällen malignen Rezidiv reichen innerhalb der eigenen Untersuchungen von 1 Jahr bis zu 40 Jahren und liegen im Gesamtdurchschnitt bei 9,6 Jahren. War der erste aufgetretene Tumor benigne (2 Fälle), so lag die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Auftreten des nun malignen Tumorrezidivs bei 22,5 Jahren. War der erste aufgetretene Tumor bereits maligne (4 Fälle) so lag die durchschnittliche Dauer bis zum Rezidiv bei 2,75 Jahren. In einem Fall waren keine Angaben über die Dignität des Ersttumors vorhanden. Die benignen Diagnosen lauteten in beiden Fällen pleomorphes Adenom, die malignen Diagnosen lauteten in einem Fall Non-Hodgkin-Lymphom, in zwei Fällen Parotiskarzinom (keine genaueren Angaben vorhanden) und in einem Fall Adenokarzinom.

Im ersten Fall des pleomorphen Adenoms lag die Erstdiagnose 40 Jahre zurück, es wurden insgesamt bereits 4 Voroperationen durchgeführt. Im zweiten Fall lag die Erstdiagnose 5 Jahre zurück und es wurde bereits eine laterofaziale Parotidektomie mit zusätzlich mehrfachen Revisionen durchgeführt.

Bei dem rezidierten Non-Hodgkin-Lymphom wurde bereits eine Parotidektomie (keine genaueren Angaben über Ausdehnung und Technik vorhanden) durchgeführt und bei dem Adenokarzinom wurde 3 Jahre zuvor eine Probeexzision durchgeführt (keine sonstige Therapie). Bei dem ersten Parotiskarzinom wurde ein Jahr zuvor eine radikale Parotidektomie, sowie 4 Monate später eine Revision, bei dem zweiten Parotiskarzinom wurde 2 Jahre zuvor eine Resektion non in sano durchgeführt.

#### 4.4. Prätherapeutische Diagnostik

Es wurden Daten erhoben, die die verschiedenen Diagnostika erfassen, welche vor einer Operation oder einer anderen Therapie angewendet wurden. Eine HNO-ärztliche klinische Eingangsuntersuchung hat in allen 49 Fällen (100%) stattgefunden. Eine Sonographie wurde in 45 Fällen (91,8%) durchgeführt.

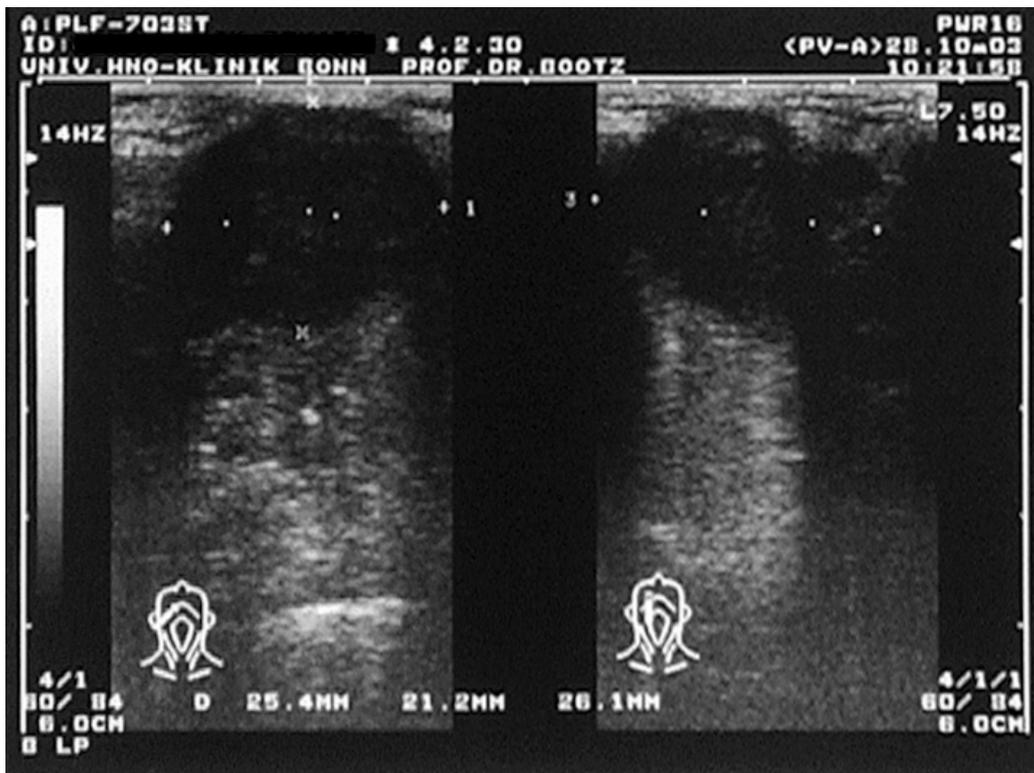


Abb. 10: Abbildung einer sonographischen Untersuchung. Scharf begrenzte, echoarme Raumforderung im Bereich der rechten Gl. submandibularis. Die Ausdehnung beträgt hier 25,4mm x 21,2 mm x 26,1 mm.

In 30 Fällen (61,2%) kam eine Computertomographie (CT) vor der eigentlichen Behandlung zum Einsatz, in 8 Fällen (16,3%) eine

Magnetresonanztomographie (MRT) und in 6 Fällen (12,3%) eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

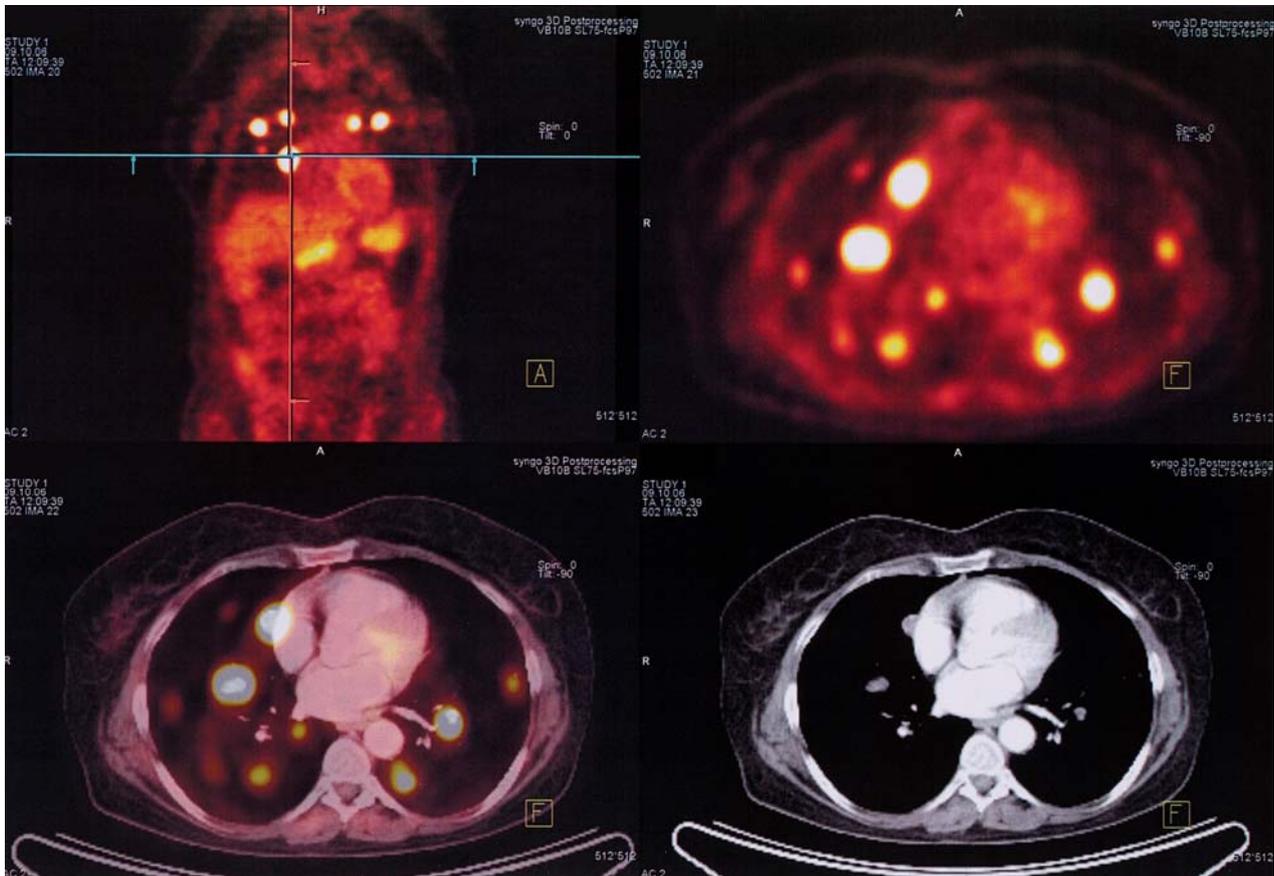


Abb. 11: Überlagerung von Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie (PET-CT). Multiple intrapulmonale und mediastinale Metastasierungen eines malignen Melanoms, das zunächst in die Gl. parotis metastasiert war und dort diagnostiziert wurde. Es handelt sich hier um denselben Fall wie in Abb. 9.

Eine Feinnadelaspirationsbiopsie wurde in den 15 Jahren nicht entnommen. In 11 Fällen (22,5%) wurde prätherapeutisch eine Röntgen-Thoraxaufnahme angefertigt. In 3 Fällen (6,1%) wurde konservativ chirurgisch eine Probeexzision entnommen. In 5 weiteren Fällen (10,2%) kamen zusätzlich andere Diagnostika zum

Einsatz, darunter in 3 Fällen (6,1%) eine Stanzbiopsie, in je einem Fall (je 2%) eine Panendoskopie, eine Szintigraphie und eine Sentinel-Lymphknoten-Detektion.

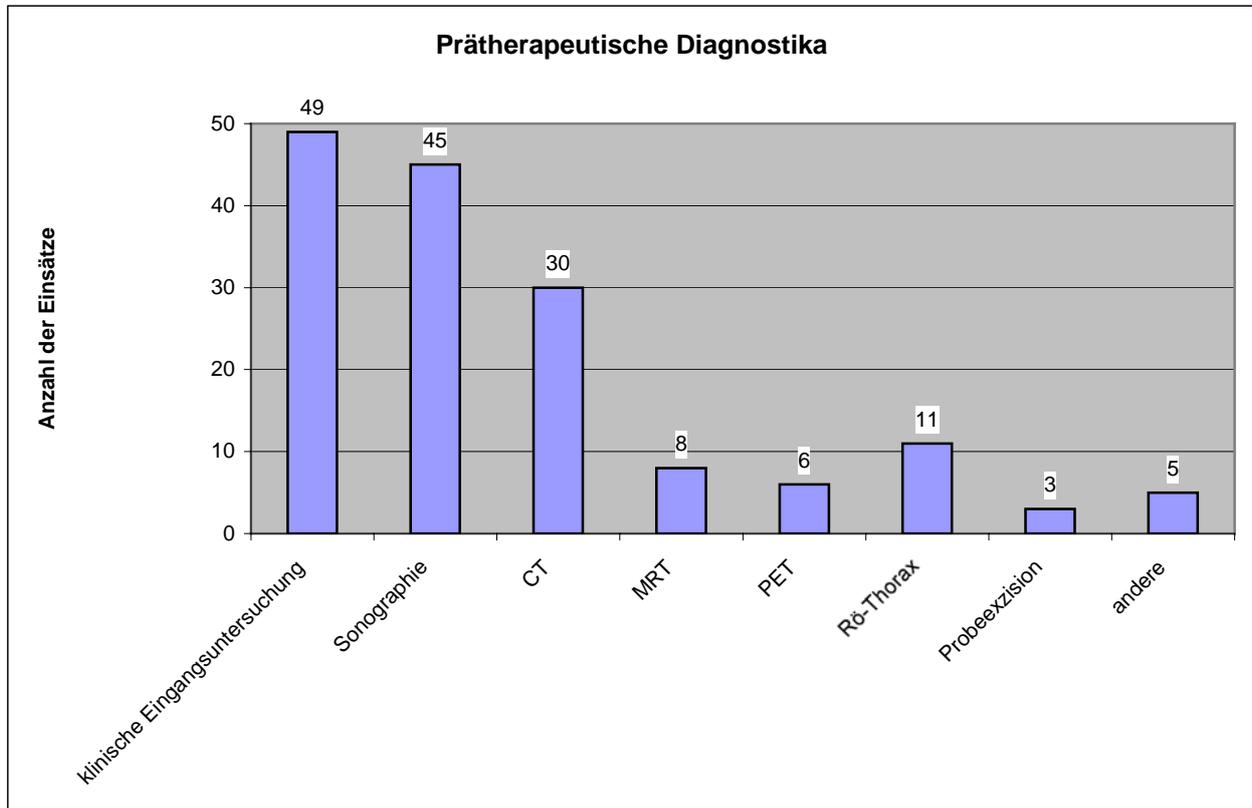


Abb. 12: Prätherapeutische Diagnostika.

#### 4.5. B-Symptomatik

Es wurde untersucht, ob bei einem der Patienten eine B-Symptomatik vorgelegen hat. Eine B-Symptomatik lag in keinem der Fälle (0%) vor.

#### 4.6. Präoperative Verdachtsdiagnose

Die Verdachtsdiagnose, die vor der jeweiligen Therapie festgelegt und dokumentiert werden muss, fiel in 12 Fällen (24,4%) benigne aus, in 21 Fällen (42,9%) maligne und in 16 Fällen (32,7%) war von einer Raumforderung unklarer Dignität die Rede.

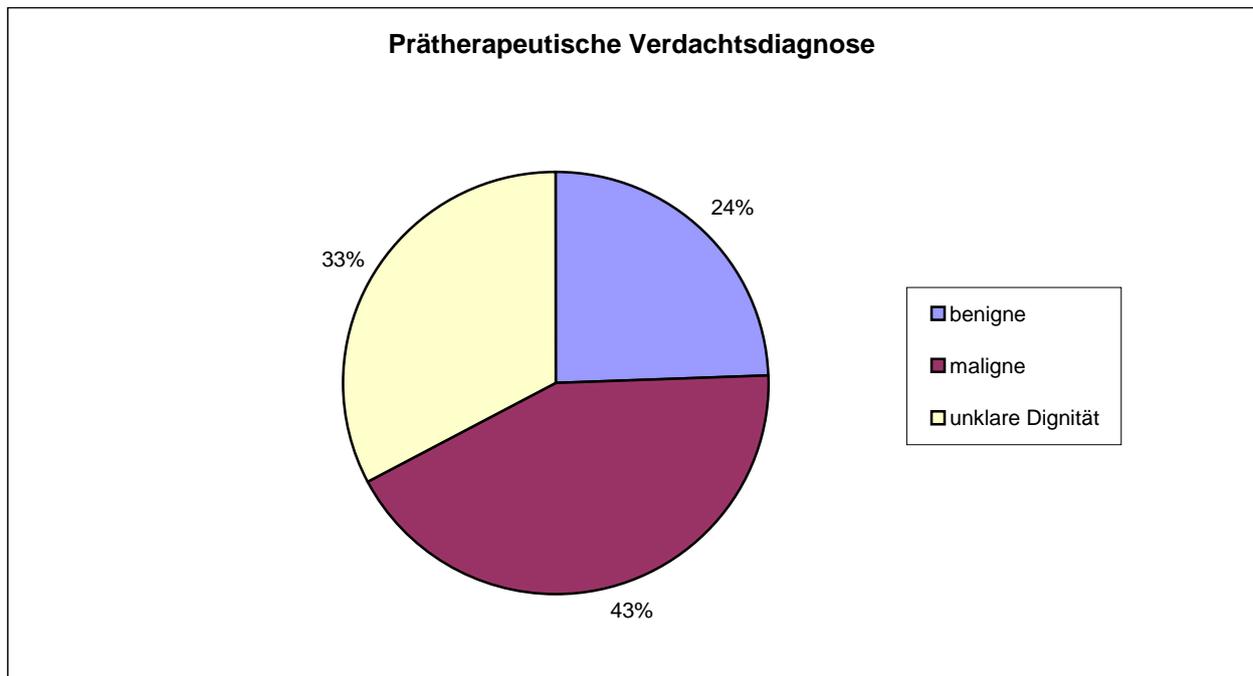


Abb. 13: Prätherapeutische Verdachtsdiagnosen.

#### 4.7. Fazialisparese

Es wurde untersucht, in wie vielen Fällen präoperativ und postoperativ eine Fazialisparese bestand. Weiterhin wurde festgehalten, ob es sich um eine partielle, oder eine vollständige Fazialisparese handelte. Unter einer partiellen Fazialisparese soll hier entweder nur eine Schwäche des

Gesichtsnerven oder das Betreffen von nur einem seiner Äste verstanden werden. Unter einer vollständigen Fazialisparese (auch als Fazialisparalyse bezeichnet) soll die vollständige Lähmung einer gesamten Gesichtshälfte verstanden werden.

In einigen Fällen sind die partiellen Fazialis paresen rückläufig gewesen, teilweise bestand eine vollständige Genesung, jedoch können darüber keine konkreten Aussagen bezüglich der Häufigkeit gemacht werden, da die Dokumentation in den Patientenakten diesbezüglich nicht einheitlich und nicht durchgängig verfolgt wurde.

In 36 Fällen betraf der Tumor die Gl. parotis. Zwei der Fälle, wurden nicht operiert und werden deshalb aus der Wertung ausgeschlossen. In diesen zwei Fällen lag bereits eine vollständige Fazialisparese vor.

Präoperativ bestand unter den verbleibenden 34 Fällen in 8 Fällen (23,5%) bereits eine klinisch feststellbare Fazialisparese. Darunter handelte es sich in 6 Fällen (75%) um partielle und in 1 Fall (12,5%) um eine bereits vollständige Fazialisparese, allerdings wurde bei diesem Patienten alio loco bereits eine radikale Parotidektomie durchgeführt. In einem Fall (12,5%) waren keine Angaben über die Qualität verfügbar.

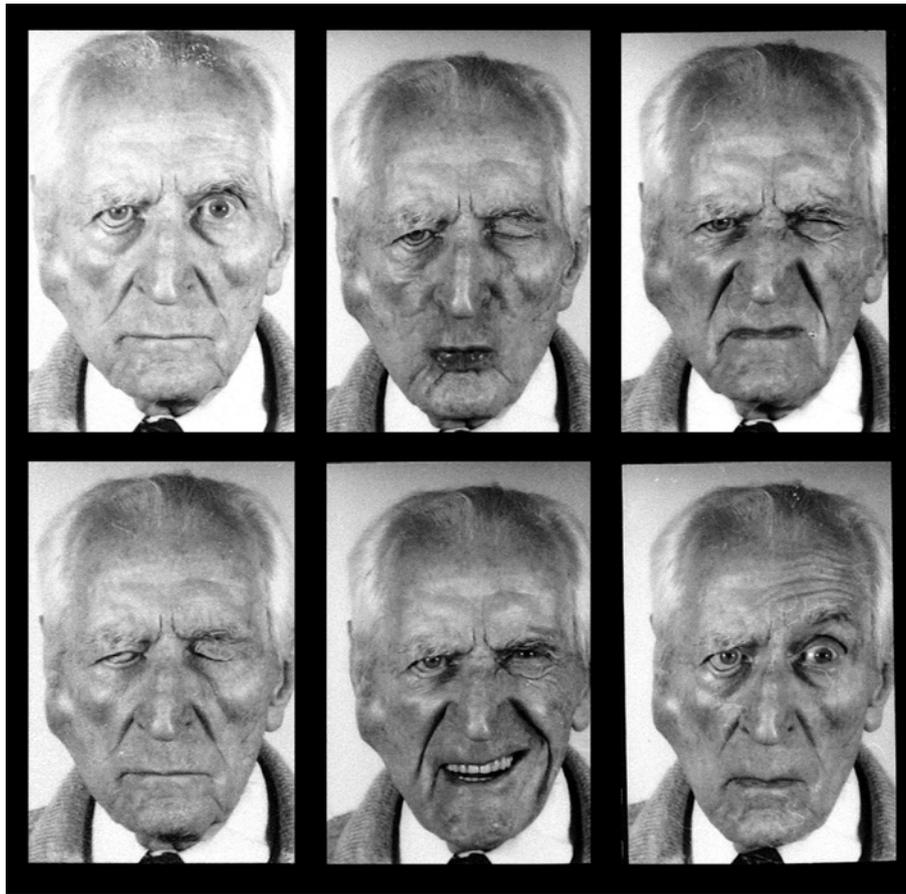


Abb. 14: Patient mit rechtsseitiger präoperativer Fazialisparese. Es lag ein Plattenepithelkarzinom der rechten Gl. parotis in fortgeschrittenem Stadium vor. Bereits auf den Fotos lässt sich der Tumor makroskopisch erkennen.

Postoperativ bestand in 26 Fällen der operierten Gll. parotidea (76,5%) eine Fazialisparese. Davon waren 18 Fälle (69,2%) partiell und 7 Fälle (26,9%) vollständig gelähmt. In einem Fall (3,9%) waren keine Angaben über die Qualität der Fazialisparese verfügbar.

In einem einzigen Fall entwickelte sich nach Rückbildung der anfangs bestehenden partiellen Fazialisparese ein FREY-Syndrom (Auriculotemporales Syndrom) aus.

<u>Fazialisparese Gl. Parotis</u>			
<u>präoperativ</u>		<u>postoperativ</u>	
gesamt	23,5%	gesamt	76,5%
<u>davon Qualität</u>		<u>davon Qualität</u>	
partiell	75%	partiell	69,2%
vollständig	12,5%	vollständig	26,9%
keine Angaben	12,5%	keine Angaben	3,9%

Tabelle 3: Prä- und postoperatives Auftreten einer Fazialisparese.

#### 4.8. Therapie und Operationsverfahren

Bei 46 der 49 vorgestellten Patienten wurde operativ unmittelbar an den Speicheldrüsen eingegriffen. In den sonstigen drei Fällen bestand wegen weit fortgeschrittenem Tumorwachstum keine Indikation zur Operation mehr, hier wurde palliativ mit einer Radiatio oder einer Chemotherapie behandelt.

Beim Ersteingriff an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn wurde eine laterale Parotidektomie in insgesamt 18 Fällen (39,1%) durchgeführt.



Abb. 15: Operationssitus einer Gl. parotis mit dargestellter Aufzweigung des N. facialis in seine peripheren Äste.

Eine vollständige konservative Parotidektomie wurde in 6 Fällen (13%) als erste Operation durchgeführt, eine vollständige radikale Parotidektomie in 9 (19,6%) Fällen. Eine Exstirpation der Gl. submandibularis wurde in 12 Fällen (26,1%) durchgeführt und in 1 Fall (je 2,1%) wurde eine Exstirpation der Gl. sublingualis durchgeführt.

Von den 46 Operationen wurden 23 (50%) unter Fazialismonitoring durchgeführt.

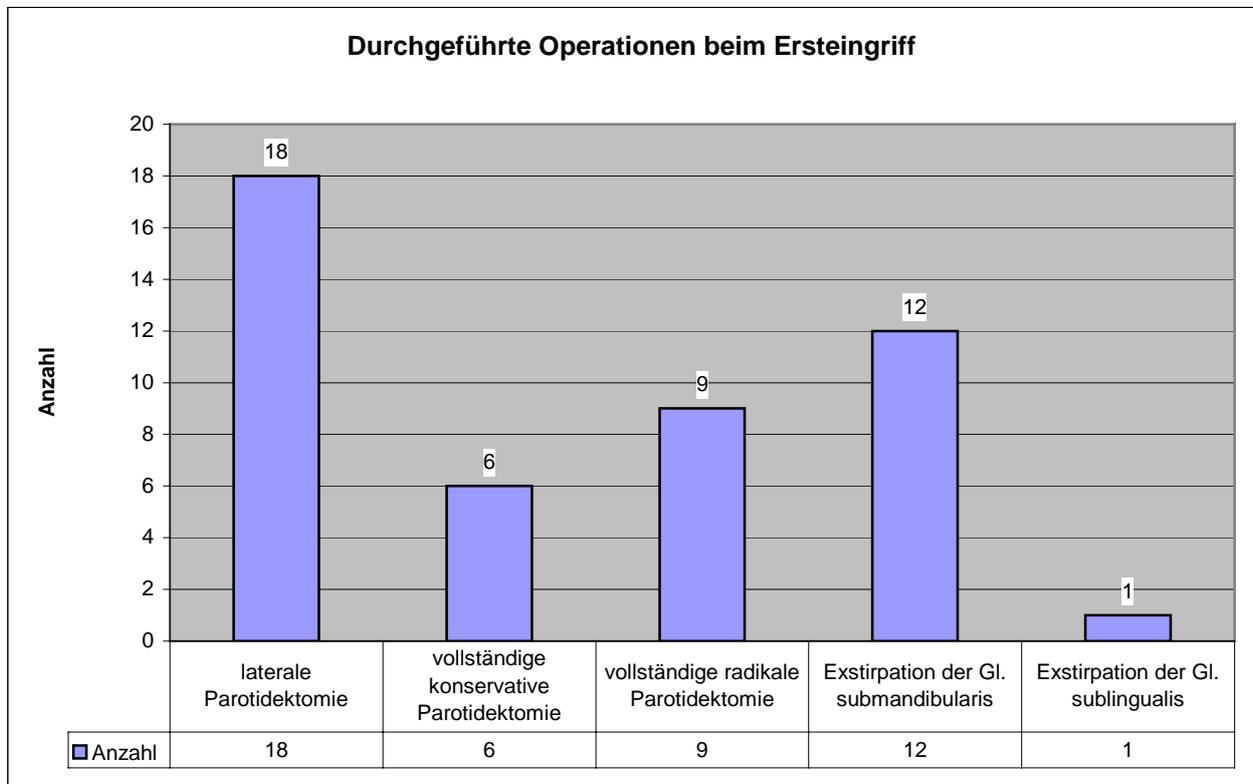


Abb. 16: Durchgeführte Operationen beim Ersteingriff.

#### **4.9. Plastische und wiederherstellende Maßnahmen**

In einem Fall (2,2%) mit weit fortgeschrittener Tumorausbreitung wurde nach großräumiger Karzinomresektion der rechten Gesichts- und Kopfpartie die Defektdeckung mit einem Schwenklappen vorgenommen. In einem anderen Fall (2,2%) fand eine kutane Defektdeckung mit Hilfe eines Schwenklappens statt.

In 6 Fällen (13%) wurde ein Teil des N. auricularis magnus zur Rekonstruktion des N. facialis transplantiert. In einem Fall (2,2%) wurde eine Hypoglossus-Fazialis-Anastomose angelegt.

#### **4.10. Schnellschnittuntersuchung**

Eine histologische Schnellschnittuntersuchung während der Operation wurde in 9 Fällen (19,6%) durchgeführt. Das Ergebnis korrelierte in 8 Fällen (88,9%) mit der späteren histologischen Diagnose. In einem Fall (11,1%) wurde bei der Schnellschnittuntersuchung ein pleomorphes Adenom, jedoch bei der konventionellen histologischen Untersuchung ein Adenoid-zystisches Karzinom diagnostiziert.

Im Folgenden wurde untersucht, wie jeweils die präoperativen Verdachtsdiagnosen in den Fällen lauteten, in denen eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt wurde. In zwei Fällen (22,2%) fiel die präoperative Verdachtsdiagnose benigne aus, in 6 Fällen (66,7%) maligne und in einem Fall (11,1%) war von einer Raumforderung unklarer Dignität die Rede.

#### **4.11. Referenzzentrum**

In einem Fall wurde zur histologischen Begutachtung ein Referenzzentrum, hier das Speicheldrüsentumorregister des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, herangezogen. Die eigenen Ergebnisse stimmten mit denen des Referenzzentrums überein.

#### **4.12. Neck Dissection**

Es sollte weiterhin untersucht werden, in wie vielen Fällen eine Neck Dissection durchgeführt wurde. Dies war bei 24 der 46 operierten Patienten (52,2%) der Fall. Angaben über die Technik

der Neck Dissection wurden in einigen Fällen gemacht. Bis 2001 wurden Begriffe wie modifizierte Neck Dissection (2 Fälle; 4,4%), supraomohyoidale Ausräumung (4 Fälle; 8,7%) oder Mundbodenausräumung (1 Fall; 2,2%) verwendet. Seit 2001 wird die Ausdehnung der Neck Dissection in Ebenen bzw. Level angegeben. Im Durchschnitt wurden die Halslymphknoten in 3 Levels ausgeräumt (genauere Daten siehe Abb. 17). In einem Fall wurde eine empfohlene Neck Dissection von dem Patienten abgelehnt.

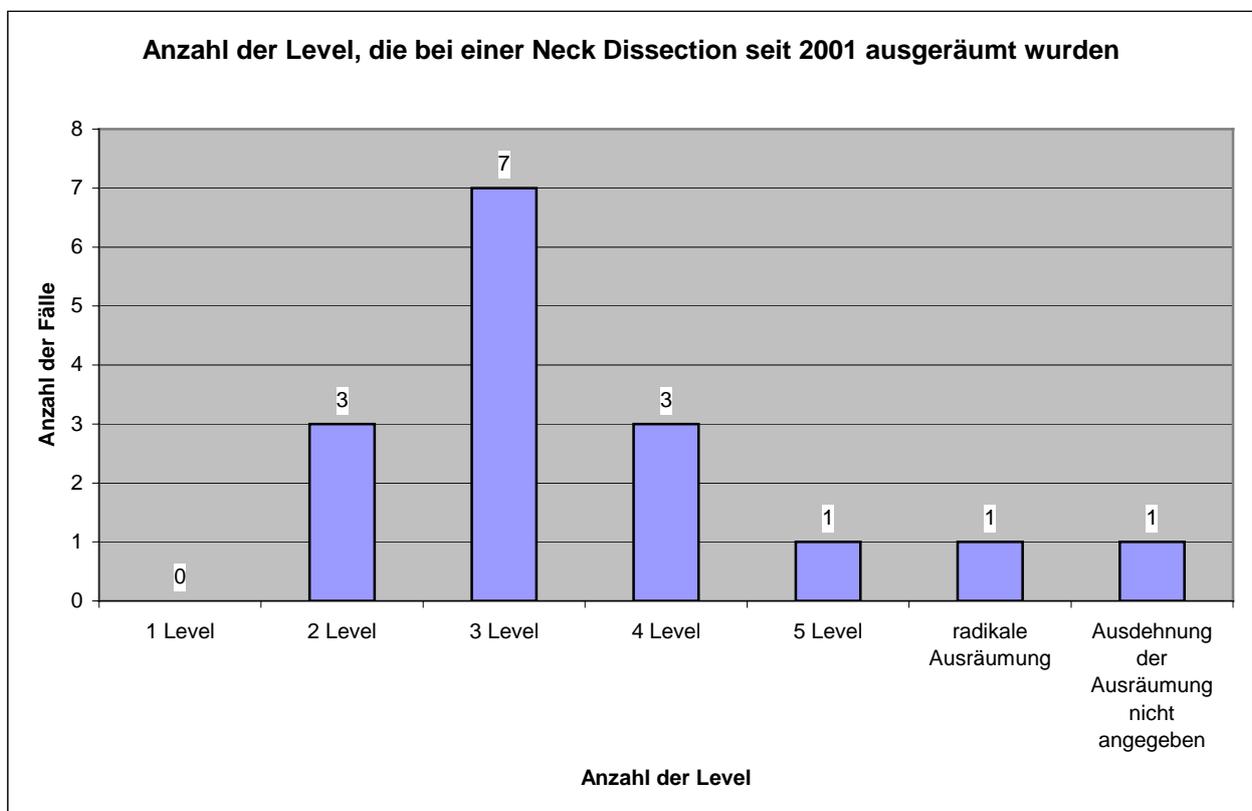


Abb. 17: Neck Dissection. Anzahl der Level, die ausgeräumt wurden.

Es folgt eine Differentialuntersuchung, die erfasst, bei welcher histologischen Diagnose wie oft eine Neck Dissection durchgeführt wurde. Von den insgesamt 8 aufgetretenen Azinuszellkarzinomen

wurde in einem Fall (12,5%) eine Neck Dissection durchgeführt. Von den 5 aufgetretenen Mukoepidermoidkarzinomen wurde in 3 Fällen (60%) eine Neck Dissection durchgeführt. Von den 10 aufgetretenen Adenoid-zystischen Karzinomen wurde in 8 Fällen (80%) eine Neck Dissection durchgeführt. Bei den 6 Tumoren, die sich bei Mehrfachzählung zu den Karzinomen im Pleomorphen Adenom zählen lassen, wurde in einem Fall eine Neck Dissection durchgeführt, das entspricht 16,7%. Die höchsten Prozentwerte für die durchgeführte Neck Dissection erreicht die Patientengruppe, bei der ein Plattenepithelkarzinom festgestellt wurde. Hier wurde die Neck Dissection in 8 von 9 Fällen durchgeführt, was 88,9% entspricht. Unter den verbleibenden 15 anderen Tumoren wurden noch weitere 3 Fälle (20%) mit einer Neck Dissection behandelt.

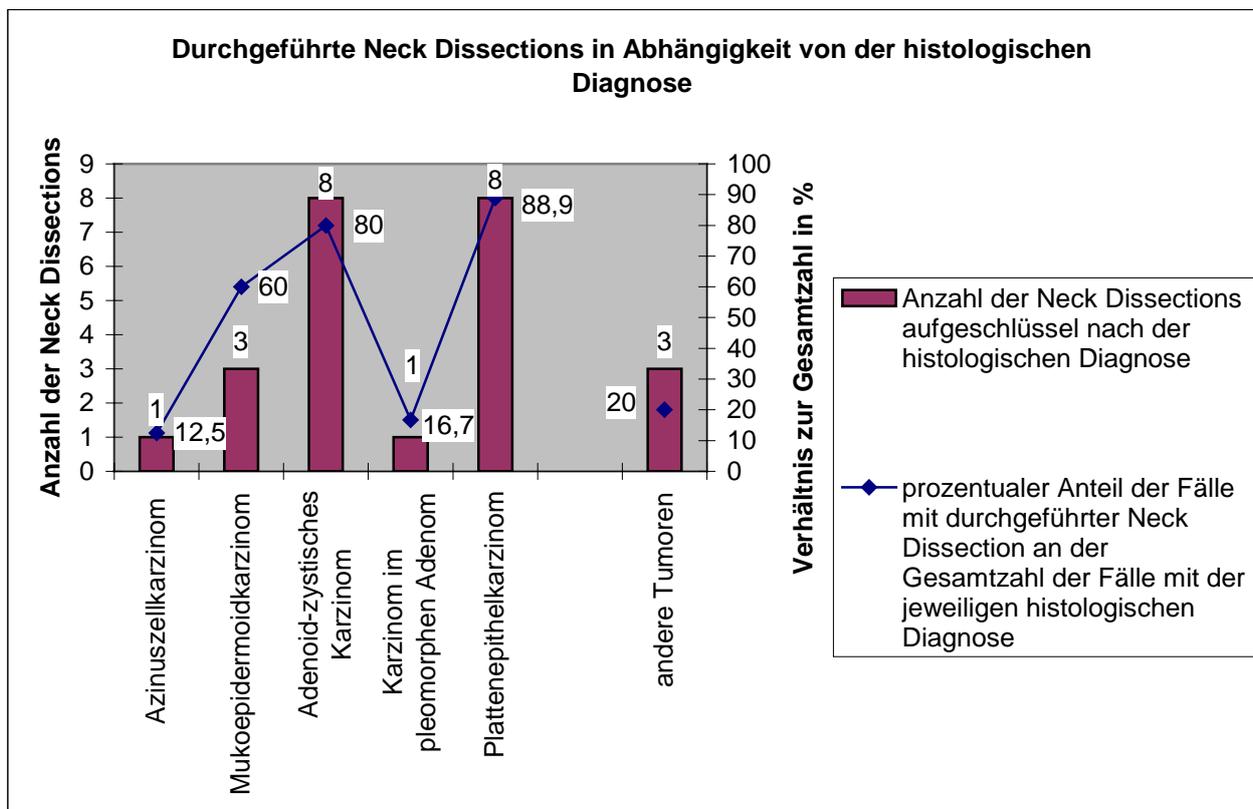


Abb. 18: Durchgeführte Neck Dissections in Abhängigkeit vom histologischen Ergebnis.

Von den 24 Fällen in denen letztendlich eine Neck Dissection durchgeführt wurde, lautete die vorherige Verdachtsdiagnose in 6 Fällen (25%) benigne. In 11 Fällen (45,8%) wurde bereits präoperativ von einem malignen Tumor ausgegangen, in 7 Fällen (29,2%) von einem Tumor unklarer Dignität.

#### **4.13. Nachoperationen:**

In diesem Abschnitt wurde untersucht, wie oft nach der ersten Operation in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn eine Nachoperation notwendig war. Unter den für die Nachoperation angegebenen Gründen ist die Neck Dissection häufig vertreten.

Von den 46 Fällen in denen es überhaupt zum operativen Eingriff kam, wurde in 29 Fällen nachoperiert (63%). In zwei weiteren Fällen (4,4%) wurde eine Nachoperation trotz eindringlicher Empfehlung von Seiten des Patienten aus abgelehnt. Eine Nachoperation war aus medizinischer Sicht also in 67,4% der Fälle notwendig. Darunter wurde in 18 Fällen (62,0%) eine einzige Nachoperation, in 3 Fällen(10,4%) wurden zwei, in 5 Fällen (17,2%) drei und 3 Fällen (10,4%) vier Nachoperationen durchgeführt.

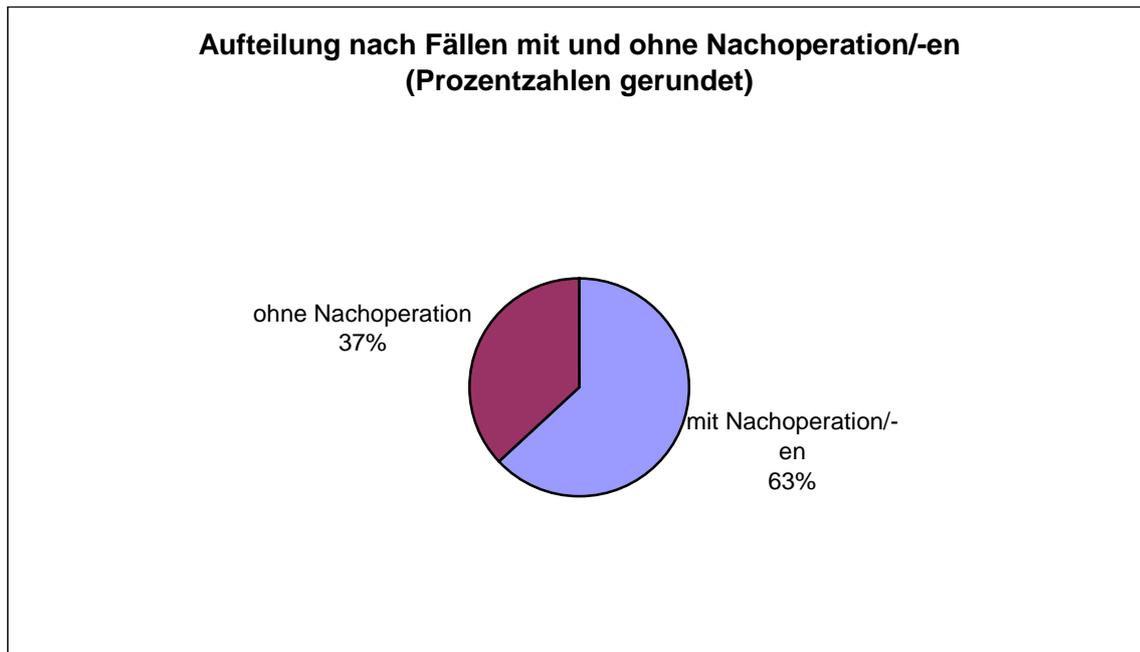


Abb. 19: Häufigkeit von Fällen mit Nachoperation/-en.

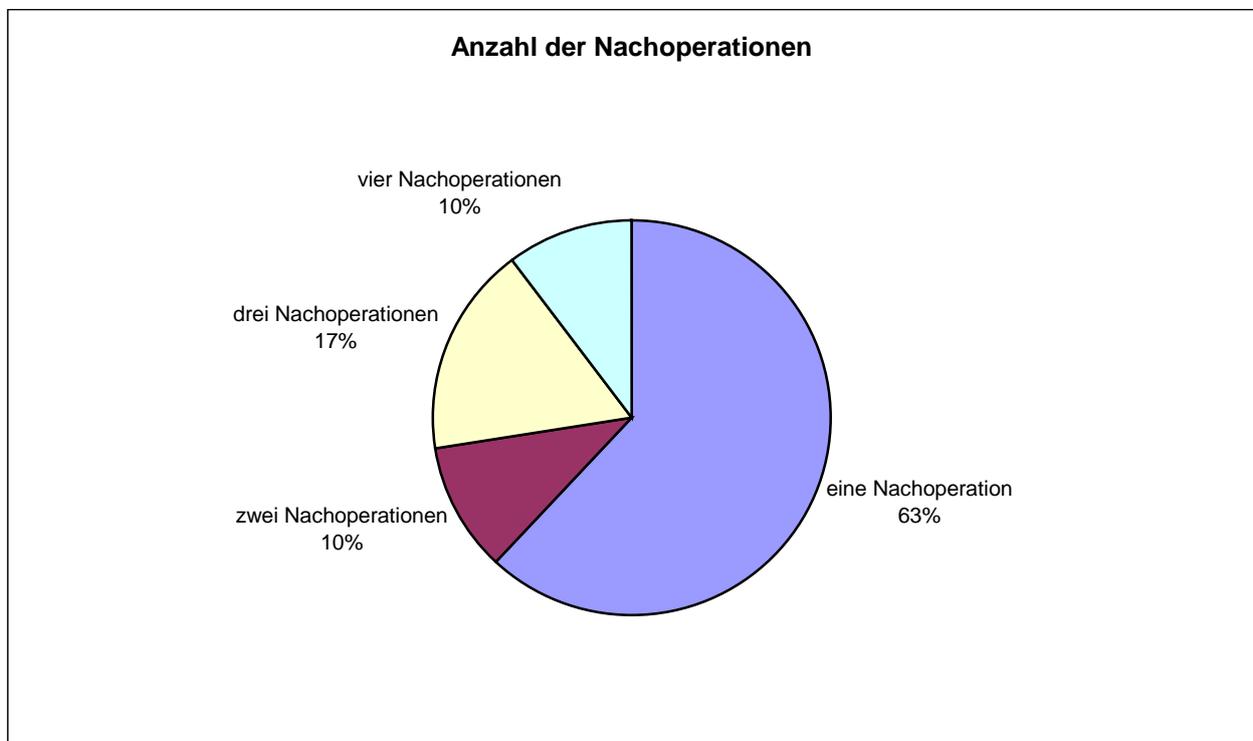


Abb. 20: Anzahl der Nachoperationen innerhalb der Gruppe der Fälle, die nachoperiert werden mussten.

In 26 Fällen war der zeitliche Abstand der ersten Operation zur Nachoperation ersichtlich. Er betrug zwischen einem Tag und einem Jahr (in Fällen mit mehr als einer Nachoperation wurde der zeitliche Abstand zwischen Erstoperation und der ersten Nachoperation gemessen). Unter den 26 Fällen wurden 10 Fälle (38,5%) in den ersten zwei Wochen nach der Erstoperation nachoperiert, 11 Fälle (42,3%) in einem zeitlichen Abstand, der zwischen zwei Wochen und zwei Monaten betrug und 5 Fälle (19,2%), bei denen mehr als zwei Monate zwischen der Erstoperation und der ersten Nachoperation lagen.

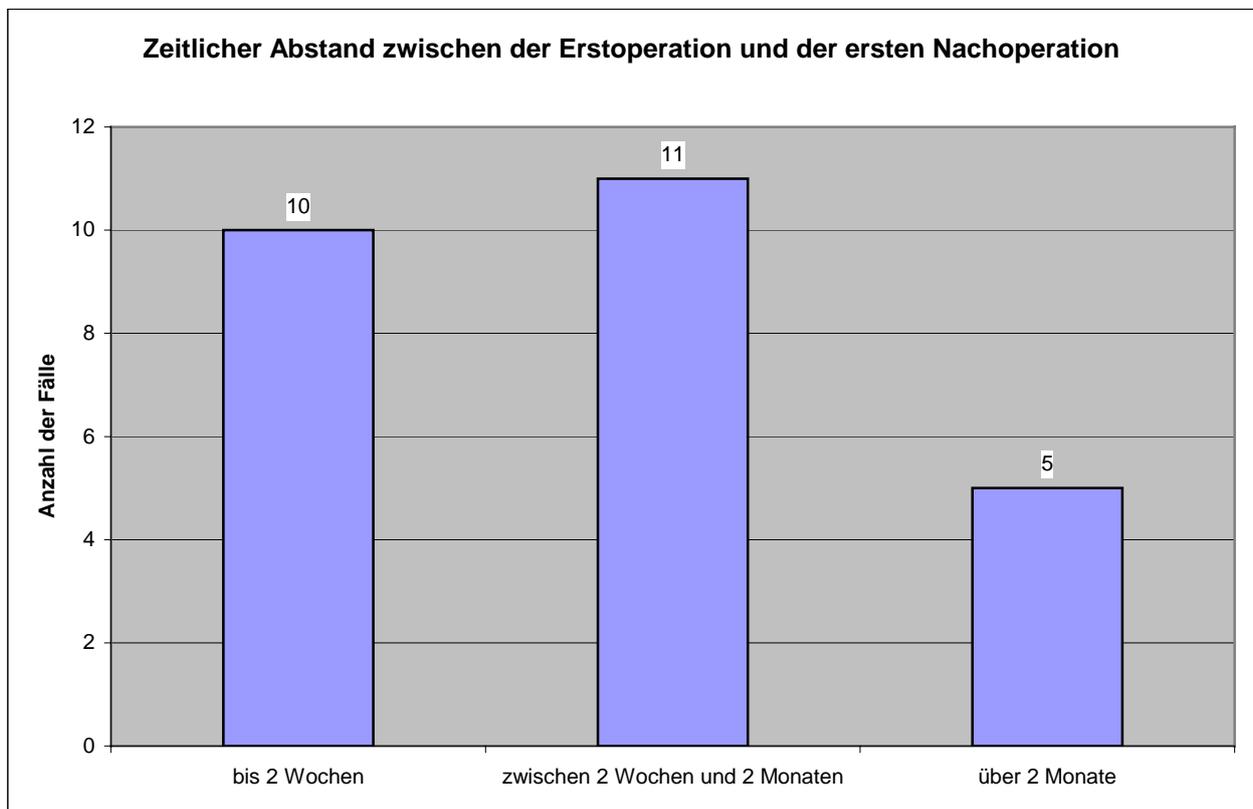


Abb. 21: Zeitlicher Abstand zwischen der Erstoperation und der ersten Nachoperation.

#### 4.14. Adjuvante Therapie

In insgesamt 23 Fällen des Patientenkollektivs (46,9%) wurde mit einer Strahlentherapie (Radiatio), einer Chemotherapie oder einer kombinierten Radio-Chemotherapie behandelt. Der Begriff „adjuvante Therapie“ gilt für die Fälle (20 Stück) davon, in denen ebenfalls operativ eingegriffen wurde. In drei Fällen wurde diese Therapieform aufgrund weit fortgeschrittenem Tumorwachstum als alleinige Therapie eingesetzt. Unter den anderen Fällen wurden 16 (32,7% vom gesamten Patientenkollektiv) adjuvant mit einer Radiatio, 4 (8,2%) mit einer Chemotherapie und 3 (6,1%) mit einer kombinierten Radio-Chemotherapie behandelt.

In zwei Fällen wurde eine adjuvante Therapie von Beginn an vom Patienten abgelehnt, in einem Fall brach ein Patient eine begonnene Strahlentherapie wegen starker Nebenwirkungen ab.

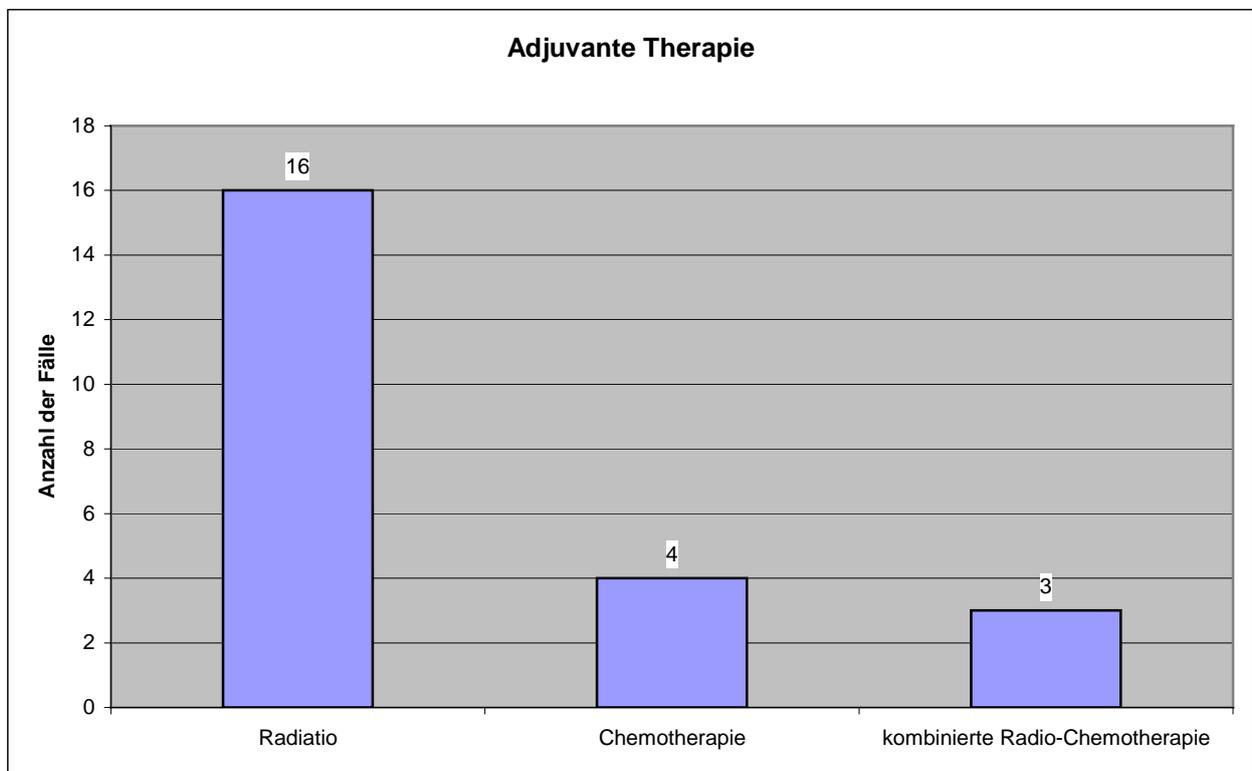


Abb. 22: Durchgeführte adjuvante Therapie.

#### 4.15. Tumornachsorge (Recall)

Nicht bei allen Fällen wurde die Tumornachsorge an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn durchgeführt. In einigen Fällen wurde sie entweder vom überweisenden Arzt bzw. örtlichem Krankenhaus durchgeführt, oder sie entfiel aufgrund palliativer Therapieintention oder bereits eingetretenem Tod. In insgesamt 9 Fällen (18,4%) ging aus der Patientenakte hervor, dass nur noch palliativ therapiert werden konnte. Dies war entweder schon zu Beginn oder nach einer bereits langen Behandlungszeit der Fall. Bei der regulären Nachsorge wurde in 35 Fällen (71,4%) eine Computertomographie, in 6 Fällen (12,3%) eine Magnetresonanztomographie, in 33 Fällen (67,3%) eine lokale Sonographie der operierten Region und in 17 Fällen (34,7%) eine Sonographie des Abdomens eingesetzt. Eine Röntgen-Thoraxaufnahme kam bei der Nachuntersuchung in 21 Fällen (42,9%), eine Positronen-Emissions-Tomographie in 7 Fällen (14,3%) zum Einsatz.

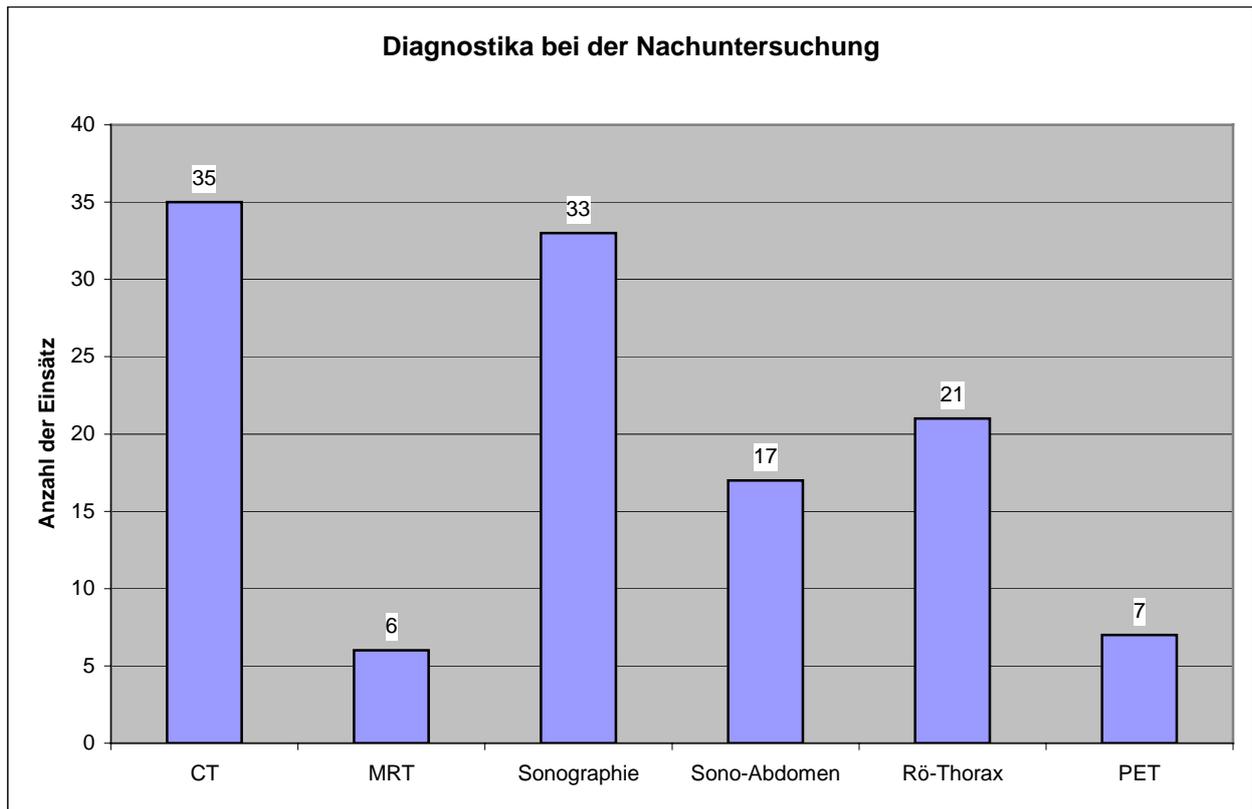


Abb. 23: Diagnostika, die bei der Nachuntersuchung zum Einsatz kamen.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Überlegungen zum Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Studie konzipiert. Dabei wurden alle Krankengeschichten der Patienten mit einem malignem Tumor in einer der großen Speicheldrüsen durchgearbeitet, die seit dem Jahre 1992 an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn behandelt wurden. Die dabei registrierten Daten umfassen Alters- und Geschlechtsverteilung, Verteilung der Tumoren auf die einzelnen großen Speicheldrüsen, prozentuale Verteilung der Tumorentitäten, prätherapeutische Diagnostika, festgestellte Verdachtsdiagnosen, das Auftreten einer Fazialisparese vor und nach der Therapie, Therapie- und Operationsverfahren, durchgeführte Neck Dissections, durchgeführte Nachoperationen, die Anwendung adjuvanter Therapien und die Tumornachsorge.

Allerdings sollte die direkte Vergleichbarkeit der vorliegenden Studie zu anderen Studien mit ähnlichen Untersuchungskriterien als eingeschränkt betrachtet werden. Vielfach beschäftigen sich Studien mit allen Speicheldrüsentumoren, d.h. sowohl benigne und maligne Entitäten werden untersucht, als auch die Tumoren der kleinen Speicheldrüsen der Mundhöhle werden mit einbezogen.

Beliebt sind häufig auch Studien, die sich ausschließlich mit Parotistumoren oder der Parotischirurgie beschäftigen. Hier lassen sich sowohl auf benigne oder auf maligne Tumoren beschränkte Studien finden, als auch solche, die benigne und maligne Entitäten zusammen untersuchen. Studien, die sich wiederum nur mit den Tumoren der kleinen Speicheldrüsen befassen gibt es ebenso.

Bei einem Vergleich müssen also immer die jeweiligen Untersuchungsbedingungen der Vergleichsstudie mit berücksichtigt werden.

Die in dieser Studie pro Einzelfall erhobenen Daten sind allerdings recht umfassend. So war es beispielsweise möglich einige Differenzialfragestellungen zu untersuchen, die aus vielen Studien in der Art nicht hervorgehen.

Die vorliegende Studie liefert hingegen keine Daten, die die Überlebensdauer der Patienten betreffen, sowie keine Einteilung in Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation. Diese Angaben sind für solche Studien essentiell, die beispielsweise die Erfolgsquoten bestimmter Therapiealternativen analysieren. Derlei Aussagen kann die vorliegende Arbeit daher nicht treffen.

## **5.2. Alters- und Geschlechtsverteilung**

Die Altersverteilung liegt in der vorliegenden Arbeit im Mittel bei 65,3 Jahren und entspricht damit genau den Angaben von Ellis et al. für maligne Speicheldrüsentumoren [Ellis et al., 1991]. Er gibt für benigne Entitäten einen Altersgipfel in der 3. Lebensdekade und für maligne Entitäten einen Altersgipfel in der 6.-7. Lebensdekade an.

Andere Autoren machen ähnliche, aber durchaus auch sich hiervon unterscheidende Angaben.

Luukkaa et al. analysierten 237 Fälle von malignen epithelialen Speicheldrüsentumoren des finnischen Tumorregisters im Zeitraum von 1991 bis 1996. Das mittlere Alter betrug hier 59 Jahre [Luukkaa et al., 2005].

In Großbritannien ergibt eine retrospektive Studie maligner Parotistumoren einen Altersdurchschnitt von 64 Jahren. Der

Untersuchungszeitraum betrifft die Jahre 1983 bis 1994 [Malata et al., 1997].

Autoren anderer geographischer Gebiete finden allerdings auch deutlich abweichende Ergebnisse.

Lima findet bei 126 Patienten in Brasilien, die an malignen Parotistumoren operiert wurden einen Altersdurchschnitt von 49 Jahren [Lima et al., 2005].

Li et al. analysierten retrospektiv die Daten der Patienten des West China Stomatology Hospital der Sichuan Universität in den Jahren von 1955 bis 2002. Das mittlere Alter für maligne Speicheldrüsentumoren gaben sie mit 45,2 Jahren an [Li et al., 2007].

Sakamoto untersuchte in Japan 74 maligne Parotistumoren und gibt ein Altersdurchschnitt von 62 Jahren an [Sakamoto et al., 2006].

Betrachtet man den Altersdurchschnitt isoliert für das Adenoidzystische Karzinom, so gibt Seifert ein Hauptvorkommen in der 5. bis 7. Lebensdekade an [Seifert, 1996]. Diese Angaben entsprechen denen, die Tomich macht [Tomich, 1991]. Der eigene Wert von 52,5 Jahren liegt damit im unteren Bereich des angegebenen Zeitraums.

Für das Plattenepithelkarzinom gibt Seifert ebenso wie Auclair ein Hauptvorkommen in der 7. Lebensdekade an [Auclair und Ellis, 1991; Seifert, 1996], auch in der eigenen Arbeit liegt hier der Altersdurchschnitt bei 78,5 Jahren.

Isoliert für das Azinuszellkarzinom betrachtet liegt in der eigenen Untersuchung der Altersdurchschnitt bei 50,5 Jahren und damit etwas unter dem Wert, den Seifert hierfür angibt. Danach liegt er in der 6. bis 7. Dekade [Seifert, 1996]. Ellis und Auclair hingegen geben für das Azinuszellkarzinom einen Altersdurchschnitt von 44 Jahren an [Ellis und Auclair, 1991].

Die Geschlechtsverteilung in der eigenen Studie liegt bei 1,23 zu 1 (27 Männer:22 Frauen). Eine differenzierte Analyse für die einzelnen Entitäten erscheint für dieses Kriterium wegen der dann sehr geringen Fallzahlen wenig aussagekräftig. Allerdings ergeben größere Studien, dass die verschiedenen Entitäten gewisse Geschlechtspräferenzen aufweisen. Bezogen auf alle Speicheldrüsentumoren (inklusive der benignen) gibt Seifert eine leichte Dominanz des weiblichen Geschlechts an [Seifert, 1996]. Li gibt für die malignen Tumoren ein Verhältnis Männer zu Frauen von 1,34:1 an [Li et al., 2007].

Somit entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung, denen, die in der Literatur zu finden sind.

### **5.3. Vergleich der häufiger vorkommenden Entitäten mit der WHO-Klassifikation und mit anderen Studienergebnissen**

Die revidierte Form der WHO-Klassifikation (vgl. Tabelle 2) gilt seit dem Jahr 1991. Sie unterscheidet sich von der ersten Fassung der WHO-Klassifikation [Thackray und Sobin, 1972] dadurch, dass nicht nur eine getrennte Klassifikation seltener, aber pathohistologisch klar definierter Tumoren vorgenommen wird, sondern zusätzlich Aussagen zur differentiellen Prognose und Behandlung einbezogen werden [Seifert, 1996]. Daraus resultiert gegenüber der ersten Fassung auch eine deutlich größere Anzahl an definierten Tumorentitäten.

Sie soll somit weltweit den Ärzten, Chirurgen und Pathologen auch im Nicht-Routinefall behilflich sein, Speicheldrüsentumoren richtig zu diagnostizieren, sowie eine angemessene Therapie vorzunehmen und Prognose zu äußern.

Wie wichtig diese Klassifikation und die Kenntnisse ihres Inhaltes für den betroffenen Facharzt sind, äußern viele Autoren. So betont Neuhold: „...Eine präzise und reproduzierbare histopathologische Klassifikation in Kombination mit Staging und Grading sind eine wichtige Basis, um Prognose und Therapie zur Behandlung von Speicheldrüsentumoren festzulegen. Das Wissen über die wichtigen Entitäten in dieser Klassifikation ist eine unabdingbare Voraussetzung für einen Erfolg in der Therapie und der interdisziplinären Zusammenarbeit...“ [Neuhold et al., 1994].

Die korrekte pathohistologische Diagnosestellung von Speicheldrüsentumoren und deren Einordnung in die WHO-Klassifikation kann aber dennoch stellenweise Probleme in der täglichen Routine bereiten. Ursache ist hier in erster Linie das relativ seltene Vorkommen einiger dieser Tumoren. So wird in der WHO-Klassifikation zwischen 9 Adenomen und 17 Karzinomen unterschieden, die sich teilweise noch in bis zu vier weitere Untergruppen einteilen lassen [Seifert et al., 1990]. Dabei macht laut Auclair et al. das pleomorphe Adenom allein 79% der benignen und 50% von allen Speicheldrüsentumoren aus [Auclair et al., 1991]. Seifert gibt an, dass das pleomorphe Adenom und das Zystadenolymphom zusammen 89,7% der benignen Tumoren ausmachen. Weiterhin gibt er an, dass die vier häufigsten Karzinome allein über 60% aller Speicheldrüsenkarzinome vertreten [Seifert, 1996]. Auf der anderen Seite verbleiben unter den restlichen Entitäten auch mehrere in der WHO-Klassifikation beschriebene Karzinome, deren Anteil an den Speicheldrüsenkarzinomen im Speicheldrüsen-Register Hamburg unter einem Prozent liegt [Seifert, 1996]. Bei einem solch geringen Auftreten liegt es nahe, dass die Zuordnung der korrekten Diagnose und die Einordnung in eine Klassifikation im Einzelfall zu Schwierigkeiten führen kann.

So zeigte sich in einer Reklassifikationsstudie, in der 391 Speicheldrüsentumoren aus 13 Jahren Praxis anhand der revidierten WHO-Klassifikation neu klassifiziert wurden, dass bei den sich darunter befindlichen malignen Tumoren 16 Fälle neu eingeordnet werden mussten. In einem Fall wurde die Diagnose Pleomorphes Adenom in die Diagnose Adenoid-zystisches Karzinom umgewandelt [Cesinaro et al., 1994].

Wie die Umsetzung der Klassifikation in der täglichen Praxis an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn seit 1992 stattfand und wie die statistische Verteilung der Tumorentitäten ist, soll die vorliegende Studie unter anderem versuchen zu erörtern.

Die prozentuale Verteilung der Tumorentitäten beträgt in der eigenen Untersuchung: Azinuszellkarzinom 16,3%, Mukoepidermoidkarzinom 10,2%, Adenoid-zystisches Karzinom 20,4%, Karzinom im Pleomorphen Adenom 4,1%, Plattenepithelkarzinom 18,4%, Metastasen 8,2% und andere Tumoren 22,5%.

Die vier häufigsten Entitäten, die vorkamen sind somit das Adenoid-zystische Karzinom gefolgt vom Plattenepithelkarzinom, vom Azinuszellkarzinom und vom Mukoepidermoidkarzinom. Dies ist ein auffälliges Ergebnis.

Das Speicheldrüsen-Register Hamburg, das in den Jahren 1965 bis 1994 eine Anzahl von 1863 Speicheldrüsenkarzinomen erfasst, ist ein anerkanntes Referenzregister in Deutschland und auch weltweit. Die dort vorliegenden Daten sollen mit den eigenen verglichen werden.

Während im Speicheldrüsen-Register Hamburg das Mukoepidermoidkarzinom der häufigste maligne Tumor mit 21,6% ist [Seifert, 1996], ist es in Bonn mit 10,2% der Fälle vertreten. Dies entspricht nur knapp der Hälfte.

Auf der anderen Seite stellen sich hier die Zahlen für das Adenoid-zystische Karzinom nahezu umgekehrt dar. In der eigenen Studie ist das Adenoid-zystische Karzinom mit 20,4% der häufigste maligne Tumor überhaupt, im Speicheldrüsen-Register Hamburg ist der Tumor hingegen mit 13,6% angegeben.

Den 18,4% mit denen das Plattenepithelkarzinom in der eigenen Studie vertreten ist, stehen 8,4% im Speicheldrüsen-Register Hamburg gegenüber.

Für das Azinuszellkarzinom wurden in Bonn 16,3% ermittelt, im Speicheldrüsen-Register Hamburg sind es 10,6% [Seifert, 1996].

Die Unterschiede, die bei diesem Vergleich insbesondere für das Mukoepidermoidkarzinom und für das Adenoid-zystische Karzinom so deutlich ausfallen sind für derartige Studien zur Häufigkeit von Speicheldrüsentumoren keine Seltenheit.

Auch Seifert beschreibt sehr unterschiedliche Ergebnisse, die sich in den einzelnen Studien zu dem Thema finden lassen [Seifert, 1996].

Einige andere Autoren finden das Adenoid-zystische Karzinom ebenfalls als häufigsten malignen Speicheldrüsentumor. So war in Finnland zwischen 1991 und 1996 das Adenoid-zystische Karzinom unter den malignen epithelialen Speicheldrüsentumoren mit 27% vertreten. Der zweithäufigste Tumor war hier wiederum das Mukoepidermoidkarzinom mit 19%, gefolgt vom Azinuszellkarzinom mit 17% [Luukkaa et al., 2005].

Im West China Stomatology Hospital der Sichuan Universität wird in den Jahren von 1955 bis 2002 das Mukoepidermoidkarzinom als häufigster maligner Speicheldrüsentumor gefunden, allerdings gefolgt vom Adenoid-zystischen Karzinom [Li et al., 2007].

Werte für das Adenoid-zystische Karzinom, die knapp über 20% liegen, werden häufiger gefunden. So gibt Eneroth 22,5%, Waldron

22,1% und Regezi 22,9% an [Eneroth, 1971; Regezi und Sciubba, 1993; Waldron et al., 1988].

Im Armed Forces Institute of Pathology wurde das Adenoid-zystische Karzinom allerdings nur in 11,8% der Fälle registriert [Tomich, 1991], die Zahl liegt damit noch unter der des Speicheldrüsen-Registers Hamburg.

Den womöglich höchsten Wert für das Adenoid-zystische Karzinom gibt Chaudhry mit 41,3% an [Chaudhry et al., 1961], allerdings beziehen sich seine Untersuchungen ausschließlich auf die kleinen Speicheldrüsen der Mundhöhle. Dies deutet auf einen wichtigen Aspekt zur Beurteilung der eigenen Zahl hin. Das Adenoid-zystische Karzinom kommt nämlich etwa zur Hälfte der Fälle in den großen und zur anderen Hälfte in den kleinen Speicheldrüsen vor [Regezi und Sciubba, 1993; Seifert, 1996; Tomich, 1991]. Innerhalb der Gruppe der kleinen Speicheldrüsen liegen die relativen Werte für das Adenoid-zystische Karzinom im Durchschnitt allerdings höher, als in Studien, die alle Speicheldrüsen berücksichtigen. So besteht eine theoretische Möglichkeit, dass der prozentuale Anteil des Adenoid-zystischen Karzinoms in der eigenen Arbeit sogar noch etwas höher hätte ausfallen können, hätte man die Tumoren der kleinen Speicheldrüsen mit berücksichtigt.

Das Mukoepidermoidkarzinom nimmt aber dennoch in der Mehrheit der verfügbaren Studien den Platz des insgesamt häufigsten malignen Speicheldrüsentumors ein [Auclair und Ellis, 1991; Carrillo et al., 2007; Li et al., 2007; Sakamoto et al., 2006; Seifert, 1996].

Es muss also abschließend festgestellt werden, dass die Häufigkeitsangaben für maligne Tumoren der Speicheldrüsen sehr unterschiedlich ausfallen können. Dies gilt sowohl für die Arbeiten, die alle malignen Speicheldrüsentumoren untersuchen,

als auch für die Arbeiten, die nur große, nur kleine oder sogar nur einzelne Drüsen, wie z.B. die Gl. parotis untersuchen. Die eigenen Zahlen unterscheiden sich zum Teil deutlich von den Zahlen, die das Speicheldrüsen-Register Hamburg enthält, sind aber trotzdem plausibel, da ähnliche Tendenzen in anderen Studien wiedergefunden werden können.

#### **5.4. Vergleich der seltener vorkommenden Entitäten mit der WHO-Klassifikation und mit anderen Studienergebnissen**

In der eigenen Studie wurden die folgenden in der WHO-Klassifikation beschriebenen malignen Speicheldrüsenkarzinome nicht gefunden: Polymorphes niedrig-malignes Adenokarzinom, Epithelial-myoepitheliales Karzinom, Basalzellkarzinom, Talgdrüsenkarzinom, Papilläres Zystadenokarzinom, Muzinöses Adenokarzinom, Onkozytäres Karzinom, malignes Myoepithelium, kleinzelliges Karzinom.

Ihr Vorkommen ist allerdings auch in großen Speicheldrüsenregistern z.T. sehr spärlich und so ist dieses Ergebnis bei der eher geringen Fallzahl der eigenen Studie nicht verwunderlich. Wie aber wurden sonstige seltene oder schwer klassifizierbare Tumoren benannt und eingeordnet?

Als nicht weiter klassifizierbare Adenokarzinome oder „NOS“- für „not otherwise specified“-Karzinome werden laut der WHO-Klassifikation Adenokarzinome bezeichnet, die keiner der dort abgehandelten Karzinomkategorien zugeordnet werden können. In älteren Klassifikationsstudien tritt diese Diagnose teilweise häufiger auf, lässt dann aber in vielen Fällen nach genauer Analyse der Histologiebeschreibung doch eine Zuordnung zu anderen klar definierten Histologien zu [Seifert, 1996]. Kommen in einer

Klassifikationsstudie ungewöhnlich viele nicht weiter klassifizierbare Adenokarzinome vor, so kann ggf. der Eindruck entstehen, dass sich darunter einige befinden, die hier fälschlicherweise eingeordnet wurden.

In einer chinesischen Studie wurde versucht, Tumoren dieser Kategorie näher zu untersuchen. Dazu wurden die verfügbaren histologischen Schnitte von Tumoren mit unklarer Histologie zusammengetragen und erneut begutachtet. Im Ergebnis wurden 11 Tumoren als nicht weiter klassifizierbare Adenokarzinome beschrieben. Bis auf einen Fall waren darunter alle hochmaligne, als bevorzugte Lokalisation wurde die Gl. parotis angegeben und das mittlere Alter war die 7. Lebensdekade [Li et al., 2004].

In der eigenen Studie wurde in einem Fall die Diagnose nicht weiter klassifizierbares Adenokarzinom gestellt. Die befallene Drüse war die Gl. parotis, das Alter des Patienten lag bei 77 Jahren, Angaben zur Aggressivität dieses Tumors lagen nicht vor. Der Anteil an der Gesamtzahl der Fälle liegt hier mit 2,1% unter dem des Speicheldrüsen-Registers Hamburg, das 3,9% nicht weiter klassifizierbare Karzinome enthält.

Zu diskutieren sind noch vier Fälle (8,2%) von „niedrig differenzierten Karzinomen“, die im eigenen Patientenkollektiv vorkamen und im Ergebnisteil in einer eigenen Gruppe zusammengefasst wurden. In der WHO-Klassifikation von 1991 ist eine eigene Gruppe „niedrig differenzierte Karzinome“ nicht beschrieben. Die Zusammenfassung dieser vier Fälle in einer Gruppe erfolgte, da bei allen von ihnen die Beschreibung „niedrig differenziertes Karzinom“ vorkam und sich keiner der Fälle in eine andere Kategorie der WHO-Klassifikation einordnen ließ. Die unterschiedlichen Beschreibungen des histologischen Bildes in den vier Einzelfällen (Siehe Kapitel 4.3.1.8.) lassen aber schon erahnen, dass es sich hier um eine eher heterogene Gruppe handeln

muss. Die Formulierungen im Einzelnen machen deutlich, dass es für den Pathologen offenbar eine äußerst schwierige Aufgabe ist, Tumorgewebe zu begutachten, das derart geringe Differenzierungsmerkmale aufweist.

Auch der Einsatz moderner Methoden der Immunhistochemie und besonderer Färbe- und Markertechniken, die dem Pathologen heute zur Verfügung stehen, konnten hier nicht dazu beitragen, dass eine laut WHO-Klassifikation definierte Diagnose getroffen werden konnte. Die Diagnosen beschränken sich auf morphologische und zytoarchitektonische Deskriptionen.

Eine höchst interessante Fragestellung für spätere Untersuchungen wäre nun, ob in diesen Fällen bei einem nachträglichen Vergleich der damals angefertigten histologischen Schnitte mit einem Referenzzentrum für Speicheldrüsentumoren, eine Zuordnung zu den Kategorien der WHO-Klassifikation vorgenommen werden könnte.

Allerdings muss hier im Auge behalten werden, dass solche Überlegungen in erster Linie wissenschaftlicher Art sind und für den betroffenen Patienten kein Nachteil bezüglich seiner Behandlung dadurch entstanden sein kann, dass eventuell ein äußerst seltener Tumor nicht ganz korrekt nach der WHO-Klassifikation benannt werden konnte. Die vom Pathologen betonte niedrige Zelldifferenzierung eines Tumors ist für jeden Kliniker, der maligne Tumoren behandelt ein Hinweis auf hohe Malignität und für ein entsprechend notwendiges, konsequentes Therapieschema.

Fragen, die durch eine eindeutige Zuordnung geklärt werden könnten, sind solche über das entitätenspezifische Verhalten. Das heißt, ob ein Tumor beispielsweise auf eine Strahlen- oder Chemotherapie reagiert, oder ob eine Neck Dissection sinnvoll ist. Für die seltenen Tumoren der WHO-Klassifikation liegen bezüglich dieser Fragestellungen derzeit jedoch nicht ausreichend Informationen vor, so dass hier bis heute keine eindeutige

Behandlungsempfehlung gegeben werden kann. So bleibt die Wahl der Therapie hier Angelegenheit des behandelnden Arztes.

Andererseits liegt auf der Hand, dass solche Daten, die ja letztendlich eine optimierte Behandlung zum Ziel haben auch nur gesammelt und verglichen werden können, wenn eine möglichst weitreichende Umsetzung einer international gültigen Konvention wie der WHO-Klassifikation stattfindet.

### **5.5. Metastasen**

Der Unterscheidung zwischen primären malignen Tumoren der Speicheldrüsen und Speicheldrüsenmetastasen anderer extraglandulärer Primärtumoren kommt praktische Bedeutung im Hinblick auf die Therapie und Prognose zu [Franzen und Pfaltz, 1997; Seifert, 1996; Seifert et al., 1986].

In der eigenen Studie traten Speicheldrüsentumoren, die auf einen metastasierten Primärtumor zurückgingen, in 5 Fällen (10,2%) auf. In allen 5 Fällen war die Gl. Parotis betroffen. Davon handelte es sich in zwei Fällen um ein metastasiertes malignes Melanom, in zwei Fällen um ein metastasiertes Plattenepithelkarzinom und in einem Fall um ein metastasiertes Merkel-Zell-Karzinom. Der Primarius lag in allen Fällen, in denen er ausgemacht werden konnte, im Gesichts- und Kopfbereich (4 Fälle). In einem Fall konnte er auch nach intensivem Staging nicht lokalisiert werden.

Die Beobachtungen entsprechen den Angaben in der Literatur. Der Anteil von Metastasen in den großen Speicheldrüsen an allen malignen Speicheldrüsentumoren beträgt laut größeren Fallstatistiken ca. 5% [Gnepp, 1991; Seifert et al., 1986]. Die Lokalisation betrifft danach zu etwa 70% die Gl. parotis und zu

etwa 30% die Gl. submandibularis. Die Gl. sublingualis wird von Metastasen in der Regel nicht betroffen.

Die im Speicheldrüsen-Register Hamburg am häufigsten in die Speicheldrüsen metastasierenden Entitäten sind mit 53% das Plattenepithelkarzinom, mit 25% das maligne Melanom und mit 19% das Nasopharynxkarzinom [Seifert, 1996]. Die Ausgangspunkte der Metastasen sind dabei zu über 80% Lokalisationen des Kopf- und Halsbereiches. Hämatogene Fernmetastasen sind nur zu ca. 8% angegeben [Seifert, 1996]. Diese Aussagen werden von anderen Untersuchungen in der Sache bestätigt, wenn auch davon abweichende Prozentangaben gefunden werden können [Lai et al., 2002; Malata et al., 1997; Malata et al., 1998; Veness et al., 2007].

Dass der Primarius wie in der vorliegenden Studie bei einem metastasierten malignen Melanom nicht gefunden werden kann, ist kein Einzelfall. In der Cleveland Clinic Foundation wurden zwischen 1988 und 1999 zwölf maligne Melanome untersucht, die in die Parotis metastasiert waren. Hier wurde der Tumor in 9 Fällen zuerst an seinem Ursprung diagnostiziert, in zwei Fällen wurde er gleichzeitig an seinem Ursprung und in der Parotis lokalisiert. In einem Fall war die Gl. parotis auch hier der Ort, an dem das maligne Melanom in Form einer Metastase als erstes gefunden wurde und trotz intensiver Suche konnte auch hier der Primärtumor nicht ausfindig gemacht werden [Prayson und Sebek, 2000].

Eine für unsere Gegebenheiten außergewöhnliche Beobachtung machen Wissenschaftler, die sich mit der Statistik von Speicheldrüsentumoren in Australien beschäftigen. Aufgrund der hohen Rate an Hautkrebserkrankungen, die vorwiegend an den sonnenexponierten Stellen von Kopf und Hals auftreten, kommen hier in der Gl. parotis mehr Metastasen regionaler Hauttumoren vor, als primäre Speicheldrüsenmalignome [Bron et al., 2003;

Ch'ng et al., 2006; Chua et al., 2002; Dona et al., 2003; O'Brien et al., 2002; Veness et al., 2007].

In einer 2003 vom Sydney Head and Neck Cancer Institute veröffentlichten Studie, in der 232 maligne Parotistumoren analysiert wurden, gingen nur 23,3% (54 Tumoren) primär vom Speicheldrüsengewebe aus, die übrigen 76,7% waren metastasierte Tumoren. Unter den Metastasen überwogen hier ebenfalls die Plattenepithelkarzinome mit 56,8% (101 Fälle), die zweithäufigste Gruppe bildeten die malignen Melanome mit 38,7% (69 Fälle), die sonstigen Entitäten machten mit 8 Fällen lediglich 4,5% aus [Bron et al., 2003].

Die eigenen Ergebnisse bezüglich metastasierter Tumoren in den Speicheldrüsen stimmen abschließend betrachtet also mit den Ergebnissen, die für Mitteleuropa repräsentativ sind, überein. In anderen geographischen Regionen können sich die Zahlen davon aber insbesondere durch ein vermehrtes Vorkommen von malignen Hauttumoren beträchtlich unterscheiden.

## **5.6. Fazialisparese**

Die Fazialisparese ist Dauerthema der wissenschaftlichen Diskussion im Hinblick auf die Operationstechniken bei malignen Speicheldrüsentumoren, insbesondere bei Parotistumoren. Während bei Exstirpationen der Gl. submandibularis ausschließlich der Mundast des N. facialis gefährdet ist, sind bei Operationen an der Gl. parotis alle Äste des N. facialis bedroht, bei radikalen Operationen werden sie sogar von vornherein mit reseziert.

Eine intakte Fazialisfunktion hat für den Patienten aber eine enorme Bedeutung im psychosozialen Bereich, sowie auch für einen physiologischen Lidschluss und so wird, wenn immer aus

medizinischer Sicht möglich, eine den N. facialis schonende Therapie durchgeführt.

Eine Fazialisparese kann allerdings auch selber durch einen Speicheldrüsentumor der Gl. parotis hervorgerufen werden, bevor ein operativer Eingriff überhaupt stattgefunden hat. Sie ist dann ein wichtiger Hinweis zur Formulierung einer Verdachtsdiagnose, da sie in einem solchen Fall, bei gleichzeitig feststellbarer Raumforderung in der Parotis, fast immer auf einen malignen Prozess hindeutet. Es lassen sich zwar Berichte in der Literatur finden, in denen auch benigne Prozesse eine Fazialisparese verursachen [Jecker und Hartwein, 1993; Koide et al., 1994; O'Dwyer et al., 1990; Yang et al., 1996], aber auch wenn eine solche Möglichkeit im Hinterkopf behalten werden sollte, handelt es sich hier doch um einzelne Fallberichte.

Grundsätzlich ist eine Raumforderung in der Gl. parotis bei gleichzeitiger Fazialisparese pathognomonisch für einen malignen Tumor.

Unter den in der vorliegenden Studie untersuchten Parotistumoren, die operiert wurden, war nur in 23,5% der Fälle vor der Operation eine Fazialisparese klinisch feststellbar. Ein nahezu identisches Ergebnis mit 24% für präoperative Fazialisparenen bei malignen Parotistumoren liefert eine japanische Studie aus dem Jahr 2006 [Sakamoto et al., 2006] .

Daraus muss allerdings geschlussfolgert werden, dass eine intakte Fazialisfunktion bei gleichzeitig bestehender Raumforderung der Parotis keineswegs als Hinweis auf einen benignen Prozess gedeutet werden darf.

Auch Spiro betont, dass sich die meisten Patienten mit malignem Tumor in der Parotis klinisch mit normaler Fazialisfunktion vorstellen [Spiro und Spiro, 2003].

Ebenso äußern sich auch einige andere Autoren [Guntinas-Lichius et al., 2004; Katoh et al., 1984; Sullivan et al., 1987].

Postoperativ bestand bei den eigenen Untersuchungen in 76,5% der operierten Parotistumoren eine Beeinträchtigung des N. facialis. Darunter waren knapp 70% paritell und etwa 27% vollständig gelähmt, in einem Fall (etwa 3%) fehlten die Angaben zur Qualität der Lähmung.

Leider konnte anhand der vorliegenden Daten in den Patientenakten nicht ermittelt werden, in genau wie vielen Fällen sich eine anfängliche Beeinträchtigung der Fazialisfunktion wieder völlig zurückbildete. Die 7 Fälle (27%), die eine vollständige Fazialisparese nach der Operation aufwiesen, waren 7 der insgesamt 9 Fälle, in denen eine radikale Parotidektomie stattgefunden hatte. Ein weiterer Fall (ca. 3%), in dem eine radikale Parotidektomie durchgeführt wurde, ist der Fall bei dem keine Angaben zur Qualität der postoperativen Fazialisparese gemacht wurde. Es lässt sich vermuten, dass sie hier auch vollständig war. Im letzten Fall mit radikaler Parotidektomie war die postoperative Fazialisparese partiell, hier wurde der N. facialis aber auch nur teilreseziert.

Für die übrigen Fälle, die eine partielle Fazialisparese nach der Operation zeigten, lässt sich vermuten, dass sich die Mehrheit der Beeinträchtigungen mit der Zeit zurückgebildet haben dürfte. Denn in allen diesen Fällen wurde entweder nur eine laterale Parotidektomie oder ein vollständige konservative Parotidektomie durchgeführt, das heißt der N. facialis wurde hier immer erhalten. Es bleibt aber dennoch eine Vermutung, da die Dokumentation diesbezüglich unvollständig war und die Tumornachsorge ja teilweise alio loco stattfand.

Andere Studien stützen die Vermutung hingegen. Guntinas-Lichius konnte von 107 Patienten mit Parotismalignom 79 unter Erhaltung des N. facialis operieren. In dieser Gruppe zeigte die Hälfte der Patienten postoperativ eine partielle Fazialisparese, aber dauerhaft waren nur 2% beeinträchtigt [Guntinas-Lichius et al., 2004].

Marchesi beschreibt die Abhängigkeit des Auftretens einer dauerhaften Fazialisparese von der Lokalisation des Tumors innerhalb der Parotis. Für oberflächlich gelegene, maligne Parotistumoren ermittelt er einen Wert von 10% an dauerhaften Fazialisparenen, für tiefer gelegene, maligne Parotistumoren gibt er einen Wert von 50% an [Marchesi et al., 2006].

Überblickend betrachtet müssen die Angaben auch hier sehr kritisch gesehen werden. Das Auftreten einer postoperativen Fazialisparese hängt von vielen Faktoren ab. So muss zunächst beachtet werden, dass hier nur die malignen Parotistumoren berücksichtigt wurden und bei benignen Tumoren selbstverständlich viel bessere Ergebnisse erzielt werden. Weiterhin ist die Radikalität der Operation abhängig vom Tumorstadium und vom histologischen Ergebnis. Hinzu kommt, dass es in evtl. notwendigen Nachoperationen für den Chirurgen deutlich schwieriger ist, den N. facialis nicht zu verletzen. So kann als Orientierung ein Wert angenommen werden, den Malata in 12 Jahren Chirurgie an ausschließlich Parotismalignomen fand. Danach beträgt die durchschnittliche Rate an dauerhaften Fazialisparenen bei der Operation von malignen Parotistumoren in etwa 30% [Malata et al., 1997].

## 5.7. Neck Dissection

„...Bei allen Tumoren, bei denen Absiedelungen in die regionalen Lymphknoten zu erwarten sind, muss eine chirurgische Mitbehandlung des lokoregionalen Lymphabstromgebiets in die Therapieüberlegungen einbezogen werden...“ [Ehrenfeld et al., 2002]. Die chirurgische Ausräumung der Lymphknoten des Halses wird als Neck Dissection bezeichnet.

Im eigenen Patientenkollektiv wurde in 52,5% der Fälle, in denen operiert wurde, auch eine Neck Dissection durchgeführt. Dabei wurden im Durchschnitt in 3 Levels ausgeräumt. Das Plattenepithelkarzinom ist dabei die Entität mit dem höchsten relativen Wert für die Neck Dissection. Hier wurde bei 88,9% aller operierten Plattenepithelkarzinome auch eine Neck Dissection durchgeführt. Darauf folgt das Adenoid-zystische Karzinom. Hier wurde in 80% der Fälle eine Neck Dissection durchgeführt. Beim Mukoepidermoidkarzinom wurde in 60% der Fälle eine Neck Dissection durchgeführt.

Eine routinemäßige Durchführung der Neck Dissection wird aufgrund unterschiedlicher klinischer Ergebnisse immer noch kontrovers diskutiert. Dabei muss zunächst noch zwischen zwei Begriffen unterschieden werden. Von einer „elektiven“ Neck Dissection ist die Rede, wenn klinisch kein Verdacht für eine zervikale Metastasierung besteht, bzw. wenn eine N0-Situation beim Staging vorliegt. Von einer therapeutischen Neck Dissection ist die Rede, wenn vor der Durchführung bekannt ist, dass sich der Tumor bereits in die regionalen Lymphknoten abgesiedelt hat.

Dass eine therapeutische Neck Dissection nach Möglichkeit durchgeführt werden sollte ist nicht umstritten.

Man ist sich weiterhin meist darüber einig, dass die Neigung eines Tumors zu metastasieren nicht allein vom Tumorstadium

abhängt, sondern insbesondere auch von der histologisch festgestellten Tumorentität [Lin, 1991].

Über die Notwendigkeit einer elektiven Neck Dissection gibt es jedoch unterschiedliche Ansichten.

Die Problematik besteht in der Einschätzung, ob bereits sogenannte „okkulte Metastasen“ vorliegen, d.h. solche Metastasen, die klinisch und diagnostisch noch nicht nachgewiesen werden können.

In einer Kölner Studie wurde bei 139 Patienten, die klinisch keinerlei Anzeichen für eine zervikale Metastasierung zeigten, jeweils eine elektive Neck Dissection durchgeführt und das resezierte Gewebe pathohistologisch auf okkulte Metastasen hin untersucht. Dabei wurden in 45% der Fälle tatsächlich okkulte Metastasen gefunden und es wurde die Schlussfolgerung formuliert, dass die Neck Dissection ein integraler Bestandteil der operativen Behandlung maligner Tumoren der großen Speicheldrüsen sein sollte [Stennert et al., 2003]. Eine weitere Studie, die ausschließlich Patienten mit submandibulären Tumoren untersucht hat, kommt zu den gleichen Ergebnissen. Auch hier wird empfohlen elektive Neck Dissections wegen der Gefahr von okkulten Metastasen durchzuführen [Beppu et al., 2003].

Ein Wert von 22% für okkulte Metastasen von Parotiskarzinomen ausgehend wird in einer dritten Studie gefunden und auch hier ist der Autor der Meinung, dass elektive Neck Dissections bei Parotismalignomen sinnvoll sind [Zbaren et al., 2003].

Demgegenüber stehen Studienergebnisse, die geringere Werte für okkulte Metastasen aufzeigen und deren Autoren daraus folgernd elektive Neck Dissections ablehnen, oder sie nur für bestimmte Tumorfälle befürworten. Armstrong gibt an, dass Tumoren, die größer als 4cm im Durchmesser sind, in 20% der Fälle okkulte Metastasen ausgebildet haben. Bei Tumoren, die kleiner als 4 cm

sind, findet er okkulte Metastasen nur in 4% der Fälle. Gleichzeitig findet er bei Tumoren mit einem hohen Malignitätsgrad in 49% der Fälle okkulte Metastasen, bei solchen mit geringem oder mittlerem Malignitätsgrad nur in 7% [Armstrong et al., 1992]. Er folgert, dass eine elektive Neck Dissection nur bei hochmalignen und sehr großen Tumoren indiziert ist.

Eine weitere Studie beschreibt, dass die Kriterien, die statistisch signifikanten Einfluss auf die Metastasierung von Parotiskarzinomen in die regionalen Halslymphknoten haben, die Tumorentität, das Tumorstadium, eine vorhandene Fazialisparese, ein perineurales Wachstum, die extraglanduläre Tumorausbreitung und das Vorhandensein von Nekrosen im Tumorgewebe sind [Regis De Brito Santos et al., 2001].

Diese knappe Auswahl an Studien macht bereits deutlich, dass die wissenschaftliche Diskussion hier noch fortgeführt werden muss. So kann bislang nur in beschränktem Rahmen auf Therapieempfehlungen zurückgegriffen werden, die von der Mehrheit der Autoren befürwortet wird. Feststellen lässt sich hier lediglich die Abhängigkeit der Metastasierung maligner Tumoren von deren histologisch diagnostizierten Entität, von dem Tumorgrad und von der Tumorgröße.

## 6. Zusammenfassung

Maligne Speicheldrüsentumoren gehören in der Medizin zu den eher selten vorkommenden Tumoren, zeichnen sich aber durch eine große Vielfalt an möglichen Entitäten aus. Die revidierte Fassung der WHO-Klassifikation für Speicheldrüsentumoren von 1991 soll den klinisch tätigen Ärzten und Pathologen bei der Festlegung der Diagnose, der Therapie und der Formulierung einer Prognose behilflich sein.

Ziel dieser Studie war es, die Umsetzung der WHO-Klassifikation von 1992 bis 2007 zu analysieren, die statistische Verteilung der diagnostizierten malignen Tumoren der großen Speicheldrüsen mit anderen Studien und Tumorregistern zu vergleichen, und weitere epidemiologische, sowie therapeutische Kriterien zu untersuchen. Dazu wurden 49 Patientenfälle mit malignem Tumor in einer der großen Speicheldrüsen retrospektiv ausgewertet. Häufigster Tumor war das Adenoid-zystische Karzinom mit 20,4% gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit 18,4%, vom Azinuszellkarzinom mit 16,3% und vom Mukoepidermoidkarzinom mit 10,2%. Das mittlere Alter lag bei 65,3 Jahren, das Verhältnis von betroffenen Männern zu Frauen lag bei 1,23 zu 1. Beim Vergleich mit dem Speicheldrüsen-Register Hamburg zeichnen sich sowohl Unterschiede als auch Übereinstimmungen der Ergebnisse ab, gleiches gilt für Vergleiche mit anderen Studien. Geschlussfolgert wurde, dass Häufigkeitsangaben für maligne Speicheldrüsentumoren z.T. großen Schwankungen unterlegen sind.

Eine Formulierung der histologischen Diagnose anhand der WHO-Klassifikation hat in 45 der 49 Fälle (92%) stattgefunden, in vier Fällen mit niedriger Differenzierung der Tumorgewebe beschränkte sich die histologische Diagnose auf morphologische und zytoarchitektonische Deskriptionen.

Ergebnisse die für Metastasen anderer Primärtumoren in den Speicheldrüsen gefunden wurden, stimmen mit Ergebnissen anderer Studien für Mitteleuropa überein. Es wurde hier aber eine geographische Abhängigkeit insbesondere von der jeweiligen Hautkrebsprävalenz herausgestellt.

Präoperativ bestand in 23,5% der Fälle eine Fazialisparese, postoperativ wurde in 76,5% eine Beeinträchtigung des Gesichtsnerven festgestellt. Hiervon handelte es sich in über 2/3 um eine partielle Beeinträchtigung und in knapp 1/3 um eine vollständige Fazialisparese.

Eine Neck Dissection wurde am häufigsten beim Plattenepithelkarzinom durchgeführt (88,9% der Fälle mit Plattenepithelkarzinom), beim Adenoid-zystischen Karzinom in 80% und insgesamt in 52,5% der Fälle.

Abschließend betrachtet gibt die vorliegende Studie also 15 Jahre Praxis der Therapie von malignen Speicheldrüsentumoren an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn wieder. Die erhaltenen Ergebnisse lassen sich im Allgemeinen in vergleichbaren Studien wiederfinden, extreme oder fragliche Abweichungen bestehen nicht.

## 7. Anhang

### Auswertungsbogen maligne Speicheldrüsentumoren

<b>Patient:</b>	Name:	
	Vorname:	
	Geburtsdatum /-ort:	
	Wohnort:	
	Beruf:	

→ Geschlecht:

- männlich
- weiblich

→ Alter bei Erstdiagnose: \_\_\_\_\_ Jahre

→ Welche Speicheldrüse war befallen?

- Gl. parotis
- Gl. submandibularis
- Gl. sublingualis
- kl. Speicheldrüsen (Regio: \_\_\_\_\_)

→ Seite:  rechts  links

→ bei Metastase o. Rezidiv: Wann und wo trat der Primärtumor auf?

Wann: \_\_\_\_\_

Wo: \_\_\_\_\_

diagnostizierte Tumorentität: \_\_\_\_\_

bereits erfolgte Operationen / erfolgte Therapie: \_\_\_\_\_

→ Präoperative Diagnostik:

- klinische Eingangsuntersuchung
- Sonographie
- CT
- MRT
- Feinnadelaspirationszytologie
- andere: \_\_\_\_\_

→ bestand eine B-Symptomatik?  Ja  Nein

→ Präoperative Verdachtsdiagnose: \_\_\_\_\_

- benigne
- maligne

→ Bei Parotistumoren: bestand/besteht eine Facialisparesie?

- vor der OP :

- Ja
- Qualität (vollständig, partiell, etc.): \_\_\_\_\_
- Nein

- nach der OP:

- Ja
- Qualität (vollständig, partiell, etc.): \_\_\_\_\_
- evtl. Verlauf: \_\_\_\_\_
- Nein

→ Therapie und Operationsverfahren:

- partielle bzw. laterale Parotidektomie
- totale Parotidektomie (konservativ = unter Schonung des N. facialis)
- totale Parotidektomie (radikal = mit Entfernung des N. facialis)
- vollständige Entfernung einer anderen Speicheldrüse
  - Gl. submandibularis
  - Gl. sublingualis
  - kl. Speicheldrüse (Regio: \_\_\_\_\_)
- Nervrekonstruktion (unter Verwendung des Nervus \_\_\_\_\_)
- intraoperatives Monitoring des Nervus \_\_\_\_\_
- Sonstige Rekonstruktionen und Wiederherstellende Maßnahmen: \_\_\_\_\_
- Besonderheiten: \_\_\_\_\_

→ Wurde ein intraoperative Schnellschnittdiagnostik durchgeführt?

- Nein
- Ja

- Ergebnis: \_\_\_\_\_
- Ergebnis stimmte überein mit späterer Diagnose?
  - Ja
  - Nein

→ Diagnose der konventionellen histologischen Untersuchung:

\_\_\_\_\_

→ Es wurde das folgende Referenzzentrum hinzugezogen:

- Hamburg
- Basel
- anderes: \_\_\_\_\_

→ Das Staging und Grading ergab einen Tumor der Größe: \_\_\_\_\_

→ Es wurde eine Neck Dissection in \_\_\_\_\_ Ebene/n durchgeführt. Anmerkungen \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

→ Es wurden Nachoperationen angeschlossen

- Anzahl: \_\_\_\_\_
- Wann?: \_\_\_\_\_
- Gründe: \_\_\_\_\_
  - Nachresektion
  - andere: \_\_\_\_\_

→ Es wurde folgende adjuvante Therapie durchgeführt:

- Radiatio
- Chemotherapie
- Anmerkungen: \_\_\_\_\_

→ Welche Nachuntersuchungen haben stattgefunden?

- CT → evtl. Ergebnis: \_\_\_\_\_
- MRT → evtl. Ergebnis: \_\_\_\_\_
- Sonographie → evtl. Ergebnis: \_\_\_\_\_
- andere: \_\_\_\_\_ → evtl. Ergebnis: \_\_\_\_\_

→ Ergebnisse der Nachuntersuchungen:

- Beeinflussung durch Narbe
- Speichelfluss
- Beeinflussung durch Facialisparesie
- Pat. klagt über:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- Der Pat. verstarb \_\_\_\_\_ Jahre / Monate nach der Operation

Besonderheiten bei diesem Fall:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Fass DE, Zelefsky MJ, Shah JP, Strong EW, Spiro RH. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer*. 1992; 69: 615-619.
- [2] Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds. *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders, 1991: 269 - 298.
- [3] Auclair PL, Ellis GL, Gnepp DR, Wenig BM, Janney CG. Salivary Gland Neoplasms: General Considerations. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds. *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders, 1991: 135 - 164.
- [4] Batsakis JG. Salivary gland neoplasia: an outcome of modified morphogenesis and cytodifferentiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1980; 49: 229-232.
- [5] Benninghoff A, Drenckhahn D. *Anatomie makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. 16., völlig neu bearb. Aufl. ed. München: Urban & Fischer 2003.
- [6] Beppu T, Kamata SE, Kawabata K, Nigauri T, Mitani H, Yoshimoto S, Yonekawa H, Miura K, Fukushima H, Sasaki T, Hamano T, Tada Y, Hoki K. Prophylactic neck dissection for submandibular gland cancer. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2003; 106: 831-837.
- [7] Bhattacharyya N, Fried MP. Nodal metastasis in major salivary gland cancer: predictive factors and effects on survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128: 904-908.

- [8] Brocheriou C, d'Agay MF, de Roquancourt A. Histogenesis of tumors of the salivary glands. *Arch Anat Cytol Pathol*. 1986; 34: 69-78.
- [9] Bron LP, Traynor SJ, McNeil EB, O'Brien CJ. Primary and metastatic cancer of the parotid: comparison of clinical behavior in 232 cases. *Laryngoscope*. 2003; 113: 1070-1075.
- [10] Carrillo JF, Vazquez R, Ramirez-Ortega MC, Cano A, Ochoa-Carrillo FJ, Onate-Ocana LF. Multivariate prediction of the probability of recurrence in patients with carcinoma of the parotid gland. *Cancer*. 2007; 109: 2043-2051.
- [11] Cesinaro AM, Criscuolo M, Collina G, Galetti R, Migaldi M, Lo Bianco F. Salivary gland tumors: revision of 391 cases according to the new WHO classification. *Pathologica*. 1994; 86: 602-605.
- [12] Ch'ng S, Maitra A, Lea R, Brasch H, Tan ST. Parotid metastasis: an independent prognostic factor for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006; 59: 1288-1293.
- [13] Chaudhry AP, Vickers RA, Gorlin RJ. Intraoral minor salivary gland tumors. An analysis of 1,414 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1961; 14: 1194-1226.
- [14] Chen AM, Garcia J, Lee NY, Bucci MK, Eisele DW. Patterns of nodal relapse after surgery and postoperative radiation therapy for carcinomas of the major and minor salivary glands: what is the role of elective neck irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67: 988-994.
- [15] Chua MS, Veness MJ, Morgan G, Shakespeare T, Hehir A, Gebiski V, Cakir B, Tiver KW. Parotid lymph-node metastases from cutaneous squamous-cell carcinomas: treatment outcome and prognostic factors following surgery and adjuvant radiotherapy. *Australas Radiol*. 2002; 46: 174-179.

- [16] Dardick I. Histogenesis and morphogenesis of salivary gland neoplasms. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds. Surgical Pathology of the Salivary Glands. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders, 1991: 108 - 128.
- [17] Dardick I, Burford-Mason AP. Current status of histogenetic and morphogenetic concepts of salivary gland tumorigenesis. Crit Rev Oral Biol Med. 1993; 4: 639-677.
- [18] Dona E, Veness MJ, Cakir B, Morgan GJ. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid: the role of surgery and adjuvant radiotherapy to achieve best outcome. ANZ J Surg. 2003; 73: 692-696.
- [19] Ehrenfeld M, Prein J, Jundt G, Waldhart E. Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M, Austermann K-H, eds. Spezielle Chirurgie. Stuttgart; New York: Thieme, 2002: 99 - 182.
- [20] Ellis GL, Auclair PL. Acicnic Cell Adenocarcinoma. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds. Surgical Pathology of the Salivary Glands. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders, 1991: 299 - 317.
- [21] Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical Pathology of the Salivary Glands. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders 1991.
- [22] Eneroth CM. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. Cancer. 1971; 27: 1415-1418.
- [23] Eneroth CM, Hjertman L. Adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland. Laryngoscope. 1966; 76: 1639-1661.
- [24] Eversole LR. Histogenic classification of salivary tumors. Arch Pathol. 1971; 92: 433-443.

- [25] Fantozzi RD, Bone RC, Fox R. Extraglandular Warthin's tumors. *Laryngoscope*. 1985; 95: 682-688.
- [26] Franzen A, Pfaltz M. Parotistumoren nicht glandulären Ursprungs: Nah- und Fernmetastasen in der Ohrspeicheldrüse. *Laryngorhinootologie*. 1997; 76: 735-739.
- [27] Frick HF, Leonhardt H, Starck D, Kühnel W, Putz RV. *Allgemeine Anatomie*. 4., überarb. Aufl. ed. Stuttgart etc.: Thieme 1992.
- [28] Friedrich RE, Li L, Knop J, Giese M, Schmelzle R. Pleomorphic adenoma of the salivary glands: analysis of 94 patients. *Anticancer Res*. 2005; 25: 1703-1705.
- [29] Gnepp DR. Metastatic disease to the major salivary glands. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds. *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders, 1991: 560-569.
- [30] Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Schroeder U, Quante G, Jungehuelssing M, Stennert E. Primary parotid malignoma surgery in patients with normal preoperative facial nerve function: outcome and long-term postoperative facial nerve function. *Laryngoscope*. 2004; 114: 949-956.
- [31] Jecker P, Hartwein J. Fazialisparese bei gutartigem Parotistumor: Fallbeschreibung und Literaturübersicht. *Laryngorhinootologie*. 1993; 72: 204-206.
- [32] Johns ME, Goldsmith MM. Incidence, diagnosis, and classification of salivary gland tumors. Part 1. *Oncology*. 1989; 3: 47-56.
- [33] Junqueira LC, Carneiro J. *Histologie Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen unter Berücksichtigung der Histophysiologie*. 4., korr. u. aktual. Aufl. ed. Berlin: Springer 1996.

- [34] Katoh T, Ishige T, Kasai H, Naitoh J, Kaneko T, Kitamura T, Nagao K, Matsuzaki O. Malignant parotid gland tumors and facial nerve paralysis. *Arch Otorhinolaryngol*. 1984; 240: 139-144.
- [35] Klinke R, Silbernagl S, Bauer C. *Lehrbuch der Physiologie*. 4., korr. Aufl. ed. Stuttgart; New York: Thieme 2003.
- [36] Koide C, Imai A, Nagaba A, Takahashi T. Pathological findings of the facial nerve in a case of facial nerve palsy associated with benign parotid tumor. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994; 120: 410-412.
- [37] Kutta H, May J, Jaehne M, Munscher A, Paulsen FP. Antimicrobial defence mechanisms of the human parotid duct. *J Anat*. 2006; 208: 609-619.
- [38] Lai SY, Weinstein GS, Chalian AA, Rosenthal DI, Weber RS. Parotidectomy in the treatment of aggressive cutaneous malignancies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128: 521-526.
- [39] Lang S, Rotter N, Lorenzen A, Ihrler S, Eckel R, Holzfel D, Rasp G, Wollenberg B, Sommer K. Salivary gland carcinomas Part II. Diagnosis and therapy. *HNO*. 2005; 53: 905-911.
- [40] Li J, Wang BY, Nelson M, Li L, Hu Y, Urken ML, Brandwein-Gensler M. Salivary adenocarcinoma, not otherwise specified: a collection of orphans. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128: 1385-1394.
- [41] Li LJ, Li Y, Wen YM, Liu H, Zhao HW. Clinical analysis of salivary gland tumor cases in West China in past 50 years. *Oral Oncology*. 2007.
- [42] Lim YC, Lee SY, Kim K, Lee JS, Koo BS, Shin HA, Choi EC. Conservative parotidectomy for the treatment of parotid cancers. *Oral Oncol*. 2005; 41: 1021-1027.

- [43] Lima RA, Tavares MR, Dias FL, Kligerman J, Nascimento MF, Barbosa MM, Cernea CR, Soares JR, Santos IC, Salviano S. Clinical prognostic factors in malignant parotid gland tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 133: 702-708.
- [44] Lin GC. The role of neck dissection in the eradication of salivary carcinomas. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 1991; 26: 137-139, 190.
- [45] Luukkaa H, Klemi P, Leivo I, Koivunen P, Laranne J, Makitie A, Virtaniemi J, Hinkka S, Grenman R. Salivary gland cancer in Finland 1991-1996: an evaluation of 237 cases. *Acta Otolaryngol.* 2005; 125: 207-214.
- [46] Magnano M, Gervasio CF, Cravero L, Machetta G, Lerda W, Beltramo G, Orecchia R, Ragona R, Bussi M. Treatment of malignant neoplasms of the parotid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 121: 627-632.
- [47] Makeieff M, Venail F, Cartier C, Garrel R, Crampette L, Guerrier B. Continuous facial nerve monitoring during pleomorphic adenoma recurrence surgery. *Laryngoscope.* 2005; 115: 1310-1314.
- [48] Malata CM, Camilleri IG, McLean NR, Piggott TA, Kelly CG, Chippindale AJ, Soames JV. Malignant tumours of the parotid gland: a 12-year review. *Br J Plast Surg.* 1997; 50: 600-608.
- [49] Malata CM, Camilleri IG, McLean NR, Piggott TA, Soames JV. Metastatic tumours of the parotid gland. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 36: 190-195.
- [50] Marchesi M, Biffoni M, Trinchi S, Turriziani V, Campana FP. Facial nerve function after parotidectomy for neoplasms with deep localization. *Surg Today.* 2006; 36: 308-311.

- [51] Neuhold N, Ullrich R, Huber E. Histologic classification of epithelial salivary gland tumors. *Radiologe*. 1994; 34: 239-247.
- [52] Norberg LE, Burford-Mason AP, Dardick I. Cellular differentiation and morphologic heterogeneity in polymorphous low-grade adenocarcinoma of minor salivary gland. *J Oral Pathol Med*. 1991; 20: 373-379.
- [53] O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck*. 2002; 24: 417-422.
- [54] O'Dwyer TP, Gullane PJ, Dardick I. A pseudo-malignant Warthin's tumor presenting with facial nerve paralysis. *J Otolaryngol*. 1990; 19: 353-357.
- [55] Prayson RA, Sebek BA. Parotid gland malignant melanomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 1780-1784.
- [56] Probst R, Biesalski P, Brauer T, Grevers G, Iro H, Rosanowski F. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Ein sicherer Einstieg - kleine Etappen in Text, Bild und Ton. 2., korr. und aktualisierte Aufl. ed. Stuttgart: G. Thieme 2004.
- [57] Regezi JA, Batsakis JG. Histogenesis of salivary gland neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am*. 1977; 10: 297-307.
- [58] Regezi JA, Sciubba J. Oral pathology: clinical-pathologic correlations. 2. ed. Philadelphia: Saunders 1993.
- [59] Reuther JF, Kübler NR. Erkrankungen der Speicheldrüsen. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M, Austermann K-H, eds. *Spezielle Chirurgie*. Stuttgart, New York: Thieme, 2002: 23 - 37.
- [60] Sakamoto K, Chijiwa H, Miyajima Y, Umeno H, Nakashima T. A retrospective study of malignant parotid tumors. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2006; 109: 103-111.

- [61] Schultz-Coulon HJ. Pleomorphic giant adenomas of the parotid gland. *Laryngorhinootologie*. 1989; 68: 445-449.
- [62] Schwenzler N, Ehrenfeld M, Austermann K-H. *Spezielle Chirurgie*. 3., aktualisierte und erw. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme 2002.
- [63] Seifert G. Classification of epithelial salivary gland tumors. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1978; 62: 549-551.
- [64] Seifert G. *Oralpathologie I: Pathologie der Speicheldrüsen*. 2. Aufl. ed. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hongkong, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio: Springer 1996.
- [65] Seifert G, Brocheriou C, Cardesa A, Eveson JW. WHO International Histological Classification of Tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours. *Pathol Res Pract*. 1990; 186: 555-581.
- [66] Seifert G, Donath K. Morphology of salivary gland diseases. *Arch Otorhinolaryngol*. 1976; 213: 111-208.
- [67] Seifert G, Hennings K, Caselitz J. Metastatic tumors to the parotid and submandibular glands: analysis and differential diagnosis of 108 cases. *Pathol Res Pract*. 1986; 181: 684-692.
- [68] Spiro JD, Spiro RH. Cancer of the parotid gland: role of 7th nerve preservation. *World J Surg*. 2003; 27: 863-867.
- [69] Stennert E, Kisner D, Jungehülsing M, Guntinas-Lichius O, Schröder U, Eckel HE, Klussmann JP. High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129: 720-723.
- [70] Sullivan MJ, Breslin K, McClatchey KD, Ho L, Farrior EH, Krause CJ. Malignant parotid gland tumors: a retrospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987; 97: 529-533.

- [71] Thackray A, Sobin L. Histological Typing of Salivary Gland Tumors. WHO International Classification of Tumors. Geneva: World Health Organisation 1972.
- [72] Tomich C. Adenoid cystic carcinoma. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds. Surgical Pathology of the Salivary Glands. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders, 1991: 333 - 348.
- [73] Tortoledo ME, Luna MA, Batsakis JG. Carcinomas ex pleomorphic adenoma and malignant mixed tumors. Histomorphologic indexes. Arch Otolaryngol. 1984; 110: 172-176.
- [74] Trotoux J, Vilde F, Kossowski M, Clavier A, Khayat M, Londero A, Bonfils P. Reoperation of tumors of the parotid gland. Technical approach and consequences for the 7th cranial nerve. Apropos of 22 cases. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1993; 110: 153-161.
- [75] Veness MJ, Porceddu S, Palme CE, Morgan GJ. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. Head Neck. 2007; 29: 621-631.
- [76] Waldron CA, El-Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1988; 66: 323-333.
- [77] Warnock G, Ellis G, Auclair P. Report of 722 cases of papillary cystadenoma lymphomatosum from the Armed Forces Institute of Pathology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990; 70: 605.
- [78] Yang SC, Chang MC, Tuan MW. Benign parotid tumor with facial nerve paralysis: a case report. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 1996; 58: 143-146.

[79] Zbaren P, Schupbach J, Nuyens M, Stauffer E, Greiner R, Hausler R. Carcinoma of the parotid gland. Am J Surg. 2003; 186: 57-62.

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bootz für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. M. Bücheler für die z.T. zeitintensive, aber immer freundliche und hilfsbereite Betreuung während der gesamten Entstehung der Arbeit, Herrn Dr. Langenberg für die Hilfe bei der elektronischen Datenverarbeitung, Frau Dr. Pantelis für die Korrekturvorschläge und Frau Windheuser für die Hilfsbereitschaft bei der Beschaffung der Patientenakten.

Mein privater Dank gilt meiner Familie und meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben, Sebastian und Anke, die mir immer freundlich beim Ausdruck der Bilder halfen und meinen Freunden, die mich in der vergangenen Zeit begleitet haben.

Vielen Dank!