

Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
Klinikum rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

**Das Mukoepidermoidkarzinom der Mundhöhle:
Retrospektive Untersuchung des Metastasierungsverhaltens und weiterer wichtiger
klinischer Parameter an einem Tumorzentrum über fast 10 Jahre**

Robert Faustin Berger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv. - Doz. Dr. Dr. Jochen Weitz
2. Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

Die Dissertation wurde am 16.10.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.04.2019 angenommen.

für meine Anni

Inhaltsverzeichnis

Das Mukoepidermoidkarzinom der Mundhöhle:

Retrospektive Untersuchung des Metastasierungsverhaltens und weiterer wichtiger klinischer Parameter an einem Tumorzentrum über fast 10 Jahre

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Tumoren der Mundhöhle | 1 |
| 1.1.1 Ätiologie und Risikofaktoren | 1 |
| 1.2 Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle | 2 |
| 1.3 Maligne Speicheldrüsentumore | 2 |
| 1.3.1 Mukoepidermoidkarzinom | 3 |
| 1.3.2 Adenoidzystisches Karzinom | 4 |
| 1.3.3 weitere maligne Speicheldrüsentumore | 5 |
| 1.4 Verfahren zur Diagnosestellung, Einteilung nach TNM | 5 |
| 1.5 Aktuelle Therapiekonzepte von Kopf-Hals Tumoren | 6 |
| 1.5.1 Neck-dissection | 8 |
| 2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit | 12 |
| 3. Material und Methodik | 13 |
| 3.1 Datenerhebung | 13 |
| 3.2 Einschlusskriterien | 13 |
| 3.3 Ausschlusskriterien | 13 |
| 3.4 Patientenkollektiv | 14 |
| 3.5 Statistische Auswertung | 15 |
| 3.5.1 Signifikanzniveau | 16 |
| 4. Ergebnisse | 17 |
| 4.1 Patientenstamm | 17 |
| 4.1.1 Biometrische Daten | 17 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.2.1 | Tumorlokalisation | 18 |
| 4.2.2 | Klinisches Erscheinungsbild bei Diagnosestellung | 20 |
| 4.2.3 | Apparatives Staging | 21 |
| 4.2.4 | präoperatives klinisches (c)TNM-Stadium | 22 |
| 4.3 | (p)TNM-Stadium nach histopathologischer Aufarbeitung | 23 |
| 4.3.1 | Lokalisation der befallenen Lymphknoten | 24 |
| 4.3.2 | Diskrepanzen bei der Einteilung nach TNM | 24 |
| 4.3.3 | Vorhandensein kontralateraler Lymphknotenmetastasen | 25 |
| 4.4 | Histopathologische Ergebnisse | 26 |
| 4.5 | Strahlentherapie | 28 |
| 4.6 | Krankheitsverlauf | 29 |
| 4.7 | Auswertung: Abhängigkeiten | 32 |
| 4.8 | Auswertung: Überleben | 34 |
| 5. | Diskussion | 40 |
| 6. | Zusammenfassung | 49 |
| 7. | Quellenverzeichnis | 50 |
| 8. | Anhang | 57 |
| 8.1 | Tabellenverzeichnis | 57 |
| 8.2 | Abbildungsverzeichnis | 57 |
| 9. | Danksagung | 59 |
| 10. | Curriculum Vitae | 60 |

1. Einleitung

Die Lebenserwartung in den Industrienationen nimmt stetig zu. Andererseits steigt auch die Prävalenz von Tumorerkrankungen. In Deutschland waren Tumorerkrankungen 2013 mit einem Anteil von 25% an allen Todesfällen bereits die zweithäufigste Todesursache nach den Herz-Kreislaufkrankungen (Quelle: Statistisches Bundesamt).

1.1 Tumoren der Mundhöhle

Tumoren der Mundhöhle haben im Vergleich einen relativ geringen Anteil an der Gesamtanzahl der Krebserkrankungen. Sie stellten im Jahr 2008 nur etwa 4% der weltweiten Krebsfälle dar (Ferlay J. et al, 2010), wobei Männer häufiger als Frauen betroffen waren. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich 2010 in Deutschland (Robert Koch Institut 2010) Im Jahr 2004 bzw. 2010 stellten Karzinome im Mundhöhlen- und Rachenbereich mit einer 5 Jahres-Prävalenz von 63 bzw. 65 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern die 6. bzw. 7. häufigste Tumorentität dar. Bei Frauen stehen sie an 15. Stelle. (Robert Koch Institut 2010). Für die Jahre 2013/2014 die Mundhöhlenkarzinome bei Männern die 9. Häufigste Tumorentität dar, bei den Frauen belegen sie weiterhin den 15. Platz. Allerdings nehmen die Neuerkrankungen bei Frauen weiter zu, während sie bei Männern nahezu konstant bleiben. (Robert Koch Institut 2017). Interessanterweise haben sich die Überlebensraten im Zeitraum von 1980 bis 2004 nur gering verbessert. Sie stiegen für Frauen von 53% auf 55% und für Männer von 35% auf 47% übergreifend für alle Tumorentitäten der Mundhöhle und des Rachens.

1.1.1 Ätiologie und Risikofaktoren

Wie für viele Krebsarten bereits bewiesen, ist das Rauchen auch ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Tumoren der Mundhöhle. Während bei den Männern in Deutschland in den letzten Jahren ein leichter Rückgang bei den mit Rauchen assoziierten Krebssterbefällen zu beobachten ist, nahmen sie im gleichen Zeitraum bei den Frauen zu (Statistisches Bundesamt 2015).

Aber nicht nur das Rauchen von Tabak, sondern auch der direkte Kontakt mit der Mundschleimhaut (z.B. Kautabak) erhöht das Krebsrisiko (Mahapatra, S., 2015). Daneben ist Alkoholkonsum der wichtigste Risikofaktor für Mundhöhlenkrebs. Die Kombination von beiden Faktoren potenziert das Risiko zusätzlich. Schlechte Mundhygiene oder andauernde

Einleitung

Reizzustände z.B. die Schleimhaut irritierende Restaurationen können ebenfalls das Entstehen dieser Tumorentitäten begünstigen (Bördlein, I., 2006).

In den letzten Jahren wurde der Einfluss von Virusinfektionen auf die Entstehung von Tumoren untersucht. So konnte neben einer ansteigenden Prävalenz von HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen auch der Zusammenhang auf molekularer Ebene in großen Teilen verstanden und nachgewiesen werden. (Marur, S., 2010; Rietbergen, M., 2013) Diese Risikofaktoren gelten aber fast ausschließlich für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen. Im Gegensatz dazu konnten für die in dieser Arbeit untersuchten malignen Speicheldrüsentumoren bislang keine eindeutigen Risikofaktoren bestimmt werden.

1.2 Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle

Mit 80-95% der Mundhöhlenkarzinome stellen Plattenepithelkarzinome die mit Abstand häufigste Tumorentität dar. Plattenepithelkarzinome imponieren meist als eine ulzerierende Schleimhautveränderung. Sie metastasieren primär lymphogen in die regionalen Lymphknoten. Abhängig von der genauen Tumorlokalisation sind Metastasen auf eine Halsseite beschränkt oder können auf beiden Seiten des Halses auftreten. Zielorgane einer hämatogenen Fernmetastasierung sind vor allem Lunge und Leber. Auf Grund der Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms wurden bereits viele statistische Daten erfasst. So ist z.B. beschrieben, dass das histologische Grading einen signifikanten Einfluss auf die Metastasierungsrate und die Prognose hat (Remmert, S., 2001; Sawazaki-Calone, I., 2015). Schlecht differenzierte Karzinome neigen häufiger zu Metastasierung als hochdifferenzierte. Die häufigsten Neuerkrankungen betreffen Patienten zwischen dem 50. Und 70. Lebensjahr (Tumorregister München 2015). Je nach Quelle sind Männer bis zu vier Mal häufiger betroffen als Frauen (Tumorregister München 2015).

1.3 Maligne Speicheldrüsentumore

Maligne Speicheldrüsentumore sind dagegen eher seltene Tumoren, sie stellen nur etwa 5% aller Tumore im Kopf-Hals-Bereich dar (Barnes, L., 2005).

Sie kommen sowohl in der Gl. Parotidea, in den Gll. submandibulares sowie in den kleinen Speicheldrüsen des Gaumens oder des Mundbodens vor. Statistisch am häufigsten betroffen sind die Gl. Parotis vor den Gll. submandibulares.

Die klassischen bereits genannten Risikofaktoren haben für die Entstehung von malignen

Speicheldrüsentumoren der folgenden histologischen Differenzierungen keine Bedeutung.

1.3.1 Mukoepidermoidkarzinom

Obwohl schon länger bekannt, wurden Mukoepidermoidkarzinome erstmals 1924 im Rahmen wissenschaftlicher Veröffentlichungen erwähnt und in den 1940er Jahren zum ersten Mal im Rahmen einer Studie mit 45 Patienten untersucht. (De, M.N., 1939; Masson, P., 1924; Steward, F.W., 1945) Zunächst noch lediglich in benigne und maligne unterteilt, wurde die Einteilung über die Jahre mit verbesserten Methoden der histologischen Auswertung verfeinert. Heutzutage spricht man bei Mukoepidermoidkarzinomen von malignen Tumoren, die in bis zu drei verschiedene Malignitätsgrade eingeteilt werden.

Das Mukoepidermoidkarzinom ist mit einer Häufigkeit von ca. 25% aller malignen Speicheldrüsentumore neben dem Adenoidzystischen Karzinom die häufigste Tumorentität der malignen Speicheldrüsentumoren. Im Bereich der kleinen Speicheldrüsen ist der Anteil deutlich höher (Lloyd, S., 2010; Vander Poorten, V., 2014).

Die Angaben zur Verteilung der Lokalisation variieren stark, so zeigen manche Arbeiten Häufigkeiten für das Auftreten von Mukoepidermoidkarzinomen von über 60 Prozent für die großen Speicheldrüsen, andere Arbeiten hingegen 60 Prozent für die kleinen Speicheldrüsen. Allen Untersuchungen gemein ist, dass insgesamt die Glandula Parotis und die kleinen Speicheldrüsen des Gaumens am häufigsten betroffen sind (Liu, S., 2014; Rapisdis, A.D., 2007; Sana Mehood Qureshi, 2012).

Histologisch betrachtet entstammen Mukoepidermoidkarzinome vor allem dem Gangsystem der Speicheldrüsen und weisen drei unterschiedliche Zelltypen auf. Man unterscheidet schleimbildende Zellen, epidermoide Zellen und Intermediärzellen (Luna, M.A., 2006). Ursprünglich namensgebend sind die schleimbildenden Zellen (Mucus lat. Schleim) und die epidermoiden Zellen.

Die Verteilung dieser drei unterschiedlichen Zelltypen im Tumorgewebe ist Grundlage für die Einteilung der Tumoren in prognostisch günstige low-grade Karzinome über intermediate- bis zum prognostisch schlechten high-grade Karzinom.

So eindeutig jedoch das Grading für die Prognose der Tumoren ist, so schwierig scheint die genaue histologische Zuordnung der Tumore. Low-grade Tumore zeigen ein vorwiegend zystisch aufgebautes histologisches Bild, die high-grade Tumore sind durch Anaplasien und solide Tumornester gekennzeichnet. Durch Mischformen der 3 beschriebenen Zelltypen sowie Inhomogenitäten ist diese Zuordnung jedoch ungenau.

Einleitung

Bereits 1992 untersuchten Auclair et. al (Auclair, P.L., 1992) 12 Faktoren zur besseren Einteilung in die drei genannten Grade. Anhand eines Punktesystems, in dem weitere Faktoren wie Mitoserate, Vorhandensein perineuraler Invasion, Nekrosen und Anaplasien bewertet wurden, konnte eine genauere Einteilung etabliert werden. 2001 modifizierten Brandwein et al (Brandwein, M.S., 2001) diese Einteilung, wiesen jedoch weiterhin auf die Schwierigkeiten für Pathologen hin, eine eindeutige reproduzierbare Differenzierung vorzunehmen.

Klinisch zeigen sich Mukoepidermoidkarzinome häufig als unspezifische und schmerzlose Schwellung. Diese kann gerade im Gaumen- oder Lippenbereich mit einem bläulichen Schimmer auffallen, so dass sie mit dem Bild einer Mukozele verwechselt werden kann. Andererseits können sich gerade bei High grade Karzinomen zentrale Nekrosen mit einhergehenden Blutungen zeigen. High grade Tumore wachsen aggressiver und metastasieren deutlich häufiger als low- bzw. intermediate-grade Tumore (Bai, S., 2013). Deshalb ist die Prognose schlechter. Finden sich bei Diagnosestellung bereits Lymphknotenmetastasen, ist ebenfalls von deutlich reduzierten Heilungschancen auszugehen. Das Geschlecht hat hingegen keinen Einfluss auf das Überleben (Bai, S., 2013).

1.3.2 Adenoidzystisches Karzinom

Neben dem bereits beschriebenen Mukoepidermoidkarzinom zeigt das Adenoidzystische Karzinom ebenfalls einen Anteil von ca. 25% an den malignen Speicheldrüsenkarzinomen. Sie kommen hauptsächlich in den kleinen Speicheldrüsen vor. Durch ihr eher langsames Wachstum lassen sie sich klinisch oft nur schwer von benignen Speicheldrüsentumoren abgrenzen. Eine weitere Besonderheit in ihrem Wachstumsmuster zeigt sich im perineuralen Wachstum entlang von Nervenfasern, was eine komplette Resektion nur mit sehr großer Radikalität und damit einhergehendem Gewebeverlust sehr schwierig macht. Die adenoidzystischen Karzinome sind meist hochdifferenziert, neigen eher zur hämatogenen als zur lymphogenen Metastasierung, (Bhayani, M.K., 2012) weshalb die elektive Neckdissection kontrovers diskutiert wird. Insgesamt zeigen Adenoidzystische Karzinome ein hohes 5-Jahres Überleben, allerdings sinkt das 10 bzw. 15 Jahresüberleben durch die hohe und auch über viele Jahre hinweg bestehende Rezidivneigung im weiteren Verlauf deutlich.

1.3.3 weitere maligne Speicheldrüsentumoren

Abschließend seien noch das Azinuszellkarzinom und die Gruppe der – meist aus pleomorphen Adenomen entstandenen Adenokarzinome erwähnt. Azinuszellkarzinome wachsen langsam und metastasieren selten, was sich in einer 5-Jahres Überlebensrate von bis zu 90% zeigt. Sie treten fast ausschließlich in der Parotis auf.

Adenokarzinome, deren Hauptlokalisationsort ebenfalls die Gl. Parotidea ist, können noch in weitere Untergruppen unterteilt werden, die sich vor allem hinsichtlich ihrer Aggressivität unterscheiden. Je nach Untergruppe ist auch das Metastasierungsverhalten und somit die Prognose dieser Tumorentität unterschiedlich zu bewerten.

Insgesamt listet die WHO 24 Subtypen unter dem Begriff der malignen Speicheldrüsentumore auf. Da insgesamt nur ca. fünf Prozent aller Malignome im Kopf-Hals-Bereich maligne Speicheldrüsentumore sind, deren Häufigkeit somit sehr gering ist, sollen die weiteren Subtypen nicht im Einzelnen erwähnt werden.

1.4 Verfahren zur Diagnosestellung und Einteilung nach TNM

Grundsätzlich sollte bei allen Schleimhautveränderungen der Mundhöhle, die seit zwei Wochen oder mehr bestehen ein Tumorgeschehen ausgeschlossen werden. Zu Beginn jeder Tumordiagnostik steht neben der klinischen Untersuchung die histologische Probensicherung. In der 2012 veröffentlichten Leitlinie zur Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen wird jedoch empfohlen „die Tumorbiopsie erst nach Durchführung der Schnittbildgebung durchzuführen“ (Leitlinie Mundhöhlenkarzinom AWMF 2012). Zur Beurteilung der Größe des Primärtumors können Sonographie, CT oder MRT eingesetzt werden. Laut der S3-Leitlinie von 2012 hat die Durchführung eines CT gegenüber eines MRT keine Vor- bzw. Nachteile für die Diagnosestellung. Das PET-CT wird bei der primären Tumordiagnostik nicht eingesetzt.

Neben der lokalen Tumorausbreitung muss auch das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen bestimmt werden. Hierfür sollte die gesamte Halsregion „von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit CT oder MRT untersucht werden“ (Leitlinie Mundhöhlenkarzinom AWMF 2012). Zum Ausschluss von Fernmetastasen können bei fortgeschrittenen Karzinomen oder dem klinischen Verdacht ein CT des Thorax oder eine Sonographie des Abdomens durchgeführt werden.

Die Ergebnisse helfen das Tumorgeschehen nach dem TNM-Schema in Stadien einzuteilen, wodurch der Therapieumfang sowie die Therapieoptionen entsprechend der geltenden

Einleitung

Leitlinien geplant werden können. Im Folgenden ist die TNM-Klassifikation maligner Speicheldrüsentumore dargestellt: (Tab1.)

| T-Status | | |
|----------|--|---|
| T1 | Tumor maximal 2 cm, nicht extraparenchymal | |
| T2 | Tumor über 2cm, maximal 4cm, nicht extraparenchymal | |
| T3 | <ul style="list-style-type: none"> • Tumor über 4 cm oder/und • Tumor extraparenchymal | |
| T4 | T4a | Infiltration von Haut, Unterkiefer, äußerer Gehörgang oder N. facialis |
| | T4b | Infiltration von Schädelbasis, Proc. pterygoideus, oder Tumorwachstum um A. carotis interna |
| N-Status | | |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen | |
| N1 | Solitäre Metastase, max. 3 cm | |
| N2 | N2a | Solitäre Metastase über 3 cm, maximal 6cm |
| | N2b | Mehrere Metastasen ipsilateral, keine über 6 cm |
| | N2c | Bilaterale Metastasen keine über 6 cm |
| N3 | N3a | Metastase über 6 cm |
| | N3b | Ausdehnung bis in Supraklavikulargrube |
| M-Status | | |
| M1 | Fernmetastasen | |

Tab 1.1 Einteilung nach TNM

1.5 Aktuelle Therapiekonzepte von Tumoren im Kopf-, Halsbereich

Die Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen jeglicher Entität erfolgt in der modernen Medizin interdisziplinär. So sollten bei malignen Speicheldrüsentumoren neben chirurgischen Fachdisziplinen auch die Abteilungen der Radiologie, der Pathologie, der Strahlentherapie und der internistischen Onkologie eingebunden werden. Prinzipiell ist das Therapiekonzept aller soliden Tumoren im Kopf-Hals-Bereich primär chirurgisch „sofern der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt“ (Leitlinie Mundhöhlenkarzinom AWMF 2012). Bei kleinen oberflächlichen Tumoren der Mundhöhle, vor allem im Bereich des Larynx, des Oropharynx sowie des Nasopharynx (T1/T2-Tumoren) und unauffälligem Lymphknotenstatus (N0) kann eine primäre Radiochemotherapie als alleinige Behandlung indiziert sein.

Einleitung

Die vollständige chirurgische Resektion des Primärtumors ist bei den meisten Tumoren bis heute aber der Goldstandard. Eine nach histologischer Aufarbeitung im Gesunden erfolgte Resektion wird als R0- Resektion bezeichnet. Diese kann intraoperativ mittels Schnellschnitt histologie unterstützt werden. Der empfohlene Sicherheitsabstand wird bei malignen Speicheldrüsentumoren mit mindestens fünf Millimetern im histopathologischen Präparat angegeben. Dies ist allerdings im Kopf-Hals-Bereich oftmals nur unter Inkaufnahme größerer Gewebeschäden einzuhalten.

Ab dem Stadium T2 empfiehlt der DÖSAK (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer und Gesichtsbereich) zusätzlich die suprahyoidale Lymphknotenausräumung je nach Tumorlokalisation einseitig ipsilateral bzw. beidseitig. Beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle wird bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus unabhängig vom T-Stadium eine elektive Lymphknotenausräumung der Level I-III empfohlen (Leitlinie Mundhöhlenkarzinom AWMF 2012). Besteht der klinische bzw. radiologische Verdacht einer Lymphknotenmetastase, wird eine therapeutische Neck-dissection der Level I-V empfohlen. Beim Adenoidzystischen Karzinom zeigen einige Studien keinen signifikanten Überlebensvorteil nach elektiver Neck-dissection (Cordesmeyer, R., 2018; Amit, M., 2015). Im Gegensatz dazu wird bei Mukoepidermoidkarzinomen mit hohem Tumorgrading und fortgeschrittener Primärtumorgröße (T3/T4) eine elektive Neck-dissection empfohlen (Ellis, M.A., 2017, Moss, W.J., 2016).

Je nach Tumorstadium kann eine adjuvante Radiochemotherapie, in fortgeschrittenen Fällen auch neoadjuvant durchgeführt werden. Indikationen einer adjuvanten Radiatio sind Tumoren ab T3, gesicherte Lymphknotenmetastasen, fraglich positive Resektionsränder sowie hochmaligne Tumore (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, DEGRO). Die klassische Strahlentherapie besteht in einer perkutanen Bestrahlung mittels Gammastrahlen bzw. Röntgenstrahlen und einer Gesamtdosis von 60-70Gy. Adenoidzystische Karzinome sprechen auf konventionelle Bestrahlung eher schlecht an. Hier kommen vermehrt Ionentherapien wie die Protonenbestrahlung zum Einsatz (Orlandi, E., 2016)

Systemische Chemotherapien als alleinige Therapie zeigen bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich nur wenig Wirkung. Dies wurde auch bei Mukoepidermoidkarzinomen beschrieben (Ussmüller, J., 1994). In Kombination mit einer Strahlentherapie ergeben sich aber deutliche Überlebensvorteile. Vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenem lokalem Tumorwachstum (T3/T4) oder kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen zeigen sich Überlebensvorteile. Bei inoperablen Tumoren kann eine kombinierte Radiochemotherapie mit palliativem Charakter durchgeführt werden.

Einleitung

Beim Plattenepithelkarzinom sind als weitere Therapieoption monoklonale Antikörper wie z.B. Cetuximab in den Fokus geraten. Die Wirksamkeit scheint aktuell noch begrenzt, ist aber Schwerpunkt weiterer Forschungen (Fury, M.G., 2014).

1.5.1 Neck-dissection

Neck-dissection bezeichnet die operative Entfernung von Lymphknoten im Bereich des Halses, genauer im Bereich zwischen Unterkiefer und Schlüsselbein. Im Folgenden soll kurz die historische Entwicklung hin zur heutigen modernen Therapieform der Neck-dissection zusammengefasst werden (Subramanian, S., 2006).

Fast ein Drittel aller Lymphknoten des Menschen befinden sich in der Kopf-Hals-Region. Im 4. Jahrhundert vor Christus erwähnten Aristoteles und Hippokrates erstmals die Lymphgefäße. Dass Karzinome über das lymphatische System metastasieren können wurde 1840 durch A. Cooper anhand von Brustkrebszellen beschrieben. Trotzdem war es noch ein langer Weg bis zur heute anerkannten Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren.

1888 wurde durch Jawdinski erstmals eine Technik der radikalen Neck-dissection beschrieben. Diese Veröffentlichung wurde in seiner polnischen Muttersprache verfasst und fand deshalb nur wenig Beachtung. Im Jahr 1906 erschien eine von G.W. Crile verfasste Untersuchung, die erneut die radikale Neck-dissection -wie schon von Jawdinsky veröffentlicht- beschrieb. Dieses Mal aber in englischer Sprache verfasst, rief sie sehr große Resonanz hervor und etablierte die Methode der radikalen Neck-dissection.

In den 1930er Jahren versuchte man das chirurgische Vorgehen zu standardisieren (Trotter, HA, 1939; Rouvier, H., 1938) und es wurden von H. Rouviere et al. erste Klassifikationen für die Halslymphknoten beschrieben.

Um die bei der radikalen Neck-dissection auftretenden Risiken und lebenslangen Einschränkungen für die Patienten durch die großflächigen strukturellen Schäden einzuschränken versuchte man in den folgenden Jahrzehnten Strukturen wie Muskeln, Gefäße oder Nerven zu schonen. Dies führte zur 1962 von Suarez veröffentlichten funktionellen Neck-dissection (Suárez, O., 1962), die 1967 von Bocca weiter beschrieben wurde (Bocca, E., 1980).

Die Tendenz die den Lymphbahnen benachbarte Strukturen zu schonen um die Mortalität der Patienten zu senken führte in den letzten Jahren zur Entwicklung immer weniger invasiven

Einleitung

Verfahren, wie z.B. das Konzept der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie. Mehrere Arbeiten sehen das Verfahren bei kleinen Karzinomen (T1/T2) und klinisch unauffälligen Lymphknoten als mögliche Therapieoption. Das Verfahren erreichte bei lokalen Lymphknoten Sensitivitäten bis zu 94 Prozent (Schilling, C., 2017; Yang, Y., 2017), stellt aber im Bereich der Kopf-Hals-Tumore noch keine klinische Routine dar.

| Formen der Neck-dissection | |
|---|--|
| Elektive/ prophylaktische Neck-dissection | Kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen zum Ausschluss von Mikrometastasen |
| Therapeutische Neck-dissection | Verdacht/Nachweis von Lymphknotenmetastasen |
| Chirurgische Modifikationen der Neck-dissection | |
| Radikale Neck-dissection | Lymphknoten der Level I-V, M. sternocleidomastoideus, M. omohyoideus, V. jugularis interna, N. Accessorius |
| Modifizierte radikale Neck-dissection | Wie radikale Neck-dissection mit Erhalt von mindestens einer der o.g. Strukturen |
| Funktionelle Neck-dissection | Entfernung von Lymphknoten der Level I-V mit Erhalt der umgebenden Strukturen |
| Selektive Neck-dissection | Entfernung von Lymphknoten einzelner Level mit Erhalt aller umgebenden Strukturen |
| Sentinel Lymphknotenbiopsie | Entfernung des „Wächter“ Lymphknotens im Lymphabflussgebiet eines Tumors |

Tab. 1.2 Formen der Neck-dissection

1990 erarbeitete Shah eine Einteilung der Halslymphknoten auf der Grundlage von 5 Lymphknotenleveln auf jeder Halsseite (Shah, JP., 1990). Diese wurde 1991 von der American Academy of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery übernommen und um einen Level IV erweitert. 2002 wurden die Level I, II und V weiter unterteilt. Diese Unterteilungen werden mit „a“ bzw. „b“ beschrieben.

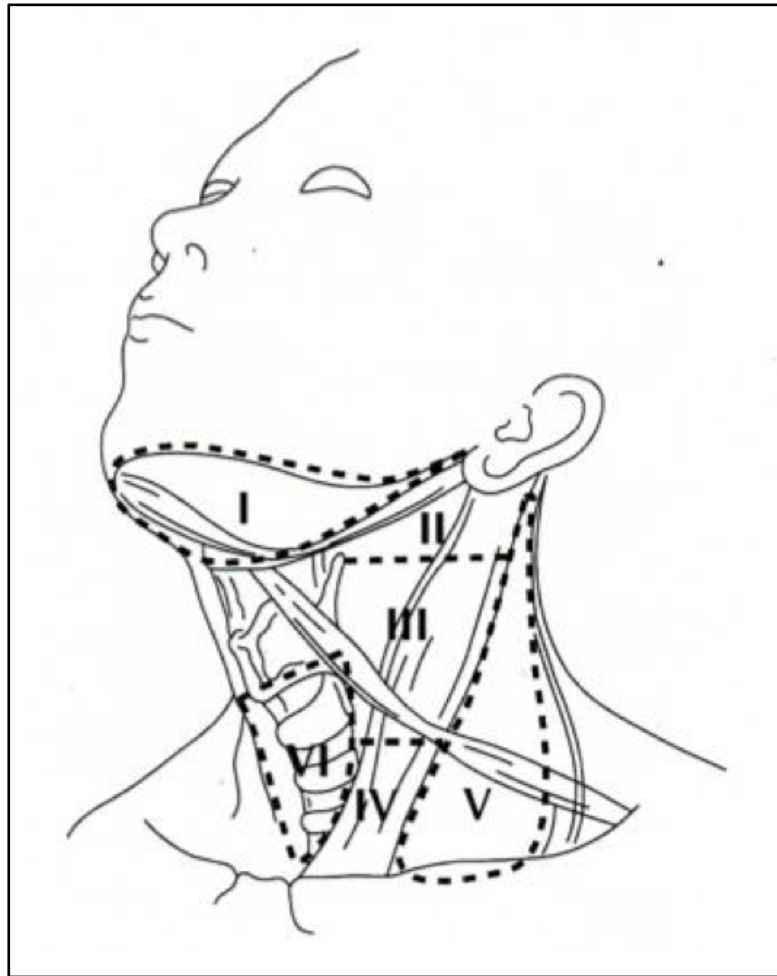


Abb. 1.1: Level der Halslymphknoten aus S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom,
September 2012

Heutzutage ist die Neck-dissection fester Bestandteil in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. Durch die Entwicklung immer besserer Operationstechniken konnten Mortalität und Morbidität immer weiter gesenkt werden. Trotzdem ist die Ausräumung von Lymphknoten im Rahmen von chirurgischen Tumortherapien auch heute nicht unumstritten. Im Jahr 2009 legten Daten aus dem Tumorregister München nahe, dass die „systematische Entfernung von Lymphknoten (...) keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten habe“ (Zylka-Menhorn, V., 2009). In Bezug auf Kopf-Hals-Tumore zeigen weitere Untersuchungen ebenfalls keinen Überlebensvorteil einer elektiven Neck-dissection beim Adenoidzystischen Karzinom (Amit, M., 2015). Bei Mukoepidermoidkarzinomen empfehlen die meisten Arbeiten eine elektive Neck-dissection nur bei fortgeschrittenem lokalem Tumorwachstum und hohem Tumorgrading (Ellis, M.A. 2017). Diese Empfehlungen basieren meist auf der

Einleitung

erhöhten Rate von okkulten Metastasen und haben keinen Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Eine Ausnahme stellt die Arbeit von Vaish et al aus dem Jahr 2015 dar. Hier konnte erstmals im Rahmen einer kontrollierten randomisierten Studie der direkte Zusammenhang von durchgeführter elektiver Neck-dissection und positiven Überlebensraten gezeigt werden (Anil, K., D`Cruz, M.S., Vaish, R., 2015)

Aktuelle Leitlinien empfehlen zudem die Lymphadenektomie, die beim hier untersuchten Patientenkollektiv einer der Pfeiler der chirurgischen Therapie darstellt.

2. Fragestellung und Ziele der Arbeit

Das Mukoepidermoidkarzinom der Speicheldrüsen ist in seiner Häufigkeit eine selten auftretende Tumorentität. Es existieren zwar viele Studien und Fallberichte zur Therapie dieser Karzinome, jedoch sind die Fallzahlen im allgemeinen recht klein bzw. über einen sehr langen Zeitraum erfasst.

Angelehnt an die Therapie anderer Speicheldrüsentumore besteht die primäre Therapie in der chirurgischen Resektion und begleitender Neck-dissection. Eine Abgrenzung zu anderen Tumoren der Speicheldrüsen hinsichtlich wichtiger Faktoren wie z.B. Epidemiologie, Therapie und Outcome ist in einigen Studien bereits versucht worden und soll mit dieser Arbeit weiterverfolgt werden.

Als Grundlage dieser wissenschaftlichen Arbeit dient eine retrospektive Studie. Im Einzelnen sollen mit dieser Arbeit folgende Faktoren und Hypothesen untersucht und bewertet werden:

- **Epidemiologie des Mukoepidermoidkarzinoms**
- **Metastasierungsverhalten des Mukoepidermoidkarzinoms**
- **Wann sollte eine Neck-dissection durchgeführt werden?**
- **Einfluss des Gradings auf das Metastasierungsverhalten, die Rezidivrate sowie das Überleben der Patienten**
- **Vergleich des Mukoepidermoidkarzinoms der großen und der kleinen Speicheldrüsen hinsichtlich: Epidemiologie, Überleben, Metastasierung und Grading**
- **Ist die Therapie von Speicheldrüsenkarzinomen, auf die der Mukoepidermoidkarzinome ohne weiteres übertragbar?**

3. Material und Methodik

3.1 Datenerhebung

Es wurden alle Beschlüsse der interdisziplinären Tumorkonferenz der Kopf-Hals-Tumore des Universitätsklinikums Rechts der Isar München vom 12.05.2005 bis zum 01.01.2015 ausgewertet. Aus diesen Beschlüssen wurden die Patienten mit den zutreffenden Einschlusskriterien extrahiert und aufgearbeitet. Der Beobachtungszeitraum der Patienten hinsichtlich des Überlebens und des Auftretens von Rezidiven betrug maximal 60 Monate und endete mit dem 01.01.2017.

3.2 Einschlusskriterien

Es wurden nur Patienten mit histologisch gesichertem Mukoepidermoidkarzinom der Kopfspeicheldrüsen eingeschlossen. Die Kopfspeicheldrüsen wurden in große und kleine Speicheldrüsen aufgeteilt. Zu den großen Speicheldrüsen zählten Karzinome der Glandula Parotidea und der Glandula submandibularis. Zu den Karzinomen der kleinen Speicheldrüsen wurden die Karzinome im Bereich der Glandula sublingualis, des harten und weichen Gaumens, des Alveolarfortsatzes, der Wangenschleimhaut, der Zungenbasis, des Mundbodens sowie der Lippen gezählt.

3.3 Ausschlusskriterien

Mukoepidermoidkarzinome anderer Lokalisationen wie der Lunge oder der Brustdrüse wurden ebenso wie Patienten mit auswärtig bereits therapiertem Mukoepidermoidkarzinom und fehlenden radiologischen/ histologischen Unterlagen ausgeschlossen. Auch bereits diagnostizierte oder therapierte Zweitkarzinome im Kopf-Hals Bereich und in der Vergangenheit durchgeführte Bestrahlungstherapien im Kopf-Hals-Bereich führten zum Ausschluss aus dem Kollektiv.

Eine weitere Schwierigkeit ist die Unterscheidung zwischen primären, in den Speicheldrüsen entstandenen Mukoepidermoidkarzinomen und in den Kopf-Hals-Bereich metastasierten Tumoren anderen Ursprungs wie z.B. der Mamma, der Lunge oder des Ösophagus. Deshalb wurden Patienten mit Mukoepidermoidkarzinom anderen Ursprunges in der Vorgeschichte oder im weiteren Verlauf ausgeschlossen.

3.4 Patientenkollektiv

Von allen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten wurden sämtliche Beschlüsse der interdisziplinären Tumorkonferenz ausgewertet. An persönlichen Daten wurden das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und das Geschlecht ermittelt. Besonderes Gewicht wurde auf die präoperativ durchgeführten Staginguntersuchungen und die daraus resultierende klinische Tumorformel gelegt. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden alle vorhandenen MRT/CT Untersuchungen sowie vorhandene Thoraxröntgen- und Sonographiebefunde ausgewertet.

Die durchgeführten operativen Therapien wurden bezüglich des Ausmaßes der Resektion und der genauen Lokalisation der ausgeräumten Halslymphknotenlevel mittels Neck-dissection oder Lymphknotenpicking ausgewertet. Des Weiteren wurden Art der Rekonstruktion und Notwendigkeit einer Tracheotomie untersucht.

Die postoperative histologische Aufarbeitung wurde hinsichtlich Tumorgröße und vorhandener Lymphknotenmetastasen als TNM-Klassifikation ausgewertet. Der Resektionsstatus und das histologische Grading wurden ebenfalls untersucht. Die Daten der Kontrolltermine im Rahmen der Tumornachsorge wurden ausgewertet hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven oder Metastasen sowie dem Überleben der Patienten. Abschließend wurden die Daten anonymisiert.

Gewonnene Daten:

1. Geburtsdatum / Alter zum Zeitpunkt Diagnosestellung
2. Geschlecht
3. Klinisches Erscheinungsbild bei Diagnosestellung (Karnofsky-Index)
4. Lokalisation des Tumors
5. präoperative Staginguntersuchungen
6. klinische TNM-Klassifikation nach präoperativem Staging
 - mit Unterteilung der betroffenen Lymphknotenlevel
7. durchgeführte Operationen
 - durchgeführte Resektionen
 - durchgeführte Neck-Dissection mit betroffenen Level
 - durchgeführte Rekonstruktionen
8. postoperativer Resektionsstatus
9. postoperative histopathologische TNM-Klassifikation

- mit Unterteilung der betroffenen Lymphknotenlevel
- histologisches Grading des Tumors
- Perineuralscheideninvasion

10. postoperative Nachsorge in Bezug auf Rezidiv/Metastasen

11. Empfohlene / Durchgeführte Strahlentherapien

12. Überleben in den folgenden 60 Monaten bis Ende des

Beobachtungszeitraums vom 01.01.2017

3.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Excel (Microsoft Excel Version 2016) und Statistical Package of the social Sciences (SPSS Version 24.0 2017, Inc., Chicago, IL, USA) Hierfür wurden die Daten der Patienten wie bereits erwähnt anonymisiert, in Tabellenform übertragen und anschließend ausgewertet. Es wurden folgende Tests verwendet (in alphabetischer Reihenfolge):

Breslow (Generalized Wilcoxon) und Tarone-Ware-Test:

Statistischer Test, vergleichbar mit Log Rank Test, jedoch unterschiedliche Gewichtung der beobachteten Ereignisse.

Chi-Quadrat Test:

Unabhängigkeitstest, zur Berechnung ob Merkmale unabhängig voneinander sind. Ungenauigkeiten bei kleiner Datenmenge.

Exakter Test nach Fisher:

Statistischer Signifikanztest auf Unabhängigkeit. Im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test aufwendiger, dafür keine Voraussetzungen in Bezug auf Stichprobenumfang- zuverlässige Resultate auch bei geringer Anzahl von Beobachtungen.

Kaplan-Meier-Schätzung:

Ermöglicht die Schätzung von Überlebensraten bei bekannten Überlebenszeiten. Die Kaplan-Meier-Methode berücksichtigt die Informationen aller Beobachtungseinheiten so lange, wie diese beobachtet worden sind. Graphische Darstellung der Überlebensrate erfolgt in Abhängigkeit von der Zeit in einer Kurve.

Likelihood-Quotient:

Statistischer Test und klassischer Hypothesentest

Log Rank (Mantel-Cox):

Statistischer Test zum Vergleich von zwei Überlebenszeitkurven. Standardverfahren zur Überlebenszeitanalyse in klinischen Studien. Alle Ereignisse sind gleich gewichtet. Nicht anwendbar bei sich kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven.

3.5.1 Signifikanzniveau

Das Signifikanzniveau betrug 0,05. Bei mehrfach durchgeführten Tests wurde das Signifikanzniveau auf 0,01 herabgesetzt um eine höhere Aussagekraft zu erzielen (Bonferroni Korrektur)

4. Ergebnisse

4.1. Patientenstamm

Im beobachteten Zeitraum waren insgesamt 68 Patienten in der Tumorkonferenz mit einem Mukoepidermoidkarzinom der Speicheldrüsen gelistet. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien musste der endgültige Patientenstamm auf 54 Patienten reduziert werden (Tab. E1). 14 Patienten (20.6%) erfüllten die Kriterien nicht und wurden ausgeschlossen.

| | Häufigkeit | Prozent |
|----------------|------------|---------|
| Gültig | 54 | 79.4 |
| Ausgeschlossen | 14 | 20.6 |
| Gesamt | 68 | 100.0 |

Tab. 4.1, Patientenstamm

4.1.1 Biometrische Daten

Im hier untersuchten Patientenkollektiv waren 29 Patienten (54%) weiblich und 25 Patienten (46%) männlich. Betrachtet man die Gruppen der großen und kleinen Speicheldrüsen gesondert, so zeigt sich in beiden Gruppen eine geringe Mehrheit an weiblichen Patienten (52,9% bei den großen Speicheldrüsen, 54,1% weibliche Patienten bei den kleinen Speicheldrüsen)

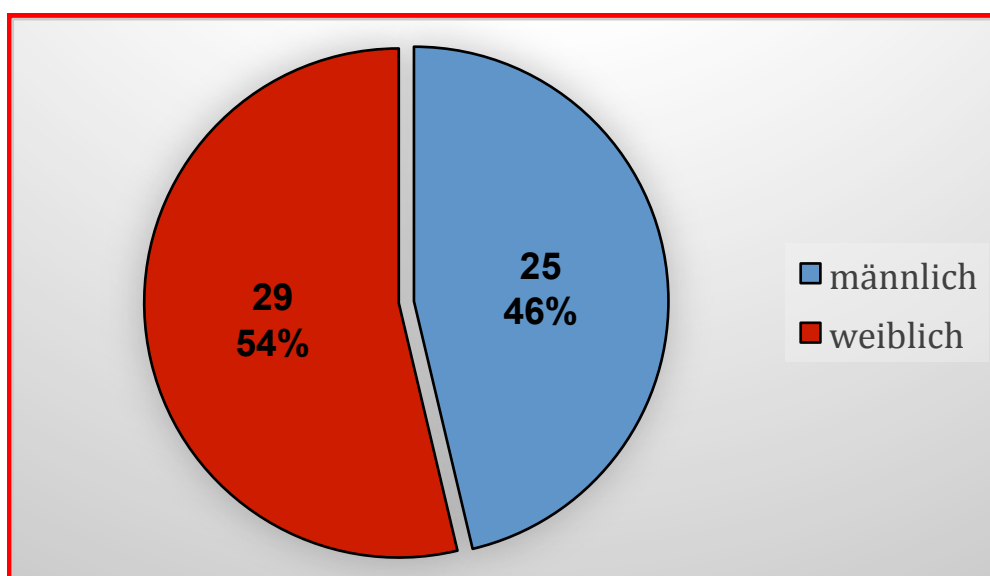


Abb 4.1 Geschlechterverteilung des Mukoepidermoidkarzinomes

Ergebnisse

Das durchschnittliche Alter lag bei 53,8 Jahren (Standardabweichung 17,7 Jahre). Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 11 Jahre alt, der älteste Patient 87 Jahre. In der Übersicht (Abb. 4.2) zeigen sich zwei Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. bis 45. und zwischen dem 55. und 69. Lebensjahr.

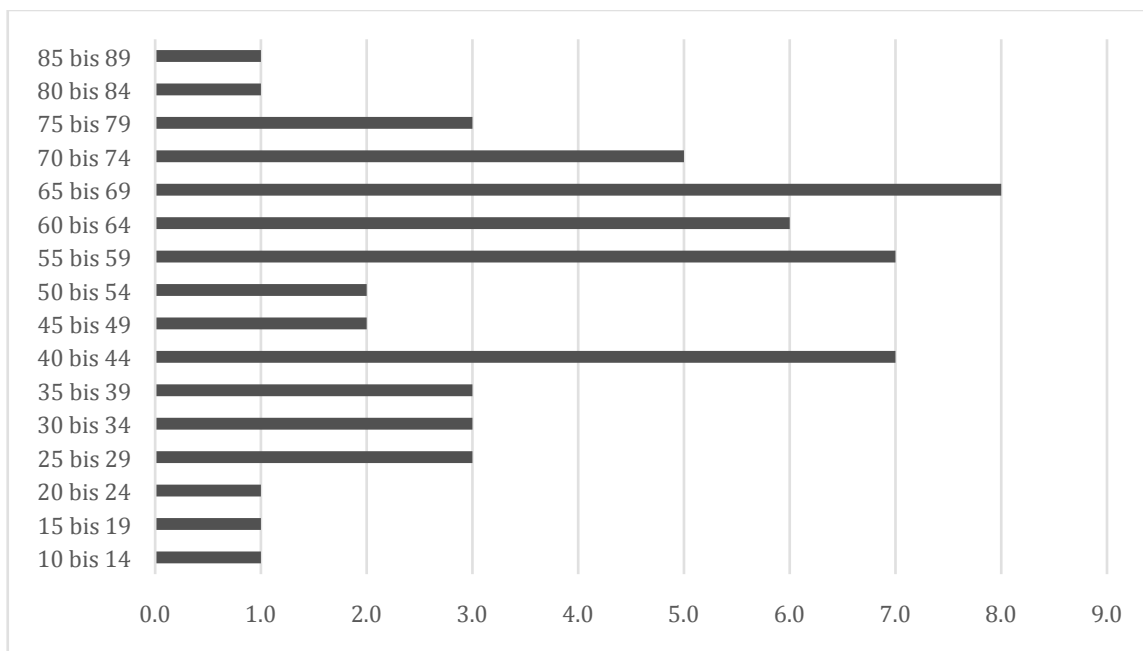


Abb 4.2: Altersverteilung des Mukoepidermoidkarzinomes

4.2.1 Tumorlokalisation

Von allen untersuchten Patienten (n=54) wurde bei 37 Patienten (68,5%) ein Mukoepidermoidkarzinom der kleinen Speicheldrüsen und bei 17 (31,5%) Patienten ein Karzinom der großen Speicheldrüsen diagnostiziert. (Abb. 4.3)

Ergebnisse

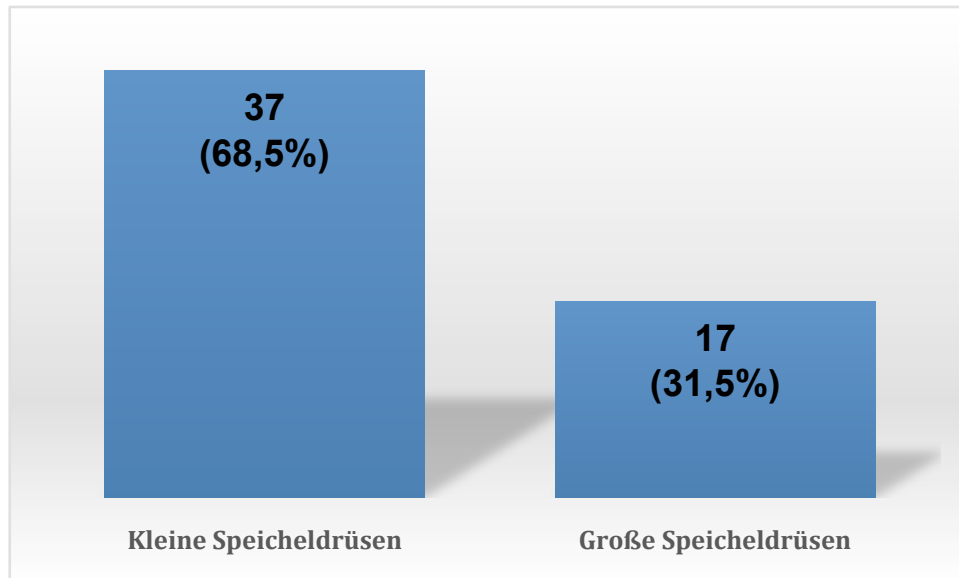


Abb. 4.3, Verteilung „kleine“ gegenüber „große Speicheldrüsen“

Diese beiden Gruppen wurden hinsichtlich des Überlebens noch weiter untersucht. Die genauere Aufschlüsselung innerhalb dieser beiden Gruppen zeigt Tab. 4.2.

Hier zeigt sich bei den kleinen Speicheldrüsen die Region des Hartgaumens mit 10 Fällen (18,5%) am häufigsten betroffen, gefolgt von Weichgaumen, Alveolarfortsatz Oberkiefer, Alveolarfortsatz Unterkiefer und Innenwange mit je vier Fällen (jeweils 7,4%). Bei den Großen Speicheldrüsen ist die Glandula Parotis mit 13 Fällen (24,1%) mehr als dreimal so häufig betroffen wie die Glandula submandibularis mit vier Patienten (7,4%).

| | Häufigkeit | Prozent |
|-------------------------------|------------|---------|
| Weichgaumen | 4 | 7,4 |
| Hartgaumen | 10 | 18,5 |
| Kieferhöhle | 2 | 3,7 |
| Oberkiefer- Alveolarfortsatz | 4 | 7,4 |
| Unterkiefer- Alveolarfortsatz | 4 | 7,4 |

Ergebnisse

| | | |
|---|----|-------|
| Zunge | 2 | 3,7 |
| Mundboden | 1 | 1,9 |
| Innenwange | 4 | 7,4 |
| Lippe | 3 | 5,6 |
| Andere (Mundboden und angrenzende Strukturen) | 3 | 5,6 |
| Glandula Parotis | 13 | 24,1 |
| Glandula Submandibularis | 4 | 7,4 |
| Gesamt | 54 | 100,0 |

Tab 4.2 Lokalisationen des Mukoepidermoidkarzinoms

4.2.2 Klinisches Erscheinungsbild bei Diagnosestellung

Alle Patienten wurden bei Diagnosestellung klinisch auf mögliche krankheitsbedingte Einschränkungen untersucht. Die Ergebnisse wurden mithilfe des Karnofsky-Index beschrieben (Abb. 4.4). Bei 83 Prozent der Patienten zeigten sich keinerlei krankheitsbedingte Einschränkungen. Bei 15 Prozent zeigten sich geringe Symptome ohne Aktivitätseinschränkung. Bei zwei Prozent der Patienten zeigten sich deutliche Symptome mit geringer Aktivitätseinschränkung.

Ergebnisse

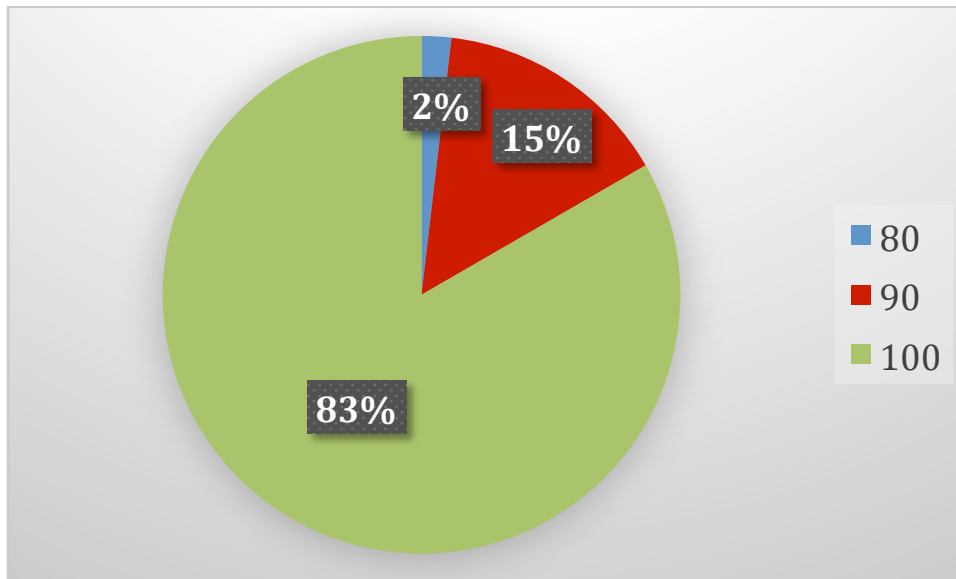


Abb. 4.4 Karnofsky-Index bei Diagnosestellung.

4.2.3 Apparatives Staging

Bei allen Patienten (n=54) wurde die Diagnose eines Mukoepidermoidkarzinoms histologisch gesichert. Zur klinischen Einteilung (Staging) nach TNM-Stadien wurden neben der klinischen Untersuchung radiologische Untersuchungen durchgeführt.

Tab.3.4 zeigt die Untersuchungen im Kopf-Hals Bereich. Bei allen Patienten wurde eine Computertopographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Bei 7 Patienten wurden beide Untersuchungen durchgeführt. Zusätzlich wurden die Lymphknoten des Halses sonographisch untersucht, allerdings waren die Ergebnisse unvollständig dokumentiert. Bei insgesamt neun Patienten waren vergleichbare Informationen vorhanden. Wegen des geringen Umfangs und der zu erwartenden geringen Aussagekraft wurde auf eine statistische Auswertung der Sonographie verzichtet.

| | |
|------------|----|
| MRT | 31 |
| CT | 30 |
| CT und MRT | 7 |
| gesamt | 54 |

Tab. 4.3: radiologische Untersuchungen im Kopf/Hals Bereich

Ergebnisse

Mögliche Fernmetastasen wurden mittels CT-Thorax, Röntgen-Thorax oder einer Sonographie des Abdomens ausgeschlossen. Bei keinem der eingeschlossenen Patienten ergab sich im Rahmen der Erstuntersuchung der Verdacht einer Fernmetastasierung.

4.2.4 präoperatives klinisches (c)TNM-Stadium

Anhand des präoperativen Stagings wurden alle Patienten in ein klinisches TNM Stadium eingeteilt. Tab 4.4 gibt die Verteilung hinsichtlich der Einteilung nach T und N an. Da sich bei keinem der Patienten ein Anhalt auf Fernmetastasen ergab, wurde auf die Darstellung des Parameters M in der nachfolgenden Abbildung verzichtet.

| | Häufigkeit | Prozent | | Häufigkeit | Prozent |
|--------|------------|---------|--------|------------|---------|
| cT1 | 31 | 57,4 | cN0 | 41 | 75,9 |
| cT2 | 9 | 16,7 | cN1 | 4 | 7,4 |
| cT3 | 5 | 9,3 | cN2a | 1 | 1,9 |
| cT4 | 7 | 13,0 | cN2b | 3 | 5,6 |
| cTx | 2 | 3,7 | cN2c | 5 | 9,3 |
| | | | cN3 | 0 | 0,0 |
| Gesamt | 54 | 100,0 | Gesamt | 54 | 100,0 |

Tab. 4.4: TNM-Stadien präoperativ

Von den untersuchten Patienten wiesen 31 Patienten (57,4 Prozent) eine Tumorgöße des Stadiums T1 auf und neun Patienten (16,7 Prozent) des Stadiums T2. Fünf Patienten wurden in das Stadium cT3 und sieben Patienten in das Stadium cT4 eingeteilt. Bei zwei Patienten wurde bereits auswärts eine Probeexzision durchgeführt. Wegen fehlender Informationen war keine eindeutige klinische Bestimmung der ursprünglichen Tumorgöße möglich (cTx). Für die weiteren statistischen Untersuchungen wurden die Gruppen cT1 und cT2 sowie cT3 und cT4 zusammengefasst.

41 (75,9 Prozent) Patienten wiesen klinisch – radiologisch unauffällige Lymphknoten auf. Bei 13 Patienten ergab sich der Verdacht auf das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Davon wurden vier Patienten in Stadium cN1, ein Patient in Stadium cN2a, drei Patienten in cN2b und fünf Patienten in Stadium cN2c eingeteilt. Metastasen über 6cm (cN3) zeigten sich

klinisch / radiologisch bei keinem Patienten. Für die weiteren statistischen Untersuchungen wurden die Gruppen cN1 bis cN3 unter der Bezeichnung cN+ zusammengefasst.

4.3 (p)TNM-Stadium nach histopathologischer Aufarbeitung

Die definitive Einteilung nach TNM erfolgte anhand der pathologischen Aufarbeitung der operativ entfernten Tumor- bzw. Lymphknotenpräparate durch das Institut für Pathologie am Klinikum rechts der Isar. Tab. 4.5 zeigt die Ergebnisse von T und N. Bei keinem der Patienten wurde eine Fernmetastase histologisch gesichert. Deshalb wurde auf die Darstellung des Parameters M in der nachfolgenden Abbildung verzichtet.

| | Häufigkeit | Prozent | | Häufigkeit | Prozent |
|--------|------------|---------|--------|------------|---------|
| pT1 | 33 | 61,1 | pN0 | 30 | 55,6 |
| pT2 | 5 | 9,3 | pN1 | 5 | 9,3 |
| pT3 | 8 | 14,8 | pN2a | 0 | 0,0 |
| pT4a | 6 | 11,1 | pN2b | 6 | 11,1 |
| pT4b | 0 | 0,0 | pN2c | 0 | 0,0 |
| pTx | 2 | 3,7 | pN3 | 0 | 0,0 |
| | | | pNx | 13 | 24,1 |
| Gesamt | 54 | 100,0 | Gesamt | 54 | 100,0 |

Tab. 4.5: TNM-Stadien nach pathologischer Aufarbeitung

Bei 33 Patienten zeigte die histopathologische Aufarbeitung das Tumorstadium pT1 (61,1 Prozent), bei fünf Patienten das Tumorstadium pT2 (9,3 Prozent). Acht Patienten konnten in das Stadium pT3 (14,8 Prozent) und sechs Patienten (11,1 Prozent) in das Tumorstadium pT4a eingeteilt werden. Das Stadium pT4b kam bei den untersuchten Patienten nicht vor. Zwei Patienten wurden nach histologischer Probesicherung nicht primär operativ therapiert (pTx). Ein Patient lehnte die chirurgische Therapie ab, bei einem weiteren Patienten wurde eine primäre palliative RTx bei lokal fortgeschrittenem Karzinom und reduziertem Allgemeinzustand sowie fortgeschrittenem Alter (80 Jahre) empfohlen. Für die weiteren statistischen Untersuchungen wurden die Gruppen pT1 und pT2 sowie pT3, pT4a und pT4b zusammengefasst.

Von den untersuchten Patienten (n=54) wurde bei 41 Patienten (75,9 Prozent) eine Neckdissection durchgeführt. Die Patienten, bei denen keine Ausräumung der Lymphknoten

Ergebnisse

stattfinden wurden unter pNx zusammengefasst. Bei 30 Patienten (55,6 Prozent Gesamtanteil, 73,1 Prozent Anteil an Patienten mit durchgeführter Neck-dissection) ergab die histopathologische Aufarbeitung tumorfreie Lymphknoten. Bei fünf Patienten zeigten sich Lymphknotenmetastasen im Stadium pN1, bei sechs Patienten Metastasen im Stadium pN2b. In die Stadien pN2a, pN2c und pN3 wurden keine Patienten eingeteilt. Für die weiteren statistischen Untersuchungen wurden die Gruppen pN1 bis pN3 unter der Bezeichnung pN+ zusammengefasst.

4.3.1 Lokalisation der befallenen Lymphknoten

Grundlage der Stadieneinteilung nach TNM war die genaue Verteilung der Lymphknotenmetastasen in den vorhandenen Lymphknotenlevel. Tab 4.6 zeigt diese Ergebnisse.

| Lokalisation | Anzahl Lymphknoten |
|----------------------|--------------------|
| Level I | 5 |
| Level II | 5 |
| Level III | 2 |
| Level IV/V | 1 |
| Lokale LKs Parotis | 3 |
| Mult. Level befallen | 4 |

Tab. 4.6 Verteilung Lymphknotenmetastasen nach Lymphknotenlevel

Es wurden bei jeweils fünf Patienten Lymphknotenmetastasen in den Leveln I und II festgestellt. Bei zwei Patienten zeigten sich Lymphknotenmetastasen im Level III. Ein Patient zeigte Metastasen in den Leveln IV/V und 3 Patienten zeigten lokale Lymphknotenmetastasen im Bereich der Glandula Parotis. Bei 4 Patienten war mehr als ein Level betroffen.

4.3.2 Diskrepanzen bei der Einteilung nach TNM

Bei allen Patienten wurde eine klinisch-radiologische Einteilung des Tumorstadiums (c)TNM-Stadium durchgeführt. Nach der operativen Therapie und der histopathologischen Aufarbeitung wurde ein definitives (p)TNM-Stadium festgelegt. Beim Vergleich dieser prä- bzw. postoperativen Einteilungen ergaben sich Abweichungen. Die Abweichungen

Ergebnisse

hinsichtlich des Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen sind interessant, da sie das therapeutische Vorgehen beeinflussen. Diese Unterschiede sind in der folgenden Tabelle aufgeführt (Tab. 4.7)

| | Häufigkeit | Prozent |
|------------------------|------------|---------|
| okkulte Metastasierung | 6 | 14,6 |
| falsch positiv | 3 | 7,3 |
| übereinstimmend | 32 | 78,0 |
| gesamt | 41 | 100,0 |

Tab. 4.7: Vergleich klinischer Verdacht von Lymphknotenmetastasen gegenüber pathologischen Ergebnissen

Verglichen wurden alle 41 Patienten, bei denen eine Neck-Dissection durchgeführt wurde. Bei sechs Patienten (14,6 Prozent) zeigten sich trotz zuvor klinisch unauffälliger Lymphknoten in der histopathologischen Aufarbeitung Lymphknotenmetastasen. Diese werden als „okkulte Metastasen“ beschrieben.

Im Gegensatz dazu ergab die klinisch-radiologische Voruntersuchung bei drei Patienten (7,3 Prozent) den Verdacht auf Metastasen der Halslymphknoten, dieser konnte im Rahmen der histologischen Aufarbeitung nicht bestätigt werden. Diese Patienten werden als „falsch positiv“ beschrieben. Bei 32 Patienten (78,0 Prozent) stimmten klinische und pathologische Ergebnisse überein.

Aus den so gewonnen Ergebnissen wurde die Sensitivität und die Spezifität der klinisch-röntgenologischen Voruntersuchungen errechnet. Auf Grund der geringen Anzahl von Patienten wurden die Gruppen „CT“, „MRT“ und „CT und MRT“ (Tab. 3.4) nicht unterschieden. Es ergab sich somit eine Sensitivität von 0,64 und eine Spezifität von 0,73 für die Genauigkeit der hier durchgeführten radiologischen Untersuchungen.

4.3.3 Vorhandensein kontralateraler Lymphknotenmetastasen

In der folgenden Abbildung werden die Ergebnisse hinsichtlich kontralateraler Lymphknotenmetastasen beschrieben. Die Bezeichnung „kontralateral“ bezieht sich auf die Körperseite des Primärtumors.

Ergebnisse

| | Häufigkeit | Prozent |
|------------------------------------|------------|---------|
| Neck kontralateral ja | 7 | 17,1 |
| Neck kontralateral nein | 34 | 82,9 |
| Lymphknoten kontralateral befallen | 0 | - |
| gesamt | 41 | 100,0 |

Tab. 4.8: Lymphknoten der kontralateralen Seite

Insgesamt wurde bei 41 Patienten eine Neck-dissection durchgeführt. Bei sieben Patienten (17,1 Prozent) wurde eine beidseitige Lymphknotenausräumung und somit auch eine Ausräumung der Gegenseite durchgeführt. Bei keinem der Patienten ergaben sich in der histopathologischen Aufarbeitung Lymphknotenmetastasen auf der Gegenseite.

4.4 Histopathologische Ergebnisse:

In der folgenden Abbildung (Abb. 4.5) werden die Ergebnisse der histologischen Untersuchung hinsichtlich einer möglichen Perineuralscheideninvasion dargestellt.

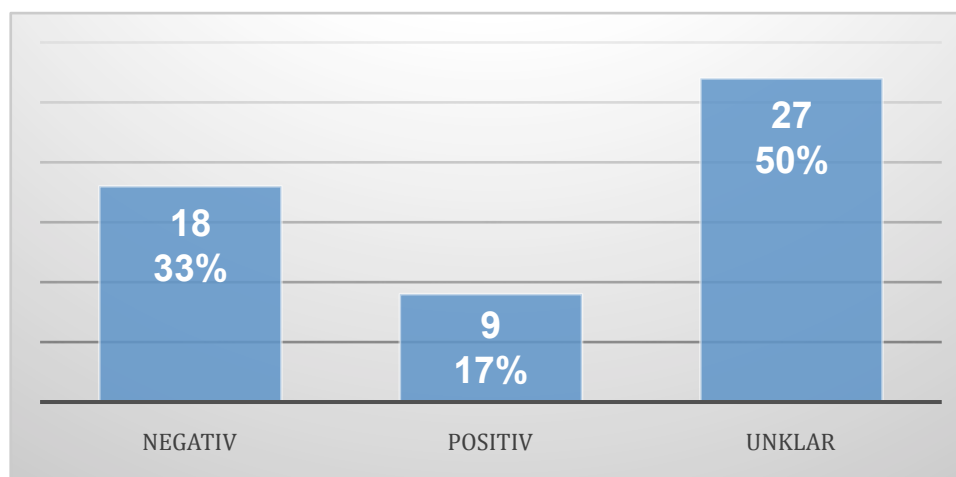


Abb. 4.5: Perineuralscheideninvasion (Pn)

Bei 27 Patienten (50 Prozent) wurden Ergebnisse bezüglich der Perineuralscheideninvasion dokumentiert. Bei 18 Patienten (33 Prozent) zeigte sich keine Invasion der Perineuralscheiden, bei neun Patienten (17 Prozent) wurde eine Invasion festgestellt.

In der folgenden Tabelle ist der Resektionsstatus aufgeführt.

Ergebnisse

| | Häufigkeit | Prozent |
|--------|------------|---------|
| R0 | 46 | 85,2 |
| R1 | 2 | 3,7 |
| R2 | 0 | 0,0 |
| Rx | 6 | 11,1 |
| Gesamt | 54 | 100,0 |

Tab. 4.9: Resektionsränder

Die vollständige Tumorentfernung im gesunden (R0) konnte bei 46 Patienten (85,2 Prozent) erreicht werden. Bei zwei Patienten zeigten sich mikroskopisch Tumordinfiltrate bis zum Absetzungsrand. Bei sechs Patienten (11,1 Prozent) waren die Resektionsränder nicht eindeutig beurteilbar. Bei zwei dieser Patienten wurde nach histologischer Probesicherung keine weitere operative Therapie durchgeführt. Bei Einem Patienten erstreckte sich der Tumor bis in die luftgefüllte Kieferhöhle, was auch als R0 wertbar wäre. Einmal handelte es sich um eine in-transit-Metastase, bei den restlichen zwei Patienten konnte die Lokalisation der entnommenen Randschnitte nicht vom Pathologen zugeordnet werden.

Bei allen untersuchten Mukoepidermoidkarzinome wurde das Tumorgrading bestimmt. Die Verteilung ist in Abb. 4.6 dargestellt.

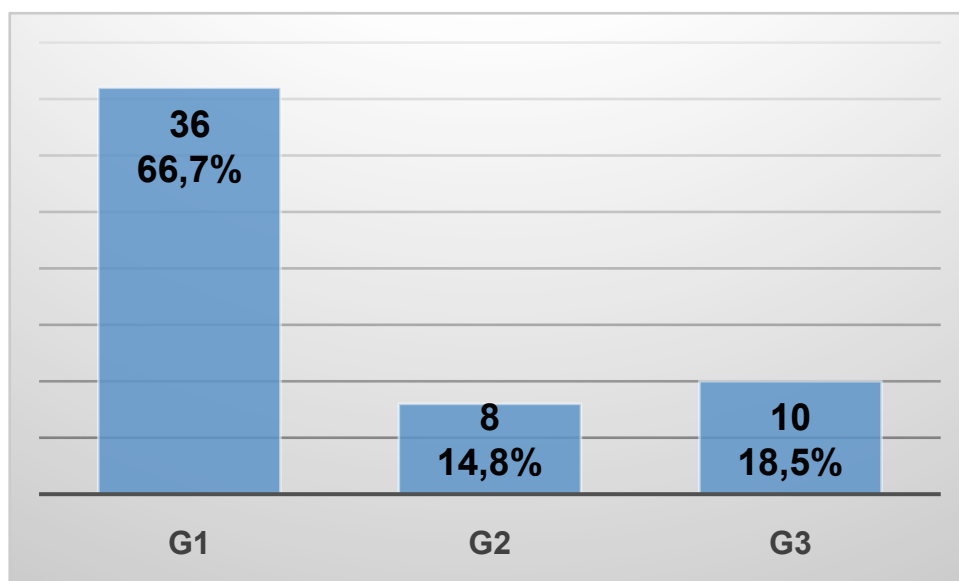


Abb. 4.6: Verteilung Grading der Mukoepidermoidkarzinome

Ergebnisse

Die Einteilung erfolgte nach den in der Einleitung beschriebenen Kriterien. Bei 36 Patienten (66,7 Prozent) zeigte sich ein G1 –Tumor, d. h. ein hochdifferenziertes und niedrig malignes Mukoepidermoidkarzinom. Acht Patienten (14,8 Prozent) erfüllten die Kriterien eines G2 Tumors. Bei 10 Patienten (18,5%) wurde ein G3-Tumor diagnostiziert.

4.5 Strahlentherapie

Im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz wurde bei einigen Patienten eine adjuvante Radiatio empfohlen.

| | | |
|-----------------------------|------------|------------|
| Bestrahlung nicht empfohlen | 39 (72,2%) | |
| Bestrahlung empfohlen | 15 (27,8%) | |
| Bestrahlung durchgeführt | | 12 (80,0%) |
| Bestrahlung abgelehnt | | 1 (6,7%) |
| Unklar | | 2 (13,3%) |
| Gesamt | 54 | 15 |

Tab 4.10 Empfehlung und Durchführung einer Radiatio

Bei 15 Patienten wurde die Empfehlung zu einer Radiatio ausgesprochen, das entspricht 27,8 Prozent aller eingeschlossenen Patienten. 12 Patienten wurden nachweislich bestrahlt, davon erhielt ein Patient zusätzlich eine Chemotherapie und ein Patient wurde mit palliativem Konzept bestrahlt. Ein Patient lehnte die in der Tumorkonferenz empfohlene Radiatio ab. Zwei Patienten hatten bis zum Ende der Datenaufnahme keine Bestrahlung erhalten, waren aber bereits an einer Abteilung für Strahlentherapie vorstellig geworden.

In der folgenden Tabelle sind die Indikationen zur Empfehlung einer Radiatio dargestellt.

| Indikation | Anzahl |
|------------|--------|
| pT3/pT4 | 10 |
| pN+ | 7 |
| Rezidiv | 2 |
| G2/G3 | 9 |

Tab 4.11 Entscheidungsgrundlagen zur Empfehlung einer Radiatio

Ergebnisse

Zehn Patienten zeigten eine Tumorgröße von pT3 oder höher und sieben Patienten wiesen Lymphknotenmetastasen auf. Zwei Patienten wurden nach dem Auftreten eines Rezidives bestrahlt. Neun Patienten hatten ein höheres Tumorgrading. Bei dem Patienten der die empfohlene Bestrahlung abgelehnt hatte handelte sich um eine Tumorgröße von pT4a bei fehlenden Lymphknotenmetastasen und einem G1-Tumor.

4.6 Krankheitsverlauf

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 60 Monaten nachbeobachtet. Bei einigen Patienten (n= 26) konnten über einen darüber hinausgehenden Zeitraum Daten erhoben werden. Da diese Daten aber nur bei wenigen Patienten erhoben werden konnten und die Dauer insgesamt zwischen 94 und 61 Monaten lag, wurden die anschließenden statistischen Auswertungen auf Grund besserer Vergleichbarkeit mit den Daten des 60-monatigen Zeitraums durchgeführt. Insgesamt verstarben zwei Patienten, bei denen der genauere Todeszeitpunkt unklar war. Ein Patient betraf die Gruppe bis 60 Monate, und ein weiterer Patient die Gruppe mit Daten über 60 Monate. Diesen Datenumfang zeigt die folgende Tabelle (Tab. 4.12.)

| | Datenumfang \leq 60 Monate | Datenumfang $>$ 60 Monate |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Daten vorhanden | 53 | 26 |
| Keine Daten vorhanden | - | 26 |
| Unklarer Todeszeitpunkt | 1 | 2 |
| Gesamt | 54 | 54 |

Tab 4.12: Dauer der Datenerhebung

Im Rahmen des Krankheitsverlaufes wurde auch das mögliche Auftreten eines lokalen Tumorrezidives sowie das Auftreten von sekundären Lymphknotenmetastasen untersucht. In den folgenden Tabellen (Tab. 4.13 und Tab. 4.14) sind die Ergebnisse aufgeführt.

Ergebnisse

| | Häufigkeit | Prozent |
|---------|------------|---------|
| 0 | 49 | 90,7 |
| 1 | 3 | 5,6 |
| 2 | 1 | 1,9 |
| Fehlend | 1 | 1,9 |
| Gesamt | 54 | 100,0 |

Tab. 4.13: Auftreten Rezidiv nach Tumor-OP

Tab. 4.13 zeigt das Auftreten von Tumorrezidiven. 49 Patienten (90,7 Prozent) blieben im Beobachtungszeitraum rezidivfrei. Drei Patienten zeigten ein Tumorrezidiv und bei einem Patienten kam es zu insgesamt zwei Rezidiven. Bei einem Patienten lagen keine Daten hinsichtlich eines möglichen Tumorrezidives vor.

| | Häufigkeit | Prozent |
|---------|------------|---------|
| Nein | 52 | 96,2 |
| Ja | 1 | 1,9 |
| Fehlend | 1 | 1,9 |
| Gesamt | 54 | 100,0 |

Tab. 4.14: Auftreten sekundärer Lymphknotenmetastasen

Tab 4.14 zeigt das Auftreten von sekundären Lymphknotenmetastasen. Diese wurden im Rahmen klinisch-radiologischer Untersuchungen diagnostiziert. Bei 52 Patienten (96,2 Prozent) kam es zu keinen neu aufgetretenen Lymphknotenmetastasen. Ein Patient zeigte im Rahmen der Nachuntersuchungen sekundäre Lymphknotenmetastasen. Bei einem weiteren Patienten lagen keine Daten hinsichtlich möglicher neu aufgetretener Lymphknotenmetastasen vor.

Ein weiterer wichtiger Parameter hinsichtlich des Krankheitsverlaufes war das Überleben der Patienten. Die nachfolgende Tabelle (Tab.4.15) zeigt die erhobenen Daten.

Ergebnisse

| | Häufigkeit bis 60 Monate | Prozent bis 60 Monate | Häufigkeit > 60 Monate | Prozent > 60 Monate |
|--------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|
| Tod | 5 | 9,3 | 5 | 9,3 |
| Leben | 48 | 88,9 | 47 | 87,0 |
| Unklar | 1 | 1,9 | 2 | 3,7 |
| Gesamt | 54 | 100,0 | 54 | 100 |

Tab. 4.15: Sterbefälle

In den ersten 60 Monaten verstarben insgesamt 6 Patienten an den Folgen des Primärtumors. Es konnten für die weitere statistische Auswertung aber nur fünf (9,3 Prozent) Patienten eingeschlossen werden, da bei einem Patienten der genaue Todeszeitpunkt bei fehlenden aktuellen Kontaktdaten nicht zu bestimmen war. In der weiteren Nachbeobachtung verstarb ein weiterer Patient am Primärtumor, jedoch konnten auch hier keine Daten zum genauen Todeszeitpunkt erfasst werden. Zwei weitere Patienten verstarben an Tumorerkrankungen anderer Lokalisation (Magen, Lunge).

In der nachstehenden Tabelle (Tab. 4.16) wurden Patienten mit durchgeführter Strahlentherapie mit denen, die keine Strahlentherapie erhalten hatten hinsichtlich des Überlebens verglichen.

| Verstorben | JA | NEIN | Gesamt |
|----------------|----|------|--------|
| Radiatio | 4* | 8 | 12 |
| keine Radiatio | 2 | 40 | 42 |
| Gesamt | 6* | 48 | 54 |

Tab 4.16 Sterbefälle und durchgeführte Radiatio

Insgesamt wurde bei 12 Patienten eine Radiatio durchgeführt. Vier dieser Patienten verstarben im weiteren Verlauf, davon ein Patient mit unklarem Todeszeitpunkt(*). Von den 42 Patienten die keine Radiatio erhielten verstarben insgesamt zwei Patienten im weiteren Verlauf an der Tumorerkrankung.

4.7 Auswertung: Abhängigkeiten

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der statistischen Auswertungen zwischen unterschiedlichem Grading und den verschiedenen TNM-Stadien dargestellt. Als statistisch signifikant wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,01$ gewertet. Dieses Vorgehen wurde auf Grund der geringen Fallzahl gewählt um die Aussagekraft der möglichen Ergebnisse zu erhöhen. Lag das berechnete Ergebnis zwischen 0,05 und 0,01, so wurden das Ergebnis als Tendenz mit eingeschränkter Aussagekraft gewertet und in der Schreibweise mit „()“ dargestellt.

| getestet: | p<0,05 | p<0,01 | Signifikant | Aussage |
|-------------|--------|--------|-------------|--------------------|
| cT1/T2 * G1 | + | - | (Ja) | (cT1/T2 = G1) |
| cT1/T2 * G2 | - | - | Nein | - |
| cT1/T2 * G3 | - | - | Nein | - |
| cT3/T4 * G1 | + | - | (Ja) | (cT3/T4 \neq G1) |
| cT3/T4 * G2 | - | - | Nein | - |
| cT3/T4 * G3 | + | - | (Ja) | (cT3/4 = G3) |
| cN0 * G1 | + | - | (Ja) | (cN0 = G1) |
| cN0 * G2 | - | - | Nein | - |
| cN0 * G3 | + | + | JA | cN0 \neq G3 |
| cN+ * G1 | + | - | (Ja) | (cN+ \neq G1) |
| cN+ * G2 | - | - | Nein | - |
| cN+ * G3 | + | + | JA | cN+ = G3 |
| | | | | |
| pT1/T2 * G1 | - | - | Nein | - |
| pT1/T2 * G2 | + | - | (Ja) | (pT1/T2 \neq G2) |
| pT1/T2 * G3 | + | + | JA | pT1/T2 \neq G3 |
| pT3/T4 * G1 | + | - | (Ja) | (pT3/T4 \neq G1) |
| pT3/T4 * G2 | - | - | Nein | - |
| pT3/T4 * G3 | + | + | JA | pT3 = G3 |
| pN0 * G1 | - | - | Nein | - |
| pN0 * G2 | - | - | Nein | - |
| pN0 * G3 | - | - | Nein | - |
| pN+ * G1 | + | + | JA | pN+ \neq G1 |

Ergebnisse

| | | | | |
|---------------------|---|---|-------------|----------|
| pN+ * G2 | - | - | Nein | - |
| pN+ * G3 | + | + | JA | pN+ = G3 |
| pT3/T4 * pN+ | - | - | Nein | - |

Tab 4.17 Abhängigkeiten Grading und TNM

Zu Beginn wurden die unterschiedlichen klinischen T-Stadien mit den verschiedenen Gradings getestet. Es ergaben sich keine Signifikanzen zwischen den untersuchten Variablen. Es ergaben sich jedoch Ergebnisse von $p \leq 0,05$ und $p > 0,01$ die einen möglichen Zusammenhang zwischen niedrigem Grading (G1) und geringem klinischen T-Stadium (cT1/T2) beziehungsweise eine Tendenz zum Ausschluss eines niedrigen Grading (G1) bei hohem T-Stadium (cT3/T4) zeigten. Ein möglicher Zusammenhang bestand zwischen hohem Grading (G3) und hohem klinischen T-Stadium (cT3/T4).

In Bezug auf den Verdacht von klinischen Lymphknotenmetastasen zeigte sich ein statistischer Zusammenhang ($p \leq 0,01$) zwischen hohem Grading (G3) und dem klinischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen (cN+), sowie ein signifikanter Ausschluss von klinisch unauffälligen Lymphknoten (cN0) und hohem Grading (G3).

Dem gegenüber konnte ein möglicher Zusammenhang von unauffälligen Lymphknoten (cN0) und niedrigem Grading (G1) sowie ein möglicher Ausschluss von Lymphknotenmetastasen (cN+) und niedrigem Grading (G1) gezeigt werden.

Beim Vergleich der definitiven T- und N-Stadien mit den unterschiedlichen Gradings zeigte sich ein statistischer Zusammenhang ($p \leq 0,01$) zwischen hohem Grading (G3) und hohem T-Stadium (pT3/T4), sowie ein Ausschluss von niedrigem T-Stadium (pT1/T2) und hohem Grading (G3). Ein möglicher umgekehrter Zusammenhang zeigte sich zwischen niedrigem T-Stadium (pT1/T2) und mittlerem Grading (G2), sowie zwischen niedrigem Grading (G1) und hohem T-Stadium (pT3/T4).

Bei fehlenden Lymphknotenmetastasen zeigten sich keine statistischen Signifikanzen in Bezug auf das Grading der Tumoren. Bei positiven Lymphknotenmetastasen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($p \leq 0,01$) zwischen dem Vorhandensein von Metastasen (pN+) und hohem Tumorgrading (G3). Vorhandene Lymphknotenmetastasen (pN+) und ein niedriges Tumorgrading (G1) schlossen sich hingegen aus ($p \leq 0,01$). Keinen signifikanten Zusammenhang zeigte ein hohes lokales Tumorstadium (pT3/T4) und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (pN+).

4.8 Auswertung: Überleben

Das Überleben der Patienten wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve geschätzt. Mögliche Signifikanzen wurden mittels verschiedener statistischer Tests errechnet. Es wurden der Log Rank (Mantel-Cox) Test, der Breslow (Generalized Wilcoxon) Test und der Tarone Ware Test als statistische Tests verwendet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,1$ festgelegt. Die folgende Tabelle (Tab. 3.15) zeigt die untersuchten Variablen. In der nachstehenden Tabelle sind nur 53 Patienten aufgeführt, da bei einem Patienten ein unklarer Todeszeitpunkt vorlag.

| Variable | Ja | Nein | Tod | Log Rank (Mantel- Cox) | Breslow (Generalized Wilcoxon) | Tarone- Ware | Signifi- kant |
|---------------------------------|----|------------|-----|------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------|
| kleine Speicheldrüsen | 36 | 17 | 2 | 0,307 | 0,271 | 0,282 | NEIN |
| Geschlecht männlich | 24 | 29 | 3 | 0,604 | 0,433 | 0,455 | NEIN |
| Karnofsky 100 | 44 | 8 (1) | 4 | 0,878 | 0,749 | 0,813 | NEIN |
| cT1/cT2 | 40 | 13 | 4 | 0,243 | 0,257 | 0,248 | NEIN |
| cT3/cT4 | 11 | 42 | 0 | 0,275 | 0,292 | 0,280 | NEIN |
| pT1/2 | 38 | 15 | 3 | 0,602 | 0,834 | 0,901 | NEIN |
| pT3/4 | 13 | 40 | 2 | 0,426 | 1,000 | 0,714 | NEIN |
| pN0 | 30 | 10 | 1 | 0,082 | 0,111 | 0,095 | (JA) |
| pN+ | 10 | 39 | 2 | 0,047 | 0,068 | 0,056 | JA |
| keine Neck | 13 | 40 | 2 | 0,298 | 0,416 | 0,360 | NEIN |
| Grading G1 | 36 | 17 | 2 | 0,192 | 0,183 | 0,179 | NEIN |
| Grading G2 | 8 | 45 | 1 | 0,697 | 0,491 | 0,578 | NEIN |
| Grading G3 | 9 | 44 | 2 | 0,221 | 0,321 | 0,260 | NEIN |
| Perineuralschei- deninvasion | 8 | 18 (27) | 2 | 0,196 | 0,259 | 0,219 | NEIN |
| Resektionsstatus R0 | 46 | 8 | 1 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | JA |

Tab. 4.18: Einflussgrößen auf das Überleben bei Mukoepidermoidkarzinomen

Die Lokalisation des Mukoepidermoidkarzinoms hatte keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Getestet wurde die Gruppe der kleinen Speicheldrüsen gegenüber der Gruppe der großen Speicheldrüsen. Das Geschlecht der Patienten zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf das Überleben in dem beschriebenen Patientenkollektiv.

Ergebnisse

Keinen Einfluss auf das Überleben hatte auch das klinische Erscheinungsbild bei Diagnosestellung, das mit Hilfe des Karnofsky-Index beschrieben wurde.

Weder die klinischen noch die definitiven T-Stadien hatten im untersuchten Kollektiv einen Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Waren keine Lymphknotenmetastasen vorhanden so zeigten 2 von 3 der durchgeführten Tests eine Signifikanz, der Breslow (Generalized Wilcoxon) Test zeigte keine Signifikanz ($p=0,111$). Patienten, bei denen keine Neck-dissection durchgeführt wurde, hatten keinen Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Überlebens.

Ein unterschiedliches Tumorgrading hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Ebenso zeigte eine mögliche Perineuralscheideninvasion keinen signifikanten Einfluss.

Wurde der Primärtumor vollständig im Gesunden entfernt (R0), so hatte dies einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Umgekehrt wurde der Einfluss einer unvollständigen Entfernung des Primärtumors (R1) wurde auf Grund der geringen Fallzahl($n=2$) nicht extra getestet.

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier Kurven der signifikanten Variablen dargestellt:

Ergebnisse

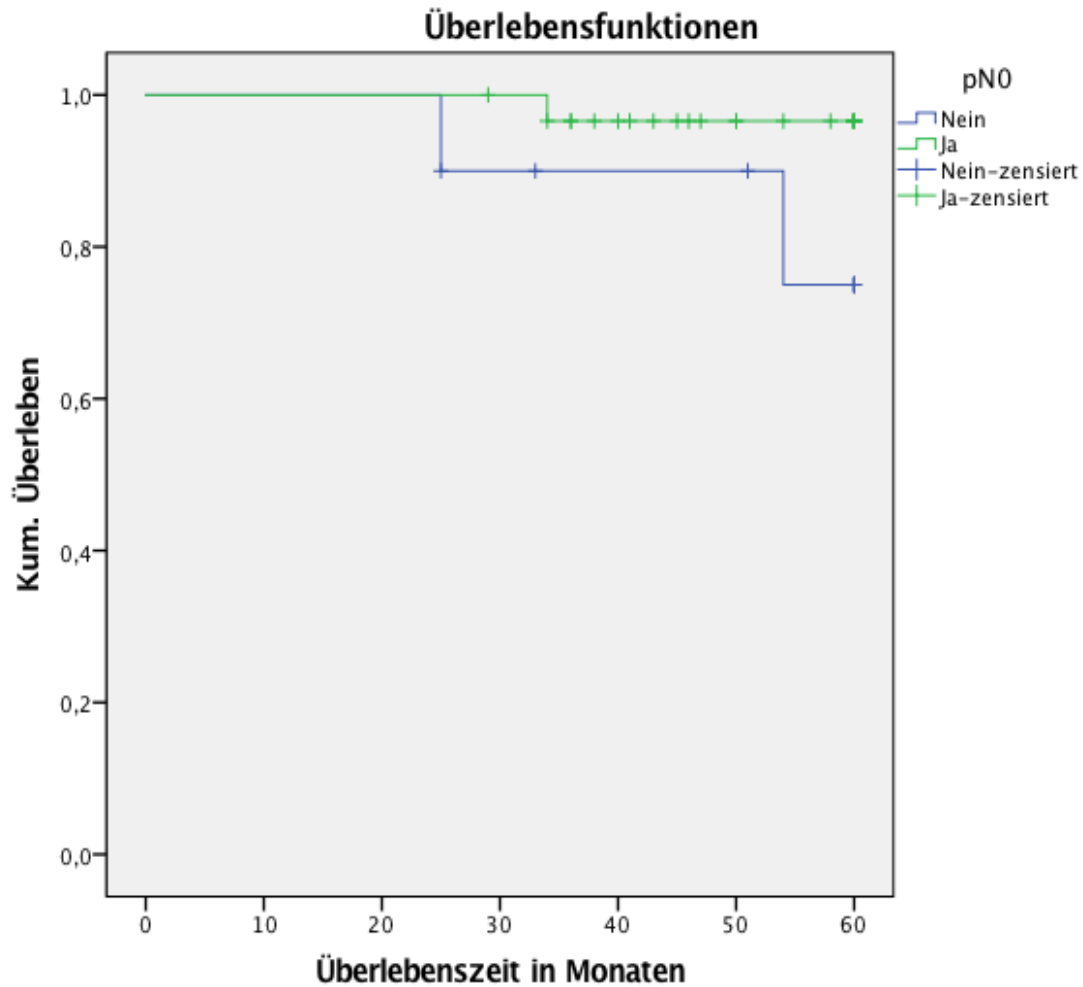


Abb. 4.7: Überleben anhand der Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf pN0

Abb. 4.7. zeigt das Überleben bei metastasenfremen Lymphknoten. Es zeigt sich ein höheres kumulatives Überleben bei fehlenden Lymphknotenmetastasen. Zwei von drei durchgeführten Tests ergaben hierfür eine Signifikanz.

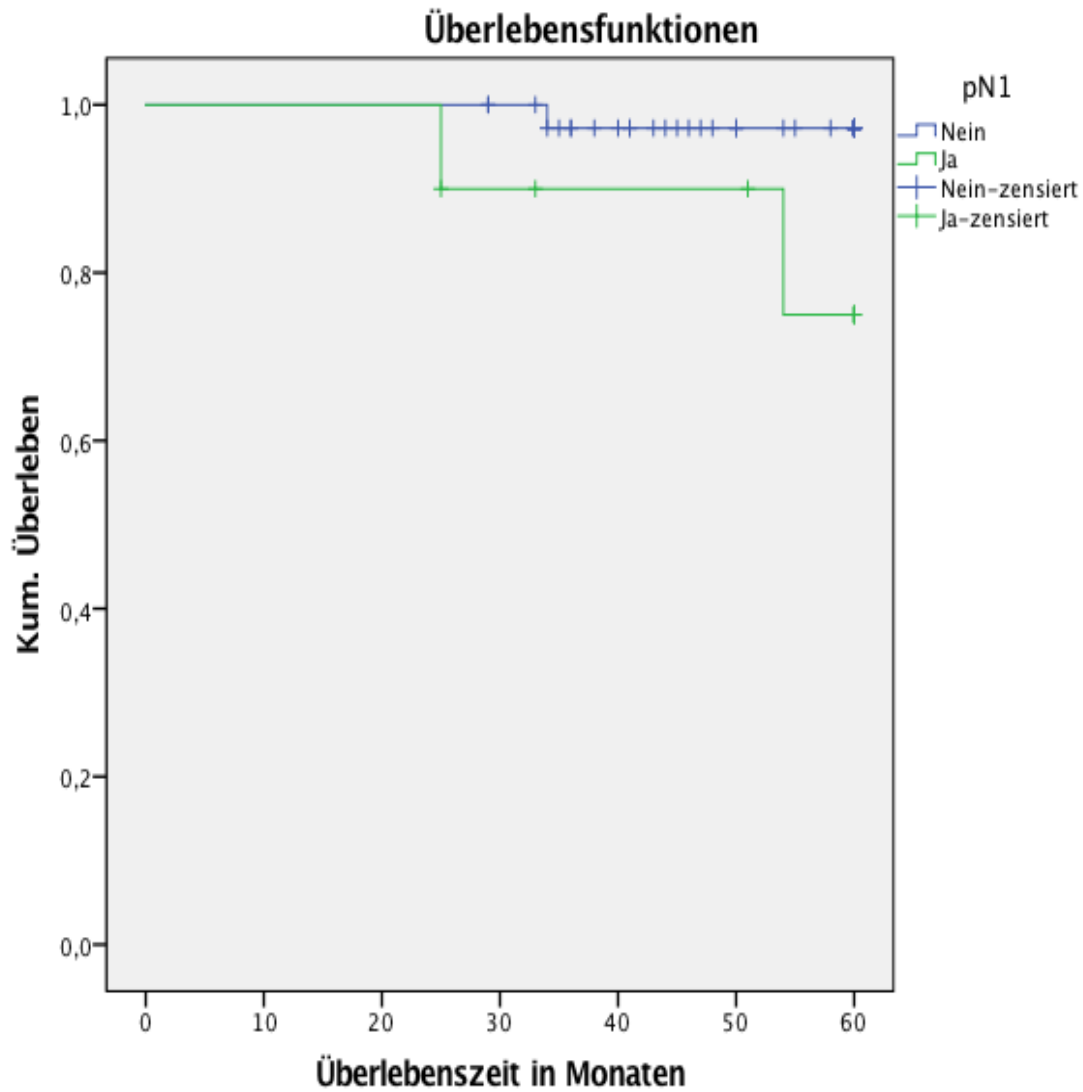


Abb. 4.8: Überleben anhand der Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf pN+

Abb. 4.8 zeigt das Überleben bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen. Sind Metastasen vorhanden so ist das kumulative Überleben schlechter, als bei tumorfreien Lymphknoten. Alle durchgeführten Tests ergaben hierfür eine Signifikanz ($p < 0,1$)

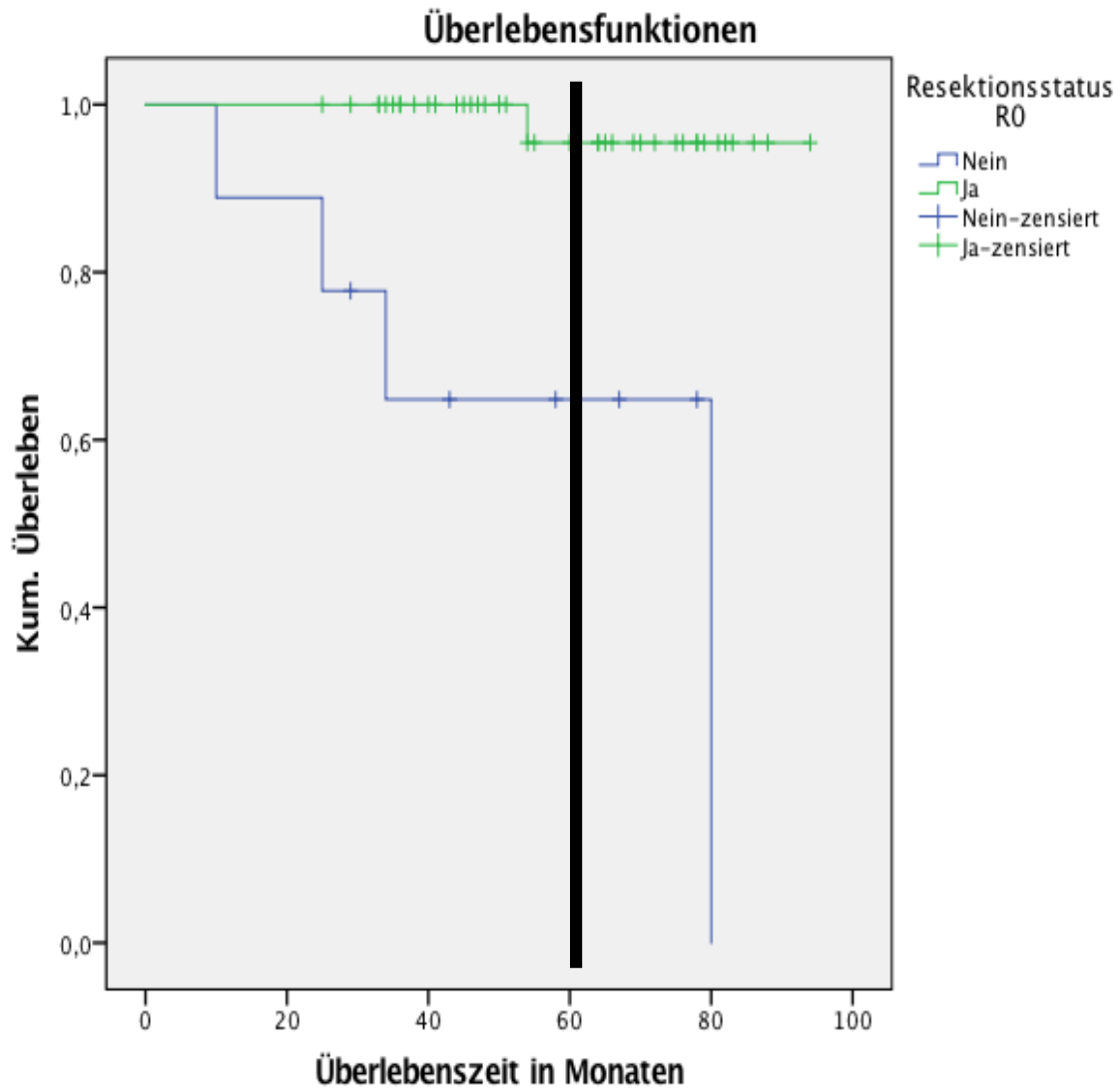


Abb. 4.9: Überleben anhand der Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf R0

Abb. 4.9 zeigt das Überleben hinsichtlich einer vollständigen Tumorentfernung. Wurde der Tumor im gesunden (R0) entfernt zeigte sich ein höheres kumulatives Überleben. Alle durchgeführten Tests wurden zum Zeitpunkt von 60 Monaten durchgeführt und waren hierfür signifikant.

Ergebnisse

In der folgenden Abbildung ist das Überleben hinsichtlich eines niedrigen Tumorgradings (G1) aufgeführt. Es zeigt sich ein höheres kumulatives Überleben bei niedrigem Tumorgrading. Alle durchgeführten Tests waren aber nicht signifikant. Im Rahmen der Diskussion soll auf diese Abbildung nochmals genauer eingegangen werden.

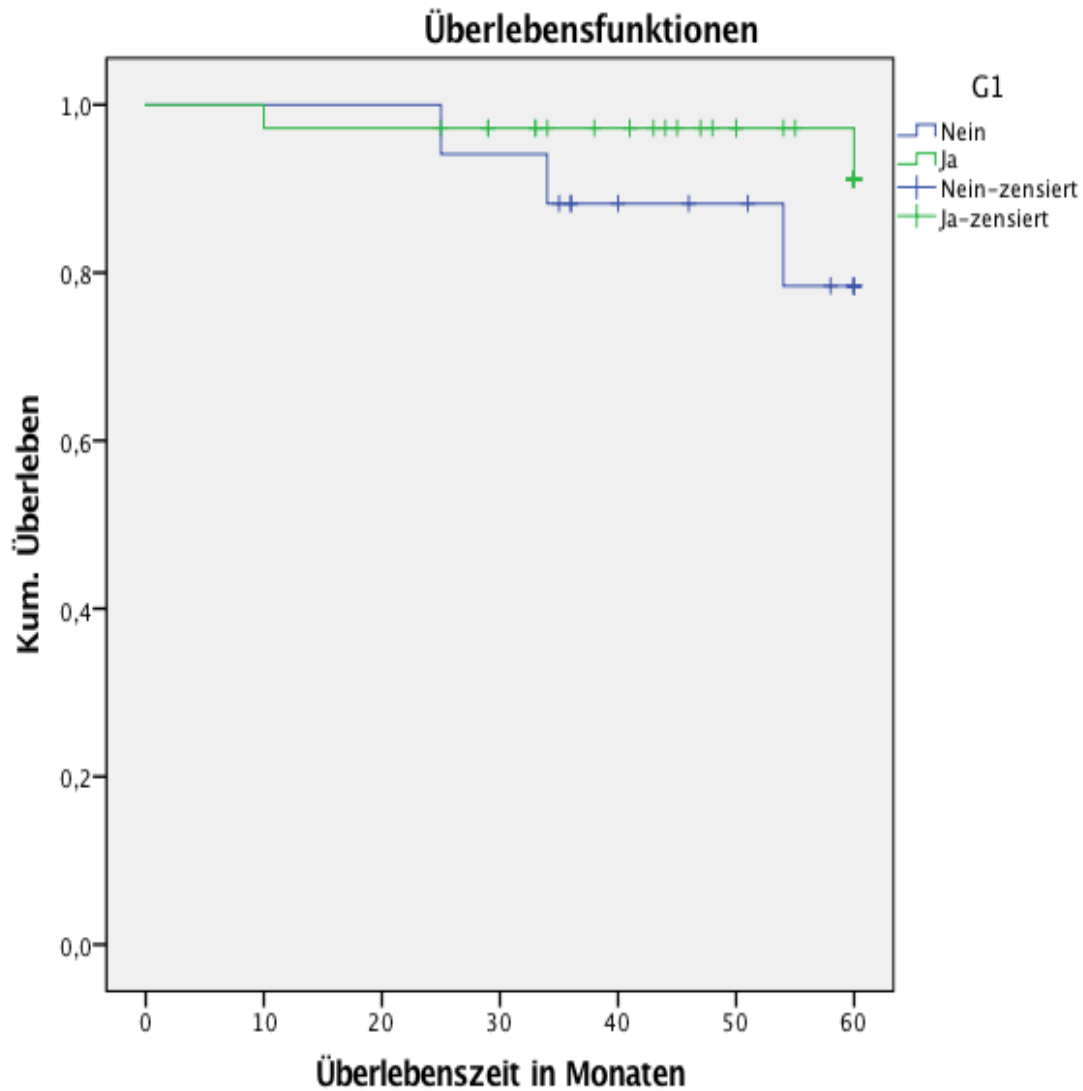


Abb. 4.10: Überleben anhand der Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf G1

5. Diskussion

Wie bereits berichtet zählen maligne Speicheldrüsentumore insgesamt zu den seltenen Tumorentitäten und stellen nur ca. 3% aller Tumorerkrankungen im Erwachsenenalter und bis zu 5% im Kindesalter dar (Guimaraes, D.M., 2016; Martinez, O.M., 2016; Ritwik, P., 2012). Je nach Studienlage stellen Mukoepidermoidkarzinome mit einem Anteil von ca. 30% zwar die größte Gruppe dieser seltenen Tumoren, die Gesamtzahl dieses Krankheitsbildes bleibt trotzdem sehr gering (Guzzo, M., 2002). So weist das finnische Krebsregister eine jährliche Anzahl von 23 Neuerkrankungen an Mukoepidermoidkarzinomen der Speicheldrüsen in ganz Finnland aus. (Aro, K., 2008) Deshalb muss der Beobachtungszeitraum über mehrere Jahre bzw. Jahrzehnte erfolgen um angemessene Fallzahlen zu generieren. Die meisten größeren Studien bilden einen Zeitraum von 15-20 Jahren ab. In der hier vorgestellten Studie wurden Patienten über einen Zeitraum von fast 10 Jahren eingeschlossen (2005-2015). Trotz dieses langen Beobachtungszeitraumes wurden nur 68 Patienten mit einem Mukoepidermoidkarzinom der Kopfspeicheldrüsen in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am Klinikum Rechts der Isar behandelt. 54 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden im Rahmen dieser Arbeit statistisch ausgewertet. Dies zeigt die Seltenheit dieser Tumore und auch die Schwierigkeit, belastbare Daten für statistisch signifikante Aussagen zu generieren.

Risikofaktoren sind für das Entstehen von Speicheldrüsenkarzinomen nicht bekannt. In den letzten Jahren wurde immer wieder ein möglicher Zusammenhang zwischen der Strahlung von Mobilfunkgeräten und dem Auftreten von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich teils heftig diskutiert. Einige Studien vermuten einen Zusammenhang zwischen vermehrter Mobilfunkstrahlung und dem späteren Auftreten von Tumoren der Parotis (Sadetzki, S., 2008), andere sehen keinen Zusammenhang (Lonn, S., 2006). In der hier durchgeführten Studie konnte dieser Ansatz auf Grund mangelnder Vergleichsdaten nicht untersucht werden. Auch wurde der Einfluss von ionisierender Strahlung z.B. im Rahmen von vorhergehenden Bestrahlungstherapien nicht weiter untersucht. Bei insgesamt zwei Patienten wurde eine medizinische Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich in der Vorgeschichte durchgeführt. Diese wurden aber aufgrund der beschriebenen Ausschlusskriterien nicht ins Patientenkollektiv aufgenommen.

Diskussion

Die biometrischen Daten des hier untersuchten Patientenkollektivs zeigen vergleichbare Alters- und Geschlechtsverteilungen wie in Studien mit ähnlicher Zielsetzung (Bai, S., 2013; Rapidis, A.D., 2007; Sultan, I., 2011). Die Altersspanne reicht von 11 Jahren bis 87 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 53,8 Jahren (Standardabweichung 17,7 Jahre). Somit können Patienten aller Altersgruppen betroffen sein. In einigen Studien wird eine Häufung der Erkrankungen in der fünften und sechsten Lebensdekade erwähnt (Bjorndal, K., 2011). Im hier untersuchten Kollektiv zeigen sich Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr sowie zwischen dem 55. und 69. Lebensjahr. Es waren etwas mehr Frauen (54 Prozent) als Männer (46 Prozent) betroffen. Im hier untersuchten Patientenkollektiv hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Die Mehrzahl der hier untersuchten Speicheldrüsenkarzinome zeigte sich im Bereich der kleinen Speicheldrüsen, diese waren doppelt so häufig betroffen wie die großen Speicheldrüsen. Hinsichtlich der genaueren Lokalisation waren die Glandula Parotis sowie die kleinen Speicheldrüsen des Hart- und Weichgaumens am häufigsten betroffen. Dies stimmt ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen überein (Bai, S., 2013; Liu, S., 2014). Die Lokalisation der Mukoepidermoidkarzinome hatte keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Die meisten Mukoepidermoidkarzinome sind schwierig zu diagnostizieren, da sie klinisch bis auf eine schmerzlose Schwellung häufig nur wenige bis keine Symptome verursachen und deshalb mit benignen Tumoren verwechselt werden können (Chang, J.W., 2015). Dies stimmt auch mit unseren Beobachtungen überein. 45 (83 Prozent) Patienten zeigten keine oder nur geringe tumorassoziierte Symptome wie lokale Schwellungen oder Schmerzen ohne generelle körperliche Einschränkungen, was sich in einem Karnofsky Index von 100 bei Erstvorstellung belegen lässt.

Die lokale Tumorgroße bei Diagnosestellung war trotz der geringen Beschwerden in über 50 Prozent der Fälle im frühen Tumorstadium T1. Dies widerspricht eigentlich dem Bild eines schwierig und oft erst (zu) spät zu diagnostizierenden Malignoms. Andererseits zeigten fast 40 Prozent der Patienten eine fortgeschrittene Tumorgroße (Stadium T2 oder höher) bei Diagnosestellung. Dies gilt sowohl für die Lokalisation in den großen als auch den kleinen Speicheldrüsen. Einige Arbeiten mit über 100 Patienten beschreiben einen Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem lokalem T-Stadium und dem Überleben der Patienten (Lu, Z.H., 2007). In den hier ausgewerteten Daten zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang

Diskussion

weder zwischen dem klinischen (cT) noch zwischen dem histologischen (pT) Stadium und dem Überleben der Patienten.

Zur histologischen Diagnosesicherung wurde in den meisten Fällen vor operativer Therapie eine Probeexzision durchgeführt. Bei schlechter Erreichbarkeit, gerade im Bereich der Glandula Parotis erfolgte die histologische Diagnosestellung intraoperativ mittels Schnellschnitt.

In einigen Arbeiten wird zur Diagnosefindung die Feinnadelbiopsie vor allem auf Grund der geringen Entnahmemorbidität bevorzugt. Je nach Lage der Läsion zeigt sich aber gerade im Bereich der Ohrspeicheldrüsen eine -wenn auch geringe- Rate an Nervläsionen sowie eine geringere Sensitivität als in der Untersuchung mittels Schnellschnitt (Gudmundsson, J.K., 2016). Zudem scheint die Aussagekraft der Feinnadelbiopsie stark von der Erfahrung des Untersuchenden abzuhängen (Howlett, D.C., 2015). Erwähnt werden muss auch das Risiko von sogenannten Impfmetastasen, d.h. eine Verschleppung von Tumorzellen in den Stichkanal während der Feinnadelpunktion. Diese Komplikation ist äußerst selten, aber es gibt wenige dokumentierte Fälle, auch im Kopf-Hals-Bereich (Shinohara, S., 2001). Dies gilt ebenso für das Verfahren der Core Needle Biopsy (Cho, E., 2010). Ob diese seltene Komplikation einen Einfluss auf das Überleben hat ist nicht eindeutig belegt, die Therapie besteht in der lokalen chirurgischen Resektion. Unserer Einschätzung nach ist deshalb eine intraoperative Schnellschnittkontrolle zur Klärung der Histologie bei schlechter Erreichbarkeit des Tumors vor allem im Bereich der Parotis der Feinnadeldiagnostik vorzuziehen.

Im Rahmen der histologischen Aufarbeitung wurden alle Mukoepidermoidkarzinome in Malignitätsgrade eingeteilt, wobei heutzutage die Einteilung in 3 Grade am gebräuchlichsten wenn auch nicht unumstritten ist. Einige Arbeiten stellen diese Aufteilung auf Grund eines geringen Unterschiedes bezüglich der Prognose der Patienten bei low grade und intermediate grade Tumoren in Frage. Sie plädieren zudem für eine deutliche Vereinfachung der Einteilungen (Katabi, N., 2014). In dieser Arbeit wurde die Unterscheidung in drei Gruppen beibehalten.

Schwierigkeiten kann bei der Einteilung nach Auclair die Bewertung der verschiedenen histologischen Faktoren machen. Als weitere mögliche Fehlerquelle können in vielen Kliniken zudem nicht alle Fälle eines Mukoepidermoidkarzinoms über einen Vergleichszeitraum vom selben Pathologen bewertet werden. Zudem kommen

Diskussion

unterschiedliche Systeme zur Einteilung zur Anwendung (Qannam, A., 2016), was die Vergleichbarkeit von Multicenterstudien erschweren kann. Im hier untersuchten Kollektiv zeigten sich 66,7 Prozent (n=36) low grade, 14,8 Prozent (n=8) intermediate sowie 18,5 Prozent (n=10) high grade Tumoren.

Die meisten Mukoepidermoidkarzinome sind mehreren Studien zufolge low grade und intermediate grade Karzinome, was mit der hier gezeigten Verteilung übereinstimmt (Accetta, P.A., 1984).

Das histologische Grading der Tumore zeigte in dieser Arbeit einen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. So traten bei high grade Tumoren häufiger auffällige Lymphknoten im präoperativen Staging (cN+) sowie Lymphknotenmetastasen (pN+) auf ($p < 0,01$). Zudem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,01$) zwischen high grade Tumoren und lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (T3/T4). Diese Beobachtungen stimmen mit den heute gültigen Grundsätzen überein. Insgesamt neigen aggressive und schlecht differenzierte high grade Tumoren der meisten Tumorentitäten schneller zu Lymphknotenmetastasen und zeigen bei Diagnosestellung meist ein höheres lokales Tumorstadium als low grade Tumoren. Dem entsprechend zeigen viele Studien ein signifikant geringeres Überleben der Patienten bei höherem Tumorgrading (Mesolella, M., 2015). Im hier untersuchten Patientengut konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen histologischem Grading und dem Überleben der Patienten aufgezeigt werden. Möglichen Ursachen hierfür könnten die geringe Gesamtanzahl von Patienten sowie die geringe Anzahl an verstorbenen Patienten sein. Zudem konnten zwei verstorbene Patienten auf Grund eines unklaren Todeszeitpunktes nicht in dieser Statistik berücksichtigt werden was die Aussagekraft dieser Ergebnisse weiter reduziert.

Neben der Einteilung nach Grading und TNM ist die Beurteilung einer möglichen perineuralen Invasion (Pn) bei Speicheldrüsenkarzinomen von zunehmendem Interesse. In mehreren Arbeiten wurde bei vorhandener Perineuralscheideninvasion (Pn1) eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein Tumorrezidiv sowie eine signifikant höhere Mortalität festgestellt. Dies gilt sowohl für Tumoren im Kopf/Hals-Bereich als auch für maligne Tumoren anderer Entitäten. Im hier untersuchten Kollektiv zeigten 18 Patienten (33 Prozent) eine perineurale Invasion der Tumorzellen. Bei der Hälfte der Patienten (n=27) fand sich keine Information über eine mögliche Perineuralscheideninvasion. Dies betraf vor allem die Patienten zu Beginn des Auswertungszeitraumes. Am Ende des Auswertungszeitraumes war

diese Information bei nahezu allen Patienten fester Bestandteil der Tumorformel. Der Befall der Perineuralscheiden (Pn1) hat allerdings nicht nur einen Einfluss auf das Überleben (Liu, S.A., 2017), sondern mittlerweile auch auf den Therapieumfang der Tumorerkrankung (Bur, A.M., 2016). So wird empfohlen beim Stadium Pn1 eine Radiatio zur besseren lokalen Tumorkontrolle und Verringerung von Rezidiven durchzuführen. Der genaue Einfluss eines perineuralen Befalls auf das Überleben von Tumorpatienten ist noch Gegenstand aktueller Untersuchungen. Während einige Arbeiten mit Plattenepithelkarzinomen (Chen, T.C., 2013) keinen Einfluss eines perineuralen Befalls auf das Überleben von Patienten sehen, zeigen Ergebnisse zu Speicheldrüsentumoren ein schlechteres Überleben bei perineuraler Infiltration (Gutschenritter, T., 2017) In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Perineuralscheideninvasion und dem Überleben der Patienten festgestellt werden. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist kritisch zu hinterfragen, da bei der Hälfte der Patienten keine Daten zum Status einer perineuralen Ausbreitung vorlagen. In Zusammenschau der vorhandenen Literaturquellen scheint es trotzdem sinnvoll diesen Faktor bei Mukoepidermoidkarzinomen zu überprüfen und in die Therapieplanung mit einzubeziehen.

Einer der wichtigsten Punkte dieser Arbeit war die genauere Untersuchung von Lymphknotenmetastasen. Mukoepidermoidkarzinome metastasieren in unterschiedlicher Häufigkeit abhängig vom histologischen Grading und des T-Stadiums bei Diagnosestellung. In mehreren Arbeiten (Ettl, T., 2014; Kolokythas, A., 2010; Xiao, C.C., 2015) wurden vor allem bei high grade Tumoren und einem T-Stadium von $\geq T3$ ein gehäuftes Auftreten von Lymphknotenmetastasen festgestellt. Im hier untersuchten Kollektiv wurden ebenfalls bei high grade Tumoren signifikant höhere Metastasierungsraten ($p < 0,01$), bei niedrigmalignen Tumoren eine signifikant geringere Metastasierungsrate ($p < 0,01$) festgestellt. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von positiven Lymphknoten und hohem T-Stadium konnte nicht aufgezeigt werden. Somit stimmen unsere Ergebnisse in Bezug auf das Grading größtenteils mit den bekannten Ergebnissen anderer Studien überein. Einschränkend wirkt sich neben der geringen Fallzahl auch die im Verhältnis hohe Anzahl ($n=13$) von Patienten aus, bei denen keine Neck-Dissection durchgeführt wurde. Die Empfehlung zur Durchführung einer Neck-Dissection wurde in der interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen. 10 der Patienten, bei denen keine Ausräumung der Lymphknoten empfohlen wurde hatten einen Primärtumor im Stadium T1 und ein Patient im Stadium T2. Diese Empfehlungen entsprechen den aktuellen Empfehlungen verschiedener Arbeiten (Sarmiento, D.J., 2016; Shinomiya, H., 2016; Yoo, S.H., 2015).

Diskussion

Um die hier genannten Aussagen belastbarer zu machen wurde das Signifikanzniveau auf $p \leq 0,01$ abgesenkt. Ein größeres Patientenkollektiv zum Beispiel durch längere Beobachtungszeiträume, Multicenterstudien oder aufwendigere statistische Rechenmodelle zur virtuellen Vergrößerung des Kollektivs wären sinnvoll. Dies betrifft aber wie mehrfach erwähnt nahezu alle der hier vorgestellten Ergebnisse.

Weitere Auswertungen betrafen die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen. Am häufigsten waren die ipsilateralen Level I und II betroffen. Bei Karzinomen der Glandula Parotis zeigten sich zudem lokale Lymphknotenmetastasen. Ein Auftreten kontralateraler beziehungsweise beidseitiger Lymphknotenmetastasen kam bei keinem der hier untersuchten Patienten vor. Diese Verteilung zeigen auch andere Untersuchungen (Chen, M.M., 2014; Chisholm, E.J., 2011). Einzig das Auftreten im Level IV/V ist im hier untersuchten Kollektiv sehr gering und somit abweichend von den Ergebnissen anderer Studien. Ein Auftreten von „skip-Metastasen“, also das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen in den Leveln IV/V bei tumorfreien Lymphknoten der Level I-III wurde bei keinem der untersuchten Patienten festgestellt. In mehreren Arbeiten zeigten sich bei Tumoren der großen Speicheldrüsen Metastasen der Level IV und V mit einer Häufigkeit von bis zu 40% (Chisholm, E.J., 2011) sowie Skip-Metastasen bei bis zu 30 Prozent der Patienten. Die Häufigkeit von Metastasen der Level I-III nimmt dabei bei von hoch differenzierten Karzinomen hin zu gering differenzierten Karzinomen zu. Im hier untersuchten Kollektiv waren die Level IV/V ebenfalls bei einem Patienten mit gering differenziertem Karzinom betroffen.

Im Bereich der Mukoepidermoidkarzinome scheint eine einseitige Neck-dissection der Level I-III im Grundsatz ausreichend. In manchen Arbeiten beschränkt sich die Empfehlung zur elektiven Neck-dissection auf Tumoren mit hohem Tumorgrading (Armstrong, J.G., 1992). Bei Karzinomen mit höherem Grading sollte auch eine Einbeziehung der Level IV und V in Betracht gezogen werden. Einige Autoren (Lim, C.M., 2015) empfehlen eine Ausräumung der Level IV und V nur bei klinischem Anhalt für Metastasen (cN+) sowie eine Beschränkung auf die Level I-III bei klinisch unauffälligen Lymphknoten (cN0).

Diese Aussage ist unserer Ansicht jedoch nur bedingt belastbar, da trotz moderner Untersuchungsverfahren das Vorhandensein okkulten Lymphknotenmetastasen nicht in ausreichendem Maße ausgeschlossen werden kann. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen hatte im hier untersuchten Kollektiv einen signifikanten ($p < 0,1$) negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Dies zeigen auch Arbeiten anderer Autoren (Xiao, C.C., 2015). Die genaue Lokalisation der Lymphknotenmetastasen scheint

hierbei nicht entscheidend zu sein. Selbst regionale Lymphknoten im Bereich der Parotis bei Mukoepidermoidkarzinomen der Ohrspeicheldrüse verschlechtern die Prognose der Patienten (Erovic, B.M., 2015).

Die Häufigkeit okkulten Metastasen bei Kopf-Hals-Tumoren wird in der Literatur mit bis zu 20 Prozent angegeben (Xiao, C.C., 2015). Auch hier zeigt sich eine Zunahme der Häufigkeiten mit abnehmender Differenzierung des Primärtumors oder anders ausgedrückt mit ansteigendem Grading und steigt bei gering differenzierten Tumoren auf bis zu 49% (Armstrong, J.G., 1992). Interessanterweise zeigt sich hier kein Unterschied zwischen low-grade und intermediate-grade Tumoren, was der Diskussion zur Beibehaltung der Einteilung in drei verschiedene Gradings weiter befeuern dürfte.

Im hier untersuchten Kollektiv zeigten sechs Patienten (14,6 Prozent) eine okkulte Metastasierung. Dies stimmt also grob mit den Werten anderer Arbeiten überein. Bei drei Patienten bestätigte sich der klinische Verdacht vorhandener Lymphknotenmetastasen nicht. Alle Patienten wurden klinisch radiologisch mittels CT oder MRT untersucht. Bei sieben Patienten wurden beide Untersuchungen durchgeführt. Während die Computertomographie ihre Vorteile bei der Beurteilung einer möglichen Knocheninfiltration hat, kann beim MRT die Ausdehnung im Weichgewebe, gerade im Bereich von Drüsengewebe meist besser beurteilt werden. Insgesamt ergab sich eine Sensitivität von 0,64 und eine Spezifität von 0,73. Diese kann aber von Untersucher zu Untersucher geringfügig abweichen. Einige Autoren empfehlen den Einsatz einer PET-CT zur Diagnostik möglicher Lymphknotenmetastasen (Yongkui, L., 2013), sowie bei unbekanntem Primarius (Yoo, J., 2013). Andere Arbeiten sehen einen eingeschränkten Nutzen bei vorhandenen Mikrometastasen und klinisch unauffälligen Halslymphknoten (Stoekli, S.J., 2002). Eine Untersuchung mittels MRT/CT sowie eine zusätzliche sonographische Untersuchung der Halslymphknoten scheint bei den meisten Patienten unserer Ansicht nach ausreichend. Bei unklarem Primarius kann aber eine zusätzliche PET/CT sinnvoll sein.

Wie beschrieben war an unserer Klinik das primäre Therapieziel die vollständige chirurgische Resektion „im Gesunden“ (R0) inklusive eines Sicherheitsabstandes von mindestens fünf Millimetern. Die erfolgreiche vollständige Resektion des Tumors hat im hier untersuchten Patientenkollektiv einen signifikant positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten. Dies wird in den vielen Arbeiten ebenfalls beschrieben (Triantafillidou, K., 2006). Beim klinisch-radiologischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen wurde immer eine Neck-dissection im

auffälligen Bereich durchgeführt. Bei klinisch blassen Lymphknoten wurde dies vor allem bei High-grade Tumoren sowie bei Tumorgrößen von T3 und T4 durchgeführt. Dies deckt sich mit den meisten der vorhandenen Literaturempfehlungen (Sarmiento, D.J., 2016; Shinomiya, H., 2016; Yoo, S.H., 2015). An zusätzlichen Behandlungen wurde die adjuvante Radiatio mit 60Gy in einigen Fällen im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz empfohlen. Dies wurde vor allem bei Patienten mit vorhandenen Lymphknotenmetastasen, zu geringem oder fehlendem Sicherheitsabstand, bei high grade Tumoren und dem Auftreten von Tumorrezidiven empfohlen und durchgeführt. Insgesamt wurden 12 Patienten bestrahlt. Auch diese Vorgehensweise stimmt mit den meisten in der Literatur abgebildeten Therapieempfehlungen für maligne Speicheldrüsenkarzinome überein (Kandaz, M., 2016). Inwieweit eine Bestrahlung das Überleben verbessert ist schwer zu beurteilen, da kontrollierte randomisierte Studien verständlicherweise selten sind. Demgegenüber stehen die bekannten Nebenwirkungen einer Strahlentherapie im Kopf/Hals Bereich wie Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden, mögliche dentale Strahlenschäden, Einschränkungen der Mundöffnung oder aufwendig zu therapierende Osteoradionekrosen. Im hier untersuchten Patientengut zeigte sich kein signifikanter Vorteil einer Bestrahlung für das Überleben der Patienten. Von den verstorbenen Patienten wurden drei Patienten bestrahlt und zwei nicht. Chen et al (Chen, A.M., 2013) konnte ein besseres Überleben bei Patienten mit adjuvanter Radiatio im Vergleich zu Werten aus der Literatur feststellen. Terhaard et al (Terhaard, C.H., 2005) zeigten anhand eigener Daten deutliche Vorteile für das Überleben von Patienten mit Speicheldrüsenkarzinomen bei durchgeführter Radiatio. Das hier beschriebene Vorgehen deckt sich mit dem allgemeinen Vorgehen bei malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, beziehungsweise mit den Leitlinienempfehlungen zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle. Ist dieses Konzept also uneingeschränkt auf die Speicheldrüsentumoren, genauer auf die Untergruppe der Mukoepidermoidkarzinome übertragbar?

Die aktuelle S3 Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom ist die einzige Leitlinie zur Behandlung von Kopf-Hals Tumoren. Zur Therapie maligner Speicheldrüsenkarzinome existiert eine solche konsensuelle Therapieempfehlung zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht, steht aber vor ihrer Veröffentlichung (Stand 01.02.2017 AWMF). Es bleibt also abzuwarten inwieweit sich diese von der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms unterscheiden wird.

Aufgrund der trotz des langen Beobachtungszeitraumes geringen Fallzahl ist die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt. Einige der hier untersuchten Patienten waren zudem Zufallsbefunde z.B. im Rahmen von entfernten und untersuchten follikulären Zysten bei

Diskussion

Weisheitszähnen (3 Patienten). Zudem überschneiden sind gerade im Gebiet der Speicheldrüsen die Bereiche der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, so dass einige der Patienten primär in der HNO vorstellig und weiterbehandelt worden sind. Vergleicht man die Ergebnisse jedoch mit anderen Werten aus der Literatur, so zeigen sich deutliche Übereinstimmungen. Deshalb ist diese Arbeit vor allem als ein weiteres Puzzlestück zu sehen, um die Therapiemöglichkeiten und Konzepte dieser seltenen Karzinome zu bewerten und zu optimieren. Eine weitere Möglichkeit um größere Fallzahlen auszuwerten und somit aussagekräftigere Aussagen zu treffen wäre die Durchführung von Multicenterstudien. Hier wäre auch eine Unterscheidung zwischen Karzinomen der kleinen und großen Speicheldrüsen interessant.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden insgesamt 54 Patienten mit einem histologisch gesicherten Mukoepidermoidkarzinom im Bereich der großen und kleinen Speicheldrüsen hinsichtlich ihres Metastasierungsverhaltens und der Zusammenhänge zwischen histologischem Grading, Rezidivrate und deren Einflüsse auf das Überleben retrospektiv untersucht. Ziel dieser Arbeit war einen weiteren Baustein zur Verbesserung der Therapie dieser seltenen Tumore zu generieren, auch im Hinblick auf die aktuell noch nicht fertig gestellte Behandlungsleitlinie für Speicheldrüsentumore.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohem Tumorgrading (G3) und fortgeschrittenem lokalem Tumorwachstum sowie dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen.

Die Überlebensrate der Patienten wurde negativ vom Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und positiv vom chirurgischen Resektionsstatus beeinflusst. Für alle anderen Faktoren wie Lokalisation, Geschlecht und Tumorgrading konnte in dieser Arbeit kein Einfluss auf das Überleben gezeigt werden.

Die Ergebnisse der Arbeit sind insgesamt nur bedingt aussagekräftig. Ein wesentlicher Punkt ist die geringe Fallzahl der Patienten sowie die nochmals geringere Anzahl an Patienten mit durchgeführter Neck-dissektion (41 Patienten, 75,9 Prozent).

Auf Grund der hohen okkulten Metastasierungsrate gerade bei hohem Tumorgrading bzw. dem signifikanten Zusammenhang von hohem Tumorgrading und positiven Lymphknoten ist aus unserer Sicht eine elektive Neck-dissektion bei hohem Tumorgrading und großer lokaler Tumorausdehnung zu empfehlen. Zudem ist die vollständige chirurgische Entfernung des Primärtumors als wichtigstes Therapieziel anzusehen.

7 Quellenverzeichnis

- Accetta, P. A., Gray, G. F. Jr., Hunter, R M, Rosenfeld, L. (1984). "Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands." *Arch Pathol Lab Med* **108**(4): 321-325.
- Amit, M., Na'ara, S., Sharma, K., Ramer, N., Ramer, I., Agbetoba, A., Glick, J., Yang, X., Lei, D., Bjoerndal, K., Godballe, C., Mucke, T., Wolff, KD., Eckardt, A., Copelli, C., Sesenna, E., Palmer, F., Ganly, I., Gil, Z. (2015). "Elective neck dissection in patients with head and neck adenoidcystic carcinoma: an international collaborative study." *Ann Surg Oncol* **22**(4): 1353-1359.
- Armstrong, J. G., Harrison, L. B., Thaler, H. T., Friedlander-Klar, H., Fass, D. E., Zelefsky, M. J., Shah, J. P., Strong, E. W., Spiro, R. H. (1992). "The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands." *Cancer* **69**(3): 615-619.
- Aro, K., Leivo, I., Makitie, A. A. (2008). "Management and outcome of patients with mucoepidermoid carcinoma of major salivary gland origin: a single institution's 30-year experience." *Laryngoscope* **118**(2): 258-262.
- Auclair, P. L., Goode, R. K., Ellis, G. L. (1992). "Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases." *Cancer* **69**(8): 2021-2030.
- Bai, S., Clubwala, R., Adler, E., Sarta, C., Schiff, B., Smith, R. V., Gnepp, D. R., Brandwein-Gensler, M. (2013). "Salivary mucoepidermoid carcinoma: a multi-institutional review of 76 patients." *Head Neck Pathol* **7**(2): 105-112.
- Barnes L, Everson. J., Reichart P., Sidransky D. (2005). "Pathology and genetics of head and neck tumors. Wolrd Health Organisation Classification on Tumors." IARC Press Lyon.
- Bhayani, M. K., Yener, M., El-Naggar, A., Garden, A., Hanna, E. Y., Weber, R. S., Kupferman, M. E. (2012). "Prognosis and risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands." *Cancer* **118**(11): 2872-2878.
- Bjorndal, K., Krogdahl, A., Therkildsen, M. H., Overgaard, J., Johansen, J., Kristensen, C. A., Homoe, P., Sorensen, C. H., Andersen, E., Bundgaard, T., Primdahl, H., Lambertsen, K., Andersen, L. J., Godballe, C. (2011). "Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: a national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA)." *Oral Oncol* **47**(7): 677-682.
- Bocca E, Pignataro. O., Sasaki CT (1980). "Functional neck dissektion. A description of operative technique." *Arch Otolaryngol*: 105:524-107.
- Bördlein, I. (2006). "Wie chronische Entzündungen zu Krebserkrankungen führen." *Deutsches Ärzteblatt*, Jg 103: B512-B513.
- Brandwein, M. S., Ivanov, K., Wallace, D. I., Hille, J. J., Wang, B., Fahmy, A., Bodian, C., Urken, M. L., Gnepp, D. R., Huvos, A., Lumerman, H., Mills, S. E. (2001).

Literaturverzeichnis

- "Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading." *Am J Surg Pathol* **25**(7): 835-845.
- Bundesamt, Statistisches (2015). "Pressemitteilung 034 vom 02.02.2015."
- Bundesamt, Statistisches (2015). "Pressemitteilung 196 vom 20.09.2015."
- Bur, A. M., Lin, A., Weinstein, G. S. (2016). "Adjuvant radiotherapy for early head and neck squamous cell carcinoma with perineural invasion: A systematic review." *Head Neck* **38 Suppl 1**: E2350-2357.
- Chang, J. W., Hong, H. J., Ban, M. J., Shin, Y. S., Kim, W. S., Koh, Y. W., Choi, E. C. (2015). "Prognostic Factors and Treatment Outcomes of Parotid Gland Cancer: A 10-Year Single-Center Experience." *Otolaryngol Head Neck Surg* **153**(6): 981-989.
- Chen, M. M., Roman, S. A., Sosa, J. A., Judson, B. L. (2014). "Histologic grade as prognostic indicator for mucoepidermoid carcinoma: a population-level analysis of 2400 patients." *Head Neck* **36**(2): 158-163.
- Chen, T. C., Wang, C. P., Ko, J. Y., Yang, T. L., Hsu, C. W., Yeh, K. A., Chang, Y. L., Lou, P. J. (2013). "The impact of perineural invasion and/or lymphovascular invasion on the survival of early-stage oral squamous cell carcinoma patients." *Ann Surg Oncol* **20**(7): 2388-2395.
- Chisholm, E. J., Elmiyeh, B., Dwivedi, R. C., Fisher, C., Thway, K., Kerawala, C., Clarke, P. M., Rhys-Evans, P. H. (2011). "Anatomic distribution of cervical lymph node spread in parotid carcinoma." *Head Neck* **33**(4): 513-515.
- Cho, E., Kim, M. H., Cha, S. H., Cho, S. H., Oh, S. J., Lee, J. D. (2010). "Breast cancer cutaneous metastasis at core needle biopsy site." *Ann Dermatol* **22**(2): 238-240.
- Cordesmeier, R., Kauffmann, P., Laskawi, R., Rau, A., Bremmer, F. (2018). "The incidence of occult metastasis and the status of elective neck dissection in salivary adenoid cystic carcinoma: a single center study." *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol*
- De. M.N., Tribedi, B.P. (1939). "A mixed epidermoid and mucus-secreting carcinoma of the parotid gland." *J.Path&Bact.* **49**: 432-433.
- Ellis, M. A., Graboyes, E. M., Day, T. A., Neskey, D. M. (2017). "Prognostic factors and occult nodal disease in mucoepidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx: An analysis of the National Cancer Database." *Oral Oncol* **72**: 174-178.
- Erovic, B. M., Shah, M. D., Bruch, G., Johnston, M., Kim, J., O'Sullivan, B., Perez-Ordenez, B., Weinreb, I., Atenafu, E. G., de Almeida, J. R., Gullane, P. J., Brown, D., Gilbert, R. W., Irish, J. C., Goldstein, D. P. (2015). "Outcome analysis of 215 patients with parotid gland tumors: a retrospective cohort analysis." *J Otolaryngol Head Neck Surg* **44**: 43.
- Ettl, T., Gosau, M., Brockhoff, G., Schwarz-Furlan, S., Agaimy, A., Reichert, T. E., Rohrmeier, C., Zenk, J., Iro, H. (2014). "Predictors of cervical lymph node metastasis in salivary gland cancer." *Head Neck* **36**(4): 517-523.

- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D. M. (2010). "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008." *Int J Cancer* **127**(12): 2893-2917.
- Fury, M. G., Sherman, E. J., Rao, S. S., Wolden, S., Smith-Marrone, S., Mueller, B., Ng, K. K., Dutta, P. R., Gelblum, D. Y., Lee, J. L., Shen, R., Kurz, S., Katabi, N., Haque, S., Lee, N. Y., Pfister, D. G. (2014). "Phase I study of weekly nab-paclitaxel + weekly cetuximab + intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in patients with stage III-IVB head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)." *Ann Oncol* **25**(3): 689-694.
- Gudmundsson, J. K., Ajan, A., Abtahi, J. (2016). "The accuracy of fine-needle aspiration cytology for diagnosis of parotid gland masses: a clinicopathological study of 114 patients." *J Appl Oral Sci* **24**(6): 561-567.
- Guimaraes, D. M., Almeida, L. O., Martins, M. D., Warner, K. A., Silva, A. R., Vargas, P. A., Nunes, F. D., Squarize, C. H., Nor, J. E., Castilho, R. M. (2016). "Sensitizing mucoepidermoid carcinomas to chemotherapy by targeted disruption of cancer stem cells." *Oncotarget* **7**(27): 42447-42460.
- Gutschenritter, T., Machiorlatti, M., Vesely, S., Ahmad, B., Razaq, W., Razaq, M. (2017). "Outcomes and Prognostic Factors of Resected Salivary Gland Malignancies: Examining a Single Institution's 12-year Experience." *Anticancer Res* **37**(9): 5019-5025.
- Guzzo, M., Andreola, S., Sirizzotti, G., Cantu, G. (2002). "Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan." *Ann Surg Oncol* **9**(7): 688-695.
- Howlett, D. C., Skelton, E., Moody, A. B. (2015). "Establishing an accurate diagnosis of a parotid lump: evaluation of the current biopsy methods - fine needle aspiration cytology, ultrasound-guided core biopsy, and intraoperative frozen section." *Br J Oral Maxillofac Surg* **53**(7): 580-583.
- Kandaz, M., Soydemir, G., Bahat, Z., Canyilmaz, E., Yoney, A. (2016). "Prognostic Factors and Clinical Outcome in Parotid Gland Tumors: a Single Institution Experience from the Eastern Black Sea Region of Turkey." *Asian Pac J Cancer Prev* **17**(3): 1169-1174.
- Katabi, N., Ghossein, R., Ali, S., Dogan, S., Klimstra, D., Ganly, I. (2014). "Prognostic features in mucoepidermoid carcinoma of major salivary glands with emphasis on tumour histologic grading." *Histopathology* **65**(6): 793-804.
- Kolokythas, A., Connor, S., Kingsoo, D., Fernandes, R. P., Ord, R. A. (2010). "Low-grade mucoepidermoid carcinoma of the intraoral minor salivary glands with cervical metastasis: report of 2 cases and review of the literature." *J Oral Maxillofac Surg* **68**(6): 1396-1399.
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW, D.K.e.V.u.D.K. e.V. (2012). "Leitlinie Mundhöhlenkarzinom-Diagnostik und Therapie desMundhöhlenkarzinoms". **S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom | September 2012**: AWMF-Register-Nummer (007-100OL) Version 002.000.

- Lim, C. M., Gilbert, M., Johnson, J. T., Kim, S.(2015). "Is level V neck dissection necessary in primary parotid cancer?" *Laryngoscope* 125(1): 118-121.
- Liu, S., Ow, A., Ruan, M., Yang, W., Zhang, C., Wang, L., Zhang, C. (2014). "Prognostic factors in primary salivary gland mucoepidermoid-carcinoma: an analysis of 376 cases in an Eastern Chinese population." *Int J Oral Maxillofac Surg* 43(6): 667-673.
- Liu, S. A., Wang, C. C., Jiang, R. S., Lee, F. Y., Lin, W. J., Lin, J. C.(2017). "Pathological features and their prognostic impacts on oral cavity cancer patients among different subsites - A single institute's experience in Taiwan." *Sci Rep* 7(1): 7451.
- Lloyd, S., Yu, J. B., Ross, D. A., Wilson, L. D., Decker, R. H. (2010). "A prognostic index for predicting lymph node metastasis in minor salivary gland cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(1): 169-175.
- Lonn, S., Ahlbom, A., Christensen, H. C., Johansen, C., Schuz, J., Edstrom, S., Henriksson, G., Lundgren, J., Wennerberg, J., Feychting, M.(2006). "Mobile phone use and risk of parotid gland tumor." *Am J Epidemiol* 164(7): 637-643.
- Lu, Z. H., Yang, A. K., Chen, Z. X., Song, M., Wei, M. W.(2007). "[Prognostic analysis of 116 patients with mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland]." *Ai Zheng* 26(7): 752-755.
- Luna, M. A. (2006). "Salivary mucoepidermoid carcinoma: revisited." *Adv Anat Pathol* 13(6): 293-307.
- Mahapatra, S., Kamath, R., Shetty, B. K., Binu, V. S.(2015). "Risk of oral cancer associated with gutka and other tobacco products: a hospital-based case-control study." *J Cancer Res Ther* 11(1): 199-203.
- Martinez, O. M., Dorado, E. D., Garcia, M. D., Ramirez, M. I., de la Fuente Munoz, I., Soler, J. L. (2016). "Locally Advanced Stage High-Grade Mucoepidermoid Carcinoma of Salivary Gland in a 9-Year-Old Girl: The Controversy of Adjuvant Therapy." *Rare Tumors* 8(3): 6429.
- Marur, S., D'Souza, G., Westra, W. H., Forastiere, A. A.(2010). "HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic." *Lancet Oncol* 11(8): 781-789.
- Masson P., Berger. L. (1924). "Epithéliomas a double métaplasie de la parotide." *Bull. Assoc. franc. p. l'étude du cancer* 13: 366-373.
- Mesolella, M., Iengo, M., Testa, D., D. I. Lullo AM., Salzano, G., Salzano, F. A. (2015). "Mucoepidermoid carcinoma of the base of tongue." *Acta Otorhinolaryngol Ital* 35(1): 58-61.
- Moss, W.J., Coffey, C. S., Brumund, K. T., Weisman, R. A. (2016). "What is the role of elective neck dissection in low-, intermediate-, and high-grade mucoepidermoid carcinoma?" *Laryngoscope* 126(1): 11-13
- München, T. (2015). "Tumorstatistik: Basisstatistiken: C02-C06 Mundhöhlentumor." http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C0206G.pdf.

- Orlandi, E., Iacovelli, N. A., Bonora, M., Cavallo, A., Fossati, P. (2016). "Salivary Gland. Photon beam and particle radiotherapy: Present and future." *Oral Oncol* **60**: 146-156.
- Qannam, A., Bello, I. O. (2016). "Comparison of histological grading methods in mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands." *Indian J Pathol Microbiol* **59**(4): 457-462.
- Rapidis, A. D., Givalos, N., Gakiopoulou, H., Stavrianos, S. D., Faratzis, G., Lagogiannis, G. A., Katsilieris, I., Patsouris, E. (2007). "Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. Review of the literature and clinicopathological analysis of 18 patients." *Oral Oncol* **43**(2): 130-136.
- Remmert, S., Rottmann, M., Reichenbach, M., Sommer, K., Friedrich, H. J. (2001). "[Lymph node metastasis in head-neck tumors]." *Laryngorhinootologie* **80**(1): 27-35.
- Rietbergen, M. M., Leemans, C. R., Bloemena, E., Heideman, D. A., Braakhuis, B. J., Hesselink, A. T., Witte, B. I., Baatenburg de Jong, R. J., Meijer, C. J., Snijders, P. J., Brakenhoff, R. H. (2013). "Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed by a validated test algorithm." *Int J Cancer* **132**(7): 1565-1571.
- Ritwik, P., Cordell, K. G., Brannon, R. B. (2012). "Minor salivary gland mucoepidermoid carcinoma in children and adolescents: a case series and review of the literature." *J Med Case Rep* **6**: 182.
- Robert Koch-Institut, B. (2010). "Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010."
- Robert Koch-Institut, B. (2017). "Krebs in Deutschland für 2013/2014", 11. Ausgabe, Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland E.V.
- Rouvier, H. (1938). "Lymphatic system of the head and neck." Rouvier H, editor. *Anatomy of the human lymphatic system*. 1st edn. Ann Arbor, MI: Edwards Brothers; 1938. p. 5-28.
- Sadetzki, S., Chetrit, A., Jarus-Hakak, A., Cardis, E., Deutch, Y., Duvdevani, S., Zultan, A., Novikov, I., Freedman, L., Wolf, M. (2008). "Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors--a nationwide case-control study." *Am J Epidemiol* **167**(4): 457-467.
- Sana Mehmood Qureshi, Omer Sefvan Janjua, Sefvan Majed Janjua. (2012). "Mucoepidermoid Carcinoma: A Clinico-Pathological Review of 75 Cases." *International Journal of Oral & Maxillofacial Pathology*; 2012;3(2):05-09.
- Sarmiento, D. J., Morais, M. L., Costa, A. L., Silveira, E. J. (2016). "Minor intraoral salivary gland tumors: a clinical-pathological study." *Einstein (Sao Paulo)* **14**(4): 508-512.
- Sawazaki-Calone, I., Rangel, A., Bueno, A. G., Morais, C. F., Nagai, H. M., Kunz, R. P., Souza, R. L., Rutkauskis, L., Salo, T., Almangush, A., Coletta, R. D. (2015). "The

- prognostic value of histopathological grading systems in oral squamous cell carcinomas." *Oral Dis* **21**(6): 755-761.
- Schilling, C., Shaw, R., Schache, A., McMahon, J., Chegini, S., Kerawala, C., McGurk, M. (2017). "Sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma. Where are we now?" *Br J Oral Maxillofac Surg* **55**(8): 757-762.
- Shah, J.P. (1990). "Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract." *AM J Surg*: 160: 405-169.
- Shinohara, S., Yamamoto, E., Tanabe, M., Maetani, T., Kim, T. (2001). "Implantation metastasis of head and neck cancer after fine needle aspiration biopsy." *Auris Nasus Larynx* **28**(4): 377-380.
- Shinomiya, H., Otsuki, N., Yamashita, D., Nibu, K. (2016). "Patterns of lymph node metastasis of parotid cancer." *Auris Nasus Larynx* **43**(4): 446-450.
- Steward, F. W., Foote, F.W., Becker, W.F. (1945). "Muco-epidermoid tumors of salivary glands." *Ann. Surg.* **122**: 820-844.
- Stoeckli, S.J., Steinert, H., Pfaltz, M., Schmid, S. (2002). "Is there a role for positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma." *Head Neck* **24**(4):345-9
- Suárez O. (1962). "Le probleme chirurgical du cancer du larynx." *Ann Otolaryngol*: 79:22-34.
- Subramanian, S., Chiesa, F., Lyubaev, V., Aidarbekova, A. (2006). "The evolution of surgery in the management of neck metastases." *Acta Otorhinolaryngol Ital* **26**(6): 309-316.
- Sultan, I., Rodriguez-Galindo, C., Al-Sharabati, S., Guzzo, M., Casanova, M., Ferrari, A. (2011). "Salivary gland carcinomas in children and adolescents: a population-based study, with comparison to adult cases." *Head Neck* **33**(10): 1476-1481.
- Terhaard, C. H., Lubsen, H., Rasch, C. R., Levendag, P. C., Kaanders, H. H., Tjho-Heslinga, R. E., van Den Ende, P. L., Burlage, F. (2005). "The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **61**(1): 103-111.
- Triantafillidou, K., Dimitrakopoulos, J., Iordanidis, F., Koufogiannis, D. (2006). "Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands: a clinical study of 16 cases and review of the literature." *Oral Dis* **12**(4): 364-370.
- Trotter, HA. (1930). "surgical anatomy of the lymphatics of the head and neck." *Ann Otol Rhinol Laryngol*: 384-397.
- Ussmüller J.a., Donath K.b., Hartwein J. (1994). "Klinik und Therapie des Mukoepidermoidkarzinoms der Speicheldrüsen." *ORL Nova* 1994;4:269–272.
- Vaish, R., Gupta, S., D'Cruz, A. K. (2015). "Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Oral Cancer." *N Engl J Med* **373**(25): 2477.

Literaturverzeichnis

- Vander Poorten, V., Hunt, J., Bradley, P. J., Haigentz, M., Jr., Rinaldo, A., Mendenhall, W. M., Suarez, C., Silver, C., Takes, R. P., Ferlito, A. (2014). "Recent trends in the management of minor salivary gland carcinoma." *Head Neck* **36**(3): 444-455.
- Xiao, C. C., Zhan, K. Y., White-Gilbertson, S. J., Day, T. A. (2015). "Predictors of Nodal Metastasis in Parotid Malignancies: A National Cancer Data Base Study of 22,653 Patients." *Otolaryngol Head Neck Surg.*
- Yang, Y., Zhou, J., Wu, H. (2017). "Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue squamous cell carcinoma: a meta-analysis." *Eur Arch Otorhinolaryngol* **274**(11): 3843-3852.
- Yongkui, L., Jian, L., Wanghan, Jingui, L. (2013). "18FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with primary head and neck cancer before treatment: a meta-analysis." *Surg Oncol* **22**(2): e11-16.
- Yoo, J., Henderson, S., Walker-Dilks, C. (2013). "Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer." *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **25**(4): e33-66.
- Yoo, S. H., Roh, J. L., Kim, S. O., Cho, K. J., Choi, S. H., Nam, S. Y., Kim, S. Y. (2015). "Patterns and treatment of neck metastases in patients with salivary gland cancers." *J Surg Oncol* **111**(8): 1000-1006.
- Zylka-Menhorn, V. (2009). "Ist die Lymphadenektomie nicht mehr zeitgemäß?" *Deutsches Ärzteblatt, Jg 106*: A1353-A1358.

8. Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

| | |
|--------------|--|
| Tabelle 1.1 | Einteilung nach TNM |
| Tabelle 1.2 | Formen der Neck-dissection |
| Tabelle 4.1 | Patientenstamm |
| Tabelle 4.2 | Lokalisationen des Mukoepidermoidkarzinoms |
| Tabelle 4.3 | radiologische Untersuchungen im Kopf/Hals Bereich |
| Tabelle 4.4 | TNM-Stadien präoperativ |
| Tabelle 4.5 | TNM-Stadien nach pathologischer Aufarbeitung |
| Tabelle 4.6 | Verteilung Lymphknotenmetastasen nach Lymphknotenlevel |
| Tabelle 4.7 | Vergleich klinischer Verdacht von Lymphknotenmetastasen gegenüber pathologischen Ergebnissen |
| Tabelle 4.8 | Lymphknoten der kontralateralen Seite |
| Tabelle 4.9 | Resektionsränder |
| Tabelle 4.10 | Empfehlung und Durchführung einer Radiatio |
| Tabelle 4.11 | Entscheidungsgrundlagen zur Empfehlung einer Radiatio |
| Tabelle 4.12 | Dauer der Datenerhebung |
| Tabelle 4.13 | Auftreten Rezidiv nach Tumor-OP |
| Tabelle 4.14 | Auftreten sekundärer Lymphknotenmetastasen |
| Tabelle 4.15 | Sterbefälle |
| Tabelle 4.16 | Sterbefälle und durchgeführte Radiatio |
| Tabelle 4.17 | Abhängigkeiten Grading und TNM |
| Tabelle 4.18 | Einflussgrößen auf das Überleben bei Mukoepidermoidkarzinomen |

8.2 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| Abbildung 1.1 | Level der Halslymphknoten aus S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom |
| Abbildung 4.1 | Geschlechterverteilung des Mukoepidermoidkarzinomes |
| Abbildung 4.2 | Altersverteilung des Mukoepidermoidkarzinomes |
| Abbildung 4.3 | Verteilung „kleine“ gegenüber „große Speicheldrüsen“ |
| Abbildung 4.4 | Karnofsky-Index bei Diagnosestellung. |
| Abbildung 4.5 | Perineuralscheideninvasion (Pn) |
| Abbildung 4.6 | Verteilung Grading der Mukoepidermoidkarzinome |
| Abbildung 4.7 | Überleben, Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf pN0 |

Anhang

- Abbildung 4.8 Überleben, Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf pN+
- Abbildung 4.9 Überleben, Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf R0
- Abbildung 4.10 Überleben, Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf G1

9. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums rechts der Isar durchgeführt. Für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff bedanken.

Herrn Priv-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Jochen Weitz gilt mein besonderer Dank für die große Unterstützung und die wertvollen Ratschläge zur Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Marco Kesting danke ich für die Überlassung dieses interessanten Themas und die gute Betreuung zu Beginn dieser Arbeit.

Herzlichen Dank an Dr. med. Ali Kurt für die Betreuung, die Hilfsbereitschaft und die viele Zeit vor allem bei der Gewinnung der Patientendaten.

Besondern Dank an meine Familie, meine Frau und meine Eltern, vor allem für die vielen Motivationsschübe während meiner zahlreichen Schreibpausen.

10. Curriculum Vitae

Personalien

| | |
|----------------------|--|
| Name: | Dr. med. Robert Faustin Berger |
| Anschrift: | Schneckenburgerstrasse 11 81675 München |
| Geburtsdatum: | 13.06.1982 |
| Geburtsort: | Friedrichshafen |
| Staatsangehörigkeit: | deutsch |
| Familienstand: | verheiratet |

Ausbildung

| | |
|-------------|---|
| 2001 | Allgemeine Hochschulreife |
| 2002 - 2008 | Medizinstudium an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg |
| 2008 | Staatsexamen und Approbation als Arzt |
| 2011 - 2015 | Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München |
| 2015 | Examen Zahnmedizin und Approbation als Zahnarzt |

Arbeitserfahrung

| | |
|-------------------|--|
| 04/2009 - 04/2014 | Assistenzarzt für Anästhesiologie am Klinikum Rechts der Isar, München |
| 06/2012 | Erwerb der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin |
| 01/2013 | Erwerb der Zusatzbezeichnung Intensivtransporte |
| 04/2014 - heute | Assistenzarzt für MKG in Praxisklinik Medizin&Ästhetik |

Dissertationen

| | |
|--------------|---|
| 01/2011 | im Forschungslabor der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (Dr.med.) Thema: Untersuchungen zur Integration von ossären Zellen in dreidimensionale Konstrukte mittels Rapid Prototyping |
| seit 11/2013 | Beginn der zweiten Dissertation in der Abteilung für Mund,- Kiefer- und Gesichtschirurgie an der Technischen Universität München (Dr. med. dent.) |