

Aus dem Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Prognostische Bedeutung klinisch-therapeutischer Faktoren beim adenoid-
zystischen Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches**

Retrospektive Analyse am Patientengut der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und
Plastische Operationen des Klinikums Saarbrücken, akademisches Lehrkrankenhaus der
Universität des Saarlandes, mit adenoidzystischem Karzinom im Zeitraum von 1984 bis 2015

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2017*

vorgelegt von:

Johannes Gerhard Heribert Laubenthal
geboren am: 23. Dezember 1986 in Merzig

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. J. Dumbach

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. B. Schick

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Mündliche Prüfung:

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG.....	1
1.1	Deutsche Zusammenfassung.....	1
1.2	Englische Zusammenfassung (Abstract).....	2
2	EINLEITUNG.....	4
2.1	Tumoren der Speicheldrüsen.....	4
2.2	Das adenoidzystische Karzinom.....	6
2.3	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	8
3	PATIENTEN UND METHODE.....	9
3.1	Patienten.....	9
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	9
3.1.2	Patientenkollektiv.....	9
3.2	Erhebung klinischer Daten.....	9
3.3	Auswertung klinischer Daten.....	11
3.3.1	Alter.....	11
3.3.2	Geschlecht.....	11
3.3.3	Tumorlokalisation.....	12
3.3.4	Therapeutisches Vorgehen.....	12
3.3.5	Histologie.....	12
3.3.6	Perineurale Invasion.....	12
3.3.7	Staging.....	13
3.3.8	Rezidive.....	15

3.3.9 Fernmetastasen im Verlauf.....	15
3.3.10 Todesursache.....	16
3.3.11 Zeitintervalle.....	16
3.3.12 Prognostischer Einfluss der Ergebnisse.....	17
3.3.13 Statistik.....	17
4 ERGEBNISSE.....	18
4.1 Klinische Daten.....	18
4.1.1 Alter und Geschlecht.....	18
4.1.2 Tumorlokalisation.....	20
4.1.3 Therapie.....	21
4.1.3.1 Therapiemodalitäten.....	21
4.1.3.2 Resektionsgrad bei chirurgischer Therapie.....	23
4.1.4 Histologie.....	24
4.1.5 Perineurale Invasion.....	25
4.1.6 Staging.....	25
4.1.6.1 Tumorgröße und -ausdehnung (T-Stadium).....	25
4.1.6.2 Lymphknotenbefall (N-Stadium).....	27
4.1.6.3 Fernmetastasierungsgrad bei Erstdiagnose (M-Stadium).....	28
4.1.7 Rezidive.....	29
4.1.8 Fernmetastasierung im Verlauf.....	30
4.1.9 Todesursache.....	32
4.1.10 Zeitintervalle.....	33
4.2 Prognostischer Einfluss der Ergebnisse.....	35
4.2.1 Prognostischer Einfluss des Geschlechtes.....	35
4.2.2 Prognostischer Einfluss der Tumorlokalisation.....	35
4.2.3 Prognostischer Einfluss des Therapiemodus.....	36
4.2.4 Prognostischer Einfluss des Resektionsgrades.....	38
4.2.5 Prognostischer Einfluss der Histologie.....	40
4.2.6 Prognostischer Einfluss der perineuralen Invasion.....	42

4.2.7	Prognostischer Einfluss des Staging.....	42
4.2.7.1	Prognostischer Einfluss des T-Stadiums.....	42
4.2.7.2	Prognostischer Einfluss des N-Stadiums.....	44
4.2.7.3	Prognostischer Einfluss des M-Stadiums.....	44
4.2.8	Prognostischer Einfluss des Auftretens eines Rezidivs.....	45
4.2.9	Prognostischer Einfluss des Auftretens von Fernmetastasen im Verlauf.....	46
4.2.10	Prognostischer Einfluss der Zeitintervalle.....	46
5	DISKUSSION.....	47
5.1	Diskussion von Patientenkollektiv und Methodik.....	47
5.1.1	Patientenkollektiv.....	47
5.1.2	Methodik.....	47
5.2	Diskussion der Ergebnisse und prognostische Wertung.....	48
5.2.1	Alter und Geschlecht.....	48
5.2.2	Tumorlokalisation.....	49
5.2.3	Therapie.....	51
5.2.4	Histologie.....	52
5.2.5	Perineurale Invasion.....	53
5.2.6	Staging	
5.2.6.1	T-Stadium.....	53
5.2.6.2	N-Stadium.....	54
5.2.6.3	M-Stadium.....	54
5.2.7	Rezidive.....	54
5.2.8	Metastasen.....	55
5.2.9	Todesursache.....	55
5.2.10	Zeitintervalle.....	55
5.3	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	56

6	LITERATURVERZEICHNIS.....	58
7	ANHANG.....	68
	Datenerfassungsbogen.....	68
8	DANKSAGUNG.....	71
9	LEBENS LAUF.....	72

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden Anamnese, Befund, Diagnose, Therapie und Prognose des Patientenguts des Klinikums Saarbrücken, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie mit der Diagnose adenoidzystisches Karzinom der Jahre 1984 bis 2015 untersucht. Dabei ist das Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift eine vollständige Darstellung klinischer und pathologischer Charakteristika des 22 Patienten umfassenden Kollektivs und eine sorgfältige Erhebung und Evaluation von Überlebenszeiträumen und des Tumorverhaltens im Verlauf sowie von Faktoren, für die in der Literatur eine wesentliche prognostische Bedeutung diskutiert wird. Dies sind vor allem Parameter wie operative Therapiemodalitäten, Befunde der Resektionsränder sowie adjuvante Radiotherapie.

Das Patientenkollektiv wurde retrospektiv durch Auswertung von Karteikarteneinträgen, vorhandenen diagnostischen Unterlagen, und, soweit möglich, im persönlichen Gespräch mit Vorbehandlern, den Operateuren und ggf. dem Patienten selbst analysiert.

Nach statistischer Auswertung aller gesammelten Daten konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere die Faktoren Grad der Tumorresektion, der histologische Subtyp, Lokalisation des Tumors und Staging entscheidenden Einfluss auf die Prognose des Tumors hatten. Einen geringeren Einfluss hatten die postchirurgische Therapie, Geschlecht des Patienten und Alter zum Erkrankungszeitpunkt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden mit ähnlichen Studien in der Literatur verglichen. Da die Gesamtinzidenz dieser Tumorentität insgesamt niedrig ist und die Verläufe sich oft über Jahrzehnte erstrecken, ist häufig nur die retrospektive Evaluation kleiner Kollektive möglich. Oft wurden im Rahmen von Untersuchungen Einzelaspekte und ihre prognostische Bedeutung unter jeweils sehr verschiedenen klinischen Bedingungen diskutiert. Hieraus ergibt sich bei eingeschränkter Vergleichbarkeit eine Vielfalt von Daten und kontroversen Diskussionen zur prädiktiven Bedeutung klinisch-pathologischer Faktoren. Bei gewissenhafter Datenerhebung sowie Analyse und Auswertung stellen diese Untersuchungen jedoch eine wichtige Informationsquelle dar, da prognostischen Faktoren beim adenoidzystischen Karzinom ein hoher Stellenwert zukommt.

Also müssen auch in Zukunft weitere Studien an möglichst großen Patientenkollektiven durchgeführt werden, um möglichst viele klinische Daten zu erheben, aus denen immer bessere therapeutische Konzepte abgeleitet werden können.

1.2 Summary - Englische Zusammenfassung

In this retrospective study, the medical history, the clinical findings, the diagnosis, the therapy and the prognosis of patients of the medical center Saarbrücken, „Klinikum Saarbrücken Winterberg“ in the Department of Oral and Maxillofacial Surgery were examined, who suffered from the adenoidecystic carcinoma in the period from 1984 to 2015.

The aim of this study is a complete presentation of clinical and pathological hallmarks of this carcinoma in the observed group of 22 patients and a careful evaluation of the survival time and of the behaviour of this tumour.

The study further will examine prognostic factors discussed in the literature like surgical treatment methods, status of the resection margins and adjuvant radiotherapy.

The patient collective was retrospectively analysed by investigating diagnostic documents and, as far as possible, in personal interviews with practitioners, surgeons or the patient himself.

After statistical evaluation of all collected data, it could be proved, that especially the factors resection of the tumor, staging, the histological subtype and the localisation of the tumor had an important influence on the prognosis.

The therapy after surgery, the sex of the patient and his age at diagnosis had less influence.

The results of this study were compared with similar studies in the literature.

Because of the rarity of this tumor and the long period of illness, commonly only a retrospective evaluation of small groups is possible.

In the context of investigations individual aspects and their prognostical importance were often discussed under many different conditions. Therefore we find a plenty of data and controversial discussions about the predictive significance of clinical-pathological factors, while the comparability is restricted.

After a conscientious collection and analysis of data all these studies are an important source of information, because prognostical factors of the adenoicystic carcinoma have a great significance.

Therefore more studies should be made in future with large collectives of patients, to get more and more clinical data for planning better therapeutic concepts against the adenoicystic carcinoma.

2 Einleitung

2.1 Tumoren der Speicheldrüsen

Tumoren der Speicheldrüsen des Menschen stellen eine eher seltene Erkrankung dar. Bezogen auf die Gesamtzahl der Tumorerkrankungen beträgt ihre Häufigkeit etwa 1% (SEIFERT 1996). Die Parotis stellt mit 80% die häufigste Lokalisation bei Speicheldrüsentumoren dar, wobei sie sich vorwiegend in den oberflächlichen Anteilen (Lobus superficialis) entwickeln (WIESE et BAKER 1960). 10% der Tumoren finden sich in der Glandula submandibularis (SCHUCHARDT et al. 1972), in der Glandula sublingualis lediglich 1% (DESAIVE 1942). Die restlichen 9% der Tumoren befallen die kleinen Speicheldrüsen, zumeist im Bereich des Gaumens (SEIFERT 1996). Abbildung 1 veranschaulicht die Lokalisation von Speicheldrüsentumoren.

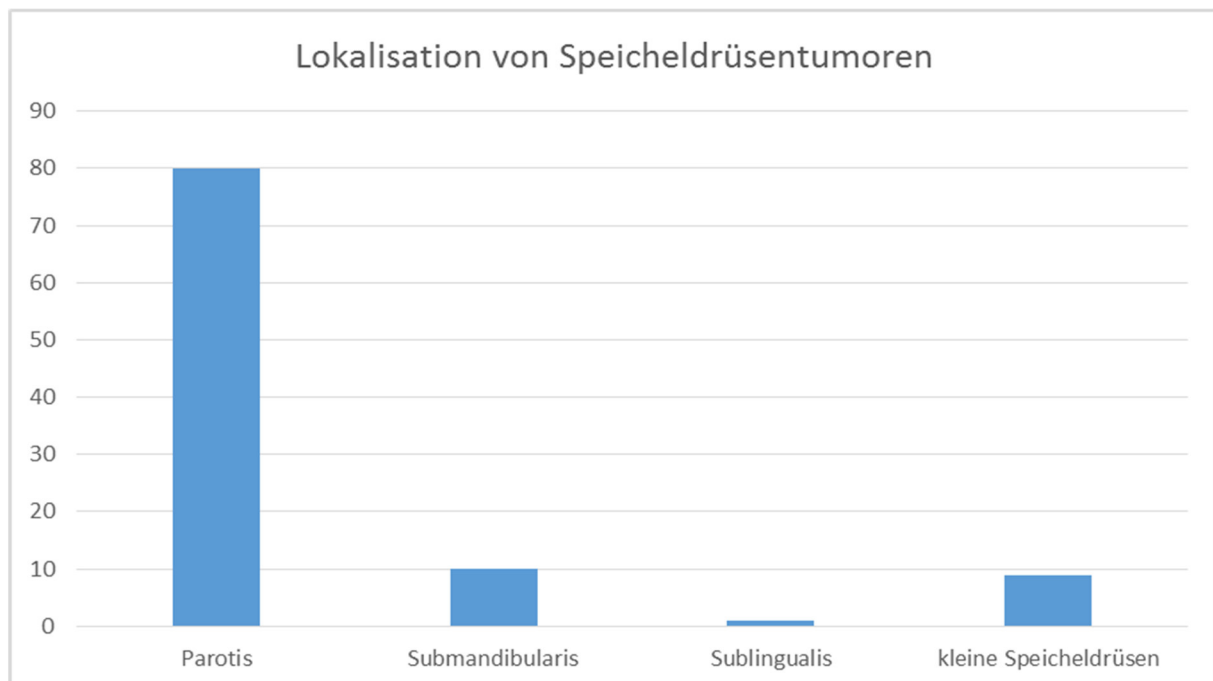


Abb. 1 Lokalisation von Speicheldrüsentumoren: 80% Parotis (vorwiegend Lobus superficialis), 10% Glandula submandibularis, Glandula sublingualis nur 1%, die restlichen 9% der Tumoren kleine Speicheldrüsen (zumeist im Bereich des Gaumens).

Die meisten Speicheldrüsentumoren treten im 5ten bis 7ten Lebensjahrzehnt auf, das weibliche Geschlecht ist häufiger betroffen (SEIFERT 1996). Die Einteilung der Speicheldrüsentumoren erfolgt nach den Kriterien der Arbeitsgruppe für histologische Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (BARNES, REICHARDT et al. 2005). Eine Klassifikation der

Speicheldrüsentumoren nach SEIFERT (1992 und 1997) ergab folgende Verteilung: Die meisten Speicheldrüsentumoren sind epithelialen Ursprungs und benigne (etwa 66%). Maligne epitheliale Speicheldrüsentumoren machen einen Anteil von 26,0% aus. Nichtepitheliale Speicheldrüsentumoren sind mit einem Anteil von 4,5% relativ selten. Die übrigen 3,5% der Speicheldrüsentumoren werden durch sekundäre Tumoren und periglanduläre Tumoren dargestellt. Diese Klassifikation verdeutlicht Abbildung 2.

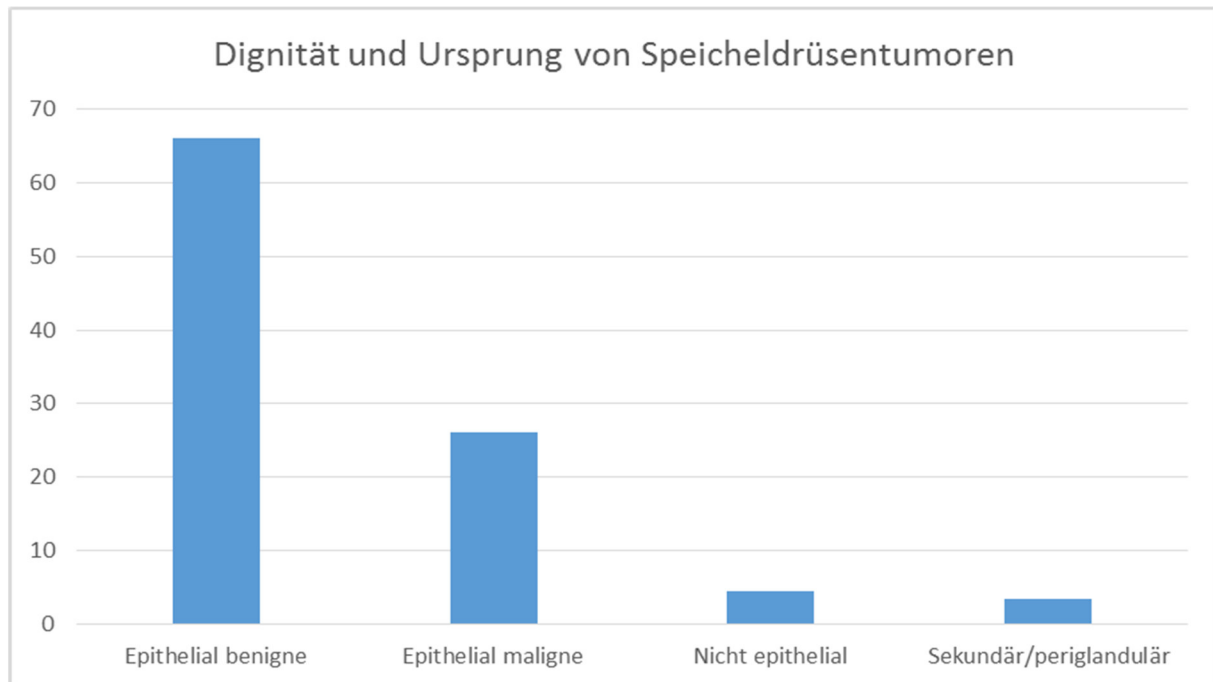


Abb.2 Dignität und Ursprung von Speicheldrüsentumoren nach SEIFERT (1997): 66% epithelialen Ursprungs und benigne, 26% maligne epitheliale, 4,5% nichtepitheliale, 3,5 % sekundäre Tumoren und periglanduläre Tumoren.

Maligne Speicheldrüsentumoren stellen mit einem Anteil von unter 0,3% an allen bösartigen Neubildungen eine kleine Gruppe von Malignomen dar (ENEROTH 1976).

Bei den malignen epithelialen Speicheldrüsentumoren liegen vorwiegend Mukoepidermoidkarzinome vor (ca. 35%), gefolgt vom Azinuszellkarzinomen (18%) und Adenokarzinomen ohne weitere Spezifizierung (17%). Seltener finden sich adenoidzystische Karzinome (10%) und Plattenepithelkarzinome (5%) (SEIFERT et al. 1986). Diese Verteilung verdeutlicht Abbildung 3.

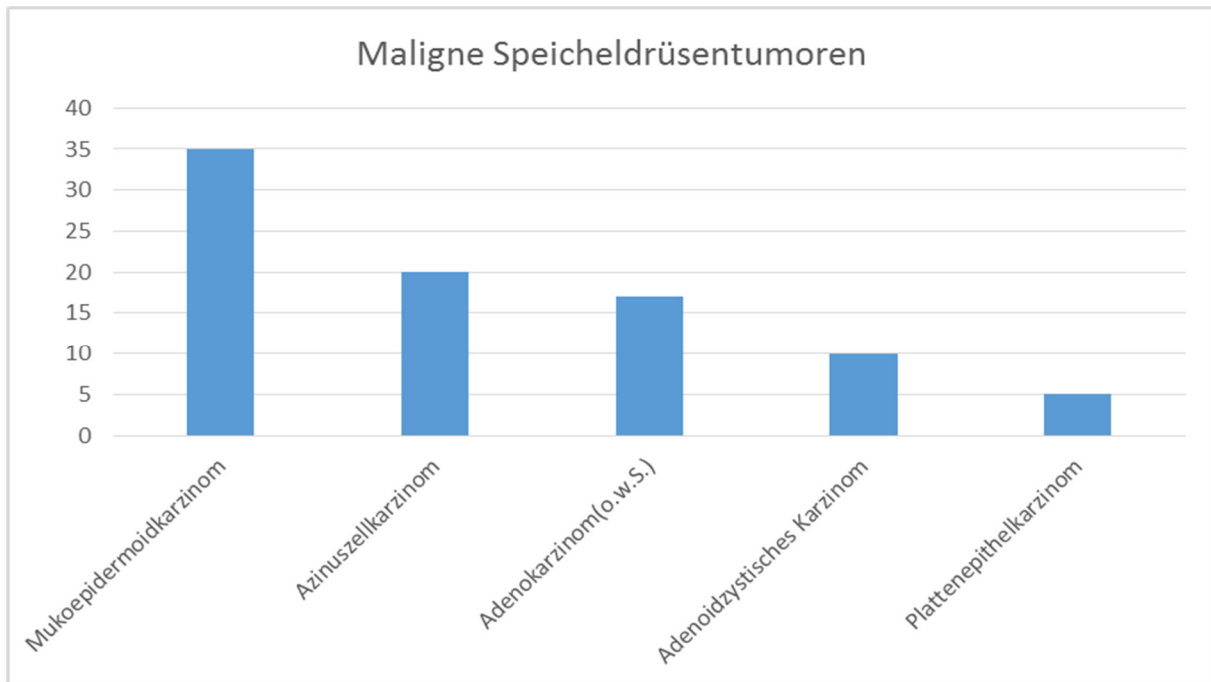


Abb.3 Aufteilung maligner Speicheldrüsentumoren nach SEIFERT (1986): 35% Mukoepidermoidkarzinome, 18% sind Azinuszellkarzinome, 17% sind Adenokarzinome ohne weitere Spezifizierung, 10% adenoidzystische Karzinome, 5% Plattenepithelkarzinome.

Gerade aufgrund ihrer Seltenheit und ihrer komplexen Erscheinungsformen stellen maligne Speicheldrüsentumoren eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar, deren Prognose sich schwierig vorhersagen lässt. Die Therapie der ersten Wahl stellt wenn möglich eine Resektion in sano dar. Nach histologischer Aufarbeitung des Tumors und Staging stellen Tumorentität, Tumorstadium und Resektionsstatus die Weichen für das weitere Vorgehen und mögliche adjuvante Therapien.

2.2 Das adenoidzystische Karzinom

Das adenoidzystische Karzinom (ACC) macht etwa 1% der bösartigen Tumore des Kopf-Halsbereiches aus (DODD RL et al. 2006) und nimmt eine gewisse Sonderrolle unter diesen ein. So wurde es von NAUMANN bereits 1958 als „Wolf im Schafspelz“ bezeichnet. Charakteristisch für diesen seltenen Tumor ist sowohl sein langsames und destruierendes Wachstum, aber auch seine klinische Unberechenbarkeit mit variablen Verläufen. Der Verlauf der Krankheit ist immer langwierig und geprägt von Fernmetastasen und Lokalrezidiven.

Das adenoidzystische Karzinom wurde erstmals von BILLROTH im Jahre 1856 beschrieben und aufgrund seines histologischen Erscheinens als Zylindrom bezeichnet. Die Namensgebung änderte sich dabei mehrmals. Im Jahre 1952 führte REID den Begriff adenoidzystisch ein, der bereits von FOOTE und FRANZELL (1953) für die Klassifikation von Tumoren der großen und kleinen Speicheldrüsen benutzt worden war. Das ACC stellt einen schwer zu therapierenden Tumor dar, da er vor Allem zu multiplen Rezidiven und auch zur Fernmetastasierung neigt. Lungenmetastasen zeigen sich bei etwa der Hälfte der erkrankten Patienten, besonders dann, wenn der Primarius unzureichend behandelt worden war (TRIANAFILLIDOU et al. 2006). Adenoidzystische Karzinome wachsen infiltrativ mit typischer perineuraler und perivaskulärer Ausbreitung. Das Wachstum des adenoidzystischen Karzinoms ist im Vergleich zu anderen malignen Tumoren durch seine Langsamkeit gekennzeichnet (JACKOWSKI et al. 2010). Die klinische Symptomatik des adenoidzystischen Karzinoms ist eher unauffällig, gelegentliche Schmerzen aufgrund des perineuralen Wachstums können als Frühsymptom auftreten (JACKOWSKI et al. 2010).

Adenoidzystische Karzinome können auch an anderen anatomischen Strukturen als den Speicheldrüsen auftreten, zum Beispiel: Tränendrüse (FRIEDRICH et BLECKMANN 2003), Tracheobronchialbaum (GAISSERT et al. 2004), Brust (MUSLIMANI et al. 2006), Vulva (YANG 2006). Sie werden dann als den Speicheldrüsen nicht zugehörige adenoidzystische Karzinome klassifiziert (non salivary ACC).

Histologisch werden beim ACC 3 Subtypen beschrieben: cribriform, tubulär und solid. Der cribriforme Subtyp bildet durch inselartig angeordnete neoplastische Epithelzellen Pseudozysten aus (TOIDA et al. 1984). Bei der soliden Form treten gemäß NISHIMA et al. 2006 häufiger Nekrosen auf als bei den anderen Subtypen, und er weist eine höhere Mitoserate auf. Studien zur Prognose von adenoidzystischen Karzinomen wiesen die beste Prognose für die tubuläre Wachstumsform nach, gefolgt vom cribriformen Subtyp (BRACKROCK et al. 2005). Die schlechteste Prognose mit frühzeitigster Metastasierung und schlechtester 5-Jahresüberlebensrate hat die solide Form (DARLING et al. 2002). Außerdem zeigen adenoidzystische Karzinome klinisch generell eine hohe Rezidivrate (51%) (Brackrock et al. 2005). Diese Rezidive können noch viele Jahre und Jahrzehnte nach chirurgischer Tumorentfernung mit tumorfreien Resektionsrändern (R0) (CHEN et al. 2006) vorkommen, weshalb eine lebenslange, engmaschige Kontrolle des Patienten empfohlen wird (SEQUEIROS SANTIAGO et al., 2005).

Die klassische Therapie adenoidzystischer Karzinome besteht bei gegebener Operabilität in einem radikal-chirurgischen Vorgehen mit Sicherheitsabstand und plastischer Rekonstruktion (JACKOWSKI et al. 2010). Daran unmittelbar anschließend sollte eine postoperative, adjuvante Radiotherapie stattfinden (GOMEZ et al. 2008). Das adenoidzystische Karzinom spricht auf Chemotherapeutika generell eher schlecht an, wohl aufgrund seiner langsamen Wachstumsrate (SEQUEIROS SANTIAGO et al. 2005).

2.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Thema der vorliegenden retrospektiven Studie ist es, die langjährigen Erfahrungen der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und Plastische Operationen des Klinikums Saarbrücken mit dem adenoidzystischen Karzinom zu analysieren und die Ergebnisse mit den Schlussfolgerungen anderer Autoren zu vergleichen. Dazu werden die Daten von 22 Patienten ausgewertet, analysiert und statistisch erfasst.

Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

1. Wie verteilte sich das Auftreten des ACC hinsichtlich Geschlecht und Alter?
2. Welche Therapiemodalitäten wurden gewählt?
3. Welche Faktoren lassen eine prognostische Einschätzung des Krankheitsverlaufs zu?
4. Stimmen die gefundenen Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien überein und entsprechen die gesammelten Daten jenen im HNO-ärztlichen Bereich?

3 Patienten und Methode

3.1 Patienten

In der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und Plastische Operationen des Klinikums Saarbrücken (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität des Saarlandes) befanden sich im Zeitraum vom 1. Januar 1984 bis zum 1. März 2015 insgesamt 25 Patienten mit adenoidzystischem Karzinom der großen und kleinen Speicheldrüsen des Kopf-Hals-Bereiches in Behandlung.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien in die Studie waren:

1. Sichere histologische Diagnose eines adenoidzystischen Karzinoms nach PE
2. Ausreichend vorhandene Dokumentation der Diagnose, der Therapie und des Krankheitsverlaufs
3. Überwiegende Behandlung des Patienten in der Abteilung für MKG-Chirurgie im Klinikum Saarbrücken
4. Kein Vorliegen eines anderen Malignoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

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

3.1.2 Patientenkollektiv

In die vorliegende Dissertationsarbeit gelangten die Daten von 22 Patienten, alle unter der Bedingung einer sicheren histologischen Diagnose eines adenoidzystischen Karzinoms und Vorliegen einer annähernd vollständigen Dokumentation.

Die 3 nicht eingeschlossenen Patienten wurden auf Grund lückenhafter klinischer Daten bzw. nicht sicherer histologischer Diagnostik ausgeschlossen.

3.2 Erhebung klinischer Daten

Alle Daten bezüglich Anamnese, Diagnostik und Therapie wurden retrospektiv aus den archivierten Krankenakten und Karteikarteneinträgen, aus detaillierten OP-Berichten, aus vorhandenen diagnostischen Unterlagen, und soweit möglich aus persönlichen Gesprächen mit Vorbehandlern, den Operateuren und ggf. dem Patienten selbst in einem Erfassungsbogen (siehe 7 Anhang, Seite 68) dokumentiert. Das Follow-up der Patienten entstammt der

Dokumentation der klinikeigenen Tumornachsorge. Im Bemühen um möglichst lückenlose Krankheitsverläufe wurden fehlende Informationen durch Anrufe und Anschreiben an Angehörige und betreuende Fachkollegen gewonnen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Klinikum Saarbrücken bei der Verdachtsdiagnose ACC folgendes Untersuchungsprocedere gewählt wurde:

Bei Erstvorstellung eines Patienten wurde im Rahmen der Anamnese die Tumorsymptomatik mit vom Patienten wahrgenommenen tumorassoziierten Symptomen, die ihn letztlich zum Arztbesuch veranlassten, erfasst. Die Festlegung der Tumorlokalisierung bei der Erstuntersuchung mittels Inspektion und Palpation wurde im weiteren Behandlungsverlauf mittels Röntgenuntersuchung des Schädels, einer CT oder einer MRT vervollständigt.

Die mikroskopische Aufarbeitung und Untersuchung von mindestens einer Probeexzision brachte in allen Fällen histologische Gewissheit bezüglich der Festlegung der Tumorentität. Um das Vorliegen von Fernmetastasen zu untersuchen, wurden folgende Untersuchungsmethoden angewandt: Röntgen-Thorax, Thorax- und/oder Abdomen-CT und Sonographie.

Nach der chirurgischen Resektion des Tumors (falls operabel) und histologischer Aufarbeitung erfolgte die definitive Zuordnung des Tumors zum entsprechenden histologischen Subtyp. Alle Karzinome der großen Speicheldrüsen wurden anhand der TNM-Tumorklassifikationskriterien der UICC (Union International Contre le Cancer) Stand 2007 eingeteilt, Tumoren der kleinen Speicheldrüsen wurden ihrer Lokalisation entsprechend wie Plattenepithelkarzinome klassifiziert. Die histopathologische Einteilung der Resektionsränder im Rahmen chirurgischer Interventionen erfolgte anhand der allgemein gebräuchlichen R-Einteilung. Eine R2-Resektion lag vor, wenn makroskopisch sichtbare Tumorreste in situ belassen werden mussten. Eine R1-Resektion beschrieb nur mikroskopisch histopathologisch vom Tumor sichtbar befallene Resektionsränder. R0 beschrieb die Resektion im Gesunden.

Als Rezidiv galt ein Wiederauftreten des adenoidzystischen Karzinoms an der Ursprungslokalisation nach initialer Therapie.

Der Zeitpunkt, bis zu welchem die Auswertung der Daten erfolgte, wurde als Stichtag auf den 01. März 2015 festgelegt.

3.3 Auswertung der klinischen Daten

3.3.1 Alter

Im Abschnitt Alter wurde die vollendete Lebenszeit des Patienten in Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „Adenoidzystisches Karzinom“ angegeben. Zur Darstellung des mittleren Alters bei Erstdiagnose wurde der Altersmedian nach klassischer mathematischer Mittelwertberechnung gemäß folgender Formel gebildet:

$$\bar{x} = 1/n \sum_{i=1}^n x_i$$

Dabei beschreibt die linke Seite der Gleichung den arithmetischen Mittelwert, der auch als arithmetisches Mittel bezeichnet wird. Die rechte Seite beschreibt die Berechnung desselben durch Addition aller Werte der betrachteten Menge (Summe \sum aller Werte x) dividiert durch die Anzahl n der vorliegenden Werte.

3.3.2 Geschlecht

Im Abschnitt Geschlecht wurde jeder Patient einer Kategorie zugeordnet, entweder „männlich“ oder „weiblich“. Zur Beurteilung der geschlechtsspezifischen Verteilung wurde der prozentuale Anteil $p\%$ „männlicher“ und „weiblicher“ Erkrankter an der Gesamtkohorte berechnet, indem jeweils die Gesamtanzahl P der „männlichen“ beziehungsweise der „weiblichen“ Patienten durch die Gesamtzahl G aller Patienten dividiert und mit 100 multipliziert wurde, wie folgende Formel verdeutlicht:

$$p\% = \frac{P \times 100}{G}$$

3.3.3 Tumorlokalisation

Im Abschnitt Tumorlokalisation wurde zunächst tabellarisch festgehalten, an welcher näher zu bezeichnenden Stelle der Gesamtheit Kopf das adenoidzystische Karzinom bei Erstdiagnose imponierte.

Anschließend wurde festgelegt, ob der Ort der ersten Manifestation des adenoidzystischen Karzinoms in den Bereich der großen Speicheldrüsen, der kleinen Speicheldrüsen oder unter Sonstige Orte fiel.

Aus dieser Zuordnung wurde die prozentuale Verteilung der Tumoren in die Lokalisation „große Speicheldrüsen“ oder „kleine Speicheldrüsen“ oder „sonstige Orte“ nach der Berechnungsformel aus 3.3.2 berechnet.

3.3.4 Therapeutisches Vorgehen

Im Abschnitt Therapeutisches Vorgehen wurden die Patientenfälle den erfolgten Therapiemaßnahmen zugeordnet: chirurgische Therapie, Radiatio, Einsatz von Chemotherapeutika oder alle denkbaren Kombinationen dieser drei. Zusätzlich wurde erfasst, welcher Resektionsgrad gemäß histopathologischer Einteilung der Resektionsränder (R-Einteilung) erreicht wurde, falls eine chirurgische Therapie stattgefunden hatte. Dabei wurden die Häufigkeiten der jeweiligen Vorgehensweise prozentual erfasst gemäß der Formel aus 3.3.2.

3.3.5 Histologie

Der Abschnitt Histologie beinhaltet die histologisch gesicherte Einteilung der Karzinome in histologische Subtypen, also die Zuordnung zum tubulären Subtyp, zum cribriformen Subtyp oder zum solid-basaloiden Subtyp. Bei Mischformen erfolgte die Zuordnung zum überwiegenden Typ. Dabei wurden die Häufigkeiten der jeweiligen Subtypen prozentual erfasst gemäß der Formel aus 3.3.2.

3.3.6 Perineurale Invasion

Soweit es die Datenlage zuließ, wurde zusätzlich untersucht, bei wie vielen Patienten eine perineurale Invasion stattfand. Die ermittelten Patientendaten wurden statistisch ausgewertet, prozentual in Beziehung gesetzt (vgl. Formel aus 3.3.2) und grafisch dargestellt.

3.3.7 Staging

Im Abschnitt Staging erfolgte die Einteilung eines jeden adenoidzystischen Karzinoms in die TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung maligner epithelialer Tumoren der großen Speicheldrüsen nach der UICC (International Union Against Cancer, 2007).

Die ermittelten Patientendaten wurden statistisch beurteilt, prozentual in Beziehung gesetzt (vgl. Formel aus 3.3.2) und grafisch dargestellt.

Das Stadium T bezeichnet dabei die räumliche Ausdehnung des Tumors, das Stadium N macht Aussagen über den Lymphknotenbefall und das Stadium M gibt Auskunft über den Fernmetastasierungsgrad.

Generell erfolgte die Zuordnung zur TNM-Klassifikation folgendermaßen: T und N wurden aus der postchirurgischen histo-pathologischen Untersuchung entnommen, M ergab sich aus der präoperativen Zusatzdiagnostik.

Die entsprechenden Details verdeutlichen die Tabellen 1 bis 3.

Tab.1 Details der T-Stadien T1 bis T4b der Stadieneinteilung der epithelialen Tumoren zur TNM-Klassifikation nach der UICC (2007)

T-Stadium	Eigenschaften des T-Stadiums
T1	Tumor misst in größter Ausdehnung ≤ 2cm, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
T2	Tumor misst in größter Ausdehnung > 2-4cm, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
T3	Tumor misst in größter Ausdehnung > 4cm und/oder mit extraparenchymatöser Ausbreitung
T4a	Tumor infiltriert Haut, Unterkiefer, äußeren Gehörgang, N.facialis
T4b	Tumor infiltriert Schädelbasis, Processus pterygoideus oder umschließt A. carotis interna

Bei der T-Klassifikation sind maligne Tumoren der kleinen Speicheldrüsen ausgeschlossen, sie werden entsprechend dem jeweiligen anatomischen Bezirk ihres Ursprungs klassifiziert. „Extraparenchymatöse Ausbreitung“ ist die klinische oder makroskopische Infiltration von Weichteilen oder Nerven, ausgenommen die unter T4a und T4b aufgelisteten.

Tab.2 Details der N-Stadien Nx bis N3 der Stadieneinteilung der epithelialen Tumoren zur TNM-Klassifikation nach der UICC

N-Stadium	Eigenschaften des N-Stadiums
Nx	Regionäre LK nicht beurteilbar
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten ≤ 3cm
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten >3-6cm
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten ≤ 6cm
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten ≤ 6cm
N3	Metastase im Lymphknoten > 6cm

In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

Tab.3 Details der M-Stadien Mx bis M1 der Stadieneinteilung der epithelialen Tumoren zur TNM-Klassifikation nach der UICC

M-Stadium	Eigenschaften des M-Stadiums
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

3.3.8 Rezidive

Im Abschnitt Rezidive wurde dargestellt, ob bis zum Zeitpunkt Stichtag bei den Patienten ein Rezidiv des Tumorleidens aufgetreten war oder nicht, das heißt, ob die Erkrankung nach primärer Behandlung wieder auftrat oder nicht.

Die ermittelten Daten wurden statistisch ausgewertet, prozentual in Beziehung gesetzt (vgl. Formel aus 3.3.2) und grafisch dargestellt.

3.3.9 Fernmetastasen im Verlauf

Im Abschnitt Fernmetastasen wurde dargestellt, ob bis zum Zeitpunkt Stichtag bei den Patienten nach chirurgischer Intervention, also im Verlauf, Fernmetastasen aufgetreten waren oder nicht.

Die ermittelten Daten wurden statistisch ausgewertet, prozentual in Beziehung gesetzt (vgl. Formel aus 3.3.2) und grafisch dargestellt.

3.3.10 Todesursache

Im Abschnitt Todesursache wurde im Falle des Todes des Patienten vor dem Zeitpunkt Stichtag dargestellt, ob der Patient an seinem Tumorleiden oder aus anderen Gründen verstorben war.

Die ermittelten Daten wurden statistisch ausgewertet, prozentual in Beziehung gesetzt (vgl. Formel aus 3.3.2) und grafisch dargestellt.

3.3.11 Zeitintervalle

Die Ermittlung aller relevanten Zeitintervalle wie die Berechnung des Beobachtungszeitraums in Jahren, des tumorfreien Intervalls oder des Überlebenszeitraums, orientierte sich stets am Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Der Beobachtungszeitraum beschreibt die Zeit zwischen Erstdiagnose der Erkrankung bis zur letzten Information über den Krankheitsstatus des Patienten. Endpunkt des Beobachtungszeitraums war die letzte aktuelle Information über den Krankheitsverlauf des Patienten, definiert durch das Ende der Erhebung (Stichtag 1. März 2015) oder den Tod des Patienten. Das tumorfreie Intervall ist festgelegt als der Zeitraum ab initial erfolgreicher Primärtherapie des Patienten bis zum Wiederauftreten des adenoidzystischen Karzinoms in Form eines lokalen, regionären oder hämatogenen Befalls (Rezidiv, Lymphknotenmetastase oder Fernmetastase). Der Überlebenszeitraum beschreibt die Zeit in Jahren, die sich aufspannt zwischen dem Tag der Erstdiagnose des adenoidzystischen Karzinoms und dem Ende des Beobachtungszeitraums. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt Stichtag noch lebten, entspricht der Überlebenszeitraum somit dem Beobachtungszeitraum.

Im Falle des Todes des Patienten bis zum Zeitpunkt Stichtag wird die Todesursache dargestellt, also ob der Patient eines natürlichen Todes starb, an den Folgen seines adenoidzystischen Karzinoms oder an einer anderen Erkrankung.

Die ermittelten Daten wurden statistisch ausgewertet, prozentual in Beziehung gesetzt (vgl. Formel aus 3.3.2) und grafisch dargestellt.

3.3.12 Prognostischer Einfluss der Ergebnisse

Im Abschnitt Prognostischer Einfluss wurden die evaluierten Daten zueinander in Beziehung gesetzt. Dabei wurden Kombinationen gewählt, die für die prognostische Beurteilung des adenoidzystischen Karzinoms sinnvoll erschienen und in der Literatur wiederzufinden sind. Als für die Prognose interessant wurden gewertet die Neigung zu Rezidiven und Fernmetastasen und der tumorbedingte Tod des Patienten. Die ermittelten Datenkombinationen wurden statistisch beurteilt, prozentual in Beziehung gesetzt (vgl. Formel aus 3.3.2) und grafisch dargestellt.

Die Auswertung und Beurteilung des prognostischen Einflusses bezüglich der Dignität und des Verhaltens des adenoidzystischen Karzinoms erfolgte in der Diskussion. Dabei wurde ein Abweichen der zu vergleichenden Prozentzahlen um mehr als 10 Punkte nach oben oder nach unten als prognostisch gering oder wenig relevant gewertet, und um mehr als 25 Punkte nach oben oder nach unten als prognostisch wichtig oder stark relevant gewertet. Ein Abweichen geringer als 10 Punkte wurde als prognostisch irrelevant gewertet.

3.3.13 Statistik

Die Datenerfassung und statistische Auswertung erfolgte rechnergestützt und anonymisiert.

Für das Zusammentragen und Auswerten der Daten wurde das Programm Microsoft EXCEL 2013 für Windows 10 verwendet, sowie die entsprechenden mathematischen Formeln, wie in 3.3.1 und 3.3.2 erläutert.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Daten

4.1.1 Alter und Geschlecht

Das vorliegende Patientenkollektiv umfasste insgesamt 22 am adenoidzystischen Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches erkrankte Patienten. Davon waren 13 (59,1%) weiblichen und 9 (40,9%) männlichen Geschlechts. Abbildung 4 verdeutlicht die Verteilung nach Geschlecht grafisch.

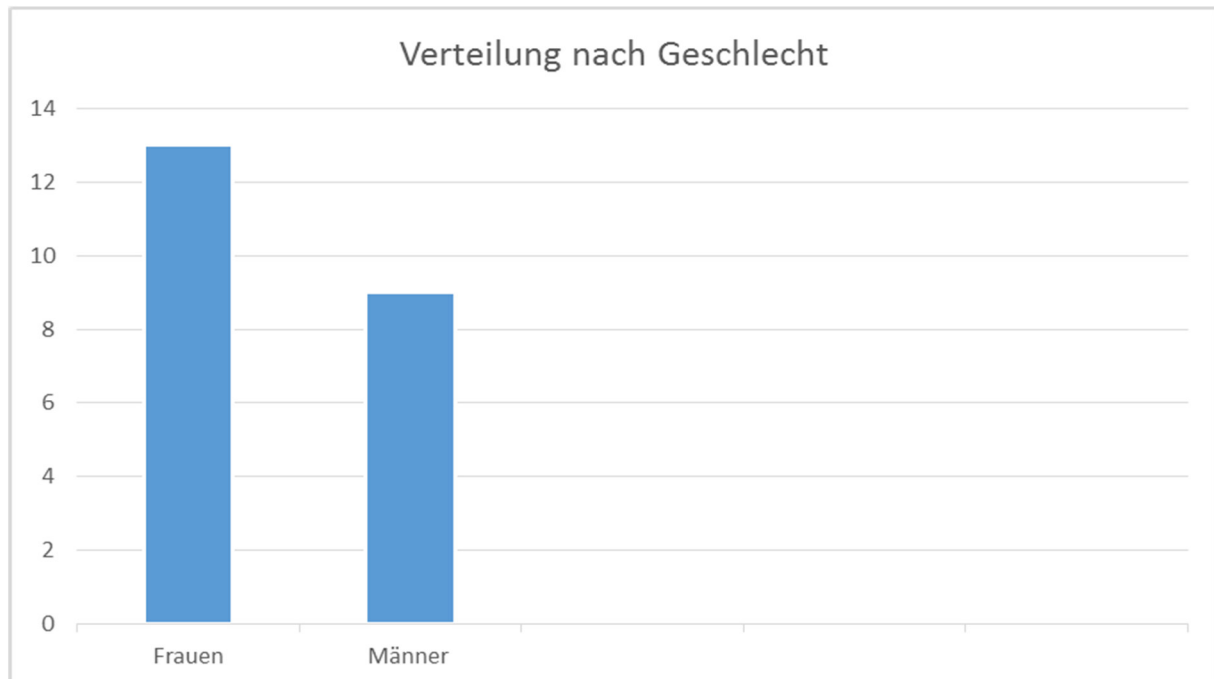


Abb.4 Aufteilung des Patientenkollektivs nach Geschlecht (x-Achse), auf der y-Achse die Anzahl der Erkrankten.

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 53,7 Jahre (Maximum 75,6 Jahre, Minimum 29,5 Jahre, Standardabweichung 12,61). Das Durchschnittsalter der erkrankten Frauen lag bei 53,6 Jahren, das Durchschnittsalter der Männer bei 54,0 Jahren. Die jüngste Patientin war mit 29,5 Jahren auch jüngste Person des Gesamtkollektivs. Der jüngste männliche Patient war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 33,8 Jahre alt. Die jeweils älteste erkrankte Person war bei den Frauen 74,3 Jahre alt und bei den Männern 75,6 Jahre alt. Um einen Altersgipfel festzustellen, wurde eine Einteilung des Erkrankungsalters in Lebensdekaden vorgenommen: der Altersgipfel ließ sich damit auf das 5. und 6. Dezennium festlegen. Ein Patient befand sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im dritten Lebensjahrzent, zwei im 4. Lebensjahrzehnt, 5 im 5. Lebensjahrzehnt. Die Mehrzahl der Patienten, nämlich 7, befand sich zum Zeitpunkt der

Erstdiagnose im 6. Lebensjahrzehnt, 4 Patienten befanden sich im 7. Lebensjahrzehnt, drei Patienten befanden sich im 8. Lebensjahrzehnt.

Abbildung 5 verdeutlicht den Altersgipfel grafisch.

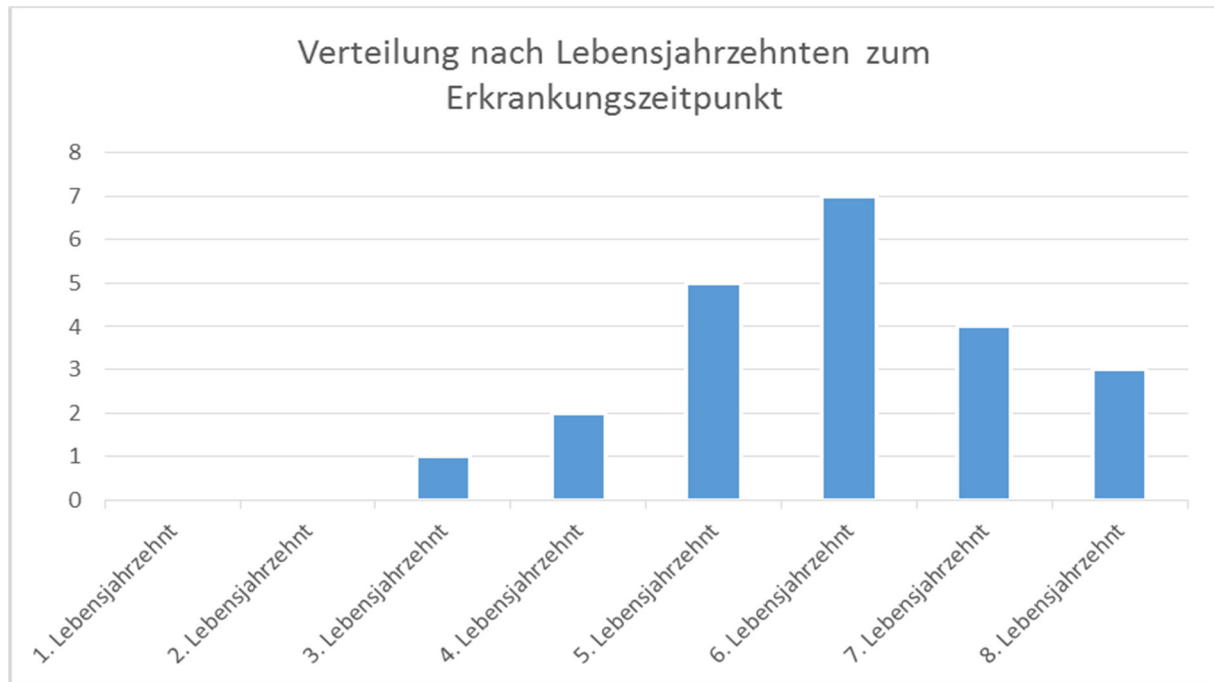


Abb.5 Aufteilung des Patientenkollektivs nach Lebensjahrzehnt zum Erkrankungszeitpunkt (x-Achse), auf der y-Achse die Anzahl der Erkrankten

4.1.2 Tumorlokalisation

Von den insgesamt 22 ausgewerteten Patientenfällen wiesen 4 Patienten ein adenoidzystisches Karzinom der großen Speicheldrüsen auf (18,2 %), 14 eines der kleinen Speicheldrüsen (63,6%). 4 Patienten (18,2%) wiesen ein adenoidzystisches Karzinom der Nasennebenhöhlen auf. Tabelle 3 stellt die Tumorlokalisation im Detail dar, jeweils mit dem Anteil am Gesamtkollektiv.

Tabelle 3 Tumorlokalisationen der Patienten mit adenoidzystischem Karzinom

Lokalisation	Patienten	Gesamt- kollektiv in %
Große Speicheldrüsen	4	18,2
Gl. Parotis	2	9,1
Gl. Submandibularis	1	4,5
Gl. sublingualis	1	4,5
Kleine Speicheldrüsen	14	63,6
Harter Gaumen	7	31,8
Wangenschleimhaut	2	9,1
Mundboden	4	18,2
Oberlippe	1	4,5
Sonstige	4	18,2
Kieferhöhle	3	13,6
Siebbeinzellen	1	4,5

4.1.3 Therapie

Alle 22 Patienten des vorliegenden Kollektivs unterzogen sich aufgrund ihrer Tumorerkrankung einer Therapie. Dabei waren alle Kombinationen aus chirurgischer Resektion und radio- und chemotherapeutischen Behandlungsmaßnahmen vertreten.

4.1.3.1 Therapiemodalitäten

21 Patienten von 22 wurden primär chirurgisch therapiert, das entspricht 95,5%. Ein Patient (4,5%) lehnte die Chirurgie ab, er wurde nur bestrahlt. Bei 7 Patienten blieb es bei der rein chirurgischen Therapie (31,8%), zwei von diesen lehnten eine Folgebestrahlung ab. Bei zwei Patienten (9%) wurde zeitgleich eine Neckdissection vorgenommen. 14 Patienten unterzogen sich nach erfolgter OP anschließend einer Radiotherapie (63,6%). Von diesen 14 Patienten unterzogen sich zwei (9,1%) nach erfolgter primär chirurgischer Therapie und anschließender Radiatio noch zusätzlich chemotherapeutischen Maßnahmen.

Abbildung 6 verdeutlicht die Therapiemaßnahmen im Patientenkollektiv.

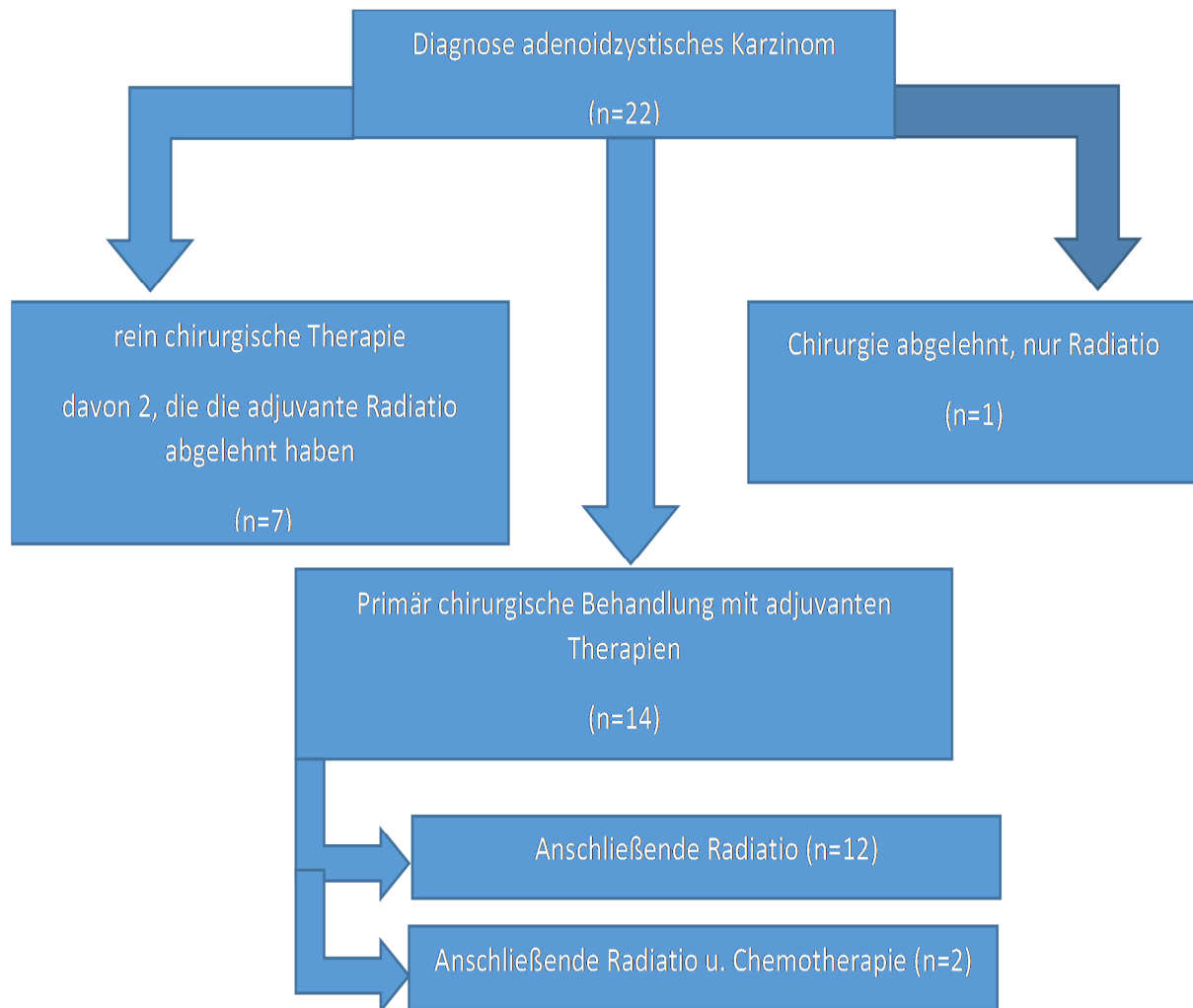


Abb.6 Grafische Darstellung aller Kombinationen aus chirurgischer Resektion und radio- bzw. chemotherapeutischen Maßnahmen.

4.1.3.2 Resektionsstatus bei chirurgischer Therapie

Bei den 21 Patienten des Kollektivs, die sich einer chirurgischen Therapie unterzogen, konnte bei 12 eine R0-Resektion erreicht werden (57,1%). Bei 8 Patienten lag eine R1-Resektion vor (38,1%), bei einem eine R2-Resektion (4,8%). Abbildung 7 verdeutlicht den Resektionsgrad.

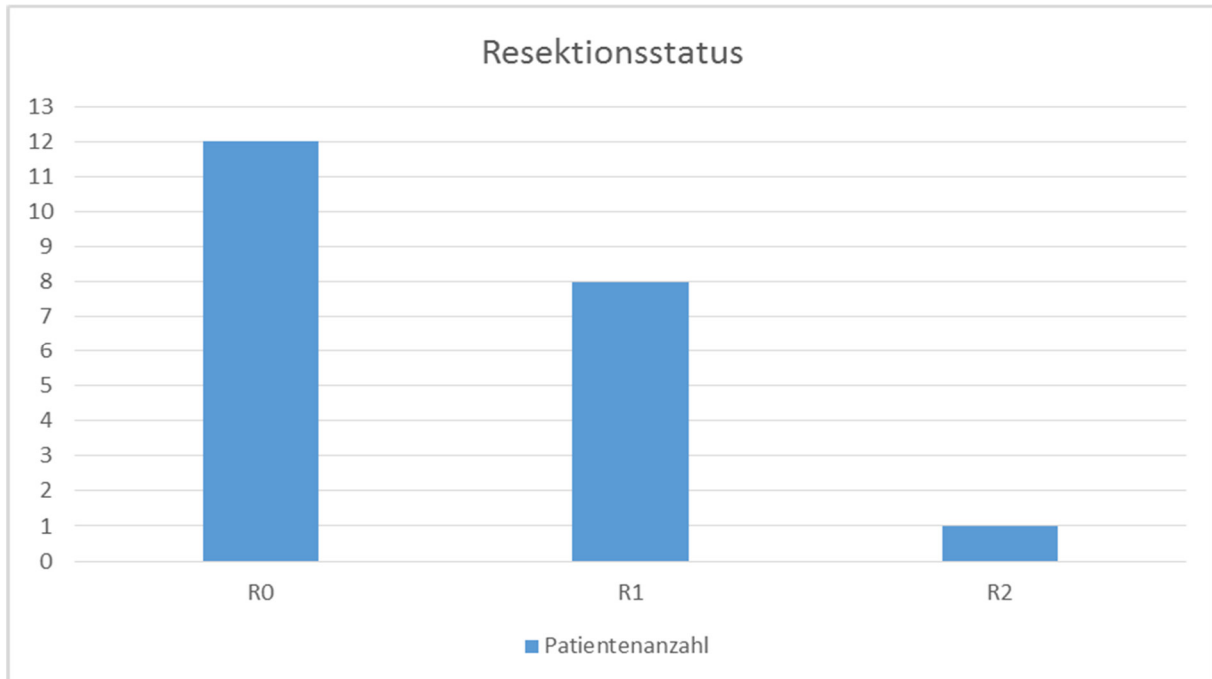


Abb.7 Beurteilung des Resektionsstatus (x-Achse), auf der y-Achse die Anzahl der Erkrankten (n=21).

4.1.4 Histologie

Von den insgesamt 22 ausgewerteten Patientenfällen wies der Großteil der Patienten, nämlich 11, einen Tumor des cribriformen Subtyps auf (50 %). 5 Patienten litten an einem Tumor des soliden Subtyps (22,7%), 6 an einem des tubulären Subtyps (27,3%). Abbildung 8 veranschaulicht die Zuordnung zu den histologischen Subtypen.

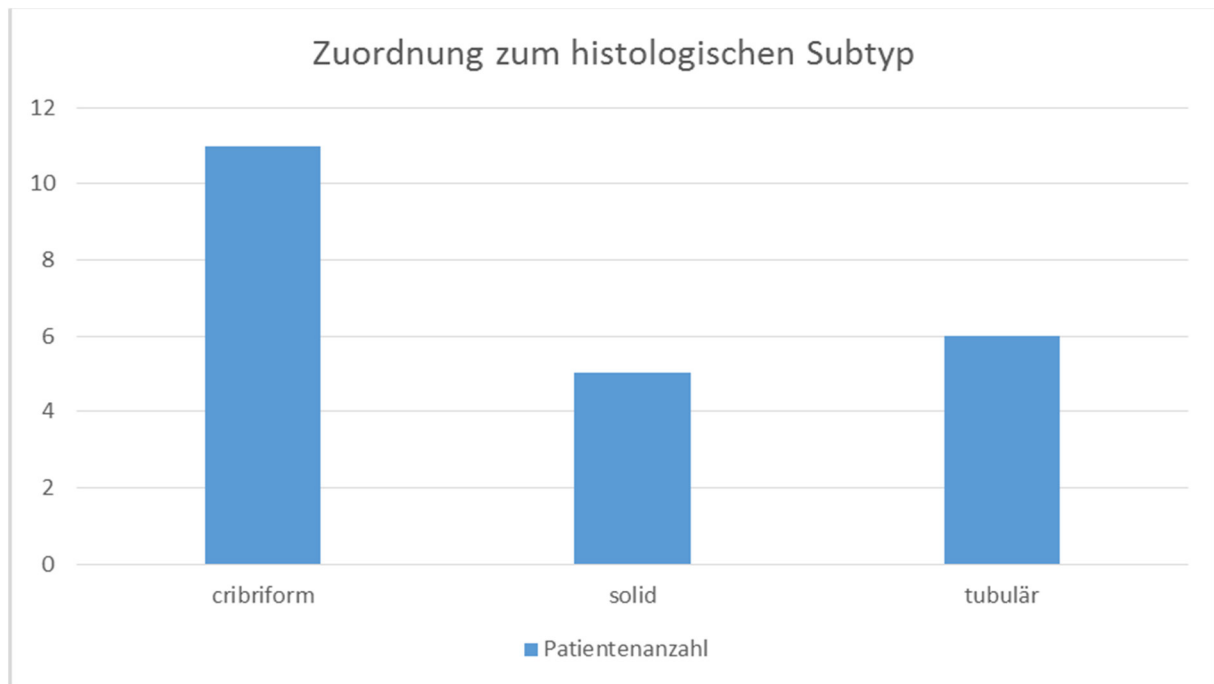


Abb.8 Zuordnung der Tumoren zu den histologischen Subtypen (x-Achse), auf der y-Achse die Anzahl der Erkrankten (n=22).

4.1.5 Perineurale Invasion

Von den insgesamt 22 ausgewerteten Patientenfällen war bei 14 Patienten leider keine Aussage zur Invasion der Nervenscheiden aufzufinden. Bei den übrigen 8 wiesen 5 eine perineurale Invasion auf (62,5 %), 3 wiesen keine perineurale Invasion auf (37,5 %).

Abbildung 9 veranschaulicht die Anzahl der Patienten mit perineuraler Invasion.

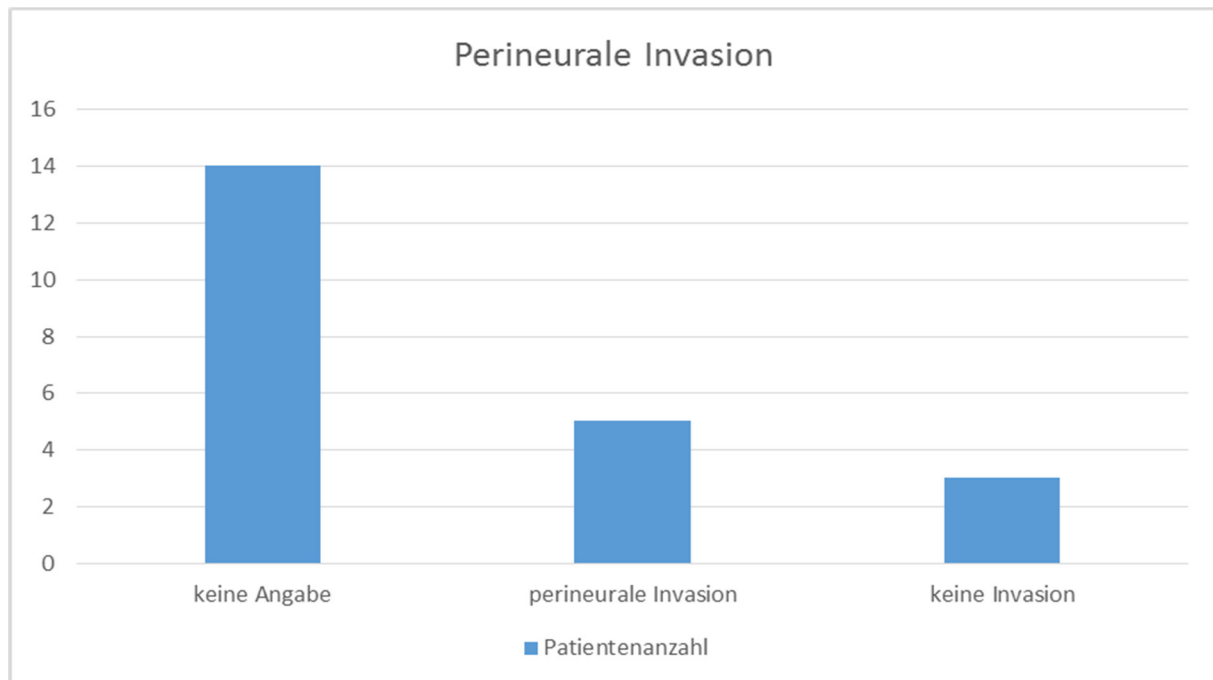


Abb.9 Anzahl der Patienten mit perineuraler Invasion (n=22)

4.1.6 Staging

Generell erfolgte die Zuordnung zur TNM-Klassifikation folgendermaßen: T und N wurden aus der postchirurgischen histo-pathologischen Untersuchung entnommen, M ergab sich aus der präoperativen Zusatzdiagnostik.

Metastasierungen, die im längeren Krankheitsverlauf auftraten, wurden gesondert betrachtet (vgl. 4.1.8).

4.1.6.1 Tumorgröße und Ausdehnung (T-Stadium)

Zur Auswertung der Tumorgröße und -ausdehnung wurden die Daten von 21 Patienten herangezogen. Bei einem Patient konnte kein postchirurgisches Staging vorgenommen werden, da der Patient nach der mittels Probeexzision bestätigten Diagnose weitere chirurgische Therapien ablehnte und sich lediglich einer Strahlentherapie unterzog. Im ausgewerteten Kollektiv verteilten sich die T-Stadien folgendermaßen:

2 Patienten wurden dem T1-Stadium zugeordnet, das entspricht 9,5% des Kollektivs. 38,1% der Patienten, also 8, wurden dem T2-Stadium zugeordnet. Nur 1 Patient des Kollektivs wurde als T3 klassifiziert (4,8 %), die übrigen 10 Patienten, damit der größte Anteil mit 47,6%, als Tumorstadium T4. Abbildung 10 veranschaulicht die Zuordnung zu den T-Stadien.

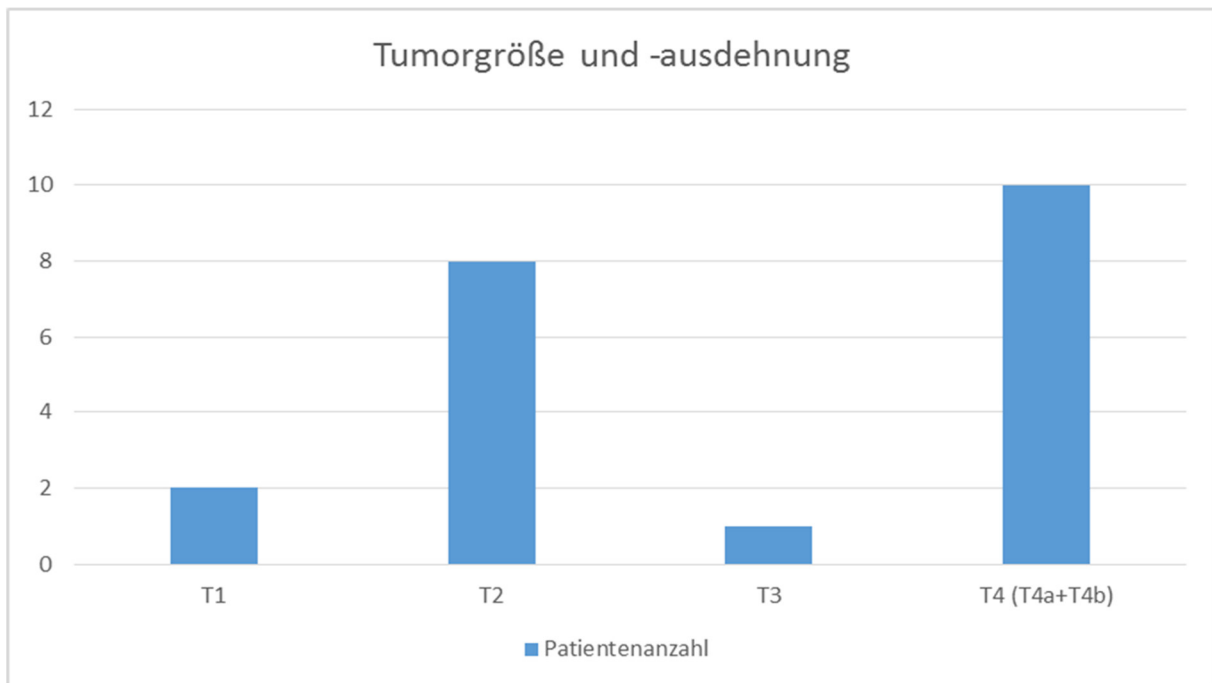


Abb.10 Zuordnung der Tumoren im Kollektiv zu T-Stadien (x-Achse), auf der y-Achse die Anzahl der Erkrankten (n=21).

Werden die Tumorstadien T1 und T2 als gering fortgeschrittene Tumoren gewertet und T3 und T4 als lokal weit fortgeschrittene Tumoren, so ergab sich bei entsprechender Zuordnung: 10 Patienten litten an einem lokal gering fortgeschrittenem ACC (47,6 %), 11 Patienten an einem lokal eher weit fortgeschrittenen Tumor (52,4%).

4.1.6.2 Lymphknotenbefall (N-Stadium)

Zur Auswertung des Befalls von Lymphknoten wurden die Daten von 16 Patienten herangezogen. Bei den übrigen Patienten konnten die entsprechenden Daten aufgrund fehlender Dokumentation nicht evaluiert werden. Im ausgewerteten Kollektiv verteilten sich die N-Stadien folgendermaßen:

10 Patienten wurden dem N0-Stadium zugeordnet, das entspricht 62,5% des Kollektivs. 12,5% der Patienten, also 2, wurden dem N1-Stadium zugeordnet. 4 Patienten des Kollektivs wurden als Nx klassifiziert (25 %). Abbildung 11 veranschaulicht den Lymphknotenbefall.

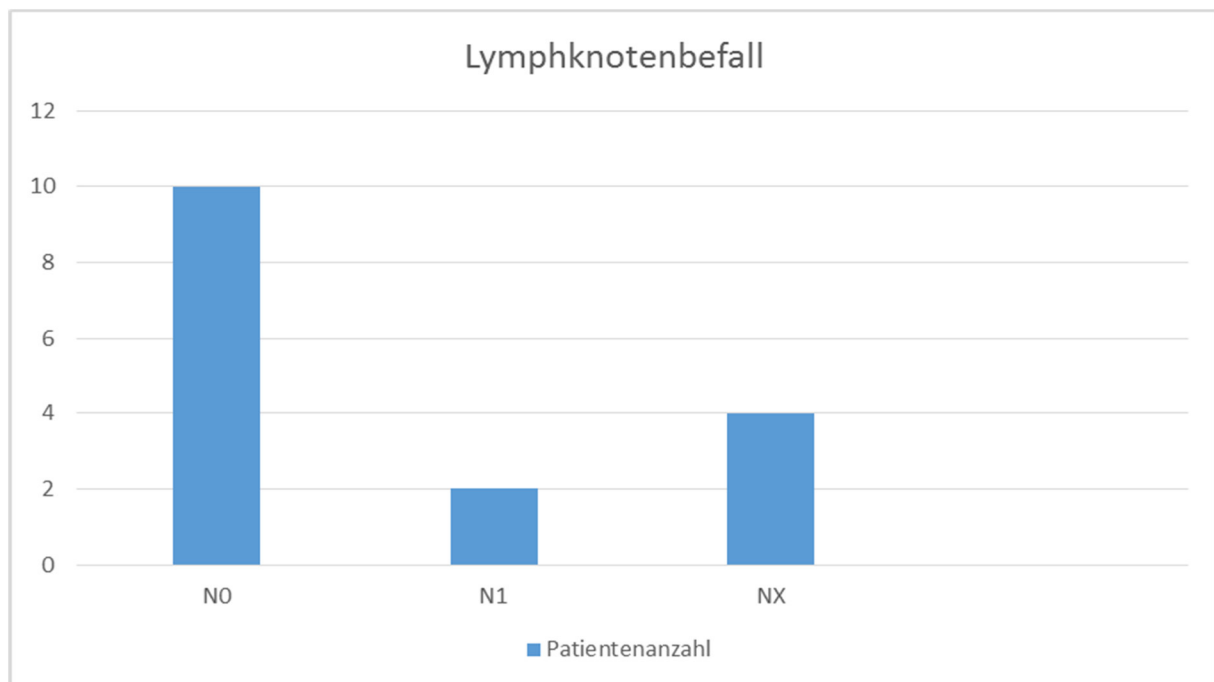


Abb.11 Lymphknotenbefall bei postchirurgischer Histopathologie: auf der x-Achse die Art des Lymphknotenbefalls (N-Stadium), auf der y-Achse die Anzahl der Erkrankten (n=16).

4.1.6.3 Fernmetastasierungsgrad bei Erstdiagnose (M-Stadium)

Zur Auswertung des Fernmetastasierungsgrades wurden die Daten von 17 Patienten herangezogen. Bei den übrigen Patienten konnten die entsprechenden Daten aufgrund fehlender Dokumentation nicht evaluiert werden. Im ausgewerteten Kollektiv verteilten sich die M-Stadien folgendermaßen:

15 Patienten wurden dem M0-Stadium zugeordnet, das entspricht 88,2% des Kollektivs. 11,8% der Patienten, also 2, wurden dem M1-Stadium zugeordnet. Abbildung 12 veranschaulicht den Fernmetastasierungsgrad.

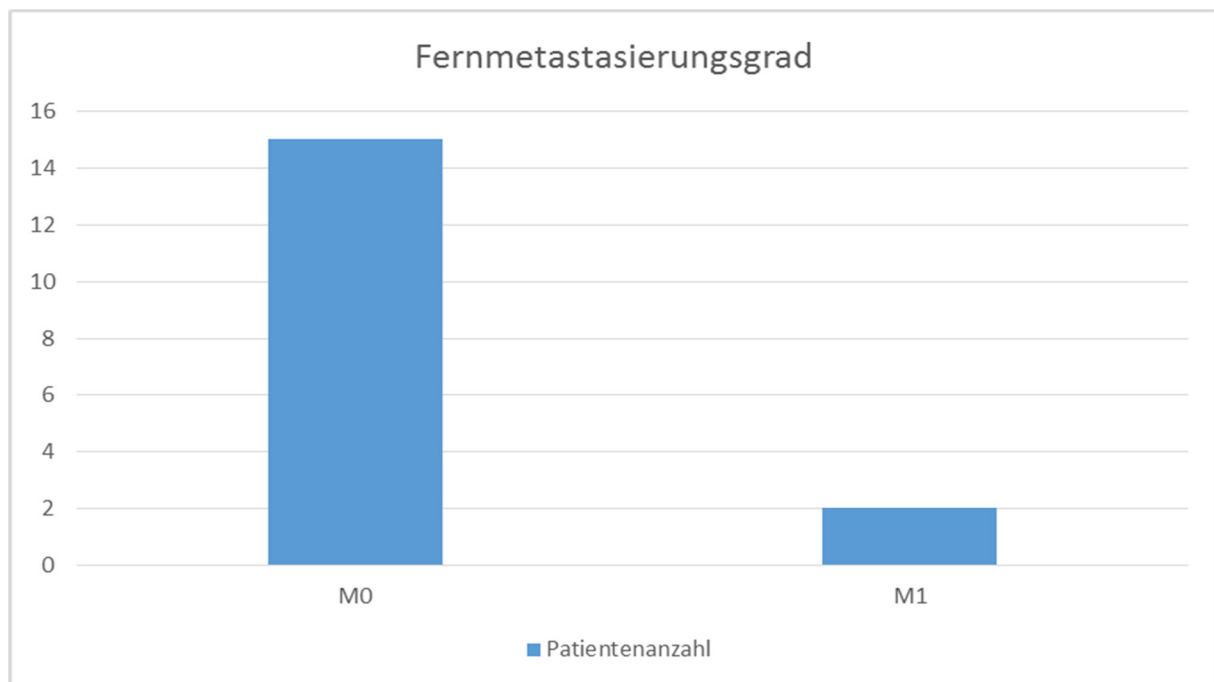


Abb.12 Fernmetastasierungsgrad bei Erstdiagnose: auf der x-Achse die Art des Fernmetastasierungsgrades (M-Stadium), auf der y-Achse die Anzahl der Erkrankten (n=17).

4.1.7 Rezidive

Von den insgesamt 22 ausgewerteten Patientenfällen wies knapp die Hälfte der Patienten, nämlich 10 (45,5%), ein Tumorrezidiv im Beobachtungszeitraum auf. 12 Patienten blieben rezidivfrei (54,5%). Abbildung 13 veranschaulicht die Rezidivrate grafisch.

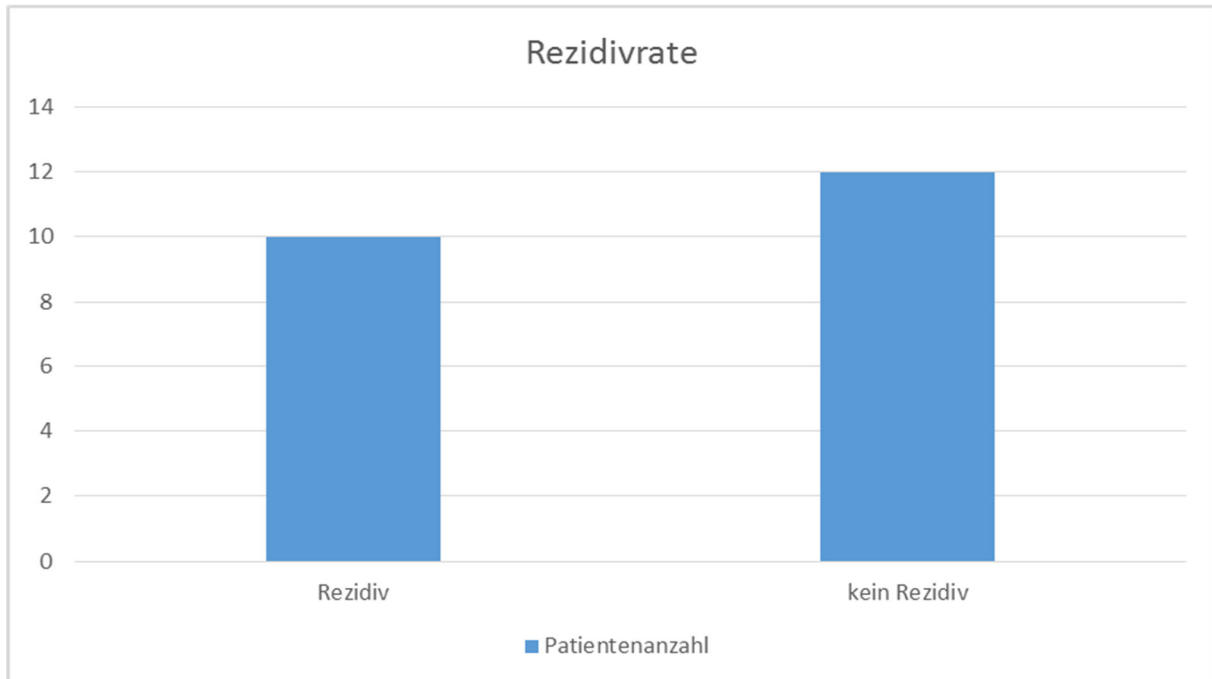


Abb.13 Rezidivstatus auf der x-Achse, auf der y-Achse die Anzahl der Erkrankten (n=22).

4.1.8 Fernmetastasierung im Verlauf

Von den insgesamt 22 ausgewerteten Patientenfällen wies weniger als die Hälfte der Patienten, nämlich 9 (40,9%), eine Fernmetastasierung im Beobachtungszeitraum auf. 13 Patienten blieben ohne Fernmetastasierung (59,1%).

Bei den 9 Patienten, bei denen eine Metastase im Verlauf auftrat, wurden folgende Lokalisationen dokumentiert: Bei 2 von 9 Patienten traten Lymphknotenmetastasen auf (22,2%), bei 4 Patienten traten die Metastasen in der Lunge auf (44,4%). Ein Patient bekam eine Hirnmetastase (11,1%). Bei 2 Patienten (22,2%) traten Metastasen gleich an mehreren Stellen auf: einmal in Lunge und Gehirn (11,1%) und einmal in Lunge, Gehirn und Wirbelsäule (11,1%). Abbildung 14 und 15 veranschaulichen die Fernmetastasierung und die Lokalisation der Metastasen grafisch.

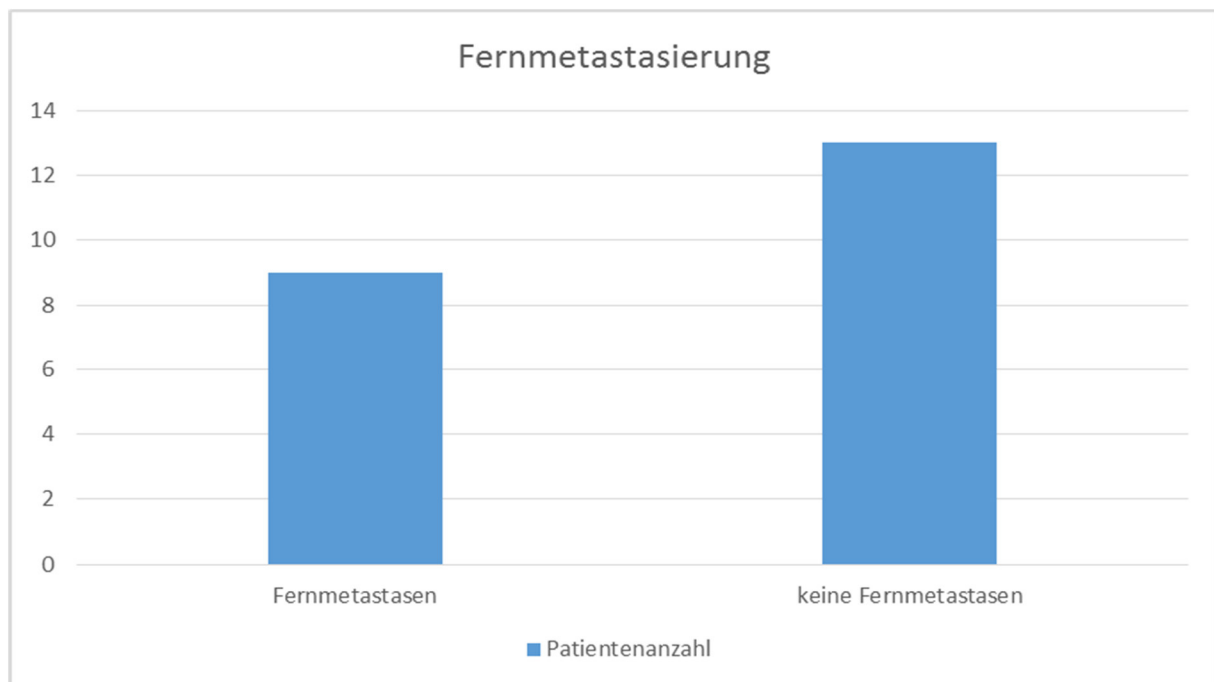


Abb.14 Fernmetastasierung im Beobachtungszeitraum auf der x-Achse, auf der y-Achse die Anzahl der Erkrankten (n=22).

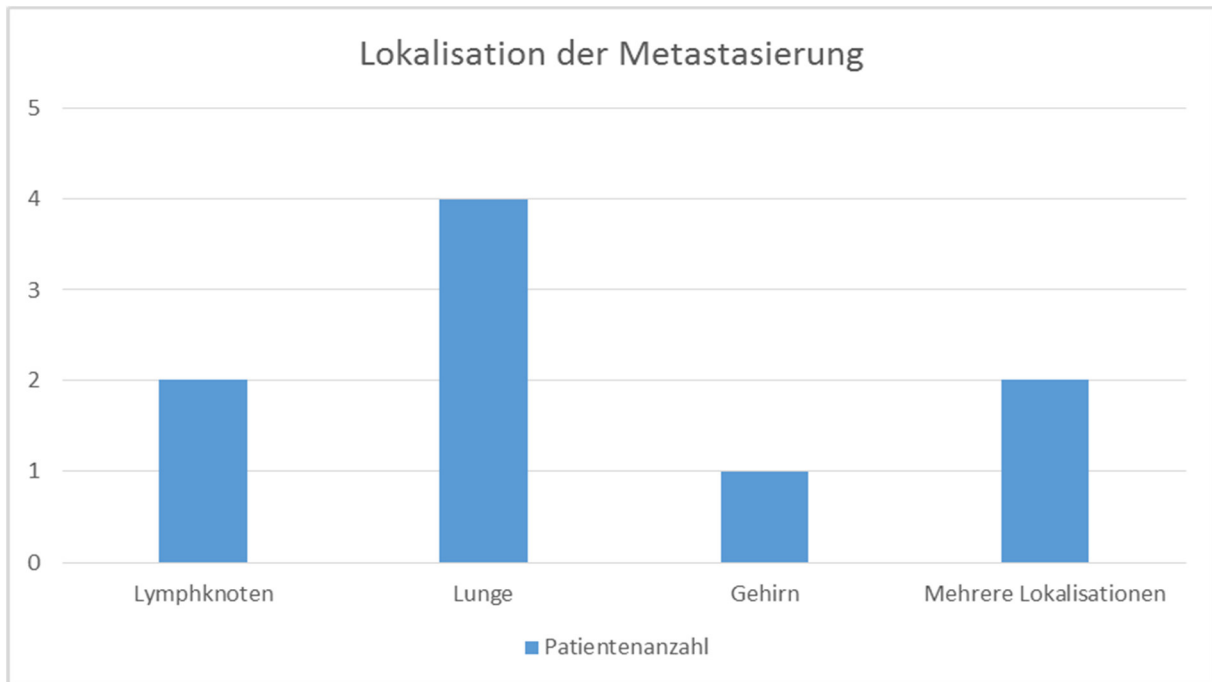


Abb.15 Lokalisation der Metastasen auf der x-Achse, auf der y-Achse die Anzahl der Erkrankten (n=9).

4.1.9 Todesursache

Von den insgesamt 22 ausgewerteten Patientenfällen lebten am Stichtag 1. März 2015 noch 9 (40,9%).

13 Patienten (51,1 %) waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben. Dabei waren 10 Patienten von 13 am adenoidzystischen Karzinom, Folgen der Erkrankung oder Metastasen gestorben (76,9%), die übrigen 3 (23,1%) starben aus anderen Gründen.

Insgesamt starben also 45,5% der Patienten des Gesamtkollektivs am adenoidzystischen Karzinom innerhalb des Beobachtungszeitraums. Abbildung 16 veranschaulicht die Todesursache grafisch.

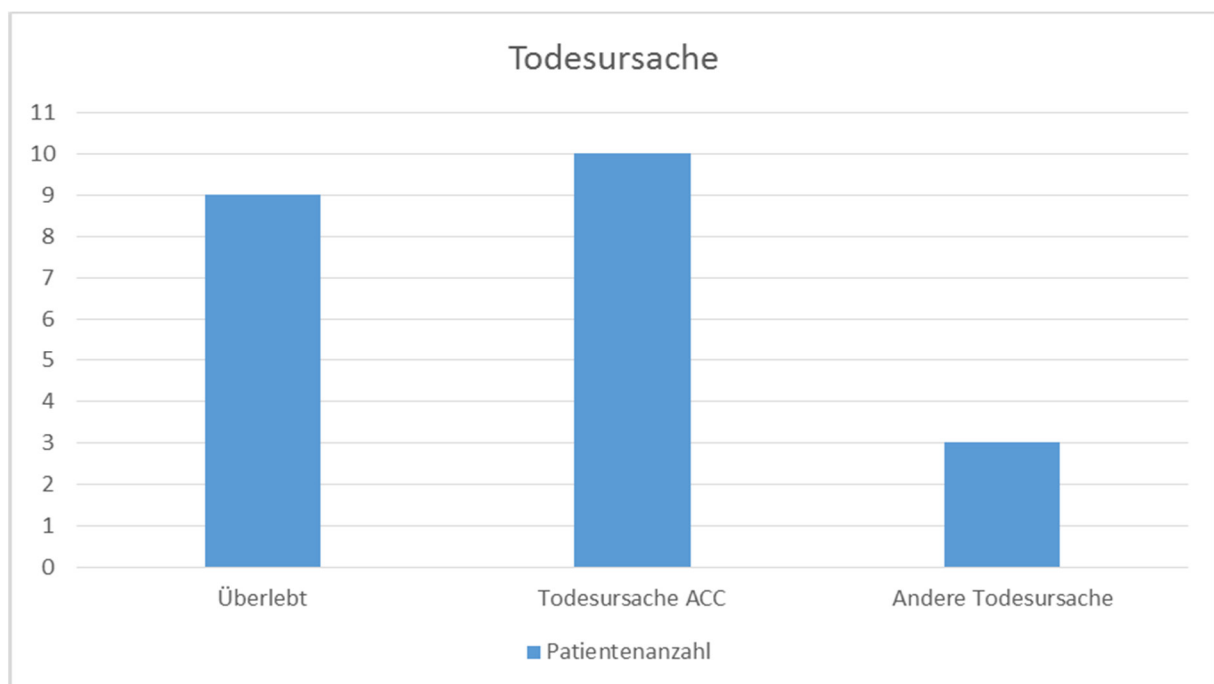


Abb.16 Todesursache auf der x-Achse, auf der y-Achse die Anzahl der Patienten (n=22).

4.1.10 Zeitintervalle

Der mittlere Beobachtungszeitraum, also die mittlere Zeit zwischen Erstdiagnose der Erkrankung bis zur letzten Information über den Krankheitsstatus des Patienten, betrug 12,4 Jahre bei einer Standardabweichung von 7,1. Der minimale Beobachtungszeitraum überstreckte sich über 4,0 Jahre, der längste über 28 Jahre. Abbildung 17 stellt die Beobachtungszeiträume grafisch dar.

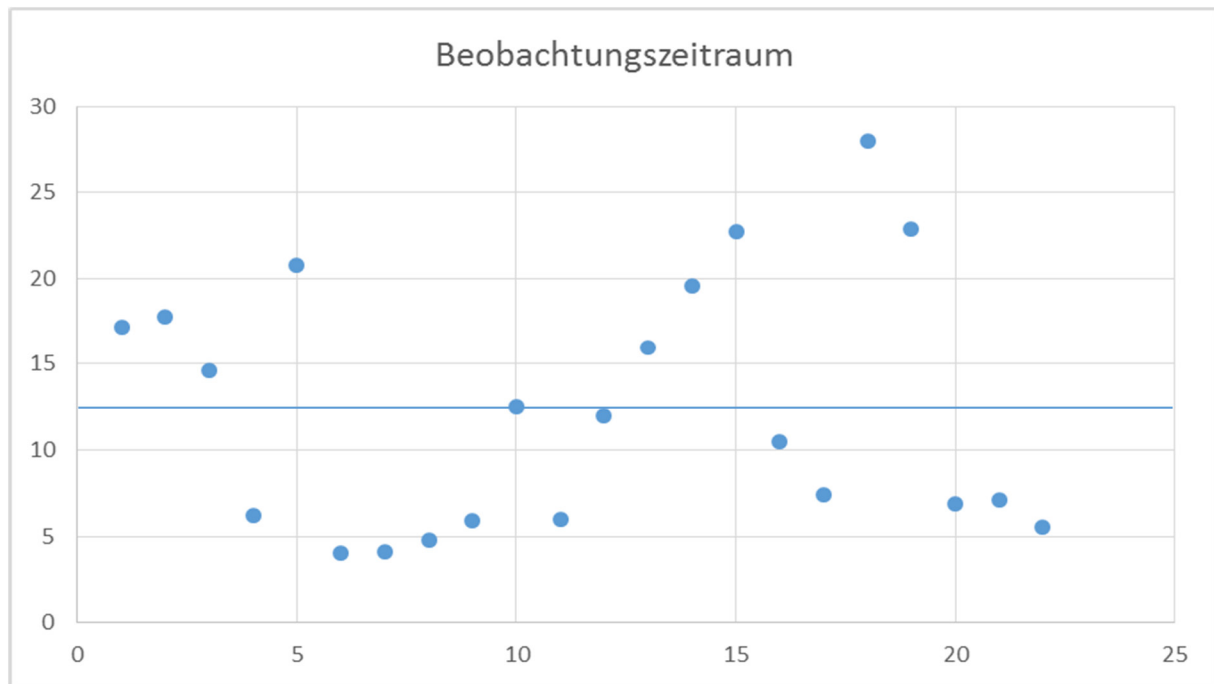


Abb.17 Beobachtungszeitraum auf der y-Achse in Jahren, auf der x-Achse das Patientenkollektiv ($n=22$). Mittelwertlinie bei 12,4.

Da in der vorliegenden Studie der Todeszeitpunkt einiger Patienten nicht feststand, da sie zum Zeitpunkt des Stichtages noch lebten, entspricht die Beobachtungszeitraumberechnung rechnerisch dem Überlebenszeitraum.

Das tumorfreie Intervall, der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase, betrug im Mittel 8,2 Jahre, bei einer Standardabweichung von 6,5.

Das kleinste tumorfreie Intervall betrug 2,7 Jahre, das längste tumorfreie Intervall betrug 22,9 Jahre. Abbildung 18 stellt die tumorfreien Intervalle grafisch dar.

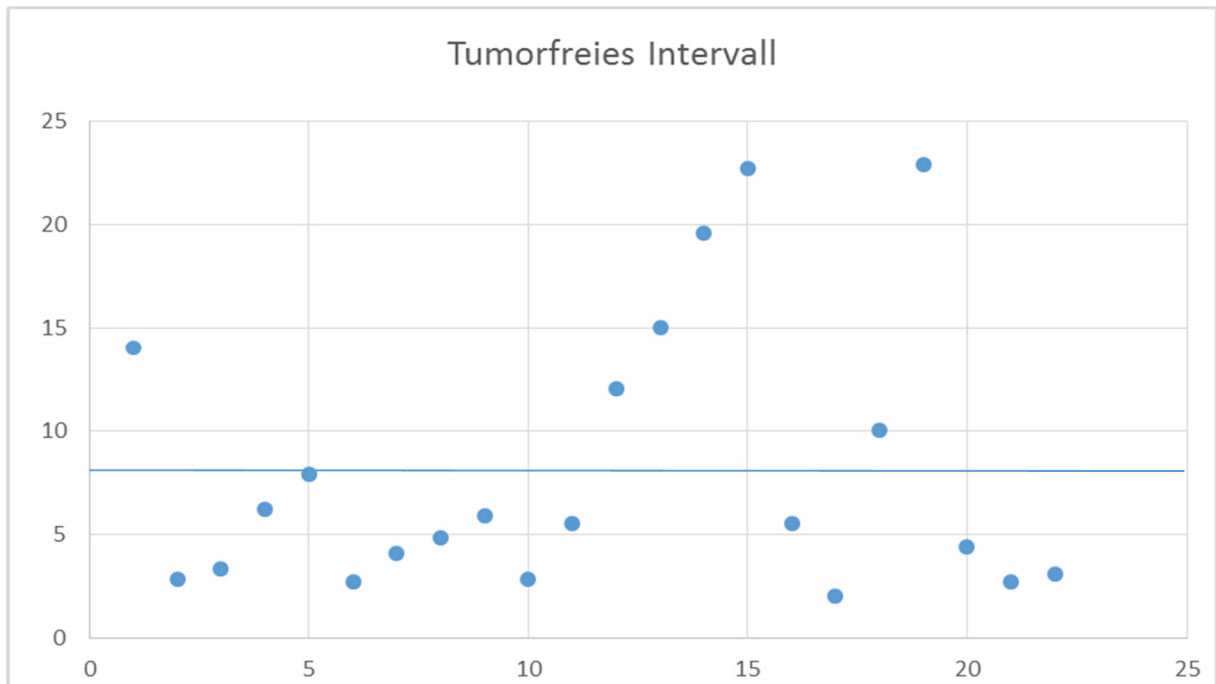


Abb.18 Beobachtungszeitraum auf der y -Achse in Jahren, auf der x -Achse das Patientenkollektiv ($n=22$). Mittelwertline bei 8,2.

4.2 Prognostischer Einfluss der Ergebnisse

4.2.1 Prognostischer Einfluss des Geschlechts

Von den 10 Patienten, die aus dem Kollektiv am adenoidzystischen Karzinom verstarben, waren 6 weiblichen Geschlechts (60%) und 4 männlichen Geschlechts (40%), dies bedeutet, dass von 13 weiblichen ACC-Patienten 46,2 % tumorbedingt starben, von den 9 männlichen 44,4%. Abbildung 19 veranschaulicht den prognostischen Einfluss des Geschlechtes.

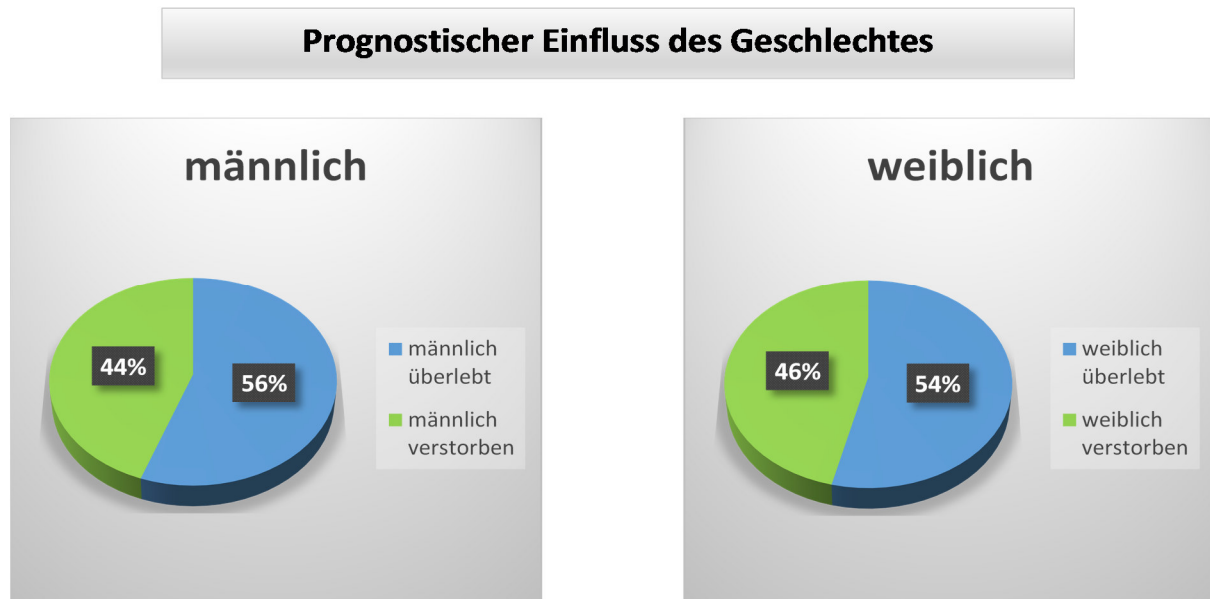


Abb.19 Prognostischer Einfluss des Geschlechts der Patienten auf den tumorbedingten Tod (n -männlich =9, n -weiblich =13)

4.2.2 Prognostischer Einfluss der Tumorlokalisation

Von den 4 Patienten, die an einem adenoidzystischen Karzinom der großen Speicheldrüsen litten, starben 2 tumorbedingt (50%). Von den 14 Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom ausgehend von den kleinen Speicheldrüsen starben 5 (35,7%) tumorbedingt. Von den 4 Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom der Nasennebenhöhlen starben 3 (75%) tumorbedingt. Abbildung 20 veranschaulicht den prognostischen Einfluss der Tumorlokalisation.

Prognostischer Einfluss der Tumorlokalisation



Abb.20 Prognostischer Einfluss der Tumorlokalisation auf den tumorbedingten Tod

4.2.3 Prognostischer Einfluss des Therapiemodus

Von den 7 Patienten, die sich rein chirurgisch therapieren ließen, hatten 4 ein Rezidiv im Verlauf (57,1%). Von den 14 Patienten mit einer kombinierten Therapie hatten 6 (42,9%) ein Rezidiv.

Von den 7 Patienten, die sich rein chirurgisch therapieren ließen, entwickelte einer (14,3%) im Verlauf Fernmetastasen. Von den 14 Patienten mit einer kombinierten Therapie entwickelten 5 (35,7%) im Verlauf Fernmetastasen.

Von den 7 Patienten, die sich rein chirurgisch therapieren ließen, starben 3 tumorbedingt (42,9%). Von den 14 Patienten mit einer kombinierten Therapie starben 7 (50%) tumorbedingt. Abbildung 21 veranschaulicht den prognostischen Einfluss des Therapiemodus.

Prognostischer Einfluss des Therapiemodus

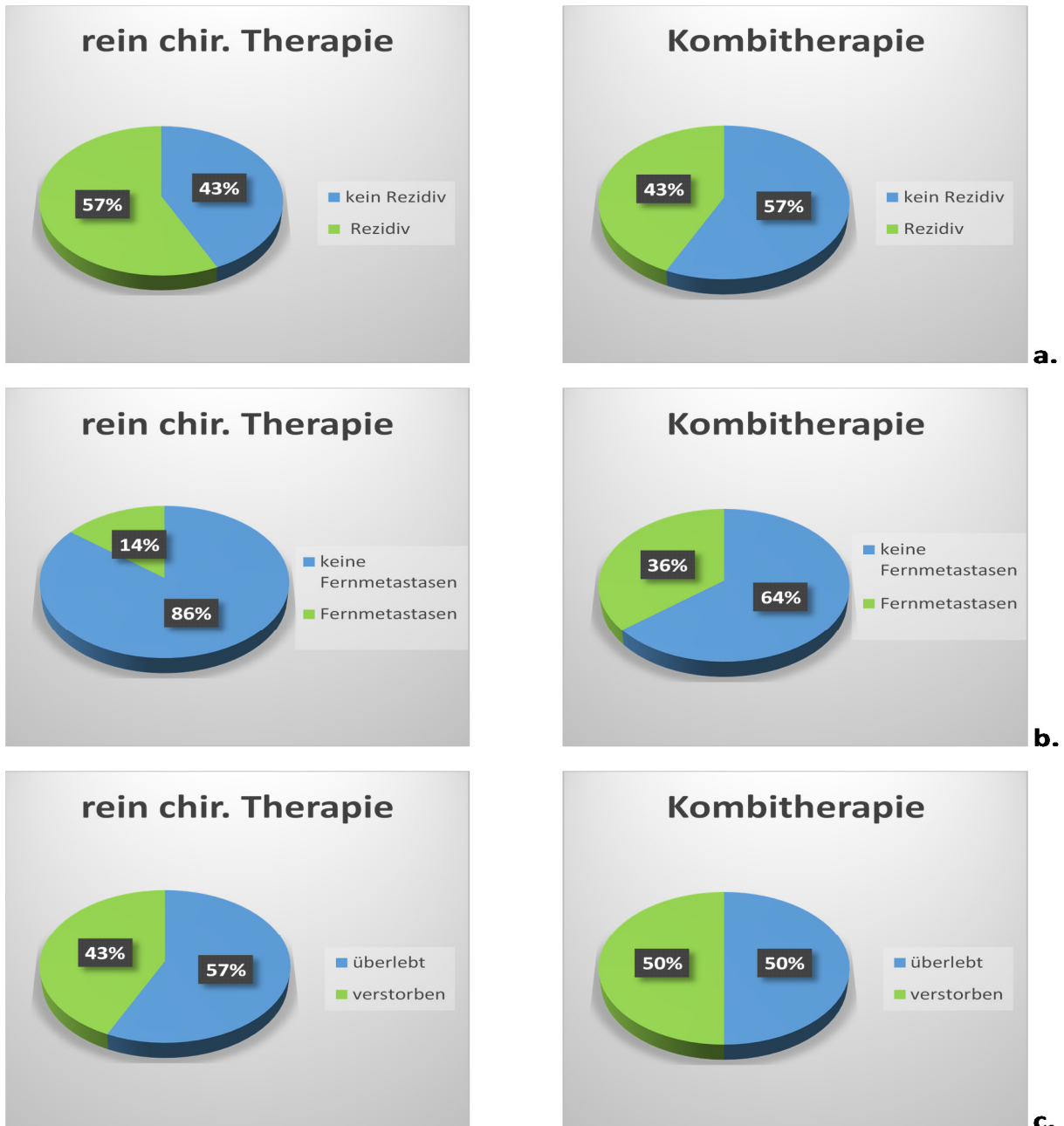


Abb.21 Prognostischer Einfluss des Therapiemodus a. auf die Rezidivneigung, b. auf die Bildung von Fernmetastasen und c. auf den tumorbedingten Tod.

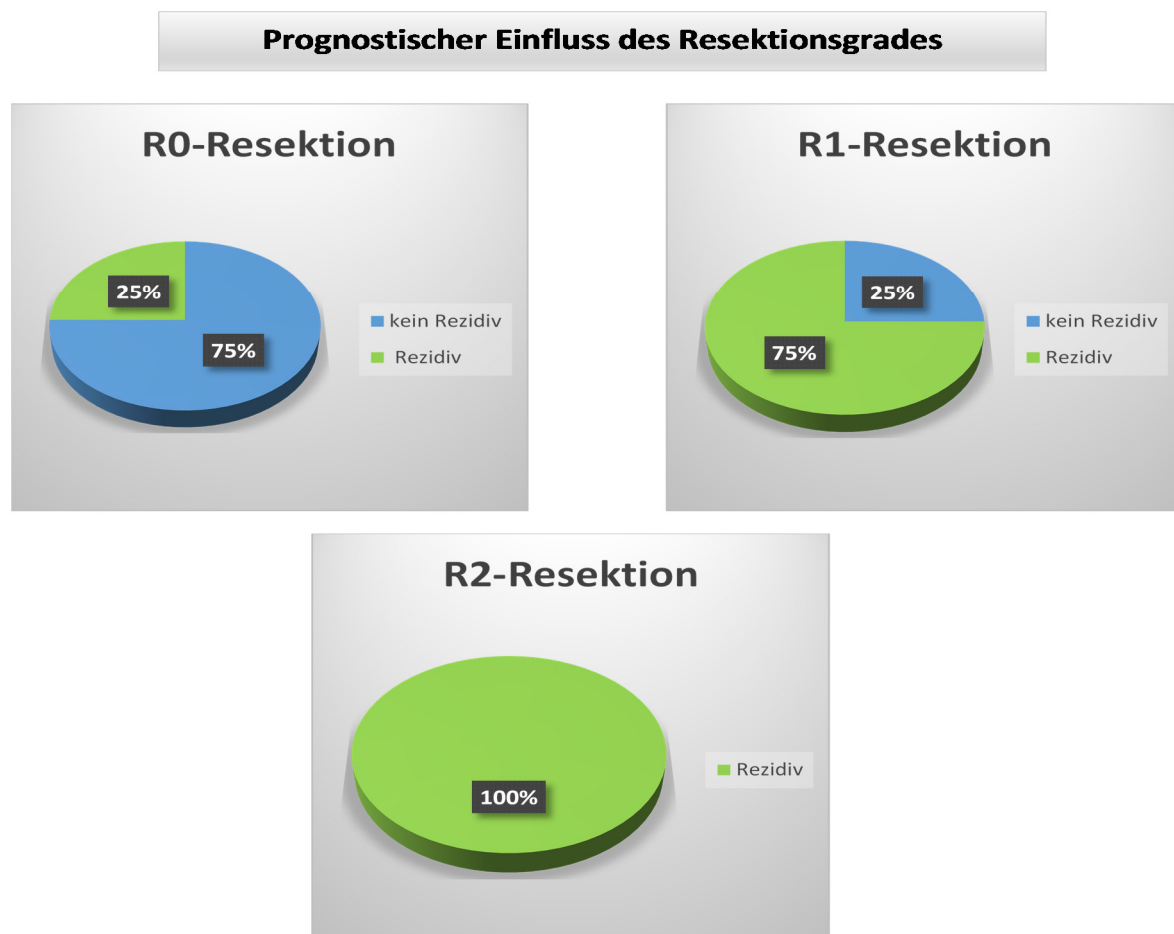
4.2.4 Prognostischer Einfluss des Resektionsgrades

Von den 12 Patienten, bei denen eine R0-Resektion erreicht werden konnte, hatten 3 ein Rezidiv im Verlauf (25%). Von den 8 Patienten, bei denen eine R1-Resektion erreicht wurde, hatten 6 ein Rezidiv im Verlauf (75%). Der 1 Patient, bei dem eine R2-Resektion erreicht wurde, entwickelte ein Rezidiv (100%).

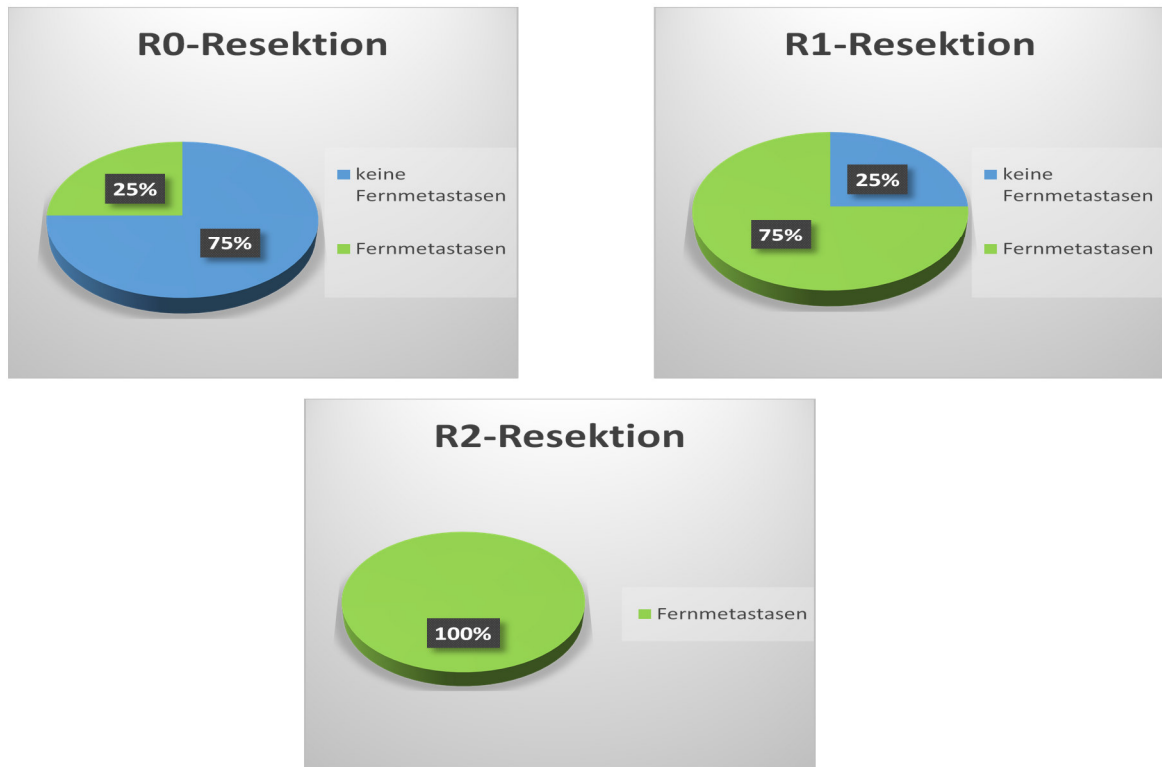
Von den 12 Patienten, bei denen eine R0-Resektion erreicht werden konnte, hatten 3 Fernmetastasen im Verlauf (25%). Von den 8 Patienten, bei denen eine R1-Resektion erreicht wurde, hatten 6 Fernmetastasen im Verlauf (75%). Der 1 Patient, bei dem eine R2-Resektion erreicht wurde, entwickelte Fernmetastasen (100%).

Von den 12 Patienten, bei denen eine R0-Resektion erreicht werden konnte, starben 2 tumorbedingt (16,7%). Von den 8 Patienten, bei denen eine R1-Resektion erreicht wurde, starben 7 tumorbedingt (87,5%). Der 1 Patient, bei dem eine R2-Resektion erreicht wurde, starb tumorbedingt (100%).

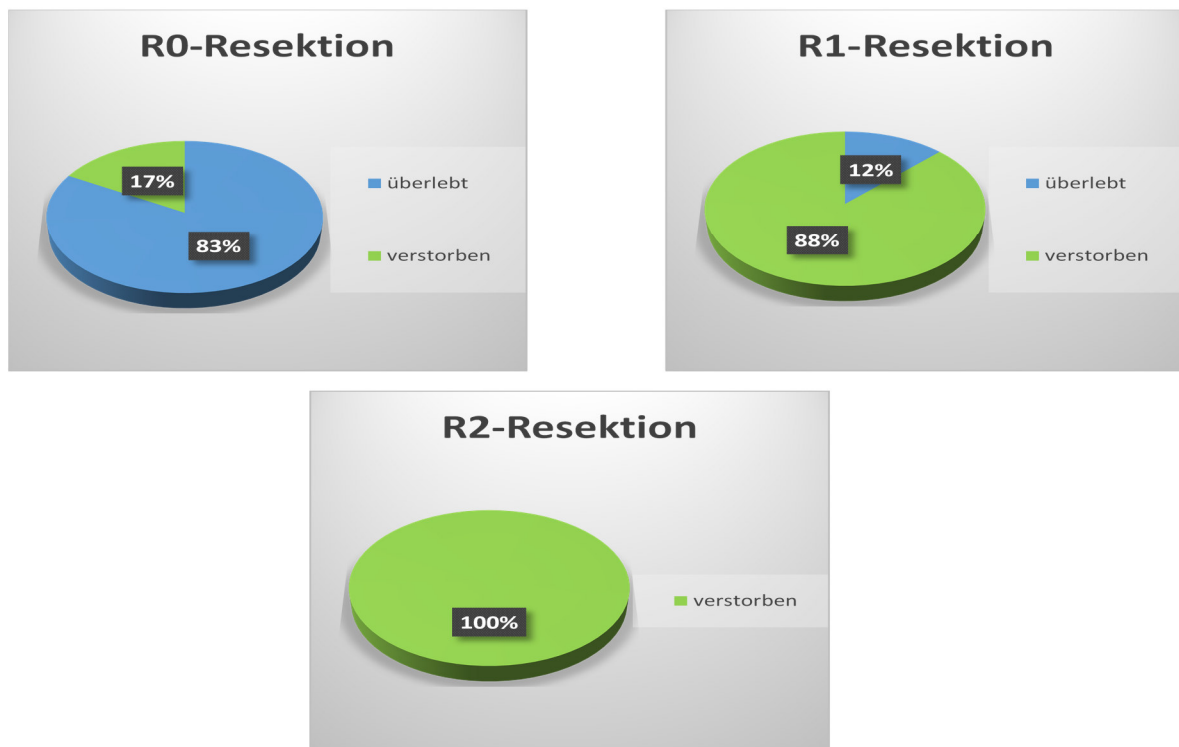
Abbildung 22 veranschaulicht den Einfluss des Resektionsgrades grafisch.



a.



b.



c.

Abb.22 Prognostischer Einfluss des Resektionsgrades a. auf die Rezidivneigung, b. auf die Bildung von Fernmetastasen und c. auf den tumorbedingten Tod.

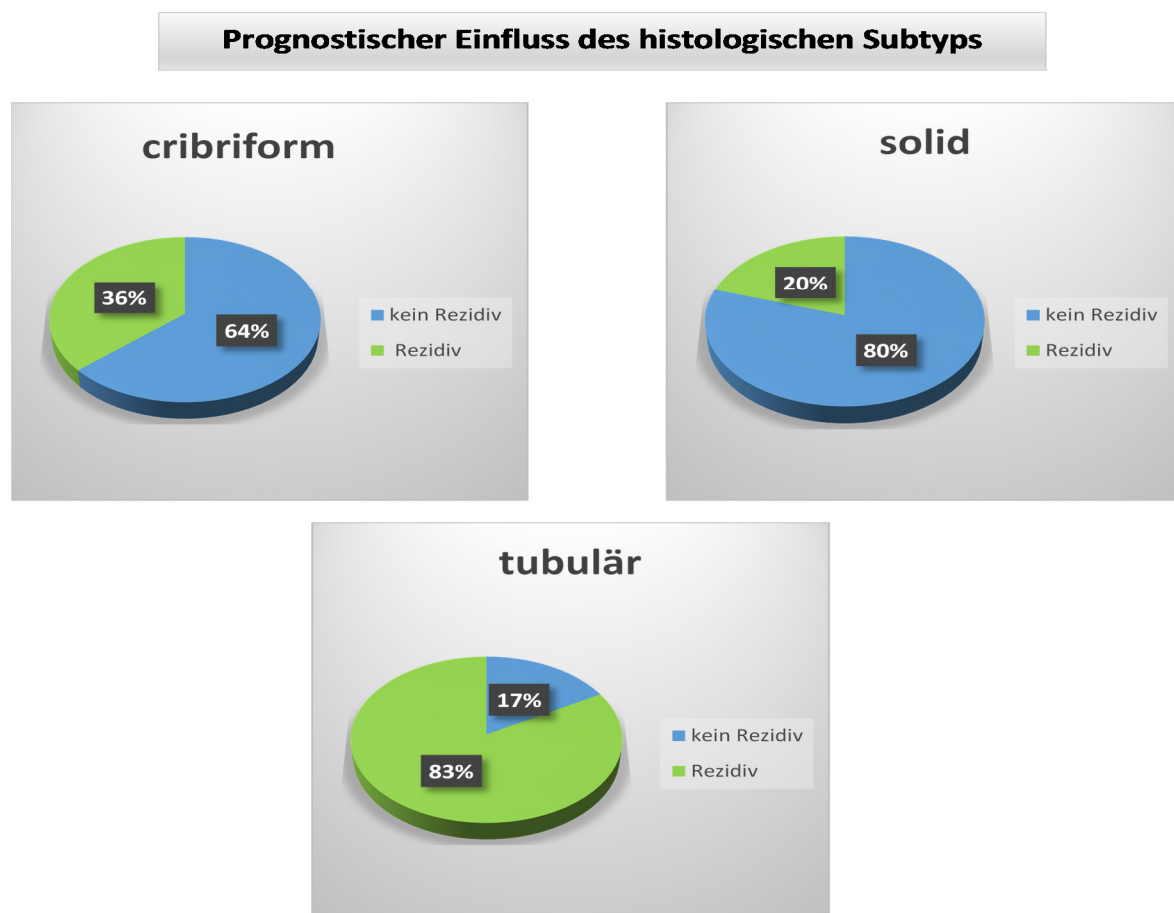
4.2.5 Prognostischer Einfluss der Histologie

Von den 11 Patienten, bei denen ein cribriformer Subtyp vorlag, hatten 4 ein Rezidiv im Verlauf (36,4%). Von den 5 Patienten, bei denen ein solider Subtyp vorlag, hatte einer ein Rezidiv im Verlauf (20%). Von den 6 Patienten, bei denen ein tubulärer Subtyp vorlag, hatten 5 ein Rezidiv im Verlauf (83,3%).

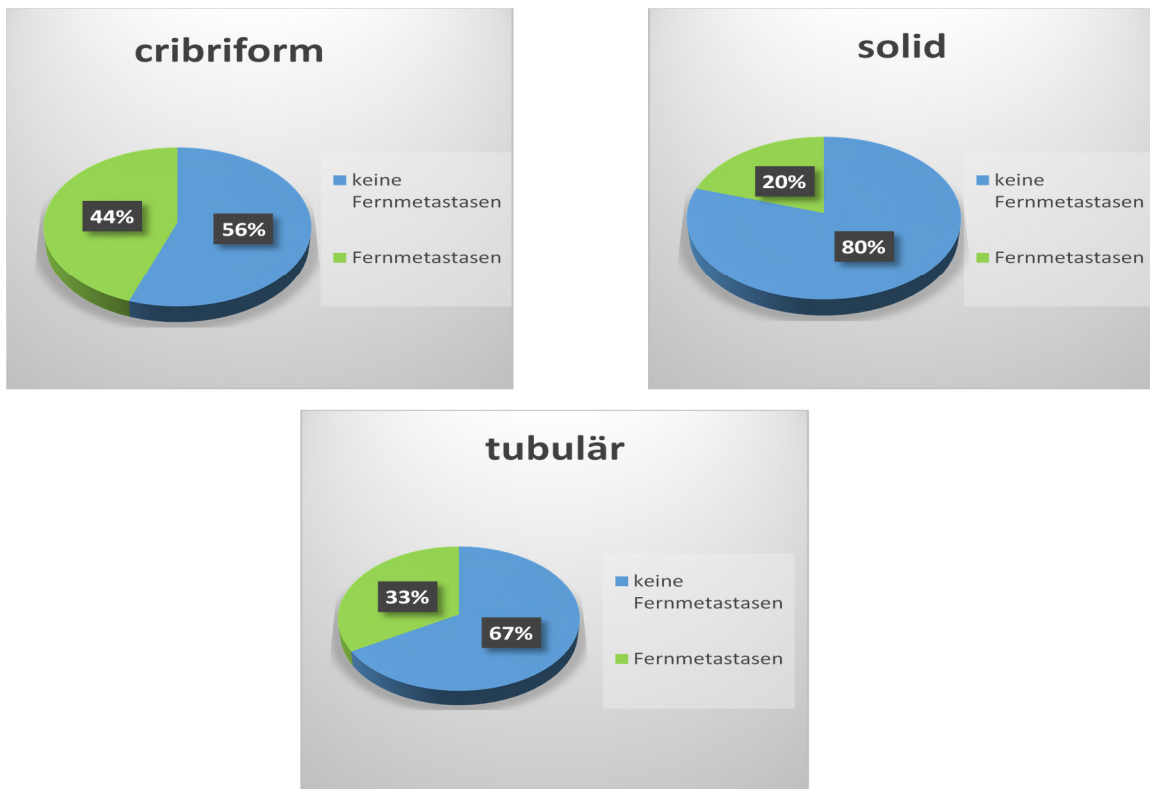
Von den 11 Patienten, bei denen ein cribriformer Subtyp vorlag, hatten 6 eine Fernmetastase im Verlauf (54,5%). Von den 5 Patienten, bei denen ein solider Subtyp vorlag, hatte einer eine Fernmetastase im Verlauf (20%). Von den 6 Patienten, bei denen ein tubulärer Subtyp vorlag, hatten 2 eine Fernmetastase im Verlauf (33,3%).

Von den 11 Patienten, bei denen ein cribriformer Subtyp vorlag, starben 6 tumorbedingt (54,5%). Von den 5 Patienten, bei denen ein solider Subtyp vorlag, starb einer tumorbedingt (20%). Von den 6 Patienten, bei denen ein tubulärer Subtyp vorlag, starben 3 tumorbedingt (50%).

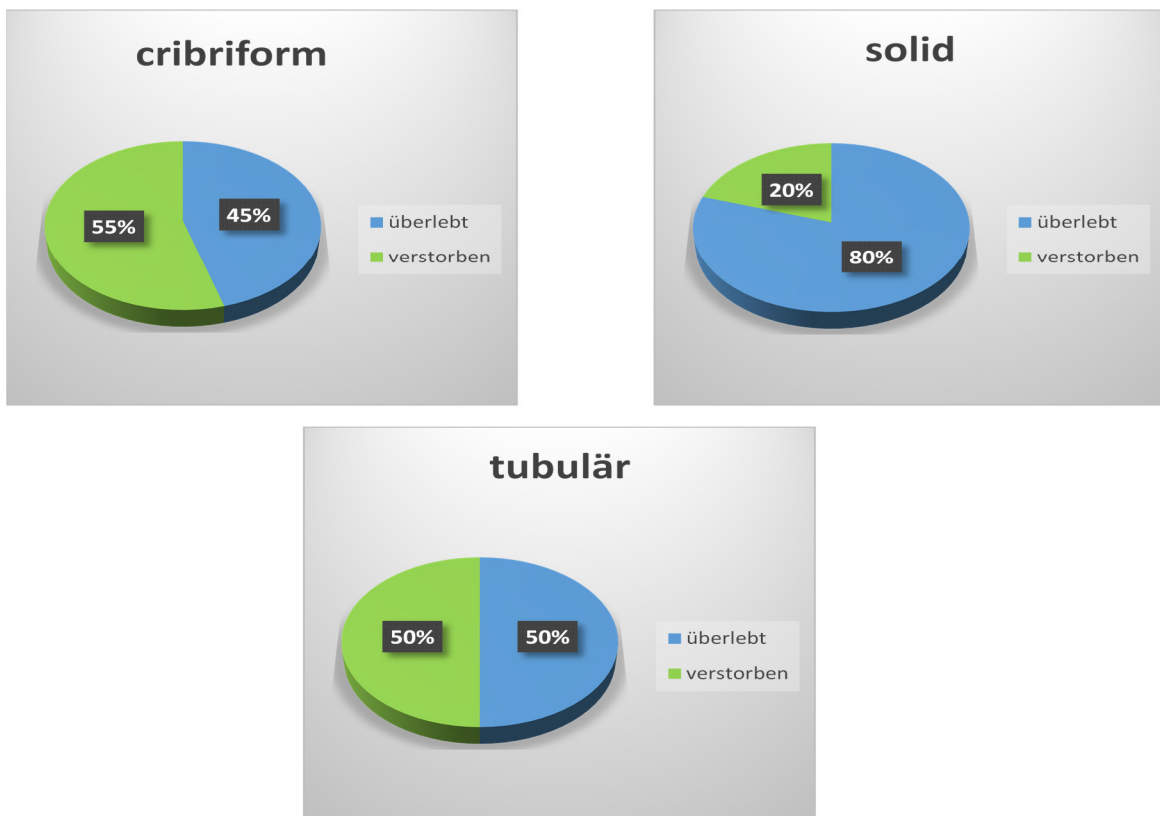
Abbildung 23 verdeutlicht den prognostischen Einfluss des histologischen Subtyps.



a.



b.



c.

Abb.23 Prognostischer Einfluss des histologischen Subtyps a. auf die Rezidivneigung, b. auf die Bildung von Fernmetastasen und c. auf den tumorbedingten Tod.

4.2.6 Prognostischer Einfluss der perineuralen Invasion

Von den 5 Patienten, bei denen eine perineurale Invasion vorlag, starben alle 5 tumorbedingt (100%). Von den 3 Patienten, bei denen keine perineurale Invasion vorlag, starb einer tumorbedingt (33,3%). Abbildung 24 veranschaulicht den prognostischen Einfluss der perineuralen Invasion.

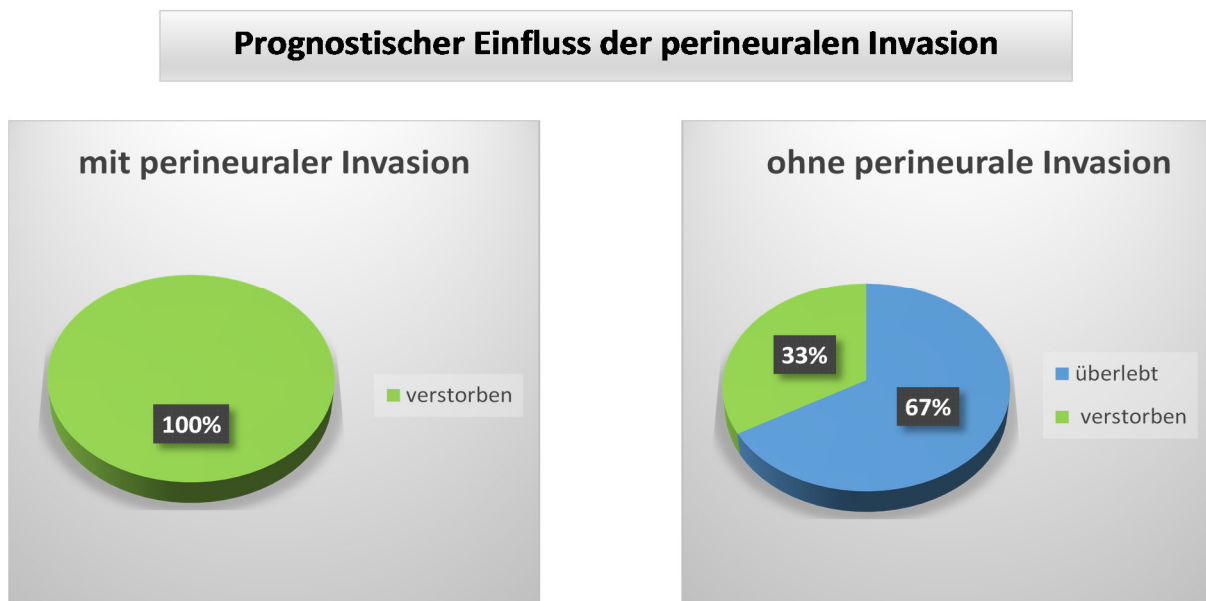


Abb.24 Prognostischer Einfluss der perineuralen Invasion auf den tumorbedingten Tod.

4.2.7 Prognostischer Einfluss des Staging

4.2.7.1 Prognostischer Einfluss des T-Stadiums

Von den 10 Patienten, bei denen ein lokal gering fortgeschrittener Tumor vorlag (T1 oder T2), hatten 3 ein Rezidiv im Verlauf (30%). Von den 11 Patienten, bei denen ein lokal eher weit fortgeschrittener Tumor vorlag (T3 oder T4), hatten 7 ein Rezidiv im Verlauf (63,6%).

Von den 10 Patienten, bei denen ein lokal gering fortgeschrittener Tumor vorlag (T1 oder T2), hatte einer Fernmetastasen im Verlauf (10%). Von den 11 Patienten, bei denen ein lokal eher weit fortgeschrittener Tumor vorlag (T3 oder T4), hatten 7 Fernmetastasen im Verlauf (63,6%).

Von den 10 Patienten, bei denen ein lokal gering fortgeschrittener Tumor vorlag (T1 oder T2), starben 2 tumorbedingt (20%). Von den 11 Patienten, bei denen ein lokal eher weit

fortgeschrittener Tumor vorlag (T3 oder T4), starben 8 tumorbedingt (72,7%). Abbildung 25 veranschaulicht den prognostischen Einfluss des T-Status.

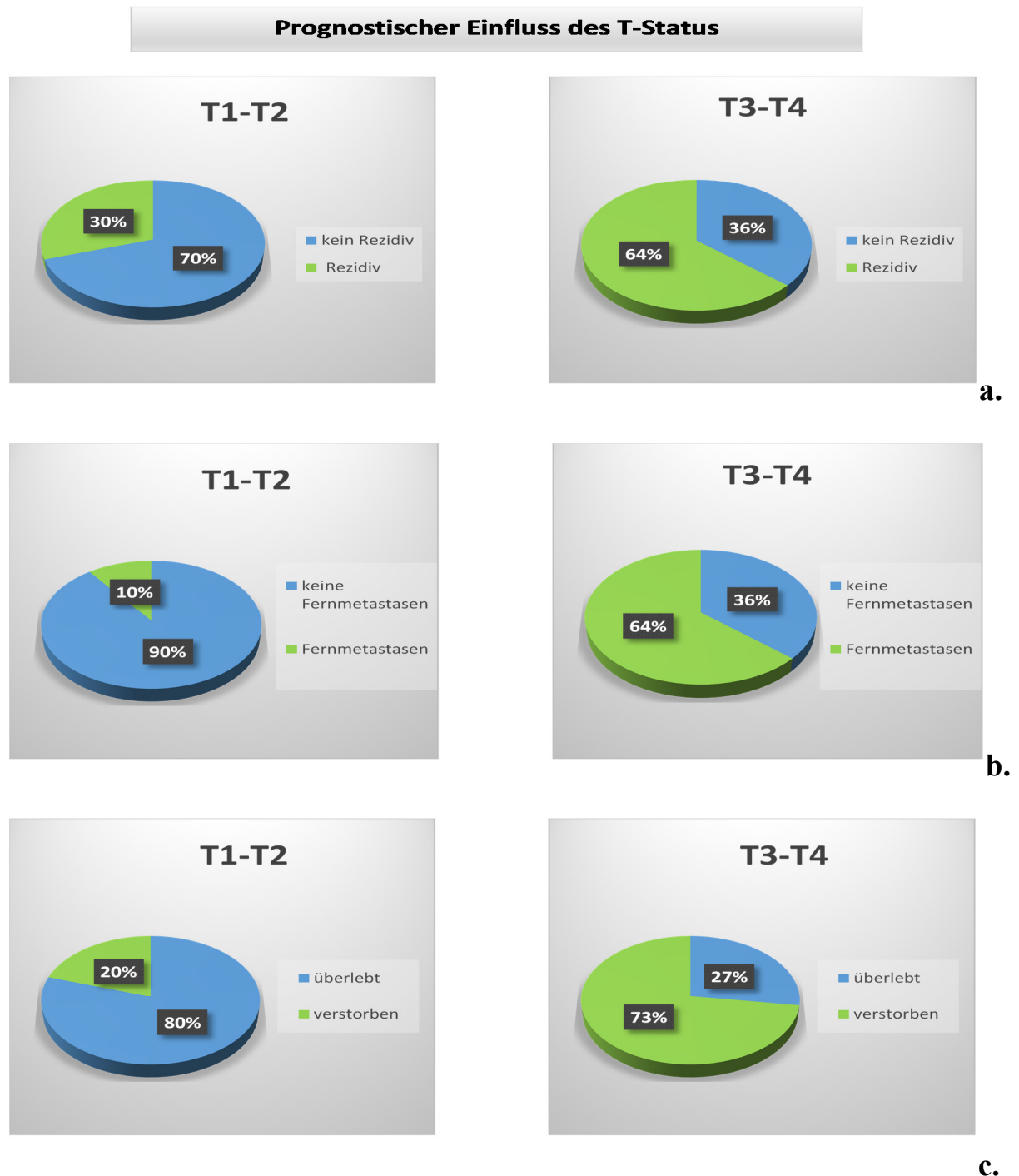


Abb.25 Prognostischer Einfluss des T-Status bei lokal gering fortgeschrittenem Tumor (T1-T2) und lokal weit fortgeschrittenem Tumor (T3-T4) a. auf die Rezidivneigung, b. auf die Bildung von Fernmetastasen und c. auf den tumorbedingten Tod.

4.2.7.2 Prognostischer Einfluss des N-Stadiums

Von den 10 Patienten, bei denen keine Lymphknotenmetastasen vorlagen (N0), starben 6 tumorbedingt (60%). Von den 2 Patienten, bei denen Lymphknotenmetastasen vorlagen (N1), starb einer tumorbedingt (50%). Abbildung 26 veranschaulicht den prognostischen Einfluss des N-Status.

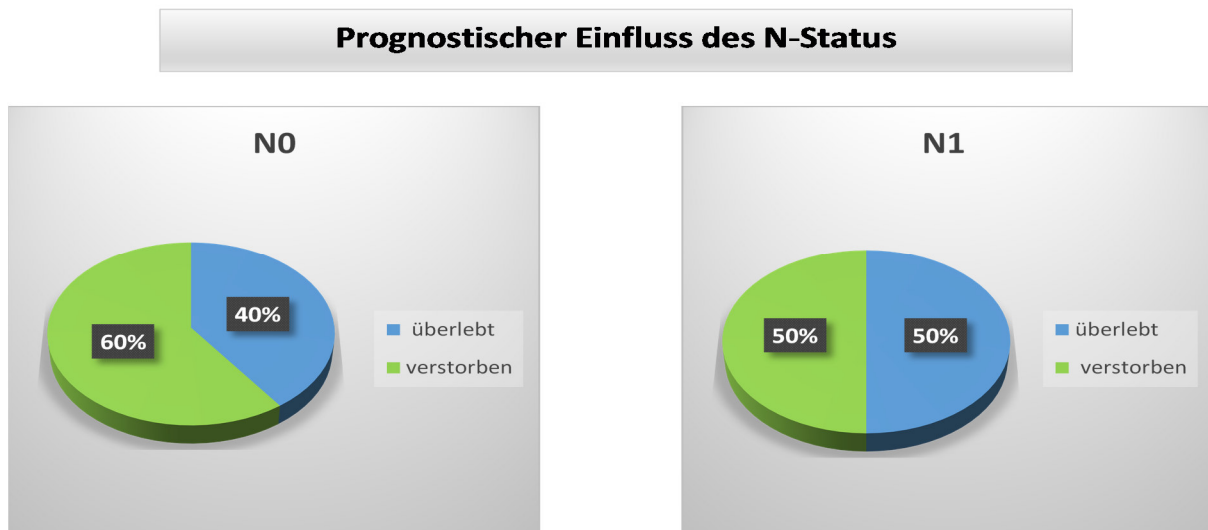


Abb.26 Prognostischer Einfluss des N-Status auf den tumorbedingten Tod.

4.2.7.3 Prognostischer Einfluss des M-Stadiums

Von den 14 Patienten, bei denen primär keine Fernmetastasen vorlagen (M0), starben 6 tumorbedingt (42,9%). Von den 2 Patienten, bei denen primär Fernmetastasen vorlagen (M1), starben 2 tumorbedingt (100%). Abbildung 27 veranschaulicht den prognostischen Einfluss des M-Status.

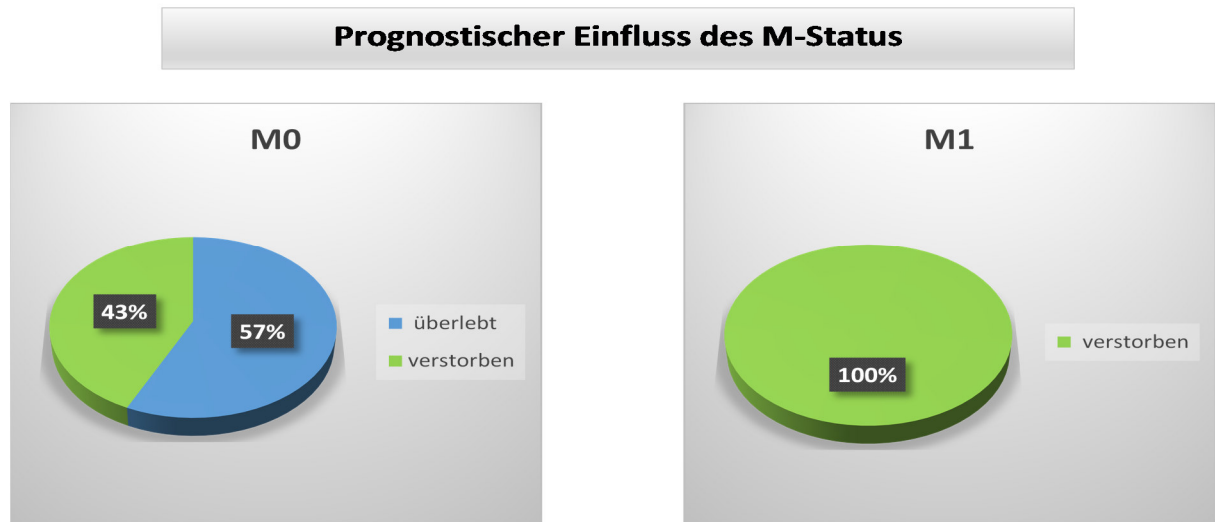


Abb.27 Prognostischer Einfluss des M-Status auf den tumorbedingten Tod.

4.2.8 Prognostischer Einfluss des Auftretens eines Rezidivs

Von den 10 Patienten, bei denen ein Rezidiv auftrat, starben 8 tumorbedingt (80%). Von den 12 Patienten, bei denen kein Rezidiv auftrat, starben 2 tumorbedingt auf Grund von Fernmetastasen (16,7%). Abbildung 28 veranschaulicht den prognostischen Einfluss von Rezidiven im Verlauf.

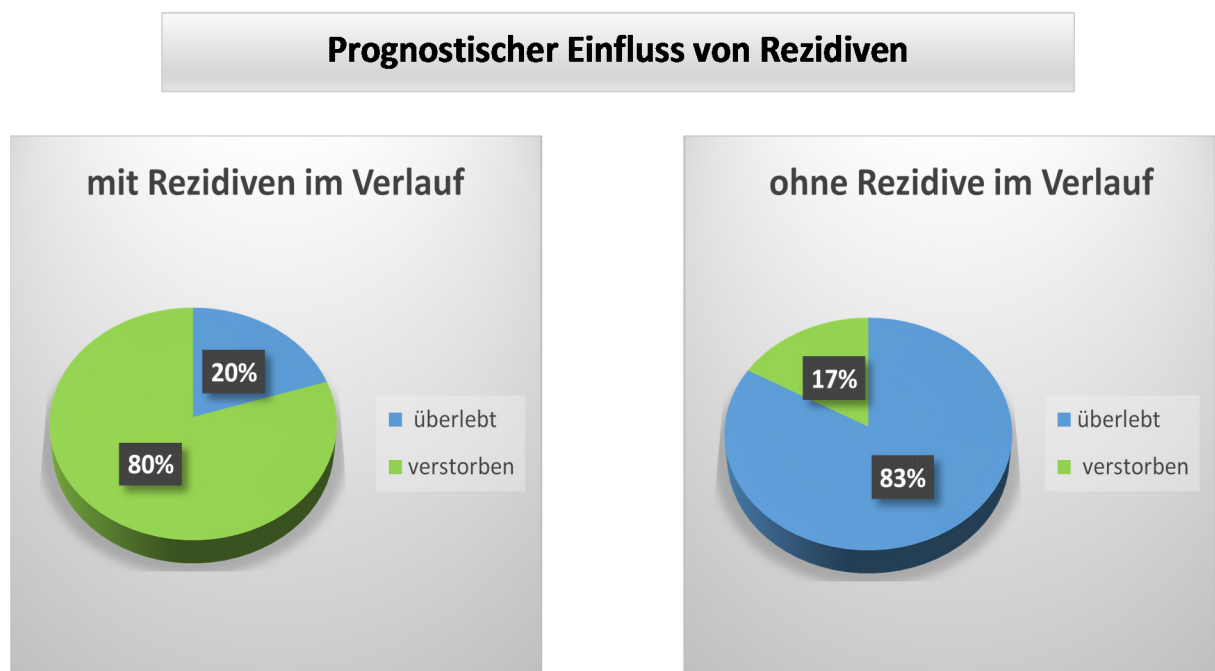


Abb.28 Prognostischer Einfluss von Rezidiven im Verlauf auf den tumorbedingten Tod.

4.2.9 Prognostischer Einfluss des Auftretens von Fernmetastasen im Verlauf

Von den 9 Patienten, bei denen Fernmetastasen im Verlauf auftraten, starben 6 tumorbedingt (66,7%). Von den 12 Patienten, bei denen keine Fernmetastasen im Verlauf auftraten, starben 4 tumorbedingt (33,3%). Abbildung 29 veranschaulicht den prognostischen Einfluss von Fernmetastasen im Verlauf.

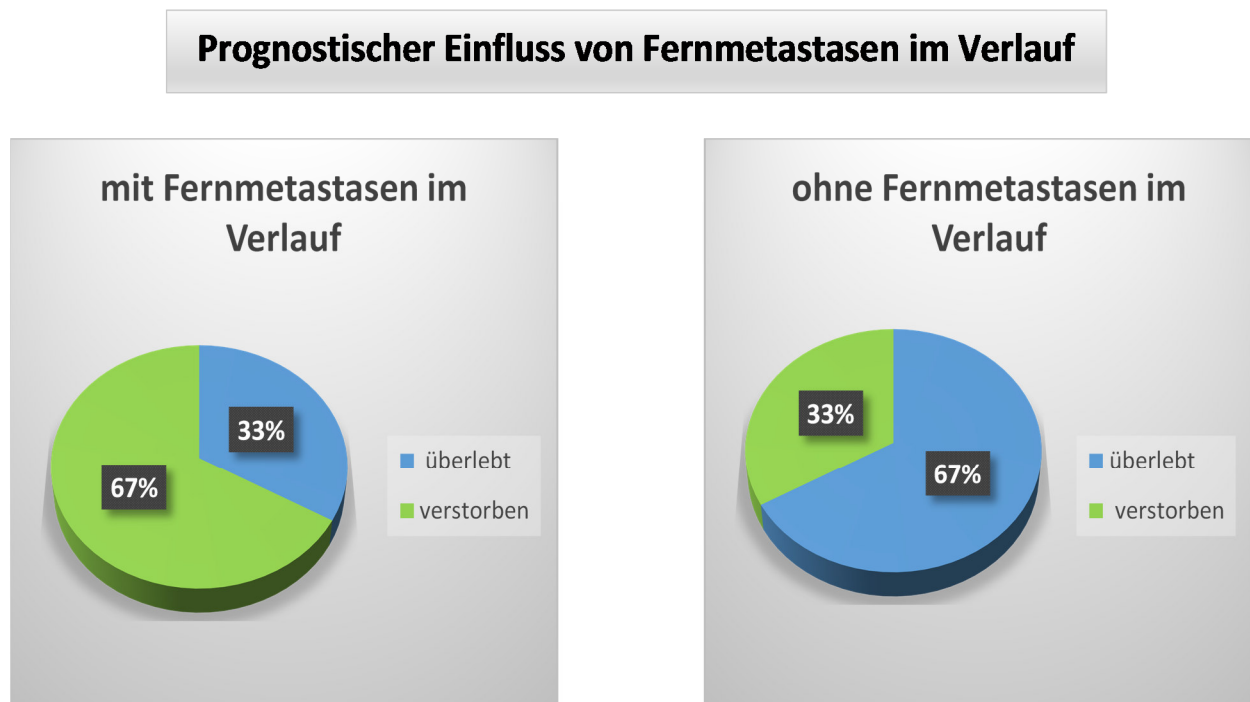


Abb.29 Prognostischer Einfluss von Fernmetastasen im Verlauf auf den tumorbedingten Tod.

4.2.10 Prognostischer Einfluss der Zeitintervalle

Es wurde beurteilt, wie lange Patienten nach Auftreten einer Metastase oder eines Rezidivs weiter lebten. Dem gegenübergestellt wurde der Überlebenszeitraum bei Patienten ohne Entwicklung einer Metastase oder eines Rezidivs.

Der mittlere Überlebenszeitraum von Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, betrug 7,6 Jahre, bei einer Standardabweichung von 5,67. Der mittlere Überlebenszeitraum von Patienten, die eine Metastase entwickelten, betrug 6,8 Jahre, bei einer Standardabweichung von 5,06. Bei Patienten, die weder ein Rezidiv, noch eine Metastase entwickelten, betrug der mittlere

Überlebenszeitraum 12,3 Jahre, bei einer Standardabweichung von 7,71. Abbildung 30 veranschaulicht die entsprechenden Daten.

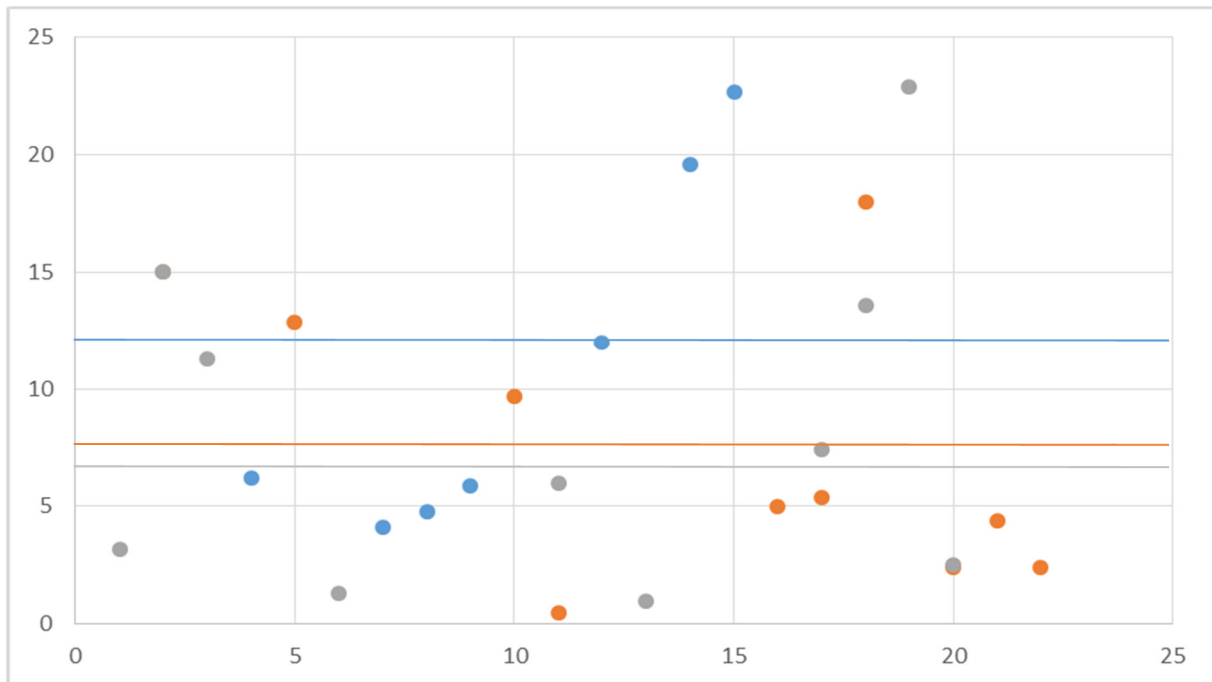


Abb.30 Prognostischer Einfluss von Rezidiven (orange Punkte), Metastasen (graue Punkte) und langfristiger Tumorfreiheit (blaue Punkte). Die farbigen Linien markieren die jeweiligen Mittelwerte. Die Überlebenszeit in Jahren auf der y-Achse, auf der x-Achse das Patientenkollektiv.

5 Diskussion

5.1 Diskussion von Patientenkollektiv und Methodik

5.1.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie konnten die Daten von 22 Patienten ausgewertet werden. Auf den ersten Blick handelt es sich dabei um eine relativ kleine Kohorte. Das Klinikum Saarbrücken, Abteilung für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, hat als Einzugskreis das gesamte Saarland und teilt sich das Patientengut mit der MKG des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg. Zugleich stellen die HNO-Abteilung in der Caritas Klinik Saarbrücken und die HNO-Abteilung im Universitätsklinikum alternative Operationszentren für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich dar, für das nördliche Saarland auch die HNO-Abteilung im Mutterhaus in Trier.

Dadurch, dass das adenoidzystische Karzinom ein eher seltener Tumor ist und sich die insgesamt kleinen Fallzahlen auch noch auf die 5 oben genannten Einrichtungen verteilen, ergibt sich das überschaubare Patientenkollektiv für diese Dissertation.

In der Literatur aber finden sich viele aktuelle Studien mit ähnlich geringen Fallzahlen, beispielsweise SHUM et al. (2013) mit 29 Patienten, die an einem adenoidzystischen Karzinom litten, oder SAYAN et al. (2016) mit 20 Patienten, die von malignen Speicheldrüsentumoren betroffen waren. Auch bei RAPIDIS et al. (2005) umfasste das Patientenkollektiv nur 23 Personen. Als weiteren Beleg für die Seltenheit des Tumors sei auch die Arbeit von KREMER aus dem Jahre 1985 angeführt. Er untersuchte ein Kollektiv von 43 Patienten in einem Zeitraum von 21 Jahren (1963-1984) an der Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg. Wirklich große Fallzahlen finden sich beim adenoidzystischen Karzinom nur in Studien, die auf größere Tumordatenbanken zurückgreifen, als aktuelles Beispiel sei hier LEE et al. (2017) aufgeführt mit über 1700 Patienten aus dem National Cancer Care Network, oder MEGWALU und SIRIJANI (2017) mit 720 Fällen aus der SEER 18 database (Surveillance, Epidemiology, and End Results) des National Cancer Institute.

5.1.2 Methodik

Bei der Erhebung der klinischen Daten ist jede retrospektive Studie ganz auf vorhandene Unterlagen und gegebenenfalls die Erinnerung des Patienten oder des Operateurs angewiesen, was sie fehleranfällig macht. So wurden in den alten Unterlagen manche Daten auch nicht so

zuverlässig erhoben, wie es für diese Dissertation wünschenswert gewesen wäre. Teilweise war die Dokumentation zwar lückenhaft, von großem Vorteil war es aber, dass die Akten über 30 Jahren aufgehoben und nicht wie üblich nach 10 Jahren vernichtet wurden. Aus oben genannten Gründen zweifelt LUKAS-NÜLLE et al. (2007) die generelle Aussagekraft retrospektiver Studien an. Die Möglichkeiten einer prospektiven Studie aber, die möglicherweise eine größere Aussagekraft hätte, sind jedoch stark beschränkt. Zur Objektivierung und Systematisierung der Aktenberge wurde für dieser Studie ein Erfassungsbogen konzipiert, der eine Systematisierung und Vergleichbarkeit der Daten ermöglichte (vgl. Anhang S.68). Dabei wurden die gängigsten Daten, wie Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht usw. auf den Bögen erfasst und anschließend in Excel-Tabellen analysiert. Zur Vergleichbarkeit mit ähnlichen Studien der Literatur wurden die prozentualen Anteile errechnet.

5.2 Diskussion der Ergebnisse und prognostische Wertung

Im Folgenden werden klinisch relevante Faktoren des adenoidzystischen Karzinoms, die Merkmale dieses Tumors, aber auch Therapiemaßnahmen und die prognostische Bedeutung für den klinischen Verlauf und das Überleben der Patienten erörtert. Im Vergleich mit der Literatur wird klar, dass viele dieser Parameter überwiegend kontrovers diskutiert werden.

5.2.1 Alter und Geschlecht

In dieser Studie überwog beim adenoidzystischen Karzinom das weibliche Geschlecht mit 59,1%, während nur 40,9% männlichen Geschlechts waren. Auf die Prognose der Erkrankung hatte die Geschlechtszugehörigkeit keinen Einfluss, bei männlichen wie bei weiblichen Patienten verstarben tumorbedingt ca. 45% der Erkrankten und überlebten ca. 55%.

In der Literatur finden sich ähnliche Einschätzungen u.a. bei SEAVER und KUHN (1979), bei NASCIMENTO et al. (1986), bei CONLEY und CASLER (1991) und bei SEIFERT (1996). Bei SPIRO et al. Hingegen findet sich eine Dominanz des männlichen Geschlechts (1974), bei JONES et al. eine ausgeglichenen Verteilung (1997), wie auch bei AZAR et al. (1998).

Was das Erkrankungsalter angeht, lag der Altersgipfel im 5. und 6. Lebensjahrzehnt, das mittlere Alter der Patienten schwankte um 53,7 Jahre. Zu demselben Ergebnis kamen NASCIMENTO et al. (1986) und CONLEY und CASLER (1991), was die Lebensdekade betrifft. Ein Schwanken um das Lebensalter von 50 Jahren bei Erkrankung verifizierten auch JONES et al. (1997) und FORDICE et al. (1999). Es fanden sich aber auch Erkrankungen im Alter von 29,5 Jahren und maximal mit 75,6 Jahren, so dass das adenoidzystische Karzinom

einen Tumor darstellt, der jede Altersgruppe, sowohl junge Menschen als auch alte, betreffen kann. In seltenen Fällen ist wohl auch das Auftreten im Kindesalter beschrieben (JONES und BANTON, 1990). JONES et al. wiesen 1997 auch einen Einfluss des Alters auf die Prognose nach: sie sprachen jüngeren Patienten eher die Tendenz zu lokalen Rezidiven zu.

5.2.2 Tumorlokalisation

In der Literatur findet sich an vielen Stellen, dass das adenoidzystische Karzinom im Kopf-Hals-Bereich verstärkt im Bereich der kleinen Speicheldrüsen auftritt (CONLEY und CASLER, 1991; GARDEN et al., 1995; KOKEMUELLER et al., 2004). Auch im vorliegenden Patientengut lag der Anteil bei 63,6%. Nur 18,2% wiesen adenoidzystische Karzinome der großen Speicheldrüsen auf. Insgesamt fand sich das adenoidzystische Karzinom bei 31,8% der Patienten am harten Gaumen, der damit in unserem Kollektiv den häufigsten Lokalisationsort darstellte. Diese Prädispositionsstelle findet sich auch vermehrt in der Literatur, wo von Häufigkeiten von bis zu 50% berichtet wird (TOMICH, 1991, SPIRO et al., 1979, MATSUBA et al., 1986; CONLEY und CASLER, 1991; SEIFERT, 1996; FORDICE et al. 1999).

Die häufigste Lokalisation bei den adenoidzystischen Karzinomen der großen Speicheldrüsen war die Glandula Parotis mit 9,1% am Gesamtkollektiv, was sich mit der Häufigkeitsverteilung bei den Autoren MATSUBA et al., 1986 und CONLEY und CASLER, 1991 deckt.

Auffällig ist die eher selten auftretende Lokalisation in den Nasennebenhöhlen. So befanden sich in unserem Patientenkollektiv 3 adenoidzystische Karzinome in der Kieferhöhle und eines im Sinus ethmoidalis. Im Gegensatz dazu finden sich in der HNO-Literatur deutlich mehr adenoidzystische Karzinome in den Nasennebenhöhlen, so gaben HOWARD DJ et al., 1985, an, dass sich zwei Drittel aller adenoidzystischen Karzinome in den Nasennebenhöhlen befanden. Dies könnte sich dadurch erklären lassen, dass Patienten mit entsprechenden Primärsymptomen, wie z.B.: eingeschränkter Nasenatmung, eher in einer HNO-Klinik erstvorstellig werden. Patienten hingegen, die eine Veränderung im oralen Bereich feststellen, stellen sich eher in einer Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie vor.

Äußerst seltene Lokalisationen des adenoidzystischen Karzinoms, wie beispielsweise das Auftreten des Tumors an der Glandula lacrimalis (FRIEDRICH und BLECKMANN, 2003), konnten im Kollektiv dieser Studie nicht gefunden werden, ebenso kein adenoidzystisches Karzinom im Bereich der Haut des äußeren Gehörgangs, wie bei TERADA 2012 beschrieben.

Solche an der Haut der Ohrmuschel treten in der Literatur generell eher als Einzelfallberichte auf, in etwa 50 solcher Fälle sind laut FUESTON et al. (2006) bekannt.

Weitere äußerst seltene Fälle, die im Rahmen der Literaturrecherche gefunden werden konnten, wie zum Beispiel die Lokalisation eines adenoidzystischen Karzinoms an der Mama (WANG et al., 2017), am Ösophagus (SAWADA et al., 2015) oder an der Urethra (weltweit nur 9 Fälle beschrieben) (MIAO ZHANG, 2016) seien der Vollständigkeit halber erwähnt.

Was den prognostischen Unterschied hinsichtlich der Tumorlokalisierung für das Überleben angeht, wurde im Patientenkollektiv dieser Studie die schlechteste Prognose bei extraoraler Lokalisation gefunden, hier verstarben 75% der Patienten. Bei der Lokalisation in den großen Speicheldrüsen war die Prognose etwas besser, hier verstarben 50% tumorbedingt. Die beste Prognose hatten in diesem Kollektiv Tumoren mit Lokalisation in den kleinen intraoralen Speicheldrüsen, hier verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nur 38%.

Im Vergleich zur Literatur bestätigen zahlreiche Autoren die bessere Prognose adenoidzystischer Tumoren in den kleinen Speicheldrüsen, insbesondere von jenen am Gaumen (SZANTO et al., 1984; JONES et al., 1997; KHAN et al., 2001). Auch Tumorlokalisationen in den großen Speicheldrüsen, insbesondere in der Glandula Parotis, werden eher mit einem günstigen Verlauf beschrieben (SZANTO et al., 1984). Vergleicht man die Prognose adenoidzystischer Karzinome der kleinen Speicheldrüsen mit der Prognose der großen, findet sich aber auch oft eine schlechtere Prognose bei denen der kleinen Speicheldrüsen (NASCIMENTO et al., 1986; KOKA et al., 1989; CONLEY und CASLER, 1991). Eine besonders schlechte Prognose attestiert die Literatur adenoidzystischen Karzinomen des extraoralen Bereichs, insbesondere im Gebiet der Nasenneben-, und Haupthöhlen (SPIRO und HUVOS, 1992; FORDICE et al., 1999; PROKOPAKIS et al., 1999). Als Begründung wird hier die Tendenz zur submukösen Ausbreitung mit Beteiligung benachbarter wichtiger Strukturen, wie Schädelbasis, Gehirn oder peripheren Nerven angegeben (SPIRO et al., 1979; PITMAN et al., 1999). Es finden sich jedoch auch viele Literaturstellen, gerade in der HNO-Literatur, in denen kein Unterschied in der Prognose je nach Tumorlokalisierung festgestellt werden konnte (KIM et al., 1994; SUR et al., 1997; PROKOPAKIS et al., 1999; FRIEDRICH und BLECKMAN, 2003).

5.2.3 Therapie

Die Wirksamkeit und die Wahl der Therapiemodalitäten stellt beim adenoidzystischen Karzinom ein Problem dar und wird in der Literatur bis heute sehr kontrovers diskutiert. Eine umfassende Tumoresektion mit tumorfreien Schnitträndern gilt generell als anzustreben, um dem Patienten eine realistische Chance auf Heilung zu ermöglichen (PERZIN et al., 1979; KHAN et al., 2001; KHAFIF et al., 2005). Dies ist auf Grund der ausgeprägten Nähe von zu resezierenden und zu erhaltenden Strukturen im Kopf-Hals- Bereich unter Berücksichtigung funktioneller und ästhetischer Aspekte nicht immer kompromisslos möglich. Gerade bei der Tendenz des Tumors, sich perineural oder perivaskulär auszubreiten, kann die intraoperative Abgrenzung der Resektionsränder klinisch sehr schwierig sein.

Aus diesem Grund stellten unter anderem SEIFERT et al. 1984 eine kompromisslose Resektion um jeden Preis in Frage. Gleichzeitig erschweren die mäßig ausgeprägte Radiosensitivität des adenoidzystischen Karzinoms und das geringe Ansprechen auf Chemotherapeutika die therapeutischen Optionen zusätzlich.

Im Patientenkollektiv dieser Studie hatte der Therapiemodus auf die Rezidivneigung und auf den tumorbedingten Tod keinen signifikanten Einfluss. Bei rein chirurgischer Therapie und bei Kombinationstherapie schwankten die Werte unwesentlich um 50%. Was die Ausbildung von Fernmetastasen betraf, zeigte sich sogar eine bessere Prognose bei der rein chirurgischen Therapie, hier bildeten 86% keine Fernmetastasen aus. Bei der Kombinationstherapie bildeten lediglich 64% keine Fernmetastasen aus. Das könnte dadurch begründet sein, dass bei tendenziell kleineren Tumoren eine eher rein chirurgische Therapie durchgeführt wurde, während bei größeren, bereits weiter fortgeschrittenen Tumoren eher auf eine Kombinationstherapie gesetzt wurde.

Einen bedeutenden Einfluss auf die Prognose hatte im Patientenkollektiv dieser Studie der Resektionsgrad. Sowohl, was die Rezidivausbildung und die Ausbildung von Fernmetastasen im Verlauf angeht, als auch im Hinblick auf den tumorbedingten Tod, war eine R0-Resektion für die Patienten am günstigsten: nur ein Viertel bekam Metastasen oder Rezidive, nur 17% verstarben tumorbedingt. Bei R1-Resektionen entwickelten drei Viertel ein Rezidiv oder eine Metastase, 88% der Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum tumorbedingt. Im Falle der R2-Resektion entwickelten 100% der Patienten ein Rezidiv oder eine Metastase und es verstarben auch 100% der Patienten tumorbedingt. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Vielzahl von Literaturstellen (HADDAD et al., 1995; GARDEN et al., 1995; SUR et al., 1997;

PROKOPAKIS et al., 1999; KOKEMUELLER et al., 2003) und gerade auch mit dem aktuellen Review von MORAN AMIT MD et al., 2017. Es findet sich aber auch eine Literaturstelle, bei der keine Unterschiede in der Prognose je nach Tumorfreiheit der Schnittränder festgestellt werden konnte (KOKA et al. 1989).

5.2.4 Histologie

Adenoidzystische Karzinome sind bösartige Tumoren epithelialen Ursprungs, die makroskopisch als solide, gut umschriebene, jedoch umkapselte Tumoren von hellbräunlicher Farbe und variabler Größe erscheinen. Das mikroskopische Bild zeigt in unterschiedlicher Zusammensetzung verzweigte Epithelformationen in verschleimtem Stroma (SEIFERT et al., 1984). Der Tumor setzt sich aus duktalem und modifizierten myoepithelialen Zellen zusammen, die tubuläre, cribriforme und solide Wachstumsmuster ausbilden (EL-NAGGAR et al., 2000).

Im hier ausgewerteten Patientenkollektiv litten 50% am cribriformen Subtyp. Dies deckt sich mit der Literaturangabe von SEIFERT (1996), der den cribriformen Typ als klassische Erscheinungsform des adenoidzystischen Karzinoms und mit 45% als am häufigsten auftretende Form beschreibt. Er spricht vom „Schweizer Käse“-Muster, da die Verbände aus epithelialen Zellnestern mit siebartig angeordneten, zylinderförmigen, mukoid ausgefüllten Hohlräumen an einen durchlöcherten Käse erinnern.

27,3% des Kollektivs dieser Studie litten am tubulären Subtyp des adenoidzystischen Karzinoms, was sich mit den Literaturangaben von 20-30% ebenfalls deckt. Dieser Subtyp ist gekennzeichnet durch von hyalinem Stroma umgebene Tubuli, die innen mehrreihig mit kubischen Zellen ausgekleidet und außen von Myoepithelzellen begrenzt sind.

Von den 22 hier ausgewerteten Patientenfällen wiesen 22,7% ein adenoidzystisches Karzinom des soliden Subtyps auf. Auch in der Literatur gilt diese Form mit 20% als seltenste Wachstumsform. Histologisch ist sie gekennzeichnet durch kompakte Epithelverbände durchsetzt mit glandulären Anteilen. Zentral finden sich teilweise Nekrosen (SEIFERT, 1984). Dieser Subtyp wird in der Literatur mit besonders aggressiven Krankheitsverläufen und einer schlechten Prognose assoziiert (EBY et al., 1972; SZANTO et al., 1984; FORDICE et al., 1999). Die beste Prognose wird laut PERZIN et al. (1978) dem tubulären Subtyp zugerechnet. Im hier ausgewerteten Kollektiv konnten diese Angaben nicht bestätigt werden. Hier zeichnete sich der solide Subtyp durch einen milden Krankheitsverlauf aus: 80% der Patienten hatten kein Rezidiv und bildeten keine Fernmetastasen aus, nur 20% verstarben. Beim cribriformen Subtyp bildeten zwar 64% kein Rezidiv und 56% keine Fernmetastasen, es verstarben aber 55%

tumorbedingt. Beim tubulären Subtyp ergab sich mit 83% die höchste Rezidivneigung bei einer geringen Tendenz von 33% zu Fernmetastasen. Es verstarben tumorbedingt 50%.

Es lässt sich also schlussfolgern, dass bei diesem Patientenkollektiv hinsichtlich des tumorbedingten Todes der tubuläre und der cribriforme Subtyp eine gleichsam schlechtere Prognose hatten als der solide.

5.2.5 Perineurale Invasion

Das adenoidzystische Karzinom wächst stets infiltrativ in das umgebende Gewebe ein und breitet sich dabei insbesondere entlang von Nervenstrukturen aus (perineurale Invasion) (JACKOWSKI et al., 2007). Insbesondere bei Tumorbefall der Glandula Parotis dienen der Nervus facialis und der Nervus auricularis magnus als Leitschiene (SEAVER and KUEHN, 1979). Die Tumorverbände wachsen zwiebelschalenartig entlang der Nerven, was eine Resektion in sano oft erschwert oder unmöglich macht (CHILLA, 1995). Im hier untersuchten Patientenkollektiv wiesen 62,5% eine perineurale Invasion auf. Dabei stellte sich die perineurale Invasion als prognostisch sehr ungünstiger Faktor dar, da 100% der betroffenen Patienten verstarben. In der Literatur bewegen sich die Angaben zur Häufigkeit zwischen 46 und 49% (VRIELINCK et al., 1988; GARDEN et al., 1995; FORDICE et al., 1999). Bei HUANG et al. (2007) und KHAN et al. (2001) wird die perineurale Invasion ebenfalls als prognostisch ungünstiger Faktor angegeben.

5.2.6 Staging

5.2.6.1 T-Stadium

Im untersuchten Kollektiv litten 47,6 % an einem lokal gering fortgeschrittenen Tumor (T1 und T2), 52,4% an einem eher weit fortgeschrittenen Tumor. Mit 47,6% dominierte das T4 – Stadium im Gesamtkollektiv. Bei NASCIMENTO et al. (1986) fand sich ein ähnliches Verhältnis. Das T-Stadium hatte im hier untersuchten Patientenkollektiv einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose. Lokal gering fortgeschrittene Tumoren bildeten in 70% der Fälle kein Rezidiv, in 90% keine Fernmetastasen und 80% der Patienten überlebten. Bei lokal weit

fortgeschrittenen Tumoren hingegen war die Prognose dramatisch schlechter, 64% bildeten ein Rezidiv, 64% bildeten Fernmetastasen und 73% verstarben tumorbedingt.

Eine T3-, oder T4-Klassifizierung als schlechtes prognostisches Kriterium beim adenoidzystischen Karzinom findet sich an vielen Stellen in der Literatur (z. B. HAMPER et al., 1990), ganz aktuell bei VAN WEERT (2017).

5.2.6.2 N-Stadium

Im Patientenkollektiv dieser Studie war ein initialer Lymphknotenbefall (N1) bei nur 12,5% der Patienten nachzuweisen. Dies deckt sich mit der Angabe von KOKEMÜLLER et al., 2004.

Prognostisch wirkte sich die Zugehörigkeit zu einem N-Stadium nicht aus. Sowohl die Zugehörigkeit zum N0-Stadium, als auch die Zugehörigkeit zum N1-Stadium resultierte in einer 50prozentigen Wahrscheinlichkeit tumorbedingt zu versterben. Dies steht im Gegensatz zur aktuellen Literatur. Bei VAN WEERT (2017) erwies sich eine N1-Klassifikation als nachteilig.

5.2.6.3 M-Stadium

Im Patientenkollektiv dieser Studie waren initial 88,2% der Patienten dem M0-Stadium zugeordnet. Dabei stellte sich die prognostische Wertigkeit des M-Stadiums als eindeutig dar. 100% der Patienten mit M1-Stadium verstarben im Verlauf des Beobachtungszeitraums tumorbedingt. Hier stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit den aktuellen Ergebnissen der HNO-Literatur überein (UNSAL et al., 2017).

5.2.7 Rezidive

Die unumstrittene Rezidivneigung adenoidzystischer Karzinome korreliert in dieser Studie mit dem prognostischen Einfluss der Rezidive. Bei den 45,5% Patienten mit Rezidiven verstarben im Verlauf tumorbedingt 80%. Die 54,5% Patienten, die rezidivfrei blieben, überlebten hingegen zu 83%. In der Literatur liegen die Lokalrezidivraten zwischen 30 und 40% (SPIRO et al., 1979; NASCIMENTO et al., 1986; PROKOPAKIS et al., 1999; KHAN et al., 2003).

Aktuellste Quellen geben sogar Rezidivraten von unter 30% an (27,6% bei OUYANG et al., 2017).

5.2.8 Metastasen

Das vorliegende Kollektiv wies eine Fernmetastasierungsrate von 40,9% auf. Dies deckt sich mit den Angaben von KOKEMÜLLER et al., 2004. Dabei war das Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf ein klar prognostisch negativer Faktor: Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf verstarben zu 67%, ohne Fernmetastasen zu 33%. Dies bestätigten auch CRUZ PEREZ et al., 2006.

Die von SPIRO et al. 1974 festgelegte Lokalisationsverteilung hämatogener Fernmetastasen wird in diesem Patientenkollektiv bestätigt: an erster Stelle steht die Lunge mit 44,4%, gefolgt vom Gehirn mit 11,1%. VAN DER WAL et al. gaben 2002 eine Mehrfachmetastasierung bei circa 25% der Patienten an. Auch dies deckt sich mit dem hier untersuchten Kollektiv, in dem 22,4% Metastasen an mehreren Lokalisationen entwickelten.

5.2.9 Todesursache

Bei der Festlegung der Todesursache stellt der nicht tumorbedingte Tod eines Patienten einen nicht kalkulierbaren Faktor dar. Ein Patient, der beispielsweise an einem Herzinfarkt starb, hätte ohne diese Todesursache ggf. wenig später tumorbedingt versterben können, tritt aber prozentual nicht auf. Dadurch könnte die Anzahl der Patienten, die tumorbedingt verstorben sind, auch höher liegen. Solche Einschätzungen wären aber mutmaßend und statistisch damit nicht sinnvoll.

5.2.10 Zeitintervalle

Der mittlere tumorfreie Zeitraum in diesem Patientenkollektiv von 8,2 Jahren deckt sich mit den Angaben der Literatur, generell erfolgt die Manifestation eines Rezidives oder einer Fernmetastase erst im längerfristigen Verlauf des adenoidzystischen Karzinoms nach mehreren Jahren (CONLEY und CASLER 1991). SUNG et al. sprachen 2003 von Zeitintervallen von 10 bis 171 Monaten (1-14 Jahren).

Was die prognostische Wertigkeit der Zeitintervalle betrifft, ergab sich im Patientenkollektiv dieser Studie die längste mittlere Überlebenszeit von 12,3 Jahren bei den Patienten, die weder ein Rezidiv noch eine Metastase entwickelten. Prognostisch am schlechtesten zu werten war die Entwicklung einer Fernmetastase, bedeutete sie doch hier im Kollektiv eine mittlere Überlebenszeit von nur 6,8 Jahren. Wurde ein Rezidiv entwickelt, lag sie nur unwesentlich höher bei 7,6 Jahren.

Bei der Festlegung des Überlebenszeitraums stellte sich die Schwierigkeit, dass in dieser retrospektiven Studie ein fest definierter Beobachtungszeitraum zugrunde lag. Dadurch wurden Patienten, die zum Zeitpunkt „Stichtag“ noch lebten, zu Überlebenden des adenoidzystischen Karzinoms gezählt, auch wenn sie wenige Tage später tumorbedingt verstorben sein könnten. Im Umkehrschluss bedeutet dies: der Überlebenszeitraum endete bei allen Patienten am Stichtag, obwohl sie noch weiter überlebt haben könnten. Damit könnten die Überlebenszeiträume bei einigen Patienten deutlich länger sein. Trotz dieses Ungenauigkeitsfaktors lassen sich die Werte mit denen anderer Studien vergleichen, da die Festlegung eines Beobachtungszeitraumes ein gängiges Prozedere darstellt.

5.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Das 22 Patienten umfassende Kollektiv dieser Dissertation wurde bezüglich der klinischen und pathologischen Charakteristika des adenoidzystischen Karzinoms detailliert betrachtet und ausgewertet.

Es bestätigte sich der vielfach propagierte signifikante prognostische Einfluss vom Status der Resektionsränder nach chirurgischer Intervention und vom histologischen Subtyp wie bei HE et al. (2016). Auch ein fortgeschrittenes T-Stadium sowie ein positives M-Stadium wurden wie bei VAN WEERT et al. (2017) als negative prognostische Faktoren detektiert. Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose spielten prognostisch keine Rolle.

Die errechneten mittleren Zeitintervalle und Rezidiv-, bzw. Metastasierungsraten deckten sich mit den Angaben der Literatur.

Der prognostisch positive Effekt einer adjuvanten Radiatio konnte in dieser Studie im Gegensatz zu CHEN et al. (2017) nicht verifiziert werden.

Gerade im Bereich der Wirksamkeit adjuvanter Therapiemaßnahmen bedarf es prospektiver multizentrischer Studien, um Erkenntnisse zu sammeln, wie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fernmetastasen und Rezidiven im langfristigen Verlauf drastisch gesenkt werden kann. Dabei stellen auch Untersuchungen im Bereich des Einflusses immunhistochemischer Marker einen wichtigen Ansatzpunkt dar, die gerade bei der Zusatzdiagnostik zur genaueren zellulären Differenzierung verwendet werden können und zur Erfassung des Funktionszustands der Zellen und ihrer proliferativen Aktivität beitragen (MOLL, 1993). Viele aktuelle Studien setzen in diesem Bereich an (z.B. YUE et al., 2017).

So kann in Zukunft für Patienten mit adenoidzystischem Karzinom ein stadiengerechtes Behandlungskonzept erarbeitet werden, das alle zur Verfügung stehenden Therapiemodalitäten berücksichtigt und deren Einsatzbereiche bezüglich Heilung und Palliation definiert.

6 Literaturverzeichnis

1. Amit, M., Na'ara, S., Trejo-Leider, L., Ramer, N., Burstein, D., Yue, M., Miles, B., Yang, X., Lei, D., Bjoerndal, K., Godballe, C., Mücke, T., Wolff, K.-D., Eckardt, A.M., Copelli, C., Sesenna, E., Patel, S., Ganly, I., Gil, Z., 2017. Defining the surgical margins of adenoid cystic carcinoma and their impact on outcome: An international collaborative study. *Head Neck*
2. Azar T, Abdul-Karim FW, Tucker HM (1998): Adenoid cystic carcinoma of the trachea. *Laryngoscope* 108: 1297-300
3. Barnes L EJ, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics, Head and Neck Tumours., 2005
4. Billroth T (1856): Die Cylindergeschwulst. In: Riemer G (Hrsg) Untersuchungen über die Entwicklung der Blutgefäße, nebst Beobachtungen aus der königlichen chirurgischen Universitätsklinik zu Berlin. Berlin, S. 55-69
5. Bonaparte, J.P., Hart, R., Trites, J., Taylor, M.S., 2008. Incidence of adenoid cystic carcinoma in nova scotia: 30-year population-based epidemiologic study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 37, 642–648
6. Brackrock, S., Krüll, A., Röser, K., Schwarz, R., Riethdorf, L., Alberti, W., 2005. Neutron therapy, prognostic factors and dedifferentiation of adenoid cystic carcinomas (ACC) of salivary glands. *Anticancer Res.* 25, 1321–1326
7. Cao, C., Ge, M., Chen, X., Xu, J., Chen, C., 2016. Clinical outcomes and prognostic factors of salivary gland adenoid cystic carcinomas: a case control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*
8. Chen, A.M., Bucci, M.K., Weinberg, V., Garcia, J., Quivey, J.M., Schechter, N.R., Phillips, T.L., Fu, K.K., Eisele, D.W., 2006. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66, 152–159

9. Chilla R (1995): Diagnostik und Therapie der Speicheldrüsentumoren. HNO 43: 681-94
10. Conley J, Casler JD (1991): Adenoid cystic cancer of the head and neck. With a contribution on pathology by Karl Perzin. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag
11. Coca-Pelaz, A., Rodrigo, J.P., Bradley, P.J., Vander Poorten, V., Triantafyllou, A., Hunt, J.L., Strojan, P., Rinaldo, A., Haigentz, M., Takes, R.P., Mondin, V., Teymoortash, A., Thompson, L.D.R., Ferlito, A., 2015. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck--An update. Oral Oncol. 51, 652–661
12. da Cruz Perez, D.E., de Abreu Alves, F., Nobuko Nishimoto, I., de Almeida, O.P., Kowalski, L.P., 2006. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. Oral Oncol. 42, 139–146
13. Darling, M.R., Schneider, J.W., Phillips, V.M., 2002. Polymorphous low-grade adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma: a review and comparison of immunohistochemical markers. Oral Oncol. 38, 641–645
14. Desai, P. Les tumeurs de la glande sublinguale Rev. Belge, sc. méd., 14: 178-187, 1942
15. Dodd, R.L., Slevin, N.J., 2006. Salivary gland adenoid cystic carcinoma: a review of chemotherapy and molecular therapies. Oral Oncol. 42, 759–769
16. Eby, L.S., Johnson, D.S., Baker, H.W., 1972. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Cancer 29, 1160–1168
17. El-Naggar, A. G. Huvos: Adenoid cystic carcinoma. In: Genetics & Pathology, Head and Neck Tumours, Tumours of the Salivary Glands. IARC Press, 2000
18. Eneroth, C.M., 1976. [Clinical aspects of salivary gland tumors]. Arch Otorhinolaryngol 213, 61–110
19. Foote F.W., Franzell E.L. Tumors of the salivary glands, Cancer 6 (1953) 1065–1133

20. Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, Goepfert H (1999): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125: 149-52
21. Friedrich, R.E., Bleckmann, V., 2003a. Adenoid cystic carcinoma of salivary and lacrimal gland origin: localization, classification, clinical pathological correlation, treatment results and long-term follow-up control in 84 patients. *Anticancer Res.* 23, 931–940
22. Friedrich, R.E., Bleckmann, V., 2003b. Adenoid cystic carcinoma of salivary and lacrimal gland origin: localization, classification, clinical pathological correlation, treatment results and long-term follow-up control in 84 patients. *Anticancer Res.* 23, 931–940
23. Fueston, J.C., Gloster, H.M., Mutasim, D.F., 2006. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma: a case report and literature review. *Cutis* 77, 157–160
24. Gaissert, H.A., Grillo, H.C., Shadmehr, M.B., Wright, C.D., Gokhale, M., Wain, J.C., Mathisen, D.J., 2004. Long-term survival after resection of primary adenoid cystic and squamous cell carcinoma of the trachea and carina. *Ann. Thorac. Surg.* 78, 1889-1896-1897
25. Garden, A.S., Weber, R.S., Morrison, W.H., Ang, K.K., Peters, L.J., 1995. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32, 619–626
26. Gomez, D.R., Hoppe, B.S., Wolden, S.L., Zhung, J.E., Patel, S.G., Kraus, D.H., Shah, J.P., Ghossein, R.A., Lee, N.Y., 2008. Outcomes and prognostic variables in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a recent experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 1365–1372
27. Haddad, A., Enepekides, D.J., Manolidis, S., Black, M., 1995. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic study of 37 cases. *J Otolaryngol* 24, 201–205
28. Hamper, K., Lazar, F., Dietel, M., Caselitz, J., Berger, J., Arps, H., Falkmer, U., Auer, G., Seifert, G., 1990. Prognostic factors for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective evaluation of 96 cases. *J. Oral Pathol. Med.* 19, 101–107

29. He, S., Li, P., Zhong, Q., Hou, L., Yu, Z., Huang, Z., Chen, X., Fang, J., Chen, X., 2016. Clinicopathologic and prognostic factors in adenoid cystic carcinoma of head and neck minor salivary glands: A clinical analysis of 130 cases. *Am J Otolaryngol*.
30. Hill, M.E., Constenla, D.O., A'Hern, R.P., Henk, J.M., Rhys-Evans, P., Breach, N., Archer, D., Gore, M.E., 1997. Cisplatin and 5-fluorouracil for symptom control in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol*. 33, 275–278
31. Howard, D.J., Lund, V.J., 1985. Reflections on the management of adenoid cystic carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93, 338–341
32. Jackowski et al. (2010): Bösartige epitheliale Speicheldrüsentumoren In: *Praxisleitfaden Zahnärztliche Chirurgie*, Elsevier Verlag München S.376-377
33. Jones AS, Hamilton JW, Rowley H, Husband D, Helliwell TR (1997): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 22:434-43
34. Jones DC, Bainton R (1990): Adenoid cystic carcinoma of the palate in a 9-year-old boy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69:483-6
35. Karatayli-Ozgursoy, S., Bishop, J.A., Hillel, A.T., Akst, L.M., Best, S.R., 2016. Malignant salivary gland tumours of the larynx: a single institution review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 36, 289–294.
36. Khafif, A., Anavi, Y., Haviv, J., Fienmesser, R., Calderon, S., Marshak, G., 2005. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a 20-year review with long-term follow-up. *Ear Nose Throat J* 84, 662, 664–667
37. Khan, A.J., DiGiovanna, M.P., Ross, D.A., Sasaki, C.T., Carter, D., Son, Y.H., Haffty, B.G., 2001. Adenoid cystic carcinoma: a retrospective clinical review. *Int. J. Cancer* 96, 149–158
38. Kim, K.H., Sung, M.W., Chung, P.S., Rhee, C.S., Park, C.I., Kim, W.H., 1994. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 120, 721–726

39. Koka, V.N., Tiwari, R.M., van der Waal, I., Snow, G.B., Nauta, J., Karim, A.B., Tierie, A.H., 1989. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: clinicopathological survey of 51 patients. *J Laryngol Otol* 103, 675–679
40. Kokemüller, H., Brüggemann, N., Brachvogel, P., Eckardt, A., 2004. [Malignant epithelial salivary gland tumors. Clinical review of 2 decades]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 8, 191–201
41. Kokemüller, H., Eckardt, A., Brachvogel, P., Hausamen, J.-E., 2003. [Adenoid cystic carcinoma of the major and minor salivary glands. Retrospective analysis of 74 patients]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 7, 94–101
42. Kremer, H.B.J., 1985. Klinik und Therapie der adenoid-cystischen Carcinome (Zyndrome) in den Jahren 1963-1984
43. Lee, A., Givi, B., Osborn, V.W., Schwartz, D., Schreiber, D., 2017. Patterns of care and survival of adjuvant radiation for major salivary adenoid cystic carcinoma. *Laryngoscope*
44. Lukas-Nülle et al. (2007) Retrospektive versus prospektive Krankheitskostenstudien-Eine Analyse am Beispiel der chronischen Schmerzpatienten. In: *Gesundh ökon Qual manag*, 12/2007, S.247-52
45. Luna, Mario A. "Pathology of tumors of the salivary glands." *Comprehensive management of head and neck tumors*. Philadelphia: WB Saunders Co (1999): 1106-46
46. Matsuba, H.M., Spector, G.J., Thawley, S.E., Simpson, J.R., Mauney, M., Pikul, F.J., 1986. Adenoid cystic salivary gland carcinoma. A histopathologic review of treatment failure patterns. *Cancer* 57, 519–524
47. Megwalu, U.C., Sirjani, D., 2017. Risk of Nodal Metastasis in Major Salivary Gland Adenoid Cystic Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 194599817690138
48. Michel, G., Joubert, M., Delemazure, A.S., Espitalier, F., Durand, N., Malard, O., 2013. Adenoid cystic carcinoma of the paranasal sinuses: retrospective series and review of the literature. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 130, 257–262

49. Moll, R., 1993. [Cytokeratins as markers of differentiation. Expression profiles in epithelia and epithelial tumors]. *Veroff Pathol* 142, 1–197
50. Muslimani, A.A., Ahluwalia, M.S., Clark, C.T., Daw, H.A., 2006. Primary adenoid cystic carcinoma of the breast: case report and review of the literature. *Int Semin Surg Oncol* 3, 17
51. Nakashima, D., Uzawa, K., Kasamatsu, A., Koike, H., Endo, Y., Saito, K., Hashitani, S., Numata, T., Urade, M., Tanzawa, H., 2006. Protein expression profiling identifies maspin and stathmin as potential biomarkers of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int. J. Cancer* 118, 704–713
52. Nascimento AG, Amaral AL, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR (1986): Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer* 57:312-9
53. Naumann, H.H., 1958. [Cylindromas]. *Z Laryngol Rhinol Otol* 37, 92–97
54. Ouyang, D.-Q., Liang, L.-Z., Zheng, G.-S., Ke, Z.-F., Weng, D.-S., Yang, W.-F., Su, Y.-X., Liao, G.-Q., 2017a. Risk factors and prognosis for salivary gland adenoid cystic carcinoma in southern china: A 25-year retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 96, e5964
55. Ouyang, D.-Q., Liang, L.-Z., Zheng, G.-S., Ke, Z.-F., Weng, D.-S., Yang, W.-F., Su, Y.-X., Liao, G.-Q., 2017b. Risk factors and prognosis for salivary gland adenoid cystic carcinoma in southern china: A 25-year retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 96, e5964
56. Perzin, K.H., Gullane, P., Clairmont, A.C., 1978. Adenoid cystic carcinomas arising in salivary glands: a correlation of histologic features and clinical course. *Cancer* 42, 265–282
57. Pitman, K.T., Prokopakis, E.P., Aydogan, B., Segas, J., Carrau, R.L., Snyderman, C.H., Janecka, I.P., Hanna, E., D’Amico, F., Johnson, J.T., 1999. The role of skull base surgery for the treatment of adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract. *Head Neck* 21, 402–407

58. Prokopakis, E.P., Snyderman, C.H., Hanna, E.Y., Carrau, R.L., Johnson, J.T., D'Amico, F., 1999. Risk factors for local recurrence of adenoid cystic carcinoma: the role of postoperative radiation therapy. *Am J Otolaryngol* 20, 281–286
59. Rapidis, A.D., Givalos, N., Gakiopoulou, H., Faratzis, G., Stavrianos, S.D., Vilos, G.A., Douzinas, E.E., Patsouris, E., 2005. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature. *Oral Oncol.* 41, 328–335
60. Santos, G. da C., Martins, M.R., Pellacani, L.B., Vieira, A.C.T., Nascimento, L.A., Abrahão, M., 2003. Neoplasias de glândulas salivares: estudo de 119 casos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 39, 371–375
61. Sawada, G., Moon, J., Saito, A., Odagiri, K., Kimura, Y., Takahashi, G., Yamashita, S., Inoue, M., Irei, T., Nakahira, S., Shimizu, Y., Tominaga, H., Kuraoka, K., Taniyama, K., Hatanaka, N., 2015. A case of adenoid cystic carcinoma of the esophagus. *Surg Case Rep* 1, 119
62. Sayan, M., Vempati, P., Miles, B., Teng, M., Genden, E., Demicco, E.G., Misiukiewicz, K., Posner, M., Gupta, V., Bakst, R.L., 2016. Adjuvant Therapy for Salivary Gland Carcinomas. *Anticancer Res.* 36, 4165–4170.
63. Schuchardt, K., Rottke, B., Metz, H.J., Lentrodt, J., 1972. [184 cases of mixed tumors of the salivary glands at the Northwest German Dental Clinic from 1946-1967]. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 15, 28–31.
64. Seaver, P.R., Kuehn, P.G., 1979. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. A study of ninety-three cases. *Am. J. Surg.* 137, 449–455.
65. Seifert, G., 1997. [Diagnosis and prognosis of salivary gland tumors. An interpretation of new revised WHO classification]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1, 252–267.
66. Seifert G (1996): Oralpathologie 1. Pathologie der Speicheldrüsen in: Dörr, Seifert, Uehlinger(Hrsg.), spezielle pathologische Anatomie 1.1 Springer Verlag, Berlin

67. Seifert, G., 1992. Tumour-like lesions of the salivary glands. The new WHO classification. *Pathol. Res. Pract.* 188, 836–846.
68. Seifert, G., Oehne, H., 1986. [Mesenchymal (non-epithelial) salivary gland tumors. Analysis of 167 tumor cases of the salivary gland register]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 65, 485–491.
69. Sequeiros Santiago, G., Rodrigo Tapia, J.P., Llorente Pendás, J.L., Suárez Nieto, C., 2005. Prognostic factors in adenoid cystic carcinoma of salivary glands]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 56, 361–367.
70. Shum, J.W., Chatzistefanou, I., Qaisi, M., Lubek, J.E., Ord, R.A., 2016. Adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands: a retrospective series of 29 cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121, 210–214.
71. Speight, P.M., Barrett, A.W., 2002. Salivary gland tumours. *Oral Dis* 8, 229–240.
72. Spiro, R.H., 1986. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 8, 177–184
73. Spiro, R.H., Huvos, A.G., 1992. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am. J. Surg.* 164, 623–628
74. Spiro, R.H., Huvos, A.G., Strong, E.W., 1979. Adenoid cystic carcinoma: factors influencing survival. *Am. J. Surg.* 138, 579–583
75. Spiro, R.H., Huvos, A.G., Strong, E.W., 1974. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am. J. Surg.* 128, 512–520
76. Sun, M., Chen, W., Yang, L., Dong, S., 2006. [Coexpression of Schwann cell marker GFAP and myoepithelial cell marker alpha-SMA in salivary adenoid cystic carcinoma]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 41, 461–463
77. Sur, R.K., Donde, B., Levin, V., Pacella, J., Kotzen, J., Cooper, K., Hale, M., 1997. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a review of 10 years. *Laryngoscope* 107, 1276–1280

78. Szanto, P.A., Luna, M.A., Tortoledo, M.E., White, R.A., 1984. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 54, 1062–1069
79. Terada, T., 2012. Pigmented adenoid cystic carcinoma of the ear skin arising from the epidermis: a case report with immunohistochemical studies. *Int J Clin Exp Pathol* 5, 254–259
80. Toida, M., Takeuchi, J., Hara, K., Sobue, M., Tsukidate, K., Goto, K., Nakashima, N., 1984. Histochemical studies of intercellular components of salivary gland tumors with special reference to glycosaminoglycan, laminin and vascular elements. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 403, 15–26
81. Triantafyllidou, K., Dimitrakopoulos, J., Iordanidis, F., Koufogiannis, D., 2006. Management of adenoid cystic carcinoma of minor salivary glands. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 64, 1114–1120
82. UICC (2003) TNM-classification of malignant tumours. Willey, New York, pp44-46
83. Unsal, A.A., Chung, S.Y., Zhou, A.H., Baredes, S., Eloy, J.A., 2017. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: a population-based analysis of 694 cases. *Int Forum Allergy Rhinol* 7, 312–320
84. van der Wal, J.E., Becking, A.G., Snow, G.B., van der Waal, I., 2002a. Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow-up. *Head Neck* 24, 779–783
85. van der Wal, J.E., Becking, A.G., Snow, G.B., van der Waal, I., 2002b. Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow-up. *Head Neck* 24, 779–783
86. van Weert, S., Reinhard, R., Bloemena, E., Buter, J., Witte, B.I., Vergeer, M.R., Leemans, C.R., 2017. Differences in patterns of survival in metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 39, 456–463

87. Vrielinck, L.J., Ostyn, F., van Damme, B., van den Bogaert, W., Fossion, E., 1988. The significance of perineural spread in adenoid cystic carcinoma of the major and minor salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg* 17, 190–193.
88. Wang, S., Li, W., Wang, F., Niu, Y., Hao, C., Wang, X., He, L., Tong, Z., 2017. 36 cases adenoid cystic carcinoma of the breast in China: Comparison with matched grade one invasive ductal carcinoma-not otherwise specified. *Pathol. Res. Pract*
89. Wenig, B.M., 2014. Recently described sinonasal tract lesions/neoplasms: considerations for the new world health organization book. *Head Neck Pathol* 8, 33–41
90. Wise, R.A., Baker, H.W., 1960. Tumors of the deep lobe of the parotid gland. *Am. J. Surg.* 100, 323–331
91. Yang, S.-Y.V., Lee, J.-W., Kim, W.-S., Jung, K.-L., Lee, S.-J., Lee, J.-H., Bae, D.-S., Kim, B.-G., 2006. Adenoid cystic carcinoma of the Bartholin's gland: report of two cases and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 100, 422–425
92. Yue, H., Cai, Y., Song, Y., Meng, L., Chen, X., Wang, M., Bian, Z., Wang, R., 2017. Elevated TARP promotes proliferation and metastasis of salivary adenoid cystic carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 123, 468–476
93. Zhang, M., Pettaway, C., Vikram, R., Tamboli, P., 2016. Adenoid cystic carcinoma of the urethra/Cowper's gland with concurrent high-grade prostatic adenocarcinoma: a detailed clinicopathologic case report and review of the literature. *Hum. Pathol.* 58, 138–144
94. Zhang, R., Qian, J., Yuan, Y., Bi, Y., 2015. Atypical clinical presentation of orbital adenoid cystic carcinoma. *J Cancer Res Ther* 11, 1035
95. Zhou, L., Chen, X., Huang, W., Li, K., Zhang, X., Wang, W., 2007. [Surgical management of minor salivary gland tumors]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 21, 963–965

7 Anhang

7.1 Datenerfassungsbogen

Patientendaten

Name: _____ Laufende Nummer: _____

Geburtsdatum: _____ Geschlecht: m w

Datum des Histologischen Befundes (PE): _____ Alter bei Erstdiagnose: _____

Rufnummer: _____

Anamnese/Klinik

Lokalisation des Primärtumors: _____

Größe des Primärtumors: _____

Lokalbefund und Ausdehnung des Primärtumors unter Einbeziehung des Operationssitus:

Fallspezifische Besonderheiten: _____

Primärtherapie

Chirurgie: _____

Art des Eingriffs: _____

Neck dissection/Lymphknotenexstirpation: _____

Radiotherapie: nein ja Strahlendosis: _____

Chemotherapie: nein ja Substanzen: _____

Histologie

Histologischer Subtyp: _____

Perineurales Wachstum: O nein O ja

Resektionsrand bei erster OP: O R0 O R1 O R2

Besonderheiten: _____

TNM-Klassifikation postoperativ:

T-Stadium: _____

N-Stadium: _____

M-Stadium: _____

Klinisch: _____

Röntgen des Thorax: _____

CT: _____

Sonographisch: _____

Lymphknotenstatus im Verlauf (klinisch/histologisch): _____

Besonderheiten: _____

Fernmetastasen im Krankheitsverlauf:

Datum der Diagnose: _____

Klinisch: _____

Röntgen des Thorax: _____

CT: _____

Sonographisch: _____

Lokalisation der Fernmetastasen: _____

Besonderheiten: _____

Rezidiv(e) oder Progress im Krankheitsverlauf:

Datum der Diagnose: _____

Jahre zwischen Therapieende und Rezidiv: _____

Therapie des Rezidivs: _____

Besonderheiten: _____

Bei Überleben bis zum Stichtag:

Datum der letzte Vorstellung/Information: _____

Details der letzten Information: _____

Zum Zeitpunkt der Vorstellung: Tumorfreiheit Tumorbefall

Besonderheiten: _____

Falls bis zum Stichtag verstorben:

Todesdatum: _____

Todesursache: _____

Besonderheiten: _____

8 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. Josef Dumbach, ehemaliger Chefarzt der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und Plastische Operationen des Klinikums Saarbrücken.

Herrn Prof. Dumbach danke ich für die Überlassung des Themas sowie die freundliche Unterstützung und Betreuung bei der Ausführung der Arbeit.

Ebenfalls danken möchte ich dem Chefarzt der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und Plastische Operationen des Klinikums Saarbrücken, Herrn Dr. Dr. Herbert Rodemer, sowie seinem leitenden Oberarzt Herrn Dr. Dr. Thomas Binger für die freundliche und intensive Unterstützung bei der Auswertung der Krankenunterlagen.

Ich danke meinen Eltern Sabine und Johannes Laubenthal, die mir mein Studium und meinen bisherigen Werdegang durch großzügige Unterstützung ermöglicht haben, sowie meinen Geschwistern Dr. Jennifer Reiter und Sebastian Laubenthal, die mich stets in meiner Arbeit bestärkt haben.