

# Speicheldrüsenkarzinome – Monozentrische Erfahrung zu Subtypen und deren Inzidenz über 42 Jahre

## Salivary gland carcinomas – Monocentric experience on subtypes and their incidences over 42 years



Autorinnen/Autoren

Christian Krauss<sup>1\*</sup>, Steffen Wagner<sup>1\*</sup>, Jens-Peter Klußmann<sup>1,2</sup>, Jörn Pons-Kühnemann<sup>3</sup>, Christoph Arens<sup>1</sup>, Christine Langer<sup>1†</sup>, Claus Wittekindt<sup>1,4‡</sup>

### Institute

- 1 Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Justus Liebig Universität Giessen, Fachbereich Medizin, Giessen, Deutschland
- 2 Medizinische Fakultät, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universität zu Köln, Deutschland
- 3 Medizinische Statistik, Institut für Medizinische Informatik, Justus Liebig Universität Giessen, Fachbereich Medizin, Giessen, Deutschland
- 4 Klinik für HNO-Heilkunde, Universität Witten/Herdecke Department für Humanmedizin, Witten, Deutschland

### Schlüsselwörter

Speicheldrüsenkarzinome, histologische Subtypen, Inzidenz, monozentrischer Erfahrungsbericht, Gesamtüberleben, Risikofaktoren

### Key words

salivary gland carcinomas, histologic subtypes, incidence, monocentric experience report, overall survival, risk factors

eingereicht 13.04.2022

akzeptiert 09.11.2022

### Bibliografie

TumorDiagn u Ther 2023; 44: 616–624

DOI 10.1055/a-2178-7420

ISSN 0722-219X

© 2022. The Author(s).

This article was originally published by Thieme in Laryngo-Rhino-Otol 2023; 102: 512–520 as an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Laryngo-Rhino-Otol 2023; 102: 512–520. doi: 10.1055/a-1976-9694

### Korrespondenzadresse

Steffen Wagner  
Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie,  
Justus Liebig Universität Giessen, Fachbereich Medizin,  
Giessen, Deutschland  
Steffen.Wagner@hno.med.uni-giessen.de

### ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund** Speicheldrüsenkarzinome sind selten und heterogen. Über 20 Subtypen sind anerkannt und Risikofaktoren sind vielfältig. Ziel dieser Arbeit war die Bewertung des Subtyps und weiterer Risikofaktoren bei einem monozentrischen Kollektiv aus über vier Jahrzehnten.

**Material und Methoden** 205 Fälle (Diagnosezeitraum 1972–2014) wurden retrospektiv erhoben und hinsichtlich der Verteilung von Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit (overall survival, OS) statistisch ausgewertet.

**Ergebnisse** 19/24 (79,2 %) der in der WHO-Klassifikation gelisteten Subtypen kamen in der Kohorte selten vor (< 5 %). Davon wurden 10/24 (41,7 %) Subtypen nie diagnostiziert. Das Plattenepithelkarzinom (PEC), Adenokarzinom (AdenoCa), Azinuszellkarzinom (AzinusCa), Mukoepidermoidkarzinom (MEC) und adenoidzystische Karzinom (ACC) sind mit zusammen 145/205 (70,7 %) die mit Abstand häufigsten Subtypen. Risikofaktoren sind in diesen Gruppen signifikant unterschiedlich vertreten (z. B. lymphogene Metastasierung und Differenzierungsgrad beim AdenoCa und Alter, T- und UICC-Stadium beim PEC). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben aller Patienten war 66,9 % und unterscheidet sich signifikant innerhalb der häufigsten Subtypen. Ein unabhängiger Einfluss auf das Gesamtüberleben war in der multivariaten Analyse feststellbar für das Alter der Patienten ( $p < 0,001$ ) sowie das T- ( $p = 0,003$ ) und N-Stadium ( $p = 0,046$ ).

**Schlussfolgerungen** Die meisten Subtypen traten auch innerhalb von Jahrzehnten ausgesprochen selten oder gar nicht auf. Die häufigsten Diagnosen unterscheiden sich bezüglich der Risikofaktoren als auch hinsichtlich des OS, sodass 3 Risikogruppen gebildet werden können. Schlussfolgernd ist die Betrachtung von TNM alleine für die Prognoseabschätzung beim Speicheldrüsenkarzinom unzureichend.

\* Geteilte Erstautorenschaft.

‡ Geteilte Letztautorenschaft.

## ABSTRACT

**Objective** Salivary gland carcinomas are rare and heterogeneous. More than 20 subtypes are recognized and risk factors are diverse. The aim of this work was to evaluate the subtype and other risk factors in a monocentric population from more than four decades.

**Material and Methods** 205 cases (diagnosis period 1972–2014) were retrospectively collected and analyzed with regard to the distribution of risk factors and their influence on overall survival (OS).

**Results** 19/24 (79.2%) of the subtypes listed in the WHO classification occurred rarely in the cohort (<5%). 10/24 (41.7%) of all subtypes were never diagnosed. With a total of 145/205 cases (70.7%), squamous cell carcinoma (PEC), adenocarcinoma (AdenoCa), acinar cell carcinoma (AcinarCa), mucoepider-

moid carcinoma (MEC), and adenoid cystic carcinoma (ACC) were by far the most common subtypes. Risk factors are significantly different in these groups (e. g., lymphogenic metastasis and degree of differentiation in AdenoCa and age, T and UICC stage in PEC). The 5-year overall survival of all patients was 66.9% and differed significantly within the most common subtypes. An independent impact on overall survival was detectable for patient age ( $p < 0.001$ ), and T- ( $p = 0.003$ ) and N-stage ( $p = 0.046$ ) in multivariate analysis.

**Conclusions** Most subtypes occurred markedly rarely or not at all within decades. The most common diagnoses differ with respect to risk factors as well as OS and 3 risk groups can be defined based on histology. In conclusion, considering TNM alone is insufficient for prognosis estimation in salivary gland carcinoma.

## Hintergrund

Speicheldrüsenkarzinome gelten als seltene, heterogene Erkrankungen. Für die USA wurde festgestellt, dass 6% aller malignen Kopf-Hals-Tumoren Speicheldrüsenkarzinome sind. Diese repräsentieren 0,3% aller malignen Tumoren [1]. Die WHO-Klassifikation für maligne Speicheldrüsentumoren enthält in ihrer Version von 2017 20 unterschiedliche histologische Entitäten. Diese werden anhand morphologischer, immunhistochemischer und erstmals auch molekularpathologischer Merkmale diagnostiziert und unterscheiden sich in ihrer Prognose deutlich voneinander. Im Vergleich zur vorangegangenen Überarbeitung von 2005 fand eine Reduktion um 3 Entitäten statt. Die zuvor als eigenständig geführten Entitäten Zystadenokarzinom, muzinöses Adenokarzinom und intestinales Adenokarzinom werden nun wieder unter Adenokarzinom NOS (not otherwise specified) zusammengefasst. Die Entitäten kleinzelliges und großzelliges Karzinom werden nun unter dem Begriff „gering differenziertes Karzinom“ subsumiert. Mit dem Mamma-analogen sekretorischen Karzinom kam eine neue Entität hinzu [2]. Die prätherapeutische Diagnostik von Speicheldrüsentumoren beinhaltet eine klinische und ggf. zytologische Untersuchung sowie bildgebende Verfahren (Sonografie, MRT, CT). Goldstandard in der Therapie ist die chirurgische Resektion mit Neck Dissection sowie risikoadaptierter adjuvanter Radio-/Chemotherapie. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von Patienten mit Speicheldrüsenkarzinomen variiert in der Literatur von 50–66% [3, 4, 5]. Risikofaktoren für die Entstehung von malignen Speicheldrüsentumoren sind bis heute überwiegend unbekannt. Als mögliche ätiologische Faktoren werden unter anderem genetische Faktoren, Nিকেlexposition, Alkohol- und Tabakkonsum, Virenexposition, Adipositas, eine Krebsvorgeschichte und eine Diät mit niedrigem Anteil an Gemüse und hohem Anteil an Fleisch genannt [6, 7]. Strahleninduzierte Karzinome werden ebenfalls beschrieben [8]. Zahlreiche prognostische Faktoren werden in der Literatur diskutiert. Je nach Publikation unterscheiden sich jedoch die festgestellten Risikofaktoren in Bezug auf ihre Bedeutung für das Überleben. So werden unter anderem der histologische Subtyp, das Tumorstadium und das Patientenalter als statistisch signifikant betrachtet [9, 10, 11]. In dieser Arbeit gehen wir der Fragestellung

nach, welche Risikofaktoren in einem monozentrischen Patientenkollektiv identifiziert werden können und welchen Stellenwert insbesondere der histologische Subtyp für das Überleben bei Speicheldrüsenkarzinomen hat. Hierzu präsentieren wir die Ergebnisse eines nachbeobachteten Patientenkollektivs aus über 4 Jahrzehnten.

## Material und Methoden

Aus der klinischen Dokumentation und dem „Gießener Tumordokumentationssystem“ (GTDS) wurden 479 Patienten identifiziert, die zwischen 1972 und 2014 an malignen Speicheldrüsentumoren erkrankten und an unserer Klinik behandelt wurden. Einschlusskriterien für die retrospektive Analyse waren nach ICD10 klassifizierte primäre Tumoren der großen Speicheldrüsen (C07, C08). Insgesamt standen 205 Datensätze von Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren zur Verfügung. Abhängig vom Diagnosezeitpunkt erfolgte die Einteilung der Tumorstadien und der Histologien nach der jeweils geltenden TNM-Klassifikation (3.–7. Auflage) sowie WHO-Klassifikation (WHO-Klassifikation von 1972 [12], WHO-Klassifikation von 1991 [13] und WHO-Klassifikation von 2005 [1]). Anhand der 7. Auflage der TNM-Klassifikation wurden die dokumentierten UICC-Stadien überprüft und gegebenenfalls für die Analysen korrigiert. Alle Berechnungen wurden mit SPSS Version 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Häufigkeitsverteilungen wurden mittels Chi-Quadrat ( $\chi^2$ )-Tests ermittelt. Das Gesamtüberleben wurde nach der Methode von Kaplan-Meier dargestellt. Unterschiede wurden mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Die Modellbildung und die Bestimmung der Hazard Ratios (HR) und der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) erfolgten durch Cox-Regression. Das Signifikanzniveau (Alpha) wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt und bei multiplem Test nach Bonferroni korrigiert.

## Ergebnisse

205 Fälle mit vollständigen Daten zu Geschlecht, Alter, Tumorlokalisation und Operation wurden retrospektiv ausgewertet. Fol-

► **Tab. 1** Häufigkeit der diagnostizierten histologischen Entitäten in n = 205 Fällen mit Speicheldrüsentumoren.

	Diagnosezeitraum (entsprechende WHO-Klassifikation)					
	1972–2004 (Seifert et al. 1990 [13])		2004–2014 (Barnes et al. 2005 [1])		gesamt (1972–2014)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Entitäten aus den Klassifikationen Seifert [13] und Barnes [1]</b>	<b>140</b>	<b>100</b>	<b>63</b>	<b>100</b>	<b>205</b>	<b>100</b>
Plattenepithel-Ca <sup>1</sup> – PEC	26	18,6	5	7,9	31	15,1
mukoepidermoides Ca – MEC	25	17,9	8	12,7	33	16,1
adenoidzystisches Ca – ACC	21	15,0	8	12,7	29	14,1
Adeno-Ca (NOS) – Adeno-Ca	18	12,9	11	17,5	29	14,1
Azinuszell-Ca – Acinar-CA	16	11,4	7	11,1	23	11,2
Ca im pleomorphen Adenom	8	5,7	1	1,6	9	4,4
muzinöses Adeno-Ca	2	1,4		0,0	2	1,0
Basalzelladeno-Ca	3	2,1	2	3,2	5	2,4
invasiv-duktales Ca	2	1,4	4	6,3	6	2,9
myoepitheliales Ca	2	1,4	1	1,6	3	1,5
papilläres Zystadeno-Ca						
großzelliges Ca	1**	0,7			1	0,5
Karzinosarkom	**		2	3,2	2	1,0
epithelial-myoepitheliales Ca			1	1,6	1	0,5
onkozytäres Ca						
kleinzelliges Ca						
polymorphes Low-grade-Adeno-Ca						
Talgdrüsenlymphadeno-Ca	**					
Low-Grade-kribriformes Zystadeno-Ca	**					
metastasierendes pleomorphes Adenom	**					
Klarzell-Ca, NOS	**					
Talgdrüsenadeno-Ca			1	1,6	1	0,5
lymphoepitheliales Ca	**					
Sialoblastom	**					
<b>andere Entitäten</b>						0,0
unbekannt	16	11,4	8	12,7	24	11,7
großzelliges, nichtverhornendes Ca*			3	4,8	3	1,5
neurogenes Sarkom*	1	0,7			1	0,5
Hämangiosarkom*	1	0,7			1	0,5
malignes fibröses Histiozytom*			1	1,6	1	0,5

\*in beiden WHO-Klassifikationen nicht gelistet; \*\*in dieser WHO-Klassifikation nicht gelistet; <sup>1</sup>Plattenepithelkarzinom schließt das verhornende Plattenepithelkarzinom mit ein. Ca = Carcinoma, Karzinom; NOS = not otherwise specified

gende Variablen waren mit der angegebenen relativen Häufigkeit der Fälle unvollständig dokumentiert: Differenzierungsgrad (68,8%), N-Stadium (22,0%), T-Stadium (21,5%), M-Stadium (18,5%), UICC-Stadium (17,1%) und Rezidiv (1,5%).

### Patientencharakteristika und Häufigkeit der histologischen Entitäten

Die absolute und relative Häufigkeit der histologischen Entitäten wurden ausgewertet und sind nach WHO-Klassifikation in ► **Tab. 1** aufgeschlüsselt.

Die 5 häufigsten histologischen Entitäten sind unabhängig von der angewendeten WHO-Klassifikation (► **Tab. 1**): das PEC (15,1%), das MEC (16,1%), das Adeno-Ca (14,1%), das ACC (14,1%) und das Azinus-Ca (11,2%). Trotz einer relativ hohen Fallzahl der Kohorte kommen die meisten der in der WHO-Klassifikation definierten Entitäten selten oder gar nicht vor. Als Seltenheitsgrenze wurde 5% der Gesamtfälle festgelegt (10/205). Demzufolge wurden 19/24 (79,2%) Histologien selten diagnostiziert (Ca im pleomorphen Adenom, muzinöses Adeno-Ca, Basalzelladeno-Ca, invasiv-duktales Ca, myoepitheliales Ca, großzelliges Ca, Karzinosarkom, epithelial-myoepitheliales Ca). Weitere 10/24 (41,7%) Histologien (papilläres Zystadeno-Ca, Sialoblastom, lymphoepitheliales Ca, Klarzell-Ca, metastasierendes pleomorphes Adenom, Low-grade-kribriiformes Zystadeno-Ca, Talgdrüsenlymphadeno-Ca, polymorphes Low-grade-Adeno-Ca, kleinzelliges Ca, onkozytäres Ca) wurden in der klinischen Praxis während der vergangenen 4 Jahrzehnte in keinem einzigen Fall dokumentiert. Dagegen wurden in 6/205 (2,9%) Fällen Speicheldrüsentumoren diagnostiziert und dokumentiert, welche sich bei der eingehenden pathohistologischen Befundung als Malignome herausgestellt haben, die nicht in der WHO-Klassifikation für Speicheldrüsenenerkrankungen gelistet sind (z. B. Hämangiosarkom, neurogenes Sarkom, Riesenzellsarkom).

Um in den nachfolgenden Analysen valide Aussagen treffen zu können, wurden im Weiteren nur die Fälle der 5 häufigsten Histologien (n = 145, 70,7% der Fälle) hinsichtlich klinisch-pathologischer Charakteristika ausgewertet und die selteneren Entitäten nicht weiter betrachtet (► **Tab. 2**).

### Klinisch-pathologische Charakteristika der 5 häufigsten Histologien (PEC, MEC, ACC, Adeno-Ca und Azinus-Ca)

Von den 145 Patienten waren 70 Frauen (48,3%) und 75 Männer (51,7%). Das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt war 64,9 Jahre (Spannweite: 10–93 Jahre). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 66,7 Monate. Alle Tumoren waren in den großen Speicheldrüsen (Gll. parotis, submandibularis und sublingualis) lokalisiert. 61 (42,1%) Patienten wurden im Stadium I/II und 62 (42,8%) im Stadium III/IV nach UICC diagnostiziert.

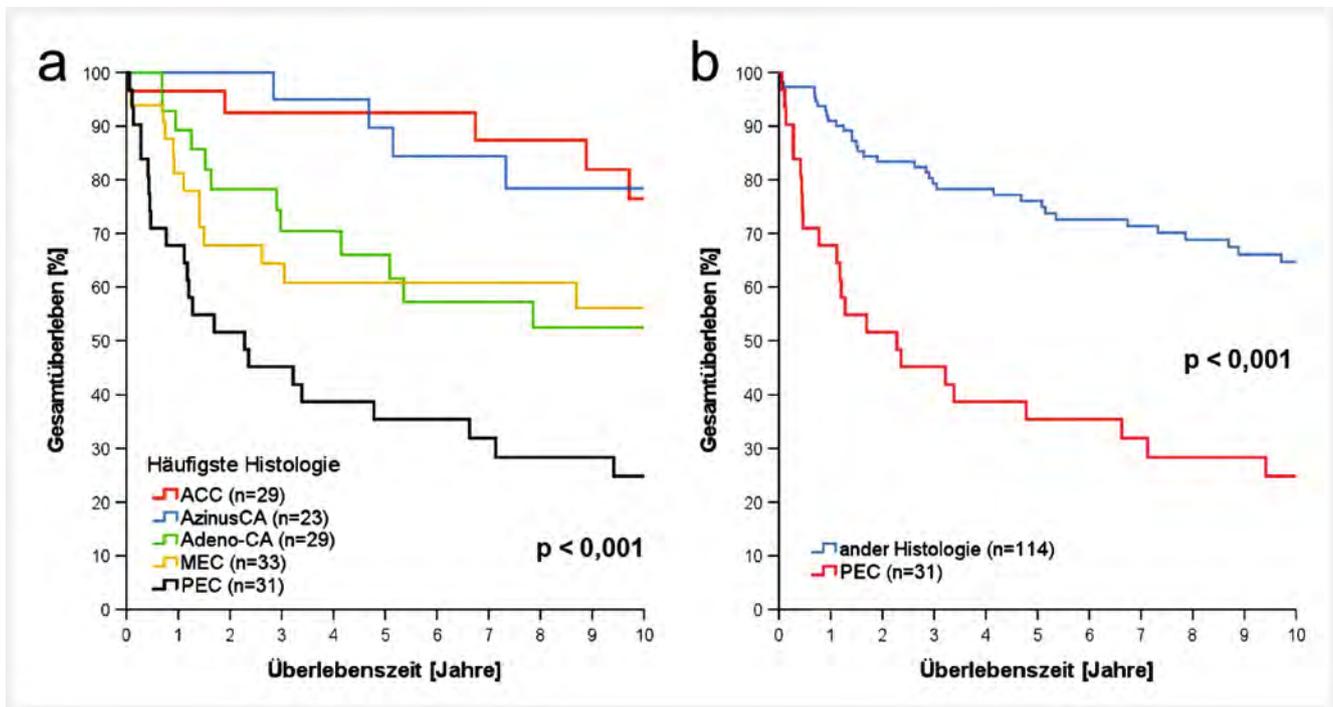
In der Kaplan-Meier-Analyse wiesen die Patienten abhängig von der Histologie signifikante Unterschiede des Gesamtüberlebens auf (► **Abb. 1**). Die 5-Jahres-Überlebensrate (5 J-ÜR) im Gesamtkollektiv betrug ungeachtet der Histologie 66,9%. Differenziert nach histologischer Entität betrug die 5 J-ÜR für Patienten mit Azinus-Ca 89,7%, mit ACC 92,5%, mit Adeno-Ca 66%, mit MEC 60,8% und mit PEC 35,5%. Das mit Abstand schlechteste Gesamtüberleben wiesen somit Patienten mit der Histologie PEC auf. Signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben bestanden zwischen der Histologie PEC und jeder der 4 weiteren Histologien (vs. Adeno-Ca  $p=0,022$ ; vs. Azinus-Ca oder ACC  $p\leq 0,001$ ; vs. MEC  $p=0,006$ ). Keiner der weiteren paarweisen Vergleiche zwischen verschiedenen Histologien in ► **Abb. 1a** erreichte das Signifikanzniveau (Alpha = 0,05). Die gruppierte Gegenüberstellung der Patientengruppe mit einer der weiteren 4 häufigsten Entitäten (Azinus-Ca, ACC, Adeno-Ca oder MEC) gegenüber der Histologie PEC zeigte das besonders ungünstige Gesamtüberleben bei PEC eindrucklich (► **Abb. 1b**).

► **Tab. 2** Übersicht der klinisch-pathologischen Charakteristika der 5 häufigsten Histologien (PEC, MEC, ACC, Adeno-Ca und Azinus-Ca).

Medianes Alter bei Diagnose (Jahre)		64,9 Jahre	
		n	(%)
<b>gesamt</b>		<b>145</b>	<b>100</b>
Geschlecht	weiblich	70	48,3
	männlich	75	51,7
Lokalisation	große Speicheldrüsen	145	100,0
	kleine Speicheldrüsen	0	0,0
Histologie	PEC	31	21,4
	MEC	33	22,8
	ACC	29	20,0
	Adeno-Ca	29	20,0
	Azinus-Ca	23	15,9
T	T1/2	84	57,9
	T3/4	32	22,1
	unbekannt	29	20,0
N	N0	74	51,0
	≥ N1	43	29,7
	unbekannt	28	19,3
M	M0	98	67,6
	M1	21	14,5
	unbekannt	26	17,9
UICC-Stage	I/II	61	42,1
	III/IV	62	42,8
	unbekannt	22	15,2
Differenzierungsgrad	low-grade	33	22,8
	high-grade	12	8,3
	unbekannt	100	69,0
OP	nein	18	12,4
	ja	127	87,6
Rezidiv	nein	111	76,6
	ja	31	21,4
	unbekannt	3	2,1

Die Häufigkeitsverteilung Patienten- und Tumorbezogener klinischer Merkmale innerhalb der 5 häufigsten Histologien zeigte statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der Patientenkohorte bezogen auf das N-Stadium bei Adeno-Ca sowie auf Alter, T- und UICC-Stadium bei PEC (► **Tab. 3**). Die markantesten Unterschiede lagen vor bei PEC für Alter und UICC-Stadium. Hier blieb die statistische Signifikanz auch nach einer Adjustierung des Signifikanzniveaus für multiple Tests nach Bonferroni bestehen.

Aufgrund der Analyse des Gesamtüberlebens wurde die Hypothese formuliert, dass die Entität PEC hauptsächlich für die signifikanten Unterschiede verantwortlich sein könnte. Um dies zu testen, wurde die Häufigkeitsverteilung Patienten- und Tumor-



► **Abb. 1** Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (n = 145) differenziert (a) nach der Histologie und (b) für die Histologie PEC vs. andere Histologie (zusammengefasst aus Adeno-Ca, ACC, Azinus-Ca und MEC); p: Logrank-Test über alle Histologien (a) bzw. zwischen PEC und andere Histologie (b).

► **Tab. 3** Häufigkeitsverteilung Patienten- und Tumor-bezogener Merkmale in Abhängigkeit von der Histologie.

		Adeno-Ca (n = 29)	Azinus-Ca (n = 23)	ACC (n = 29)	MEC (n = 33)	PEC (n = 31)	alle	
		%	%	%	%	%	%	p-Wert
Geschlecht	w	41,4	60,9	62,1	36,4	45,2	48,3	0,183
	m	58,6	39,1	37,9	63,6	54,8	51,7	
Alter	<Median	41,4	65,2	58,6	66,7	19,4#	49,7	0,001*
	>Median	58,6	34,8	41,4	33,3	80,6#	50,3	
T-Stadium	T1/2	66,7	88,9	78,3	81,5	50,0#	72,4	0,034
	T3/4	33,3	11,1	21,7	18,5	50,0#	27,6	
N-Stadium	N0	40,0#	77,8	80,0	68,0	54,2	63,2	0,021
	≥N1	60,0#	22,2	20,0	32,0	45,8	36,8	
M-Stadium	M0	73,1	100,0	79,2	80,8	84,0	82,4	0,226
	M1	26,9	0,0	20,8	19,2	16,0	17,6	
UICC	I/II	33,3	72,2	65,4	59,3	24,0#	49,6	0,002*
	III/IV	66,7	27,8	34,6	40,7	76,0#	50,4	
Differenzierungsgrad	low-grade	53,3	100,0	100,0	90,9	60,0	73,3	0,061
	high-grade	46,7	0,0	0,0	9,1	40,0	26,7	

p-Wert: Chi<sup>2</sup>-Test, fettgedruckt: Signifikanzniveau = 0,05; \* signifikante Werte nach Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni für multiple Tests (n = 7: p ≤ 0,007); #: Kategorie mit größter Abweichung in der Häufigkeitsverteilung zwischen den Histologien innerhalb jedes Merkmals bei Vorliegen statistisch signifikanter Unterschiede; bei unvollständigen Daten wurden die Prozentwerte der jeweils gültigen Fälle angegeben.

► **Tab. 4** Häufigkeitsverteilung Patienten- und Tumor-bezogener Merkmale in Abhängigkeit von der Histologie.

		Adeno-Ca (n = 29)	Azinus-Ca (n = 23)	ACC (n = 29)	MEC (n = 33)	
		%	%	%	%	p-Wert
Geschlecht	w	41,1	60,9	62,1	36,4	0,109
	m	58,6	39,1	37,9	63,6	
Alter	< Median	41,4	65,2	58,6	66,7	0,187
	> Median	58,6	34,8	41,4	33,3	
T-Stadium	T1/2	66,7	88,9	78,3	81,5	0,354
	T3/4	33,3	11,1	21,7	18,5	
N-Stadium	N0	40,0#	77,8	80,0	68,0	<b>0,013</b>
	≥N1	60,0#	22,2	20,0	32,0	
M-Stadium	M0	73,1	100,0	79,2	80,8	0,139
	M1	26,9	0,0	20,8	19,2	
UICC	I/II	33,3#	72,2	65,4	59,3	<b>0,035</b>
	III/IV	66,7#	27,8	34,6	40,7	
Differenzierungsgrad	low-grade	53,3#	100,0	100,0	90,9	<b>0,034</b>
	high-grade	46,7#	0,0	0,0	9,1	

p-Wert: Chi<sup>2</sup>-Test, fettgedruckt: Signifikanzniveau = 0,05 (nach Bonferroni adjustiertes Alpha für multiple Tests (n = 7, p ≤ 0,007) wurde nicht erreicht); #: Kategorie mit größter Abweichung in der Häufigkeitsverteilung zwischen den Histologien innerhalb jedes Merkmals bei Vorliegen statistisch signifikanter Unterschiede; bei unvollständigen Daten wurden die Prozentwerte der jeweils gültigen Fälle angegeben.

bezogener Merkmale unter Ausschluss der Histologie PEC vorgenommen (► **Tab. 4**). Von den vormalig 4 (siehe fett markierte p-Werte in ► **Tab. 3**) blieben lediglich 3 statistisch signifikante Unterschiede für Adeno-Ca in der Häufigkeitsverteilung bei den Merkmalen Differenzierungsgrad, N- und UICC-Stadium bestehen (siehe fett markierte p-Werte in ► **Tab. 4**). Nach einer Bonferroni-Korrektur für multiple Tests wurde jedoch das Signifikanzniveau von keinem dieser Werte erreicht.

### Prognoseanalyse

Es wurde der Einfluss Patienten- und Tumor-bezogener Faktoren (Geschlecht, Altersgruppe, TNM- und UICC-Stadium, histologische Entität sowie Differenzierungsgrad) univariat ausgewertet. Es zeigte sich, dass alle einbezogenen Variablen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben (► **Tab. 5**).

Hinsichtlich des Sterberisikos (Hazard Ratio, HR) zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den häufigsten histologischen Entitäten in der univariaten Cox-Regression. Das niedrigste Risiko lag bei Azinus-Ca (Referenzkategorie) und das höchste Risiko bei PEC, welches im Vergleich zur Referenzkategorie mehr als 4-mal erhöht war (► **Tab. 5**).

Variablen mit statistisch signifikantem Einfluss auf das Gesamtüberleben in der univariaten Analyse wurden in eine multivariate Cox-Regression einbezogen (► **Tab. 6**). Ausgenommen hiervon wurde die Variable UICC-Stadium, die sich aus den Variablen des TNM-Stadiums zusammensetzt. Zudem bestand eine hohe Assoziation der Variable Differenzierungsgrad mit der Variable Histolo-

gie (► **Tab. 3**: hoch differenzierte Tumoren [low-grade] finden sich nahezu ausnahmslos bei Azinus-Ca, ACC oder MEC, wogegen Adeno-Ca und PEC in hohen Anteilen niedrig differenziert [high-grade] sind). Die genannten Variablen wurden demnach nicht in die multivariate Auswertung eingeschlossen, da dies zu einer Verzerrung durch Multikollinearität führen würde.

Die multivariate Cox-Regression beschreibt den Effekt der einzelnen erklärenden Variablen auf das Sterberisiko (Hazard Ratio) unter Berücksichtigung der Einflüsse der anderen erklärenden Variablen. Eine statistische Signifikanz ergab sich zunächst für die Variablen Alter, T- und N-Stadium (► **Tab. 6**, Schritt 1). Da die histologische Entität im ersten Schritt der Modellierung keinen signifikanten Einfluss hatte, wurde sie in einer zweiten Modellierung ausgeschlossen (► **Tab. 6**, Schritt 2). Hier zeigte sich keine wesentliche Veränderung im Vergleich zu Schritt 1 der Modellierung, und die einbezogenen Faktoren zeigten jeweils einen signifikanten Einfluss auf das Risikomodell. Mit jedem Altersjahr stieg das Sterberisiko um 7 % an (HR: 1,07). Ebenfalls erhöhte ein hohes T-Stadium das Risiko um 128 % (HR: 2,28) und ein hohes N-Stadium um 67 % (HR: 1,67).

### Diskussion

Die retrospektive unizentrische Analyse der Speicheldrüsenkarzinome über einen Zeitraum von 42 Jahren ergab, dass zahlreiche histologische Entitäten im praktischen Alltag an unserer Klinik sehr selten bzw. gar nicht diagnostiziert worden sind. Dies wird

► **Tab. 5** Univariate Analyse von Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben von Patienten der 5 häufigsten Speicheldrüsentumoren (n = 145).

univariate Analyse (Kaplan-Meier) von Risikofaktoren (n = 145)						univariate Cox-Regression			
		n	medianes OS		5 J-ÜR (%)	p (log-rank)	HR	95 %-KI (unteres/ oberes)	
			Jahre	S.E.					
<b>Gesamt</b>		<b>145</b>	<b>11,6</b>	<b>1,7</b>	<b>66,9</b>				
Geschlecht	weiblich	70	14,1	1,1	77,2	<b>0,014</b>	1	1,12–2,76	
	männlich	75	8,7	3,3	57,0		1,76		
Alter	<Median 64,9 Jahre	72	22,3	3,7	82,0	<b>&lt;0,001*</b>	1	2,67–7,64	
	≥Median 64,9 Jahre	73	5,4	1,9	52,1		4,51		
T-Stadium	1/2	84	13,7	1,4	71,9	<b>&lt;0,001*</b>	1	1,73–4,77	
	3/4	32	2,9	1,2	37,1		2,88		
	unbekannt	29							
N-Stadium	N0	74	12,9	1,5	77,1	<b>&lt;0,001*</b>	1	1,42–3,65	
	≥N1	43	1,7	0,8	34,4		2,28		
	unbekannt	28							
M-Stadium	M0	98	11,6	1,9	69,6	<b>0,039</b>	1	1,02–3,05	
	≥M1	21	3,1	2,0	45,0		1,76		
	unbekannt	26							
UICC	I/II	61	14,2	1,6	85,9	<b>&lt;0,001*</b>	1	1,72–4,42	
	III/IV	62	3,1	1,4	41,0		2,76		
	unbekannt	22							
Histologie	Azinus-Ca	23	16,7	0,8	89,7	<b>&lt;0,001*</b>	1		
	ACC	29	13,5	0,9	92,5		1,25		0,51–3,07
	MEC	33	–	–	60,8		1,58		0,66–3,77
	Adeno-Ca	29	11,4	4,8	66,0		2,23		0,97–5,13
	PEC	31	2,3	1,1	35,5		4,38		1,98–9,70
Differenzierungsgrad	low-grade	33	13,9	2,6	71,5	<b>0,001*</b>	1	1,65–9,16	
	high-grade	12	2,4	0,8	27,3		3,88		
	unbekannt	100							

5 J-ÜR = 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate; S.E. = Standardfehler; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; Signifikanzniveau erreicht ( $p \leq 0,05$ ; fettgedruckt); \*signifikante Werte nach Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni für multiple Tests ( $n = 8$ ,  $p \leq 0,006$ ).

durch andere Untersuchungen bestätigt [14, 15, 16, 17]. Ein wesentlicher Teil der in der WHO-Klassifikation für maligne Speicheldrüsentumoren benannten histologischen Diagnosen ist in der von uns untersuchten Kohorte so selten, dass sie in den weiteren statistischen Analysen nicht berücksichtigt werden konnten. In einer epidemiologischen Analyse aus den USA mit einer sehr großen Fallzahl sind die 5 häufigsten WHO-Typen identisch mit denen unserer Auswertung. Hinsichtlich der seltener auftretenden Histologien ergibt sich ebenfalls ein ähnliches Ergebnis [17]. In der vorliegenden Auswertung wurden zu den in der zitierten Arbeit genannten zusätzlich das Sialoblastom, das metastasierende pleomorphe Adenom und das papilläre Zystadenokarzinom als seltene Histologie klassifiziert (► **Tab. 1**). Obwohl übereinstimmend viele Histologien als selten bezeichnet werden können, ist aus der Lite-

ratur bekannt, dass in Abhängigkeit von der geografischen Region das Auftreten von Karzinomen der Speicheldrüsen und deren histologische Zusammensetzung schwanken [18]. Möglicherweise spielen hierbei Umweltbedingungen oder Risikofaktoren in Bezug auf regionale Besonderheiten im Lebensstil eine Rolle.

Die in dieser Arbeit festgestellte 5 J-ÜR von 66,9 % der Gesamtkohorte entspricht den Literaturangaben [3, 4]. Nach Klassifizierung der Patienten entsprechend der 5 häufigsten Histologien zeigen sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen 3 Patientengruppen mit unterschiedlichen Überlebensraten. Hierbei können 3 Prognosegruppen unterschieden werden. Azinus-Ca und ACC weisen mit 89,7 % bzw. 92,5 % eine exzellente 5 J-ÜR auf. MEC (60,8 %) und Adeno-Ca (66,0 %) lassen sich in eine mittlere Prognosegruppe einordnen. Das PEC zeigt eine deutlich davon abge-

► **Tab. 6** Multivariate Cox-Regression mit den Variablen Alter, Histologie, T- und N-Stadium (n = 114).

Variable		Schritt 1			Schritt 2				
		HR	95 %-KI (unterer/oberer)		p-Wert	HR	95 %-KI (unterer/oberer)		p-Wert
Alter		1,04	0,99	1,08	<0,001	1,07	1,05	1,09	<0,001
Histologie	Azinus-Ca	1			0,237				
	ACC	1,19	0,46	3,12	0,720				
	MEC	2,05	0,79	5,30	0,141				
	Adeno-Ca	1,17	0,49	2,80	0,720				
	PEC	1,99	0,86	4,56	0,106				
T	T1/2	1			<b>0,007</b>	1			<b>0,003</b>
	T3/4	2,15	1,23	3,73		2,28	1,31	3,95	
N	N0	1			<b>0,033</b>	1			<b>0,046</b>
	≥N1	1,80	1,05	3,08		1,67	1,01	2,77	

grenzte und verhältnismäßig schlechte 5-J-ÜR von 35,5% (► **Abb. 1**). Eine ähnliche Aufteilung ist in der Literatur beschrieben. So haben Spiro et al. [11] und Terhaard et al. [3] ebenfalls Azinuskarzinome mit der besten und PEC als Tumoren mit der schlechtesten Überlebensrate identifiziert.

Die beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Patientengruppen der 5 häufigsten Entitäten ist ein Hinweis auf grundlegende Unterschiede zwischen den Tumortypen. Um zu analysieren, welche anderen Faktoren mit der Histologie assoziiert sind und ggf. für die prognostischen Differenzen der Tumoren verantwortlich sein könnten, wurde die Häufigkeitsverteilung bekannter Risikofaktoren untersucht. Sowohl in den hier vorliegenden Daten als auch in der Literatur sind besonders die Entitäten PEC und Adeno-Ca statistisch häufiger mit größeren Primärtumoren und weiter fortgeschrittener lymphogener Metastasierung assoziiert (► **Tab. 3**) [3]. Zudem weisen Adeno-Ca häufiger einen niedrigen Differenzierungsgrad auf (► **Tab. 3** und ► **Tab. 4**). Das hohe Lebensalter bei Diagnosestellung bei Patienten mit PEC kann ebenfalls als prognostisch relevante Einflussgröße für das Gesamtüberleben infrage kommen (► **Tab. 3**). Im Gegensatz dazu sind bei Patienten mit Azinus-CA, ACC oder MEC die genannten Risikofaktoren (hohes Lebensalter, niedrige Differenzierung, hohes T/N-Stadium) seltener vertreten.

Die univariate Analyse zeigt hierbei einen signifikanten Einfluss aller untersuchten Faktoren auf das Gesamtüberleben der Patienten (► **Tab. 5**). Jedoch verfehlt der Einfluss des Geschlechts und einer Fernmetastasierung das Signifikanzniveau nach einer Bonferroni-Korrektur für multiple Tests. In der daraufhin durchgeführten multivariaten Analyse nach Elimination redundanter oder abhängiger Faktoren (► **Tab. 6**) erwiesen sich das T- und N-Stadium der Tumoren sowie das Alter bei Diagnosestellung als unabhängige Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. Die multivariate Analyse unserer Daten bestätigt nicht, dass die histologische Entität als unabhängiger Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben bei Speicheldrüsenkarzinomen angesehen werden kann (► **Tab. 6**). Erklärlich ist dies durch Zusammenhänge mit anderen Risikofak-

toren, die mehr oder weniger spezifisch für jede histologische Entität bestehen (► **Tab. 3** und ► **Tab. 4**). Die Ergebnisse unserer Auswertungen (HR in der univariaten Analyse, 5-J-ÜR sowie Assoziation mit Tumoreigenschaften) legen nahe, dass Patienten mit einem PEC der Speicheldrüsen einem Hochrisikokollektiv, Patienten mit MEC und Adeno-CA einer Prognosegruppe mit mittlerem Risiko und mit Azinus-Ca und ACC einem Niedrigrisikokollektiv quo ad vitam zugeordnet werden können.

Limitationen dieser Arbeit ergeben sich durch den retrospektiven Charakter der Untersuchung und den sehr ausgedehnten Zeitraum des einbezogenen Patientenkollektivs. Im betrachteten Zeitraum haben sich die TNM-/WHO-Klassifikationen sowie die klinischen Verfahren (Chirurgie/adjuvante Verfahren) verändert, und die allgemeine Lebenserwartung hat sich insgesamt verbessert. Dahingegen zeichnet sich das untersuchte Patientenkollektiv durch eine vergleichbar zu anderen Arbeiten (z. B. [9]) relativ hohe Fallzahl und lange Nachbeobachtungszeit aus.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen den Schluss zu, dass Prognosesysteme für Speicheldrüsentumoren, die rein auf anatomischen Indikatoren (wie TNM) der Karzinome beruhen, nicht ausreichend sind, sondern dass diese um weitere Faktoren erweitert werden sollten – insbesondere um die histologische Entität der häufigsten Subtypen. Die Abhängigkeit der Variablen lässt eine Einteilung in Prognosegruppen zu. Ob dies einen Einfluss auf die Intensität der Therapie der genannten Tumoren sowohl betreffend die Ausdehnung des chirurgischen Eingriffs und die Indikationsstellung adjuvanter Verfahren als auch im Hinblick auf neue medikamentöse Therapiemodalitäten haben sollte, ist eine sich ergebende weiterführende Fragestellung.

## Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die vorliegenden Daten geben einen Überblick über Häufigkeit und prognostische Kriterien von Speicheldrüsenkarzinomen. Dabei zeigt sich, dass die meisten der von der WHO identifizierten

Subtypen im klinischen Alltag ausgesprochen selten bis gar nicht vorkommen. Die sowohl in dieser Arbeit als auch in der Literatur häufigsten Subtypen PEC, Adeno-Ca, MEC, Azinus-Ca und ACC unterscheiden sich sowohl in der Überlebensrate der Patienten als auch in ihrer Assoziation zu Patienten- und Tumor-bezogenen Risikofaktoren. Die Ergebnisse der Arbeit legen nahe, dass bezogen auf die 5-J-ÜR PEC als Hochrisikohistologie, MEC und Adeno-CA als Mittelrisikohistologien sowie Azinus-Ca und ACC als Niedrigrisikohistologien bei Karzinomen der Speicheldrüsen angesehen werden können, wenn auch die histologische Entität in der multivariaten Untersuchung nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden konnte. Die statistisch signifikante Abhängigkeit der Histologie von den weiteren erfassten Risikomerkmale TNM, Alter und Differenzierungsgrad machen die histologische Diagnose dennoch zu einem interessanten und relevanten Stratifizierungsmerkmal für die prognostische Einschätzung und perspektivisch möglicherweise auch für die Therapieplanung. Die alleinige Betrachtung der Tumorausbreitung (TNM-/UICC-Stadium) ist nach den vorliegenden Daten für die Prognosestellung nicht ausreichend.

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- [1] Barnes L, Eveson JW, Sidransky D et al. Pathology and genetics of head and neck tumours: IARC; 2005
- [2] Ihrler S, Guntinas-Lichius O, Haas C et al. Updates on tumours of the salivary glands : 2017 WHO classification. *Pathologie* 2018; 39: 11–17. doi:10.1007/s00292-017-0407-5
- [3] Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck discussion* 692–683 2004; 26: 681–692. doi:10.1002/hed.10400
- [4] Bjorndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990–2005: outcome and prognostic factors. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol* 2012; 48: 179–185. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.09.005
- [5] Ata-Ali J, Zurriaga O, Alberich C. Incidence and survival rates for malignant salivary gland tumors. *J Oral Sci* 2016; 58: 67–73. doi:10.2334/josnusd.58.67
- [6] Pan SY, de Groh M, Morrison H. A Case-Control Study of Risk Factors for Salivary Gland Cancer in Canada. *J Cancer Epidemiol* 2017; 2017: 4909214. doi:10.1155/2017/4909214
- [7] Carlson J, Licitra L, Locati L et al. Salivary gland cancer: an update on present and emerging therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013: 257–263. doi:10.1200/EdBook\_AM.2013.33.257
- [8] Beal KP, Singh B, Kraus D et al. Radiation-induced salivary gland tumors: a report of 18 cases and a review of the literature. *Cancer J* 2003; 9: 467–471. doi:10.1097/00130404-200311000-00006
- [9] Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ et al. The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2057–2067
- [10] Bhattacharyya N, Fried MP. Determinants of survival in parotid gland carcinoma: a population-based study. *Am J Otolaryngol* 2005; 26: 39–44. doi:10.1016/j.amjoto.2004.06.017
- [11] Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986; 8: 177–184. doi:10.1002/hed.2890080309
- [12] Thackray A. Histological typing of salivary gland tumors. *International Histological Classification of Tumors No 7* 1972
- [13] Seifert G, Brocheriou C, Cardesa A et al. WHO International Histological Classification of Tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours. *Pathol Res Pract* 1990; 186: 555–581. doi:10.1016/S0344-0338(11)80220-7
- [14] Reinheimer A, Vieira DS, Cordeiro MM et al. Retrospective study of 124 cases of salivary gland tumors and literature review. *J Clin Exp Dent* 2019; 11: e1025–e1032. doi:10.4317/jced.55685
- [15] de Oliveira FA, Duarte EC, Taveira CT et al. Salivary gland tumor: a review of 599 cases in a Brazilian population. *Head Neck Pathol* 2009; 3: 271–275. doi:10.1007/s12105-009-0139-9
- [16] Cunha JL, Coimbra AC, Silva JV et al. Epidemiologic analysis of salivary gland tumors over a 10-years period diagnosed in a northeast Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020; 25: e516–e522. doi:10.4317/medoral.23532
- [17] Boukheris H, Curtis RE, Land CE et al. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: a population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2899–2906. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0638
- [18] Vasconcelos AC, Nor F, Meurer L et al. Clinicopathological analysis of salivary gland tumors over a 15-year period. *Braz Oral Res* 2016; 30. doi:10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0002