

**Aus der Klinik und Poliklinik für
Hals-, Nasen-, und Ohrenkrankheiten des
Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. U. Koch**

**Basalzelladenom und Basalzelladenokarzinom
Klinische Präsentation, Verlauf und Therapiekonzept**

**Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von**

**Fabian Reitmeier
aus Hamburg
Hamburg 2007**

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	S. 4
1.1.	Einführung in die Thematik	S. 4-5
1.2.	Anatomische und funktionelle Grundlagen der Kopfspeicheldrüsen	S. 6
1.3.	Spektrum der Speicheldrüsenerkrankungen	S. 10
1.4.	Speicheldrüsentumoren	S. 11
1.4.1.	WHO –Klassifikation	S. 12
1.4.2.	TNM-Klassifikation	S. 13
1.4.3.	Histopathologisches Grading	S. 15
1.4.4.	Stadiengruppierung	S. 15
1.4.5.	Diagnostik	S. 16
1.4.6.	Therapieformen	S. 21
2.	Grundlagen	S. 25
2.1.	Basalzelladenom	S. 25
2.1.1.	Historie und Nomenklatur	S. 25
2.1.2.	WHO-Definition des Basalzelladenoms	S. 26
2.1.3.	Klinik (Literatur)	S. 26
2.1.4.	Histopathologische Eigenschaften	S. 27
2.1.4.1.	Subtypen des Basalzelladenoms	S. 27
2.1.4.1.1.	Solides Basalzelladenom	S. 27
2.1.4.1.2.	Trabekuläres und tubuläres Basalzelladenom	S. 28
2.1.4.1.3.	Mischtypen	S. 29
2.1.4.1.4.	Membranöses Basalzelladenom	S. 31
2.2.	Grundlagen Basalzelladenokarzinom	S. 32
2.2.1.	Historie und Nomenklatur	S. 32
2.2.2.	WHO-Definition des Basalzelladenokarzinoms	S. 32
2.2.3.	Klinik (Literatur)	S. 32
2.2.4.	Histopathologische Eigenschaften des Basalzelladenokarzinoms	S. 33
2.2.4.1.	Subtypen des Basalzelladenokarzinoms	S. 33
2.2.4.1.1.	Solides Basalzelladenokarzinom	S. 34

2.2.4.1.2.	Trabekulär-tubuläres Basalzellenkarzinom	S. 34
2.2.4.1.3.	Membranöses Basalzellenkarzinom	S. 35
2.3.	Adenoidzystisches Karzinom als wichtigste Differentialdiagnose	S. 36
3.	Zielsetzung und Fragestellung	S. 38
3.1.	Zielsetzung	S. 38
3.2.	Fragestellung	S. 38
4.	Material und Methoden	S. 39
4.1.	Material	S. 39
4.1.1.	Hamburger Speicheldrüsenregister	S. 40
4.1.2.	Patientennachweis	S. 42
4.2.	Methoden	S. 51
4.2.1.	Klinisch-histopathologischer Erhebungsbogen	S. 52
4.2.2.	Statistik	S. 56
5.	Ergebnisse	S. 57
5.1.	Basalzellenadenom	S. 58
5.1.1.	Epidemiologie	S. 58
5.1.2.	Lokalisation	S. 60
5.1.3.	Anamnese und klinische Befundkonstellation	S. 61
5.1.4.	Therapie	S. 62
5.1.5.	Verlauf	S. 62
5.2.	Basalzellenkarzinom	S. 64
5.2.1.	Epidemiologie	S. 64
5.2.2.	Lokalisation	S. 65
5.2.3.	Anamnese und klinische Befundkonstellation	S. 66
5.2.4.	TNM – Klassifikation	S. 67
5.2.5.	Stadieneinteilung	S. 67
5.2.6.	Therapie	S. 68
5.2.7.	Verlauf	S. 70

6.	Diskussion	S. 75
6.1.	Basalzelladenom	S. 75
6.2.	Basalzelladenokarzinom	S. 78
6.3.	Schlussfolgerung	S. 82
7.	Zusammenfassung	S. 83
8.	Literaturverzeichnis	S. 84
9.	Danksagung	S. 93
10.	Lebenslauf	S. 95
11.	Erklärung (Eidesstattliche Versicherung)	S. 96

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Thematik

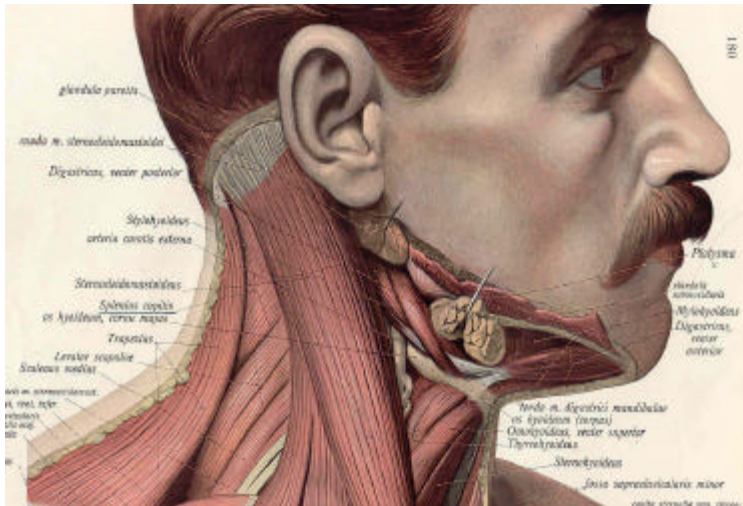
In der folgenden Arbeit werden die beiden sehr seltenen, histologisch nahezu identischen Speicheldrüsentumorentitäten „Basalzelladenom“ (BA) und „Basalzelladenokarzinom“ (BAC) untersucht. Es werden Aussagen getroffen bezüglich der teils sehr komplizierten, da mannigfaltigen Differentialdiagnostik sowie über den klinischen Verlauf der jeweiligen Entität in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie. Diese Ergebnisse basieren zum einen auf Literaturrecherche, zum größten Teil jedoch auf einer retrospektiven Analyse von Patientenakten derer, die im Hamburger Speicheldrüsenregister der Oralpathologie der Universität Hamburg verzeichnet sind. Aufgrund des sehr seltenen Vorkommens dieser Tumorentitäten sind im internationalen Schrifttum bislang keine großen Patientengruppen nachuntersucht worden. Die meisten Veröffentlichungen zum Thema Basalzelladenom und Basalzelladenokarzinom sind Falldarstellungen oder Übersichten über kleine Fallzahlen. Die Institution des Hamburger Speicheldrüsenregisters macht es überhaupt erst möglich, gezielt diese sehr seltenen Verläufe über einen längeren Zeitraum zusammenzutragen und nachzuuntersuchen. Nach Durchsicht der verfügbaren Veröffentlichungen handelt es sich bei der hier vorliegenden Arbeit um die mit der größten retrospektiv untersuchten Fallzahl. Die große Zahl von Differentialdiagnosen, die sich dem Kliniker unter dem Leitsymptom einer Speicheldrüsenanschwellung – insbesondere im Bereich der Glandula parotis - eröffnet, verlangt im Bezug auf die Primärtherapie exakte Richtlinien, da die eigentliche Diagnostik rein der histopathologischen Befundung unterliegt, der Chirurg folglich in der Regel bei Ersteingriff nicht weiß, um welche Tumorentität es sich handelt. Bei der Vielzahl unterschiedlicher Speicheldrüsentumorentitäten wiederum wird vom befundenden Pathologen ein hohes Maß an Erfahrung erwartet, da einige dieser Tumoren extrem selten auftreten und sich mit Hilfe der gängigen Färbemethoden kaum von anderen differenzieren lassen, sich in der Form der notwendigen Therapie jedoch teils erhebliche Unterschiede aufweisen. Die Therapie der Wahl sämtlicher Speicheldrüsentumoren stellt in erster Linie die kapselerhaltende chirurgische „in-sano-Resektion“ mit ausreichendem Sicherheitsabstand dar. In Abhängigkeit

vom pathologischen Befund ergeben sich in einigen Fällen anschließend entsprechend weitere Indikationen zu operativen oder adjuvanten therapeutischen Maßnahmen wie Radiotherapie oder Chemotherapie, bzw. Kombinationen beider, die der behandelnde Arzt in Kenntnis gängiger Therapieempfehlungen anwenden sollte. Das Problem, das sich dem Kliniker stellt, wenn er in die Therapie sehr seltener Tumoren involviert ist, ist häufig die fehlende Kenntnis in Bezug auf den klinischen Verlauf, das biologische Verhalten und die Prognose. Gerade im Bereich der Glandula parotis, dem Hauptsitz sämtlicher Speicheldrüsentumoren, ergibt sich für den betroffenen Patienten zusätzlich die Fragestellung, inwiefern ein diagnostiziertes Malignom eine operative Schonung des Nervus facialis (N.VII) zulässt, da der Fazialiserhalt nicht nur aus funktionellen Gründen anzustreben ist, sondern auch in kosmetischer und psychischer Hinsicht und somit für das Sozialleben und die Lebensqualität des Patienten von entscheidender Bedeutung ist. Aufgrund seiner besonderen anatomischen (intraparotidealen) Lage und der Tendenz einiger maligner Tumoren, perineural zu infiltrieren, gestaltet sich die operative Konsequenz für den N.VII bei verschiedenen Tumorentitäten höchst unterschiedlich. Betrachtet man nun die beiden hier untersuchten Entitäten Basalzelladenom und Basalzelladenokarzinom, die in ihrem histologischen Erscheinungsbild nahezu identisch auftreten und sich per Definition lediglich durch ihr Verhalten in Bezug auf Infiltration bzw. Invasion differenzieren lassen, so ist der Schluss zu ziehen, dass in Bezug auf die Konsequenzen, die sich aus der Diagnose ergeben, dem Pathologen ein großes Maß an Verantwortung für den weiteren klinischen Verlauf, der ja entscheidend von der Art der gewählten Therapie abhängt, zukommt.

Ziel dieser Arbeit ist es folglich, anhand der im internationalen Vergleich hohen Fallzahl registrierter Patienten – unter Berücksichtigung der in der Literatur angegebenen Ergebnisse – Erkenntnisse bezüglich des klinischen Verlaufs und des biologischen Verhaltens zu gewinnen sowie schlussendlich eine Richtlinie zur Therapie dieser beiden sehr seltenen Tumorentitäten zu erstellen.

1.2. Anatomische und funktionelle Grundlagen der Kopfspeicheldrüsen

Speicheldrüsen entwickeln sich aus dem oralen Ektoderm und stellen tubuloalveoläre Strukturen dar, die den Speichel produzieren und sezernieren. Während die großen Speicheldrüsen paarig angelegt sind, finden sich die „Kleinen Speicheldrüsen“ zu Hunderten disseminiert, submukös gelegen, im Bereich der Lippen, der Wangen, des Gaumens und der Zunge. Die Glandula parotidea produziert im Gegensatz zu sämtlichen anderen Speicheldrüsen einzig serösen Speichel, während die Gld. submandibularis und Gld. sublingualis sowohl serösen als auch mukösen Speichel produzieren. Ferner unterscheidet sich die Gld. parotis von allen anderen Speicheldrüsen durch das entwicklungsgeschichtliche Vorkommen intraglandulärer Lymphknoten, welche im Rahmen inflammatorischer, reaktiver oder proliferativer Prozesse involviert sein können und somit auch einen Manifestationsort für maligne Lymphome, leukämische Infiltrate oder lymphogene Metastasen, hier insbesondere des malignen Melanoms des Gesichtes und der Kopfhaut, darstellen kann. Eine weitere Besonderheit der Glandula parotidea stellt der intraglandulär verlaufende Nervus facialis (N.VII) dar, welcher sich in der Drüse fächerförmig in seine Endäste aufteilt und somit eine Grenze bildet zwischen dem tiefen – medial gelegenen – und dem oberflächlichen – lateral gelegenen – Drüsenblatt. Der Hauptanteil der Drüse liegt in der Fossa retromandibularis sowie auf dem Ramus mandibulae. Sie erstreckt sich zwischen Jochbogen, äußerem Gehörgang, Kieferwinkel und M. masseter. Der tiefe Lappen reicht bis in das Spatium parapharyngeum hinein. Ihr Auführungsgang, der Ductus parotideus („Stenon’scher Gang“) reicht vom Vorderrand der Drüse über den M. masseter.



Grobe Anatomie mit Darstellung der Lagebeziehung von Glandula Parotis und Glandula submandibularis

aus: Deskriptive Anatomie von Joh. Sobotta 2. Teil 5. Auflage (1926)

Hier biegt er am Vorderrand rechtwinklig um, durchdringt den M. buccinatorius und mündet schließlich gegenüber dem 2. oberen Molaren in einer kleinen Papille der Mundschleimhaut. Nicht selten findet sich oberhalb des Stenon-Ganges ein accessorischer kleiner Drüsenlappen.

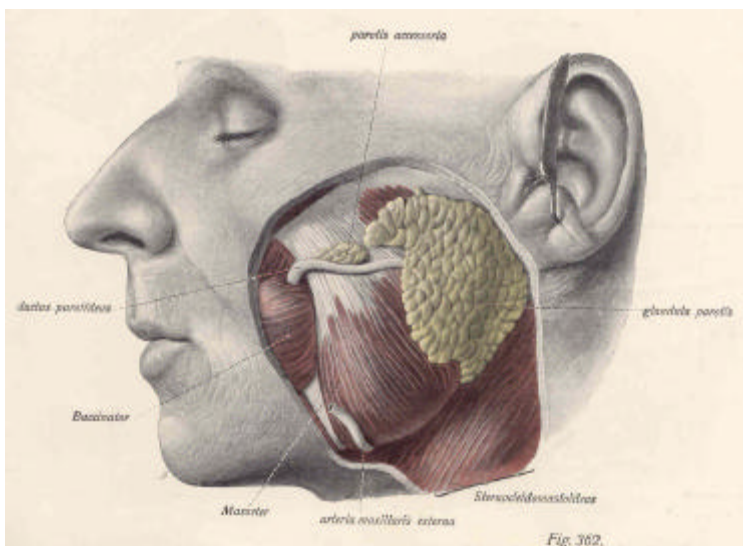
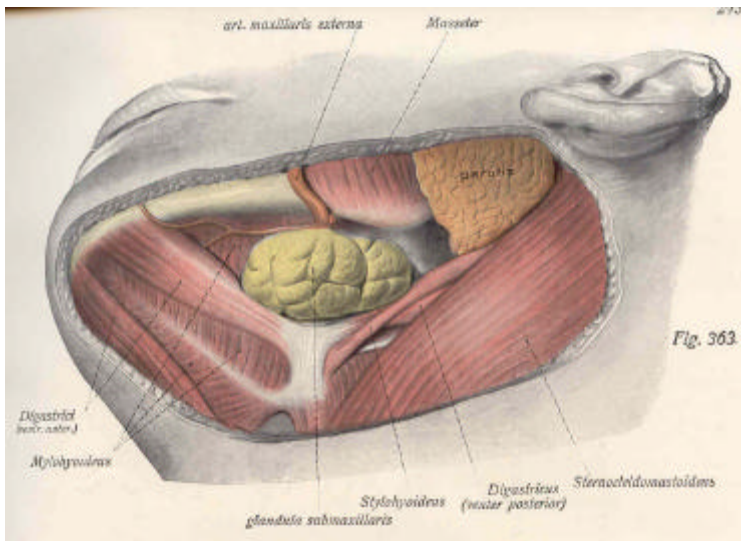


Abbildung der linken Glandula parotis mit Stenon Gang und accessorischem Drüsenanteil. Der Speichelgang verläuft über den M. masseter und tritt durch den M. buccinatorius in die Mundhöhle ein.

aus: Deskriptive Anatomie von Joh. Sobotta 2. Teil 5. Auflage (1926)

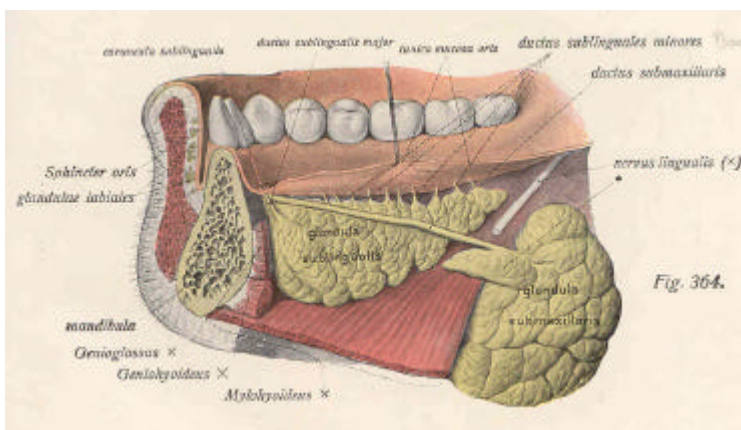
Die Glandula submandibularis – in diesen historischen Abbildungen noch als Glandula submaxillaris bezeichnet – ist eine ca. walnußgroße Struktur, die den Raum zwischen M. mylohyoideus, M. biventer und dem horizontalen Unterkiefer ausfüllt. Ihr Ausführungsgang, der Ductus submandibularis („Wharton-Gang“)geht vom hinteren Ende der Drüse aus in den Mundboden, zieht dann nach rostral und kann nach Anheben der Zunge im vorderen Anteil bds. als Plica sublingualis gesehen werden.



Hier sind die linke Glandula submandibularis (historisch noch als Glandula submaxillaris) sowie der caudale Pol der linken Glandula parotis in ihrer anatomischen Lagebeziehung abgebildet.

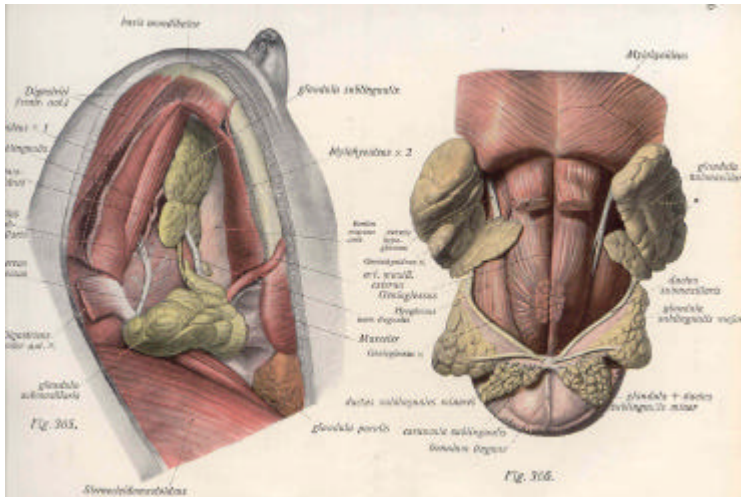
aus: Deskriptive Anatomie von Joh. Sobotta 2. Teil 5. Auflage (1926)

Die Glandula sublingualis, die kleinste der „großen Speicheldrüsen“ liegt im Sublingualraum und mündet in einem kombinierten Gangsystem, teils einheitlich mit der Glandula submandibularis seitlich vorn unter der Zunge.



Darstellung der rechten Glandulae sublingualis et submandibularis sowie Übersicht über die komplexen Ausführungsgangsysteme, die partiell die selbe Mündung unter der Zunge haben

aus: Deskriptive Anatomie von Joh. Sobotta 2. Teil 5. Auflage (1926)



Darstellung der Glandulae submandibularis et sublingualis sowie deren Lagebeziehung und Ausführungsgängen aus anderen Perspektiven.

aus: Deskriptive Anatomie von Joh. Sobotta 2. Teil 5. Auflage (1926)

Wie bereits erwähnt, setzt sich der Speichel aus serösen und mukösen Anteilen zusammen und stellt somit ein „Mischprodukt“ dar. Der so genannte „Spülspeichel“ ist von dünnflüssiger Konsistenz und ptyalinhaltig, wird von den serösen Drüsen produziert; der so genannte „Schleimspeichel“ ist von dickflüssiger Konsistenz, muzinhaltig und ist das Produkt der muzinösen Drüsen. Funktionell dient der Speichel zum einen der Fermentierung von Nahrungsbestandteilen, wobei die α -Amylase bei der Aufspaltung von Stärkemolekülen eine Schlüsselrolle spielt, aber auch reinigende und schützende Aufgaben werden durch den Speichel erfüllt, so dient der rein mechanische Spülvorgang schon der Reinigung von enoralen Taschen und Spalten sowie des Zahnapparates. Die im Speichel enthaltenen antibakteriell und antiviral wirksamen Substanzen wie das Lysozym, IgA1 und IgA2, Lactoferrin, Kallikrein etc. aber auch Peroxidasen und Lektine (60kDa-Glycoprotein) tragen ihren Anteil an der Aufrechterhaltung der enoralen Flora (Hochstrasser K et al. 1992). So ist Speichel z.B. in der Lage durch ein Abtrennen eines Glykoproteins (gp 120) des „envelopes“ die Oberflächenstruktur des HI-Virus derart zu verändern, dass ein Andocken an die Zielzelle verhindert wird (Nagashunmugam T. et al 1998, Malamud D. et al 1988). Andererseits stellt der Speichel mit seinem Gehalt an Glucose, Aminosäuren, etc. auch die Hauptnahrungsquelle der Mundflora außerhalb der Nahrungsaufnahmezeiten dar und dient somit nicht nur dem Erhalt der physiologischen Mundflora sondern trägt natürlich auch eine Vektorfunktion (beispielhaft plastisch durch die im Volksmund als „kissing-disease“ beschriebene infektiöse Mononukleose durch das Epstein-Barr-Virus) und ist an

der nutritiven Versorgung von Kariesbakterien maßgeblich beteiligt (Greenstein G et al. 1997). Selbst der physiologische Fluss des Speichels trägt eine infektionshemmende Funktion, so verhindert er die Aszension pathogener Keime (zumeist Streptokokken Lancefield Gruppe A oder Staphylokokkus aureus), wie sie bei Sialostase (z.B. durch Speichelsteine, Stenosen etc.) oder auch bei der marantischen Parotitis zu beobachten ist (Adler D. et al. 1988).

Eine zunächst banal erscheinende Funktion des Speichels, nämlich die Benetzung der Schleimhäute gewinnt praktische Bedeutung, wenn man sich vor Augen hält, dass ohne Speichel die Geschmackswahrnehmung, der Schluckakt und auch die Artikulation erheblich beeinträchtigt werden, wie es z.B. häufig nach erfolgter Bestrahlung der Kopf-Halsregion bei vielen Patienten der Fall ist. Im Normalfall beträgt die tägliche Speichelproduktion 1000 – 1500ml, wobei die Glandulae submandibulares den Hauptanteil liefern.

1.3. Spektrum der Speicheldrüsenerkrankungen

Es gibt eine Vielzahl von Speicheldrüsen im menschlichen Kopf-Hals-Bereich, welche grob in „große“ und „kleine“ Speicheldrüsen unterteilt werden. Zu den „großen“ gehören die Glandula parotis, die Glandula submandibularis und die Glandula sublingualis, zu den „kleinen“ die in der gesamten pharyngealen Schleimhaut ansässigen Speicheldrüsen. Statistisch gesehen finden sich Speicheldrüsentumoren am häufigsten in den großen Speicheldrüsen, wobei die Glandula parotis gegenüber der Glandula submandibularis als Tumorsitz deutlich überwiegt.

Histopathologisch unterscheidet man benigne von malignen Speicheldrüsentumoren, muss differentialdiagnostisch jedoch neben entzündlichen und steinbedingten Speicheldrüsenanschwellungen auch Lymphome und Metastasen anderer Malignome berücksichtigen. Es gibt, sieht man einmal von den Ovarien ab, wohl kein Organsystem des menschlichen Körpers mit einer solchen histopathologischen Vielfalt an Tumorentitäten, wie es die Kopfspeicheldrüsen hervorbringen. Um hier einen Überblick zu verschaffen werden im Folgenden sämtliche in der 2. Auflage der WHO-Klassifikation der „Histologischen Typisierung der Speicheldrüsentumoren“ (Seifert G. 1991) gelisteten Tumoren aufgeführt, ohne auf die einzelnen Subtypen näher einzugehen.

1.4. Speicheldrüsentumoren

Betrachtet man die alte Klassifikation der Speicheldrüsenkarzinome (Batsakis et al. 1983) im Vergleich zur aktuellen WHO-Klassifikation nach Seifert et al. von 1991, so kann man nachvollziehen, dass gerade die vor 1991 diagnostizierten Tumoren erst nach der vorangegangenen Reklassifikation durch die Oralpathologen des Speicheldrüsenregisters Hamburg einer spezifischen Entität zugeordnet werden konnten. Dieser Aufwand ist den Pathologen nicht hoch genug anzurechnen, da eine klinische Nachuntersuchung ohne eine vorangegangene Katalogisierung und Systematisierung faktisch unmöglich wäre.

Alte Klassifikation der Speicheldrüsenkarzinome (Batsakis et al. 1983)

Papilläres Adenokarzinom (mit oder ohne Schleimproduktion)
Muköses (kolloides) Adenokarzinom
Hellzelliges Karzinom (epithelial-myoepitheliales Schaltstückkarzinom)
Speichelgangkarzinome
Terminales Gangkarzinom
Schlecht- oder undifferenzierte Adenokarzinome
Neuroendokrine Karzinome
a) Adenokarzinome mit neuroendokriner Differenzierung
b) Kleinzellig, karzinoid

1.4.1. WHO-Klassifikation

Adenome	Karzinome
Pleomorphes Adenom	Azinuszellkarzinom (10%)
Myoepitheliom	Mukoepidermoidkarzinom (35%)
<i>Basalzelladenom</i>	Adenoidzystisches Karzinom (13,6%)
Warthin Tumor (Zystadenolymphom)	Polym. Low Grade Adeno-Ca (4,5%)
Onkozytom	Epithelial-myoepitheliales Ca (0,5-1%)
Kanalikuläres Adenom	<i>Basalzelladenokarzinom (1-4%)</i>
Talgdrüsendenom	Talgdrüsenkarzinom (0,6%)
Duktale Papillome	Papilläres Zystadenokarzinom (3,2%)
Zystadenome	Muzinöses Adenokarzinom (0,9%)
Tumorähnliche Läsionen	Onkozytotisches Karzinom (<1%)
Sialadenose	Speichelgangkarzinom (1,2%)
Onkozytose	Adenokarzinom (5-15%)
Nekrotisierende Sialometaplasie (Infarkt)	Malignes Myoepitheliom (Myoepitheliales Karzinom) (1,3%)
Benigne lymphoepitheliale Läsion	Ca im Pleomorphen Adenom (~2%)
Speicheldrüsenzysten	Plattenepithelkarzinom (6-13,9%)
Chronisch sklerosierende Sialadenitis (Küttner-Tumor)	Kleinzelliges Karzinom (<1%)
Zystisch-lymphatische Hyperplasie (bei AIDS)	Undifferenziertes Karzinom
Maligne Lymphome	Nicht-epitheliale Tumoren
Unklassifizierte Tumoren	Sekundäre Tumoren (Metastasen)

Zusammengestellt aus :

Seifert G. (1991) Histological Typing of Salivary Gland Tumors 2nd Edition

1.4.2. TNM - Klassifikation

Die nachfolgende TNM-Klassifikation gilt ausschließlich für Karzinome der großen Speicheldrüsen: Gl. Parotis, submandibularis und sublingualis. Tumoren der kleinen Speicheldrüsen (Schleimdrüsen der Schleimhäute des oberen Aerodigestivtraktes) sind von dieser Klassifikation ausgeschlossen; sie werden entsprechend dem jeweiligen anatomischen Bezirk ihres Ursprungs, z.B. Lippe klassifiziert. Eine histologische Diagnosesicherung ist erforderlich. („TNM-Klassifikation maligner Tumoren“, UICC, 5.Auflage 1997)

T-Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Tumor 2 cm oder weniger in der Ausdehnung,
ohne extraparenchymale Ausbreitung
- T2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4cm in größter Ausdehnung,
ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
- T3 Tumor mit lokaler Ausdehnung ohne Invasion des N. facialis
und / oder mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- T4 Tumor mit Infiltration der Schädelbasis, des N. facialis und/oder
Mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Anmerkung: „Extraparenchymatöse Ausbreitung“ ist die klinische oder makroskopische Infiltration von Haut, Weichteilen, Knochen oder Nerven. Der lediglich mikroskopische Nachweis entspricht nicht der „extraparenchymatösen Ausbreitung“ als Klassifikationskriterium.

R-Klassifikation

Das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor nach Behandlung kann durch die R-Klassifikation beschrieben werden. Die folgenden Definitionen gelten für alle Kopf- und Halslokalisationen:

- RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht sicher beurteilt werden
- R0 Kein Residualtumor
- R1 Mikroskopischer Residualtumor
- R2 Makroskopischer Residualtumor

N – Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2 Metastasen(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, oder in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2a Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2b Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung
- N2c Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N3 Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Anmerkung: In der Mittellinie gelegen Lymphknoten gelten als ipsilateral.

M – Fernmetastasen

MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

1.4.3. Histopathologisches Grading

Die Definitionen der G-Kategorien gelten für alle Kopf- und Halslokalisationen, ausgenommen Schilddrüse.

G – Histopathologisches Grading

GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1 Gut differenziert

G2 Mäßig differenziert

G3 Schlecht differenziert

G4 Undifferenziert

1.4.4. Stadiengruppierungen

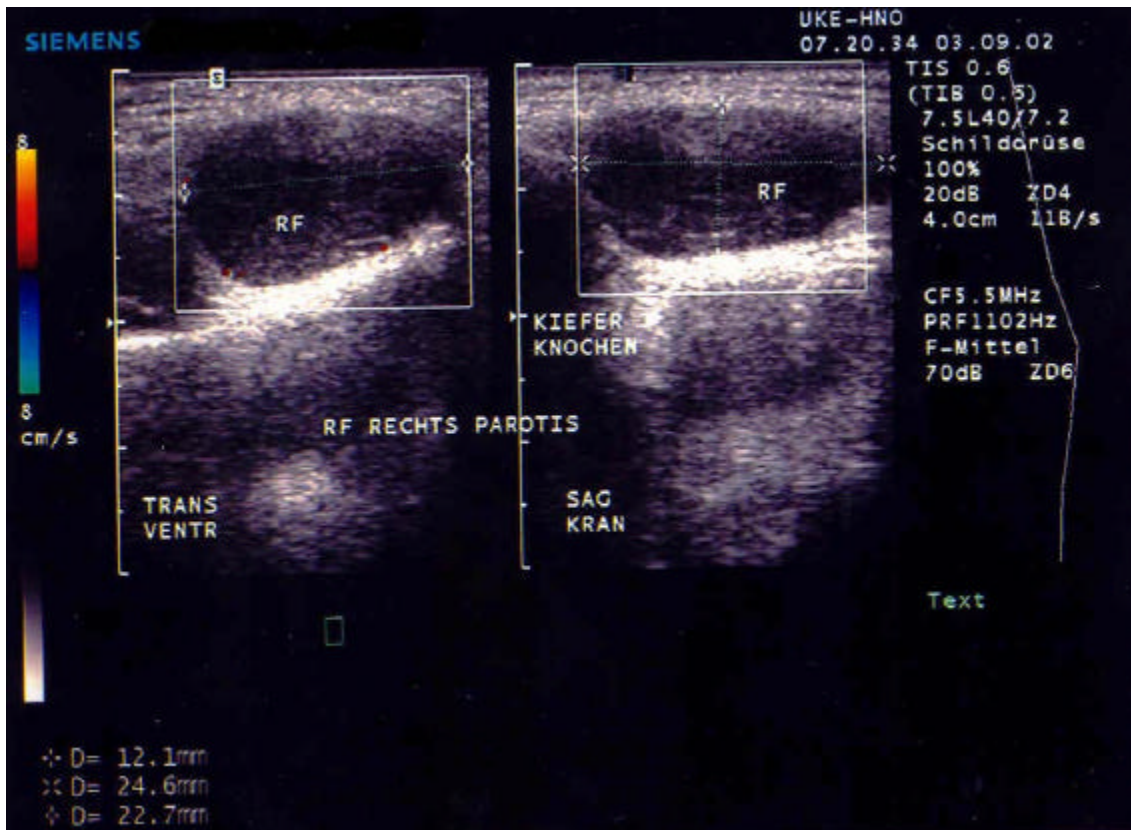
Stadium I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadium IV	T4	N0	M0
	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
	jedes T	N2	M0
	jedes T	N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

1.4.5. Diagnostik

Die sorgfältige klinische Differentialdiagnostik von Speicheldrüsenerkrankungen legt einen wesentlichen Grundstein für die Therapie. Dem Kliniker stehen neben seinen fünf Sinnen noch eine Vielzahl technischer Möglichkeiten zur Diagnostik zur Verfügung. Dennoch kann ein Grossteil der klinischen Verdachtsdiagnosen durch eine Basisdiagnostik bestehend aus Anamnese, klinischer Lokalbefunderhebung und Ultrasonographie erarbeitet werden, ohne dass auf die aufwendigeren Verfahren, die ich hier als Spezialdiagnostik bezeichnen möchte, zurückgegriffen werden muss. Hierzu zählen in erster Linie die Schichtbildgebung, also Computertomographie (CT), welche im Bereich der Speicheldrüsendiagnostik zunehmend von der Magnetresonanztomographie (MRT) verdrängt wird. Sialographie, Szintigraphie oder gar Positronenemissionstomographie (PET) spielen in der Diagnostik von Speicheldrüsentumoren eine eher unbedeutende Rolle.

Von nicht zu unterschätzendem Wert ist die präzise Anamneseerhebung. Betrachtet man die nur geringe Varianz der klinischen Symptome einer jeden Speicheldrüsenerkrankung und korreliert sie mit dem enormen Spektrum an Differentialdiagnosen (siehe 1.4.1.), so wird klar, dass eine richtungsweisende Verdachtsdiagnose nur unter genauester Berücksichtigung der anamnestisch erhobenen Symptome in Verbindung mit epidemiologischen Gesichtspunkten wie Alter und Geschlecht zu stellen ist (Ußmüller et al. 2001, Haubrich et al. 1976, Rauch et al. 1995, Seifert G. 1984)

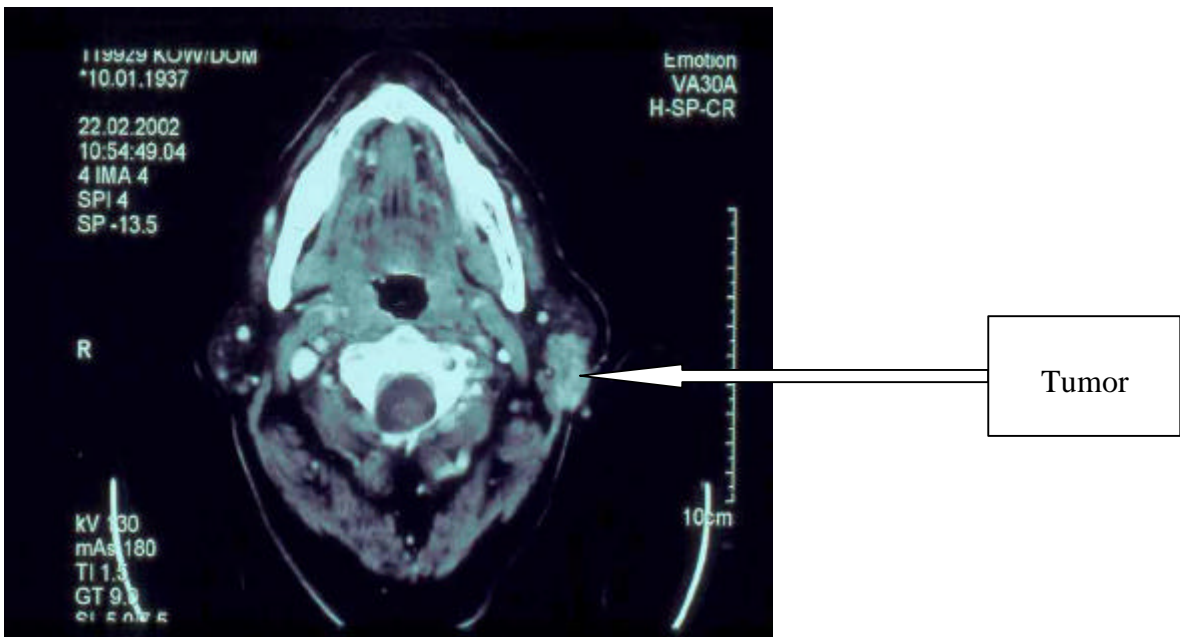
Hier aufgeführt das klassische Sonographiebild eines Speicheldrüsentumors der gl. Parotis rechts.



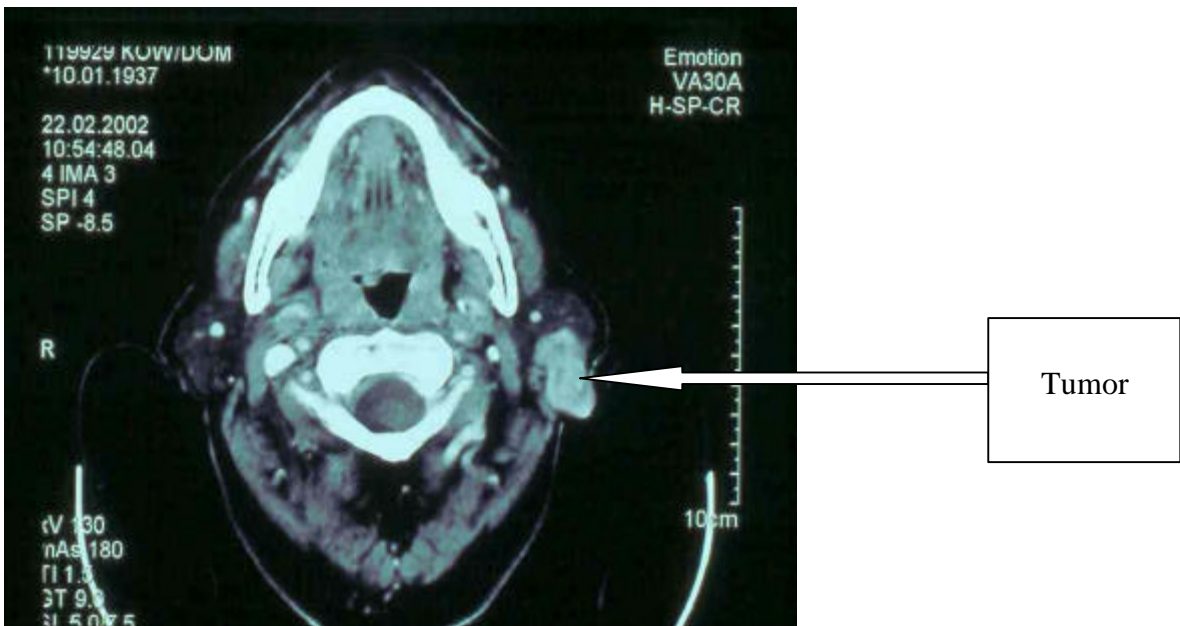
B-mode Sonographie Tumor Glandula Parotis rechts

Mittels der B-mode Sonographie lassen sich Lage, Anzahl, Größe, Form, Binnenecho und Vaskularisierung von Speicheldrüsentumoren erkennen, ferner Gangdilatationen, Sialolithen oder abszedierende Prozesse. Nicht möglich ist hingegen die Aussage zur Lagebeziehung zwischen Tumor und N. facialis oder eine Aussage bezüglich der Dignität oder gar Entität.

Weitere diagnostische Verfahren stellen im Bereich der Bildgebung die Computertomographie (CT) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Während die CT bei Malignomverdacht zusätzliche Aussagen über mögliche osseäre Destruktionen, mögliche Lymphknotenfiliae sowie bei so genannten „Eisberg-Tumoren“ eine präzise Tiefenausdehnung zulässt (hier lässt sich häufig sonographisch aufgrund der zu geringen Eindringtiefe des Ultraschalls keine Abgrenzung darstellen), so gibt die MRT zusätzliche Informationen über Weichgewebeeinfiltration.



axiales CT eines Basalzellenkarzinoms links

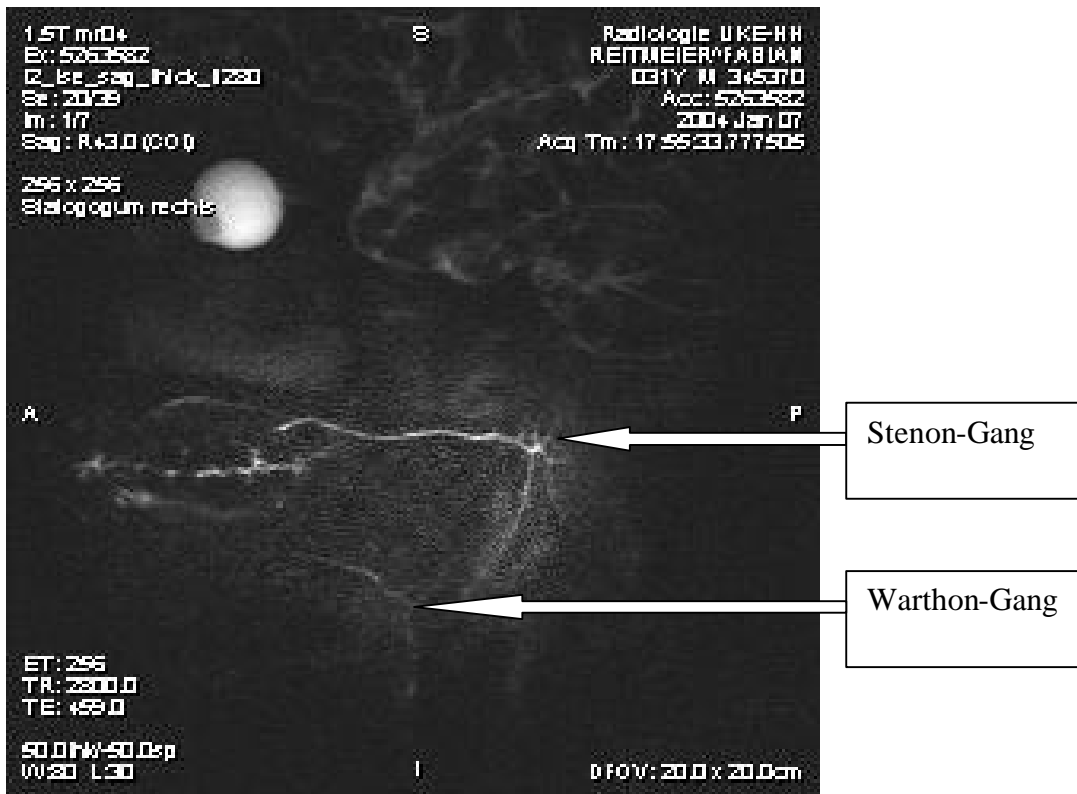


CT desselben Basalzellenkarzinom links – andere Schicht

Das makroskopische Tumorkorrelat ist unter 1.4.6. abgebildet.

Ein neues viel versprechendes Diagnostikum stellt die Speicheldrüsen-MRT dar. Hier können einerseits mittels MR-Sialographie die Speichelgangstruktur und die Funktion der Speicheldrüsen genau beurteilt werden, andererseits laufen derzeit groß angelegte prospektive Studien, deren erklärtes Ziel es ist, aufgrund der diffusionsgewichteten MR-tomographischen Darstellung (ADC-Imaging, (ADC= aparent diffusion coefficient)) prädiktive Aussagen bezüglich der Dignität und sogar des zu erwartenden

histologischen Befundes eines Speicheldrüsentumors zu treffen. (Habermann C.R., Reitmeier F. et al, 2005)



MR-Sialographie zur Darstellung der Speichelgänge (nach Sialogogum)

Das konventionelle Röntgen spielt nur im Rahmen einer einfachen Sialographie eine Rolle und findet seine Anwendung hauptsächlich in der Diagnostik chronischer Sialadenitiden sowie in der Detektion von Speichelsteinen, wird jedoch zunehmend von der nichtinvasiven MR-Sialographie abgelöst. (Habermann C.R., Reitmeier F. et al, 2005) Bildgebende Verfahren wie Szintigraphie und Positronen Emissions Tomographie (PET) spielen in der Diagnostik der Speicheldrüsenenerkrankungen eine eher nebensächliche Rolle. Während die Szintigraphie bei der Untersuchung autoimmunbedingter Sialadenitiden gelegentlich noch Einsatz findet, wird die PET bisweilen zur Suche eines Primärtumors beim CUP-Syndrom (cancer of unknown primary) oder zur Detektion von Metastasen herangezogen.

Weitere diagnostische Mittel sind die Stanzbiopsie sowie die Feinnadelaspirationszytologie, welche in der Diagnostik der Speicheldrüsentumoren umstritten sind, da häufig das bioptisch gewonnene Material dem Pathologen nicht ausreicht um eine sichere Diagnose zu stellen oder aber die Entnahmestelle in einem non-malignen Anteil eines gemischten (benigne und maligne Anteile) Tumors, wie er

bei den Speicheldrüsen (z.B. Karzinom im pleomorphen Adenom) vorkommen kann, liegt und somit primär eine falsche Diagnose gestellt wird (Hood I, et al 1982). Die Sensitivität der Diagnose eines Malignoms liegt mit dieser Methode bei ca. 80%, die Spezifität bei über 98%, dennoch gibt es, wie bereits oben erwähnt nicht wenige Probleme und Fallstricke bei dieser Form der Diagnostik. Das besagte pleomorphe Adenom kann nicht nur maligne Anteile enthalten, es zeigen sich innerhalb des Tumors (daher auch der Name) derart verschiedene histologische Gewebemuster, dass z.B. auch das Mucoepidermoidcarcinom oder das Adenoidzystische Karzinom fälschlicherweise diagnostiziert werden können. Auch erschweren zystische Veränderung die Interpretation. (Hermanek P., Sobin LH 1987, TNM Classification of Malignant Tumors, 4th edn. ; Beahrs O, Henson DE, Hutter RVP, Myers M 1988 Manual for Staging of Cancer; Seifert G. Histological Typing of Salivary Gland Tumors 1991 2nd edition). Die genannten Autoren schlagen vor bei zweifelhaftem histologischen Befund die Differentialdiagnose eher offen zu lassen, als das Risiko einzugehen, einen in die Irre führenden Befund zu erstellen, der möglicherweise zu einem inadäquaten operativen Vorgehen führt. Im Fall des Basalzelladenoms bzw. des Basalzelladenokarzinoms ergibt sich zusätzlich die Besonderheit, dass sich diese beiden Tumoren wie bereits mehrfach erwähnt lediglich durch ein malignomtypisches Wachstumsverhalten (Invasion, Infiltration, Kapseldurchbruch) unterscheiden. Es gibt einige wenige berichtete Fälle, bei denen der Mitoseindex allein so hoch war, dass die Diagnose eines Malignoms in Betracht gezogen werden konnte. (Seifert G. Histological Typing of Salivary Gland Tumors 1991 2nd edition). Hingegen halten Brown et al. (1994) eine differentialdiagnostische Unterscheidung des Basalzelladenokarzinoms vom adenoid-zystischen Karzinom und Basalzelladenom für möglich.

Bei diesen Biopsieverfahren stellt sich ebenfalls immer wieder die Frage nach der Kapselverletzung und somit iatrogenen Verstreuung z.B. des pleomorphen Adenoms (mit der möglichen und stets befürchteten Komplikation einer Satellitenaussaat).

Ferner gibt es noch die Möglichkeit der offenen Biopsie sowie der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik, die jedoch aufgrund der begrenzten zeitlichen Verhältnisse dem Pathologen häufig nur erlaubt zwischen benigne und maligne zu differenzieren, da komplizierte Färbe- und immunhistochemische Techniken im Rahmen einer Schnellschnittuntersuchung kaum praktikabel sind.

Die valide Diagnose wird schlussendlich durch den befundenden Pathologen gestellt. Um bei der Vielzahl von differentialdiagnostisch infrage kommenden Tumoren den

richtigen zu diagnostizieren bedarf es seitens des Pathologen gerade bei den seltenen einer großen Erfahrung und diversifiziertester Färbe- und immunhistochemischer Methoden.

1.4.6. Therapieformen

Die Therapie der Wahl eines jeden Speicheldrüsentumors besteht in der kapselerhaltenden in-sano-Resektion. Da in der Regel vor einem chirurgischen Eingriff kein histopathologischer Befund vorliegt, muss der Chirurg das Bestreben haben, den Tumor im Ganzen und im Gesunden zu entfernen. Der Ruf nach Kapselerhalt erhält in der Speicheldrüsenchirurgie eine besondere Bedeutung, da der häufigste Tumor (ca. 80% aller Speicheldrüsentumoren) durch das pleomorphe Adenom, einen primär benignen Tumor repräsentiert wird, und dieser die Eigenschaft hat, multilokulär aufzutreten und bei Kapselverletzung im Sinne einer lokalen Aussaat zu multiplen und langfristig schwer beherrschbaren Rezidiven führt. Des Weiteren ist die Entstehung eines „Karzinoms im pleomorphen Adenom“ ein bekanntes Phänomen.

Man unterscheidet bei der Parotischirurgie grob folgende vier Formen:

1. Enukektion
2. Laterofaziale Parotidektomie
3. Totale Parotidektomie
4. Radikale Parotidektomie

ad 1) Die Enukektion, also die „Ausschälung“ des Tumors stellt in der Regel einen Kunstfehler dar und sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen. Die Gefahr der non-in-sano Resektion und somit Rezidiventstehung ist im Vergleich zu den nachfolgend genannten Techniken enorm erhöht. Dennoch kann in Einzelfällen eine Enukektion, bzw. partielle Enukektion (z.B. bei direkt dem Tumor aufliegendem N. facialis) indiziert bzw. unvermeidbar sein.

ad 2) Die laterofaziale Parotidektomie ist in der Regel die Therapie der Wahl bei einem Ersteingriff. Hier wird in Abhängigkeit von der Lokalisation der Tumor kapselerhaltend

im Gesunden, d.h. mit ihm umgebenden gesundem Drüsengewebe unter Schonung des N. facialis reseziert.

ad 3) Unter einer totalen Parotidektomie versteht man die komplette Entfernung des Parotisparenchyms unter Schonung des N. facialis. Sie findet in der Regel als Zweiteingriff nach zuvor erfolgter laterofazialer Parotidektomie und Diagnosestellung eines Malignoms ohne perineurale Infiltration statt. Ebenso kann sie als Therapie der Wahl bei chronisch entzündlichen Zuständen, wie z.B. dem Morbus Sjögren, Anwendung finden.

ad 4) Die radikale Parotidektomie umfasst die totale Parotidektomie mit Resektion des N. facialis. Sie wird bei ausgedehnten Malignomen mit perineuraler Invasion angewandt. Eine entsprechende Nervenrekonstruktion sollte fallabhängig angestrebt werden.

Situativ können auch Mischformen dieser Verfahren vom behandelnden Chirurgen indiziert werden, welche dann mit dem Zusatz „modifiziert“ versehen werden. z.B. „modifiziert radikale Parotidektomie“ – dies bedeutet einen radikalen Ansatz im Bezug auf einzelne befallene Äste des N. VII. Gegebenenfalls kann es hier erforderlich sein, ein den Tumor bedeckendes Hautareal mit zu resezieren.

All diesen Techniken ist gemein, dass sie eine S-förmige Schnittführung von retroauriculär entlang des Kieferwinkels, ggf. mit Erweiterungs- bzw. Entlanstungsschnitt nach präauriculär bei cranial gelegenen Tumoren erfordern. Eine Präparation unter Darstellung des Nervus facialis ist Standard. Die Durchführung eines Neuromonitoring (sog. „Fazialismonitoring“) findet in komplizierten Fällen oder bei Rezidivoperationen Anwendung, stellt aber noch kein Routineverfahren im Sinne der Leitlinien dar.

In Einzelfällen, insbesondere beim Befall des tiefen Blattes der Glandula Parotis ist ein operativer Zugang von enoral, bzw. eine Kombination aus klassischem und enoralem Zugang zu wählen.

Weitere Anwendung finden konservative Therapieverfahren wie die Strahlen- und die Chemotherapie – auch in Kombination. Da es abgesehen von den in der Speicheldrüse lokalisierten Lymphomen bei sonst körperlich „gesunden“ Patienten keine primäre Indikation zur Radiotherapie oder Chemotherapie gibt, findet insbesondere die Bestrahlung ihre Anwendung bei polymorbiden Patienten, die einer Operation aus gesundheitlichen Gründen nicht zuzuführen sind, und natürlich insbesondere in der adjuvanten postoperativen Nachbestrahlung bei Malignomen. Die Nachbestrahlung erfolgt in der Regel mit 60 – 66 Gy und umfasst vom Bestrahlungsfeld die Parotisloge sowie die Halsgefäßscheide. Es ist hier zu beachten, dass die Bestrahlung der Speicheldrüsen in der Regel zu deren Funktionsverlust im Sinne einer Strahlensialadenitis und folglich einer ausgeprägten Xerostomie, häufig vergesellschaftet mit Mukositis und Dysphagie, führt.

Bei Malignomen gehört in Abhängigkeit der TN-Klassifikation eine Neck dissection, d.h. die Ausräumung der Lymphknoten und des Fettgewebes im Bereich der Halsgefäßscheide, zum Standard-Operationsverfahren. Hier unterscheiden wir die „funktionelle Neck dissection“ mit Erhalt der Strukturen N. accessorius, M. sternoleidomastoideus, V. jugularis von der „radikalen Neck dissection“ mit Opferung der genannten Strukturen. In der Praxis wird jedoch häufig – auch auf Wunsch des Patienten – keine streng „radikale Neck dissection“ sondern eine so genannte „modifiziert radikale Neck dissection“ im Sinne des weitgehenden Funktionserhaltes durchgeführt. Hier verschwimmen die Grenzen der Definitionen und das chirurgische Vorgehen wird von dem direkten Befall der genannten Strukturen abhängig gemacht.



Hier das Beispiel einer 80jährigen Patientin mit 8jähriger Anamnese einer indolenten parotidealen Raumforderung links ohne Fazialisfunktionsstörung. Das CT-morphologische Korrelat ist unter 1.4.5. abgebildet.

In zweizeitigem Vorgehen wurde zunächst eine laterofaziale Parotidektomie und anschließend nach histologischer Sicherung eines T2-Basalzelladenokarzinoms und N0, M0-Staging eine totale Parotidektomie mit Fazialiserhalt sowie eine ipsilaterale funktionelle Neckdissection durchgeführt. Bei R0-Resektion besteht nach mittlerweile dreijährigem Verlauf kein Anhalt für ein lokoregionäres Rezidiv oder eine Fernmetastasierung.

BAC links retorauculär (violett = Schnittführung)



In sano reseziertes T2 Basalzelladenokarzinom – ca. 3,5cm durchmessend. Vergleiche auch hier die CT-Morphologie unter 1.4.5.

Präparat nach laterofazialer Parotidektomie mit Hautresektion (Kapselerhalt)

2. Grundlagen

2.1. Grundlagen des Basalzelladenoms (BA)

2.1.1. Historie und Nomenklatur

Der Terminus Basalzelladenom (BA) wurde 1967 von Kleinsasser und Klein als histopathologische Variante des monomorphen Adenoms etabliert. Hier wurde bereits eine Unterteilung in solide, trabekuläre und tubuläre Subtypen vorgenommen. (Kleinsasser und Klein 1967; Batsakis 1972; Bernacki et al. 1974; Thawley et al. 1974; Nagao et al. 1982). In der früheren WHO-Klassifikation der Speicheldrüsenadenome wurde das Basalzelladenom in die Gruppe der monomorphen Adenome eingereiht (Thackeray und Sobin 1972); in der Klassifikation des Hamburger Speicheldrüsenregisters stellten die Basalzelladenome eine Sonderform des Speichelgangadenoms dar. (Seifert und Schulz 1979; Seifert et al. 1984) Folgende Synonyme standen lange Zeit für das Basalzelladenom: trabekuläres Adenom, tubuläres Adenom, tubulär-solides Adenom, kanalikuläres Adenom, Basaliom.

Aufgrund immunhistochemischer und ultrastruktureller Befunde wurden aus der Gruppe der monomorphen Adenome sowohl die Basalzelladenome als auch die Myoepitheliome abgegrenzt. (Dardick et al. 1984; Cho und Kim 1989)

Die bereits initial von Kleinsasser und Klein eingeführte Differenzierung in die Subtypen solide, trabekulär und tubulär wurde im weiteren Verlauf beibehalten und um den membranösen Subtypen, der nicht selten eine Vergesellschaftung mit dem Zylindrom zeigt, ergänzt. (Batsakis 1972; Bernacker et al. 1974; Thawley et al. 1974; Nagao et al. 1982; Seifert 1991, 1992).

2.1.2. WHO-Definition des Basalzelladenoms

Basalzelladenome weisen eine weitgehende zelluläre Isomorphie auf. Die charakteristischen Basalzellen zeigen überwiegend eine polare Ausrichtung mit palisadenförmiger Anordnung der Zellkerne und sind außen von einer deutlich ausgebildeten PAS-positiven basalmembranartigen Substanz umgeben. Im Gegensatz zum pleomorphen Adenom fehlt ein mucoides Stroma. Die Tumorzellen bilden solide, trabekuläre und tubuläre Formationen und imitieren damit die embryonale Entwicklung des Speichelgangsystems. Eine Sonderform stellt die membranöse Variante – auch „dermaler Anlagetyp“ genannt – dar.

2.1.3. Klinik (Literatur)

Gemäß der Literatur präsentieren sich Basalzelladenome meist als gut abgekapselte grauweiße Tumorknoten mit einem durchschnittlichen Diameter von 1-2cm (Batsakis 1972). Sie machen ca. 2 % aller epithelialen Speicheldrüsentumoren aus (Kratochvil et al.1990). Es wird ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit 60% beschrieben und der Altersgipfel liegt in der 6. – 7. Lebensdekade (Kratochvil et al 1990; Nagao et al. 1982). Als Haupttumorlokalisation wird mit 90% die Glandula parotis angeführt. (Christ und Crocker 1972; Strychalski 1974; Pogrel 1987; Mair und Stalsberg 1988). Für den speziellen Subtypen des membranösen Basalzelladenoms werden in der Literatur eine multizentrische Tumorbildung in der Hälfte der Fälle mit im Schnitt 12 Tumoren pro Fall, mittlerem Tumordurchmesser von 3cm bei 90%igem Vorkommen in der Glandula parotis und submandibularis und 90%igem Befall des männlichen Geschlechts und eine 25%ige Rezidivrate beschrieben. (Luna et al. 1987). Über ein kongenitales Auftreten dieser Tumoren wird in sehr seltenen Einzelfällen berichtet. (Simpson et al 1986, Seifert et al. 1986)

2.1.4. Histopathologische Eigenschaften des Basalzelladenoms

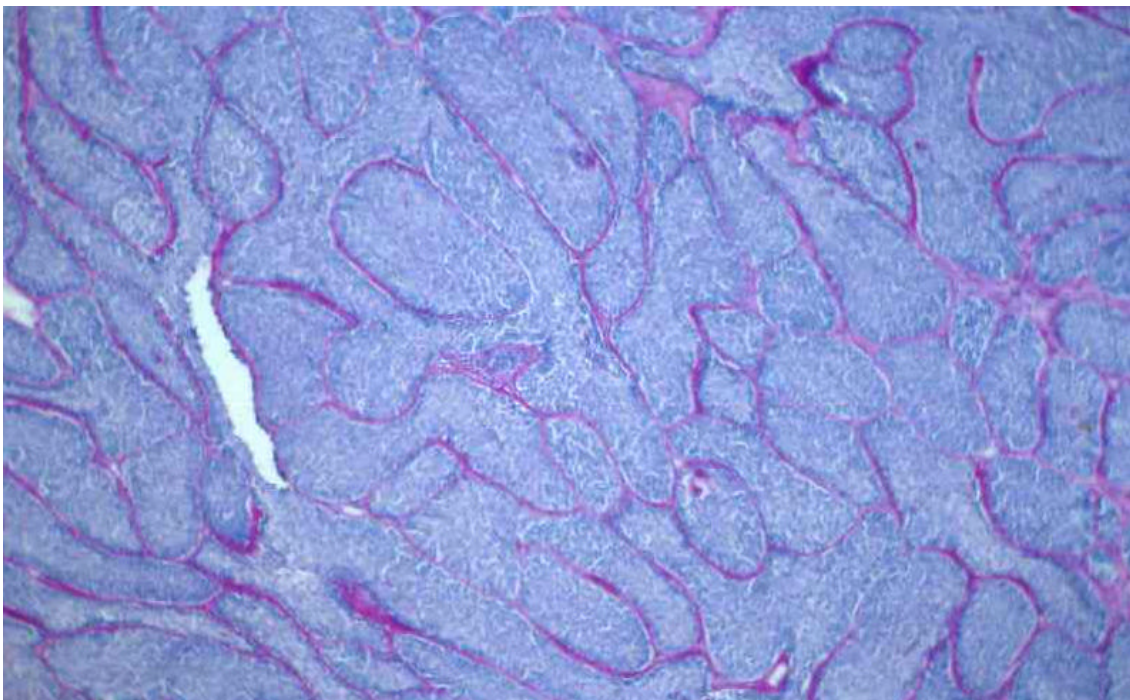
Das Basalzelladenom wird histopathologisch in vier Subtypen gegliedert. Unter den einzelnen Subtypen können ebenfalls Mischtypen ausgebildet werden.

2.1.4.1. Subtypen des Basalzelladenoms

- Solider Typ
- Trabekulärer Typ
- Tubulärer Typ
- Membranöser Typ

2.1.4.1.1. Solides Basalzelladenom

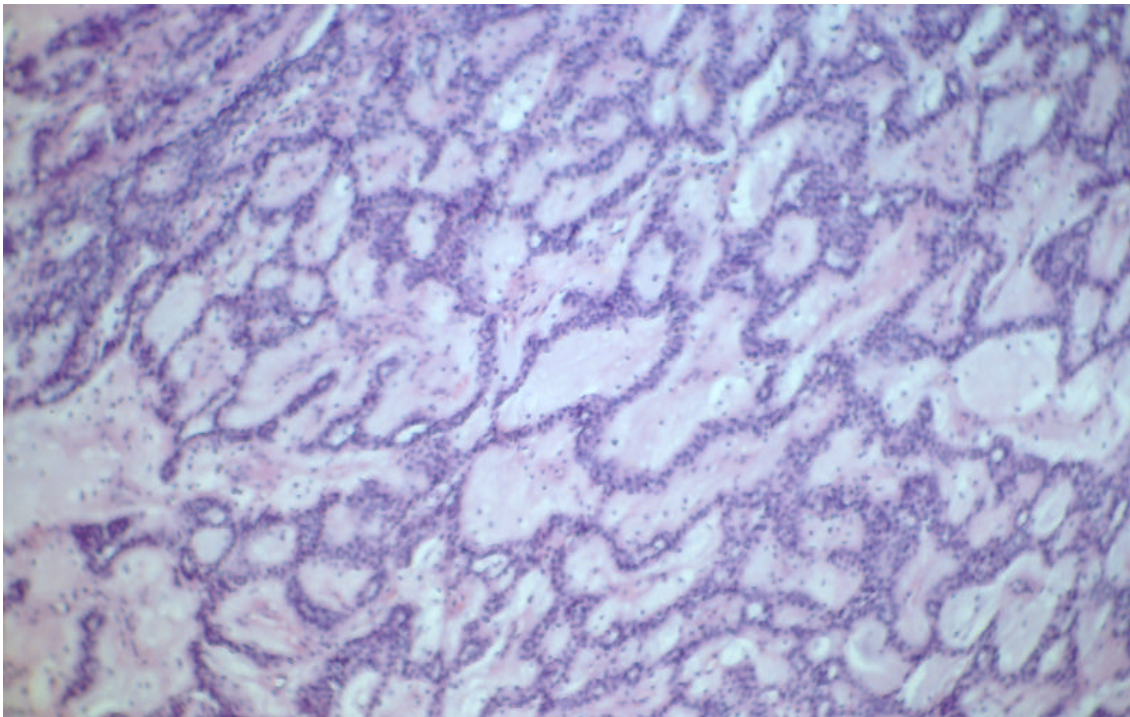
Das solide Basalzelladenom besteht aus einheitlich erscheinenden, in der Regel kleinen Zellen, welche in relativ großen, kompakten Zellverbänden auftreten, deren äußere Schicht häufig palisadenförmig angeordnet ist. Zusätzlich können interzellulär gelegene hyaline Ablagerungen sowie Inseln unterschiedlicher Differenzierung, wie z.B. Plattenepithelzellen auftreten. (Seifert G., 1991, Histological Typing of Salivary Gland Tumors 2nd Edition)



Basalzelladenom, solider Typ, PAS (aus dem Speicheldrüsenregister Hamburg)

2.1.4.1.2. Trabekuläres und tubuläres Basalzelladenom

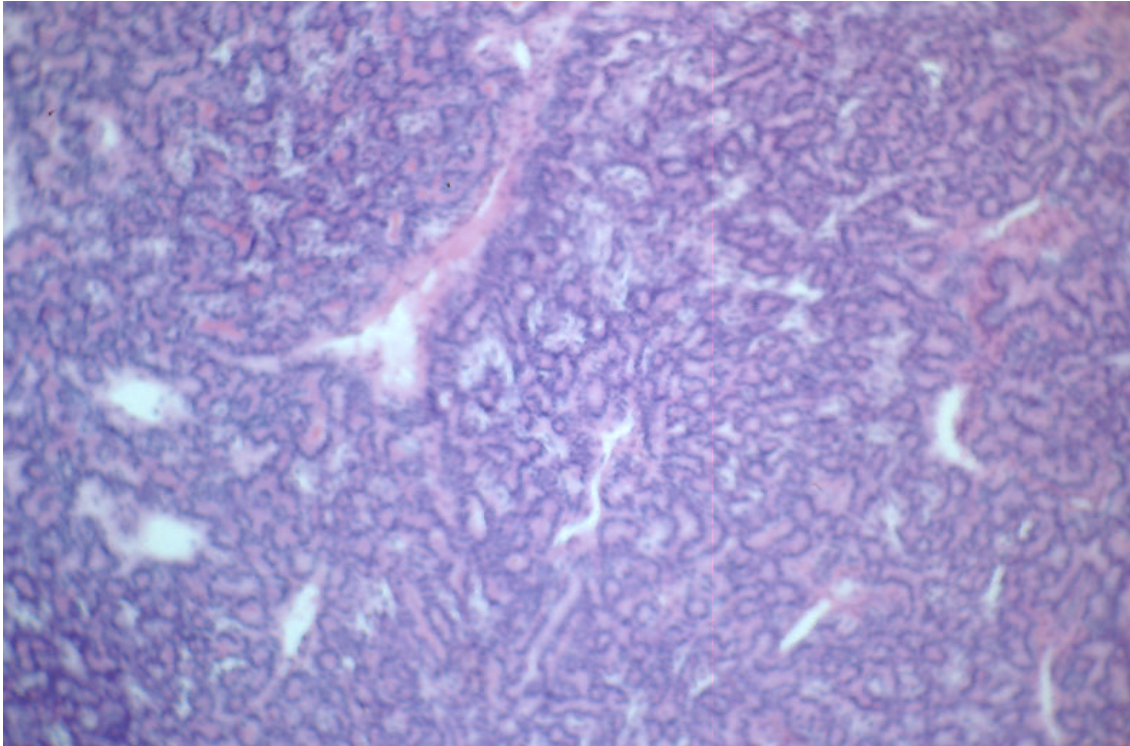
Die trabekuläre und tubuläre Form haben als Hauptkomponenten basaloide Zellen, welche in länglichen, eng beieinander liegenden bandähnlichen Verbänden oder an der Außenseite duktaler Strukturen angeordnet sind. (Seifert G., 1991, Histological Typing of Salivary Gland Tumors 2nd Edition) Immunzytochemisch zeigen die an der Innenseite gelegenen Zellelemente bei diesen beiden Subtypen positive Reaktionen für diverse Zytokeratine, α -1 Antichymotrypsin, karzinoembryonales Antigen (CEA),



Basalzelladenom, trabekulärer Typ, HE (aus dem Speicheldrüsenregister Hamburg)

Laktoferrin und die sekretorische Komponente. Die außengelegenen Zellen hingegen reagieren positiv auf Vimentin, S-100 Protein und Aktin. (Ogawa et al 1990, Takahashi et al. 1991, Ferreiro 1994). Die basalmembranartige Substanz außerhalb der Zellverbände reagiert positiv auf α -1 Antitrypsin. Gegenätzlich zum pleomorphen Adenom fällt die Reaktion für GFAP beim Basalzelladenom jedoch negativ aus und kann somit in der Differentialdiagnostik diffiziler Fälle Verwendung finden. (Mostafa et al 1994).

Zusammenfassend ergibt sich aus den immunhistochemischen Untersuchungen die Erkenntnis, dass die Basalzelladenome aus zwei Zelltypen aufgebaut sind, nämlich überwiegend aus Gangepithelien und aus dazwischen gelegenen Myoepithelzellen.

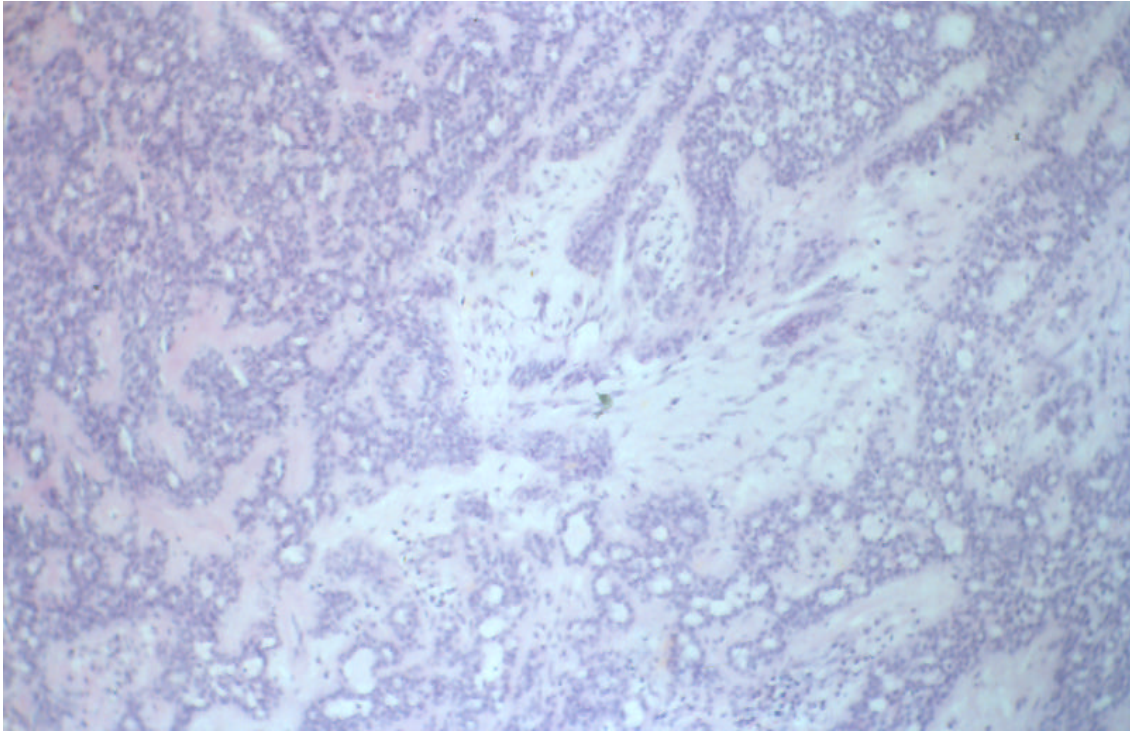


Basalzelladenom, tubulärer Typ, HE (aus dem Speicheldrüsenregister Hamburg)

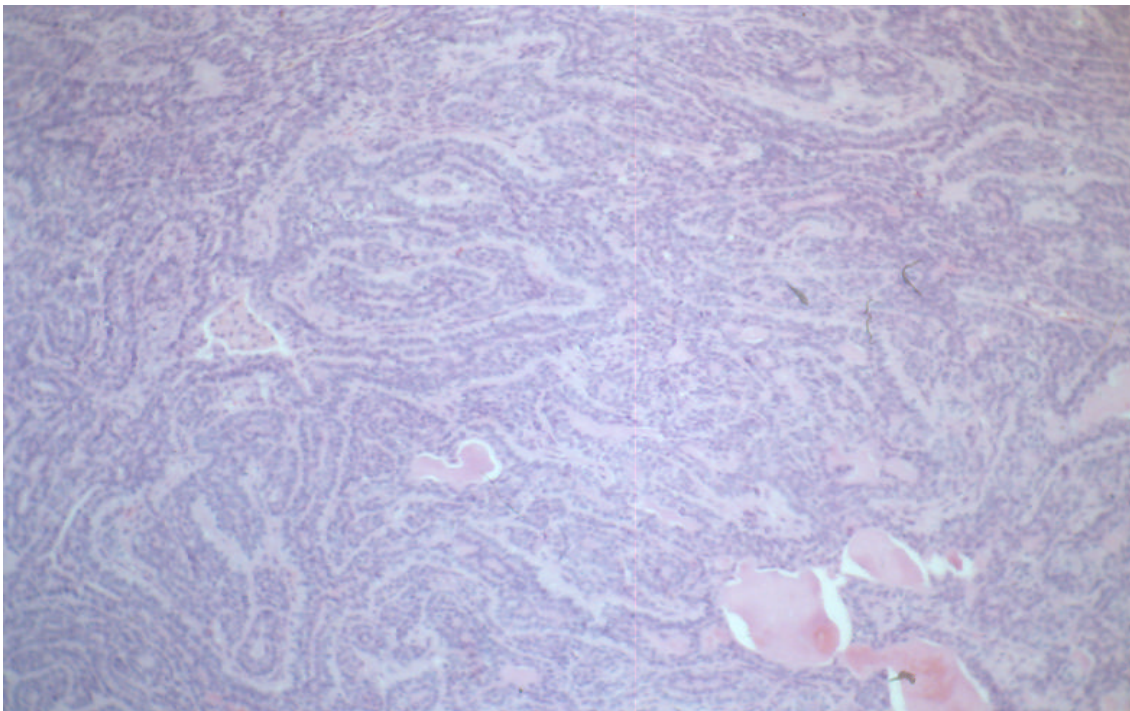
2.1.4.1.3. Mischtypen

Häufig treten auch Mischtypen der verschiedenen Subtypen auf, wobei insbesondere zwischen den tubulären und trabekulären Subtypen eine eindeutige Zuordnung nicht getroffen werden kann, und diese dann als tubulär-trabekulär bezeichnet werden.

Ultrastrukturell kann kein einheitliches Bild über den zellulären Aufbau der Basalzelladenome gewonnen werden. Die Majorität der Zellen wird wie bereits erwähnt durch basaloide Zellen vom Typus der Gangepithelien gestellt (Min et al. 1974; Luna u. Mackay 1976; Youngberg u. Rao 1979; Suzuki et al 1984; Chomette et al 1986). Diese Gangepithelien beinhalten Sekretgranula, Desmosomen sowie Mikrovilli an der luminalen Seite ihrer duktaalen Strukturen. Stromal finden sich bisweilen Replikationen des basalmembranartigen Materials, im dilatierten rauhen endoplasmatischen Retikulum der Stromazellen wurden teils parallel angeordnete Tubuli beschrieben (Suzuki et al 1974). In den zentralen Regionen der soliden Subtypen (oder Mischtypen mit solider Komponente) finden sich epidermoide Zellen mit Tonofilamenten. In den trabekulären und tubulären Subtypen (bzw. entsprechenden Mischtypen) zeigen sich peripher gelegene Myoepithelzellen mit Mikrofilamenten sowie Replikationen der basalmembranähnlichen Substanz (Jao et al. 1976, Abiko et al 1989).



Basalzelladenom, tubulär-trabekulärer Typ, HE (aus dem Speicheldrüsenregister Hamburg)

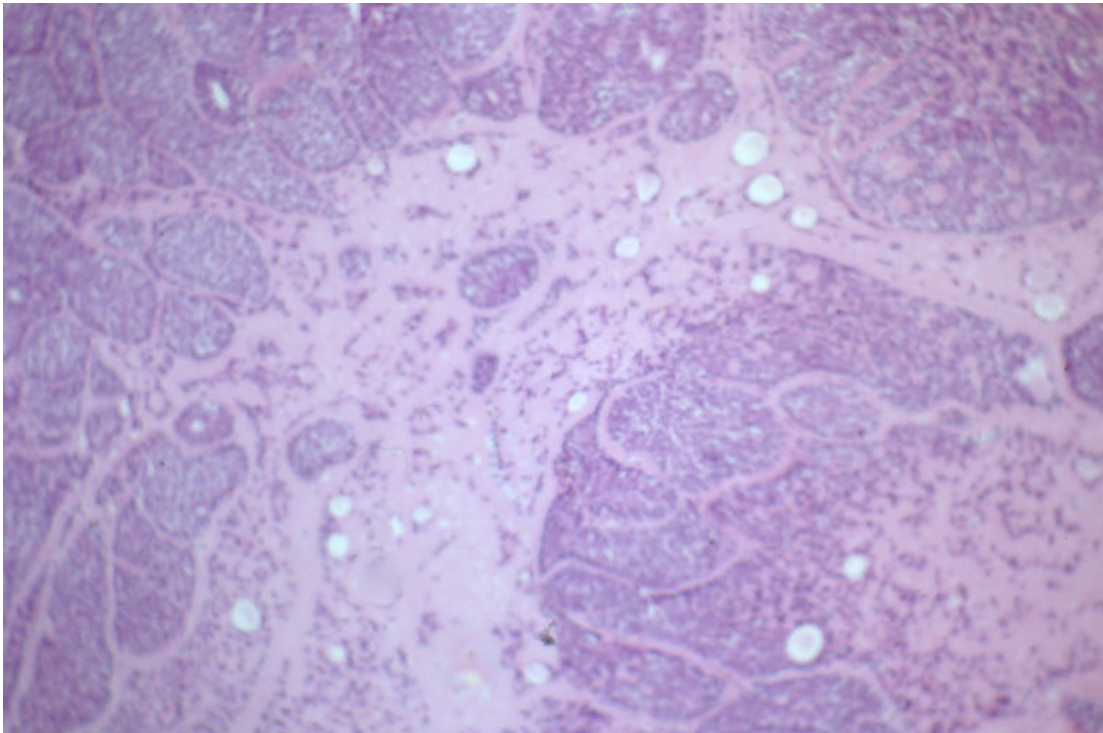


Basalzelladenom, solide-trabekulärer Typ, HE (aus dem Speicheldrüsenregister Hamburg)

Die elektronenmikroskopischen Befunde zugrundelegend wird die Entstehung der Basalzelladenome aus dem Bereich der Schaltstücke diskutiert. Es finden sich ferner Übereinstimmungen mit den zellulären Kompartimenten sowohl des pleomorphen Adenoms als auch des adenoidzystischen Karzinoms. (Seifert G., 1991, Histological Typing of Salivary Gland Tumors 2nd Edition)

2.1.4.1.4. Membranöses Basalzelladenom

Der membranöse (oder auch „dermaler Anlagetyp“) Typ wird durch palisadenförmig angeordnete periphere Basalzellen sowie deutlich ausgeprägte hyaline Basalmembranen charakterisiert (Headington et al. 1977, Alawi et al 1982; Herbst u. Utz 1984, Batsakis et al 1991). (Seifert G., 1991, Histological Typing of Salivary Gland Tumors 2nd Edition)



Basalzelladenom, membranöser Typ, HE (aus dem Speicheldrüsenregister Hamburg)

2.2. Grundlagen des Basalzelladenokarzinoms (BAC)

2.2.1. Historie und Nomenklatur

Das Basalzelladenokarzinom (BAC) wurde im Jahre 1990 erstmalig von Ellis und Wiskovitch vom Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) nach Beschreibung von 29 klinischen Fällen als eigenständige Tumorentität vorgestellt (Ellis GI, Wiskovitch JG, 1990). Bereits 1988 war die Definition der histologischen Eigenschaften durch Ellis und Gnepp vorangegangen. Das BAC wurde schließlich 1991 als Entität in die zweite Auflage der „Histologischen Typisierung der Speicheldrüsentumoren“ der WHO aufgenommen (Seifert et al, 1991). Zuvor galt synonym u.a. der Terminus des „malignen Basalzelltumors“ (Evans und Cruickshank, 1970).

2.2.2. WHO-Definition des Basalzelladenokarzinoms

Das Basalzelladenokarzinom (BAC) hat analoge gewebliche und zytologische Merkmale wie das Basalzelladenom, unterscheidet sich jedoch von diesem durch das infiltrative Wachstum und die Tendenz zur Metastasierung. Die Infiltration erfolgt in das angrenzende Speicheldrüsenewebe mit perineuraler oder intravaskulärer Invasion sowie in die umliegenden Weichteile. Das Hauptvorkommen liegt in der Parotis.

2.2.3. Klinik (Literatur)

Entsprechend dem aktuellen Schrifttum macht das Basalzelladenokarzinom ca. 1 - 2,9% aller epithelialen Speicheldrüsentumoren und 4% aller Parotiskarzinome aus. (Ellis und Auclair 1991, Marty et al. 1990). Die Hauptlokalisation der durchschnittlich 2-4 cm großen Tumoren liegt mit ca. 90% in der Glandula parotis, der Altersgipfel in der 6.-7. Lebensdekade und eine Geschlechtsdisposition ist nicht zu erkennen. (Mc Cluggage et al. 1995). In der Literatur wird die Rate der Lokalrezidive mit 25-50% angegeben. Die Metastasierung, welche überwiegend lymphogen und bis zu 10 Jahren nach Erstmanifestation erfolgt wird mit 10% angegeben und die 10 Jahresüberlebensrate liegt bei 75%. (Ellis und Wiskovitch 1990) Beschrieben werden

vereinzelt biphasisch differenzierte Speicheldrüsentumoren, die sowohl die histopathologischen Merkmale eines adenoidzystischen Karzinoms als auch eines Basalzelladenokarzinoms aufweisen. (Bernacki et al. 1974 ; Daley und Dardick 1983 ; Simpson et al. 1986 ; Adkins 1990 ; Ellis und Auclair 1991).

2.2.4. Histopathologische Eigenschaften des Basalzelladenokarzinoms

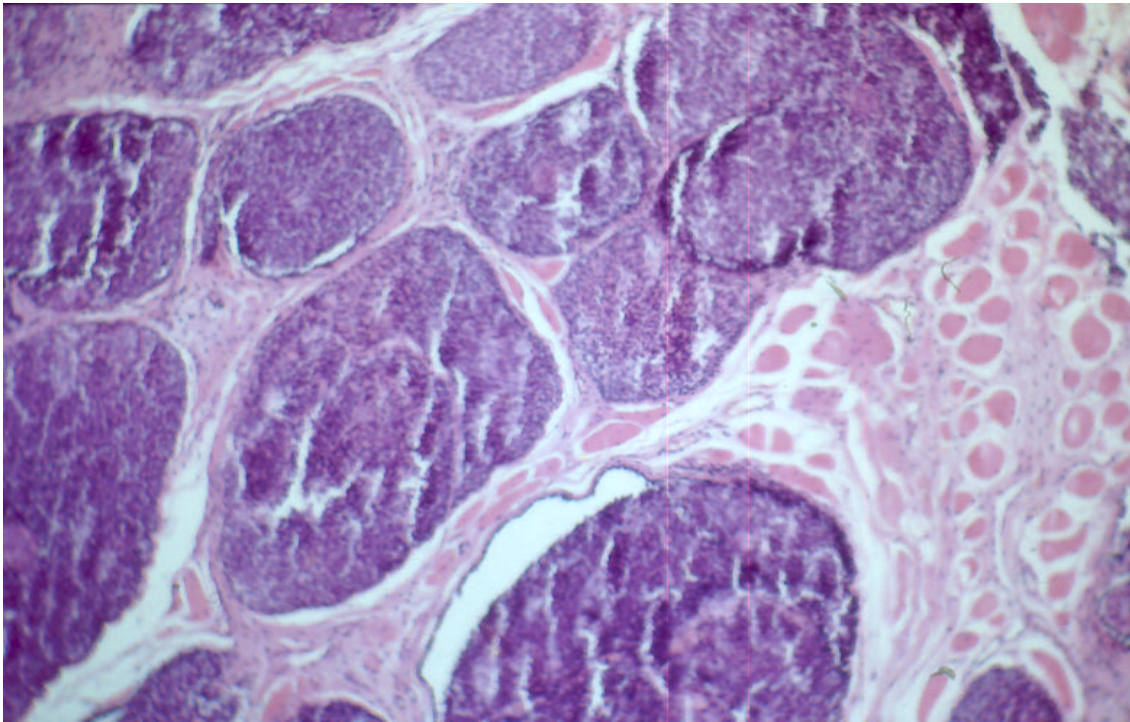
Wie aus der o.g. Definition zu ersehen unterscheidet sich das BAC vom BA lediglich durch sein infiltratives Wachstum und seine Tendenz zur Metastasierung. Wie auch beim BA existieren die vier Subtypen des soliden, trabekulären, tubulären und membranösen BAC. Die histopathologischen Schnitte unterscheiden sich durch Kapseldurchbruch, perineurale bzw. peri- und intravakuläre Invasion von Tumorzellausläufern von den vorab gezeigten Schnitten des BA. Von besonderer Bedeutung in der Differentialdiagnose vor allem des soliden Subtyps des BAC ist die Abgrenzung zum adenoidzystischen Karzinom. Des weiteren wird in seltenen Fällen die Entstehung eines Basalzelladenokarzinoms auf dem Boden eines Basalzelladenoms beschrieben. (Chen 1985; Ellis und Auclair 1991).

2.2.4.1 Subtypen des Basalzelladenokarzinoms

Analog zum Basalzelladenom finden sich auch beim Basalzelladenokarzinom die vier genannten Subtypen. Auch hier , genau wie beim Basalzelladenom, ist eine große Bandbreite an Mischtypen möglich.

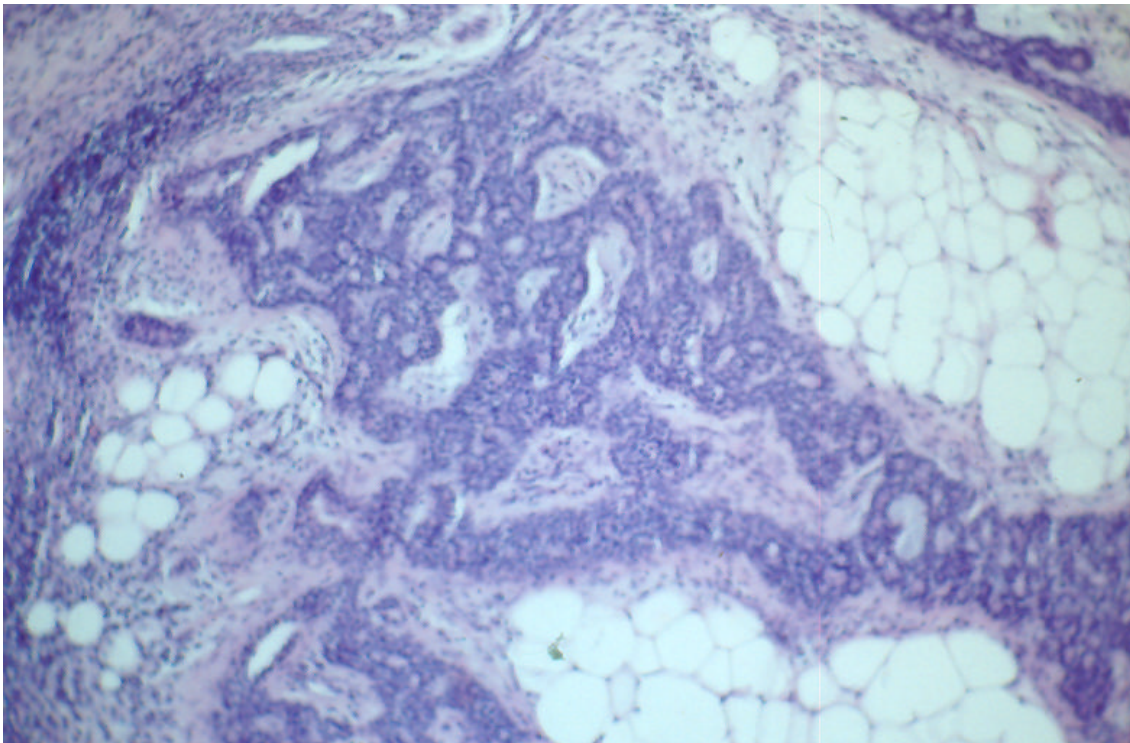
- Solider Typ
- Trabekulärer Typ
- Tubulärer Typ
- Membranöser Typ

2.2.4.1.1. Solides Basalzellenadenokarzinom



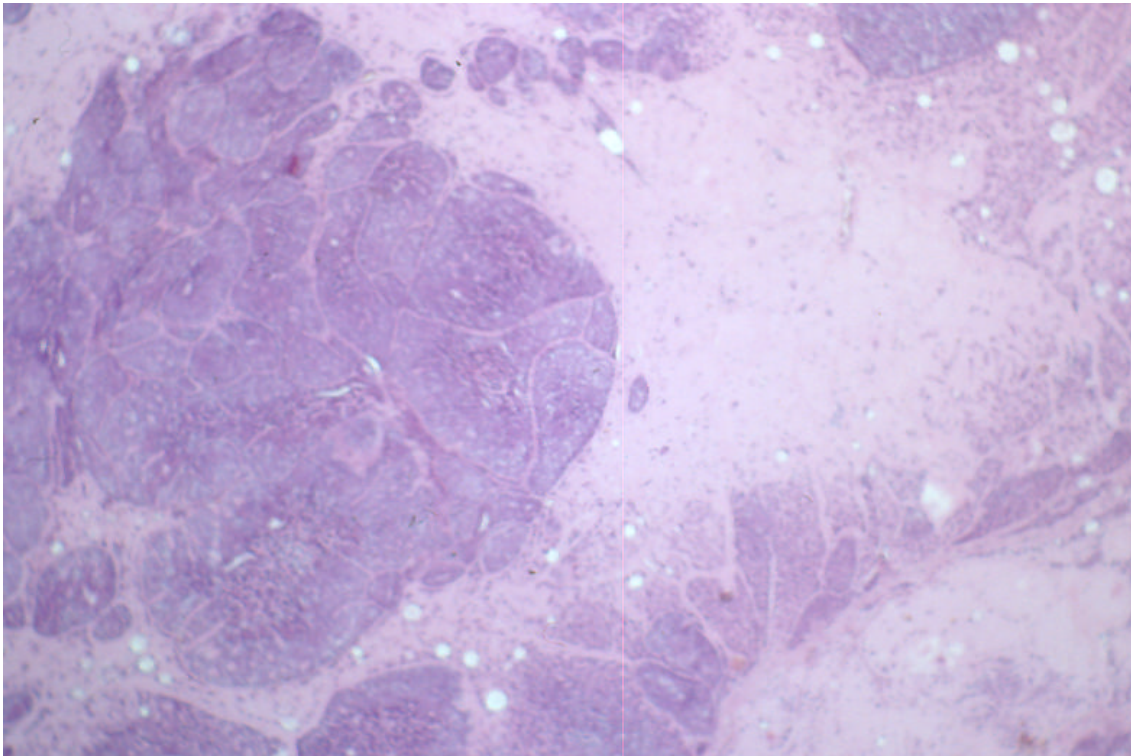
Basalzellenadenokarzinom, solide, HE (aus dem Speicheldrüsenregister Hamburg)

2.2.4.1.2. Trabekulär-tubuläres Basalzellenadenokarzinom



Basalzellenadenokarzinom, trabekulär-tubulär, HE (aus dem Speicheldrüsenregister Hamburg)

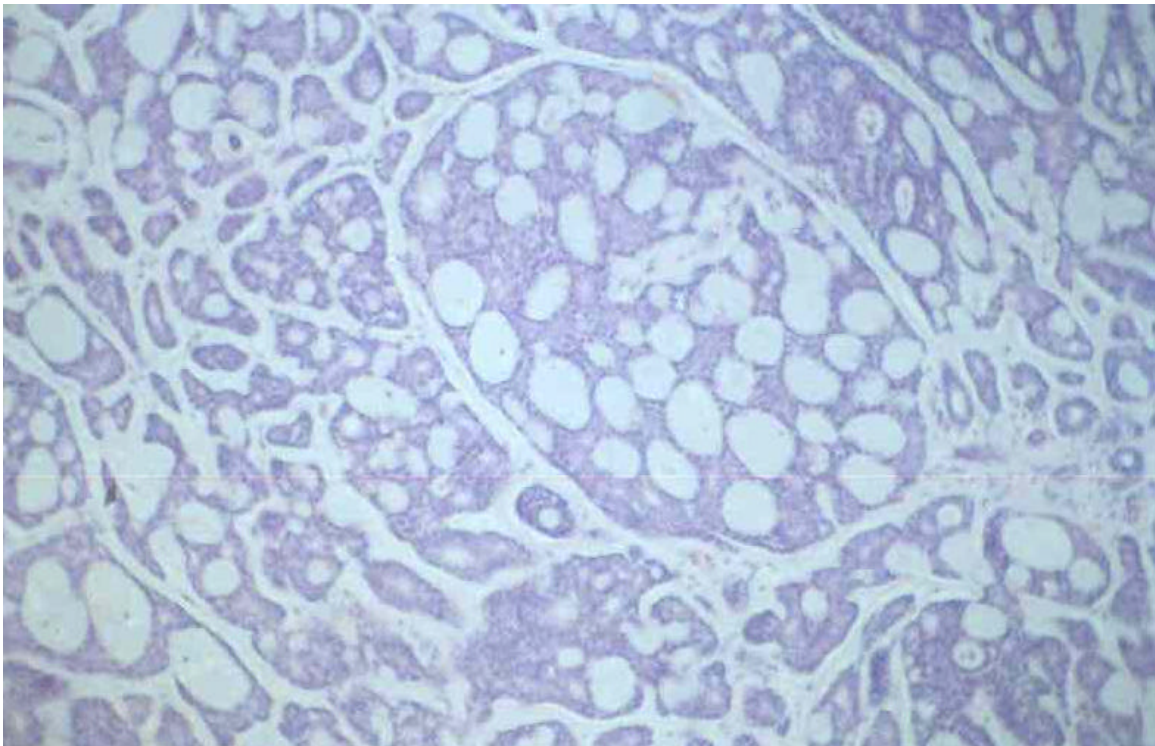
2.2.4.1.3. Membranöses Basalzellenkarzinom



Basalzellenkarzinom, membranös, HE (aus dem Speicheldrüsenregister Hamburg)

2.3. Adenoidzystisches Karzinom als wichtigste Differentialdiagnose

Das adenoidzystische Karzinom stellt die wichtigste Differentialdiagnose des Basalzelladenokarzinoms dar. Insbesondere der solide Typ des adenoidzystischen Karzinoms lässt sich häufig kaum mit den gängigen Färbemethoden vom BAC unterscheiden. Ein deutlicher Unterschied zum BAC besteht jedoch in der Lokalisation, so macht das adenoidzystische Karzinom 2-6% aller Parotistumoren und ca. 15 % aller Tumoren der Glandula submandibularis sowie ca. 30% aller Tumoren der kleinen pharyngealen Speicheldrüsen aus und differiert somit im Verteilungsmuster erheblich vom BAC, welches seinen Hauptsitz in der Glandula parotis hat. Die histologischen Muster des adenoidzystischen Karzinoms beschränken sich auf cribriform (45%), tubulär (35%) und solide (10-20%). Der cribriforme Typ besteht aus zahlreichen zylindrischen Räumen (in der Regel Pseudozysten), welche Proteoglykane und basalmembranähnliche Substanz wie z.B. Fibronectin enthalten. Die eigentlichen Zysten enthalten sekretorisches Material. Typisch ist eine perivaskuläre und perineurale Infiltration ohne Begleitreaktion, ebenso wird eine Knocheninfiltration beobachtet.



Adenoidzystisches Karzinom, HE (aus dem Speicheldrüsenregister Hamburg)

Der tubuläre Typ besteht aus epithelialen, ductulären Strängen, teils umgeben von desmoplastischem Gewebe. Wie auch beim BAC bilden auch hier zwei Zellgruppen die

Basis: Gängepithelien und myoepitheliale Zellen. Der Solide Typ des adenoidzystischen Karzinoms ist charakterisiert durch flächenhafte solide Zellnester, welche teils von drüsenähnlichen Räumen unterbrochen werden, häufig von zentralen Nekrosen durchsetzt sind und nur selten Mitosefiguren aufzeigen.

Die cribriformen und tubulären Subtypen haben im Vergleich zum soliden Subtypus eine bessere Prognose in Bezug auf Rezidivneigung und Überlebensrate.

Der solide Subtyp zeichnet sich durch eine hohe Zahl von Frührezidiven, frühe Metastasierung und eine hohe Mortalität aus. Zusätzliche negative Faktoren in Bezug auf die Prognose sind die Lokalisation in den kleinen Speicheldrüsen, ein fortgeschrittenes klinisches Tumorstadium bei Diagnose, die Symptomanamnese (< 1 Jahr) sowie natürlich die non-in-sano Resektion bzw. die non-R0-Situation. Unabhängig von ihrem Subtypus sind adenoidzystische Karzinome aggressive Tumoren, die auch Jahre nach vermeintlich erfolgreicher Therapie noch fähig sind, Metastasen hervorzubringen. (Seifert G., 1991, Histological Typing of Salivary Gland Tumors 2nd Edition)

3. Zielsetzung und Fragestellung

3.1. Zielsetzung

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, anhand der verfügbaren Patientendaten der im Speicheldrüsenregister Hamburg erfassten Patienten mit einem Basalzelladenom bzw. einem Basalzelladenokarzinom, sowie der verfügbaren Daten des internationalen Schrifttums eine Übersicht über diese beiden sehr seltenen Tumorentitäten zu verschaffen. Es sollen Aussagen über das Vorkommen, die Lokalisation, die klinische Präsentation, den klinischen Verlauf sowie über die einzelnen Therapieoptionen getroffen werden. Abschließend soll unter Berücksichtigung der o.g. Punkte eine klare Therapieempfehlung sowohl für das Basalzelladenom als auch das Basalzelladenokarzinom ausgesprochen werden.

3.2. Fragestellung

Die Fragestellung, der diese Arbeit zugrunde liegt umfasst eine Reihe von Fragen, die letztendlich der Beantwortung einer Kernfrage dienen, nämlich:

„Wie sieht die nach heutigen Erkenntnissen optimale Therapie des Basalzelladenoms und des Basalzelladenokarzinoms aus?“.

Um diese Frage zu beantworten, müssen zuvor diverse Teilaspekte beleuchtet werden:

1. Welches Patientengut steht zur Verfügung?
2. Welche Möglichkeiten der sicheren Diagnostik stehen zur Verfügung?
3. Wie präsentieren sich die Tumorentitäten klinisch?
4. Welche Therapie wurde angewandt?
5. Wie gestaltet sich der klinische Verlauf bei welcher Therapieform?
6. Mit welchen Komplikationen ist zu rechnen?
7. Welche limitierenden Faktoren müssen berücksichtigt werden?
8. Welche Therapie ist in welchem Stadium empfehlenswert?
9. Wie sollte die Nachsorge aussehen ?

4. Material und Methoden

4.1. Material

Als Untersuchungsmaterial steht das Kollektiv der im Speicheldrüsenregister der Oralpathologie der Universität Hamburg registrierten und nach histopathologischen Kriterien katalogisierten Patienten mit einem Basalzelladenom respektive einem Basalzelladenokarzinom zur Verfügung. Hier konnten nach Reklassifikation gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation der „Histologischen Typisierung der Speicheldrüsentumoren“ (G. Seifert, 1991) für insgesamt $n = 224$ Fälle, davon 175 Basalzelladenome und 49 Basalzelladenokarzinome die Basisdaten wie Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht und Lokalisation des Tumors erhoben werden (siehe anonymisierte Listen im Anschluss an den abgebildeten Fragebogen). Die Reklassifikation erfolgte mittels lichtmikroskopischer Untersuchungen der vorliegenden Schnittpräparate der Jahrgänge 1965 bis 1999. Das untersuchte Material lag in Form von formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Resektaten (Schnittpräparate und Paraffinblöcke) vor. In die Untersuchung eingeschlossen wurden ausschließlich die Patienten, deren Biopsiematerial im Rahmen der histopathologischen Reklassifizierung eindeutig als Basalzelladenom oder Basalzelladenokarzinom identifiziert wurde.

Unter Zuhilfenahme der Datenbank des Hamburger Speicheldrüsenregisters konnte eine Patientenliste erstellt sowie die Anschriften der entsprechenden Einsender ermittelt werden. Zur Auswertung des klinischen Verlaufs dienten die Patientenakten der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten Hamburg-Eppendorf, sowie die mittels standardisierter Fragebögen erhobenen klinischen Verläufe in auswärtigen, z.T. auch im Europäischen Ausland gelegenen, Kliniken und Praxen. Der Fragebogen wurde primär jeweils an den Einsender des Pathologiepräparates gesandt. Ausgehend von dort konnte in den meisten Fällen der Verlauf über die behandelnde Klinik, den niedergelassenen HNO-Facharzt, den Hausarzt, z.T. durch Befragung der Patienten selbst bzw. deren Angehöriger weitgehend nachvollzogen werden. Der Fragebogen umfasst sämtliche für die Therapie und den Verlauf relevanten Fragestellungen und ist auf den folgenden Seiten

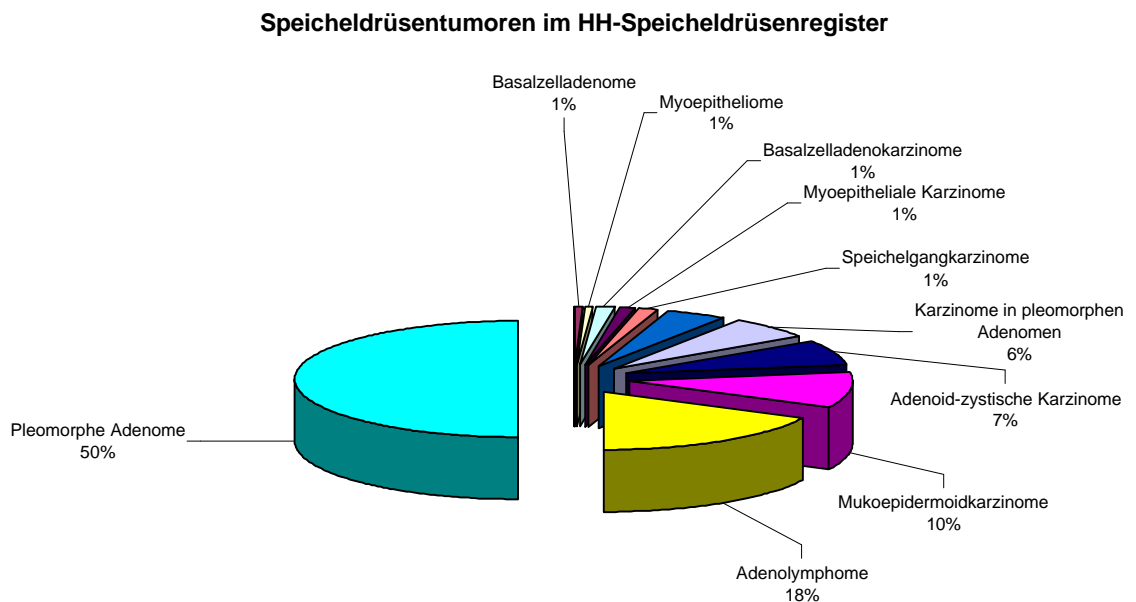
exemplarisch abgebildet. Ergänzend wurde das aktuelle internationale Schrifttum in die Überlegungen mit einbezogen (siehe Literaturverzeichnis).

4.1.1. Hamburger Speicheldrüsenregister

Das Speicheldrüsenregister am Institut für Pathologie der Universität Hamburg wurde im Jahre 1965 von Prof. Dr. med. G. Seifert gegründet und in der Folgezeit von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. 1989 wurde das Speicheldrüsenregister Teil der Abteilung für Oralpathologie, einer eigenständigen Abteilung am UKE (Universitätsklinik Eppendorf). Aktuell finden sich im Speicheldrüsenregister ca. 18.000 registrierte Fälle, wobei es sich bei mehr als 80% um Tumorerkrankungen handelt. Somit ist das Speicheldrüsenregister Hamburg nach dem „Armed Forces Institute of Pathology“ der amerikanischen Streitkräfte das weltweit größte Speicheldrüsenregister und Referenzzentrum. Eine Bestandsaufnahme und zugleich Aktualisierung des Wissensstandes zur Pathologie, Klinik und Therapie der Speicheldrüsentumoren wurde bereits 1984 und 1996 von Prof. Dr. med. G. Seifert und Mitarbeitern, allen voran seinem Nachfolger Prof. Dr. med. Dr. mult. K. Donath vorgenommen. Die durch die Arbeit des Speicheldrüsenregisters gewonnenen Erfahrungen flossen zudem in die WHO-Klassifikation der Speicheldrüsentumoren (G.Seifert: Histological typing of salivary gland tumors, 1990) und die ICD-O-Klassifikation ein (April et al: International Classification of Diseases for Oncology WHO 2000). Bis heute findet das Expertenwissen große Nachfrage im innerdeutschen Raum sowie im europäischen Ausland. Allein in Bezug auf die malignen Tumoren werden jährlich ca. 200 neue Fälle in das Register aufgenommen. Hierbei sind für den einsendenden Arzt nicht allein Histologie und Grading von Interesse, sondern häufig wird eine klinisch-therapeutische Hilfestellung erbeten. Von großer Bedeutung sind hier die historisch gewachsenen Vernetzungen mit wissenschaftlichen und klinischen Schwerpunkten der „Kopfkliniken“ (HNO- und ZMK-Kliniken) sowie der Radiologischen Klinik des UKE. Ferner aber auch über die Landes- und Staatsgrenzen hinausreichende internationale Studiengruppen. In den letzten Jahren ist es durch umfassende klinische Follow-up Studien gelungen, einige der wichtigsten Tumorentitäten (z.B. adenoidzystische Karzinome, Mukoepidermoidkarzinome, Speichelgangkarzinome, etc.) bezüglich ihres klinischen und biologischen Verhaltens,

d.h. ihrer Metastasierungseigenschaften, ihrer Rezidivneigung, der Langzeitüberlebensrate sowie der angewandten Therapieformen nachzuuntersuchen und analog zum „Armed Forces Institute of Pathology“ Therapieempfehlungen aussprechen zu können. Diese Arbeit soll ein weiteres Puzzlestück zur Komplettierung der Beleuchtung der unterschiedlichen Speicheldrüsentumorentitäten des Hamburger Registers darstellen.

Um einen groben Überblick über die im Hamburger Speicheldrüsenregister registrierten Tumorentitäten zu geben sei auf folgende Graphik verwiesen:



4.1.2. Patientennachweis

Auf den folgenden Seiten werden in anonymisierter Form die im Speicheldrüsenregister Hamburg registrierten Patienten mit einem Basalzelladenom und einem Basalzelladenokarzinom aufgelistet. Zusätzlich werden die Histologienummer, das Geschlecht, das Alter bei Erstdiagnose sowie der Sitz des Primärtumors angegeben. Sämtliche Einsender der entsprechenden Histologien wurden mittels des erstellten Fragebogens angeschrieben. Da der Fragebogen nicht in 100% der Fälle returniert wurde, bzw. andere Faktoren eine Verlaufsdokumentation unmöglich machten (Überschreiten der Archivierungsdauer, fehlende Nachsorge – auch seitens des Patienten, Versterben des Einsenders, etc.), kommt es zu einer Diskrepanz im Bezug auf Epidemiologie (hier liegen die Daten sämtlicher erfasster Patienten n= 224 vor) und untersuchte Verläufe. Dies ist bei der späteren Auswertung zu berücksichtigen.

Die Rücklaufquoten betragen für das Basalzelladenom 30,28% (53/175) und für das Basalzelladenokarzinom 53,06% (26/49). Die Gesamtrücklaufquote lag höher, es wurden jedoch ausschließlich statistisch verwertbare Daten berücksichtigt.

Patientennachweis Basalzelladenom

O-Nummer	Name	Sex	Alter bei ED	Lokalisation
O-0082/99	D.M.	M	64	Kleine Speicheldrüsen
O-1685/98	P.B.	W	33	Hals rechts
O-1544/98	E.G.	M	63	Parotis
O-0897/98	B.I.	W	59	Verschieden
O-0825/98	P.M.	W	72	Große Speicheldrüse
O-0687/98	T.S.	W	81	Oberlippe links
O-0534/98	P.R.	W	45	Parotis rechts
O-0443/98	A.E.	W	35	Große Speicheldrüse
O-0360/98	R.L.	W	66	Gaumen rechts
O-0288/98	S.E.	W	68	Parotis rechts
O-0069/98	K.U.	W	78	Parotis
O-1815/97	N.S.	W	47	Parotis links
O-1751/97	R.M.	W	69	Wange rechts
O-1646/97	G.P.	M	69	Wange
O-0983/97	W.H.	M	54	Oberlippe links
O-0970/97	B.G.	W	49	Parotis
O-0804/97	K.R.	M	65	Weichgewebe
O-0736/97	W.E. Dr.	W	59	Parotis links
O-0668/97	R.I.	W	70	Parotis links
O-0562/97	F.A.	M	78	Große Speicheldrüse
O-0275/97	L.H.	M	60	Parotis rechts
O-0193/97	H.G.	W	63	Parotis links
O-0123/97	E.H.	W	60	Submandibularis rechts
O-2057/96	S.K.	W	47	Parotis links
O-1363/96	T.M.	W	75	Parotis links
O-0976/96	B.P.	M	96	Große Speicheldrüse
O-0770/96	H.A.	M	71	Parotis rechts
O-0467/96	G.M.	W	64	Parotis links
O-0060/96	G.C.	W	51	Parotis rechts
O-2473/95	S.A.	M	54	Parotis rechts

O-Nummer	Name	Sex	Alter bei ED	Lokalisation
O-2206/95	S.M.	W	47	Parotis
O-2133/95	O.V.	W	45	Kiefer
O-1736/95	H.R.	M	57	Parotis rechts
O-1447/95	P.H.	W	74	Parotis
O-1180/95	B.G.	M	19	Nase
O-0987/95	Z.R.	M	56	Parotis
O-0881/95	L.T.	M	44	Parotis rechts
O-0861/95	P.H.	W	81	Unterkiefer rechts
O-0689/95	M.T.	M	75	Parotis links
O-0532/95	L.H.	W	55	Nasopharynx
O-0484/95	B.R.	W	41	Submandibularis
O-5605/94	W.I.	W	58	Parotis
O-5496/94	N.P.	M	67	Submandibularis
O-5473/94	T.I.	W	72	Parotis rechts
O-0438/94	K.G.	M	65	Parotis rechts
O-4834/94	R.K.	W	42	Parotis
O-4394/94	G.M.	W	57	Parotis
O-3862/94	H.U.	W	60	Parotis
O-3771/94	M.F. Dr.	M	83	Parotis rechts
O-3717/94	M.R.	W	57	Parotis
O-3584/94	S.J.	W	44	Parotis
O-3480/94	W.K.	W	51	Parotis rechts
O-2918/94	K.B.	W	45	Gaumen rechts
O-2842/94	N.P.	M	42	Parotis links
O-2728/94	S.W.	M	70	Parotis links
O-2552/94	W.A.	W	71	Weichgewebe
O-2512/94	B.W.	M	52	Wange
O-1627/94	R.I.	W	67	Parotis
O-1473/94	G.A.	W	76	Parotis links
O-0971/94	R.C.	W	71	Parotis
O-0114/94	H.F.	M	52	Oberkiefer rechts
O-7061/93	B.A.	W	69	Oberkiefer

O-Nummer	Name	Sex	Alter bei ED	Lokalisation
O-6776/93	K.R.	W	63	Hals links
O-6368/93	L.E.v.	W	81	Oberlippe
O-6342/93	U.H.	W	22	Hals links
O-6291/93	N.J.	M	65	Parotis
O-6161/93	H.W.	M	40	Parotis
O-5830/93	R.X.	W	53	Pharynx
O-5777/93	R.A.	W	49	Parotis rechts
O-5639/93	S.X.	M	70	Parotis links
O-5512/93	W.M.	W	80	Parotis
O-5026/93	G.W.	M	60	Parotis
O-4153/93	D.H.	W	2	Kiefer
O-3930/93	B.I.	W	58	Parotis
O-3038/93	H.F.	M	60	Weichgewebe
O-2307/93	W.J.	M	52	Parotis
O-0687/93	T.P.	M	75	Parotis
O-0331/93	M.J.	M	0	Wange rechts
O-7022/92	H.F.	W	64	Nasenhöhle
O-6928/92	R.X.	W	64	Parotis
O-6217/92	S.X.	W	54	Wange links
O-9530/92	E.T.	W	69	Wange links
O-5751/92	S.H.	M	59	Kleine Speicheldrüse
O-4337/92	M.M.	W	64	Parotis rechts
O-3870/92	S.S.	W	37	Parotis rechts
O-3778/92	R.J.	M	55	Wange
O-3100/92	S.A.	W	62	Parotis
O-2951/92	B.G.	W	78	Parotis rechts
O-2236/92	S.H.	W	77	Parotis
O-2215/92	W.M.	W	73	Parotis
O-1122/92	A.X.	M	33	Parotis
O-1121/92	A.X.	W	33	Parotis
O-1100/92	G.M.	W	48	Parotis links
O-1048/92	E.S.	M	58	Parotis links

O-Nummer	Name	Sex	Alter bei ED	Lokalisation
O-0261/92	N.M.	W	44	Parotis links
O-7681/91	A.H.	M	59	Parotis rechts
O-7413/91	B.M.	W	79	Parotis links
O-7250/91	C.H.	W	70	Parotis links
O-6638/91	S.B.	M	52	Parotis
O-6394/91	N.F.	M	51	Parotis links
O-5736/91	W.X.	W	91	Oberkiefer
O-4533/91	H.A.	W	70	Parotis rechts
O-4394/91	B.E.	W	72	Parotis links
O-4391/91	L.X.	M	50	Parotis links
O-3931/91	A.H.	W	78	Parotis links
O-3801/91	P.J.	M	67	Parotis rechts
O-3707/91	G.M.	W	55	Oberkiefer links
O-3043/91	L.A.	W	8	Vestibulum oris
O-2472/91	L.R.	W	57	Parotis links
O-2344/91	S.-M.M	W	55	Wangenschleimhaut
O-2222/91	R.X.	W	72	Hals rechts
O-1979/91	L.L.	W	78	Parotis
O-1918/91	V.F.	M	76	Parotis links
O-1721/91	S.X.	M	31	Große Speicheldrüse
O-1387/91	K.E.	W	56	Parotis rechts
O-1379/91	G.M.	W	18	Parotis links
O-1139/91	B.O.	M	71	Oberlippe
O-6656/90	B.W.	M	51	Kleine Speicheldrüse
O-6312/90	P.F.	M	80	Parotis rechts
O-5323/90	B.F.	W	76	Parotis rechts
O-5209/90	W.X.	M	69	Parotis rechts
O-3773/90	R.M.	W	74	Weichgewebe
O5608-/89	H.L.	W	67	Gaumen
O-5414/89	C.A.	W	36	Parotis
O-5280/89	K.W.	W	46	Parotis links
O-4943/89	S.H.	W	79	Parotis rechts

O-Nummer	Name	Sex	Alter bei ED	Lokalisation
O-4687/89	Z.M.	W	77	Parotis links
O-4075/89	G.H.	M	58	Parotis links
O-3461/89	M.R.	M	57	Parotis links
O-3343/89	W.K.	M	63	Parotis links
O4895-/88	X.X.	W	19	Weichgewebe
O-0886/88	T.R.	W	41	Parotis links
O-0828/88	G.-R. K.	W	57	Parotis
O-0809/88	E.F.	W	7	Parotis
O-0779/88	Y.H.	M	55	Parotis
O-0767/88	K.E.	W	72	Parotis
O-0758/88	J.F.	M	61	Parotis
O-0619/88	B.H.	M	67	Wange
O-9267/87	L.R.	M	56	Gaumen
O-0498/87	T.H.	W	52	Submandibularis rechts
O-0442/87	B.H.	M	56	Parotis rechts
O-0033/87	E.H.	M	40	Kleine Speicheldrüse
O-9851/86	S.F.	M	76	Parotis rechts
O-9422/86	N.H.	W	6	Parotis rechts
O-9113/85	K.A.	W	37	Parotis links
O-8967/85	L.A.	W	74	Parotis rechts
O-8237/84	B.F.	M	43	Parotis links
O-8162/84	P.E.	W	68	Parotis
O-1337/84	H.E.	W	70	Wange
O-2202/84	W.G.	W	72	Große Speicheldrüse
O-7869/83	K.H.	W	43	Parotis links
O-7308/82	S.M.	W	27	Parotis links
O-6997/82	B.J.	W	2	Parotis
O-66361/81	F.G.	W	63	Parotis rechts
O-6327/81	B.A.	W	50	Parotis
O-5552/80	M.B.	W	68	Parotis rechts
O-4623/78	S.-S.R.	W	58	Weichgewebe
O-4608/78	K.H.	M	64	Parotis

O-Nummer	Name	Sex	Alter bei ED	Lokalisation
O-4400/78	T.J.	M	64	Parotis links
O-4365/78	S.L.	W	66	Parotis
4199/77	T.E.v.	W	52	Parotis links
O-3448/76	F.H.	W	53	Parotis rechts
O-3584/76	N.G.	W	76	Oberlippe
O-3448/76	G.E.	W	6	Parotis links
O-3350/76	J.C.	W	19	Parotis rechts
O-2974/75	E.E.	W	49	Parotis
O-2962/75	L.P.	M	30	Oberlippe
O-2809/75	M.E.v.	W	24	Parotis
O-2342/74	S.E.	W	16	Mundboden rechts
O-2239/73	P.X.	W	61	Parotis links
O-2158/73	H.A.	W	52	Parotis
O-1993/73	E.C.	M	18	Parotis links
O-1120/70	M.A.	M	2	Parotis links
O-0510/68	P.H.	M	53	Parotis links
O-0302/66	K.J.	M	67	Hals rechts
O-0139/66	V.V.	W	32	Oberlippe

5.1.2.2. Patientennachweis Basalzelladenokarzinom

O-Nummer	Name	Sex	Alter bei ED	Lokalisation
O-1163/98	S.J.	W	48	Parotis rechts
O-0767/98	S.I.	W	52	Parotis links
O-0466/98	A.H.	W	64	Parotis links
O-1785/97	H.E.	W	72	Parotis links
O-1584/97	De S.	M	45	Gl. Sublingualis
O-0052/97	B.E.	W	34	Parotis links
O-1903/96	F.C.	W	27	Oberkiefer rechts
O-1732/96	S.M.	W	59	Mundhöhle
O-1192/96	TG.	W	40	Wangenschleimhaut
O-1001/96	H.I.	W	40	Parotis rechts
O-0977/96	S.M., Dr.	M	78	Parotis links
O-0916/96	F.-S.A.	M	82	Parotis
O-0838/96	J.-F.	W	60	Gaumen links
O-0752/96	W.H.	M	40	Parotis
O-0610/96	B.L.	M	39	Weichgewebe
O-0600/96	B.H.	M	66	Weichgewebe
O-2801/95	H.E.	W	55	Parotis rechts
O-2785/95	M.C.	W	18	Parotis rechts
O-2410/95	O.M.	M	57	Lymphknoten
O-1319/95	T.S.	M	64	Parotis
O-1027/95	B.H.	M	42	Parotis links
O-0340/95	W.L.	W	74	Parotis
O-0189/95	F.B.	W	38	Parotis
O-0034/95	K.M.	W	81	Parotis links
O-5453/94	N.F.	M	62	Parotis
O-5449/94	B.M.	W	7	Parotis links
O-5431/94	P.J.	M	71	Parotis rechts
O-4725/94	S.-M.H.	W	83	Parotis rechts
O-4555/94	B.H.	W	13	Parotis links
O-4051/94	R.I.	W	67	Parotis

O-Nummer	Name	Sex	Alter bei ED	Lokalisation
O-0509/94	E.W.	M	41	Larynx
O-0602/94	M.O.	M	41	Parotis rechts
O-6947/93	P.C.	W	68	Gaumen links
O-6345/93	L.M.	W	73	Parotis rechts
O-4348/93	W.H.	M	66	Nase
O-4023/93	S.W.	M	36	Submandibularis links
O-4398/93	Z.	W	55	Parotis
O-1309/93	R.U.	W	42	Parotis
O-6952/92	K.E.	M	63	Parotis links
O-4318/92	A.M.	W	45	Weichgewebe
O-4295/92	H.M.	W	64	Sublingualis
O-4261/92	B.W.	M	62	Parotis links
O-4047/92	L.A.	M	68	Tonsille
O-2563/92	P.I.	W	68	Parotis
O-8070/92	R.G.	W	66	Parotis links
O-0726/92	T.T.	W	92	Parotis
O-7844/91	K.V.	W	67	Submandibularis links
O-0273/66	W.K.	M	23	Lymphknoten

4.2. Methoden

Um prognostische und ätiologische Faktoren einer Erkrankung zu erforschen und ein klinisches Profil zu erstellen, muss diese zunächst möglichst exakt charakterisiert werden. Im Falle organspezifischer Erkrankungen, wie es bei Speicheldrüsentumoren in der Mehrzahl der Fälle ist, stellt der pathomorphologische Befund, der den Vergleich mit der normalen, also gesunden Organstruktur erlaubt, die genaueste Methode dar, krankheitsbedingte Strukturveränderungen zu erkennen. Die Basis einer klinischen Untersuchung sollte in diesem Fall in der eindeutigen histopathologischen Klassifikation der zu Untersuchenden Erkrankung liegen, da nur dann eine verwertbare und aussagekräftige vergleichende Analyse möglich ist.

Grundlage der Vorliegenden Arbeit stellt somit ein pathomorphologisch exakt definiertes und selektiertes Patientengut mit der histopathologischen Diagnose eines Basalzelladenoms respektive Basalzelladenokarzinoms dar.

Die geringe Fallzahl (insbesondere des Basalzelladenokarzinoms) mit 49 registrierten Fällen in 36 Jahren erlaubt im Prinzip nur die retrospektive Erhebung der Daten. Der prospektive Studienaufbau wäre zur Gewinnung standardisiert erfasster Daten wünschenswert, aber bei o.g. extrem niedriger Inzidenz wünschenswert, faktisch jedoch kaum praktikabel. Aussicht auf Besserung der beschriebenen Situation verspricht das z.Zt. in Aufbau befindliche klinische Speicheldrüsenregister, in dem standardisiert Europaweit Daten und klinische Verläufe von Speicheldrüsentumoren gesammelt werden sollen.

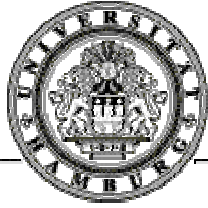
Anhand einer retrospektiven Studie von insgesamt $n=224$ histopathologisch als Basalzelladenom ($n=175$) bzw. Basalzelladenokarzinom ($n=49$) klassifizierten Fälle erfolgte die Analyse der klinischen Präsentation, der angewandten Therapie sowie des klinischen Verlaufs.

4.2.1. Klinisch- histopathologischer Erhebungsbogen

Auf den Folgeseiten ist der für die o.g. Fragestellungen entworfene standardisierte klinisch- histopathologische Erhebungsbogen abgebildet. Der Erhebungsbogen ist unterteilt in einen allgemeinen und einen speziellen Teil.

Im allgemeinen Teil werden zunächst Angaben zum Alter, Geschlecht, Beruf, Nationalität, Noxenexposition sowie Nebendiagnosen im Sinne von Grunderkrankungen bzw. einer Malignomanamnese abgefragt.

Der spezielle Teil befasst sich schließlich mit der tumorbezogenen Anamnese, dem prätherapeutischen Befund, dem Primärtumorstadium (TNM) der Art der angewandten Therapie, sowie dem Verlauf und dem Langzeitverlauf (Lokalrezidiv, Metastasierung). Sämtliche Befunde wurden unter strenger Berücksichtigung der Vollständigkeit erfasst, um eine vergleichende Betrachtung zu ermöglichen. Es wurden aus den Fragebögen nur eindeutig formulierte anamnestische Daten und Befunde zur Analyse verwertet.



UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG – EPPENDORF

**Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten,
Kopf-Hals-Chirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. U. Koch**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf × Martinistraße 52 × D-20246 Hamburg

Herrn
F. Reitmeier
Univ. HNO-Klinik Eppendorf
Martinistraße 52

Tel: (D-40) 42803 - 2380

(D-40) 42803 - 2362

Fax: (D-40) 42803 - 4416

E-mail: Fabian_Reitmeier@hotmail.com

D-20246 Hamburg

Untersuchungen zum klinischen Verlauf des Basalzelladenoms / Basalzelladenokarzinoms

Name:
Geb. Datum:
Histo-Nr.:

Tumorlokalisation:

TNM-Klassifikation:

Allgemeine Patientendaten

1) **Nationalität:**

2) **Beruf:**

3) **Chronische Grunderkrankungen:**

4) **Andere maligne Vorerkrankungen: • ja: welche? • nein**

5) **Raucher?: • ja - _____ Zigaretten/d • nein**

6) **Alkoholkonsum?: • nie • wenig • gelegentlich • regelmäßig • stark**

Spezielle Krankheitsdaten (bezogen auf die vorliegende Speicheldrüsenerkrankung)

- 1) Anamnese (in Monaten):
- 2) Raumforderung / Tumor palpabel: • ja • nein
- 3) Raumforderung: • größenpersistente • größenprogredient • recurrierend
- 4) Begleitsymptomatik:
 - Schmerzen: • ja • nein
 - Entzündungszeichen: • ja • nein
 - Xerostomie: • ja • nein

Therapie

- 1) Fazialisfunktion präoperativ: • intakt • Parese
- 2) Art der operativen Therapie:
 - a) • Exstirpation des Tumors
 - b) • partielle Parotidektomie
 - c) • totale Parotidektomie
 - d) • radikale Parotidektomie (mit Fazialisresektion)
 - e) • Neck dissection :
 - rechts • radikal • funktionell
 - links • radikal • funktionell
- 3) Ergänzende Therapien:
 - Radiatio / Art: _____ Dosis: _____ Gy
 - Chemotherapie

Verlauf

- 1) Auftreten von Rezidiven: • nein • ja Lokalisation: _____
Zeitpunkt der Rezidivdiagnose (Datum): _____
- 2) Art der Therapie des Rezidivs:
 - operative Therapie
 - a) • Exstirpation des Tumors
 - b) • partielle Parotidektomie
 - c) • totale Parotidektomie
 - d) • radikale Parotidektomie (VII-Resektion)
 - e) • Neck dissection: • re • rad. • fkt.
• Neck dissection: • li • rad. • fkt.
 - Radiatio / Art: _____ Dosis: _____ Gy
 - Chemotherapie

- 3) Auftreten regionaler Lymphknotenmetastasen: • nein • ja / Lokalisation: _____
- 4) Art der Therapie der Lymphknotenmetastasen: • Operation
• Radiatio
• Chemotherapie
- 5) Auftreten von Fernmetastasen: • nein • ja / Lokalisation: _____
- 6) Art der Therapie der Fernmetastasen: • Operation
• Radiatio
• Chemotherapie

Langzeitverlauf

- 1) Letzte Kontrolle / Wiedervorstellung des Patienten (Datum):
- 2) Patient noch am Leben: • ja • nein
- 3) Rezidiv aufgetreten: • ja • nein
- 4) Metastase aufgetreten: • ja • nein
- 5) Falls verstorben:

Überlebenszeit nach Diagnosestellung (Datum des Todestages): _____

• Tumorbedingte Todesursache

• andere Todesursache: _____

Falls vorhanden, bitte hier die Anschrift und Telefonnummer des betreuenden HNO- und Hausarztes eintragen:

4.2.2. Statistik

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive klinische, pathomorphologische Untersuchung handelt und somit vorrangig qualitative Aussagen und Ergebnisse erbracht werden, ergab sich die Notwendigkeit numerischer und prozentualer Berechnungen in Form von Summenhäufigkeiten. Soweit erforderlich und machbar wurden zusätzlich Mittelwert sowie kleinster und größter Einzelwert angegeben.

Alle verfügbaren Daten wurden in einer Microsoft Excel-Datei aufgearbeitet, in das Programm SPSS für Windows Software 11.5 (SPSS, Erkrath, Deutschland) transferiert und statistisch ausgewertet. Die Berechnung der für die Bestimmung des biologischen Verhaltens der tumorrelevanten Zeitintervalle bis zum Tumorrezidiv, der Fernmetastasierung und zum Zeitpunkt des Todes erfolgte mittels Kreuztabellen, Log-Rank-Test (Freedman 1982) und Kaplan Meier Kurven (Kaplan und Meier 1958).

5. Ergebnisse

Der Ergebnisteil ist wiederum unterteilt in die Tumorentitäten Basalzelladenom und Basalzelladenokarzinom. Die Beurteilung der Ergebnisse bezieht sich jeweils auf die verfügbaren Daten, d.h. die Ergebnisse bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung sowie die Tumorlokalisierung beziehen sich auf das gesamte im Speicheldrüsenregister Hamburg verfügbare Patientengut der genannten Tumorentitäten, da hier sämtliche dieser Daten verfügbar waren. Die Ergebnisse bezüglich des biologischen Verhaltens der Tumoren beziehen sich nur auf die verfügbaren Daten der rückgelaufenen Fragebögen, bzw. die aus den eigenen Akten erhobenen Verläufe. Da der Fragebogenrücklauf nicht 100% beträgt, differieren die Anzahl des epidemiologisch evaluierten Patientenkollektivs und des Patientenkollektivs, dessen klinischer Verlauf verfolgt werden konnte. Bei der Einbeziehung in die statistische Evaluation wurde auf Vollständigkeit und vor allem Eindeutigkeit geachtet. Nicht eindeutige Angaben wurden, wenn nicht anders zu klären, nicht statistisch berücksichtigt. Die Rücklaufquote beim Basalzelladenom war mit 53 verwertbaren von 175 versandten Fragebögen (30,28%) erwartungsgemäß niedriger als beim Basalzelladenokarzinom, wo 26 der 49 versandten Fragebögen in verwertbarem Umfang zurückgesandt wurden (53,06%). Ursächlich für die vergleichsweise geringe Rücklaufquote erscheinen der teils sehr lang zurückliegende Beobachtungszeitraum (beginnend 1966) mit entsprechendem Verstreichen der Archivierungsfristen, sowie die häufig nicht erfolgte klinische Nachsorge bei gutartigem Tumor.

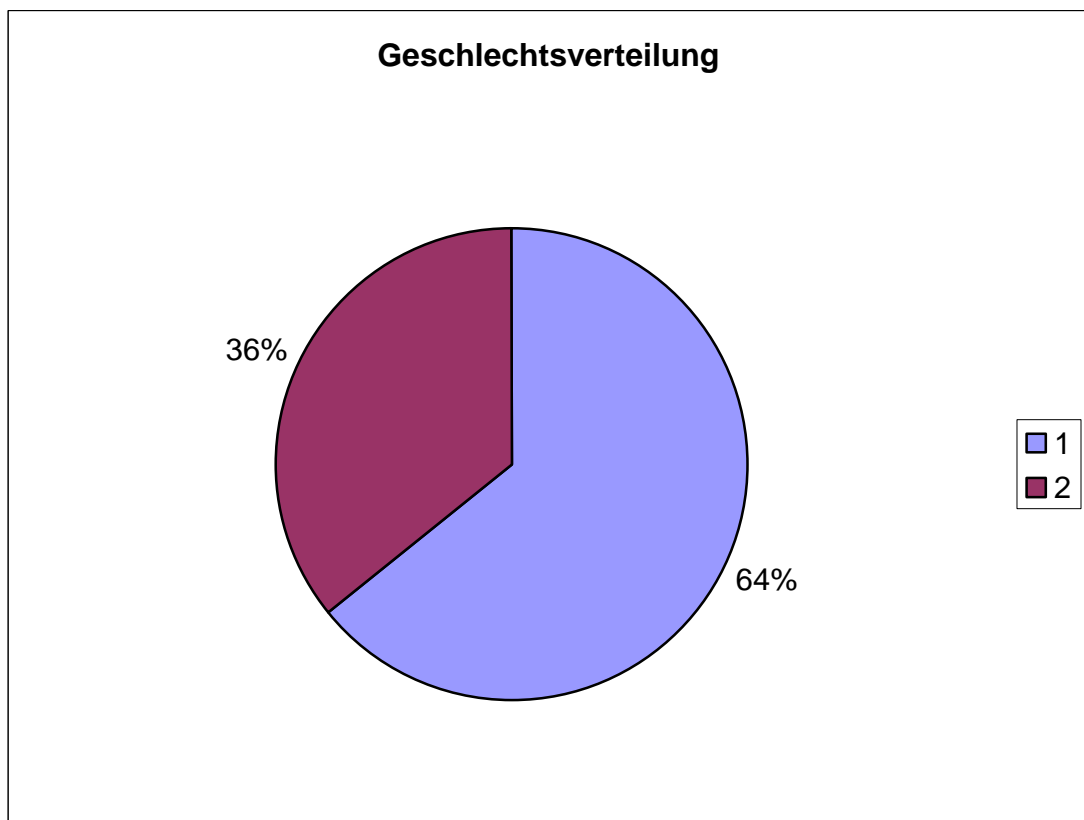
Die statistische Evaluation der operationsbezogenen Verläufe lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Tumorlokalisationen und der damit verbundenen differenten Operationstechniken nur einheitlich für die parotideale Tumorlokalisation durchführen. Nur hier kann unterschieden werden in Enukleation, partielle (oder auch laterofaziale), totale und radikale Parotidektomie. Diese Terminologie lässt sich auf andernorts lokalisierte Tumore nicht übertragen und schließt somit auch eine Vergleichbarkeit aus. Die geringe Anzahl der sonstigen identischen Tumorlokalisationen würde in diesem Patientenkollektiv zu keiner statistischen Signifikanz führen. Einzelne Verläufe sind teilweise dennoch hochinteressant und können für die strategische Planung von Tumoroperationen relevant sein.

5.1. Basalzelladenom

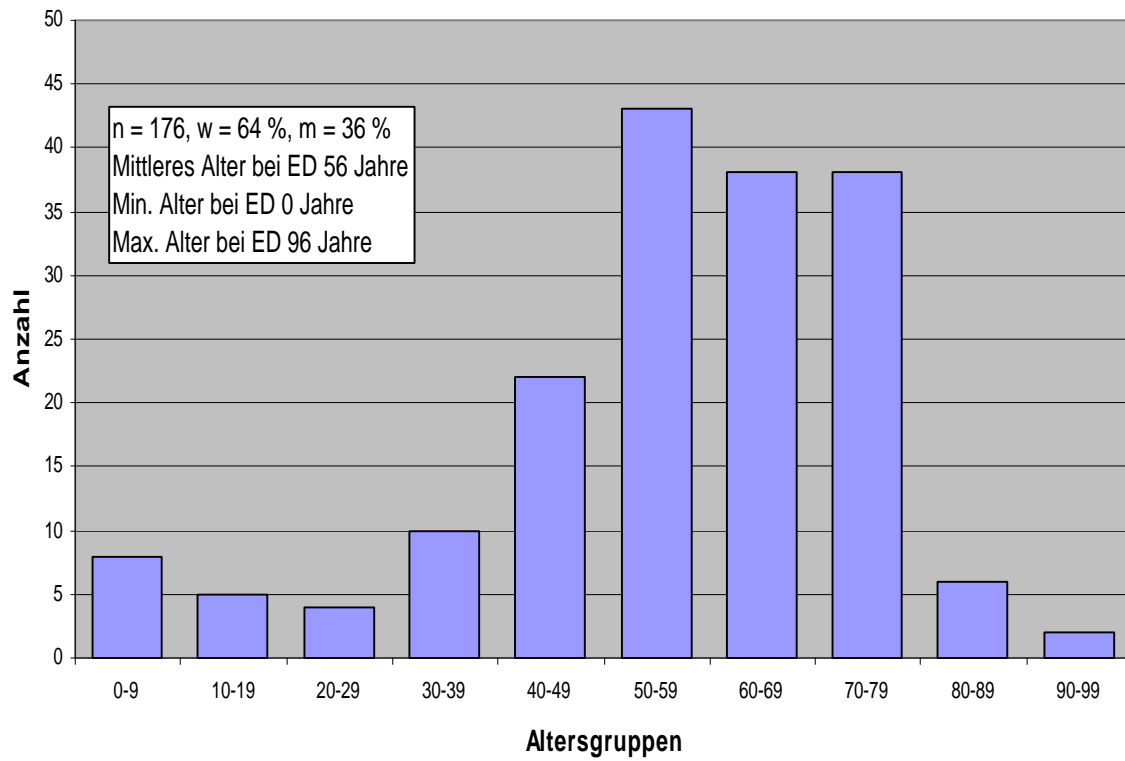
5.1.1. Epidemiologie

Für 100% der gelisteten Patienten waren Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose und Lokalisation bekannt. Die nachfolgenden Epidemiologiedaten sind somit unabhängig von der Rücklaufzahl der Fragebögen zu bewerten.

Bei einem Patientenkollektiv von $n = 175$ mit einer Geschlechtsverteilung von $w(1) = 64\%$ ($n = 113$) und $m(2) = 36\%$ ($n = 62$) ergibt sich ein mittleres Alter von 56 Jahren bei Erstdiagnose (ED) (age min. = < 1 Jahr, age max. = 96 Jahre).

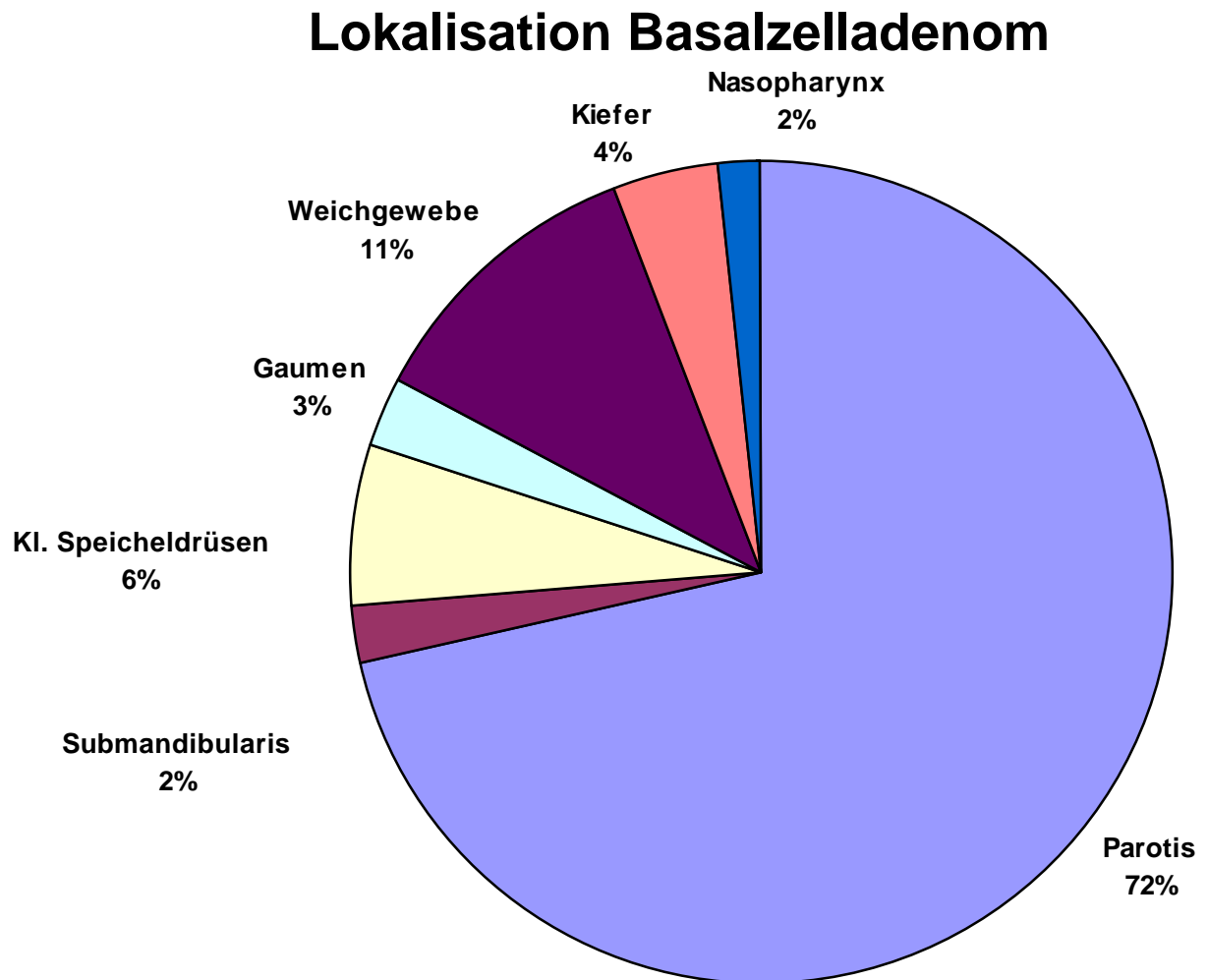


Altersverteilung Basalzelladenom



Man erkennt eine Verteilung auf alle Altersgruppen. Eine deutliche Ballung der Tumorentstehung ist offenbar in der Gruppe der 40 – 80 jährigen zu beobachten.

5.1.2. Lokalisation



Der Hauptmanifestationsort, wie bei sämtlichen Speicheldrüsentumoren ist auch beim Basalzelladenom die Glandula parotis mit 72 %.

5.1.3. Anamnese und klinische Befundkonstellation

Die Anamnesehistorie aus standardisierten Fragebögen zu einem gutartigen Tumor zu rekonstruieren fällt nicht immer leicht. In vielen der rückläufigen Fragebögen wurde hieraus aufgrund mangelnder Kenntnis bzw. Dokumentation nicht eingegangen. Es zeigte sich, dass die ausführlichsten Anamnesedokumentationen aus stationären Akten der eigenen Klinik zu gewinnen waren. Betrachtet man den täglichen Patientendurchlauf einer HNO-Facharzt – oder Allgemeinmedizinerpraxis und die teils ungenaue Darstellung seitens der betroffenen Patienten, erklärt sich die oft dürftige Dokumentation. Auch waren teilweise Aufbewahrungsfristen verstrichen bzw. ein entsprechendes follow-up durch entweder mangelnde Compliance der Patienten oder aber fehlenden Kontrollbedarf bei benigner Erkrankung nicht gewährleistet. Dennoch gelang es aus der Gruppe der Basalzelladenome bei 53 Patienten die Anamnesedauer, also die Zeit, die zwischen erstmaligem Bemerkem einer krankhaften Veränderung seitens des Patienten bis zur histologischen Sicherung durch eine Operation vergangen war, zu gewinnen. Die durchschnittliche Anamnesedauer dieser 53 Patienten betrug ~18 Monate, wobei korrekterweise drei „Ausreisser“ zu benennen sind, die 120 und zweimal je 180 Monate bis zur Diagnosesicherung vergehen liessen. Entfernte man diese aus der Statistik, so betrüge die durchschnittliche Anamnesedauer ~ 10 Monate. (t-min. < 1 Monat – t-max. ~ 180 Monate). Bei Diagnosestellung zeigte der Tumor eine durchschnittliche Größe von knapp 2cm Durchmesser; Schmerzen oder Funktionsverlust des N. facialis wurden einheitlich verneint.

Besonders interessant in der Gruppe der Basalzelladenome aus dem Speicheldrüsenregister Hamburg sind 3 Fälle von kongenitalen Tumoren. Diese wurden von G. Seifert und K. Donath 1997 erstmalig beschrieben und stellen die einzigen im Speicheldrüsenregister Hamburg gelisteten Fälle kongenitaler Speicheldrüsentumore dar.

5.1.4. Therapie

In Bezug auf die Therapie gilt es zwischen den lokalisationspezifischen OP-Verfahren zu differenzieren. Zunächst erfolgt die grobe Trennung zwischen parotidealer und nicht-parotidealer Manifestation.

n-gesamt = 53

n-Parotis = 43

n-non-Parotis = 10 (Gl submandibularis =2, kleine Speicheldrüsen = 8 (Kiefer, Lippe, etc.))

Während sämtliche nicht-parotideal gelegenen Tumore exzidiert, bzw. exstirpiert (gl. Submandibularis) wurden, wird bei den intraparotideal gelegenen Tumoren eine weitere Differenzierung der Radikalität des Eingriffs erforderlich.

Parotis	Ø OP	Enukleation	Laterofaziale Parotidektomie	Totale Parotidektomie	Radikale Parotidektomie
n= 43 (100%)	1 (2,3%)	8 (18,6%)	33 (76,7%)	1 (2,3%)	0 (0%)

5.1.5. Verlauf

Es wurden im Verlauf bei den 53 beobachteten Patienten 1 Residualtumor (1,9%) bei nicht erfolgter Therapie, sowie 6 weitere Rezidivtumoren (11,3%) verzeichnet. Die in der oben aufgeführten Tabelle gelistete totale Parotidektomie entsprach der 4. Revision bei multiplen Rezidiven und stellt einen Einzelfall dar. Je ein Rezidivtumor wurde nach partieller Parotidektomie und nach Enukleation eines primären Parotistumors beobachtet. 3 der Rezidive traten bei extraparotidealem Primärtumor und nach Exzision bzw. Enukleation auf.

Schlüsselt man dies weiter auf in die Gruppe der Parotistumoren (n=43) und berücksichtigt man den nicht therapierten Tumor nicht (n=42), so ergibt sich eine

Rezidivrate von 7,14% bei den Parotistumoren, wobei sich aufgrund der niedrigen Fallzahl hier keine statistische Aussage zur Abhängigkeit von der OP-Radikalität treffen lässt.

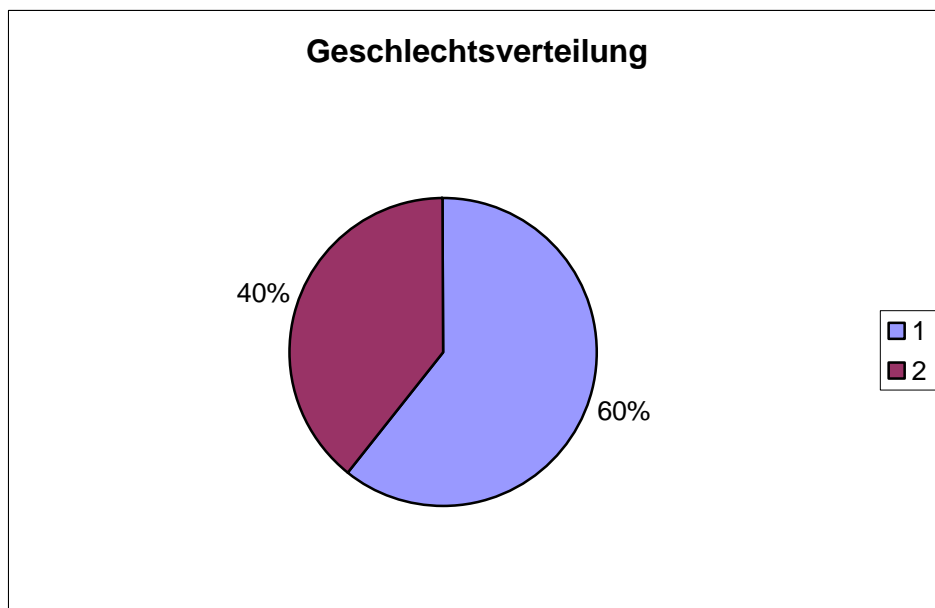
Anders sieht es bei den primär extraparotideal aufgetretenen Tumoren aus – hier scheint die Rezidivneigung im Vergleich zur Gruppe der Parotistumoren mit 30% signifikant erhöht.

Die Dauer bis zum Auftreten der Rezidive erstreckt sich zwischen 3 und 9 Jahren und lag im Durchschnitt bei 6,5 Jahren. Keiner der Patienten ist tumorbedingt verstorben, sämtliche Rezidive ließen sich – einschließlich der totalen Parotidektomie lokal im Rahmen von Revisionseingriffen gut beherrschen.

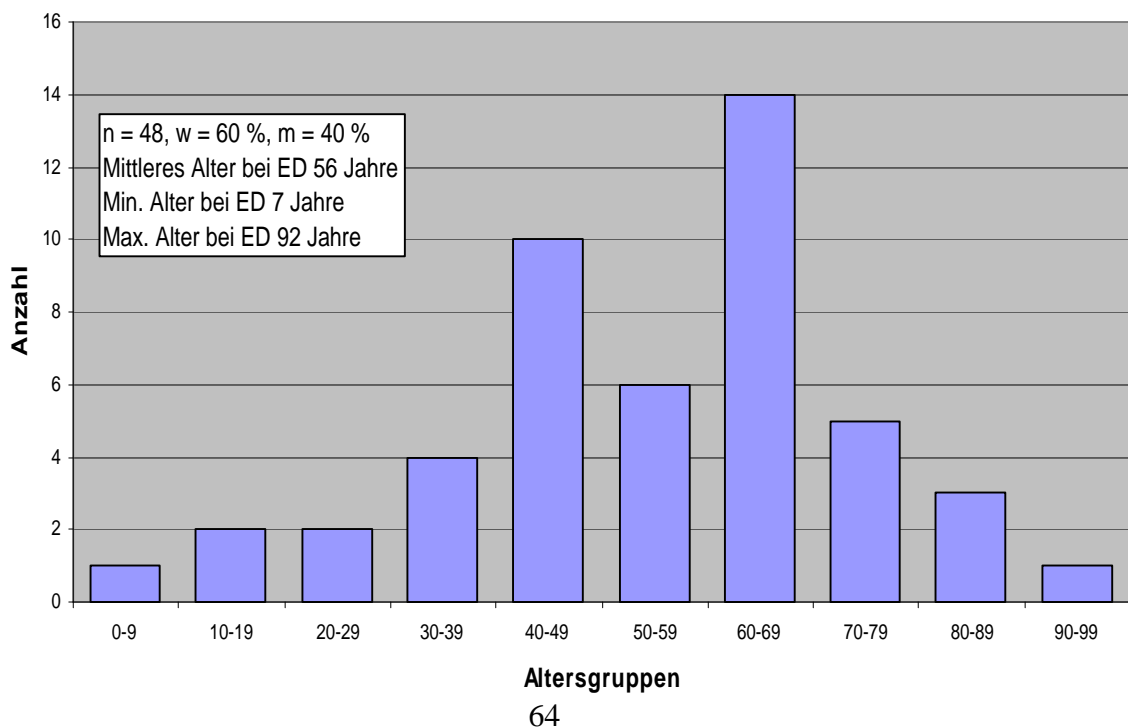
5.2. Basalzelladenkarzinom

5.2.1. Epidemiologie

In der Gruppe der Patienten mit einem Basalzelladenkarzinom ($n = 49$) zeigt sich ebenfalls eine Dominanz des weiblichen Geschlechts (1) ($n = 29$) mit 60% gegenüber dem männlichen Geschlecht (2) ($n = 20$) mit 40%. Hier ergibt sich bei ED ein mittleres Alter von ebenfalls 56 Jahren bei age min. = 7 Jahren und age max. = 92 Jahren

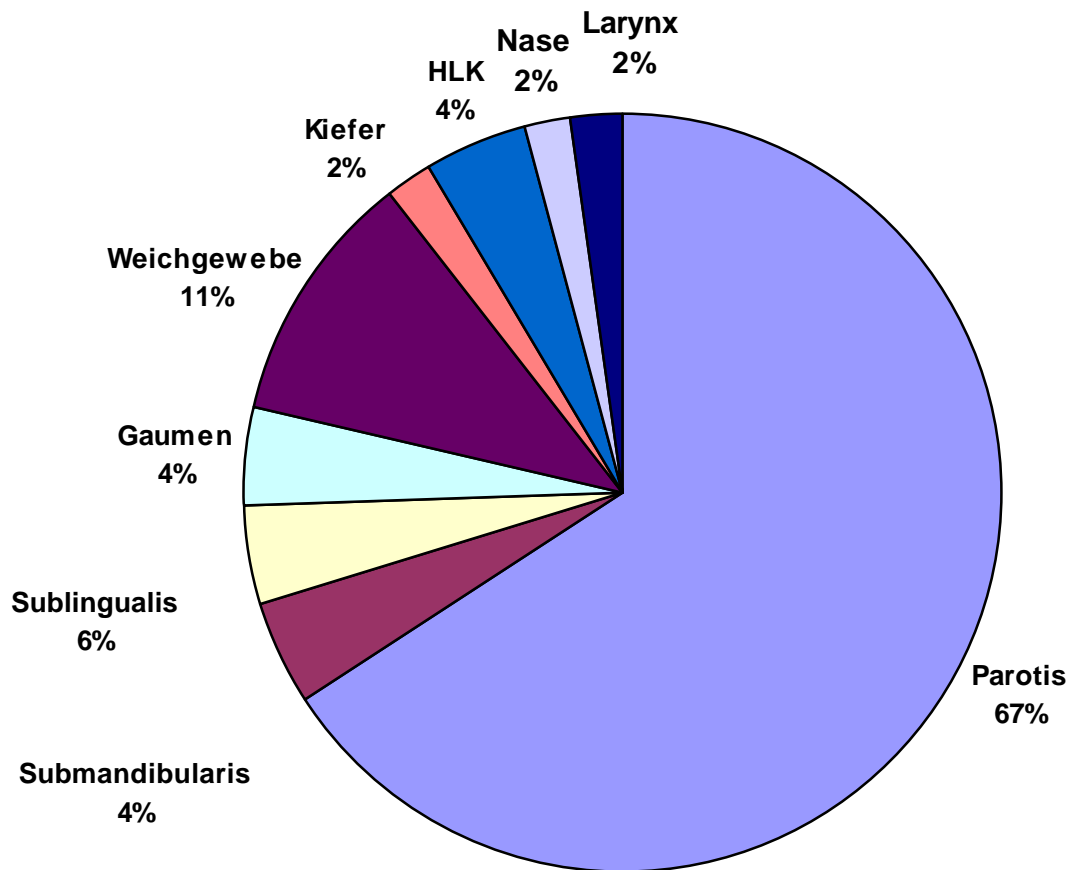


Altersverteilung Basalzelladenkarzinom



5.2.2. Lokalisation

Lokalisation Basalzellenkarzinom



Hauptsitz der Basalzellenkarzinome ist mit 67% die Glandula parotis

5.2.3. Anamnese und Befund

Wie schon bei der Gruppe der Basalzelladenome beschrieben gestaltet es sich häufig schwierig, Jahre nach erfolgter Therapie eine Anamnese zur prä-therapeutischen Phase zu rekonstruieren. Am verlässlichsten erwiesen sich einmal mehr die Dokumentationen aus stationären Akten.

Die erfassten Anamnesen entsprechen grob denen eines jeden Speicheldrüsentumors. Es wird eine größenprogrediente, indolente Raumforderung beschrieben, welche im Durchschnitt, wie auch schon bei den Basalzelladenomen ca. 2 cm durchmisst. Eine Sicca-Symptomatik wurde nicht beschrieben. Die durchschnittliche Anamnesedauer der 26 Untersuchten Krankheitsverläufe bis zur Operation betrug 13,2 Monate (t-min 2 Monate, t-max 108 Monate). Bei keinem der nach untersuchten Patienten bestand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine primär tumorbedingte Fazialisparese. Aus den verwertbaren Fragebögen ließ sich kein Zusammenhang der Tumorinzidenz mit Noxenabusus oder Umweltnoxen eruieren. Die anamnestisch ermittelbaren Grunderkrankungen, insbesondere auch die Zahl der statistisch ausgewiesenen Tumorerkrankungen, wie im Vergleich mit den aus dem Statistischen Bundesamt, Wiesbaden, zur Verfügung stehenden Daten über die Krankheitsverteilung der Durchschnittsbevölkerung keine Unterschiede auf. Keine dieser genannten Grunderkrankungen steht in augenscheinlichem Zusammenhang mit dem Auftreten eines Speicheldrüsentumors.

Kardiopulmonale Erkrankungen : 4 (davon 3 KHK, 1 Asthma bronchiale)

Neoplasien: 1 (Prostata-Karzinom)

Stoffwechselerkrankungen: 1 (Diabetes mellitus)

Diverse Erkrankungen: 5 (u.a. Psoriasis, Hyperurikämie, etc.)

Vergleicht man die Anamnesen der Basalzelladenom- und der Basalzelladenokarzinom-Gruppen, so lassen sich keine relevanten Unterschiede in der klinischen Präsentation dieser Tumoren bis zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung stellen.

5.2.4. TNM – Klassifikation

Auch hier wird das Patientenkollektiv vorerst in parotidealen und non-parotidealen Befall unterteilt. Die T- und N-Klassifikation verstehen sich als p (pathology), die M-Klassifikation als c (clinic).

n-gesamt = 26 (n-Parotis = 21; n-non-Parotis = 5)

Parotis (n=21)

T1N0M0	T2N0M0	T3N0M0	T4N0M0	T1Nx	T2N1	T2N2b	T3N1	T4Nx
3	12	1	0	0	1	1	3	0
14,3%	57,1%	4,8%	0%	0%	4,8%	4,8%	14,3%	0%

Non-Parotis (n=5)

T1N0M0	T2N0M0	T4N0M0	T4N1M0
1	2	1	1
20%	40%	20%	20%

5.2.5. Stadieneinteilung

Zur weiteren Aufschlüsselung werden die nach untersuchten Patienten entsprechend der TNM-Klassifikation den Tumorstadien I-IV zugeordnet. Um anschließend eine Aussage bezüglich der Therapie treffen zu können, erfolgt die Trennung der Gruppen mit parotidealer und nicht-parotidealer („Non-Parotis“) Manifestation.

Tumor-Stadium	Parotis	Non-Parotis	Gesamt
I	15	3	18
II	1	0	1
III	1	0	1
IV	4	2	6

5.2.6. Therapie

In der nachfolgenden Kreuztabelle sind die parotidealen und non-parotidealen Tumoren in Abhängigkeit von ihrem Tumorstadium gegen die angewandte Therapie (OP) aufgetragen. LOK 0 (obere Tabellenhälfte) betrifft die nicht-parotidealen, LOK 1 (untere Tabellenhälfte) die parotidealen Tumoren.

Die Verschlüsselung der Spalte OP in 1, 2, 3 (und 4) steht für die Radikalität des Eingriffs

- 1 = Exzision / Exstirpation / Enukeleation
- 2 = partielle Parotidektomie / laterofaziale Parotidektomie
- 3 = totale Parotidektomie
- 4 = radikale Parotidektomie (nicht erfolgt, somit nicht aufgeführt)

Kreuztabelle

LOK 0-1				OP			Gesamt
				1	2	3	
0	Tu Std Num	1	Anzahl	3			3
			% von Tu Std Num	100,0%			100,0%
			% von OP	60,0%			60,0%
		4	Anzahl	2			2
			% von Tu Std Num	100,0%			100,0%
			% von OP	40,0%			40,0%
	Gesamt	Anzahl	5			5	
		% von Tu Std Num	100,0%			100,0%	
		% von OP	100,0%			100,0%	
	1	Tu Std Num	1	Anzahl	2	11	2
% von Tu Std Num				13,3%	73,3%	13,3%	100,0%
% von OP				66,7%	84,6%	40,0%	71,4%
		2	Anzahl	0	1	0	1
			% von Tu Std Num	,0%	100,0%	,0%	100,0%
			% von OP	,0%	7,7%	,0%	4,8%
		3	Anzahl	0	0	1	1
			% von Tu Std Num	,0%	,0%	100,0%	100,0%
			% von OP	,0%	,0%	20,0%	4,8%
		4	Anzahl	1	1	2	4
			% von Tu Std Num	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%
			% von OP	33,3%	7,7%	40,0%	19,0%
Gesamt		Anzahl	3	13	5	21	
		% von Tu Std Num	14,3%	61,9%	23,8%	100,0%	
		% von OP	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Sämtliche extraparotideale Manifestationen des Basalzelladenokarzinoms wurden exzidiert – unabhängig vom Tumorstadium.

Die parotidealen Manifestationen wurden in 14,3% enukleiert, in 61,9% mittels partieller (laterofazialer) und 23,8 % totaler Parotidektomie operiert. Eine radikale Parotidektomie wurde bei keinem der beobachteten Patienten primär durchgeführt. Ein

einheitliches stadienabhängiges Vorgehen ist aus diesen Daten nicht ersichtlich, wenn man vergleicht, dass Stadium 1 und Stadium 4 Patienten sowohl enukleiert, als auch total parotidektomiert wurden.

Stadium	Keine ND	ND ipsilateral	ND bilateral	Radiatio
Parotis				
I	1	14		1
II		1		
III		1		
IV			4	4
Non-Parotis				
I		3		
IV		1	1	2

Neck dissection (ND) und postoperative adjuvante Strahlentherapie (Radiatio)

Mit Ausnahme eines Patienten, der die Neck dissection ablehnte, wurden sämtliche Patienten der Parotistumorgruppe Stadium I –III ipsilateral und Stadium IV bilateral neck-dissectioniert. Alle Patienten mit einem Tumorstadium 4 erhielten eine postoperative adjuvante Strahlentherapie. Der gelistete Stadium I Patient erhielt die Strahlentherapie nach Auftreten eines Lokalrezidivs (Residuums?) 5 Monate nach Ersteingriff.

In der Non-Parotisgruppe wurde bei allen Patienten eine ipsilaterale Neck dissection durchgeführt. Lediglich einer der beiden Stadium IV Patienten erhielt eine bilaterale Neck dissection. Beide Stadium IV Patienten wurden einer postoperativen adjuvanten Strahlentherapie zugeführt.

5.2.7. Verlauf

Insgesamt wurden 3 Lokalrezidive und 2 Residualtumoren beobachtet. Eine Patientin entwickelte nach vorangegangener „Fehldiagnose“ (adenoidzystisches Karzinom) nach 8 Jahren ein Lokalrezidiv, welches dann korrekterweise als Basalzelladenokarzinom diagnostiziert wurde. Da es die Tumorentität des Basalzelladenokarzinoms zum Zeitpunkt der ersten Operation als solche noch nicht beschrieben gab, gewinnt der Begriff der „Fehldiagnose“ eine besondere Bedeutung. Dieser Verlauf wird später noch exemplarisch detailliert beschrieben.

Kreuztabelle

			LokRez		Gesamt
			0	1	
Tu Std Num	1	Anzahl	17	1	18
		% von Tu Std Num	94,4%	5,6%	100,0%
		% von LokRez	81,0%	20,0%	69,2%
	2	Anzahl	1	0	1
		% von Tu Std Num	100,0%	,0%	100,0%
		% von LokRez	4,8%	,0%	3,8%
	3	Anzahl	1	0	1
		% von Tu Std Num	100,0%	,0%	100,0%
		% von LokRez	4,8%	,0%	3,8%
4	Anzahl	2	4	6	
	% von Tu Std Num	33,3%	66,7%	100,0%	
	% von LokRez	9,5%	80,0%	23,1%	
Gesamt	Anzahl	21	5	26	
	% von Tu Std Num	80,8%	19,2%	100,0%	
	% von LokRez	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	11,335 ^a	3	,010
Likelihood-Quotient	10,094	3	,018
Zusammenhang linear-mit-linear	9,334	1	,002
Anzahl der gültigen Fälle	26		

a. 7 Zellen (87,5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.
Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,19.

Die weiteren gelisteten Lokalrezidive traten nach 2 respektive 6 Jahren bei Stadium IV Patienten auf und wurden ebenfalls chirurgisch saniert. Bei einem der beiden Patienten

(Rezidiv nach 6 Jahren) liegen seit diesem Zeitpunkt keine weiteren Verlaufsdaten vor, der andere Patient (Rezidiv nach 2 Jahren) verstarb 5 Jahre nach Revisions-OP an den Folgen eines Verkehrsunfalls. Schlüsselt man die Rezidiventstehung nach Lokalisation der Rezidivmanifestation, d.h. extraparotideal (LOK 0) und parotideal (LOK 1) weiter auf (0 = kein Lokalrezidiv, 1 = Lokalrezidiv), so zeigt sich hier, dass nur eines der Lokalrezidive extraparotideal auftrat.

Kreuztabelle

LOK 0-1				LokRez		Gesamt
				0	1	
0	Tu Std Num	1	Anzahl	3	0	3
			% von Tu Std Num	100,0%	,0%	100,0%
			% von LokRez	75,0%	,0%	60,0%
	4	Anzahl	1	1	2	
		% von Tu Std Num	50,0%	50,0%	100,0%	
		% von LokRez	25,0%	100,0%	40,0%	
	Gesamt	Anzahl	4	1	5	
		% von Tu Std Num	80,0%	20,0%	100,0%	
		% von LokRez	100,0%	100,0%	100,0%	
	1	Tu Std Num	1	Anzahl	14	1
% von Tu Std Num				93,3%	6,7%	100,0%
% von LokRez				82,4%	25,0%	71,4%
2		Anzahl	1	0	1	
		% von Tu Std Num	100,0%	,0%	100,0%	
		% von LokRez	5,9%	,0%	4,8%	
3		Anzahl	1	0	1	
		% von Tu Std Num	100,0%	,0%	100,0%	
		% von LokRez	5,9%	,0%	4,8%	
4		Anzahl	1	3	4	
		% von Tu Std Num	25,0%	75,0%	100,0%	
		% von LokRez	5,9%	75,0%	19,0%	
Gesamt		Anzahl	17	4	21	
	% von Tu Std Num	81,0%	19,0%	100,0%		
	% von LokRez	100,0%	100,0%	100,0%		

Somit ist von einer Gesamtrezidiv / -residualrate von 19,2%, wenn man die Residualtumoren nicht berücksichtigt, nur von 11,5% auszugehen, wobei die Wahrscheinlichkeit, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, mit steigendem Tumorstadium zunimmt. Dies deckt sich nicht ganz mit den in der internationalen Literatur veröffentlichten Daten, die von 25 -50 % Lokalrezidiven ausgehen. (Ellis und Wiskovitch 1990). Betrachtet man jedoch das Veröffentlichungsdatum dieser Aussage und zieht man in Betracht, dass die histopathologischen Eigenschaften des Tumors durch Ellis und Gnepp erst 1988 erstmal beschrieben und die Tumorentität des

Basalzelladenokarzinoms erst 1991 in die 2.WHO-Klassifikation der Speicheldrüsentumore aufgenommen wurde, so stellt sich die Frage nach der Exaktheit dieser Daten, zumal sie eine sehr große Spannbreite angeben.

Die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, also das Event-Free-Survival (EFS) betrug bei den betroffenen Patienten durchschnittlich 88,22 Monate, also ca. 7,3 Jahre (t-min = 14,87 Monate, t-max = 163,07 Monate).

Keiner der ausgewerteten Krankheitsverläufe endete mit tumorbedingtem Versterben. Lediglich 2 der 26 untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung verstorben, einer der Patienten in Folge eines Verkehrsunfalls, der andere im Alter von 90 Jahren nach 6 jährigem rezidivfreiem Überleben an Herz-Kreislaufversagen.

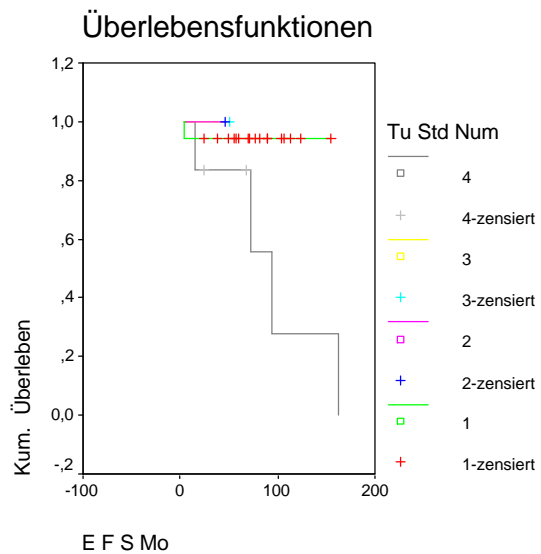
Kreuztabelle

			Tod non TU		Gesamt
			0	1	
Tu Std Num	1	Anzahl	17	1	18
		% von Tu Std Num	94,4%	5,6%	100,0%
		% von Tod non TU	70,8%	50,0%	69,2%
	2	Anzahl	1	0	1
		% von Tu Std Num	100,0%	,0%	100,0%
		% von Tod non TU	4,2%	,0%	3,8%
	3	Anzahl	1	0	1
		% von Tu Std Num	100,0%	,0%	100,0%
		% von Tod non TU	4,2%	,0%	3,8%
	4	Anzahl	5	1	6
		% von Tu Std Num	83,3%	16,7%	100,0%
		% von Tod non TU	20,8%	50,0%	23,1%
Gesamt	Anzahl	24	2	26	
	% von Tu Std Num	92,3%	7,7%	100,0%	
	% von Tod non TU	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,963 ^a	3	,810
Likelihood-Quotient	,971	3	,808
Zusammenhang linear-mit-linear	,618	1	,432
Anzahl der gültigen Fälle	26		

a. 6 Zellen (75,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,08.



Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des EFS (event-free-survival) in Monaten in Abhängigkeit vom initialen Tumorstadium

Log-rank = 0.0275

Eine interessanter Verlauf soll, da er exemplarisch für die Komplexität und Schwierigkeiten der Aufarbeitung dieser Tumore in einer retrospektiven Arbeit ist, im Detail dargestellt werden. Hier zeigt sich nicht nur der uneinheitliche Verlauf dieser Malignomerkrankung sondern insbesondere werden die diagnostischen Schwierigkeiten veranschaulicht, welche vor Einführung der 2. WHO-Klassifikation mit histologischer Typisierung der Speicheldrüsenerkrankungen durch Seifert et al 1991 bestanden.

Eine 1962 geborene Patientin erhielt 1989 eine laterofaziale Parotidektomie links bei initialem Verdacht auf ein pleomorphes Adenom. Die histologische Aufarbeitung ergab die Diagnose eines pT2 adenoidzystischen Karzinoms vom solid-basaloiden Typ. Hieraufhin wurde nach entsprechend vorangegangenem Staging eine totale Parotidektomie mit Neck dissection durchgeführt was zur histopathologischen Diagnose eines pT2pN0cM0 adenoidzystischen Karzinoms führte. Im Anschluß erfolgte eine ca. 6-wöchige 14MeV Neutronen-Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 16,2Gy. Unter dem Verdacht auf eine Halslymphknotenmetastase bzw. ein Lokalrezidiv links wurde 1991 eine Halslymphknotenexstirpation links durchgeführt, deren histologische Aufarbeitung nur eine „unspezifische Lymphadenitis“ ohne Hinweis für Malignität ergab. Im Januar 1997, also 8 Jahre nach erster OP wurde erneut ein auffälliger Halslymphknoten exstirpiert. Hier wurde die überraschende Diagnose

der Lymphknotenmetastase eines Basalzelladenokarzinoms gestellt. Die ursprüngliche Diagnose eines adenoizyistischen Karzinoms musste nach Reklassifizierung verworfen und korrigiert werden. Hervorzuheben ist, dass vor 1991 die Tumorentität des Basalzelladenokarzinoms nicht in der WHO-Klassifikation zu finden war und die histopathologischen Eigenschaften überhaupt erstmals 1988 beschrieben wurden (Ellis und Gnepp 1988). Im weiteren Verlauf kam es zu zwei weiteren Lokalrezidiven September 1997 und Februar 1999, welche jeweils wieder dem Typus des Basalzelladenokarzinoms zugeordnet wurden. Nach Revisionseingriffen blieb die Patientin bis zur Datenerfassung frei von Rezidiven und Fernmetastasen. Es stellt sich hier die berechnigte Frage, ob die Therapie und nachfolgend der klinische Verlauf in vorheriger Kenntnis der korrekten histopathologischen Diagnose andere gewesen wären, ob z.B. die postoperative Strahlentherapie indiziert worden wäre, etc..

Wie man aus diesem konkreten Fall ersehen kann, ist die histopathologische Zuordnung nicht immer eindeutig. Gerade Tumoren, die vor der 2. Auflage der WHO-Klassifikation der Typisierung der Speicheldrüsenerkrankungen diagnostiziert wurden sind häufig primär einer aus heutiger Kenntnis falschen Tumorentität zugeordnet worden. Betrachtet man die Verläufe, so wurden das Basalzelladenokarzinom am häufigsten mit dem benignen pleomorphen Adenom und dem hochmalignen adenoidzystischen Karzinom verwechselt, was sowohl für Therapie, Nachsorge und Verlauf eine entscheidende Bedeutung haben kann.

Bei keinem der untersuchten Fälle trat zu irgendeinem Zeitpunkt eine Fernmetastasierung auf. Dennoch existieren in der Literatur beschriebene Fälle insbesondere pulmonaler Filiarisierung, so dass ein komplettes Tumorstaging obligat bleibt. Über die klinische Präsentation, den Verlauf, die Therapie bei Fernmetastasierung können aus dieser Untersuchung keine Rückschlüsse gezogen werden. Sie müssten im Individualfall fächerübergreifend diskutiert werden.

6. Diskussion

Die beiden in dieser Arbeit untersuchten Tumorentitäten Basalzelladenom und Basalzelladenokarzinom stellen einen nur geringen Anteil der Gesamtheit der Speicheldrüsentumore. Die nahezu identische histopathologische Präsentation des zum einen benignen und zum anderen malignen Tumors, sowie die „intraentitatische Artenvielfalt“ und Ähnlichkeit zu anderen Tumorentitäten, verlangen dem befundenden Pathologen ein Höchstmaß an Expertise und Sorgfalt ab. Wie die Untersuchung zeigt, wurden einige der hier beschriebenen Fälle erst nach Reklassifikation den Basalzelladenotumoren zugeordnet und sind zuvor einer falschen Tumorentität zugeschrieben, folglich auch nicht unbedingt adäquat therapiert worden. Betrachtet man z.B. die Verwechslung eines Basalzelladenoms oder –adenokarzinoms mit einem adenoidzystischen Karzinom, so kann eine für das adenoidzystische Karzinom berechnete radikale Parotidektomie schon einem verstümmelnden „overtraetment“ gleichkommen, da sich das biologische Verhalten der beiden Tumoren verheerend voneinander unterscheidet. Die Brisanz ist bei der Verwechslung benigner Tumorentitäten naturgemäß gering, da hier die Therapiekonzepte recht einheitlich sein sollten.

6.1. Basalzelladenom

Das Basalzelladenom ist ein benigner Speicheldrüsentumor, welcher in erster Linie die großen Speicheldrüsen und hier insbesondere die Glandula parotis (72%) befällt. Das hier untersuchte Patientenkollektiv zeigte mit 72% Parotisbefall eine geringere Quote dieses Primärtumorsitzes, als es im internationalen Schrifttum, wo von 90% ausgegangen wird, der Fall ist (Christ und Crocker 1972; Strychalski 1974; Pogrel 1987; Mair und Stalsberg 1988). Dies mag auf die zum Teil ungenaue und nicht einheitliche von den Einsendern verwandte Nomenklatur in Bezug auf die topographische Anatomie zurückzuführen sein. Gerade in Bezug auf einen Speicheldrüsentumor kann z.B. der Begriff „Wange“ als Lokalisation in vielerlei Richtungen gedeutet werden. Eine korrekte, einheitliche topographische Angabe seitens der Einsender von Pathologiepräparaten ist somit gerade auch in Hinsicht auf retro- und

prospektive Untersuchungen wünschenswert. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigt sich eine Dominanz des weiblichen Geschlechts mit 64% bei einem mittleren Alter von 56 Jahren. Diese Zahlen decken sich in etwa mit den publizierten. Kratochvil et al (1990) und Nagao et al (1982) beschreiben ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit 60% und einen Altersgipfel in der 6. und 7. Lebensdekade. Die diagnostische und therapeutische Vorgehensweise bei der Behandlung dieses Tumors sollte, wie bei jedem anderen primär „unklaren“ Speicheldrüsentumor erfolgen und zunächst eine gründliche Anamnese sowie körperliche Untersuchung, eine B-sonographische Darstellung und Lokalisation und eine saubere präoperative Planung umfassen (Ußmüller et al 2001, Haubrich et al 1976, Rauch et al 1995, Seifert G 1984). Von einer diagnostischen Stanzbiopsie bzw. Feinnadelaspirationszytologie sollte aufgrund der Diagnoseunsicherheit (z.B. bei gemischten Tumoren) Abstand genommen werden (Hood et al 1982, Hermanek P, Sobin LH 1987, Beahrs et al – Manual for Staging of Cancer 1988, Seifert G, 1991). Die genannten Autoren beschreiben, dass ein Stanz- oder Feinnadelaspirationspräparat im Zweifel nicht- oder falschverwertbares Material enthält. Allein das am häufigsten vorkommende pleomorphe Adenom könne somit als Mucoepidermoidcarinom oder Adenoidzystisches Karzinom fehl interpretiert werden. Zystische Veränderungen würden eine Interpretation zusätzlich erschweren. Bei zweifelhaftem histologischen Befund wird von den Autoren geraten, die Differentialdiagnose eher offen zu lassen, als eine möglicherweise falsche Diagnose zu stellen. Betrachtet man die Diagnostik der Stanzbiopsie bzw. Feinnadelaspirationszytologie in dem speziellen Kontext der Differenzierung zwischen Basalzelladenom und Basalzelladenokarzinom, so wird offensichtlich, dass bei diesen histopathologisch nahezu identischen Tumoren, die sich lediglich durch ihr biologisches Verhalten unterscheiden (Kapseldurchbruch, Invasion, Metastasierung), auf diesem Wege keine sichere Diagnostik zu betreiben ist. Moroz et al führten 1996 Feinnadelaspirationen aus einem histologisch gesicherten Basalzelladenokarzinom durch und konnten nicht eine einzige zytologische Eigenschaft erkennen, die das Basalzelladenokarzinom vom Basalzelladenom oder gar dem soliden Typ des adenoidzystischen Karzinoms differenzieren konnte. Auch die von Ihnen durchgeführte DNA-Quantifizierung ergab kein Differenzierungsmerkmal und erwies sich lediglich hilfreich in der Abgrenzung zum adenoidzystischen Karzinom. Gegensätzlich halten Brown et al. (1994) eine Differenzierung des

Basalzellenkarzinoms vom Basalzellenadenom und adenoid-zystischen Karzinom mittels Feinnadelaspirations-Zytologie für praktikabel.

Das operative – und letztendlich auch diagnostische - Ziel muss die kapselerhaltende in-sano-Resektion unter Schonung der umgebenden Strukturen und im Falle eines parotidealen Befalls insbesondere die Erhaltung der Integrität des N. Fazialis sein. Dies geschieht in der Regel durch die laterofaziale Parotidektomie, bei extraparotideal gelegenen Tumoren durch entsprechende Exzision oder Exstirpation. Die Gesamtrezidivrate ist mit ca. 11 % respektive ca. 7% (unter Ausschluss der Residualtumoren) überschaubar, insbesondere die selteneren extraparotidealen Tumoren scheinen aber mit 30 % eine deutlich erhöhte Rezidivrate aufzuweisen. Rezidive scheinen, wenn sie auftreten, spät (nach 3-9 Jahren) aufzutreten. Der histologische Befund eines benignen Basalzellenadenoms erübrigt jegliche weitere Therapie – eine regelmäßige Kontrolle z.B. durch den niedergelassenen HNO-Facharzt sollte dennoch erfolgen, da eine mögliche Verwechslung mit dem Basalzellenkarzinom, bzw. eine beschriebene maligne Transformation in das Basalzellenkarzinom natürlich dann in der Konsequenz beim Rezidiv oder unklarem Halslymphknotenbefund ein entsprechendes Handeln erfordert. (Nagao T et al, 1997). Der Patient sollte vom behandelnden Arzt ausreichend über die Erkrankung informiert und zur Selbstinspektion, -palpation angehalten werden um Rezidivtumoren frühzeitig zu erkennen. Insgesamt stellt das Basalzellenadenom für den betroffenen Patienten nach der vorliegenden Datenlage jedoch keine vitale Bedrohung dar.

Therapieempfehlung: Die Resektion des Basalzellenadenoms sollte bei parotidealer Manifestation je nach intraglandulärer Lokalisation im Rahmen einer laterofazialen Parotidektomie unter Schonung des N. facialis erfolgen. Auf Kapselerhalt und eine in-sano-Situation ist zu achten. Bei extraparotidealer Manifestation ist ebenso die kapselerhaltende in-sano-Resektion anzustreben. Ist ein Organ wie die Glandula submandibularis befallen, so sollte die komplette Drüsenexstirpation erfolgen. Eine adjuvante Strahlen- oder Chemotherapie ist bei diesem benignem Tumor nicht erforderlich. Das Rezidiv sollte ebenfalls chirurgisch angegangen werden. Aufgrund der histopathologisch starken Ähnlichkeit zum Basalzellenkarzinom ist eine regelmäßige – auch längerfristige HNO-fachärztliche Nachsorge empfehlenswert.

6.2. Basalzelladenokarzinom

Das Basalzelladenokarzinom kann als „malignes Pendant“ des Basalzelladenoms angesehen werden. Histopathologisch unterscheidet es sich lediglich durch sein infiltratives und destruktives Wachstumsverhalten mit perineuraler und perivaskulärer Infiltration sowie seiner Fähigkeit zur lymphogenen und hämatogenen Filiarisierung und Bildung lokoregionärer Rezidive. In dem hier untersuchten Kollektiv zeigt sich ebenfalls ein vermehrter Befall der großen Speicheldrüsen mit einem Gesamtanteil der Glandula parotis von 67%, einer Dominanz des weiblichen Geschlechts von 60% bei mittlerem Alter von ebenfalls 56 Jahren. Auch unterscheidet sich die Datenlage insbesondere in Bezug auf die Lokalisation vom internationalen Schrifttum. Mc Cluggage et al (1995) beschreibt eine Hauptlokalisation von ca. 90 % in der Glandula Parotis, sieht den Altersgipfel ebenfalls in der 6.- 7. Lebensdekade, erkennt allerdings keine Geschlechtsdisposition. Die hier angegebene weibliche Dominanz von 60 % relativiert sich natürlich, betrachtet man die insgesamt geringe Fallzahl. Eine präoperativ bereits bestehende inkomplette oder komplette Fazialisparese, welche in dem hier untersuchten Patientengut in keinem der Fälle vorlag, kann prinzipiell als Anhalt für einen malignen Prozess bewertet werden und sollte – ebenso wie sonographische, MRT- oder CT- befundliche Hinweise für Malignität in die operative Planung einbezogen werden. Eine primäre Fazialisparese wurde auch von anderen Autoren (Muller und Barnes 1996) in ihren untersuchten Fällen nicht beobachtet und scheint somit auch nicht charakteristisch beim Auftreten eines Basalzelladenokarzinoms. 23,3% (5/21) der Patienten mit parotidealem Basalzelladenokarzinom und 20 % der Patienten mit nicht parotidealem Befall (1/5) hatten bei Erstdiagnose Halslymphknotenmetastasen. Keiner dieser Patienten wies ein T-Stadium < T2 auf. Im Falle des nicht parotidealen Befalls handelte es sich sogar um ein T4 Stadium. Keiner der nach untersuchten Fälle wies Fernmetastasen auf. Diese Zahlen decken sich nicht ganz mit anderen untersuchten Kollektiven wie z.B. dem von Muller und Barnes (1996) wo 8% regionale Lymphknotenmetastasen und sogar 4% Fernmetastasen angegeben werden. Ziel der Therapie eines Basalzelladenokarzinoms muss die kapselerhaltende in-sano-Resektion unter möglicher Schonung der N. Fazialisfunktion sein – soweit dieser nicht tumorös affektiert ist. Ferner sollte in jedem Fall bei histopathologischer Sicherung eines Malignoms eine ipsilaterale Neck dissection erfolgen. Die Radikalität der Parotidektomie sowie der Neck dissection muss

vom klinischen und pathologischen Befund abhängig gemacht werden. Bei klinischem Anhalt für bilateralen Lymphknotenbefall muss naturgemäß eine beidseitige Neck dissection erfolgen. Die postoperative adjuvante Strahlentherapie ist in Abhängigkeit vom TNM Stadium, dem klinischen Verlauf (Rezidiv oder nicht) und, bedenkt man die Lebensqualität-mindernden Folgen einer Strahlentherapie im Kopf-Halsbereich wie Xerostomie, Mucositis, Strahlendermatitis und Zahnschäden, nicht zuletzt dem Alter des Patienten zu indizieren. Farrell und Chang (2007) empfehlen bei Befall der kleinen Speicheldrüsen die therapeutische R-0 Resektion mit Sicherheitsabstand und anschließender Bestrahlung, da sie hier eine höhere Wahrscheinlichkeit der perivaskulären und perineuralen sowie diffusen Infiltration sehen. Eine primäre Strahlentherapie ist bei Inoperabilität auf Grund der Größe des Tumors, bzw. aus internistischen Gründen, die eine Allgemeinnarkose verbieten, als möglicher Therapieversuch indiziert – auch hier sollte man aufgrund der insgesamt guten Prognose dieses low-grade Tumors streng das Alter und die Co-Morbidität des Patienten in Relation zu den Bestrahlungsfolgen setzen. Neuartige Diagnoseverfahren wie z.B. das ADC-Imaging in der MRT können eventuell zu einer weiteren präoperativen Diagnosesicherheit und Differenzierung zwischen diesen beiden so ähnlichen Tumorentitäten beitragen. Um hier jedoch statistisch relevante Daten zu erhalten, welche als repräsentativ anzusehen wären, bedarf es noch einer größeren Referenzgruppe. Da die beiden genannten Tumorentitäten ca. 1 % sämtlicher Speicheldrüsentumoren ausmachen, wird es noch einen längeren Zeitraum beanspruchen, bis entsprechend verlässliche Daten vorliegen. Die Feinnadelaspiration bzw. Stanzbiopsie kann derzeit bei den angewandten Differenzierungskriterien der genannten Tumorentitäten Basalzelladenokarzinom und Basalzelladenom (Invasion, Destruktion, Metastasierung) nicht befürwortet werden. Auch kann die mögliche Verwechslung des entweder benignen Basalzelladenoms oder des low-grade Tumors Basalzelladenokarzinom z.B. mit dem hochmalignen Adenoidzystischen Karzinom für die Radikalität des Eingriffs verheerende Konsequenzen haben. Aus diesem Grund ist auch die Erfahrung des befundenden Pathologen von entscheidender und geradezu weichenstellender Bedeutung für den Patienten. Aufgrund der niedrigen Fallzahl und der uncharakteristischen immunhistochemischen Eigenschaften der Tumoren sollte im Zweifel immer ein Referenzzentrum, wie es z.B. das Speicheldrüsenregister der Oralpathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ist, beratend hinzugezogen werden. Nach erfolgter operativer und ggf. ergänzender Therapie sollte

der Patient eine den Charakteristiken des Tumors entsprechende Nachsorge erfahren. Dies beinhaltet zunächst die reguläre postoperative Wundkontrolle, sollte dann aber auch regelmäßige (z.B. zunächst $\frac{1}{4}$ jährliche, dann $\frac{1}{2}$ jährliche und später bei entsprechender Rezidivfreiheit jährliche) Kontrollen durch den HNO-Facharzt für beinhalten. Hier sollten sonographische Kontrollen der Tumorregion sowie der Halsweichteile erfolgen. Auch Röntgen-Thorax-Untersuchungen, Abdomensonographien und Kontroll-Hals-MRT sollten nach einer gewissen Latenz routinemäßig durchgeführt werden um Lokalrezidive, lokoregionäre- und Fernmetastasierung zu detektieren. Bei 11,5 % (19,2% inklusive Residualtumoren) der nach untersuchten Patienten traten Lokalrezidive durchschnittlich nach 7,3 Jahren auf, 80% dieser Patienten waren Stadium IV- Patienten und 80% der Patienten hatten einen primär parotidealen Befall. Aufgrund des vermeintlich späten Auftretens von Rezidiven oder Metastasen sollte auch ein entsprechend langjähriger Beobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren gewählt werden. Der Patient sollte über die Eigenschaften des Tumors aufgeklärt und zur Selbstbeobachtung angehalten werden um die Früherkennung von Rezidiven oder Metastasen zu begünstigen.

Die Entwicklung eines verlässlichen Markers zur definitiven Differenzierung zwischen benignem Basalzelladenom und malignem Basalzelladenokarzinom wäre wünschenswert. Aufgrund des seltenen Vorkommens und der somit auch wirtschaftlich geringen Relevanz erscheint dies jedoch derzeit nicht realistisch. Betrachtet man die hohe Varianz der individuellen Verläufe wie z.B. die Anamnesedauer von 1 Monat bis 15 Jahre – insbesondere beim malignen Basalzelladenokarzinom so kann man die Frage formulieren, ob es sich bei langem Verlauf tatsächlich von Beginn an um ein Malignom gehandelt hat, oder ob hier eine von einigen Autoren beschriebene Transformation von benignem Basalzelladenom zu malignem Basalzelladenokarzinom stattgefunden hat. Die nächste Frage, die sich auftut ist, ob es tranformationsfördernde Faktoren gibt. Wenn das Unterscheidungskriterium einzig und allein im Kapseldurchbruch, der Invasion und Metastasierung liegt, wie differenziert man ein „Frühkarzinom“, wo diese Kriterien ggf. gerade noch nicht vorliegen vom Adenom? Kann aus jedem Basalzelladenom bei ausreichender Wartezeit ein Basalzelladenomkarzinom entstehen? Hier liegt insbesondere der Vergleich mit dem primär benignen pleomorphen Adenom nahe, in dem nach einer Latenz von in der Regel mehreren Jahren das maligne „Karzinom im pleomorphen Adenom“ entstehen kann. Ist dieser Mechanismus vergleichbar, gibt es wohlmöglich auslösende Faktoren, die zu dieser Entartung führen?

Therapieempfehlung: Nach Erhalt des histopathologischen Befundes eines Basalzelladenokarzinoms, sollte, wie bei jedem anderen Malignom zunächst ein umfassendes Staging zum sicheren Ausschluss von Metastasen erfolgen, bevor eine weitere Operation geplant wird. Hierzu gehören bei den Kopf-Hals-Malignomen die CT-Hals, die Röntgen- oder CT-Thorax- Untersuchung sowie die Abdomensonographie oder Abdomen-CT. Nach Festlegen der klinischen (c) TNM-Klassifikation und Eingruppierung in das entsprechende Tumorstadium sollte die Therapie geplant werden.

Extraparotideale Basalzelladenokarzinome sollten in sano und kapselerhaltend unter möglichst größter funktioneller Schonung der umgebenden Strukturen reseziert bzw. exziiert werden. Eine ipsilaterale funktionelle Neck dissection sollte in den Tumorstadien I, II und III , eine bilaterale funktionelle Neck dissection im Tumorstadium IV, bei auffälligem Staging auch schon in niedrigeren Stadien erfolgen. Die Funktionalität vs. Radikalität ist individuell vom vorliegenden intraoperativen Situs abhängig zu machen.

Basalzelladenokarzinome der Glandula parotis sollten, je nach intraparotidealem Tumorsitz im Rahmen einer laterofazialen oder totalen, bei intraoperativem Verdacht auf Fazialisbefall auch einer modifiziert-radikalen bis radikalen Parotidektomie entfernt werden. Die radikale Parotidektomie sollte die Ausnahme darstellen (anders als z.B. beim viel aggressiveren Speichelgangkarzinom, wo schon beim T1 Tumor zur radikalen Parotidektomie geraten wird (Jaehne 2001)). Der Umfang der Parotis-OP sollte streng vom Sitz und der Ausdehnung des Tumors abhängig gemacht werden. Patienten im Tumorstadium I, II und III sollten obligat eine ipsilaterale, Patienten des Tumorstadiums IV eine bilaterale Neck dissection erhalten. Bei klinisch- sonographisch oder bildmorphologischem Verdacht kann die bilaterale Neck dissection auch schon in niederen Stadien erforderlich sein. Die Frage der Notwendigkeit einer adjuvanten Strahlentherapie konnte in dieser Arbeit nicht abschließend beantwortet werden. Bei positivem Lymphknotenbefall oder hohem Tumorstadium bzw. einer postoperativen R1 bzw. R2 Situation sollte sie auf jeden Fall in Betracht gezogen und mit einem Strahlentherapeuten diskutiert werden. Für die therapeutische Wirksamkeit von Chemotherapeutika konnten keine Daten gefunden werden.

Wichtig ist die langfristige und regelmäßige Nachsorge dieses Tumors für einen Zeitraum von möglichst > 10 Jahren, da auch nach diesem Zeitraum noch Rezidive und, dem internationalen Schrifttum nach, Fernmetastasierungen beobachtet werden.

6.3. Schlussfolgerung

Das Basalzelladenom ist ein gutartiger Speicheldrüsentumor, nach dessen kunstgerechter operativer Entfernung der Patient im allgemeinen als geheilt betrachtet werden kann. Das histologisch nahezu identische Basalzelladenokarzinom, welches sich lediglich in seinem biologischen und klinischen Verhalten vom Basalzelladenom differenzieren lässt, ist ein low-grade Tumor, welcher therapeutisch ebenfalls primär operativ angegangen werden sollte. Wie bei jedem Speicheldrüsentumor ist eine kapselerhaltende in-sano-Resektion – und bei parotidealem Befall der Nervenerhalt des N. facialis höchstes Ziel. In aller Regel wird das histologische Ergebnis erst nach diesem Eingriff bekannt sein und stellt dann die Weiche, ob die Therapie hiermit beendet ist (im Falle des Basalzelladenoms), oder ob weitere Schritte erfolgen müssen (im Falle des Basalzelladenokarzinoms). Die Diagnose eines Basalzelladenokarzinoms fordert wie jedes Malignom ein sorgfältiges Tumorstaging. Die ipsilaterale funktionelle (auch diagnostische) Neck dissection sollte auch beim klinischen „N0-Hals“ erfolgen. Bei klinischem Anhalt für Lymphknotenfiliae sollte die Radikalität der Neck dissection der intraoperativen Situation bzw. der präoperativen Bildgebung angepasst werden, also „modifiziert-radikal“ gestaltet werden. Die postoperative adjuvante Strahlentherapie sollte individuell diskutiert und indiziert, jedoch nicht routinemäßig wie bei vielen anderen Kopf-Hals-Tumoren geplant werden. Grund hierfür ist die insgesamt hohe 10 Jahresüberlebensrate, die vergleichsweise gute Beherrschbarkeit von Lokalrezidiven, und nicht zuletzt das oft fortgeschrittene Alter der Patienten, welches häufig in keinem angemessenen Verhältnis zu den teils belastenden Bestrahlungsfolgen steht. Ausnahmen bilden natürlich inoperable Tumoren, bzw. Patienten, die einer Operation aus internistischen Gründen nicht zugeführt werden können, oder diese ablehnen, aggressive Verlaufsformen, welche glücklicherweise sehr selten zu sein scheinen und Rezidive.

7. Zusammenfassung

Die retrospektive Analyse der epidemiologischen Daten und klinischen Verläufe von 175 (davon 53 verwertbare komplette Verläufe) Patienten mit Basalzelladenom und 49 (davon 26 verwertbare komplette Verläufe) Patienten mit Basalzelladenokarzinom ergab folgende Ergebnisse:

Basalzelladenom: Das Basalzelladenom tritt mit einer Frequenz von etwa 1-2% im reklassifizierten Patientengut des Speicheldrüsenregisters Hamburg auf und betrifft zu 64% weibliche Patienten. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation betrug 56 Jahre (<1 - 96 Jahre). Kongenitale Tumoren sind beschrieben. Die Glandula parotis ist mit 72% Hauptmanifestationsort. Die durchschnittliche Anamnesedauer betrug 18 Monate (< 1 - 180 Monate). Eine primäre Fazialisparese bestand bei keinem der Patienten. Nach erfolgter Operation kam es nach durchschnittlich 6,5 Jahren (3-9 Jahre) im Verlauf in 11,3% der Fälle zu einem Rezidivtumor, wobei die Frequenz der (extraparotideale Tumoren 30% , Parotistumoren 7,14%). Sämtliche Rezidive ließen sich durch Revisionseingriffe beherrschen. Kein Patient verstarb tumorbedingt.

Basalzelladenokarzinom: Das Basalzelladenokarzinom tritt mit einer Frequenz von etwa 1% im reklassifizierten Patientengut des Speicheldrüsenregisters Hamburg auf, betrifft zu 60% weibliche Patienten und tritt durchschnittlich im Alter von 56 Jahren auf (7-92 Jahre). Hauptsitz ist die Glandula parotis mit 67%. Bei einer durchschnittlichen Anamnesedauer von 13,2 Monaten (2 - 108 Monate) wies kein Patient eine primäre Fazialisparese auf. Bei Erstdiagnose lag bei 69,2% der Patienten ein Stadium I, bei jeweils 3,8% der Patienten ein Stadium II und Stadium III, sowie bei 23,1% ein Stadium IV Tumor vor. 19,2% der Patienten (ausschließlich Stadium IV) hatten bei Erstdiagnose bereits cervicale Filiae, wohingegen keiner der Patienten Fernmetastasen auswies. Nach Operation kam es bei 19,2% der Patienten zu einem Lokalrezidiv (80% Tumorstadiums IV, 20% Stadium I). Die Rezidive traten in 80% bei primär parotidealer Manifestation und 20% bei nicht-parotidealer Manifestation auf.

Da zwei der inkludierten Rezidive genau genommen Residualtumoren entsprachen, beträgt die korrigierte Rezidivrate 11,5%. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidives, also das event-free-survival (EFS) beträgt durchschnittlich 88,22 Monate, also ca. 7,3 Jahre mit einer Spanne von 14,87 – 163,07 Monaten. Sämtliche Rezidive und Residualtumoren ließen sich chirurgisch beherrschen. Ein tumorbedingtes Versterben war in keinem der untersuchten Verläufe zu verzeichnen.

8. Literaturverzeichnis (alphabetisch)

Abiko Y, Shimono M, Hashimoto S et al. (1989) Ultrastructure of basal cell adenoma in the parotid gland. Bull Tokyo Dent Coll 30: 145-153

Adkins GF. Low-grade basaloid adenocarcinoma of salivary gland in childhood: the so-called hybrid basal cell adenoma-adenoid-cystic carcinoma. Pathology 22 (1990) ; 187-190.

Adler D, Maier H. Moderne Therapie der Sialolithiasis. In: Weidauer, Maier. Speicheldrüsenerkrankungen. Springer-Verlag, 1988:41

Atula T, Klemi PJ, Donath K, Happonen RP, Joensuu H ; Grenman R (1993) Basal cell adenocarcinoma of the parotid gland : a case report and review of the literature. J Laryngol Otol 107:862-864

Batsakis JG, Pinkston GR, Luna MA, Byers RM, Sciubba JJ, Tillery GW. Adenocarcinoma of the oral cavity: A clinicopathologic study of the terminal duct carcinoma. Laryngol Otol 97 (1983); 825-835

Batsakis, J.G. : Basal cell adenoma of the parotid gland. Cancer 29 (1972) 226-230

Beahrs O, Henson DE, Hutter RVP, Myers M 1988 Manual for Staging of Cancer

Bernacki EG, Batsakis JG, Johns M : Basal cell adenoma : Distinctive tumor of salivary glands. Arch Otolaryngology 99:84, 1974

Brown D., B. Konzen, S. Kashkari: Fine needle aspiration cytology of basal cell adenocarcinoma of salivary gland. Acta Cytol 38 (1994) 853

Chen KT (1985); Carcinoma arising in monomorphic adenoma of the salivary gland. Am J Otolaryngol 6:39-41

Chemotte G, Le Charpentier Y, Karkouche B, Auriol M, Lamas (1986) Adenome a cellules basales de la parotide. Etude ultrastructurale. Rev. Stomatol Chir Maxillofac 87: 271-275

Chomette G. et al (1991) Basaloid carcinomas of salivary glands, a variety of undifferentiated adenocarcinoma. Immunohistochemical studies of intermediate filament proteins in 24 cases. J Pathol 163:39-45

Christ ThF, Crocker D (1972) Basal cell adenoma of minor salivary gland origin. Cancer 30: 214-219

Dardick I, Daley TD, Nostrand AWP van (1986) Basal cell adenoma with myoepithelial cell-derives "stroma": A new major salivary gland tumor entity. Head Neck Surg 8: 257-267

Dardick et al. Salivary Gland monomorphic adenoma; ultrastructural, immunoperoxidase, and histogenetic aspects. Am J Pathol 1984 ; 115:334-48

Donath K., Ußmüller J. Ätiopathogenese und Histopathologie der Speicheldrüsenerkrankungen, in: Verhandlungsbericht 2001. Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Referate. Erkrankungen der Speicheldrüsen. Koch U., Hüttenbrink KB (Hrsg.); Thieme Verlag: Stuttgart-New York 2001; 1-21

Dreher A., W.J. Issing: Basalzelladenom der Weber-Drüsen, Laryngorhinootologie 77(6) (1998) 355-7

Ellis G.L., P.L. Auclair Tumors of the salivary glands. Atlas of tumor pathology. II series. Fascicle 17. AFIP, Washington D.C. (1995) 258-268

Ellis GI, Wiskovitch JG, 1990 Basal cell adenocarcinomas of the major salivary glands. Oral Surg Oral Med Pathol 69: 461-469

Ellis GL, Gnepp DR. Unusual salivary gland tumors. In Gnepp DR ed. Pathology of the Head and Neck. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988; 585-661

Fantasia, J. E., B.W. Neville: Basal cell adenomas of the minor salivary glands. A clinopathologic study of seventeen new cases and a review of the literature. Oral. Surg. 50 (1980) 433-440

Farrell T, Chang YL: Basal cell adenocarcinoma of minor salivary glands. Arch Pathol Lab Med 2007 Oct; 131(10): 1602-4

Franzen A, K. Koegel, H.J. Knieriem, M. Pfaltz: Basalzelladenokarzinom der Glandula Parotis: eine seltene Tumorentität. HNO, Springer 46 (1998) 821-825

Freedman LS. Statistics in Medicine. Meyers and Sons. Chicago (1982). S. 121-129

Evans RW, Cruickshank AH: Epithelial Tumors of the Salivary Glands. Philadelphia, WB Saunders Co, 1970: 58-76

Gnepp D.R.: Pathology of the head and neck. Churchill Livingstone, New York (1988) 617-623

Greenstein G, Lamster I. Bacterial transmission in peridontal diseases: a critical review. J. Peridontol 1997; 68:421-431

Habermann CR, Cramer MC, Graessner J, Gossrau P, Reitmeier F, Fiehler J, Schoder V, Jaehne M, Adam G. Functional Imaging of Parotid Glands: Diffusion-Weighted Echo-Planar MRI Before and After Stimulation. Fortschr Röntgenstr 2004; 176: 1385-1389.

Habermann CR, Graessner J, Cramer MC, Aldefeld D, F. Reitmeier F, Weiss F, Kaul MG, Petersen KU, Jaehne M, Adam G. MR-Sialographie: Optimierung und Bewertung ultraschneller Sequenzen mit paralleler Bildgebung und oraler Stimulation. Fortschr Röntgenstr 2005; 177: 543-549.

Habermann CR, Graessner J, Gossrau P, Cramer MC, Arndt C, Reitmeier F, Jaehne M, Schoder V, Adam G. Diffusion-Weighted Echo-Planar MRI: A Valuable Tool for Differentiating Primary Parotid Gland Tumors? Fortschr Röntgenstr 2005; 177: 940-945.

Headington et al. 1977, Ogawa et al 1990, „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“, UICC, 5.Auflage 1997

Herbst EW, Utz W (1984) Multifocal dermal-type basal cell adenomas of the parotid glands with co-existing dermal cylindromas. Virchows Arch A Pathol Anat 403: 95-102

Hermanek P., Sobin LH 1987, TNM Classification of Malignant Tumors, 4th edn

Hochstrasser K, Eichner H. Aufgaben und Zusammensetzung des Speichels. In: Naumann HH, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E. Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 1992:2

Hood I.C., A.H. Quizilbash, S.S.Salama, I. Alexopoulou: Basal-Cell Adenoma of the Parotid. Difficulty of Differentiation from Adenoid Cystic Carcinoma on Aspiration Biopsy, Acta-Cytol. (1983) Sep-Oct; 27 (5): 512-20

Issing, P.R.:Bilaterales Basalzelladenom der Parotis und multiple Zylindrome der Haut. Ein syndromaler Zusammenhang? Laryngo-Rhino-Otologie (1999); 78 (3): 155-159

Jaehne M. (2001) Das Speichelgangkarzinom . Klinik, Pathomorphologie und Molekulargenetik

Jao W, Keh PC, Swerdlow MA (1976) Ultrastructure of the basal cell adenoma of parotid gland. Cancer 37: 1322-1333

Kaplan G, Meier S. Non parametric aestimation from incomplete observation. J Am Stat Ass 52 (1958); 457-481

Katsuno S., Ishii K., Otsuka A., Ezawa S. Usami S. : Bilateral basal-cell adenomas of the parotid glands, *The journal of Laryngology and Otology* 114 (2000) 83-85

Kaufmann, F, R. Stiebitz: Zur Immunhistochemie solider und tubulärer Basalzelladenome der Speicheldrüsen, *Deutsche Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde*, 52 7/8 (1969) 273-287

Kleinsasser O, Klein HJ: Basalzelladenome der Speicheldrüsen. *Archiv für klinische und experimentelle Ohren- Nasen- Kehlkopfheilkunde* 189: 302-316, 1967

Kratochvil FJ. Canalicular adenoma and basal cell adenoma. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds. *Surgical pathology of the salivary glands*. Philadelphia: WB Saunders, 1987; Luna et al. 1987 Salivary gland adenocarcinomas ; a clinopathologic analysis of three distinctive types. *Semin Diagn Pathol* 4:117-135

Luna, M.A., J.G. Batsakis, E. Tortoledo, G.W. Del Junco: Carcinomas ex monomorphic adenoma of salivary glands. *J. Laryngol. Otol.* 103 (1989) 756-759
Luna MA, Mackay B (1976) Basal cell adenoma of the parotid gland. Case report with ultrastructural observations. *Cancer* 37:1615-1621

Mair IW, Stalsberg H (1988) Basal cell adenomatosis of minor salivary glands of the upper lip. *Arch Otolaryngol* 245: 191-195

Malamud D, Nagashunmugan T, Friedmann HM, Davis CA, Abrams W. Saliva neutralizes HIV-1-infection by displacing envelope gp120 from the viron. *Int. Conf. AIDS* 1988;12:267

Mc Cluggage et al. 1995 Basal cell adenocarcinoma of the submandibular gland *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995 ; 79 :342-50.

Min BH, Miller AS, Leifer C, Putong PB (1974) Basal cell adenoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol* 99: 88-93

Mima T et al. Basal Cell Adenocarcinoma of the Sublingual Gland: Report of a Case (1996) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

Moroz K et al. Fine needle aspiration of basal cell adenocarcinoma of the parotid gland: Report of a case with assessment of DNA ploidy in aspirates and tissue section by image analysis, Acta cytological ISSN 0001-5547 ; 1996

Mostafa KA, El-Bardaie AM, Shouman QQ, Ogawa I Takata T, Nikai H (1994) Comparative immunohistochemical study: Basal cell adenoma / adenoid cystic carcinoma versus pleomorphic adenoma. Congress International Association of Oral Pathologists, York, Abstract 049

Murty GE, Welch AR, Soames JV (1990) Basal cell adenocarcinoma of the parotid gland, J Laryngol Otol 104 ;150-151

Muller S. , Barnes L. (1996) Basal Cell Adenocarcinoma of the Salivary Glands – American Cancer Society, Report of seven cases and review of the literature. Cancer 1996 Dec 15; 78(12):2471-7

Nagao K, Matsuzaki O, Saiga H, Sugano I, Shigematsu H, Kaneko T et al : Histopathologic studies of basal cell adenoma of the parotid gland. Cancer 50 (1982) 736-45

Nagao T, Sugano I, Ishida Y, Hasegawa M, Matsuzaki O, Kono A, Kondo Y, Nagao K: Basal cell adenocarcinoma of the salivary glands. Comparison with basal cell adenoma through assessment of cell proliferation, apoptosis and expression of p53 and bcl-2. Cancer 82 (1998) 439-447

Nagao T, Sugano I, Ishida Y, Matsuzaki O, Konno A, Kondo Y, Nagao K (1997) Carcinoma in Basal cell adenoma of the parotid gland. Pathol Res Pract 193: 171-178

Nagashunmugam T, Malamud D, Davis C, Abrams WR. Human submandibular saliva inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection by displacing envelope glycoprotein gp 120 from the virus. J. Infect. Dis 1998; 178:1635-1641

Ogawa I, Nikai H, Takata T, Miyauchi M, Ito H, Ijuhin N (1990) The cellular composition of basal cell adenoma of the parotid gland: An immunohistochemical analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70: 619-626

Plath T, Dallenbach F: Basalzelladenokarzinom der kleinen Speicheldrüsen des Gaumens, *Mund Kiefer Gesichts Chir* 2 (1998), Springer Verlag 2: 275-278

Pogrel MA (1987) The intraoral basal cell adenoma. *J. Cranio Maxillofac. Surg* 15: 372-375

Rauch S. Die Speicheldrüsen des Menschen. Anatomie, Physiologie und klinische Pathologie. Stuttgart: Thieme 1995

Seifert G, Miehle A, Haubrich J, Chilla R (1986) Diseases of the salivary glands Thieme, Stuttgart, New York

Seifert G., Donath K.: Multiple tumors of the salivary glands – terminology and nomenclature. *Oral Oncol Eur J Cancer* 32 (1996) 3-7

Seifert G, Histopathology of malignant salivary gland tumors. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 28B:49-56 1992

Seifert G, Classification and differential diagnosis of clear and basal cell tumors of the salivary glands. *Semin Diagn Pathol* 13:95-103

Seifert G, (1996) Basalzelladenokarzinome. IN: Doerr W, Seifert G (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie: ein Lehr- und Nachschlagewerk, Oralpathologie Bd I: Pathologie der Speicheldrüsen. Springer, Berlin, Heidelberg New York S. 600

Seifert G., L.H. Sobin: The World Health Organization's histological classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 70 (1992) 379-385

Seifert G.,: Histological Typing of Salivary Gland Tumors 2nd Edition, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1991) (Seifert G. 1991 2. Auflage der WHO-Klassifikation der „Histologischen Typisierung der Speicheldrüsentumoren“)

Seifert G., Donath K. The congenital basal cell adenoma of salivary glands. Contribution to differential diagnosis of congenital salivary gland tumours. Virchows Arch. 1997 Apr.;430 (4): 311-9.

Seifert, G., A. Mielhke, J. Haubrich, R. Chilla: Speicheldrüsenkrankheiten. Thieme, Stuttgart (1984) 206-235

Simpson PR, Rutledge JC, Schaefer SD, Anderson RC. Congenital hybrid basal cell adenoma of the salivary gland Pediatr. Pathol. 1986;6:199-208

Sobotta J, Deskriptive Anatomie Teil I-IV 5. Auflage (1926) anatomische Zeichnungen

Stanley,M.W., Ch. A. Horwitz et al. „Basalcell (monomorphic) and minimally pleomorphic adenomas of the salivary glands. Distinction from the solid (anaplastic) type of adenoidcystic carcinoma in fine-needle aspiration. American Journal of Pathology 106 (1996) 35-41

Strychalski J (1974) Basal cell adenoma of intraoral minor salivary gland origin. J Oral Surg 32: 595-600

Suzuki K, Kawaharada U, Fukuda T, Nakazato Y (1984) Basal cell adenoma with parallel tubules in stromal cells of the parotid gland. Acta Pathol Jpn 34 : 1449-1458

Takahashi H, Fujita S, Okabe H, Tsuda N, Zezuka F (1991) Immunohistochemical characterization of basal cell adenomas of the salivary gland. Pathol Res Pract 187:145-156

Thackeray, A.C., L.H. Sobin: Histological typing of salivary gland tumors. In: World Health Organization (Hrsg.). International histological classification of tumours (1972)

Thawley StE, Ward SP, Ogura JH (1974) Basal cell adenoma of the salivary glands.
Laryngoscope 84: 1756-1766

„TNM-Klassifikation maligner Tumoren“, UICC, 5.Auflage 1997

Ußmüller J. Klinische Differentialdiagnostik der Speicheldrüsenerkrankungen,
Laryngo-Rhino-Otol 2001; 80: 61-88

Wada T et al (2000) Basal Cell Adenocarcinoma of the Minor Salivary Gland: A Case
Report (2000) J Oral Maxillofac Surg 58:811-814

Youngberg G, Rao MS (1979) Ultrastructural features of monomorphic adenoma of the
parotid gland. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 47: 458-461

Zarbo R, Prasad A, Regezi J, Gown A, Savera A: Salivary Gland Basal Cell and
Canalicular Adenomas. Immunohistochemical Demonstration of Myoepithelial Cell
Participation and Morphogenetic Considerations. Archives of Pathology and Laboratory
Medicine 124 (3) (2000) 401-405

Danksagung

Ich danke in erster Linie Herrn Professor Dr. med. Ulrich Koch, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, meinem Chef und klinischen Lehrer. Er hat es stets verstanden, seine Klinik so zu leiten, dass in äußerst kollegialer und menschlich vorbildlicher Weise eine angenehme Atmosphäre bestand, in der ich das Fach der HNO-Heilkunde umfassend und mit viel Freude erlernen konnte und in der wissenschaftliche Ambitionen stets gefördert wurden. Diese Zeit hat mich nachhaltig geprägt.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, ehemaligen Kollegen und Freund, Herrn Professor Dr. med. Jürgen Ußmüller, ehemals Oberarzt der hiesigen HNO-Klinik und mittlerweile niedergelassen in eigener Praxis mit „universitärem Niveau“ in Regensburg, der mich nicht nur während seiner Zeit am UKE, sondern auch heute noch wissenschaftlich und menschlich inspiriert. Durch ihn bin ich in den interessanten Bereich der Speicheldrüsenforschung gelangt; und er war es, der einen Operationskursus für Speicheldrüsen- und Fazialischirurgie an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf etablierte. Seinem beharrlichen, wenn auch unaufdringlichen Insistieren ist die Fertigstellung dieser Arbeit zu verdanken.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Jaehne, Oberarzt der hiesigen HNO-Klinik, der nach dem Weggang Professor Ußmüllers dessen Erbe in Sachen Speicheldrüsenenerkrankungen, -forschung und Operationskursus angetreten ist und mir in fachlichen Fragen stets freundschaftlich zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich ausdrücklich bei den Kollegen der Oralpathologie, die nicht nur viel Energie in den Aufbau, das Erhalten und Pflegen des Hamburger Speicheldrüsenregisters gesteckt haben, sondern stets in hilfsbereiter, freundlicher Art bereit waren, diese Arbeit zu unterstützen. Sei es nun die praktische Hilfe bei der Suche nach Paraffinblöcken in den verschachtelten Kellern der Pathologie, sei es die erneute histopathologische Befundung der Schnitte oder auch nur das Ausdrucken der Einsendelisten, immer wurde mir uneigennützig geholfen. Zu erwähnen sind hier allen voran Herr Professor Dr. med. Thomas Lönig, Direktor der Abteilung für Gynäko- und

Oralpathologie, Herr Dr. med. Thorsten Jäkel, ehemals Institut für Pathologie und mittlerweile Pathologie in Bremen und Frau Dr. Kerstin Röser, Abteilung für Oralpathologie.

Besondere Erwähnung soll noch Herr Professor Dr. med. Dr. mult. Karl Donath finden, eine lebende Legende der Oralpathologie, der nicht nur lange Jahre das Institut für Oralpathologie Hamburg geleitet hat und somit entscheidend an dem Aufbau des Hamburger Speicheldrüsenregisters beteiligt ist, sondern der mir mit seiner großen persönlichen Begeisterung für sein Spezialgebiet in diversen persönlichen Gesprächen Motivator zur Beschäftigung mit dem umfassenden Thema der Speicheldrüsen war.

Bedanken möchte ich mich ferner bei meinem Kollegen und Freund, Herrn PD Dr. med. Christian R. Habermann, Oberarzt des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf für die stets exzellente wissenschaftliche und klinische Zusammenarbeit – insbesondere auf dem Gebiet der Speicheldrüsendiagnostik hat sich Herr PD Dr. med. Habermann mittlerweile zu einer international anerkannten Kompetenz entwickelt. Ich hoffe auf weitere gemeinsame Projekte!

Auch möchte ich meinem Kollegen und Freund, Herrn Dr. med. Henning Fiegel, Facharzt für Kinderchirurgie, ehemals Abteilung für Kinderchirurgie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf, mittlerweile am Universitätsklinikum Leipzig, ausgewiesener Experte auf dem Gebiet des tissue engineering und der Stammzellforschung für die Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie die wissenschaftliche Inspiration danken.

Ein entscheidender Dank geht an alle Einsender, Kollegen aus den niedergelassenen Praxen oder Kliniken für die Bearbeitung, das Heraussuchen und Zurücksenden der Fragebögen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Und abschließend gilt mein besonderer Dank meiner Frau Nadja und meiner Familie, die mich immer in allen Belangen unterstützten und mir „den Rücken freihielten“,...mich aber in erster Linie durch Beharrlichkeit zurück an den Schreibtisch drängten.... vielen Dank!

Curriculum vitae

Fabian Reitmeier

Geboren am 08.03.1972 in Hamburg

als Sohn von Karin Reitmeier (geb. Brandes) und Dipl. Ing. Lutz Reitmeier

1 Schwester, Annina Richert, geb. Reitmeier

seit dem 18.08.2006 verheiratet mit Nadja Reitmeier (geb. Dreifuss)

- | | |
|-----------------|--|
| 1978 – 1982 | Grundschule Sander Strasse, Hamburg |
| 1982 - 1985 | Hansa Gymnasium, Hamburg |
| 1985 – 1986 | Wiley Middle School, Winston-Salem, N.C., USA und
R. J. Reynolds High School, Winston-Salem, N.C., USA |
| 1986 – 1992 | Hansa Gymnasium, Hamburg, Abitur 1992 |
| 1992 – 1993 | Wehrdienst
Grundausbildung Sanitätsakademie München,
Untersuchungsinstitut Kiel und Hamburg |
| 1993 – 2000 | Studium der Humanmedizin Universität Hamburg
Physikum 1995, 1. Staatsexamen 1996, 2. Staatsexamen 1999,
Praktisches Jahr: Universitätsklinik- und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde UKE, Direktor Prof. Dr.med.U. Koch,
Maui Memorial Hospital, Hawaii, USA / Barnes-Jewish- Hospital
Washington University, School of Medicine, St. Louis, MO, USA,
Prof. Strasberg, Universitätsklinik für Innere Medizin, Leopold
Franzens Universität Innsbruck, Prof. Konwalinka
3. Staatsexamen 2000 |
| 01/2001-06/2002 | AiP Universitätsklinik- und Poliklinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenheilkunde UKE, Direktor Prof. Dr. med. U. Koch |
| seit 06/2002 | Vollapprobation, Wissenschaftlicher Assistent
Universitätsklinik- und Poliklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenheilkunde UKE, Direktor Prof. Dr. med. U. Koch |

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:.....

(Rückseite Titelblatt)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

Der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der / die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: