

Aus dem Pathologischen Institut  
Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Warum ist die pathohistologische Diagnostik von Tumoren  
*kleiner* Speicheldrüsen viel schwieriger und damit gefährlicher  
als die von Tumoren großer Speicheldrüsen?**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Lukas Greber

aus

Laupheim

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. Stephan Ihrler

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Christoph Walz

Dritter Gutachter: Priv. Doz. Dr. Bernhard Weiß

ggf. weitere Gutachter: Priv. Doz. Dr. Wenko Smolka

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	5
1.1. MAKRO- UND MIKROSKOPIE DER KOPFSPEICHELDRÜSEN .....	5
1.1.1. Makroskopie und topografische Anatomie .....	6
1.1.2. Funktionelle Histologie .....	6
1.2. TUMORE DER SPEICHELDRÜSEN .....	8
1.2.1. Epidemiologie .....	8
1.2.2. Klinik .....	8
1.2.3. Komplexe WHO – Klassifikation von 2017 .....	10
1.3. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN UNTERSUCHUNG .....	16
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	19
2.1. SYSTEMATISCHE LITERATURRECHERCHE .....	19
2.2. UNTERSUCHUNG DER KONSILSERIE .....	20
2.3. DATENMANAGEMENT UND STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	24
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	26
3.1. BIOLOGISCH-PATHOLOGISCHE BESONDERHEITEN .....	26
3.1.1. Geschlecht und Alter .....	26
3.1.2. Tumorlokalisation .....	27
3.1.3. Tumordignität und Tumorentität .....	31
3.1.4. Malignitätsgraduierung .....	37
3.1.5. Zum Stellenwert von molekularpathologischen Untersuchungen .....	38
3.2. ASPEKTE DER KLINISCH-PATHOLOGISCHEN ZUSAMMENARBEIT .....	39
3.2.1. Häufigkeit einer initialen Probebiopsie .....	39
3.2.2. Vergleich der Züsenderdiagnosen mit den abschließenden Konsildiagnosen ....	40
3.3. ANATOMISCHE BESONDERHEITEN AM GAUMEN .....	42
<b>4. DISKUSSION</b> .....	43
4.1. BIOLOGISCH-PATHOLOGISCHE BESONDERHEITEN .....	43
4.2. ASPEKTE DER KLINISCH-PATHOLOGISCHEN ZUSAMMENARBEIT .....	48
4.3. ANATOMISCHE BESONDERHEITEN AM GAUMEN .....	53
<b>5. SCHLUSSFOLGERUNG</b> .....	59
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	62
ZUSATZMATERIAL .....	65

LITERATURVERZEICHNIS .....	71
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	79
TABELLENVERZEICHNIS .....	80
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	81
VOTUM DER ETHIKKOMMISSION .....	82
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....	83
DANKSAGUNG .....	84
LEBENS LAUF .....	85
PUBLIKATIONS LISTE .....	86

# 1. Einleitung

## 1.1. Makro- und Mikroskopie der Kopfspeicheldrüsen

Tumore der kleinen Speicheldrüsen gelten im Vergleich zu den viel häufigeren Tumoren der großen Kopfspeicheldrüsen vielfach nur als „seltene Speicheldrüsentumore in anderer Lokalisation“. Jedoch sind Tumore der kleinen Speicheldrüsen durch vielfältige Besonderheiten gekennzeichnet, die viel zu wenig bekannt sind, aber zu vielen Problemen in der klinisch-pathologischen Zusammenarbeit führen [39, 89, 90]. So ist die pathohistologische Diagnostik von Tumoren kleiner Speicheldrüsen offenbar schwieriger und führt offenbar häufiger zu Fehldiagnosen. Da kaum umfassende Literatur zu diesem, für die Patientenversorgung sehr relevanten Thema vorliegt, wurde diese Untersuchung gestartet.

### 1.1.1. Makroskopie und topografische Anatomie

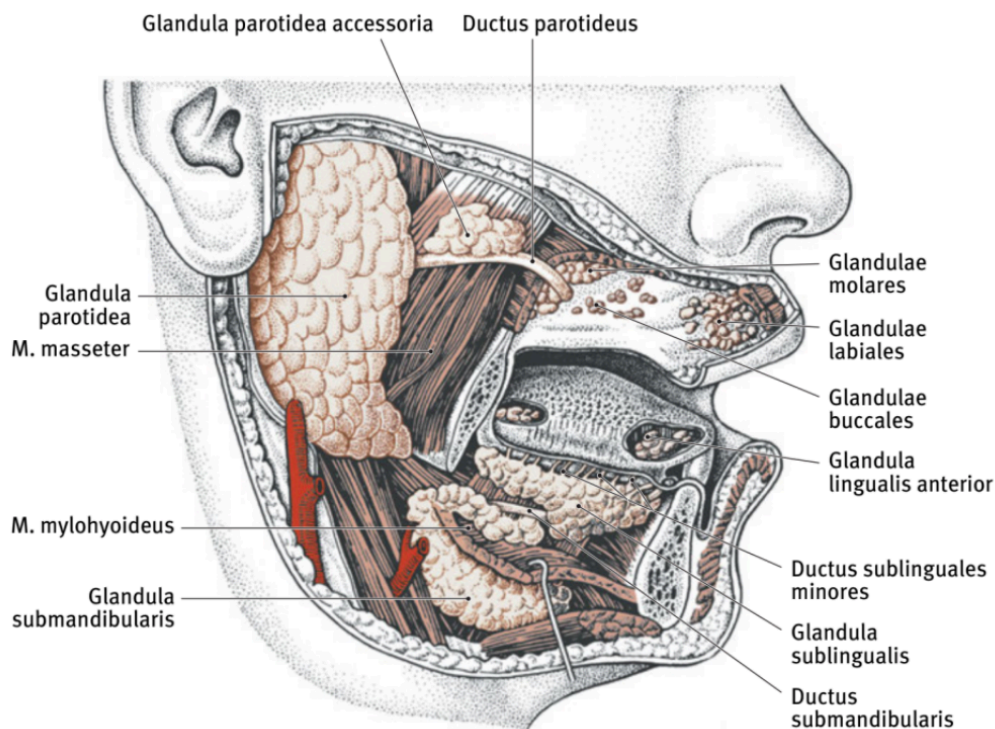


Abbildung 1: Anatomie der Kopfspeicheldrüsen. Nach G. H. Schumacher [18]

Die großen Kopfspeicheldrüsen (Gll. salivariae majores) werden anatomisch unterteilt in Ohrspeicheldrüse (Gl. parotidea/Parotis), Unterkieferspeicheldrüse (Gl.

submandibularis) und Unterzungenspeicheldrüse (Gl. sublingualis). Diese Drüsen sind alle bilateral angelegt und verfügen über größere Ausführungsgänge, welche in die Mundhöhle münden. Die Gl. sublingualis wölbt sich als Plica sublingualis auf der Mundbodenschleimhaut vor und besitzt hier zusätzlich viele kleine Ausführungsgänge. [99]

Zu den zahlreichen kleinen, sehr heterogen verteilten Speicheldrüsen (Gll. salivariae minores) gehören neben den intraoralen Speicheldrüsen: Lippendrüsen (Gll. labiales), Wangendrüsen (Gll. buccales), Gaumendrüsen (Gll. palatinae), Zungendrüsen (Gll. linguales) und Speicheldrüsen aus dem Bereich der Molaren (Gll. molares) auch Speicheldrüsen des restlichen oberen Aerodigestivtraktes (Nasenhöhle, Nasennebenhöhle, Naso-, Oro- und Hypopharynx, Larynx und Trachea) [89, 99].

### 1.1.2. Funktionelle Histologie

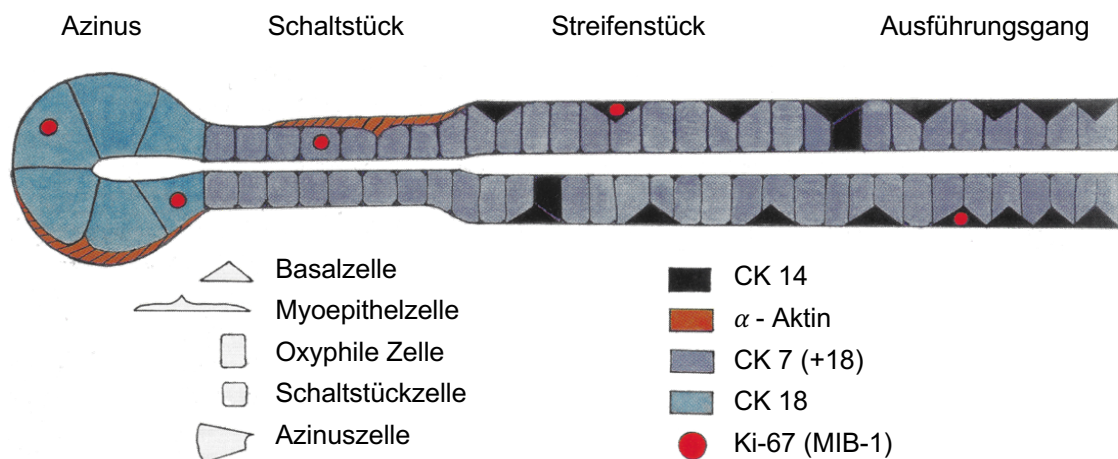


Abbildung 2: Funktionelle Histologie der menschlichen Speicheldrüsen. Nach Ihrler et al. [41]

Der histologische Aufbau aller Speicheldrüsen, wie in Abbildung 2 schematisch dargestellt, basiert auf einer funktionellen Gliederung in Drüsenazinus (ca. 90% des Drüsenvolumens ausmachend), Schaltstück, Streifenstück (alle intralobulär gelegen) und Ausführungsgang (interlobulär gelegen). Dieses Gangsystem wird von fünf unterschiedlichen Zelltypen gebildet: Azinuszellen, Schaltstückzellen, Oxyphilen Zellen, Myoepithelzellen, Basalzellen. [21, 33, 41]

Der periphere Gangabschnitt entspricht einem Azinus aus innen liegenden (luminalen) Azinuszellen und sich nach außen hin anlagernden (abluminalen) Myoepithelzellen. Der Azinus bildet die speichelproduzierende Einheit. Neben den Speicheldrüsen mit ausschließlich oder ganz überwiegendem Gehalt an serösen Azinuszellen (Parotis, von Ebner Spüldrüse der Zunge) gibt es Speicheldrüsen mit überwiegendem Gehalt an mukösen Azinuszellen (kleine Speicheldrüsen des Gaumens, der Zungenwurzel und der Zungenränder). Ein gemischter Gehalt an serösen und mukösen Azinuszellen findet sich bei der Gl. submandibularis (überwiegend serös), Gl. sublingualis (überwiegend mukös) und kleinen Speicheldrüsen der Lippen und Wangen. Die abluminalen, korbartig angeordneten Myoepithelzellen (Abb. 2) bilden insgesamt ein kontraktiles Netzwerk um die Drüsenazini und erhalten ihre Innervationsimpulse sowohl vom sympathischen als auch vom parasympathischen Nervensystem. [76]

Im direkten Anschluss an einen Drüsenazinus folgt das Schaltstück, in dem eine erste Modifikation in Bezug auf die Elektrolyt- und Flüssigkeitsmenge des Primärspeichels erfolgt. Das Schaltstück wird luminal von einer einreihigen kubischen Epithelschicht (Schaltstückzellen) gebildet, an die sich abluminal Myoepithelzellen anlagern. [76]

Das folgende Streifenstück besteht aus hochprismatischen oxyphilen (weil mitochondrienreichen s.u.) Zellen, welche zum Ganglumen einen Bürstensaum und basal parallel angeordnete Zytoplasmaeinstülpungen mit dazwischengelegenen Mitochondrien besitzen. Um einen raschen Flüssigkeitstransport gewährleisten zu können, findet sich im Streifenstück eine reiche Enzymausstattung, ATPase-System an den Zellmembranen, eine starke Vaskularisation und Innervation. [76] In diesem Gangabschnitt finden sich nur ganz peripher selten Myoepithelzellen. Basalzellen hingegen lagern sich abluminal an die oxyphilen Zellen an [41].

Hauptfunktion des interlobulären Ausführungsganges ist der Transport des Speichels. Das Lumen wird durch ein einreihiges bis mehrschichtig angeordnetes zylindrisches Gangepithel begrenzt, in das nur sehr vereinzelt Becherzellen eingestreut sein können. An den großen Gängen findet sich nur direkt an der Mündung auch mehrschichtiges Plattenepithel. [76]

Grundsätzlich kann in allen fünf Zelltypen eine generell sehr niedrige, dabei unterschiedlich starke proliferative Aktivität nachgewiesen werden [41]. Die Azinus- und Schaltstückzellen des peripheren Gangabschnittes regenerieren sich unabhängig von den abluminalen Myoepithelzellen (Selbsterneuerung). Wohingegen im zentralen Gangabschnitt die abluminalen Basalzellen als Reservezellpool und Vorläufer von oxyphilen Zellen im Streifenstück und Ausführungsgang dienen. [41]

## **1.2. Tumore der Speicheldrüsen**

### **1.2.1. Epidemiologie**

Tumore der Speicheldrüsen sind selten und machen nur etwa 4% aller Tumoren des Kopf-/Hals-Bereichs aus [82, 91]. Die Gesamtinzidenz beträgt weniger als 5 Betroffene pro 100.000 Personen pro Jahr [83]. Allein aufgrund dieser Seltenheit ist die Erfahrung mit Tumoren der Speicheldrüsen sowohl in der Klinik als auch in der Pathologie in der Regel gering. Etwa 95% der Speicheldrüsentumore sind epithelialen Ursprungs [70]. Der Häufigkeitsgipfel von epithelialen Tumoren der Speicheldrüsen liegt im 5.- bis 7. Lebensjahrzehnt, vereinzelt können auch Kinder betroffen sein [3, 22, 27, 30, 63, 77, 84]. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer [3, 22, 27, 63, 96]. Am häufigsten treten Speicheldrüsentumore an der Parotis auf (42-72%) [3, 22, 27, 30, 63, 77, 84]. Tumore der kleinen Speicheldrüsen sind im Vergleich zu Tumoren der großen Speicheldrüsen mit 13,9-32,8% (in Bezug auf die Gesamtzahl aller Tumore der Speicheldrüsen seltener [3, 22, 27, 30, 63, 77, 84]). Der Gaumen ist mit ca. 50% die häufigste Lokalisation von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen [27, 44, 63, 64, 94, 96]. Das Verhältnis von gut- und bösartigen Tumoren ist sehr stark von der Lokalisation abhängig. So sind maligne Tumore in kleinen Speicheldrüsen mit ca. 50% im Vergleich zu den großen Speicheldrüsen mit nur ca. 25% deutlich überpräsentiert [28, 77, 84].

### **1.2.2. Klinik**

Eine klinische Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren von Speicheldrüsen ist oft sehr schwierig bis unmöglich, da sowohl maligne als auch



benigne Speicheldrüsentumore sich meist nur durch eine schmerzlose Tumorbildung manifestieren [70]. Maligne Tumore können durch Infiltration in Nachbarstrukturen vermeintlich „spezifische malignitätsverdächtige Symptome“ hervorrufen [70]. Hierzu gehören: Schmerzen, diffuse Ausbreitung des Tumors und Parästhesien [76]. Aber auch benigne Tumore (vor allem der kleinen Speicheldrüsen) können häufig Ulzerationen, Tumornekrosen und ein pseudoinfiltratives Wachstum aufweisen und so einen malignen Charakter vortäuschen [39]. Somit muss grundsätzlich „bei jeder Schwellung im Bereich der Speicheldrüsen differentialdiagnostisch auch an eine [maligne] Tumorerkrankung gedacht werden“ [43, 69].

Zur weiteren Abklärung eines Tumorverdachts im Bereich der Speicheldrüsen erfolgt in den meisten Fällen eine diagnostische Bildgebung. Allerdings kann mit den üblichen bildgebenden Verfahren des präoperativen Stagings (Sonographie, Röntgenuntersuchung, Digitale Volumetomographie, Computertomographie, Kernspintomographie), häufig keine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung (maligne vs. benigne) vorgenommen werden [70].

Die sichere Diagnosestellung einer Tumorerkrankung ist nur durch eine histologische Untersuchung möglich [3]. Diese erfolgt entweder an Material einer Probebiopsie (Inzisions-, Stanzbiopsie) oder einer Resektion (primär in toto Entfernung des Tumors) [70], letzteres vor allem bei Tumoren der großen Speicheldrüsen. Bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen hingegen wird häufig eine initiale Probebiopsie bevorzugt [9]. Bei einer weiteren Untersuchungsmöglichkeit, der Feinnadelaspirationszytologie werden kleinste Zellverbände durch Punktion aus dem zu untersuchenden Tumor entnommen. Diese zytologischen Untersuchungen haben allerdings eine geringere Aussagekraft als histologische Untersuchungen, sodass der Stellenwert zytologischer Verfahren im Kopf-/Hals-Bereich eingeschränkt bzw. umstritten ist [70, 89].

Die chirurgische Resektion im gesunden Gewebe ist die Therapie der Wahl bei der Behandlung operabler Tumoren von Speicheldrüsen (maligne und benigne) [70]. Meistens erfordert dies eine komplette Entfernung des befallenen Drüsenkörpers (Ausnahme: Teilparotidektomie) und ggf. benachbarter betroffener

Strukturen. Ziel der chirurgischen Therapie von malignen Tumoren der Speicheldrüsen ist eine radikale Resektion mit Sicherheitsabstand ggf. kombiniert mit Entfernung der ableitenden Lymphknoten und/oder Radio- bzw. Chemotherapie [70].

Allgemeine Prognosefaktoren für Tumore der Speicheldrüsen sind vor allem der Tumortyp, die Größe und Ausdehnung des Tumors (ggf. Lymphgefäß-, Venen- oder perineurale Invasion), histologische Malignitätsgraduierung, Tumorlokalisation (große vs. kleine Speicheldrüsen), Alter, Geschlecht und das Vorliegen tumorfreier Ränder bei der Entfernung des Tumors [67, 74].

### **1.2.3. Komplexe WHO-Klassifikation von 2017**

Wie bereits dargestellt sind gut- und bösartige Tumore der Speicheldrüsen einerseits selten (nur ca. 4% aller Tumore im Kopf-/Hals-Bereich) und andererseits durch eine ungewöhnlich große Vielfalt unterschiedlicher Tumorentitäten charakterisiert (Tab. 1) [25, 82, 91]. Bedingt durch diese enorme Vielfalt (mit zum Teil fließenden Übergängen) und andererseits Seltenheit (und damit mangelnder Erfahrung) wirft die pathohistologische Diagnostik von Speicheldrüsentumoren im Vergleich zu anderen Organsystemen überdurchschnittlich häufig Probleme auf [82, 101]. So beschreibt Chiosea 2009 [16] die histologische Diagnostik von Tumoren der Speicheldrüsen als ein „major diagnostic dilemma“.

Dazu kommt, dass häufig eine große histomorphologische Heterogenität sowohl zwischen Tumoren einer Entität als auch innerhalb eines Tumors besteht [20]. Paradebeispiel eines Tumors mit extrem heterogener Differenzierung ist das pleomorphe Adenom (häufigste Entität), das unter anderem verschiedenste epitheliale und mesenchymale Differenzierungsformen der Myoepithelzellen (schwannomartig, myoepithelial, lipomatös, myxoid-chondroid und selten osteoid) zeigen kann (Abb. 3) [40].

Tab. 1.: WHO-Klassifikation der Speicheldrüsentumore 2017 [25]				
epitheliale maligne Tumore	epitheliale benigne Tumore	borderline Tumore		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azinuszellkarzinom</li> <li>• Sekretorisches Karzinom</li> <li>• Mukoepidermoidkarzinom</li> <li>• Adenoidzystisches Karzinom</li> <li>• Polymorphes Adenokarzinom</li> <li>• Epithelial-myoepitheliales Karzinom</li> <li>• Klarzelliges Karzinom</li> <li>• Basalzelladenokarzinom</li> <li>• Sebazöses Adenokarzinom</li> <li>• Intraduktales Karzinom</li> <li>• Zystadenokarzinom</li> <li>• Adenokarzinom NOS*</li> <li>• Speichelgangkarzinom</li> <li>• Myoepitheliales Karzinom</li> <li>• Karzinom ex pleomorphes Adenom</li> <li>• Karzinosarkom</li> <li>• Niedrig differenziertes Karzinom</li> <li>• Lymphoepitheliales Karzinom</li> <li>• Plattenepithelkarzinom</li> <li>• Onkozytäres Karzinom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleomorphes Adenom</li> <li>• Myoepitheliom</li> <li>• Basalzelladenom</li> <li>• Warthin-Tumor</li> <li>• Onkozytom</li> <li>• Lymphadenom</li> <li>• Zystadenom</li> <li>• Sialadenoma papilliferum</li> <li>• Duktales Papillom</li> <li>• Sebazöses Adenom</li> <li>• Kanalikuläres Adenom/ andere duktales Adenome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sialoblastom</li> </ul>		
		andere epitheliale Läsionen		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sklerosierende polyzystische Adenose</li> <li>• Knotige onkozytäre Neoplasie</li> <li>• Lymphoepitheliale Läsion</li> <li>• Schaltstückhyperplasie</li> </ul>		
		Läsionen des Weichgewebes		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämangiom</li> <li>• Lipom</li> <li>• Faszitis nodularis</li> </ul>		
		Hämatolymphoide Tumore		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extranodales Marginal - Zonenlymphom des MALT**</li> </ul>		
		<p>*NOS: not otherwise specified</p> <p>**MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue</p>		

Von sehr großer diagnostischer Bedeutung ist, dass auch Tumorentitäten unterschiedlicher Dignität (maligne vs. benigne) sich histomorphologisch äußerst ähnlich präsentieren können (z.B.: Kanalikuläres Adenom vs. Polymorphes Adenokarzinom; Abb. 4). Insbesondere besteht bei der Unterscheidung mancher benignen Tumortypen von manchen hochdifferenzierten Karzinomtypen bei der Abwesenheit von klassischen Malignitätskriterien (Zellatypie, gesteigerte Proliferation und Tumorerinfiltration) überdurchschnittlich häufig das Risiko einer Fehlinterpretation und damit konsekutiv einer Fehltherapie.

Vor dem Hintergrund der dargestellten Probleme bei der pathohistologischen Diagnostik von Tumoren der Speicheldrüsen kann die Immunhistochemie, vor allem aber die in ihrer Relevanz zunehmende Molekularpathologie wichtige diagnostische Erkenntnisse liefern.

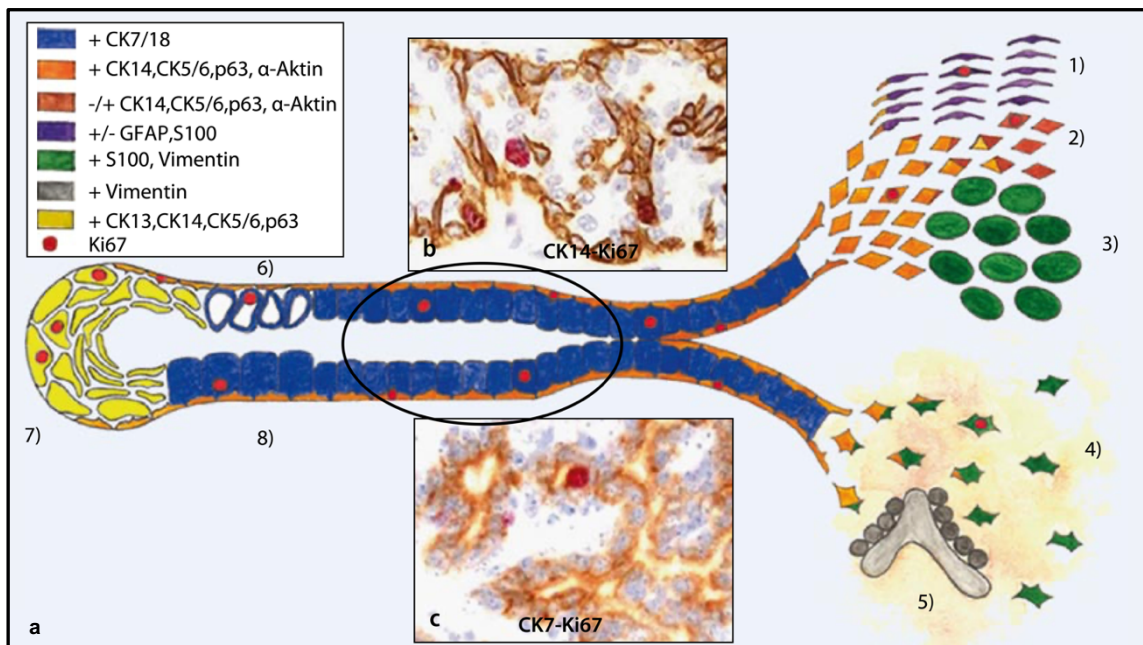


Abbildung 3: Konzept der histomorphologischen Differenzierungsprozesse des Pleomorphen Adenoms in schematischer Darstellung: (a) Ausgangspunkt sind biphassische neoplastische Tubuli (Kreis) aus äußeren Myoepithelzellen (b: CK14/Ki67) und inneren Duktalzellen (c: CK7/Ki67 (MIB-1)); Vergr. 250:1 in b und c). rechte Bildseite: Ein Verlust der inneren Duktalzellen geht einher mit Struktur- und Polaritätsverlust der Tubuli und konsekutiver Umdifferenzierung der Myoepithelzellen in 1) schwannomartige, 2) myoepitheliale, 3) lipomatöse, 4) myxoid-chondroide und selten 5) osteoide Differenzierung mit entsprechender Matrixproduktion. Begleitend ein variabler, z.T. vollständiger Verlust einer immunhistologischen epihelien und/oder myoepithelien Differenzierung. Linke Bildseite: 6) mukoide, 7) squamöse und 8) onkozytäre Differenzierung in luminaler Orientierung. Nach Ihrler et al. [40]

### 1.2.3.1. Immunhistochemie

Im Vergleich zu Tumoren anderer Organe findet sich in Tumoren der Speicheldrüsen eine ungewöhnlich große Heterogenität und Variabilität des immunhistologischen Reaktionsprofils. Dies beruht auf einer Reihe von Gründen:

Tumore der Speicheldrüsen bestehen nur selten aus einem einzigen Zelltyp, häufiger aus zwei oder mehreren Zelltypen, zum Teil mit fließendem Übergang und entsprechendem heterogenen immunhistologischen Reaktionsprofil (Abb. 2, 3).

Zudem besitzen einige Zelltypen ein sehr variables immunhistochemisches Reaktionsprofil. So zeigt die neoplastische Myoepithelzelle (als sehr häufige Komponente von Speicheldrüsentumoren) ein extrem variables immunhistologisches Reaktionsprofil mit häufigem Verlust von eigentlich „typischen myoepithelialen“ Markern (Abb. 3) [40].

Demgegenüber sind nur sehr wenige Tumorentitäten durch relativ spezifische Marker charakterisiert (z.B. DOG1: fast nur beim Azinuszellkarzinom [1]). Auch der Proliferationsmarker Ki67 erlaubt bei fließendem Kontinuum in der Regel keine sichere Unterscheidung zwischen einem benignen Tumor und einem hochdifferenzierten Karzinom [11, 46].

Durch diese Komplexität der zellulären Zusammensetzung, kombiniert mit der Heterogenität des Expressionsverhaltens einiger Zelltypen (v.a. Myoepithelzellen), ergibt sich in der Regel aus dem immunhistologischen Reaktionsprofil nur eine oft sehr breite Differentialdiagnose. Cheuk und Chan 2000 [14] beschrieben deshalb das immunhistochemische Markerprofil der Speicheldrüsentumore als „disappointingly anarchic“ (vgl. [82]). Die sich ergebenden Differentialdiagnosen müssen in Zusammenhang mit den histomorphologischen Befunden (v.a. in der Hämatoxylin-Eosin Färbung) und der klinischen Situation bewertet werden.

### 1.2.3.2. Molekularpathologie

Die systematische Erforschung von tumorspezifischen genetischen Aberrationen bei Tumoren der Speicheldrüsen erzielte erst in den letzten Jahren (und damit mit erheblicher Verzögerung gegenüber anderen Organsystemen) große

Fortschritte [39]. So werden in der aktuell gültigen WHO-Klassifikation von 2017 [25] bei etwa der Hälfte der Speicheldrüsenkarzinome charakteristische Aberrationen (v.a. Translokationen) genannt, wohingegen in der WHO-Klassifikation von 2005 [6] noch wenig Kenntnisse vorlagen (Tab. 2) [39].

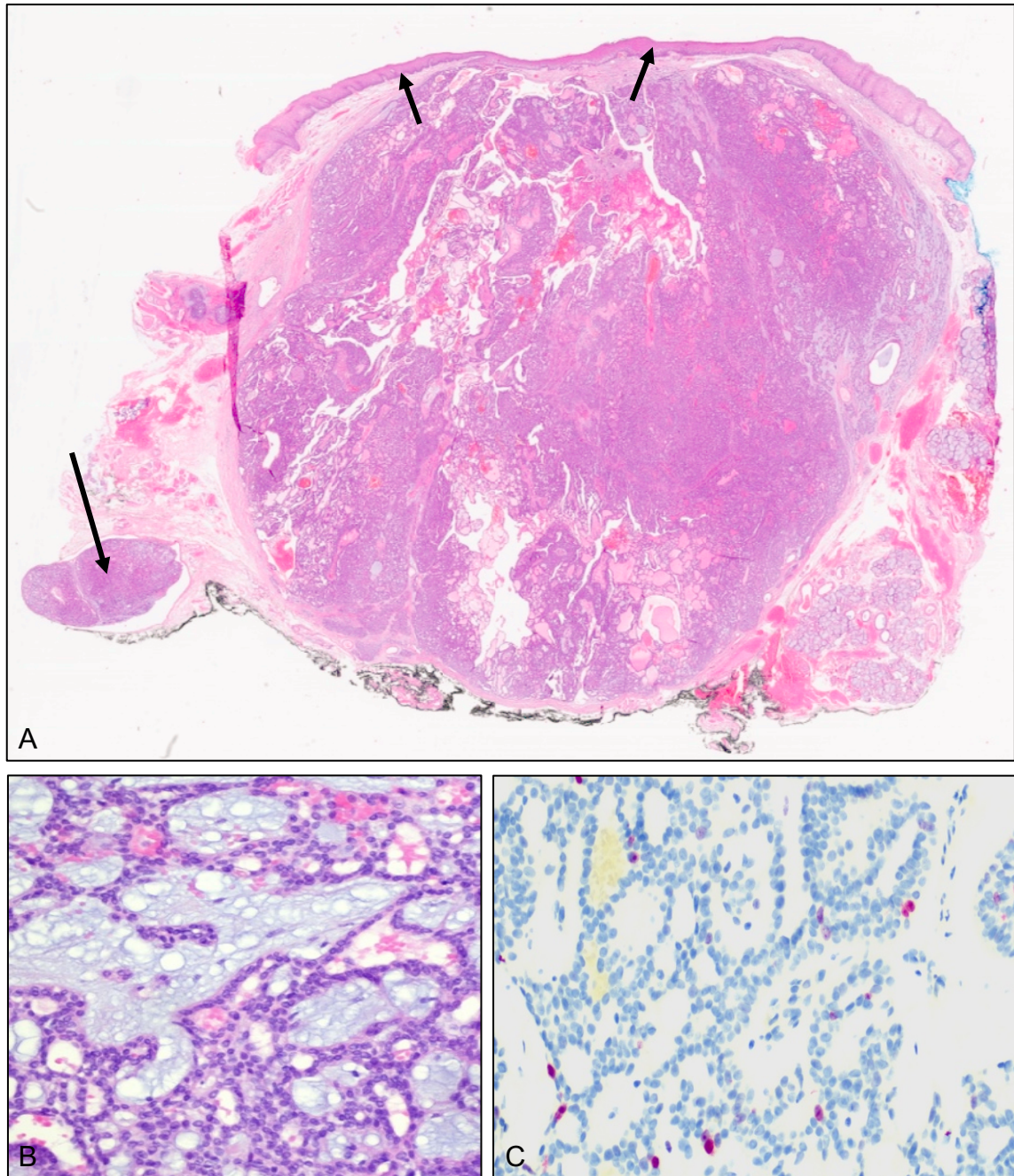


Abbildung 4: Kanalikuläres Adenom oder polymorphes Adenokarzinom? (A) Ein gut umschriebener Tumor von 11mm Durchmesser am Gaumen (Pfeilspitzen: Schleimhaut), ohne klassische Malignitätskriterien: keine Invasion, keine Zellatypie (B) und keine erhöhte Proliferation (C:Ki67). Enddiagnose des polymorphen Adenokarzinoms (low-grade) nur anhand einer positiven Mutationsanalyse (*PRKD1* mut+) und einer fokalen Lymphangiosis carcinomatosa (Pfeil). Nach Ihrler et al. [37]

Diese genetischen Aberrationen können als relevanter Baustein bei der histologischen Diagnostik von Tumoren der Speicheldrüsen herangezogen werden (Abb. 4) [89]. Hierfür ist eine Voraussetzung, dass eine Aberration häufig bis sehr häufig auftritt (idealerweise in deutlich über 50%) und spezifisch für eine bestimmte Entität ist [39]. So ist z.B. die Genfusion *CRTC1-MAML2* beim Mukoepidermoidkarzinom in 60-80% [2] nachweisbar und tritt dabei häufiger bei gut differenzierten Tumoren auf [8, 39, 86].

<b>Tab. 2.: Speicheldrüsentumore mit diagnostisch relevanten genetischen Aberrationen</b>			
Tumorentität	Translokation	s. ge. Aberration*	Häufigkeit
• Azinuszellkarzinom [34]	t(9q22) <i>NR4A3</i> rearr		85 %
• Sekretorisches Karzinom [2]	t(12;15)(p13;q25) <i>ETV6-NTRK3</i>		95 %
• Mukoepidermoidkarzinom [2]	t(11;19)(q21;p13) <i>CRTC1-MAML2</i>		60-80%
• adenoidzystisches Karzinom [85]	t(6;9)(q23;p22-23) <i>MYB-NFIB</i>		65 %
• Polymorphes Adenokarzinom [93]		<i>PRKD1</i> mut (Punktmutation)	70 %
• Epithelial-myoeptitheliales Karzinom [2]		<i>HRAS</i> mut (Punktmutation)	80 %
• Klarzelliges Karzinom [2]	t(12;22)(q13;q12) <i>EWSR1-ATF1</i>		90 %
• Basalzelladenokarzinom [2]	<i>CYLD</i> mut		29 %
• Intraduktales Karzinom ** [80]	t(10;10)(q11;q11) <i>NCOA4-RET</i>		35 %
• Intraduktales Karzinom *** [100]		<i>HRAS</i> mut (Punktmutation)	40 %
• Speichelgangkarzinom [2]		<i>PTEN</i> del (Amplifikation/Deletion)	50 %
• Myoeptitheliales Karzinom [2]	t(8q12) <i>PLAG1</i> rearr		50 %
• Karzinom ex pleomorphes Adenom CEPA [2]	t(8q12) <i>PLAG1</i> rearr		70 %
• Pleomorphes Adenom [4]	t(3;8)(p22;q12) <i>CTNNB1-PLAG1</i>		20 %
• Basalzelladenom [45]	<i>CTNNB1</i> mut		50 %
jeweils nur die genetische Aberration mit der höchsten Häufigkeit			
* sonstige genetische Aberration, ** Schaltstück-Typ, *** apokriner Typ			

Im Gegensatz zu anderen Organen bzw. Tumoren (z.B.: Brustdrüse, Malignes Melanom [65]) bleibt bei den Speicheldrüsen die Bedeutung dieser genetischen

Abberationen bislang weitgehend auf die korrekte Diagnosestellung beschränkt [39]. Einzige Ausnahme ist eine Amplifikation bzw. Überexpression von *HER2/neu* und des Androgenrezeptors beim Speicheldrüsenkarzinom [39], wobei die postulierten therapeutischen Implikationen bisher nur auf Fallberichten und kleinen Fallserien beruhen (vgl. [39]) [23, 38, 58, 78].

### **1.3. Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung**

Während der Großteil der Speicheldrüsentumore in den großen Speicheldrüsen (Parotis und Gl.submandibularis) lokalisiert ist, sind nur ca. 20% an den sehr heterogen verteilten kleinen Speicheldrüsen lokalisiert. Diese Seltenheit führt dazu, dass Tumore der kleinen Speicheldrüsen oftmals von Studien ausgeschlossen werden. Auch werden in der aktuell gültigen WHO-Klassifikation 2017 [25] die diagnostischen Schwierigkeiten bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen nicht explizit fokussiert. Zudem existiert in Deutschland derzeit noch keine gültige Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Tumoren der Speicheldrüsen. Diese für die Patientenversorgung sehr wichtige fehlende Behandlungsempfehlung, vor allem der seltenen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen kann unerfahrene Operateure und Pathologen vor große Herausforderungen stellen.

In der Literatur werden im Durchschnitt größere Schwierigkeiten bei der pathohistologischen Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen allgemein vermutet [9, 61, 67]. Eine intensive Literaturrecherche ergab jedoch, dass es fast keine deutsch- und englischsprachliche Publikation gibt, die diese Vermutung dezidiert untersucht und/oder Gründe für den vermuteten Unterschied zwischen Tumoren der großen und kleinen Speicheldrüsen aufdeckt. Nur eine einzige Publikation geht dieser Frage in Teilaspekten nach: Turk et al. 2014 [89]. Statistische Daten für die vermuteten Unterschiede gibt es überhaupt nicht.

Die Erfahrung aus zahlreichen, Herrn Prof. Dr. Ihrler als anerkannter Experte zugesandten Konsilfällen von Speicheldrüsentumoren (ca. 200-300 im Jahr) bestätigen, dass die pathohistologische Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen häufig viel schwieriger und damit gefährlicher ist als die von Tumoren großer Speicheldrüsen. So sind Tumore der kleinen Speicheldrüsen in dieser



Kohorte (Konsilfälle) deutlich überpräsentiert. Zudem scheinen Tumore der kleinen Speicheldrüsen häufiger Gegenstand von Gutachten (Prof. Ihrler) bei vermuteten Diagnosefehlern zu sein. Dabei besteht der Eindruck, dass vor allem eine Lokalisation am Gaumen besonders häufig und intensiv mit diesen Problemen in der pathohistologischen Diagnostik verbunden zu sein scheint.

Zum besseren Verständnis dieser angenommenen Schwierigkeit wurden vier Fragen formuliert:

1. Kann die Annahme, dass die pathohistologische Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen schwieriger ist, statistisch bewiesen werden?
2. Wenn ja, was sind die Gründe für diese Schwierigkeit?
3. Ist diese Schwierigkeit bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen am Gaumen noch ausgeprägter?
4. Könnte ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Aspekte die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Tumoren der kleinen Speicheldrüsen verbessern?

In eigener Vorarbeit konnten 14 unterschiedliche Gründe für diese angenommene Schwierigkeit identifiziert werden, die sich auf drei Bereiche beziehen: Biologisch-pathologische Besonderheiten von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen, Aspekte der klinisch-pathologischen Zusammenarbeit sowie anatomische Besonderheiten am Gaumen (Abb. 5). Diese 14 Gründe umfassen ein breites Spektrum subjektiver Kriterien der täglichen diagnostischen Praxis sowie potenzielle quantitative Kriterien (jedoch zunächst ohne verfügbare statistische Daten).

Nach langen Diskussionen in der Arbeitsgruppe konnte für den Mangel bzw. das Fehlen von geeigneten statistischen Daten eine Lösung gefunden werden. Zunächst sollte eine retrospektive Untersuchung der eigenen Konsilserie erfolgen, bei der verschiedene klinische und histomorphologische Kriterien zwischen Tumoren großer und kleiner Speicheldrüsen verglichen werden sollten. Diese, naturgemäß durch eine Überpräsentation von Fällen mit schwieriger Diagnosestellung gekennzeichneten Daten, sollten dann statistisch mit entsprechenden Daten aus konventionellen Daten aus der Literatur (Normalserien) verglichen werden. Dieser Vergleich sollte Kriterien identifizieren und statistisch unterstützen,

ob und ggf. warum die pathohistologische Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen schwieriger ist als die der großen Speicheldrüsen.

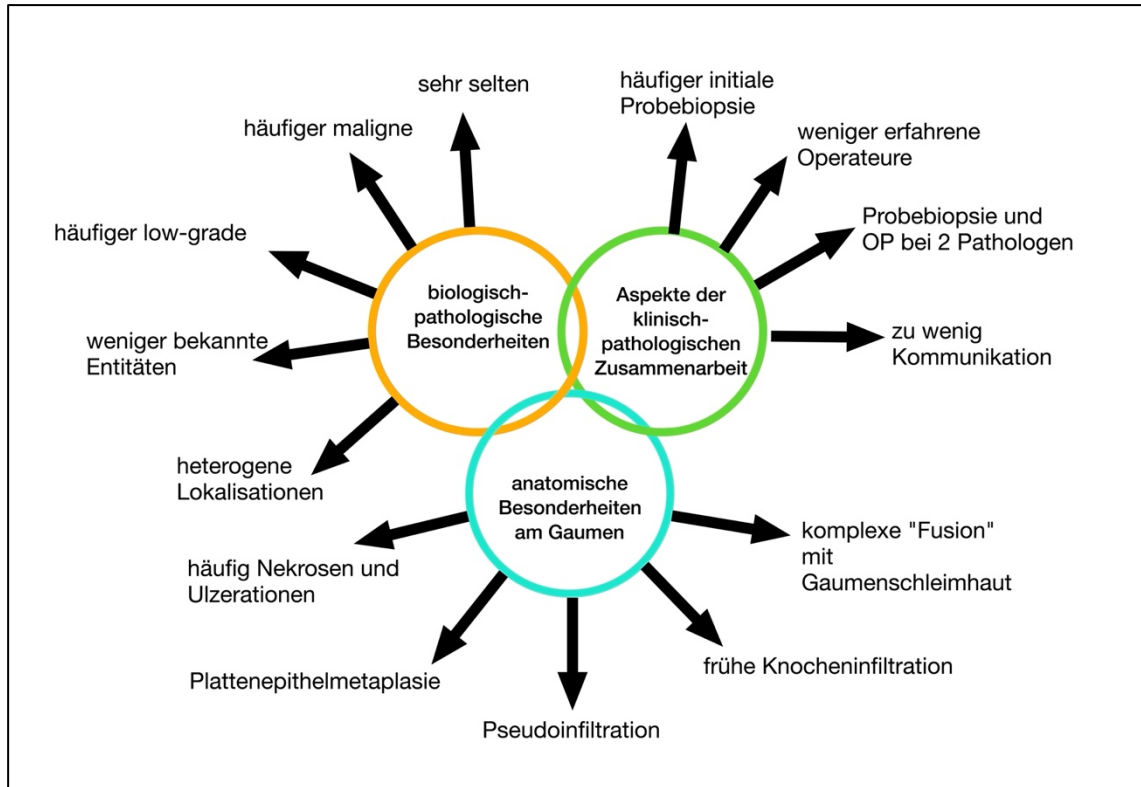


Abbildung 5: 14 vermutete Gründe, warum die pathohistologische Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen schwieriger sein könnte. Nach Ihrler et al. [37]

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Systematische Literaturrecherche

Zunächst wurde eine systematische Literaturrecherche in den internationalen Datenbanken von Pubmed und Google Scholar mit dem Literaturprogramm Endnote® (Version X.9.3.3) durchgeführt. Diese Suche bezog sich auf relevante Publikationen nach 1980. Schlagwörter für die Suche waren hierbei Kombinationen der folgenden Begriffe: major and minor salivary gland tumours, intraoral salivary gland tumours, salivary gland neoplasia, diagnostic pitfall, polymorph adenocarcinoma, papillary epithelial hyperplasia, salivary gland pathology, palate, incisional biopsy, second opinion. Relevante Publikationen von vor 1980 wurden aus den Literaturverzeichnissen aktuellerer Publikationen erfasst.

So konnten insgesamt 283 Publikationen gefunden werden, welche relevante Aspekte der pathohistologischen Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen thematisieren. In der Literatur lagen Studien mit unterschiedlichem Studiendesign vor; Untersuchung einer geringen Anzahl an Tumoren [7, 24, 54, 73, 92, 95], einer einzelnen Tumordignität [7, 17, 31, 35, 51, 53, 68] oder Tumorentität [26, 32, 54, 62, 72, 73], was einen Vergleich mit der Konsilserie erschwert, bzw. unter Berücksichtigung statistischer Grundsätze unmöglich gemacht hätte. Aus diesem Grund wurden für den statistischen Vergleich nur Studien berücksichtigt, die eine repräsentative Fallzahl (über 30 Fälle) und nur epitheliale Speicheldrüsentumore mit klarer Angabe der Dignität (maligne vs. benigne) und eindeutiger Lokalisation beinhalteten. Dies führte zum Teil dazu, dass groß angelegte Studien (mit bis zu 496 Tumoren der Speicheldrüsen, [42]) aufgrund des Einschlusses von zusätzlichen mesenchymalen Tumoren nicht berücksichtigt werden konnten. So konnten am Ende insgesamt 25 für Meta-Analysen geeignete Studien identifiziert werden.

Daneben wurde überprüft, ob es Studien gab, welche ebenfalls ausschließlich auf Konsilfällen basierten [16, 47, 104] und nach den oben aufgeführten Kriterien geeignet für einen statistischen Vergleich mit unseren Ergebnissen gewesen wären. Jedoch gab es keine Studie, die diesen Kriterien genügte.

## 2.2. Untersuchung der Konsilserie

Da, wie in der Einleitung dargestellt, Speicheldrüsentumore sehr selten sind, können größere Fallzahlen für eine statistische Auswertung nur in sehr großen Zentren und/oder durch Konsilmaterial erhoben werden. Herr Prof. Ihrler erhält als Experte für die Kopf-Hals-Pathologie im Jahr ca. 200-300 Fälle von Tumoren der kleinen und großen Speicheldrüsen zur konsiliarischen Beurteilung. Aus dieser großen Zahl von Zusendungen wurden (unter den im zweiten Absatz genannten Einschränkungen) alle konsekutiven Fälle von 01.01.2016 bis 31.12.2019 retrospektiv erfasst. Insgesamt konnten so 809 Fälle bezüglich klinischer Daten aus dem Anschreiben und histologischer Befunde aus dem Konsilbefund analysiert werden. In der Mehrzahl der Fälle waren die Schnitte und Blöcke nach Abschluss der Konsilbefundung an den Zusender zurückgesendet worden. In instruktiven Fällen waren Schnitte und/oder Blöcke zurückbehalten worden und standen für erneute Durchsicht und Fotodokumentation zur Verfügung.

Die Untersuchung umfasste epitheliale Tumore mit gesichertem Ursprung in den kleinen und großen Kopfspeicheldrüsen. Als Ausschlusskriterium galt Folgendes: nicht-epitheliale Speicheldrüsentumore, Rezidive von Speicheldrüsentumoren, Metastasen in Speicheldrüsen, Metastasen von Speicheldrüsentumoren in anderen Lokalisationen, Speicheldrüsentumore intraossärer Lokalisation im Kiefer, Tumore von kleinen Speicheldrüsen mit Ursprung außerhalb der weiter unten aufgeführten Lokalisationen (Lunge, Orbita). Wurden für einen Patienten im Verlauf mehrere Konsile für einen Tumor zugesandt, wurde nur die erste Konsilzusendung des Primärtumors in die Studie aufgenommen.

Bei der Datenerhebung wurden folgende Daten systematisch erfasst:

- Geschlecht
- Alter
- Lokalisation
- initial erfolgte Operationsart (Probepbiopsie vs. Resektion)
- Durchführung und Ergebnis einer molekularpathologischen Untersuchung

- Tumordignität (separat für die initiale Zusendung und für die Konsildiagnose)
- Tumorentität und Differenzierungsgrad bei Karzinomen (beides nur der Konsildiagnose)

Nachfolgend sollen die einzelnen Variablen erläutert werden: Die Glandula Parotis und Glandula submandibularis bilden zusammengefasst die Gruppe der großen Speicheldrüsen. Da die extrem seltenen Tumoren der Glandula sublingualis (in der eigenen Konsilserie: n=6) in der Praxis kaum von Tumoren kleiner Mundspeicheldrüsen zu unterscheiden sind (Kapitel 1.1.1.), wurden sie in die Gruppe der kleinen Speicheldrüsen inkludiert. Kleine Speicheldrüsen liegen anatomisch in unterschiedlichsten Bereichen des oberen Aerodigestivtraktes (Mundhöhle, harter und weicher Gaumen, Nasenhöhle und Nasennebenhöhle, Naso-, Oro- und Hypopharynx, Larynx, Trachea). Hierbei wurden wegen anatomischer Besonderheiten Tumore der kleinen Speicheldrüsen am harten und weichen Gaumen zusätzlich separat als eigene Unterkategorie der kleinen Speicheldrüsen erfasst. Vereinzelt Tumore, die weder den großen noch den kleinen Speicheldrüsen sicher zugeordnet werden konnten, wurden in die Kategorie „unklare Lokalisation“ aufgenommen.

Die initiale Operation erfolgte entweder als Probebiopsie oder als Resektion. War keine sichere Unterscheidung möglich (v.a. bei kleinen Speicheldrüsen, z.B. bei klinischer Angabe des Begriffes „Exzisionsbiopsie“) wurde der Fall einer dritten Kategorie „unklare initiale Operation“ zugeordnet.

Die Einordnung in die Entitäten erfolgte generell nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2017 [25]. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden Fälle vor Einführung der WHO-Klassifikation von 2017 im Fall von terminologischen Unterschieden in die aktuell gültige Terminologie übertragen. Dies betraf nur wenige Fälle und war unproblematisch, da die Änderungen der Terminologie der Entitäten zwischen der WHO-Klassifikation von 2005 und 2017 gering sind [6].

In der Studie wurden folgende, relativ häufige maligne Entitäten einzeln erfasst: Azinuszellkarzinom, sekretorisches Karzinom, Mukoepidermoidkarzinom, adenoidzystisches Karzinom, polymorphes Adenokarzinom, epithelial-my-

oepitheliales Karzinom, klarzelliges Karzinom, Basalzelladenokarzinom, Adenokarzinom NOS, Speicheldrüsenkarzinom, myoepitheliales Karzinom, Karzinom ex pleomorphes Adenom. Bei den benignen Entitäten: Pleomorphes Adenom, Myoepitheliom, Basalzelladenom, Warthin-Tumor, Onkozytom, kanalikuläres Adenom. Alle weiteren in der WHO-Klassifikation von 2017 aufgeführten, grundsätzlich sehr seltenen Entitäten wurden unter der Kategorie „sonstige maligne“ beziehungsweise „sonstige benigne“ Tumore zusammengefasst [25]. War keine Einordnung in eine Entität möglich, so wurde der Fall der Kategorie „unklare Entität“ zugeordnet.

Basierend auf der Festlegung der Entität erfolgte – separat für die initiale Zuseherdiagnose und für die abschließende Konsildiagnose - eine Einteilung der Dignität: maligne vs. benigne. Eine Erfassung in der Kategorie „unklare Dignität“ erfolgte bei sehr seltenen Fällen, in denen keine sichere Aussage bezüglich der Entität und damit auch Dignität getroffen werden konnte.

Die Erfassung der Malignitätsgraduierung der Karzinome erfolgte in einem zweigliedrigen System: low-grade (G1+G2) und high-grade (G3). Fälle, in denen keine klassische Malignitätsgraduierung etabliert ist (z.B. adenoidzystisches Karzinom) oder Fälle, bei denen z.B. an einer kleinen Probenbiopsie eine Malignitätsgraduierung nicht zuverlässig möglich war, wurden bei der Malignitätsgraduierung in der zusätzlichen Kategorie „ohne bzw. unklare Malignitätsgraduierung“ erfasst.

Ein ursprünglich geplanter Vergleich aller Tumorentitäten zwischen initialer Diagnose des Einsenders und abschließender Konsildiagnose erwies sich wegen der erheblichen Vielfalt der angebotenen initialen Verdachtsdiagnosen als nicht durchführbar. Aus diesem Grund musste dieser Vergleich zwischen initialer Einsenderdiagnose und abschließender Konsildiagnose auf die Tumordignität (maligne vs. benigne) beschränkt bleiben.

Da sich molekularpathologische Untersuchungen als Zusatzkriterium in der Diagnostik von Speicheldrüsentumoren erst in den letzten Jahren etabliert hatten, beschränkte sich die Erfassung dieses Kriteriums auf den Zeitraum ab 2018. Es wurde zunächst erfasst, ob eine diagnostische molekularpathologische Untersuchung im Rahmen der konsiliarischen Beurteilung veranlasst wurde. Im Falle

einer Durchführung wurde dann das Ergebnis (positiv: Nachweis einer tumorspezifischen Mutation, negativ: kein Nachweis einer tumorspezifischen Mutation) erfasst. Nachfolgend soll der technische Ablauf bei der molekularpathologischen Untersuchung dargestellt werden.

Zur Mutationsanalyse von Punktmutationen wurden Gewebeschnitte paraffin-eingebettet, anschließend die relevanten Tumorbereiche manuell mikrodissiziert, verdaut und die DNA dann gereinigt. Aus dieser Matrize wurde der auf Mutationen zu analysierende Genabschnitt durch Polymerasekettenreaktion (PCR) mit sequenzspezifischen Primern amplifiziert. Mit dem PCR-Produkt wurde eine Sanger-Sequenzierung (Didesoxymethode nach Sanger) durchgeführt und die erhaltene Sequenz auf Mutationen analysiert.

Zur Mutationsanalyse von Translokationen wurde mRNA aus paraffineingebetteten Gewebeschnitten extrahiert (siehe oben). Die gereinigte mRNA wurde unter Verwendung von „random primers“ (Gemisch kurzer Oligonukleotide als Startpunkt für die Synthese des cDNA-Strangs) reverse transkribiert. Mit der erhaltenen cDNA als Matrize wurde eine PCR mit Primern durchgeführt, die speziell zur Amplifikation der Übergangsregionen der untersuchten Fusionsgene entwickelt wurden. Die Analyse dieser PCR-Produkte wurde durch Gelelektrophorese und anschließende Sanger-Sequenzierung durchgeführt.

Im Labor für Dermato-Histologie und Kopf-Hals-Pathologie, DERMPATH München sind die in Tabelle 3 aufgeführten spezifischen Mutationsnachweise an formalinfixierten und Paraffin-eingebetteten Geweben etabliert.

Die Konzeption dieser retrospektiven Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München mit der Projektnummer 19-928 positiv beschieden.

<b>Tab. 3.: Molekularpathologisches Untersuchungsspektrum DERMPATH MÜNCHEN</b>			
Tumorentität	Translokation	Sonstige genetische Aberration	Häufigkeit
Sekretorisches Karzinom	t(12;15)(p13;q25) <i>ETV6-NTRK3</i>		95 %
Mukoepidermoidkarzinom	t(11;19)(q21;p13) <i>CRTC1-MAML2</i>		60-80%
adenoidzystisches Akarzinom	t(6;9)(q23;p22-23) <i>MYB-NFIB</i>		65 %
Polymorphes Adenokarzinom		<i>PRKD1</i> mut *	70 %
Epithelial-myoepitheliales Karzinom		<i>HRAS</i> mut *	80 %
Klarzelliges Karzinom	t(12;22)(q13;q12) <i>EWSR1-ATF1</i>		90 %
Karzinom ex pleomorphes Adenom	t(8q12) <i>PLAG1</i> rearr		70 %
Pleomorphes Adenom	t(3;8)(p22;q12) <i>CTNNB1-PLAG1</i>		20 %
Myoepitheliom	t(8q12) <i>PLAG1</i> rearr		50 %
Basalzelladenom		<i>CTNNB1</i> mut *	60 %
Jeweils nur die genetische Aberration mit der größten Häufigkeit, * Punktmutation			

### 2.3. Datenmanagement und statistische Auswertung

Die Datenerfassung und Untersuchung der Ergebnisse großer Speicheldrüsentumorserien aus der Literatur erfolgte über eine Excel® (Version16.36) Datei. Die Datenerfassung aller konsekutiven Konsil-Fälle von 01.01.2016 bis 31.12.2019 erfolgte ebenfalls über eine Excel® (Version16.36) Datei. Hierbei wurde durch eine Doppelkontrolle die korrekte Datenerfassung sichergestellt. Die so erstellten Datenbanken wurden zur weiteren Untersuchung und Klärung bestimmter Fragestellungen in die Statistikprogramme SPSS® (IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 26.0 Armonk, NY: IBM Corp) und R (R Core Team, 2020, Version 4.0.1) zusammen mit `meta` [5] importiert.

Abhängig von der jeweiligen Hypothese der 14 Gründe (Abb. 5) und der Verfügbarkeit von statistisch verwertbaren Daten ergaben sich bei der statistischen Auswertung drei Herangehensweisen:

1. Ein Vergleich zwischen Tumoren der großen Speicheldrüsen und Tumoren der kleinen Speicheldrüsen innerhalb der eigenen Konsilserie und



2. innerhalb von Daten der Normalserien aus der Literatur.
3. Ein Vergleich der Konsilerie mit korrespondierenden Daten aus Normalserien.

Zur Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede bei den oben genannten Vergleichskonstellationen wurde bei 1. der  $\chi^2$ -Test und exakte Test nach Fisher für die Chancenverhältnisse (Odds Ratios), bei 2. und 3. meta-analytische Ansätze auf Basis von logistischen Regressionsmodellen mit zufälligen Modellkonstanten (random intercept logistic regression models) verwendet. Innerhalb der Normalserien wurde das Ausmaß der Heterogenität anhand des  $I^2$ -Wertes gemessen und Heterogenitätstests wurden anhand der Q-Statistik [19] durchgeführt. Konfidenzintervalle für Anteile einzelner Studien wurden zum 95% Niveau mit Hilfe der Clopper-Pearson Methode berechnet.

Da epidemiologische Daten bei Tumoren von Speicheldrüsen sehr stark von dem jeweiligen Patientengut [3, 30, 96, 98], der Betrachtung nur einer einzelnen Lokalisation (nur groß vs. nur klein) [13, 43, 44, 49, 52, 59-61, 64, 67, 87, 88, 90, 97, 98] oder der Art und dem Schwerpunkt des pathologischen Instituts [88, 90, 94] abhängen (vgl. [30]), ergaben die epidemiologischen Daten in der Literatur vor allem in Bezug auf Tumorlokalisierung und Häufigkeit der malignen und benignen Tumoren sehr große Zahlenspannweiten, welche in den Ergebnissen der Meta-Analyse nicht mehr ersichtlich sind. Aus diesem Grund erfolgte eine Angabe des niedrigsten und höchsten Wertes dieser Studien (als „Range“).

### 3. Ergebnisse

Wie in 2.3. aufgeführt erfolgte die statistische Auswertung durch drei Herangehensweisen, welche im Ergebnisteil nun wie folgt farblich unterschieden werden:

1. Ein Vergleich zwischen Tumoren der großen Speicheldrüsen mit Tumoren der kleinen Speicheldrüsen innerhalb der Konsilserie (blau) oder 2. innerhalb Normalserien (gelb). 3. Ein Vergleich der Konsilserie mit korrespondierenden Daten aus Normalserien (grün).

#### 3.1. Biologisch-pathologische Besonderheiten

##### 3.1.1. Geschlecht und Alter

In der Konsilserie betrug das Lokalisationsverhältnis der Speicheldrüsentumore für Frauen und Männer: 50,9% bzw. 55,3% bei den großen Speicheldrüsen und 48,6% bzw. 44,4% bei den kleinen Speicheldrüsen. Der Anteil der Tumoren an den kleinen Speicheldrüsen nur am Gaumen betrug für Frauen 21,6% und für Männer 23,0%.

Tab. 4.: Lokalisationsverteilung der Speicheldrüsentumore bei Frauen und Männer in der Konsilserie in % (n)		
	Frauen (n=444)	Männer (n=365)
große Speicheldrüsen	50,9% (226)	55,3% (202)
<i>kleine</i> Speicheldrüsen	48,6% (216)	44,4% (162)
am Gaumen	21,6% (96)	23,0% (84)
Tumore unklarer Lokalisation: Frauen: 0,5% (2), Männer: 0,3% (1).		

Das Durchschnittsalter der Patienten bei initialer pathohistologischer Untersuchung in der Konsilserie betrug 58,8 Jahre bei den großen Speicheldrüsen, 60,1 Jahre bei kleinen Speicheldrüsen und 59,3 Jahre bei den kleinen Speicheldrüsen am Gaumen.

Tab. 5.: Alter der Patienten bei initialer pathohistologischer Untersuchung der Speicheldrüsentumore in der Konsilserie in Jahren						
	gesamt (n=809)		Frauen (n=444)		Männer (n=365)	
	Mittelwert	Range	Mittelwert	Range	Mittelwert	Range
große Speicheldrüsen	58,8	10-95	59,5	10-90	58	10-95
<i>kleine</i> Speicheldrüsen	60,1	17-91	60,9	17-91	58,9	18-87
am Gaumen	59,3	17-89	59,1	17-89	59,5	22-85

### 3.1.2. Tumorlokalisation

In der Konsilserie waren 52,9% aller Tumore an den großen Speicheldrüsen und 46,7% an den kleinen Speicheldrüsen lokalisiert. 22,2% aller Tumore waren an den kleinen Speicheldrüsen am Gaumen lokalisiert.

7,9% der Tumore der kleinen Speicheldrüsen in der Konsilserie waren an heterogenen, ungewöhnlichen Lokalisationen außerhalb des Mundes (Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, Naso- und Oropharynx, Larynx und Luftröhre; Abb. 12) lokalisiert. In der Mehrzahl von publizierten Studien wurden Tumore der kleinen Speicheldrüsen mit diesen ungewöhnlichen extraoralen Lokalisationen nicht eingeschlossen [30, 43, 44, 60, 63, 67, 87, 98].

<b>Tab. 6.: Lokalisationsverteilung der Speicheldrüsentumore in der Konsilserie</b>			
<b>große Speicheldrüsen</b> 52,9% (n=428)	n	<b>Anteil aller Tumoren</b> (n=809)	<b>Anteil an Tumoren nur der großen Speicheldrüsen</b> (n=428)
Parotis	381	47,1%	89,0%
Gl.submandibularis	47	5,8%	11,0%
<b>kleine Speicheldrüsen</b> 46,7% (n=378)	n	<b>Anteil aller Tumoren</b> (n=809)	<b>Anteil der Tumoren nur der kleinen Speicheldrüsen</b> (n=378)
intraoral	332	41,0%	87,8%
Gaumen	180	22,2%	47,6%
Lippe	49	6,1%	13,0%
Wange	28	3,5%	7,4%
Zunge	14	1,7%	3,7%
Gl.sublingualis	6	0,7%	1,6%
Mundboden	4	0,5%	1,1%
Mundhöhle n.w.s.*	51	6,3%	13,5%
extraoral	30	3,7%	7,9%
Nasenhaupt-/nebenhöhle	11	1,4%	2,6%
Nasopharynx	8	1,0%	2,1%
Larynx	6	0,7%	1,6%
Oropharynx	4	0,5%	1,1%
Trachea	1	0,1%	0,3%
* Mundhöhle nicht weiter spezifiziert. 3 (0,4%) Tumore dieser Konsilserie konnten weder den großen noch den <i>kleinen</i> Speicheldrüsen zugeordnet werden. 16 Tumore der <i>kleinen</i> Speicheldrüsen konnten keiner eindeutigen Lokalisation zugeordnet werden.			

Aus der in Kapitel 2.1. beschriebenen Identifikation relevanter Studien konnten insgesamt 8 Studien für eine Meta-Analyse zur Lokalisationsverteilung herangezogen werden (Tab. 7). Das Random-Effects-Modell ergab, dass 76,0% (95%KI: 0,679-0,825) der Tumore an den großen Speicheldrüsen (Abb. 6) und 21,6% (95%KI: 0,168-0,272) der Tumore an den kleinen Speicheldrüsen (Abb. 7) lokalisiert waren. 2,4% konnten keiner Lokalisation zugeordnet werden.

Für die am Gaumen lokalisierten Tumoren konnten 4 Studien für eine Meta-Analyse herangezogen werden. Das Random-Effects-Modell ergab, dass 14,1% (95%KI: 0,095-0,203) aller Tumore der Speicheldrüsen dieser Studien am Gaumen lokalisiert waren (Abb. 8).

<b>Tab. 7.: Tumorlokalisationen in Normalserien in % (n)</b>				
	<b>Spiro 1986 [84]</b>		<b>Eveson, Cawson 1985 [27]</b>	
gesamt	1966		2410	
große Speicheldrüsen	<b>80,2%</b>	1576	<b>83,8%</b>	2020
kleine Speicheldrüsen	<b>19,8%</b>	390	<b>13,9%</b>	336
davon am Gaumen	-	-	7,6%	183
unklar	-	-	2,2%	54
	<b>de Oliveira, et al. 2009 [22]</b>		<b>Fonseca, et al. 2012 [30]</b>	
gesamt	599		493	
große Speicheldrüsen	<b>84,0%</b>	503	<b>49,3%</b>	243
kleine Speicheldrüsen	<b>14,5%</b>	87	<b>31,6%</b>	156
davon am Gaumen	-	-	19,3%	95
unklar	1,5%	9	19,1%	94
	<b>Shishegar, et al. 2011 [77]</b>		<b>Vuhahula 2004 [96]</b>	
gesamt	392		268	
große Speicheldrüsen	<b>75,8%</b>	297	<b>67,2%</b>	180
kleine Speicheldrüsen	<b>24,2%</b>	95	<b>32,8%</b>	88
davon am Gaumen	-	-	16,0%	43
unklar	-	-	-	-
	<b>Ansari 2007 [3]</b>		<b>Reinheim, et al. 2019 [63]</b>	
gesamt	128		124	
große Speicheldrüsen	<b>85,9%</b>	110	<b>71,0%</b>	88
kleine Speicheldrüsen	<b>14,1%</b>	18	<b>29,0%</b>	36
davon am Gaumen	-	-	17,7%	22
unklar	-	-	-	-

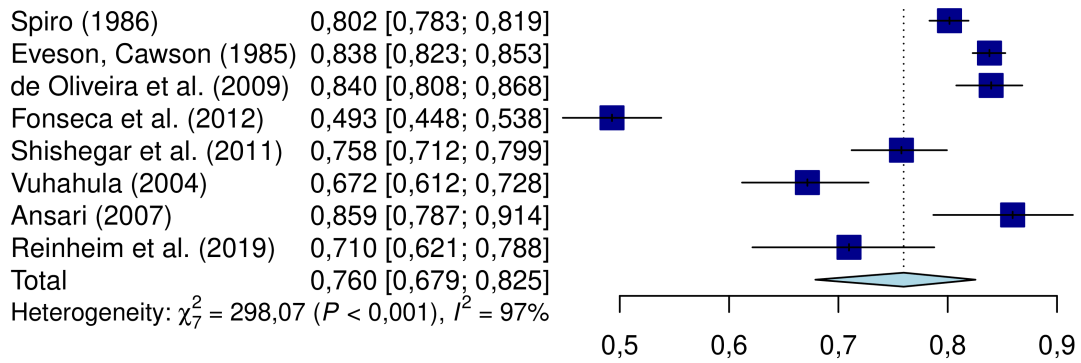


Abbildung 6: Forest-Plot: Anteil der Tumoren an den großen Speicheldrüsen in Normalserien (95% KI).

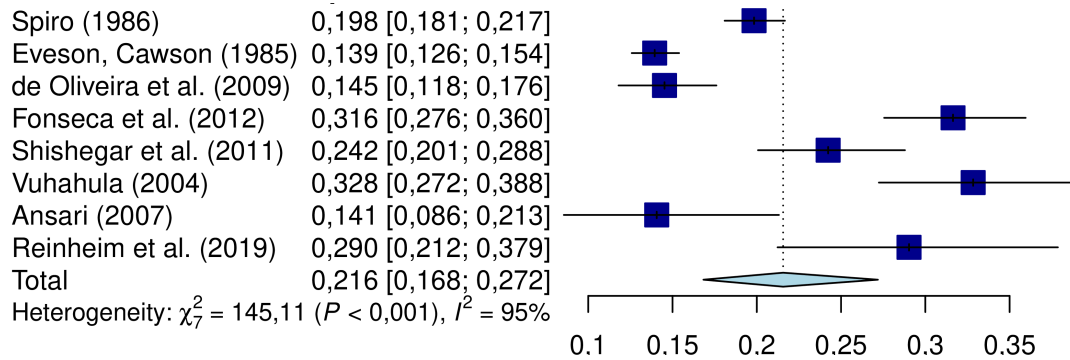


Abbildung 7: Forest-Plot: Anteil der Tumoren an den kleinen Speicheldrüsen in Normalserien (95% KI).

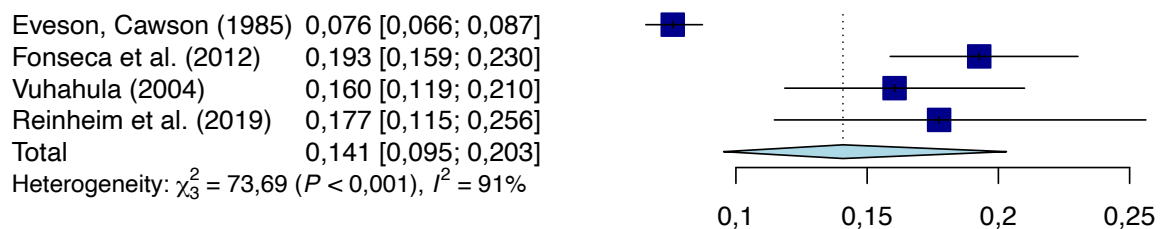


Abbildung 8: Forest-Plot: Anteil der Tumoren an den kleinen Speicheldrüsen nur am Gaumen in Normalserien (95% KI).

In Tab. 8 wird die Lokalisationsverteilung der Konsilserie mit Normalserien statistisch verglichen. In der Konsilserie war der Anteil der an den kleinen Speicheldrüsen lokalisierten Tumoren signifikant größer ( $Z = -7,43$ ;  $p < 0,001$ ).

Auch der Anteil der an den kleinen Speicheldrüsen nur am Gaumen lokalisierten Tumoren war in der Konsilserie größer ( $Z = -2,47$ ;  $p = 0,013$ ).

<b>Tab. 8.: Lokalisationsverteilung der Speicheldrüsentumore in der Konsilserie vs. Normalserien</b>			
	<b>Konsilserie</b> (809 Tumore)  in % (n)	<b>Normalserien</b> (6380 Tumore) <i>[3, 22, 27, 30, 63, 77, 84, 96]</i> in % (Range)	p-Wert
große Speicheldrüsen	<b>52,9%</b> (428)	<b>76,0%</b> (49,3-85,9%)	p<0,001
<i>kleine</i> Speicheldrüsen	<b>46,7%</b> (378)	<b>21,6%</b> (13,9-32,8%)	p<0,001
davon am Gaumen	22,2% (180)	14,1% (7,6-19,3%)	p=0,013
Tumore unklarer Lokalisation dieser Konsilserie: 0,4% (3), <i>der Literatur</i> : 2,4%.			

### 3.1.3. Tumordignität und Tumorentität

Tab. 9 führt die Häufigkeiten der malignen und benignen Tumoren in Abhängigkeit von den Lokalisationen in der Konsilserie auf. In jeder Lokalisation wurden mehr maligne Tumore zugesandt als benigne Tumore. In der Konsilserie waren maligne Tumore sowohl der großen ( $Z=-8,8$ ;  $p<0,001$ ), als auch der kleinen Speicheldrüsen ( $Z=-2,7$ ;  $p<0,008$ ) signifikant überpräsentiert.

<b>Tab. 9.: Maligne und benigne Tumore in Abhängigkeit von der Lokalisation der Konsilserie (806 Tumore)</b>				
	<b>maligne</b>		<b>benigne</b>	
	in % (n)	p-Wert	in %, (n)	p-Wert
große Speicheldrüsen	<b>63,4%</b> (268)	n.s.	<b>36,6%</b> (155)	n.s.
<i>kleine</i> Speicheldrüsen davon am Gaumen	<b>63,5%</b> (238) 58,6% (105)		<b>36,5</b> (137) 41,4% (74)	
Tumore unklarer Dignität dieser Konsilserie wurden hier nicht betrachtet: große Speicheldrüsen n=5, <i>kleine</i> Speicheldrüsen n=3, <i>kleine</i> Speicheldrüsen am Gaumen n=1. n.s.: nicht signifikant.				

24 Studien eigneten sich für eine Meta-Analyse bezüglich der Dignität in Abhängigkeit von der Lokalisation (Tab. 10). Das Random-Effects-Modell ergab für die großen Speicheldrüsen einen Anteil maligner Tumoren von 24,1% (95%KI: 0,180-0,315) und einen Anteil benigner Tumoren von 75,9% (95%KI: 0,685-0,820) (Abb. 9). Für die kleinen Speicheldrüsen einen Anteil maligner Tumoren von 54,1% (95%KI: 0,474-0,607) und einen Anteil benigner Tumoren von 45,9% (95%KI: 0,393-0,526) (Abb. 10).

Bei den kleinen Speicheldrüsen am Gaumen war der Anteil maligner Tumoren 43,8% (95%KI: 0,382-0,495) und der Anteil benigner Tumoren 56,2% (95%KI: 0,505-0,618) (Abb. 11).

<b>Tab. 10.: Maligne und benigne Tumore in Normalserien in % (n)</b>											
	<b>Spiro 1986 [84]</b>					<b>Eveson, Cawson 1985 [28]</b>					
	benigne		maligne		unklar	benigne		mal.		unklar	
große Speicheldrüsen	<b>73,2%</b>	(1154)	<b>26,8%</b>	(422)	0 (0)	<b>69,0%</b>	-	<b>17,9%</b>	-	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>18,5%</b>	(72)	<b>81,5%</b>	(318)	0 (0)	<b>53,6%</b>	(180)	<b>46,1%</b>	(155)	<b>0,3%</b>	(1)
davon am Gaumen	-	-	-	-	-	53,0%	(97)	47,0%	(86)	0	(0)
	<b>de Oliveira, et al. 2009 [22]</b>					<b>Fonseca, et al. 2012 [30]</b>					
	benigne		maligne		unklar	benigne		mal.		unklar	
große Speicheldrüsen	<b>85,1%</b>	(428)	<b>14,9%</b>	(75)	- -	<b>86,0%</b>	(209)	<b>14,0%</b>	(34)	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>42,5%</b>	(37)	<b>57,5%</b>	(50)	- -	<b>62,2%</b>	(97)	<b>37,8%</b>	(59)	-	-
davon am Gaumen	-	-	-	-	- -	62,1%	(59)	37,9%	(36)	-	-
	<b>Shishegar, et al. 2011 [77]</b>					<b>Vuhahula 2004 [96]</b>					
	benigne		maligne		unklar	benigne		maligne		unklar	
große Speicheldrüsen	<b>75,1%</b>	(223)	<b>24,9%</b>	(74)	- -	<b>57,8%</b>	(104)	<b>42,2%</b>	(76)	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>46,3%</b>	(44)	<b>53,7%</b>	(51)	- -	<b>46,6%</b>	(41)	<b>53,4%</b>	(47)	-	-
davon am Gaumen	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	-	-
	<b>Ansari 2007 [3]</b>					<b>Reinheim, et al. 2019 [63]</b>					
	benigne.		maligne		unklar	benigne		maligne		unklar	
große Speicheldrüsen	<b>78,2%</b>	(86)	<b>21,8%</b>	(24)	- -	<b>67,0%</b>	(59)	<b>33,0%</b>	(29)	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>11,1%</b>	(2)	<b>88,9%</b>	(16)	- -	<b>61,1%</b>	(22)	<b>38,9%</b>	(14)	-	-
davon am Gaumen	-	-	-	-	- -	72,2%	(16)	27,3%	(6)	-	-
	<b>Wang, et al. 2007 [98]</b>					<b>Pires, et al. 2007 [59]</b>					
	benigne.		maligne		unklar	benigne		maligne		unklar	
große Speicheldrüsen	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>46,1%</b>	(340)	<b>53,9%</b>	(397)	- -	<b>55,9%</b>	(305)	<b>44,1%</b>	(241)	0	(0)
davon am Gaumen	52,9%	(263)	47,1%	(234)	- -	53,0%	(96)	47,0%	(85)	0	(0)
	<b>Waldron, et al 1988 [97]</b>					<b>Regezi, et al. 1985 [61]</b>					
	benigne.		maligne		unklar	benigne		maligne		unklar	
große Speicheldrüsen	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>57,5%</b>	(245)	<b>42,5%</b>	(181)	- -	<b>65,5%</b>	(150)	<b>34,5%</b>	(79)	-	-
davon am Gaumen	58,0%	(105)	42%	(76)	- -	64,2%	(70)	35,8%	(39)	-	-
	<b>Takahashi, et al. 1990 [55]</b>					<b>Lopes, et al. 1999 [52]</b>					
	benigne		maligne		unklar	benigne		maligne		unklar	
große Speicheldrüsen	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>63,5%</b>	(127)	<b>36,5%</b>	(73)	- -	<b>34,7%</b>	(68)	<b>65,3%</b>	(128)	-	-
davon am Gaumen	71,2%	(94)	28,8%	(38)	- -	42,2%	(54)	57,8%	(74)	-	-
	<b>Venkata, Irlandy 2010 [94]</b>					<b>Kusama et al. 1997 [49]</b>					
	benigne.		maligne		unklar	benigne		maligne		unklar	
große Speicheldrüsen	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>25,4%</b>	(47)	<b>74,6%</b>	(138)	- -	<b>62,0%</b>	(80)	<b>38,0%</b>	(49)	-	-
davon am Gaumen	34,1%	(31)	65,9%	(60)	- -	77,9%	(60)	22,1%	(17)	-	-
	<b>van der Wal, et al. 1993 [90]</b>					<b>Chau, Radden 1986 [13]</b>					
	benigne		maligne		unklar	benigne		maligne		unklar	
große Speicheldrüsen	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>43,6%</b>	44	<b>56,4%</b>	57	- -	<b>62,2%</b>	61	<b>37,8%</b>	37	-	-
davon am Gaumen	49,2%	30	50,8%	31	- -	66,7%	40	33,3%	20	-	-
	<b>Toida, et al. 2005 [88]</b>					<b>Jansisyannt, et al 2002 [44]</b>					
	benigne.		maligne		unklar	benigne		maligne		unklar	
große Speicheldrüsen	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>67,1%</b>	(55)	<b>32,9%</b>	(27)	- -	<b>23,8%</b>	(19)	<b>76,2%</b>	(61)	-	-
davon am Gaumen	68,8%	(44)	31,2%	(20)	- -	39,5%	(17)	60,5%	(26)	-	-
	<b>Jaber 2006 [43]</b>					<b>Rivera-Bastidas, et al. 1996 [64]</b>					
	benigne		maligne		unklar	benigne		maligne		unklar	
große Speicheldrüsen	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>38,6%</b>	(29)	<b>61,3%</b>	(46)	- -	<b>54,8%</b>	(34)	<b>45,2%</b>	(28)	-	-
davon am Gaumen	57,6%	(15)	42,3%	(11)	- -	55,9%	(19)	44,1%	(15)	-	-
	<b>Sarmento, et al. 2016 [67]</b>					<b>Ramesh, et al. 2014 [60]</b>					
	benigne		maligne		unklar	benigne		maligne		unklar	
große Speicheldrüsen	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	-	-
kleine Speicheldrüsen	<b>29,7%</b>	(11)	<b>70,3%</b>	(26)	- -	<b>26,7%</b>	(8)	<b>73,3%</b>	(22)	-	-
davon am Gaumen	36,0%	(9)	64,0%	(16)	- -	38,5%	(5)	61,5%	(8)	-	-



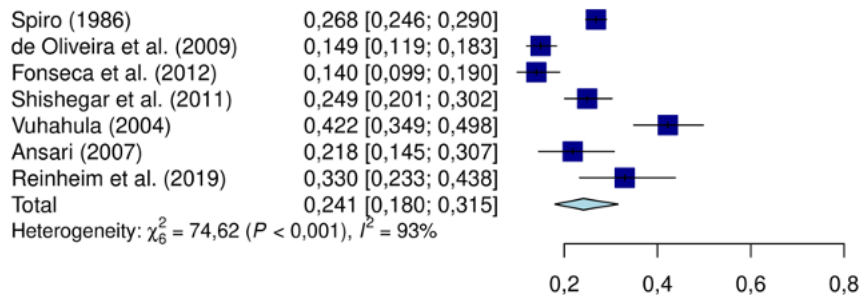


Abbildung 9a: Forest-Plot: Anteil der malignen Tumoren der großen Speicheldrüsen in Normalserien (95% KI)

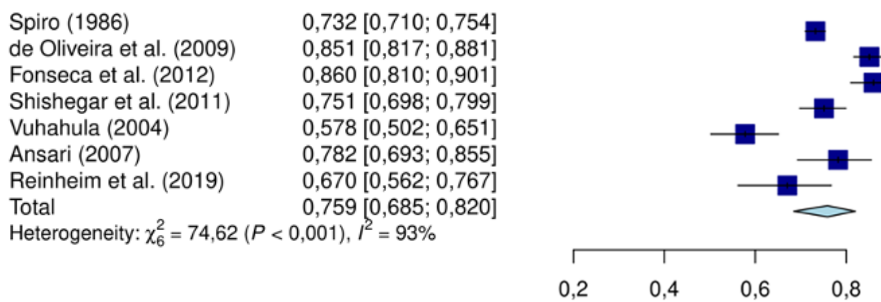


Abbildung 9b: Forest-Plot: Anteil der benignen Tumoren der großen Speicheldrüsen in Normalserien (95% KI)

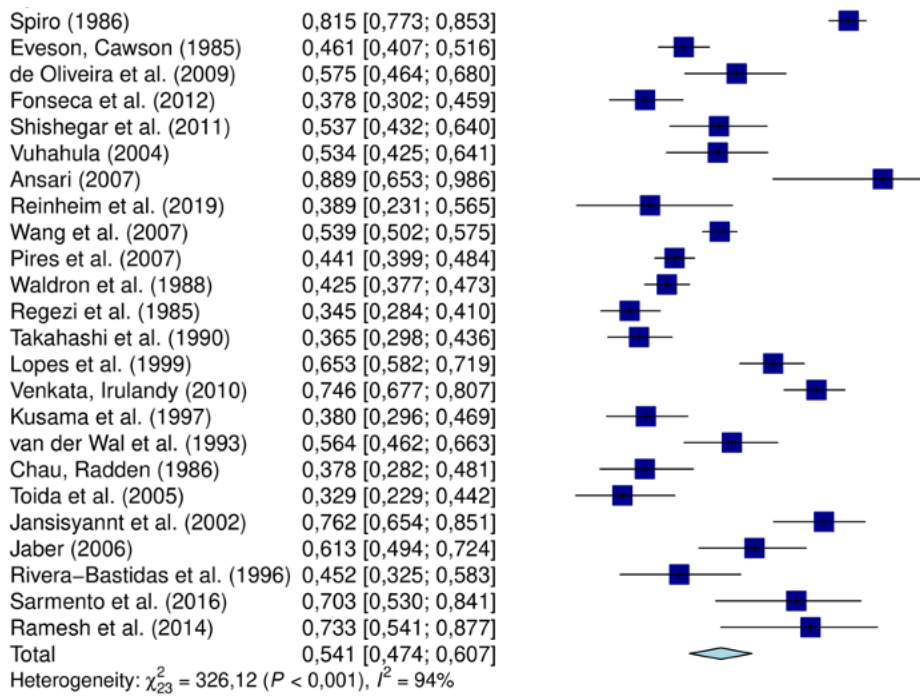


Abbildung 10a: Forest-Plot: Anteil der malignen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen in Normalserien (95% KI)

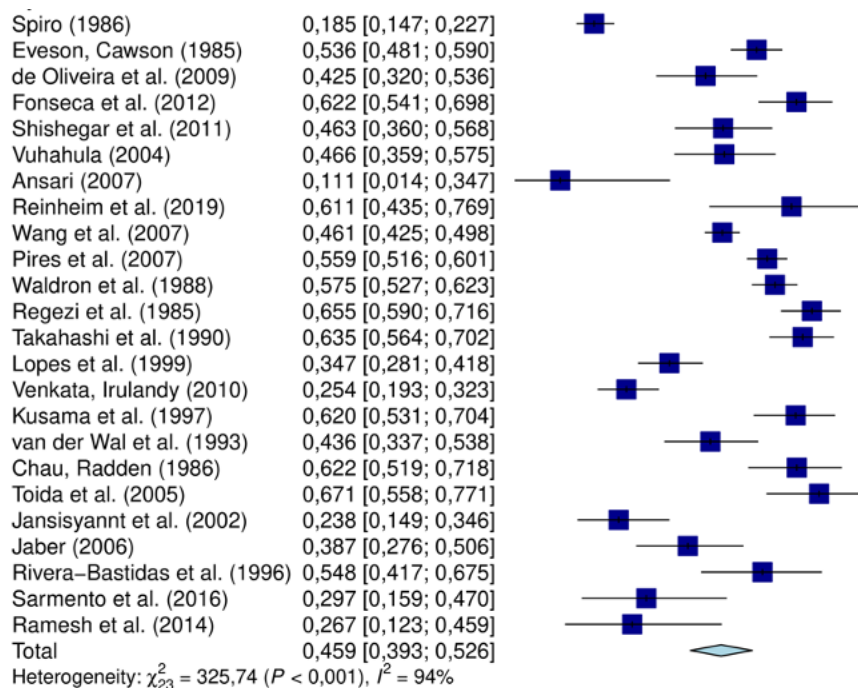


Abbildung 10b: Forest-Plot: Anteil der benignen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen in Normalserien (95% KI)

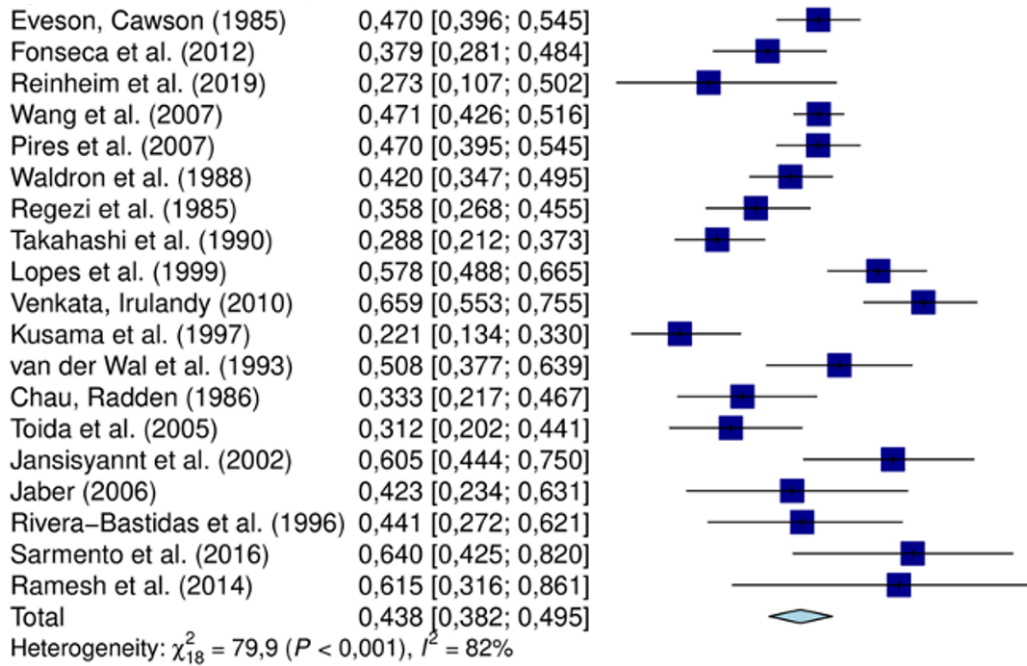


Abbildung 11a: Forest-Plot: Anteil der malignen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen nur am Gaumen in Normalserien (95% KI)

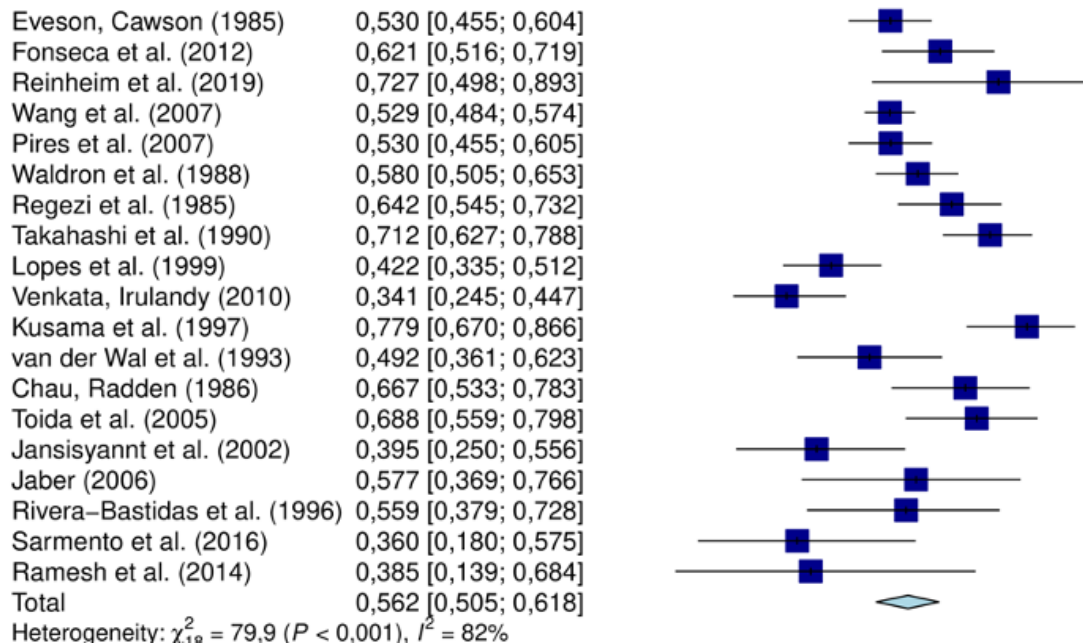


Abbildung 11b: Forest-Plot: Anteil der malignen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen nur am Gaumen in Normalserien (95% KI)

Tab. 11 fasst den lokalisationsabhängigen Anteil maligner Tumoren in Normalserien zusammen (Zusammenfassung der Meta-Analyse). In Normalserien waren Tumore der kleinen Speicheldrüsen im Vergleich zu Tumoren der großen Speicheldrüsen signifikant häufiger maligne ( $Z=20,0$ ;  $p<0,001$ ).

<b>Tab. 11.: Maligne und benigne Tumore in Normalserien in Abhängigkeit der Lokalisation</b>				
	<b>maligne</b> in % (Range)	p-Wert	<b>benigne</b> in % (Range)	p-Wert
große Speicheldrüsen	<b>24,1%</b> (14,0-42,2%)	p<0,001	<b>75,9%</b> (57,8-86,0%)	p<0,001
kleine Speicheldrüsen davon am Gaumen	<b>54,1%</b> (32,9-88,9%) 43,8% (22,2-64,0%)		<b>45,9%</b> (11,1-67,1%) 56,2% (34,1-77,1%)	

Tab. 12 vergleicht den lokalisationsabhängigen Anteil maligner Tumoren der Konsilserie und der Normalserien. In der Konsilserie war der Anteil der malignen Tumoren im Vergleich zur Normalserie in allen Lokalisationen höher (signifikant an den kleinen Speicheldrüsen).

<b>Tab. 12.: Häufigkeit der malignen Tumoren in der Konsilserie vs. Normalserien</b>			
	<b>Konsilserie</b> in % (n)	<b>Normalserien</b> [3, 13, 22, 28, 30, 43, 44, 49, 52, 55, 59-61, 63, 64, 67, 77, 84, 88, 90, 94, 96-98] in % (Range)	p-Wert
große Speicheldrüsen	<b>63,4%</b> (268)	<b>24,5%</b> (14,0-42,2%)	p<0,001
kleine Speicheldrüsen davon am Gaumen	<b>63,5%</b> (238) 58,6% (105)	<b>54,1%</b> (32,9-88,9%) 43,8% (22,2-64,0%)	p=0,008 p<0,001
Tumore unklarer Dignität dieser Konsilserie wurden hier nicht betrachtet: große Speicheldrüsen n=5, kleine Speicheldrüsen n=3, kleine Speicheldrüsen am Gaumen n=1.			

Die häufigsten malignen Entitäten in der Konsilserie waren bezogen auf die großen Speicheldrüsen: Azinuszellkarzinom (22,0%), Mukoepidermoidkarzinom (14,2%) und Karzinom ex PA (12,7%) und auf die kleinen Speicheldrüsen: polymorphes Adenokarzinom (32,3%), Mukoepidermoid-Karzinom (23,4%) und adenoidzystisches Karzinom (13,6%) (Daten bzgl. der Häufigkeiten weiterer Entitäten sind im Zusatzmaterial hinterlegt).

Innerhalb der kleinen Speicheldrüsen gibt es lokalisationsabhängige Besonderheiten. Sowohl in den Normalserien ( $\emptyset$  89,3% [100 33, 37, 43]) als auch in der Konsilserie (92,9%) waren nahezu alle Tumore an der Zunge maligne.

### 3.1.4. Malignitätsgraduierung

Tab. 13 fasst den Anteil der low-grade und high-grade Kategorie von Karzinomen in Abhängigkeit von der Lokalisation zusammen. Tumore der kleinen Speicheldrüsen waren signifikant häufiger low-grade (93,7% vs. 72,9%). Der Unterschied in der Graduierung zwischen den Lokalisationen (groß vs. klein) war signifikant (OR = 0,18; 95%KI: 0,09-0,35;  $p < 0,001$ ). Entsprechende Vergleichsdaten aus der Literatur liegen nicht vor. Lediglich 2 Studien [59, 61] führten eine Auswertung der Malignitätsgraduierung auf. Die Ergebnisse dieser Studien waren jedoch nicht vergleichbar mit den vorliegenden Ergebnissen, da nur eine Entität (Mukoepidermoidkarzinom [59]) betrachtet wurde und die Erfassung der Malignitätsgraduierung in einem dreigliedrigen System; low-grade (71%), intermediate-grade (20%) und high-grade (9%) erfolgte [61].

<b>Tab. 13.: Malignitätsgraduierung der malignen Speicheldrüsentumoren in Abhängigkeit von der Lokalisation in der Konsilserie</b>				
	<b>low-grade</b> in % (n)	p-Wert	<b>high-grade</b> in % (n)	p-Wert
große Speicheldrüsen (n=244)	<b>72,9%</b> (178)	$p < 0,001$	<b>27,1%</b> (66)	$p < 0,001$
<i>kleine</i> Speicheldrüsen (n=206)	<b>93,7%</b> (193)		<b>6,3%</b> (13)	
davon am Gaumen (n=93)	95,7% (89)		4,3% (4)	
Maligne Tumore unklarer bzw. ohne etablierter Malignitätsgraduierung dieser Konsilserie hier nicht betrachtet: große Speicheldrüsen n=24, <i>kleine</i> Speicheldrüsen n=32, kleine Speicheldrüsen am Gaumen n=12.				

### 3.1.5. Zum Stellenwert von molekularpathologischen Untersuchungen

Tab. 14 zeigt die Häufigkeit einer diagnostisch veranlassten molekularpathologischen Untersuchung bezogen auf den Zeitraum 01.01.2018 – 31.12.2019 mit 472 konsekutiv erhobenen Fällen. Bei Tumoren der großen Speicheldrüsen wurde in 8,7% eine molekularpathologische Untersuchung durchgeführt. Bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen mit 28,6% der Fälle signifikant häufiger (OR = 4,18; 95%KI: 2,42-7,45;  $p < 0,001$ ). In der Literatur konnte keine vergleichbare Analyse zur Häufigkeit diagnostisch veranlasster molekularpathologischer Untersuchungen gefunden werden.

Ein positives Ergebnis in 61,9% bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen und 59,1% bei Tumoren der großen Speicheldrüsen in allen konsekutiv erhobenen Fällen entspricht in etwa der durchschnittlichen in der Literatur angegebenen Häufigkeit (Tab. 2) einer genetischen Aberration eines Tumors einer bestimmten Entität.

<b>Tab. 14.: Diagnostisch veranlasste molekularpathologische Untersuchungen in Abhängigkeit von der Lokalisation in der Konsilserie</b>		
	<b>Molekularpathologische Untersuchung veranlasst</b> in % (n)	<b>davon positives Ergebnis</b> in % (n)
große Speicheldrüsen (n=252)	<b>8,7%</b> (22)	<b>59,1%</b> (13)
<i>kleine</i> Speicheldrüsen (n=220)	<b>28,6%</b> (63)	<b>61,9%</b> (39)
am Gaumen (n=113)	22,1% (25)	52,0% (13)

## 3.2. Aspekte der klinisch-pathologischen Zusammenarbeit

### 3.2.1. Häufigkeit einer initialen Probebiopsie

Der Anteil der Fälle mit initialer Probebiopsie in Abhängigkeit von der Lokalisation wird in Tab. 15 zusammengefasst. In der Konsilserie wurde bei den kleinen Speicheldrüsen signifikant häufiger eine Probebiopsie durchgeführt als bei den großen Speicheldrüsen (OR = 1,88; 95%KI: 1,46-2,43;  $p < 0,001$ ). In der Literatur wurde nur in einer einzigen Untersuchung die Häufigkeit einer initialen Probebiopsie erfasst (28,9% [59]).

<b>Tab. 15.: Initiale Probebiopsie vs. Resektion in Abhängigkeit von der Lokalisation in der Konsilserie</b>				
	<b>Probebiopsie</b>		<b>Resektion</b>	
	in % (n)	p-Wert	in % (n)	p-Wert
große Speicheldrüsen	<b>6,8%</b> (29)	$p < 0,001$	<b>93,2%</b> (396)	$p < 0,001$
<i>kleine</i> Speicheldrüsen davon am Gaumen	<b>54,5%</b> (201) 61,7% (108)		<b>45,5%</b> (168) 38,3% (67)	
Fälle dieser Konsilserie bei denen unklar war, ob es sich bei der Zusendung um eine Probebiopsie oder Resektion handelte wurden hier nicht betrachtet: große Speicheldrüsen n=3, <i>kleine</i> Speicheldrüsen n=9, kleine Speicheldrüsen am Gaumen n=5.				

Zu den Folgen häufiger Probebiopsien bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen wird in der Literatur postuliert, dass „in 74 % das Material fragmentiert sei“ [71], „bei kleinen Probebiopsien möglicherweise keine genaue Diagnosestellung möglich sei“ [82], „es oft nicht möglich sei, benigne von malignen Tumoren zu unterscheiden „[81] und es zu „diskordanten Diagnosen zwischen einer Probebiopsie und einer vollständigen chirurgischer Resektion“ kommen kann [89]. Statistische Daten, die diese Aussagen belegen, wurden in der Literatur nicht gefunden.

### 3.2.2. Vergleich der Zusenderdiagnosen mit den abschließenden Konsildiagnosen

Tab. 16 beschreibt die Übereinstimmung (Konkordanz) bzw. Abweichung (Diskordanz) der initial gestellten Einsenderdiagnose mit der abschließenden Konsildiagnose bezüglich der Dignität. Bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen wurde signifikant häufiger eine diskordante Diagnose festgestellt im Vergleich zu Tumoren der großen Speicheldrüsen (OR = 1,62; 95%KI: 1,06-2,49; p=0,019). In einer weiteren Subanalyse traten Diskordanzen häufiger bei Fällen mit Probebiopsien (insbesondere am Gaumen) und bei low-grade Karzinomen (an allen Lokalisationen) auf (Tab.17).

<b>Tab. 16.: Diskordanz und Konkordanz der Zusender- vs. Konsildiagnose bezüglich der Dignität</b>				
	<b>Diskordanz</b>		<b>Konkordanz</b>	
	in % (n)	p-Wert	in % (n)	p-Wert
große Speicheldrüsen (n=358)	<b>13,7%</b> (49)	p=0,019	<b>86,3%</b> (309)	p=0,019
<i>kleine</i> Speicheldrüsen (n=327)	<b>20,5%</b> (67)		<b>79,5%</b> (260)	
am Gaumen (n=358)	21,1% (32)		78,9% (120)	

Fälle dieser Konsilserie bei denen kein Vergleich möglich war, in der Regel wegen fehlender bzw. bezüglich der Dignität nicht eindeutiger initialer Diagnose bei der Zusendung wurden hier nicht betrachtet: große Speicheldrüsen n=70, *kleine* Speicheldrüsen n=51, *kleine* Speicheldrüsen am Gaumen n=28.



<b>Tab. 17.: Anteil einer Diskordanz der Zusender- vs. Konsildiagnose bezüglich der Dignität in Abhängigkeit der initialen Operation und der Graduierung</b>				
	Diskordanz in Abhängigkeit von der initialen Operation		Diskordanz in Abhängigkeit von der Graduierung	
	<b>PE</b> in % (n)	<b>Resektion</b> in % (n)	<b>low-grade</b> in % (n)	<b>high-grade</b> in % (n)
große Speicheldrüsen	<b>8,7%</b> (2)	<b>14,1%</b> (47)	<b>17,4%</b> (25)	<b>1,6%</b> (1)
	1		4	
<i>kleine</i> Speicheldrüsen	<b>22,1%</b> (38)	<b>19,7%</b> (29)	<b>25,3%</b> (42)	<b>0%</b> (0)
	2		5	
davon am Gaumen	28,8% (26)	10,3% (6)	26,6% (20)	0% (0)
	3		6	
Fälle bei denen kein Vergleich möglich war, in der Regel wegen fehlender bzw. bezüglich der Dignität nicht eindeutiger initialer Diagnose bei der Zusendung (n=121) wurden hier nicht betrachtet. Fälle bei denen eine konkordante Diagnose bzgl. der Dignität vorlag (große Speicheldrüsen n=309, <i>kleine</i> Speicheldrüsen n=260, <i>kleine</i> Speicheldrüsen am Gaumen n=120) der Übersichtlichkeit halber hier nicht aufgeführt.				
	1 nicht signifikant		4 p=0,002	
	2 nicht signifikant		5 p=0,05	
	3 p=0,007		6 nicht signifikant	

Hinsichtlich der beiden alternativen Diskordanzmöglichkeiten zwischen einer Zusenderdiagnose und einer abschließenden Konsildiagnose war die Kombination einer initialen benignen Zusenderdiagnose und einer finalen malignen Konsildiagnose in allen Lokalisationen häufiger. In der Literatur existiert eine bedingt vergleichbare Studie; [101], in welcher von einem „großen Wechsel“ in der Diagnose bei 9% der Tumoren der Speicheldrüsen (groß und klein) berichtet wird.

<b>Tab. 18.: Die zwei alternativen Möglichkeiten einer diskordanten Diagnose bezüglich der Dignität innerhalb der Lokalisation in der Konsilserie</b>		
	<b>initial benigne – konsiliarisch maligne</b>	<b>initial maligne – konsiliarisch benigne</b>
große Speicheldrüsen	<b>59,2%</b> (29)	<b>40,8%</b> (20)
<i>kleine</i> Speicheldrüsen	<b>67,2%</b> (45)	<b>32,8%</b> (22)
davon am Gaumen	65,6% (21)	34,4% (11)

### **3.3. Anatomische Besonderheiten am Gaumen**

Die vorangegangenen Ergebnisse enthalten zusätzliche statistische Daten für die Untergruppe der am Gaumen lokalisierten Tumore der kleinen Speicheldrüsen. Die Daten zeigten geringfügige Unterschiede der am Gaumen lokalisierten Tumore im Vergleich zu nicht am Gaumen lokalisierten Tumoren der kleinen Speicheldrüsen: Der Anteil einer initialen Probebiopsie war am Gaumen (61,7 %) nochmals signifikant höher (OR = 0.14, 95% CI: (0.05; 1);  $p < 0,005$ ) als an anderen Lokalisationen der kleinen Speicheldrüsen (Tab. 15). Diese Häufigkeit von Probebiopsien am Gaumen korreliert mit einer verstärkten Diskordanz (maligne vs. benigne) der Zuserdiagnose gegenüber der Konsildiagnose (Tab. 17).

Weitere Erfahrungen und subjektive Belege aus eigenen Beobachtungen (siehe Bildmaterial) und der intensiven Literaturrecherche komplettieren die anatomischen Besonderheiten am Gaumen. Auf Grund beengter Platzverhältnisse vor allem an der speziellen anatomischen Lokalisation des harten Gaumens kommt es bei Tumorwachstum häufig zu Tumornekrose, Ulzeration und entzündlichen Überlagerungen mit möglichen sekundären Veränderungen wie Plattenepithel-metaplasie. Zusätzlich erschwerend kommt hinzu, dass Tumore am harten Gaumen häufig nicht bekapselt sind und so das Bild einer Pseudoinfiltration entstehen kann.

## 4. Diskussion

Sowohl bei Klinikern als auch bei Pathologen herrscht der Eindruck, dass die pathohistologische Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen viel schwieriger ist als die der großen Speicheldrüsen [9, 10, 16, 39, 71, 82, 89-91]. „Schwierigkeit in der Diagnostik“ impliziert hier, dass in einer signifikanten Anzahl von Fällen relevante Fehldiagnosen auftreten, entweder als Überdiagnose und sich der daraus ergebenden übermäßigen Therapie (ggf. Radio-bzw. Chemotherapie [70]) oder als Unterdiagnose mit Rezidiv- und Metastasierungsrisko auf Grund einer unzureichenden Therapie, was in beiden Fällen eine potentielle Gefahr für den Patienten darstellt.

Gründe für diese angenommene Schwierigkeit in der Diagnosestellung sind bisher nur vage und subjektiv beschrieben. Da kaum umfassende Literatur, statistische Daten oder wissenschaftlichen Beweise zu diesem, für die Patientenversorgung sehr relevanten Thema vorliegen, wurde diese Untersuchung gestartet.

In Vorarbeit konnten 14 potentielle und unterschiedliche Gründe für diese angenommene Schwierigkeit in der pathohistologischen Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen im Vergleich zu den viel häufigeren Tumoren großer Speicheldrüsen identifiziert werden (Abb. 5). Diese mutmaßlichen Kriterien aus den Bereichen biologisch-pathologische Besonderheiten, Aspekte der klinisch-pathologischen Zusammenarbeit und anatomische Besonderheiten am Gaumen konnten durch statistische Daten aus einem Vergleich von Daten aus Normalseerien mit der eigenen Konsilserie untermauert werden. Es wurden bewusst Daten aus der eigenen Konsilserie herangezogen, da bei Konsilmaterial naturgemäß eine Überpräsentation von Fällen mit schwieriger Diagnosestellung besteht [16, 28, 104]. Nur durch diesen Vergleich konnten Kriterien für die diagnostische Schwierigkeiten bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen identifiziert und statistisch überprüfen werden. Erfahrungen und subjektive Besonderheiten aus eigenen Fällen (siehe Bildmaterial) und aus der Literatur komplettieren die Belege der 14 angenommenen Gründe.

#### **4.1. Biologisch-pathologische Besonderheiten**

Tumore der kleinen Speicheldrüsen machen an der Gesamtanzahl der bereits seltenen Speicheldrüsentumore in Normalserien lediglich 21,6% aus [3, 22, 27, 30, 63, 77, 84, 96]. Diese Seltenheit führt bereits für sich allein konsekutiv zu einer mangelnden Routine und Erfahrung sowohl in der pathohistologischen Diagnostik als auch in der Therapie und klinisch-chirurgischen Zusammenarbeit. Auch werden deshalb Tumore der kleinen Speicheldrüsen oftmals von Studien ausgeschlossen oder deren besonderen Lokalisation keine, (jedoch notwendige) Beachtung geschenkt und zusammen mit Tumoren der großen Speicheldrüsen betrachtet [10].

Der Anteil der Tumoren an den kleinen Speicheldrüsen in der Konsilserie war mit 46,7% signifikant höher als in Normalserien. Demnach wurden signifikant mehr Tumore der kleinen Speicheldrüsen zur konsiliarischen Begutachtung zugesandt als es das Verhältnis zwischen Tumoren großer und kleiner Speicheldrüsen der Normalserien erwarten lässt. Dies spricht klar dafür, dass die Diagnosestellung bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen im Durchschnitt wesentlich schwieriger ist. Für die kleinen Speicheldrüsen am Gaumen lag der berechnete Anteil in der Konsilserie (22,2%) ebenfalls deutlich über dem in der Literatur gefundenen Anteil (14,1%).

Der deutlich geringere Anteil an Tumoren der großen Speicheldrüse in der Konsilserie scheint teilweise ein inverser Effekt zu sein, da weit mehr Tumore der kleinen Speicheldrüsen zugesandt wurden. Ein weiterer Grund für diesen inversen Effekt könnte sein, dass die einfach zu diagnostizierenden Tumore, pleomorphes Adenom und Warthin Tumor, welche überwiegend bis fast ausschließlich an den großen Speicheldrüsen vorkommen, in der Konsilserie weit weniger häufig zugesandt wurden. So bildete das pleomorphe Adenom in der Konsilserie nur einen Anteil von 12,6% und der Warthin Tumor von 0,5% aller Tumoren der großen Speicheldrüsen. In Normalserien hingegen werden für diese Tumoren Anteile von  $\bar{\varnothing}$  63,1% [3, 27, 63, 66, 77, 96] bzw.  $\bar{\varnothing}$  8,1% [63, 66, 77] angegeben. (Häufigkeiten der Tumorentitäten in Normalserien und der Konsilserie: Zusatzmaterial).

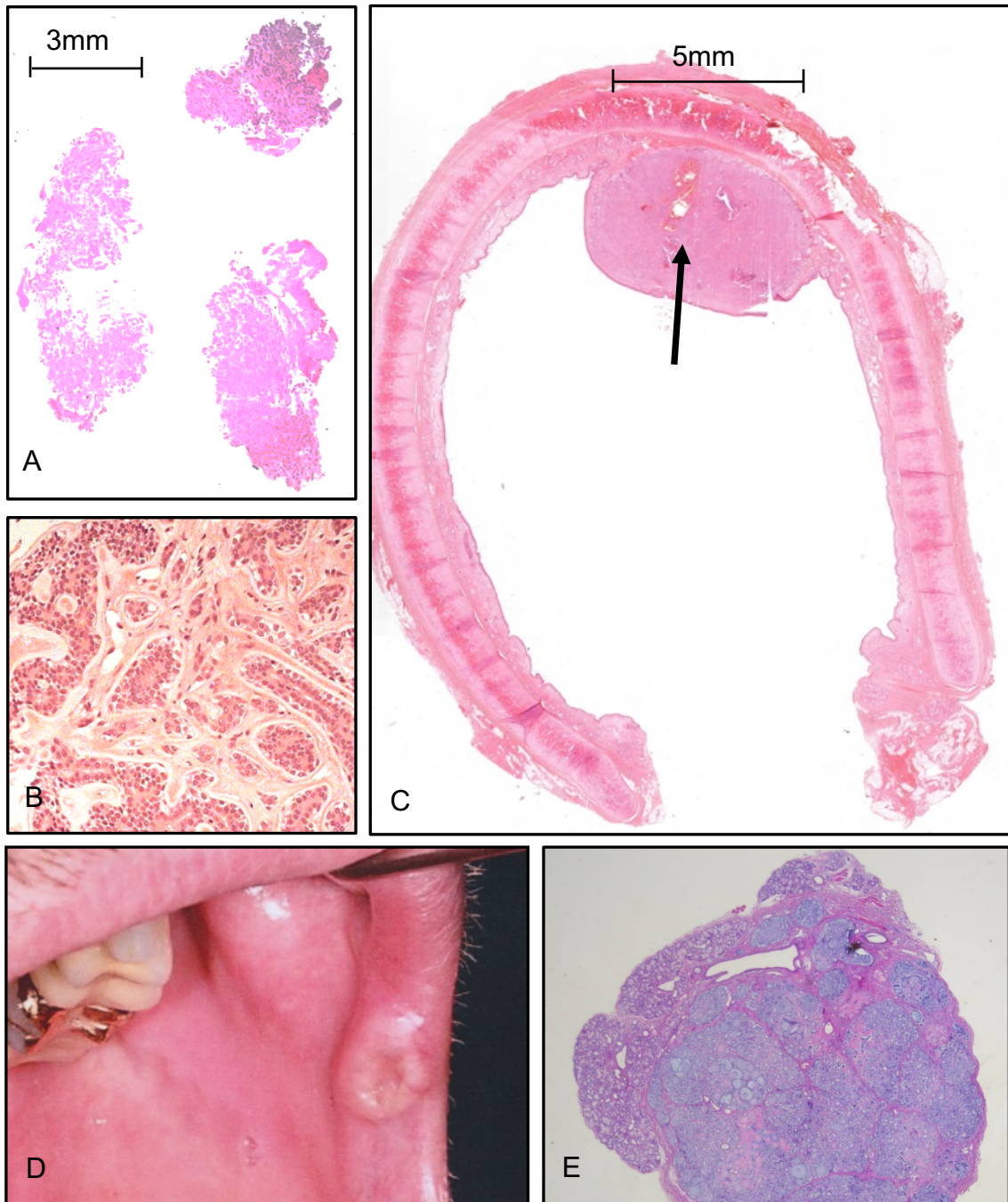


Abbildung 12: Ungewöhnliche Lokalisationen von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen: (A-C) adenoidzystisches Karzinom in in der Trachea. (A) Drei Biopsien von 2 bis 3 mm. (B) Tumor vom Speicheldrüsentyp mit biphasisch-tubulärer, teilweise kribriformer Architektur, ohne zelluläre Atypie oder erhöhte Proliferation. Das Vorhandensein einer Invasion ist unklar. Dennoch Diagnosestellung eines adenoidzystischen Karzinoms an der Probenbiopsie basierend auf einer positiven Mutationsanalyse:  $t(6; 9)(q23; p22-23)$  *MYB-NFIB*. (C) Nachfolgende Tracheaquerresektion mit einem kleinen polypösen Tumor in der Schleimhaut von 5 mm Durchmesser (Pfeil). Nach Ihrler et al. [37]. (D) pleomorphes Adenom an der Lippeninnenseite. (E) Ungewöhnlich kleines adenoidzystisches Karzinom einer kleinen Lippenspeicheldrüse (Durchmesser von 3 mm). Aus eigener Konsilserie.

Tumore der kleinen Speicheldrüsen können sehr heterogen verteilt sein (Gll. labiales, Gll. buccales, Gll. palatinae, Gll. linguales, Gll. molares, kompletter oberer Aerodigestivtrakt mit Nasenhöhle, Nasennebenhöhle, Naso-, Oro- und Hypopharynx, Larynx und Trachea: Abb. 12 [89, 99]). Dadurch entstehen für Speicheldrüsentumore ungewöhnliche und seltene Lokalisationsmöglichkeiten (in der Konsilserie 7,9%) [13, 28, 43, 59, 61, 64, 90, 91, 94, 97, 98]. An diesen Lokalisationen besteht eine große Bandbreite an möglichen weiteren Differentialdiagnosen (Nicht-Speicheldrüsen-Tumore), wobei Tumore der Speicheldrüsen hier eine absolute Seltenheit darstellen [75]. Dazu kommt, dass bei Tumoren kleiner Speicheldrüsen mehrere Tumorentitäten sehr selten und daher wenig bekannt sind, da sie überwiegend oder ausschließlich in den kleinen Speicheldrüsen auftreten: Klarzelliges Karzinom mit 1,0%, kanalikuläres Adenom mit 8,2% und polymorphes Adenokarzinom (früher polymorphes low-grade Adenokarzinom [6]) mit 5,5% aller Tumoren der kleinen Speicheldrüsen in Normalserien [30, 52, 59, 63, 77, 87, 94, 96-98].

Insgesamt sind Tumore der kleinen Speicheldrüsen im Vergleich zu Tumoren der großen Speicheldrüsen in Normalserien signifikant häufiger maligne (54,1% vs. 24,5% [3, 13, 22, 28, 30, 43, 44, 49, 52, 55, 59-61, 63, 64, 67, 77, 84, 88, 90, 94, 96-98]), was ihre hohe klinische Relevanz unterstreicht. In der Konsilserie sind die malignen Tumore generell in allen Lokalisationen überpräsentiert, was offensichtlich eine nachvollziehbare erhöhte Tendenz darstellt, bei einer angenommenen Malignität eine Zweitmeinung einzuholen.

Wir konnten erstmals nachweisen, dass bei malignen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen aus unbekannter Ursache low-grade Karzinome (z.B. polymorphes Adenokarzinom, Mukoepidermoidkarzinom, klarzelliges Karzinom) weit überproportional vertreten sind (93,7% bei den kleinen Speicheldrüsen vs. 72,9% bei den großen Speicheldrüsen) [25, 39]. Dieser signifikante Unterschied in der Malignitätsgraduierung ist für die pathohistologische Diagnostik vermutlich sehr relevant, da die Diagnosestellung eines low-grade Karzinoms sehr schwierig sein kann, insbesondere bei einer Probebiopsie (siehe nächstes Kapitel). Bei minimalen oder fehlenden Zellatypien, niedriger Proliferation und fehlender, fraglicher oder nicht beurteilbarer Infiltration (also ohne eindeutige Malignitätskriterien)

kann die Dignitätsbeurteilung bzw. Abgrenzung dieser low-grade Karzinome von verschiedenen Typen von benignen Tumoren abschließend unsicher bis unmöglich sein (Abb. 13) [9, 39, 82, 102].

Das polymorphe Adenokarzinom vereint dabei zwei Aspekte: häufiges Fehlen eindeutiger Zeichen der Malignität [12, 15, 71, 79, 81, 89] und Seltenheit (nur 5,5% aller Tumoren an kleinen Speicheldrüsen in Normalserien [30, 52, 59, 77, 87, 94, 96-98]). Dass das polymorphe Adenokarzinom in der Konsilserie mit 21,1% vertreten ist (jedoch nur in 5,5% in Normalserien), bestätigt die Annahme einer besonders schwierigen Diagnostik dieser Entität.

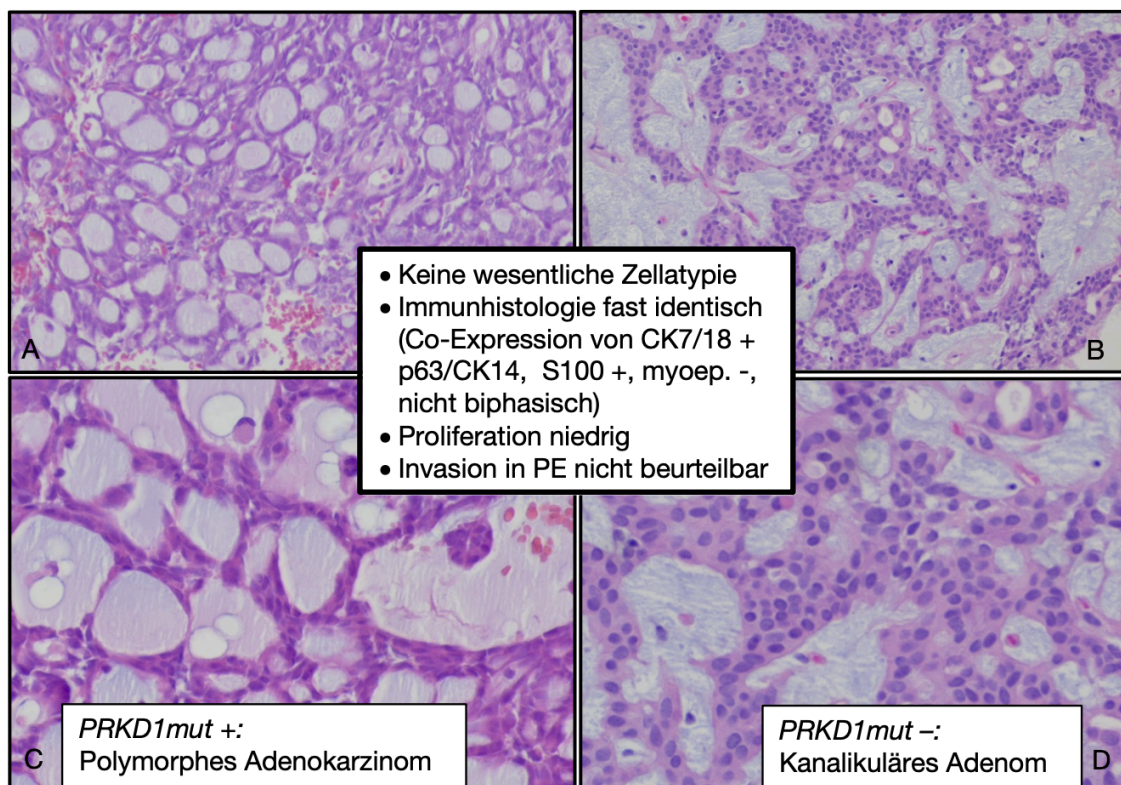


Abbildung 13: Hochdifferenziertes Karzinom vs. benigner Tumor (A,C vs. B,D). PE: Probebiopsie. (A) Ausschnitt einer Probebiopsie von der Oberlippe. (C) Vergrößerung von A. (B) Ausschnitt einer Probebiopsie vom Gaumen. (D) Vergrößerung von B. Bei fehlender Zellatypie, niedriger Proliferation und nicht Beurteilbarkeit von Invasion ist eine Unterscheidung eines hochdifferenzierten (low-grade) polymorphen Adenokarzinoms (typisch für den Gaumen) von einem kanalikulären Adenom (typisch für die Oberlippe) äußerst schwierig bis unmöglich. Abschließende Diagnose nur durch Nachweis der tumorspezifischen Aberration (*PRKD1* mut): (A,C) polymorphes Adenokarzinom von der Oberlippe/ (B,D) kanalikuläres Adenom vom Gaumen. Aus eigener Konsilserie.

Bei solch schwierigen Konstellationen kann eine molekularpathologische Untersuchung als Baustein in der histologischen Diagnostik sehr hilfreich sein. In der Konsilserie wurden bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen dreimal häufiger (28,6%) und damit signifikant häufiger eine molekularpathologische Untersuchungen aus diagnostischen Gründen veranlasst als bei Tumoren der großen Speicheldrüsen (8,7%). Dies spricht ebenfalls für eine signifikante Häufung schwieriger Fälle aus kleinen Speicheldrüsen in der Konsilserie.

## **4.2. Aspekte der klinisch-pathologischen Zusammenarbeit**

Die Untersuchung der Konsilserie konnte die Annahme, dass bei Tumoren kleiner Speicheldrüsen in der Regel zunächst eine Probebiopsie erfolgt, während bei Tumoren der großen Speicheldrüsen fast immer initial eine komplette Resektion erfolgt [9, 39] statistisch signifikant belegen (bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen wird signifikant häufiger eine Probebiopsie durchgeführt als bei Tumoren der großen Speicheldrüsen). Dies spiegelt eine völlig andere Operationsstrategie bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen wider. Vergleicht man dieses Ergebnis mit einer einzelnen verfügbaren Normalserie [59], so fällt auf, dass in der Konsilserie der Anteil der Probebiopsien viel höher ist (54,5% in Konsilserie vs. 28,9% in Normalserie). Somit kann davon ausgegangen werden, dass bei biopsierten Tumoren der Speicheldrüsen häufiger eine Zweitmeinung (da schwierige Diagnosestellung) eingeholt wird.

Bei einer Probebiopsie (mit zum Teil spärlichem und fragmentiertem Material) ist die Repräsentativität des Materials oft eingeschränkt und Randbereiche des Tumors sind nicht erfasst, weshalb die Frage der Invasion als wichtiges Malignitätskriterium (nach Speight, 2002 : „Schlüselfaktor“ [82]) oder perineuralem Wachstum nicht beurteilt werden kann (Abb. 14) [71, 82, 89]. Dazu bestehen bei Tumoren der Speicheldrüsen ohnehin zum Teil äußerst ähnliche histomorphologische und immunhistochemische Manifestationen einiger Tumorentitäten und die beschriebene histomorphologische Heterogenität innerhalb einer Entität, welche teilweise größer ist als die Ähnlichkeit zweier Tumore der gleichen Entität [12, 71, 81, 82, 89], sodass eine korrekte Diagnosestellung anhand einer Probebiopsie (Tumorausschnitt) äußerst schwierig bis unmöglich sein kann. Turk und



Wenig, 2014 [89] postulierten, dass kein einziges Wachstumsmuster oder eine bestimmte Kombination an Wachstumsmustern spezifisch genug für eine Entität sei, um anhand nur eines limitierten Tumormaterials (Probabiopsie) eine korrekte Diagnose stellen zu können. In weiteren Studien wurde angegeben, dass das Gewebe von Probabiopsien (bereits nur Tumorausschnitt) zusätzlich durch Fragmentierungen (in 74%), sowie Split- und Crush-Artefakte [71, 89, 106] nur beschränkt beurteilbar war.

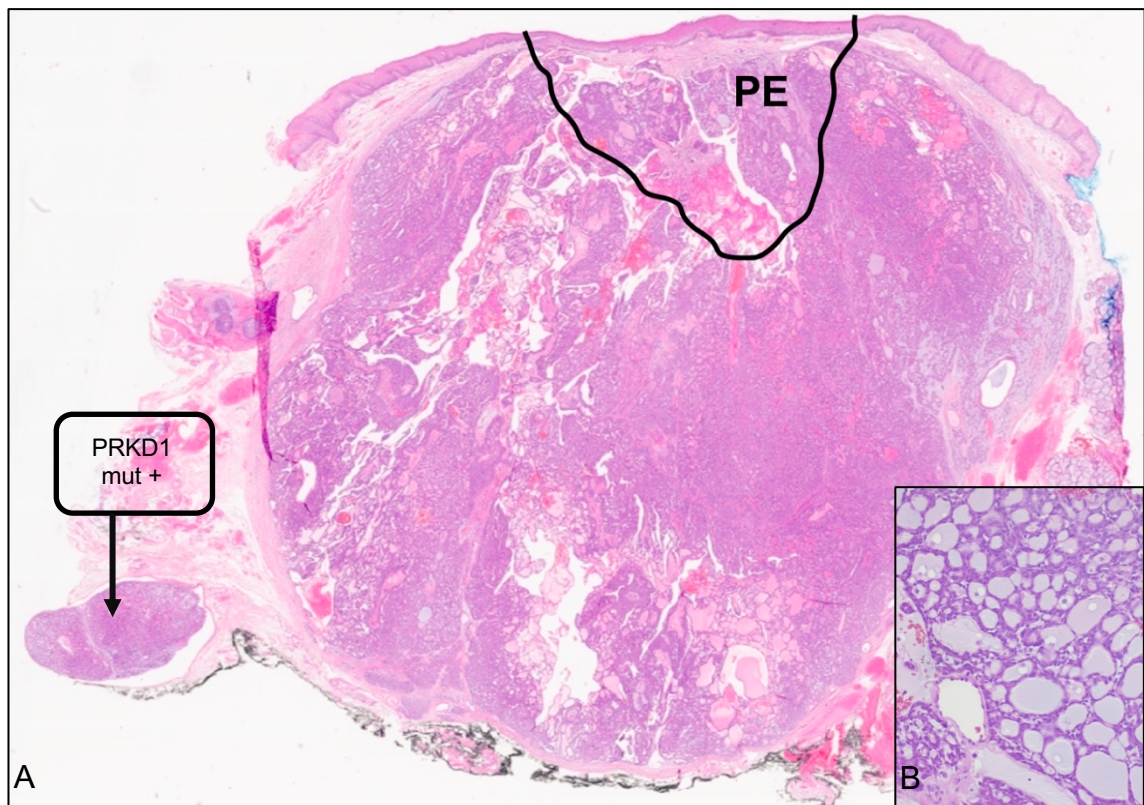


Abbildung 14: (A) Resektat eines Tumors vom Gaumen. (B) Vergrößerung von A. Bei fehlender Zellatypie, keiner gesteigerten Proliferation und fehlender Invasion fällt die Abgrenzung zu einem kanalikulären Adenom auch am Resektat äußerst schwer. Lymph-Angiosis (Pfeil) spricht für ein Karzinom (ist in Tumoren der kleinen Speicheldrüsen aber sehr selten). Abschließende Diagnosestellung nur durch Nachweis der tumorspezifischen Aberration (*PRKD1* mut+): polymorphes Adenokarzinom. An einer Probabiopsie (PE), hier schematisch eingezeichnet, vom Gaumen (bzw. intraoral) ist eine Aussage bezüglich einer Invasion oder perineuralem Wachstum häufig nicht zu treffen. Aus eigener Konsilserie.

Da aufgrund der Lokalisation initial nicht selten Zahnärzte den Verdacht auf die seltenen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen stellen, werden viele der Probe-

biopsien an Tumoren der kleinen Speicheldrüsen auch von Zahnärzten durchgeführt [15, 30, 36, 44]. Bei Hyam et al, 2004 [36] gingen 50% aller Überweisungen bzgl. eines malignen Tumors der kleinen Speicheldrüsen in den USA von Zahnärzten aus. In einer Untersuchung von Chi et al, 2015 [15] wurden 11% der untersuchten Gewebeproben von Zahnärzten entnommen. Dies belegt, wie elementar ein frühzeitiges Erkennen und Einleiten einer entsprechenden Therapie von Zahnärzten ist. Es besteht in der Erfahrung unserer Arbeitsgruppe der Eindruck (ohne statistische Daten), dass Probebiopsien in einem zahnärztlichen Umfeld im Durchschnitt kleiner, oberflächlicher und damit weniger aussagekräftig sind als Probebiopsien durch Mund-Kiefer- und Gesichts- oder HNO-Chirurgen, welche meist in größeren Einrichtungen mit mehr Fällen und dadurch mehr Erfahrung tätig sind.

Generell wird in Deutschland ein hoher Anteil dieser initialen Probebiopsien ambulant durchgeführt, während anschließende Tumorresektionen häufig stationär erfolgen. Das histologische Material der beiden Operationsverfahren wird typischerweise in unterschiedlichen pathologischen Laboren analysiert [101]. Die jeweiligen histologischen Diagnosen von Probebiopsie und Resektat sind nicht selten unklar oder widersprüchlich, werden jedoch oft nicht miteinander korreliert. Ein statistischer Beleg für diese weitere Problematik lässt sich allerdings weder in der Konsilserie noch in der Literatur belegen.

Darüber hinaus sind Resektionen nach zuvor erfolgter Probebiopsie häufig durch reaktives fibroinflammatorisches Granulationsgewebe kompromittiert und der oft spärliche Resttumor neigt dazu, sekundäre zyto-/architektonische Veränderungen zu zeigen. Solche in der klinisch-pathologischen Zusammenarbeit die Diagnostik erschwerenden Einschränkungen sind weitgehend auf Tumore kleiner Speicheldrüsen beschränkt, da Tumore der großen Speicheldrüsen in der Regel primär reseziert werden (in 93,2 %).

Derzeit existiert in Deutschland noch keine gültige Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Tumoren der Speicheldrüsen. Diese fehlende Behandlungsempfehlung, vor allem zu den sehr seltenen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen stellt unerfahrene Operateure und Pathologen vor große Herausforderungen,

insbesondere kann dies die wichtige interdisziplinäre Zusammenarbeit (durch mangelnde Kommunikation) beeinflussen. [37]

Für die Weitergabe relevanter klinischer Befunde ist eine gute Kommunikation unabdingbar, da z.B. das Phänomen der rauen und gestippten Schleimhaut, wie sie bei der Schleimhaut-Tumor-Fusion v.a. des polymorphen Adenokarzinoms beschrieben wird (siehe nächstes Kapitel), auch rein reaktiver Natur sein kann, wie bei schlecht sitzenden Prothesen oder schlechter Mundhygiene [15]. Nach Brandwein et. al. [9] sollte die „Ausübung der Kunst der Pathologie“ im gegenseitigen Bewusstsein von Pathologen und Chirurgen und den inhärenten Grenzen erfolgen. Um in der postoperativen Phase ein, nach Brandwein: „verwirrtes Team“ (Operateur und Pathologe) zu verhindern, sollten auf Seiten der Chirurgen eine explizite Angabe von Lokalisation und Klinik erfolgen. Bei der Untersuchung der eigenen Konsilserie war dies oftmals nicht der Fall: Seitens der Operateure wurden häufig nur sehr vage und ungenaue Lokalisationsangaben („Unterkiefer“, „Oberkiefer“ oder „Wange“) gemacht. Auch die Weitergabe der Anamnese kann ein wichtiger Baustein in der Diagnostik sein (z.B. relevant bei einem Rezidiv eines pleomorphen Adenoms).

Das Ziel der chirurgischen Therapie von malignen Tumoren der Speicheldrüsen ist eine radikale Resektion ggf. kombiniert mit Entfernung der ableitenden Lymphbahnen und/oder Radio- bzw. Chemotherapie [70]. Aufgrund der bezüglich ästhetischen Gesichtspunkte besonders exponierten Lage des Kopf-/Hals-Bereichs und der funktionellen Komplexität des kompletten stomatognathen Systems, geht dieses therapeutische Vorgehen (ggf. Hemimaxillektomie, Unterkieferteilresektion u.a.) mit massiven funktionellen und ästhetischen Defiziten einher. Aus diesem Grund kann die Fehldiagnose eines malignen (tatsächlich benignen) Tumors gravierende Folgen haben.

Auf der anderen Seite kann eine pathohistologische Fehlinterpretation als benigner (tatsächlich maligner) Tumor zu einer Untertherapie (Tumorentfernung ohne Sicherheitsabstand, keine Untersuchung der ableitenden Lymphbahnen) führen. Die daraus resultierenden Folgen zeigen sich meist erst in der späteren postoperativen Phase bei Auftreten von Rezidiven oder Manifestation von Metastasen [9].

Pathohistologische Fehlinterpretationen sind nicht nur im Hinblick auf eine nicht korrekte Dignität (maligne vs. benigne) gefährlich. Auch eine Fehlinterpretation innerhalb der benignen bzw. malignen Entitäten kann problematisch werden. So erfordert z.B. die chirurgische Therapie des seltenen Speichelgangkarzinoms aufgrund der hohen Malignität und Metastasierungsrate auch ohne Nachweis bereits metastasenverdächtiger Lymphknoten eine Ausräumung zumindest der ersten Lymphknotenstation [70]. Bei einem gut differenzierten und kleinen Basalzelladenokarzinom, Azinuszellkarzinom, adenoidzystischen Karzinom, polymorphen Adenokarzinom oder epithelial-myoepithelialen Karzinom ist eine routinemäßige Lymphknotenausräumung hingegen aufgrund des niedrigen Metastasierungspotenzials nicht indiziert [70].

Die gewählte Untersuchungskonstellation einer großen Konsilserie erlaubte den Vergleich der Diagnosen bezüglich der Dignität zwischen einsendendem Pathologen und Konsilpathologen. So zeigten Tumore der kleinen Speicheldrüsen eine signifikant größere Diskordanz (20,5% vs. 13,7% bei Tumoren der großen Speicheldrüsen) in Bezug auf die Dignität (maligne v.s. benigne) zwischen der ursprünglich zugesandten und der endgültigen Konsildiagnose, was wiederum ein klares Argument für die größere diagnostische Schwierigkeit von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen darstellt. Darüber hinaus korreliert diese größere Diskordanz mit häufigen Probiopsien (v.a. am Gaumen) und mit einer low-grade Graduierung bei malignen Tumoren (an allen Lokalisationen). Der letzte Aspekt wird weiter durch das Ergebnis untermauert, dass bei Diskordanz die weitaus häufigere Alternative eine zunächst benigne und abschließend maligne (low-grade) Diagnose war, was wiederum die vorherrschende Schwierigkeit bei der Diagnostik eines low-grade Karzinoms mit fehlenden histologischen Malignitätskriterien widerspiegelt.

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Untersuchung von Van der Wal et al, 1993 [90] bei der fünf Pathologen bei 101 intraoralen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen in 14% der Fälle eine diskrepante Diagnose bezüglich der Dignität stellten. In einer Untersuchung von Chiosea, 2009 [16] konnte sogar in 26% der intraoralen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen bei der initialen Begutachtung keine definitive Diagnose gestellt werden.

### 4.3. Anatomische Besonderheiten am Gaumen

Der Gaumen ist die mit Abstand häufigste Tumorlokalisation der kleinen Speicheldrüsen, mit 55,7% in den Normalserien [3, 27, 28, 96] und 47,6% in der Konsilserie. Nach einer einzigen verfügbaren Studie [61] waren dabei von allen Tumoren am Gaumen 78,9% am harten Gaumen und 21,1% am weichen Gaumen lokalisiert. In der eigenen Konsilserie konnte diese Unterscheidung nicht suffizient getroffen werden, da entscheidende klinische Angaben zu häufig fehlten.

An der speziellen anatomischen Lokalisation des harten Gaumens sind Tumore der kleinen Speicheldrüsen in einen engen Raum mit dichtem, narbenartigem Weichgewebe eingebettet, das zwischen Gaumenknochen und derber Schleimhaut eingeschlossen ist (Abb. 15A). Aufgrund dieser beengten Platzverhältnisse ist hier eine unabdingbare Tumorexpansion stark behindert, was zu einem erhöhten interstitiellen Druck mit beeinträchtigter Durchblutung führen kann und in der Folge Komplikationen wie Tumornekrose und/oder Schleimhautulzeration (mit entzündlicher Überlagerung und/oder sekundären Veränderungen) in vergleichbarer Häufigkeit bei malignen und benignen Tumoren verursachen kann [39] (Abb. 15D; [39, 75, 89]).

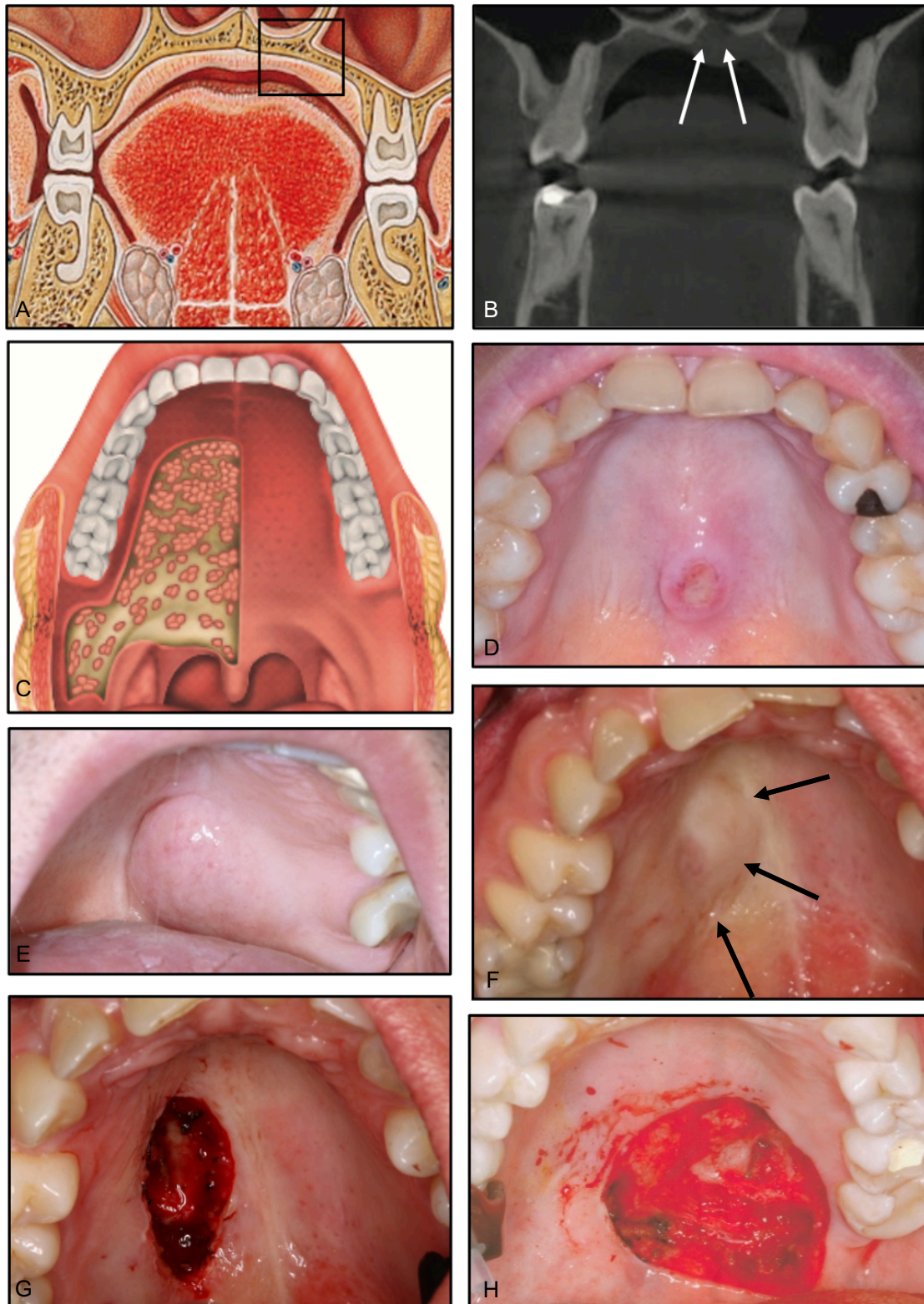


Abbildung 15: Spezieller Ort des harten Gaumens. (A) Anatomie im Frontalschnitt: Enger Raum zwischen Gaumenknochen und Schleimhaut. Nach Waschke [57] (B) Computertomographie im Frontalschnitt: Knochenerosion durch ein kleines pleomorphes Adenom (Pfeile). (C) Submuköse Ansicht am harten und weichen Gaumen. Nach Witt [103]. (D) Kleines Myoepitheliom mit Schleimhautulzeration (histologisch mit intensiver Plattenepithelmetaplasie). (E) Großes pleomorphes Adenom und (F) Myoepitheliom am harten Gaumen (Pfeile). (G) und (H) Zustand nach Tumorresektion. Aus eigener Konsilserie.

Beim pleomorphen Adenom erfolgt das Wachstum häufig durch inkomplette oder komplette Kapseldurchbrüche, da das Wachstum durch Ausbildung einer fibrösen Pseudokapsel behindert ist [40], was das Bild einer randlichen Pseudoinfiltration verursachen kann. An der speziellen anatomischen Lokalisation des harten Gaumens kommt hinzu, dass das Tumorstadium zusätzlich aufgrund der beengten Platzverhältnisse behindert ist, was zu einem zusätzlich pseudoinfiltrativen Verhalten (auch bei benignen Tumoren) führen kann. Dadurch können benigne Tumore (v.a. PA) als hochdifferenzierte Karzinome fehlinterpretiert werden (Abb. 18B,C [9, 40, 89, 105]).

Zudem kann es bei Durchblutungsstörungen (siehe oben) und/oder entzündlicher Überlagerung zu einer Plattenepithelmetaplasie (squamöse Differenzierung) kommen, welche vor allem bei irritierten bzw. vorbiopsierten und am Gaumen lokalisierten Tumoren beschrieben wird [56, 89]. Diese, z.T. bizarr strukturierte, z.T. atypische squamöse Differenzierung birgt das Risiko einer Fehleinschätzung eines benignen Tumors als Plattenepithelkarzinom oder Mukoepidermoidkarzinom [9, 39, 40, 75, 89, 97].

Ein weiteres irreführendes Phänomen, das durch die beengten Platzverhältnisse in Richtung der Mundhöhle am Gaumen bedingt ist und die Diagnostik erschweren kann (v.a. bei einer Probebiopsie Abb. 16A: gestrichelte Linie) ist die s.g. Fusion des Tumors mit der darüber liegenden Gaumenschleimhaut, sowohl bei malignen als auch bei benignen Tumoren [15, 39, 89, 105]. Eine derartige Fusion präsentiert sich klinisch häufig als raue und gestoppelte Gaumenschleimhaut (Interaktion des Tumors mit reaktiv hyperplastischer Schleimhaut). Dieses Phänomen wurde beschrieben von Chi und Neville, 2015 [15]. Sie schlussfolgerten, dass die Fusion ein reaktiver Prozess des unter der Gaumenschleimhaut liegenden Speicheldrüsentumors ist, welcher v.a. beim polymorphen Adenokarzinom die Tendenz zu einer Infiltration in die oberflächliche Lamina propria der Mundschleimhaut erhöht [15].

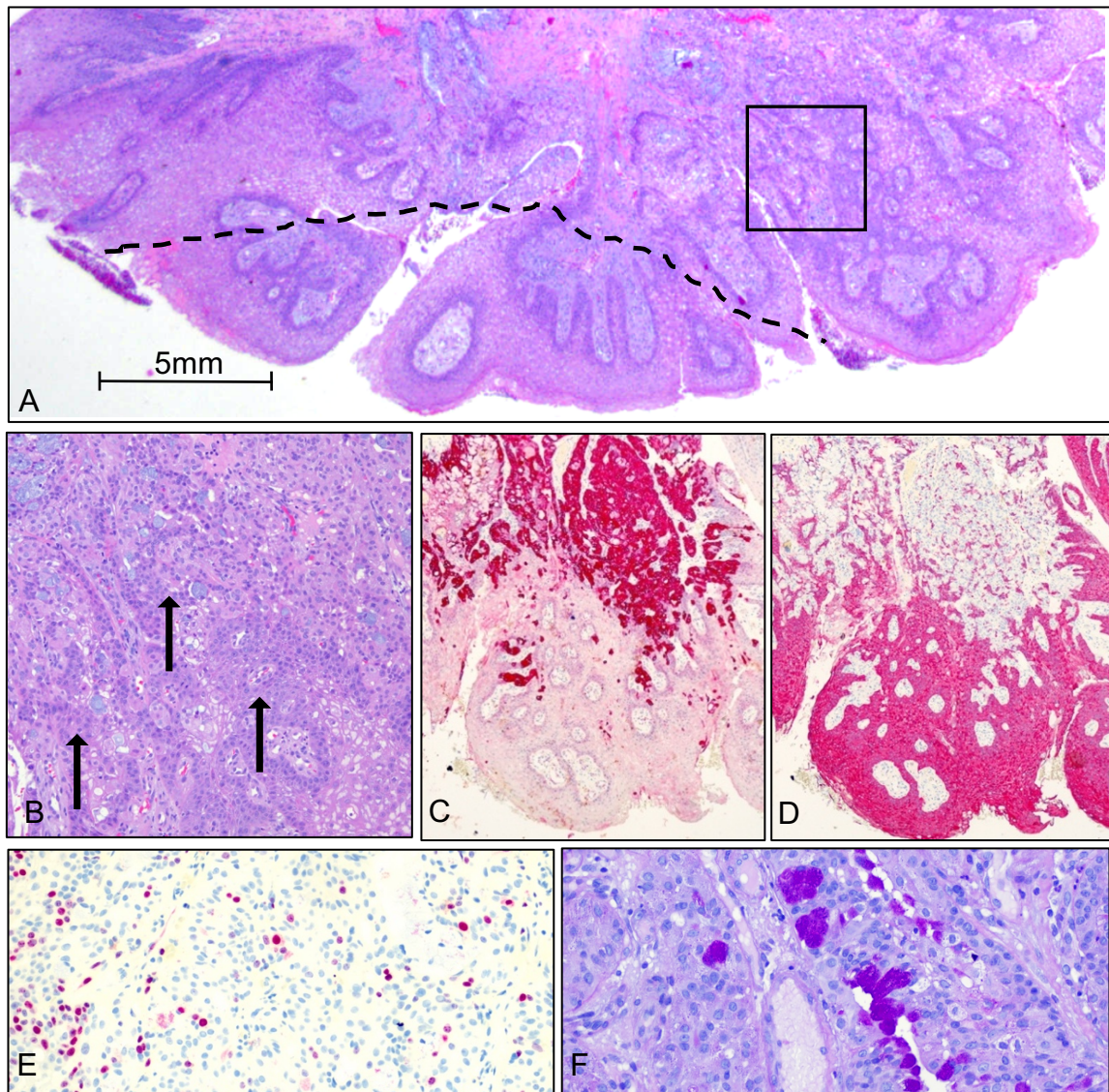


Abbildung 16: „Tumor-Schleimhaut-Fusion“ am Gaumen. (A) Mukoepidermoidkarzinom (oben) mit reaktiver papillärer Hyperplasie der Schleimhaut (unten). Gestrichelte Linie: gedachte oberflächliche Probebiopsie, hauptsächlich bestehend aus reaktiver papillärer Schleimhauthyperplasie. (B) Höhere Vergrößerung des Fusionsbereichs (Quadrat in (A); Pfeile: hyperplastische Schleimhaut). (C/D) Detail der Tumor-Schleimhaut-Fusion mit Karzinomkomponente in rot (C: CK18) und hyperplastischer Schleimhaut in rot (D: CK14). (E) Niedrige Proliferation (Ki67). (F) PAS-positive mukoide Tumorzellen. Nach Ihrler et al. [37].

Zum präoperativen Staging bei einem Tumor der Speicheldrüsen kann unter anderem eine CT-Untersuchung gehören. So befasste sich Kurabayashi, 1997 [48] mit der Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen mittels CT und beschrieb dabei in 57% eine aggressive Knochendestruktion bei malignen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen am Gaumen. Neben dieser sich maßgeblich auf die Prognose und Therapie auswirkenden Komplikation der Knochendestruktion



bei malignen Tumoren (insbesondere beim adenoidzystischen Karzinom mit Verschlechterung der Prognose; Abb. 17), kann auch bei benignen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen am Gaumen eine Knochendestruktion aufgrund der beengten Platzverhältnisse beobachtet werden [50] (Abb. 15B) und so die klinische Abgrenzung zwischen benignen und malignen Tumoren der Speicheldrüsen erschweren.

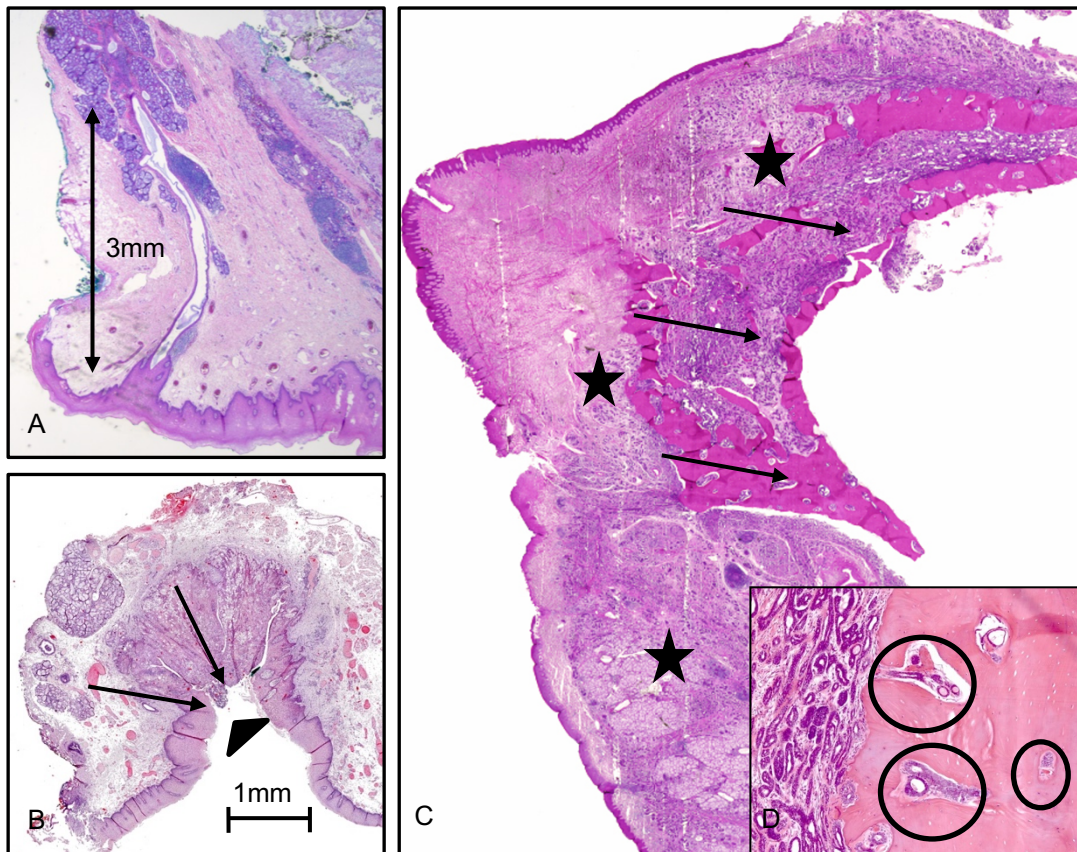


Abbildung 17: Anatomie und Tumore am Gaumen (A) Kurzer Abstand zwischen Gaumensspeicheldrüse und Schleimhaut (Pfeil: 3 mm). (B) Kleines Mukoepidermoidkarzinom (Durchmesser 3,5 mm; Pfeile), in „statu nascendi“ in der Gangöffnung (Pfeilspitze). (C) Längsschnitt des harten (oben) und weichen (unten) Gaumens mit ausgedehnter Infiltration durch ein adenoidzystisches Karzinom (Sterne) mit destruktiver Infiltration des Gaumenknochens (Pfeile). (D) Vergrößerung von C mit Infiltration des Gaumenknochens (Kreise). Nach Ihrler et al. [37]

Neben diesen oben dargestellten diagnostischen „Fallstricken“ (nach Seifert [75]) bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen am (harten) Gaumen können eigene statistische Ergebnisse in der vorliegenden Untersuchung weitere Unterschiede zwischen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen am Gaumen und in anderen Lokalisationen (außerhalb des Gaumens) belegen.

So wurden bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen am Gaumen signifikant häufiger Probebiopsien (mit den oben beschriebenen Konsequenzen) als an Tumoren der kleinen Speicheldrüsen nicht am Gaumen durchgeführt. Zudem zeigten die Fälle mit biopsierten Tumoren der kleinen Speicheldrüsen am Gaumen eine höhere Diskordanz (maligne vs. benigne) zwischen Zuserdiagnose und Konsildiagnose (Tab. 17) als primär resezierte Tumore, was auf Schwierigkeiten in der Diagnosestellung sowohl bei einer Probebiopsie als auch bei Lokalisation am Gaumen zurückzuführen ist. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Tumore in gut einsehbaren Bereichen (insbesondere an Lippen und Wange) häufig früher diagnostiziert werden (Abb. 12D) und somit noch eine geringere Größe aufweisen und dann vermutlich häufig durch Exzisionsbiopsien behandelt werden, welche eine primäre Resektion darstellen [12].

## 5. Schlussfolgerung

Zur Hypothese und mutmaßlichen Ursachen der angenommenen großen Schwierigkeit in der pathohistologischen Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen wurden eingangs 4 Fragen formuliert:

1. Kann die Annahme, dass die pathohistologische Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen schwieriger ist, statistisch bewiesen werden?
2. Wenn ja, was sind die Gründe für diese Schwierigkeit?
3. Ist diese Schwierigkeit bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen an der besonderen Lokalisation des Gaumens noch ausgeprägter?
4. Könnte ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Aspekte die Diagnosestellung und Behandlung von Patienten mit Tumoren der kleinen Speicheldrüsen verbessern?

Die besondere „diagnostische Schwierigkeit“ bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen kann durch die vorliegende Untersuchung substanziell und statistisch signifikant gestützt, wohl bewiesen werden (Frage 1). Dazu konnten erstmals die zum Teil bekannten, jedoch kaum belegten Vermutungen oder Gründe für den angenommenen Unterschied zwischen Tumoren der großen und kleinen Speicheldrüsen anhand einer umfassenden statistischen Auswertung von 809 eigenen Konsilfällen und einer intensiven Literaturrecherche belegt werden. Ausgehend von 14 Gründen in drei thematischen Bereichen (Abb. 19) wurden als wichtigste Gründe für die diagnostische Schwierigkeit die hohe Häufigkeit von Probiopsien und einer low-grade Graduierung der malignen Tumoren sowie zusätzliche Charakteristika aus dem Bereich der anatomischen Besonderheiten des Gaumens identifiziert (Frage 2).

Auf Grund beengter Platzverhältnisse vor allem an der speziellen anatomischen Lokalisation des harten Gaumens (Frage 3) kommt es bei Tumorwachstum häufig zu Tumornekrose, Ulzeration und entzündlichen Überlagerungen mit möglichen sekundären Veränderungen wie Plattenepithelmetaplasie. Zusätzlich erschwerend kommt hinzu, dass Tumore am harten Gaumen häufig nicht bekapselt sind und so das Bild einer Pseudoinfiltration entstehen kann (Abb. 18B).

Zusammengefasst führt vor allem die Kombination und das gleichzeitige Vorhandensein der besonderen Charakteristika von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen aus den drei Bereichen (Abb. 19): 1. Biologisch-pathologische Besonderheiten, 2. Aspekte der klinisch-pathologischen Zusammenarbeit und 3. Anatomische Besonderheiten am Gaumen, zu einer Schwierigkeit in der Diagnostik und somit nicht selten zu diskordanten Diagnosen zwischen einer Probebiopsie und Resektion (mit der Gefahr einer Fehltherapie).

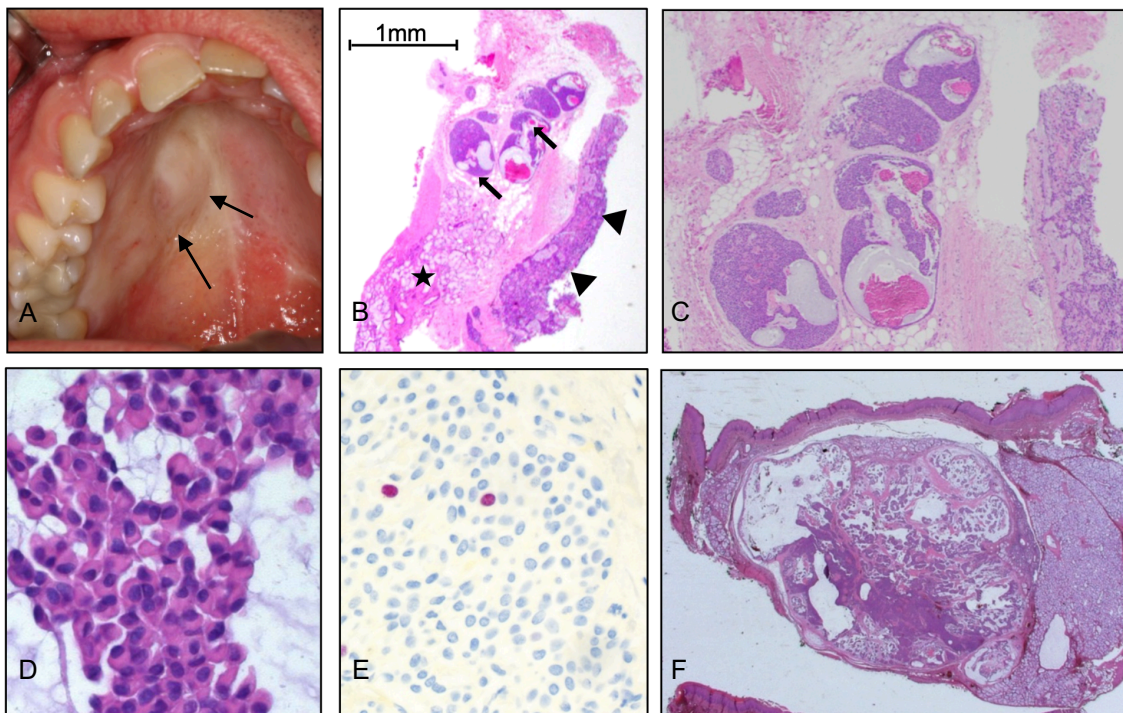


Abbildung 18: Fallbeispiel für die diagnostische Schwierigkeit bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen: (A) Klinisches Bild eines Tumors am harten Gaumen (Pfeile). (B) Probebiopsie des Tumors einer kleinen Speicheldrüse (Stern) und Tumor (Pfeilspitze) mit mutmaßlicher fokaler Invasion (Pfeile). (C) Vergrößerung des invasionsverdächtigen Bereichs von B. (D) Höhere Vergrößerung zeigt mutmaßliche zytologische Atypie. (E) Geringe Proliferation (Ki67). Diagnose an der Probebiopsie: Adenoidzystisches Karzinom. Enddiagnose am Resektat (F): Myoepitheliom vom plasmazytoiden Zelltyp. Aus eigener Konsilserie.

Die Kenntnis dieser Besonderheiten führt zu einer Reihe von Empfehlungen sowohl für Kliniker als auch für Pathologen, um Schwierigkeiten und Unzulänglichkeiten bei der korrekten histologischen Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen zu überwinden (Frage 4): Bei kleinen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen wird vor allem wegen der besseren histologischen Beurteilbarkeit eine Resektion (Exzisionsbiopsie) anstelle einer Probe- (Inzisions-) biopsie empfohlen. Bei unklarer histologischer Diagnose in einer Probebiopsie wird anstelle

einer zweiten (wiederum schwer diagnostizierbaren) Probebiopsie, wenn möglich eine Tumorsektion empfohlen [16, 39, 89]. Als Konsequenz sollte man bei einer schwierigen Konstellation in der Probebiopsie eines Tumors einer kleinen Speicheldrüse Malignität nur dann ausschließen, wenn man sich mit ausreichend großer Sicherheit auf eine bestimmte Entität eines benignen Speicheldrüsentumors festlegen kann. In allen anderen, nicht eindeutigen Fällen, sollte man mit entsprechender Begründung eine komplette Resektion zur Sicherung der endgültigen Diagnose fordern [39]. Zudem sind das Einreichen und Weitergeben wichtiger klinischer Informationen, beispielsweise zur Tatsache und zur histologischen Diagnose einer vorangegangenen Probebiopsie, von hoher Relevanz.

Bei diskrepanten Diagnosen z.B. zwischen Probebiopsie und Resektat ist eine optimale klinisch-pathologische Kommunikation unabdingbar und in diesem interdisziplinären Prozess sind sowohl Kliniker als auch Pathologen gefragt. Die für 2022 geplante Veröffentlichung der Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren des Kopfes“ [29] kann diesen interdisziplinären Prozess verbessern. In dieser Leitlinie werden erstmals auch moderne diagnostische und therapeutische Methoden (z.B. molekularpathologische Untersuchungen) beleuchtet.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass ergänzende molekularpathologische Untersuchungen diagnostisch äußerst hilfreich sein können. Da diese derzeit allerdings noch nicht allgemein verfügbar sind, kann eine Konsultation an Labore mit der Möglichkeit einer molekularpathologischen Untersuchung empfohlen werden. Nicht zuletzt, da wie bereits erwähnt die charakteristischen Aberrationen (v.a. Translokationen) von Tumoren der Speicheldrüsen zunehmend Einzug in die WHO-Klassifikationen erhielten (in der aktuell gültigen WHO-Klassifikation von 2017 [25] bereits schon bei etwa der Hälfte der Speicheldrüsenkarzinome). Da diese molekularpathologische Untersuchung oftmals die entscheidende Möglichkeit bietet die korrekte Diagnose zu stellen (Abb. 4), kann davon ausgegangen werden, dass der Stellenwert einer molekularpathologischen Untersuchung als relevanter Baustein in der pathohistologischen Diagnostik in Zukunft an Relevanz gewinnen wird.

## 6. Zusammenfassung

Tumore der kleinen Speicheldrüsen gelten im Vergleich zu den viel häufigeren Tumoren der großen Speicheldrüsen vielfach nur als „seltene Speicheldrüsentumore in anderer Lokalisation“. Jedoch sind Tumore der kleinen Speicheldrüsen durch vielfältige Besonderheiten gekennzeichnet, die zu wenig bekannt sind, aber zu vielen Problemen in der klinisch-pathologischen Zusammenarbeit führen [39, 89, 90]. So ist die pathohistologische Diagnostik von Tumoren kleiner Speicheldrüsen offenbar schwieriger und führt offenbar häufiger zu Fehldiagnosen. Da kaum umfassende Literatur zu diesem, für die Patientenversorgung sehr relevanten Thema vorliegt, wurde diese Untersuchung veranlasst.

Die mutmaßlichen Gründe konnten durch statistische Daten aus einer eigenen großen Konsilserie, aus umfangreichen Normalserien der Literatur und insbesondere aus einem statistischen Vergleich von Daten aus Normalserien mit der Konsilserie untermauert werden. Es wurden dazu bewusst Daten aus einer eigenen Konsilserie herangezogen, da es sich bei Konsilmaterial naturgemäß um Fälle mit hoher diagnostischer Schwierigkeit handelt [16, 28, 104]. Nur durch diese besondere Konstellation konnten Kriterien für diagnostische Schwierigkeiten bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen identifiziert und statistisch überprüft werden. Erfahrungen und subjektive Besonderheiten aus der Literatur und der eigenen diagnostischen Arbeit komplettieren die Belege für die 14 angenommenen Gründe (Abb. 19).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die „diagnostische Schwierigkeit“ bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen im Vergleich zu den viel häufigeren Tumoren großer Speicheldrüsen durch die vorliegende Untersuchung substantiell und statistisch signifikant gestützt, wohl bewiesen ist und damit Tumore der kleinen Speicheldrüsen viel mehr sind als nur „Speicheldrüsentumore in anderer Lokalisation“.

Die drei wichtigsten Gründe für die diagnostische Schwierigkeit sind die hohe Häufigkeit von Probiopsien und einer low-grade Graduierung der malignen Tumoren, sowie anatomische Besonderheiten des Gaumens. Auf Grund beengter Platzverhältnisse vor allem an der speziellen anatomischen Lokalisation des

harten Gaumens kommt es hier häufig zu Tumornekrose, Ulzeration und entzündlichen Überlagerungen mit möglichen sekundären Veränderungen wie Plattenepithelmetaplasie. Zusätzlich erschwerend kommt hinzu, dass Tumore am harten Gaumen häufig nicht bekapselt sind und so das Bild einer Pseudoinfiltration entstehen kann. Verstärkt wird die Schwierigkeit durch häufig kombiniert auftretende Charakteristika und Gründe aus den Bereichen: 1. Biologisch-pathologische Besonderheiten, 2. Aspekte der klinisch-pathologischen Zusammenarbeit und 3. Anatomische Besonderheiten am Gaumen (Abb. 19).

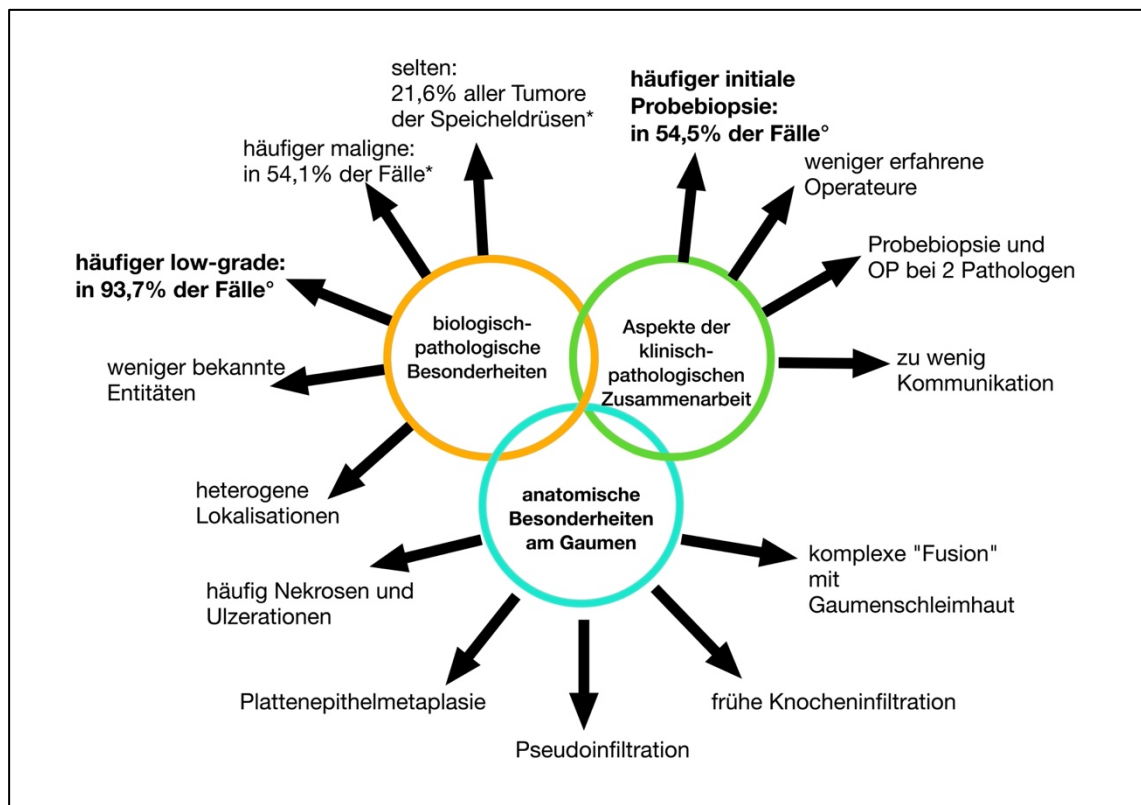


Abbildung 19: 14 unterschiedliche Gründe, warum die Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen schwieriger ist als die der viel häufigeren Tumoren der großen Speicheldrüsen. Ergebnis aus \* Normalserien bzw. ° Konsilserie. Nach Ihrler et al. [37]

Die Kenntnis dieser Besonderheiten führt zu einer Reihe von Empfehlungen sowohl für Kliniker als auch für Pathologen, um Schwierigkeiten und Unzulänglichkeiten bei der korrekten pathohistologischen Diagnostik von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen zu überwinden. Bei kleinen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen wird im Allgemeinen eine Resektion (Exzisionsbiopsie) anstelle einer

Probe- (Inzisions-) biopsie empfohlen und bei einer schwierigen Diagnosestellung sollte zunächst die Entität des Speicheldrüsentumors eindeutig diagnostiziert werden, bevor Malignität ausgeschlossen werden kann. Zudem sind das Einreichen und Weitergeben klinischer Informationen von sehr hoher Relevanz.



<b>Tab. 19a.: Die malignen und benignen Entitäten der großen Speicheldrüsen in der Konsilserie</b>			
<b>maligne Entitäten: n=267</b>	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit der malignen Entitäten in %	relative Häufigkeit aller Entitäten in %
Azinuszellkarzinom	59	<b>22,0 %</b>	<b>13,8 %</b>
Mukoepidermoidkarzinom	38	<b>14,2 %</b>	<b>8,9 %</b>
Karzinom ex pleomorphes Adenom (CEPA)	34	<b>12,7 %</b>	<b>7,9 %</b>
Epithelial-myoepitheliales Karzinom	25	<b>9,3 %</b>	<b>5,8 %</b>
Myoepitheliales Karzinom	24	<b>9,0 %</b>	<b>5,6 %</b>
Sekretorisches Karzinom	19	<b>7,1 %</b>	<b>4,4 %</b>
Speichelgangkarzinom	15	<b>5,6 %</b>	<b>3,5 %</b>
Basalzelladenokarzinom	13	<b>4,9 %</b>	<b>3,0 %</b>
adenoidzystisches Karzinom	11	<b>4,1 %</b>	<b>2,6 %</b>
Adenokarzinom NOS	7	<b>2,6 %</b>	<b>1,6 %</b>
Klarzelliges Karzinom	4	<b>1,5 %</b>	<b>0,9 %</b>
Polymorphes Adenokarzinom	2	<b>0,7 %</b>	<b>0,5 %</b>
sonstige maligne *	16	<b>6,0 %</b>	<b>3,7 %</b>
<b>benigne Entitäten: n=155</b>	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit der benignen Entitäten in %	relative Häufigkeit aller Entitäten in %
pleomorphes Adenom	54	<b>35,1 %</b>	<b>12,6 %</b>
Myoepitheliom	40	<b>26,0 %</b>	<b>9,3 %</b>
Onkozytom	18	<b>11,7 %</b>	<b>4,2 %</b>
Basalzelladenom	16	<b>10,4 %</b>	<b>3,7 %</b>
Kanalikuläres Adenom	16	<b>10,4 %</b>	<b>3,7 %</b>
Warthin-Tumor	2	<b>1,3 %</b>	<b>0,5 %</b>
sonstige benigne **	9	<b>5,8 %</b>	<b>2,1 %</b>
In 6 Fällen konnte der Tumor abschließend keiner Entität zugeordnet werden			
*sonstige maligne: Sebazöses Adenokarzinom, Intraduktales Karzinom, Zystadenokarzinom, Karzinosarkom, niedrig differenziertes Karzinom, Lymphoepitheliales Karzinom, Plattenepithelkarzinom, Onkozytisches Karzinom			
**sonstige benigne: Lymphadenom, Zystadenom, Sialadenoma papilliferum, Duktales Papillom, Sebazöses Adenom			

<b>Tab. 19b.: Die malignen und benignen Entitäten der kleinen Speicheldrüsen in der Konsilserie</b>			
<b>maligne Entitäten: n=237</b>	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit der malignen Entitäten in %	relative Häufigkeit aller Entitäten in %
Polymorphes Adenokarzinom	76	<b>32,3 %</b>	<b>20,1 %</b>
Mukoepidermoidkarzinom	55	<b>23,4 %</b>	<b>14,6 %</b>
adenoidzystisches Karzinom	32	<b>13,6 %</b>	<b>8,5 %</b>
Sekretorisches Karzinom	17	<b>7,2 %</b>	<b>4,5 %</b>
Klarzelliges Karzinom	17	<b>7,2 %</b>	<b>4,5 %</b>
Myoepitheliales Karzinom	11	<b>4,7 %</b>	<b>2,9 %</b>
Karzinom ex pleomorphes Adenom (CEPA)	6	<b>2,6 %</b>	<b>1,6 %</b>
Adenokarzinom NOS	6	<b>2,6 %</b>	<b>1,6 %</b>
Epithelial-myoepitheliales Karzinom	4	<b>1,7 %</b>	<b>1,1 %</b>
Azinuszellkarzinom	3	<b>1,3 %</b>	<b>0,8 %</b>
sonstige maligne *	8	<b>3,4 %</b>	<b>2,1 %</b>
<b>benigne Entitäten: n=137</b>	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit der benignen Entitäten in %	relative Häufigkeit aller Entitäten in %
pleomorphes Adenom	42	<b>30,0 %</b>	<b>11,1 %</b>
Myoepitheliom	41	<b>29,3 %</b>	<b>10,8 %</b>
Kanalikuläres Adenom	31	<b>22,1 %</b>	<b>8,2 %</b>
Onkozytom	4	<b>2,9 %</b>	<b>1,1 %</b>
Basalzelladenom	4	<b>2,9 %</b>	<b>1,1 %</b>
sonstige benigne **	14	<b>10,0 %</b>	<b>3,7 %</b>
In 4 Fällen konnte der Tumor abschließend keiner Entität zugeordnet werden.			
*sonstige maligne: Sebazöses Adenokarzinom, Intraduktales Karzinom, Zystadenokarzinom, Karzinosarkom, niedrig differenziertes Karzinom, Lymphoepitheliales Karzinom, Plattenepithelkarzinom, Onkozytisches Karzinom			
**sonstige benigne: Lymphadenom, Zystadenoma, Sialadenoma papilliferum, Intraduktales Papillom , Sebazöses Adenom			

<b>Tab. 19c.: Die malignen und benignen Entitäten der kleinen Speicheldrüsen, nur am Gaumen in der Konsilserie</b>			
<b>maligne Entitäten: n=104</b>	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit der malignen Entitäten in %	relative Häufigkeit aller Entitäten in %
Polymorphes Adenokarzinom	47	<b>45,6 %</b>	<b>26,1 %</b>
Mukoepidermoidkarzinom	21	<b>20,4 %</b>	<b>11,7 %</b>
adenoidzystisches Karzinom	13	<b>12,6 %</b>	<b>7,2 %</b>
Klarzelliges Karzinom	8	<b>7,8 %</b>	<b>4,4 %</b>
Sekretorisches Karzinom	5	<b>4,9 %</b>	<b>2,8 %</b>
Myoepitheliales Karzinom	2	<b>1,9 %</b>	<b>1,1 %</b>
Karzinom ex pleomorphes Adenom (CEPA)	2	<b>1,9 %</b>	<b>1,1 %</b>
Adenokarzinom NOS	2	<b>1,9 %</b>	<b>1,1 %</b>
sonstige maligne *	2	<b>1,9 %</b>	<b>1,1 %</b>
<b>benigne Entitäten: n=74</b>	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit der benignen Entitäten in %	relative Häufigkeit aller Entitäten in %
Myoepitheliom	31	<b>40,8 %</b>	<b>17,2 %</b>
pleomorphes Adenom	26	<b>34,2 %</b>	<b>14,4 %</b>
Kanalikuläres Adenom	8	<b>10,5 %</b>	<b>4,4 %</b>
sonstige benigne **	7	<b>9,2 %</b>	<b>3,9 %</b>
In 2 Fällen konnte der Tumor abschließend keiner Entität zugeordnet werden			
*sonstige maligne: Sebazöses Adenokarzinom, Intraduktales Karzinom, Zystadenokarzinom, Karzinosarkom, niedrig differenziertes Karzinom, Lymphoepitheliales Karzinom, Plattenepithelkarzinom, Onkozytisches Karzinom			
**sonstige benigne: Lymphadenom, Zystadenoma, Sialadenoma papilliferum, Intraduktales Papillom, Sebazöses Adenom			

**Tab. 20a.: Die malignen und benignen Entitäten der großen Speicheldrüsen in % (n) in Normalseerien**

	[28]	[30]	[77]	[96]	[3]	[63]
<b>Maligne Entitäten</b>	<b>17,9%(86)</b>	<b>14,0%(34)</b>	<b>24,9%(74)</b>	<b>42,2%(76)</b>	<b>21,8%(24)</b>	<b>33,0%(29)</b>
Azinuszellkarzinom	2,2%(-)	0,8%(2)	1,7%(5)	6,1%(11)	-	1,1%(1)
Sekretorisches Karzinom	-	-	-	-	-	-
Mukoepidermoidkarzinom	1,5%(-)	1,2%(3)	8,8%(26)	8,9%(16)	10,0%(11)	3,4%(3)
Adenoidzystisches Karzinom	4,0%(-)	2,5%(6)	4,7%(14)	10,0%(18)	1,8%(2)	4,5%(4)
Polymorphes Adenokarzinom	-	-	0,3%(1)	1,7%(3)	-	1,1%(1)
Epithelial-myoeptitheliales Karzinom	-	-	1,3%(4)	2,2%(4)	-	-
Klarzelliges Karzinom	-	-	-	-	-	1,1%(1)
Basalzellenadenokarzinom	-	-	-	1,7%(3)	-	-
Sebazöses Adenokarzinom	-	-	-	-	-	-
Intraduktales Karzinom	-	-	-	-	-	-
Zystadenokarzinom	-	-	-	-	-	-
Adenokarzinom NOS	3,0%(-)	8,2%(20)	-	3,9%(7)	3,6%(4)	12,5%(11)
Speichelgangkarzinom	-	-	0,7%(2)	-	-	1,1%(1)
Myoeptitheliales Karzinom	-	-	-	2,2%(4)	-	1,1%(1)
Karzinom ex pleomorphes Adenom	3,9%(-)	1,2%(3)	-	2,2%(4)	0,9%(1)	5,7%(5)
Karzinom sarkom	-	-	-	-	-	-
Niedrig differenziertes Karzinom	2,1%(-)	-	-	2,2%(4)	-	-
LLymphoepitheliales Karzinom	-	-	-	-	-	1,1%(1)
Platteneptithelkarzinom	1,2%(-)	-	7,4%(22)	-	2,7%(3)	-
Onkozytäres Karzinom	-	-	-	-	-	-
Weitere seltene/ältere Entitäten	3,3%(-)	-	7,4%(22)	2,2%(4)	2,7%(3)	1,1%(1)
<b>Benigne Entitäten</b>	<b>69,0%(-)</b>	<b>86,0%(209 )</b>	<b>75,2%(223)</b>	<b>57,8%(104)</b>	<b>78,2%(86)</b>	<b>67,0%(59)</b>
Pleomorphes Adenom	62,6%(-)	72,8%(177)	63,3%(188)	43,9%(79)	75,7%(83)	60,2%(53)
Monomorphes Adenom*	6,4%(-)	-	-	-	2,7%(3)	-
Myoeptitheliom	-	-	2,4%(7)	4,4%(8)	-	1,1%(1)
Basalzellenadenom	-	0,4%(1)	1,0%(3)	4,4%(8)	-	-
Warthin-Tumor	-	12,3%(30)	7,7%(23)	-	-	4,5%(4)
Onkozytom	-	0,4%(1)	0,7%(2)	3,3%(6)	-	1,1%(1)
Lymphadenom	-	-	-	-	-	-
Zystadenom	-	-	-	1,7%(3)	-	-
Sialadenoma papilliferum	-	-	-	-	-	-
Duktales Papillom	-	-	-	-	-	-
Sebazöses Adenom	-	-	-	-	-	-
Kanalikuläres Adenom	-	-	-	-	-	-
Weitere seltene/ältere Entitäten	-	-	-	1,7%(3)	-	-

\*nach WHO Klassifizierung von 1972

Tab.20b.: Die malignen und benignen Entitäten der kleinen Speicheldrüsen in % (n) in Normalserien

	[28]	[30]	[77]	[96]	[3]	[63]	[98]	[59]	[97]	[61]	[55]	[52]	[94]	[49]
<b>Maligne Entitäten</b>	<b>46,1%(155)</b>	<b>37,8%(59)</b>	<b>53,7%(51)</b>	<b>53,4%(47)</b>	<b>88,9%(16)</b>	<b>38,9%(14)</b>	<b>53,9%(397)</b>	<b>44,1%(241)</b>	<b>42,5%(181)</b>	<b>34,5%(79)</b>	<b>36,5%(73)</b>	<b>65,3%(128)</b>	<b>74,6%(138)</b>	<b>38,0%(49)</b>
Azinuszellkarzinom	1,8%(6)	1,3%(2)	1,1%(1)	5,7%(5)	-	-	0,9%(7)	3,8%(21)	3,5%(15)	-	3,0%(6)	0,5%(1)	-	-
Sekretorisches Karzinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mukoepidermoidkarzinom	9,0%(30)	17,3%(27)	4,2%(4)	10,2%(9)	22,2%(4)	13,9%(5)	12,4%(91)	22,9%(125)	15,3%(65)	22,3%(51)	8,0%(16)	38,8%(76)	34,1%(63)	19,4%(25)
Adenoidzystisches Karzinom	13,1%(44)	6,4%(10)	37,9%(36)	20,5%(18)	5,6%(1)	11,1%(4)	19,4%(143)	6,4%(35)	9,4%(40)	10,9%(25)	16,5%(33)	17,3%(34)	14,6%(27)	13,2%(17)
Polymorphes Adenokarzinom	-	8,3%(13)	1,1%(1)	8,0%(7)	-	-	4,6%(34)	5,1%(28)	11,0%(47)	-	0,5%(1)	1,5%(3)	9,7%(18)	-
Epithelial-myoepitheliales Karzinom	-	1,3%(2)	-	2,3%(2)	-	-	0,4%(3)	0,4%(2)	-	0,4%(1)	-	-	-	1,6%(2)
Klarzelliges Karzinom	-	-	-	-	-	2,8%(1)	-	0,2%(1)	0,5%(2)	-	0,5%(1)	-	1,1%(2)	-
Basalzelladenokarzinom	-	-	2,1%(2)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5%(1)	4,9%(9)	-
Sebazöses Adenokarzinom	-	-	-	-	-	-	-	0,2%(1)	-	-	-	-	1,1%(2)	0,8%(1)
Intraduktales Karzinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zystadenokarzinom	-	-	-	-	-	-	1,1%(8)	0,2%(1)	-	-	-	-	-	-
Adenokarzinom NOS	11,9%(40)	1,9%(3)	5,3%(5)	3,4%(3)	61,1%(11)	-	5,6%(41)	3,8%(21)	-	0,9%(2)	2,5%(5)	4,6%(9)	7,6%(14)	2,3%(3)
Speichelgangkarzinom	-	-	-	-	-	-	0,1%(1)	-	-	-	-	1,0%(2)	1,1%(2)	-
Myoepitheliales Karzinom	-	-	-	1,1%(1)	-	2,8%(1)	3,3%(24)	0,2%(1)	-	-	-	-	-	-
Karzinom ex pleomorphes Adenom	7,2%(24)	1,3%(2)	2,1%(2)	2,3%(2)	-	8,3%(3)	3,0%(22)	0,4%(2)	-	-	5,0%(10)	-	0,5%(1)	-
Karzinosarkom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Niedrig differenziertes Karzinom	2,1%(7)	-	-	-	-	-	1,8%(13)	-	-	-	0,5%(1)	-	-	0,8%(1)
Lamphoepitheliales Karzinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Plattenepithelkarzinom	1,2%(4)	-	-	-	-	-	1,4%(10)	0,5%(3)	-	-	-	-	-	-
Onkozytäres Karzinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Weitere seltene/alte Entitäten	3,3%(11)	-	-	-	-	-	3,2%(23)	0,9%(4)	2,8%(12)	-	0,5%(1)	1,0%(2)	1,1%(2)	1,6%(2)
<b>Benigne Entitäten</b>	<b>53,6%(180)</b>	<b>62,2%(97)</b>	<b>46,3%(44)</b>	<b>46,6%(41)</b>	<b>11,1%(2)</b>	<b>61,1%(22)</b>	<b>46,1%(340)</b>	<b>55,9%(305)</b>	<b>57,5%(245)</b>	<b>65,5%(150)</b>	<b>63,5%(127)</b>	<b>34,7%(68)</b>	<b>25,4%(47)</b>	<b>62,0%(80)</b>
Pleomorphes Adenom	42,7%(143)	51,9%(81)	41,1%(39)	31,8%(28)	11,1%(2)	58,3%(21)	37,3%(278)	33,1%(181)	40,8%(174)	52,0%(119)	62,0%(124)	33,2%(65)	22,2%(41)	57,4%(74)
Monomorphes Adenom*	11,0%(37)	-	-	-	-	-	-	-	10,8%(46)	13,5%(31)	1,5%(3)	-	-	-
Myoepitheliom	-	1,9%(3)	5,3%(5)	8,0%(8)	-	2,8%(1)	6,6%(49)	0,2%(1)	-	-	-	-	0,5%(1)	3,9%(5)
Basalzelladenom	-	-	-	1,1%(1)	-	-	0,5%(4)	-	-	-	-	1,5%(3)	1,1%(2)	-
Warthin-Tumor	-	-	-	-	-	-	0,1%(1)	-	-	-	-	-	-	-
Onkozytom	-	-	-	1,1%(1)	-	-	-	0,7%(4)	-	-	-	-	0,5%(1)	-
Lymphadenom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zystadenom	-	1,3%(2)	-	3,4%(3)	-	-	0,8%(6)	10,6%(58)	4,7%(20)	-	-	-	0,5%(1)	-
Sialadenoma papilliferum	-	-	-	-	-	-	-	1,6%(9)	1,2%(5)	-	-	-	0,5%(1)	0,8%(1)
Duktales Papillom	-	-	-	-	-	-	0,2%(2)	0,4%(2)	-	-	-	-	-	-
Sebazöses Adenom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanalkuläres Adenom	-	7,1%(11)	-	-	-	-	-	9,2%(50)	-	-	-	-	-	-
Weitere seltene/alte Entitäten	-	1,3%(2)	-	3,4%(3)	-	-	1,0%(9)	12,6%(69)	5,9%(25)	-	-	-	1,1%(2)	0,8%(1)

\*nach WHO Klassifizierung von 1972

Tab. 20c.: Die malignen und benignen Entitäten der kleinen Speicheldrüsen am Gaumen in % (n) in Normalserien

	[28]	[30]	[63]	[98]	[59]	[97]	[61]	[55]	[94]	[49]	[90]	[13]	[88]
<b>Maligne Entitäten</b>	<b>47,0%(86)</b>	<b>37,9%(36)</b>	<b>27,3%(6)</b>	<b>47,1%(234)</b>	<b>47,0%(85)</b>	<b>42,0%(76)</b>	<b>35,8%(69)</b>	<b>28,8%(68)</b>	<b>65,9%(60)</b>	<b>22,1%(17)</b>	<b>50,8%(51)</b>	<b>39,3%(20)</b>	<b>31,1%(20)</b>
Azinuszellkarzinom	1,1%(2)	-	-	1,0%(3)	2,2%(4)	1,7%(3)	-	2,3%(3)	-	-	3,3%(2)	-	4,7%(3)
Sekretorisches Karzinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mukoepidermoidkarzinom	9,3%(17)	22,1%(21)	9,1%(2)	17,8%(53)	23,8%(43)	9,9%(18)	21,1%(23)	4,5%(6)	35,2%(32)	9,1%(7)	13,1%(8)	18,3%(11)	12,5%(8)
Adenoidzystisches Karzinom	15,3%(28)	4,2%(4)	13,6%(3)	27,3%(81)	7,7%(14)	10,5%(19)	14,7%(16)	12,9%(17)	11,0%(10)	9,1%(7)	24,6%(15)	8,3%(5)	10,9%(7)
Polymorphes Adenokarzinom	-	7,4%(7)	-	9,4%(28)	6,1%(11)	16,0%(29)	-	-	8,8%(8)	-	-	-	-
Epithelial-myoepitheliales Karzinom	-	1,1%(1)	-	0,7%(2)	0,6%(1)	-	-	-	-	2,6%(2)	-	-	-
Klarzelliges Karzinom	-	-	-	0,7%(2)	0,6%(1)	1,1%(2)	-	0,8%(1)	-	-	-	-	-
Basalzelladenokarzinom	-	-	-	-	-	-	-	-	4,4%(4)	-	-	-	1,6%(1)
Sebazöses Adenokarzinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Intraduktales Adenokarzinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zystadenokarzinom	-	-	-	2,0%(6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adenokarzinom NOS	11,5%(21)	2,1%(2)	-	5,4%(16)	5,0%(9)	-	-	3,0%(4)	5,5%(5)	-	8,2%(5)	5,0%(3)	1,6%(1)
Speichelgangkarzinom	-	-	-	0,4%(1)	-	-	-	-	1,1%(1)	-	-	-	-
Myoepitheliales Karzinom	-	-	4,5%(1)	4,7%(14)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Karzinom ex pleomorphes Adenom	8,2%(15)	1,1%(1)	-	6,7%(20)	-	-	-	5,3%(7)	-	-	1,6%(1)	1,7%(1)	-
Karzinosarkom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Niedrig differenziertes Karzinom	1,1%(2)	-	-	1,9%(7)	-	-	-	-	-	1,3%(1)	-	-	-
Lymphoepitheliales Karzinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Plattenepithelkarzinom	0,6%(1)	-	-	1,0%(3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Onkozytäres Karzinom	-	-	-	-	1,1%(2)	-	-	-	-	-	-	-	-
Weitere seltene/älte Entitäten	1,7%(3)	-	-	4,9%(16)	1,1%(2)	2,8%(5)	-	-	-	1,3%(1)	-	-	-
<b>Benigne Entitäten</b>	<b>53,0%(97)</b>	<b>62,1%(59)</b>	<b>72,7%(16)</b>	<b>52,9%(263)</b>	<b>53,0%(96)</b>	<b>58,0%(105)</b>	<b>64,2%(70)</b>	<b>71,2%(94)</b>	<b>34,1%(31)</b>	<b>77,9%(60)</b>	<b>49,2%(30)</b>	<b>66,7%(40)</b>	<b>68,8%(44)</b>
Pleomorphes Adenom	47,0%(86)	56,8%(54)	68,2%(15)	71,7%(213)	39,8%(72)	51,9%(94)	60,6%(66)	68,9%(91)	30,8%(28)	71,4%(55)	44,3%(27)	60,0%(36)	-
Monomorphes Adenom	6,0%(11)	-	-	1,1%(2)	3,7%(4)	1,1%(2)	3,7%(4)	2,3%(3)	-	-	4,9%(3)	6,7%(4)	-
Myoepitheliom	-	3,2%(3)	4,5%(1)	14,8%(44)	-	-	-	-	-	5,2%(4)	-	-	-
Basalzelladenom	-	-	-	1,0%(3)	-	-	-	-	1,1%(1)	-	-	-	-
Warthin-Tumor	-	-	-	0,3%(1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Onkozytom	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1%(1)	-	-	-	-
Lymphadenom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zystadenom	-	1,1%(1)	-	0,7%(2)	8,8%(16)	2,2%(4)	-	-	1,1%(1)	-	-	-	-
Sialadenoma papilliferum	-	-	-	-	2,2%(4)	2,8%(5)	-	-	-	1,3%(1)	-	-	-
Duktales Papillom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sebazöses Adenom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanalikuläres Adenom	-	1,1%(1)	-	-	2,2%(4)	-	-	-	-	-	-	-	-
Weitere seltene/älte Entitäten	-	1,1%(1)	-	0,7%(2)	11,0%(20)	5,0%(9)	-	-	1,1%(1)	1,3%(1)	-	-	-

\*nach WHO Klassifizierung von 1972

1. Abd Raboh NM and Hakim SA, *Diagnostic role of DOG1 and p63 immunohistochemistry in salivary gland carcinomas*. International Journal of Clinical and Experimental Pathologie, 2015. **8**(8): p. 9214-9222.
2. Andreasen S, Kiss K, Mikkelsen LH, Channir HI, Plaschke C, Melchior LC, Eriksen JG, and Wessel I, *An update on head and neck cancer: new entities and their histopathology, molecular background, treatment, and outcome*. Journal of Pathology, Microbiology and Immunology, 2019. **127**(5): p. 240-264.
3. Ansari MH, *Salivary Gland Tumors in an Iranian Population: A Retrospective Study of 130 Cases*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2007. **65**(11): p. 2187-2194.
4. Asahina M, Saito T, Hayashi T, Fukumura Y, Mitani K, and Yao T, *Clinicopathological effect of PLAG1 fusion genes in pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma with special emphasis on histological features*. Histopathology, 2019. **74**(3): p. 514-525.
5. Balduzzi S, Rucker G, and Schwarzer G, *How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial*. Evidence-Based Mental Health, 2019. **22**(4): p. 153-160.
6. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, and Sidransky D, *WHO classification of tumours. Pathology and genetics, head and neck tumours*. 2005, Lyon: International Agency for Research on Cancer
7. Batsakis JG, Pinkston GR, Luna MA, Byers RM, Sciubba JJ, and Tillery GW, *Adenocarcinomas of the oral cavity: a clinicopathologic study of terminal duct carcinomas*. The Journal of laryngology and otology, 1983. **97**(9): p. 825-835.
8. Behboudi A, Enlund F, Winnes M, Andrén Y, Nordkvist A, Leivo I, Flaberg E, Szekely L, Mäkitie A, Grenman R, Mark J, and Stenman G, *Molecular classification of mucoepidermoid carcinomas-prognostic significance of the MECT1-MAML2 fusion oncogene*. Genes Chromosomes & Cancer, 2006. **45**(5): p. 470-481.
9. Brandwein MS, Ferlito A, Bradley PJ, Hille JJ, and Rinaldo A, *Diagnosis and Classification of Salivary Neoplasms: Pathologic Challenges and Relevance to Clinical Outcomes*. Acta Oto-Laryngologica, 2002. **122**(7): p. 758-764.
10. Buchner A, Merrell PW, and Carpenter WM, *Relative frequency of intra-oral minor salivary gland tumors: a study of 380 cases from northern California and comparison to reports from other parts of the world*. Journal of Oral Pathology and Medicine, 2007. **36**(4): p. 207-214.
11. Bussari S, Ganvir SM, Sarode M, Jeergal PA, Deshmukh A, and Srivastava H, *Immunohistochemical Detection of Proliferative Marker Ki-67 in Benign and Malignant Salivary Gland Tumors*. Journal of Contemporary Dental Practice, 2018. **19**(4): p. 375-383.
12. Castle JT, Thompson LD, Frommelt RA, Wenig BM, and Kessler HP, *Polymorphous low grade adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 164 cases*. American Cancer Society 1999. **86**(2): p. 207-219.
13. Chau MN and Radden BG, *Intra-oral salivary gland neoplasms: a retrospective study of 98 cases*. Journal of oral pathology, 1986. **15**(6): p. 339-342.
14. Cheuk W and Chan JKC, eds. *Salivary gland tumours In: Fletcher CDM, ed. Diagnostic histopathology of tumours*. 2000, Churchill Livingstone: London.
15. Chi AC and Neville BW, *Surface Papillary Epithelial Hyperplasia (Rough Mucosa) is a Helpful Clue for Identification of Polymorphous Low-Grade Adenocarcinoma*. Head and Neck Pathology, 2015. **9**(2): p. 244-252.

16. Chiosea SI, Peel R, Barnes EL, and Seethala RR, *Salivary type tumors seen in consultation*. Virchows Archiv, 2009. **454**(4): p. 457-466.
17. Chou C, Zhu G, Luo M, and Xue G, *Carcinoma of the minor salivary glands: results of surgery and combined therapy*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1996. **54**(4): p. 448-453.
18. Claassen H, *Kompaktwissen Kopf- und Halsanatomie: für Zahnmedizinierende, Zahnärzte, Kiefer-, Oral-, Kopf- und Halschirurgen, Kieferorthopäden, Zahntechniker, . Kopfspeicheldrüsen* ed. Schumacher GH. 2018: De Gruyter.
19. Cochran WG, *The Combination of Estimates from Different Experiments*. Biometrics, 1954. **10**(1): p. 101.
20. Dardick I and Burford-Mason AP, *Current Status of Histogenetic and Morphogenetic Concepts of Salivary Gland Tumorigenesis*. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 1993. **4**(5): p. 639-677.
21. Dardick I, Byard RW, and Carnegie JA, *A review of the proliferative capacity of major salivary glands and the relationship to current concepts of neoplasia in salivary glands*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1990. **69**(1): p. 53-67.
22. de Oliveira FA, Duarte ECB, Taveira CT, Máximo AA, de Aquino ÉC, Alencar R, and Vencio EF, *Salivary Gland Tumor: A Review of 599 Cases in a Brazilian Population*. Head and Neck Pathology, 2009. **3**(4): p. 271-275.
23. Di Palma S, Simpson RH, Marchiò C, Skálova A, Ungari M, Sandison A, Whitaker S, Parry S, and Reis-Filho JS, *Salivary duct carcinomas can be classified into luminal androgen receptor-positive, HER2 and basal-like phenotypes*. Histopathology, 2012. **61**(4): p. 629-643.
24. Edwards PC, Bhuiya T, and Kelsch RD, *C-kit expression in the salivary gland neoplasms adenoid cystic carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, and monomorphic adenoma*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology, 2003. **95**(5): p. 586-593.
25. El-Naggar, A.K., J.K.J. Chan, J.R. Grandis, Takata Takashi, and P.J. Slootweg, *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. 4 ed. 2017, Lyon International Agency for Research on Cancer.
26. Evans HL and Batsakis JG, *Polymorphous low-grade adenocarcinoma of minor salivary glands a study of 14 cases of a distinctive neoplasm*. Cancer, 1984. **53**(4): p. 935-942.
27. Eveson JW and Cawson RA, *Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution*. The Journal of Pathology, 1985. **146**(1): p. 51-58.
28. Eveson JW and Cawson RA, *Tumours of the minor (oropharyngeal) salivary glands: a demographic study of 336 cases*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 1985. **14**(6): p. 500-509.
29. Follmann M, *Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren des Kopfes*. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien, 2022 (planned release): p. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/007-102OL.html>.
30. Fonseca FP, de Vasconcelos Carvalho M, de Almeida OP, Rangel ALCA, Takizawa MCH, Bueno AG, and Vargas PA, *Clinicopathologic analysis of 493 cases of salivary gland tumors in a Southern Brazilian population*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 2012. **114**(2): p. 230-239.



31. Fonseca I, Félix A, and Soares J, *Cell proliferation in salivary gland adenocarcinomas with myoepithelial participation*. Virchows Arch, 1997. **430**(3): p. 227-232.
32. Freedman PD and Lumerman H, *Lobular carcinoma of intraoral minor salivary gland origin. Report of twelve cases*. Oral surgery, oral medicine and oral pathology, 1983. **56**(2): p. 157-166.
33. Geiger S, Geiger B, Leitner O, and Marshak G, *Cytokeratin polypeptides expression in different epithelial elements of human salivary glands*. Virchows Archiv 1987. **410**(5): p. 403-414.
34. Haller F, Bieg M, Will R, Körner C, Weichenhan D, Bott A, Ishaque N, Lutsik P, Moskalev EA, Mueller SK, Bähr M, Woerner A, Kaiser B, Scherl C, Haderlein M, Kleinheinz K, Fietkau R, Iro H, Eils R, Hartmann A, Plass C, Wiemann S, and Agaimy A, *Enhancer hijacking activates oncogenic transcription factor NR4A3 in acinic cell carcinomas of the salivary glands*. Nature Communications, 2019. **10**(1): p. 368-381.
35. Hellquist H, Paiva-Correia A, Vander Poorten VVP, Quer M, Hernandez-Prera JC, Andreassen S, Zbären P, Skalova A, Rinaldo A, and Ferlito A, *Analysis of the Clinical Relevance of Histological Classification of Benign Epithelial Salivary Gland Tumours*. Advances in Therapy 2019. **36**(8): p. 1950-1974.
36. Hyam DM, Veness MJ, and Morgan GJ, *Minor salivary gland carcinoma involving the oral cavity or oropharynx*. Australian Dental Journal, 2004. **49**(1): p. 16-19.
37. Ihrler S, Agaimy A, Guntinas-Lichius O, Haas CJ, Mollenhauer M, Sandison A, and Greber L, *Why is the histomorphological diagnosis of tumours of minor salivary glands much more difficult?* Histopathology, 2021. **79**(5): p. 779-790.
38. Ihrler S, Guntinas-Lichius O, Agaimy A, W. A, and Mollenhauer M, *Histological, immunohistological and molecular characteristics of intraductal precursor of carcinoma ex pleomorphic adenoma support a multistep carcinogenic process*. Virchows Arch, 2017. **470**(6): p. 601-609.
39. Ihrler S, Guntinas-Lichius O, Haas C, and Mollenhauer M, *Neues zu Tumoren der Speicheldrüsen*. Der Pathologe, 2018. **39**(1): p. 11-17.
40. Ihrler S, Schwarz S, Zengel P, Guntinas-Lichius O, Kirchner T, and Weiler C, *Pleomorphic adenoma: pitfalls and clinicopathological forms of progression*. Der Pathologe, 2009. **30**(6): p. 446-456.
41. Ihrler S, Zietz C, Sendelhofert A, Lang S, Blasenbrenn-Vogt S, and Lohrs U, *A morphogenetic concept of salivary duct regeneration and metaplasia*. Virchows Arch, 2002. **440**(5): p. 519-526.
42. Ito FA, Ito K, Vargas PA, de Almeida OP, and Lopes MA, *Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2005. **34**(5): p. 533-536.
43. Jaber MA, *Intraoral minor salivary gland tumors: a review of 75 cases in a Libyan population*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2006. **35**(2): p. 150-154.
44. Jansisyanont P, Blanchaert RHJr, and Ord RA, *Intraoral minor salivary gland neoplasm: a single institution experience of 80 cases*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2002. **31**(3): p. 257-261.
45. Kawahara A, Harada H, Abe H, Yamaguchi T, Taira T, Nakashima K, Mihashi H, Akiba J, and Kage M, *Nuclear  $\beta$ -catenin expression in basal cell adenomas of salivary gland*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2011. **40**(6): p. 460-466.

46. Kaza S, Jaya T, Rao M, Mikkilineni A, Ratnam G, and Rao D, *Ki-67 Index in Salivary Gland Neoplasms*. International Journal of Phonosurgery & Laryngology, 2016. **66**: p. 1-7.
47. Kronz JD and Westra WH, *The role of second opinion pathology in the management of lesions of the head and neck*. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery, 2005. **13**(2): p. 81-84.
48. Kurabayashi T, Ida M, Yoshino N, Sasaki T, Ishii J, and Ueda M, *Differential diagnosis of tumours of the minor salivary glands of the palate by computed tomography*. Dentomaxillofacial Radiology, 1997. **26**(1): p. 16-21.
49. Kusama K, Iwanari S, Aisaki K, Wada M, Ohtani J, Itoi K, Hanai K, Shimizu K, Komiyama K, Kudo I, and Moro I, *Intraoral minor salivary gland tumors: a retrospective study of 129 cases*. The Journal of Nihon University School of Dentistry, 1997. **39**(3): p. 128-132.
50. Lang S, Rotter N, Lorenzen A, Ihrler S, Eckel R, Hölzel D, Rasp G, Wollenberg B, and Sommer K, *Speicheldrüsenkarzinome*. HNO, 2005. **53**(9): p. 817-828.
51. Lawal AO, Adisa AO, Kolude B, and Adeyemi BF, *Malignant salivary gland tumours of the head and neck region: a single institutions review*. The Pan African Medical Journal, 2015. **20**: p. 121-129.
52. Lopes MA, Kowalski LP, da Cunha Santos G, and Paes de Almeida O, *A clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary gland tumours*. Journal of oral pathology & medicine, 1999. **28**(6): p. 264-267.
53. Luukkaa H, Klemi P, Leivo I, Koivunen P, Laranne J, Mäkitie A, Virtaniemi J, Hinkka S, and Grénman R, *Salivary gland cancer in Finland 1991–1996: an evaluation of 237 cases*. Acta Oto-Laryngologica, 2005. **125**(2): p. 207-214.
54. Mills SE, Garland TA, and Allen MSJr, *Low-grade papillary adenocarcinoma of palatal salivary gland origin*. The American journal of surgical pathology, 1984. **8**(5): p. 367-374.
55. Nakazato Y, Ishida Y, Takahashi K, and Suzuki K, *Immunohistochemical distribution of S-100 protein and glial fibrillary acidic protein in normal and neoplastic salivary glands*. Virchows Archiv, 1985. **405**(3): p. 299-310.
56. Nonitha S, Yogesh TL, Nandaprasad S, Maheshwari BU, Mahalakshmi IP, and Veerabasavaiah BT, *Histomorphological comparison of pleomorphic adenoma in major and minor salivary glands of oral cavity: A comparative study*. Journal of oral and maxillofacial pathology, 2019. **23**(3): p. 356-362.
57. Paulsen F and Waschke J, *Sobotta, Atlas der Anatomie*. 2017, Elsevier Urban & Fischer: München. p. 83.
58. Petersson F, *Sclerosing polycystic adenosis of salivary glands: a review with some emphasis on intraductal epithelial proliferations*. Head Neck Pathology, 2013. **7** (1): p. 97-106.
59. Pires FR, Pringle GA, de Almeida OP, and Chen SY, *Intra-oral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 546 cases*. Oral Oncology 2007. **43**(5): p. 463-470.
60. Ramesh M, Krishnan R, and Paul GP, *Intraoral minor salivary gland tumours: a retrospective study from a dental and maxillofacial surgery centre in salem, Tamil Nadu*. Journal of Maxillofacial and Oral Surgery, 2014. **13**(2): p. 104-108.

61. Regezi JA, Lloyd RV, Zarbo RJ, and McClatchey KD, *Minor salivary gland tumors. A histologic and immunohistochemical study*. Cancer, 1985. **55**(1): p. 108-115.
62. Regezi JA, Zarbo RJ, Stewart JC, and Courtney RM, *Polymorphous low-grade adenocarcinoma of minor salivary gland. A comparative histologic and immunohistochemical study*. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology, 1991. **71**(4): p. 469-475.
63. Reinheimer A, Vieira DSC, Cordeiro MM, and Rivero ERC, *Retrospective study of 124 cases of salivary gland tumors and literature review*. Journal of clinical and experimental dentistry 2019. **11**(11): p. 1025-1032.
64. Rivera-Bastidas H, Ocanto RA, and Acevedo AM, *Intraoral minor salivary gland tumors: a retrospective study of 62 cases in a Venezuelan population*. Journal of oral pathology & medicine, 1996. **25**(1): p. 1-4.
65. Röcken C, *Molekularpathologie zur Prädiktion von Prognose und Therapie bei Tumorerkrankungen*. Der Onkologe, 2019. **25**(1): p. 54-60.
66. Rosa JC, Fonseca I, Félix A, and Soares J, *p53 Immunoexpression in Carcinomas Arising in Pleomorphic Adenoma*. International Journal of Surgical Pathology, 1996. **3**(4): p. 257-262.
67. Sarmiento DJdS, Morais MdLSdAM, Costa AdLL, and da Silveira ÉJD, *Minor intraoral salivary gland tumors: a clinical-pathological study*. Einstein (Sao Paulo), 2016. **14**(4): p. 508-512.
68. Schwarz S, Müller M, Ettl T, Stockmann P, Zenk J, and Agaimy A, *Morphological heterogeneity of oral salivary gland carcinomas: a clinicopathologic study of 41 cases with long term follow-up emphasizing the overlapping spectrum of adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma*. International journal of clinical and experimental pathology, 2011. **4**(4): p. 336-348.
69. Schwenzer N and Ehrenfeld M, *Erkrankungen der Speicheldrüsen in Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*, Reuther JF and Kübler NR, Editors. 2010, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 24-39.
70. Schwenzer N and Ehrenfeld M, *Tumoren und tumorähnliche Läsionen im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich in Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*, Ehrenfeld M, Prein J, and Jundt G, Editors. 2010, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 56-136.
71. Sedassari BT, dos Santos HT, Pigatti FM, Martins Mussi MC, Tobouti PL, Altemani A, and Sousa S, *Doing more with less: the challenging diagnosis of polymorphous low-grade adenocarcinoma in incisional biopsy samples*. Histopathology, 2016. **68**(7): p. 1046-1054.
72. Seethala RR, Barnes LE, and Hunt JL, *Epithelial-Myoepithelial Carcinoma: A Review of the Clinicopathologic Spectrum and Immunophenotypic Characteristics in 61 Tumors of the Salivary Glands and Upper Aerodigestive Tract*. The American Journal of Surgical Pathology, 2007. **31**(1): p. 44-57.
73. Seethala RR, Hunt JL, Baloch ZW, Livolsi VA, and Barnes LE, *Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation: a report of 11 cases and a review of the literature*. The American Journal of Surgical Pathology, 2007. **31**(11): p. 1683-1694.
74. Seifert G, *Diagnosis and prognosis of salivary gland tumors. An interpretation of new revised WHO classification*. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, 1997. **1**(5): p. 252-267.
75. Seifert G, *Diagnostische „Fallstricke“ („pitfalls“) bei benignen und malignen Speicheldrüsenkrankheiten*. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, 1998. **2**(2): p. 62-69.

76. Seifert G, Doerr W, and Uehlinger E, *Oralpathologie I; Spezielle pathologische Anatomie* 2ed. 1996, Berlin: Springer
77. Shishegar M, Ashraf MJ, Azarpira N, Khademi B, Hashemi B, and Ashrafi A, *Salivary gland tumors in maxillofacial region: a retrospective study of 130 cases in a southern Iranian population*. Pathology Research International 2011. **2011**: p. 934-350.
78. Simpson RH, *Salivary duct carcinoma: new developments--morphological variants including pure in situ high grade lesions; proposed molecular classification*. Head Neck Pathology, 2013. **7**(1): p. 48-58.
79. Skálová A, Stenman G, Simpson RHW, Hellquist H, Slouka D, Svoboda T, Bishop JA, Hunt JL, Nibu KI, Rinaldo A, Vander Poorten V, Devaney KO, Steiner P, and Ferlito A, *The Role of Molecular Testing in the Differential Diagnosis of Salivary Gland Carcinomas*. The American Journal of Surgical Pathology, 2018. **42**(2): p. 11-27.
80. Skálová A, Vanecek T, Uro-Coste E, Bishop JA, Weinreb I, Thompson LDR, de Sanctis S, Schiavo-Lena M, Laco J, Badoual C, Santana Conceição T, Ptáková N, Baněčkova M, Miesbauerová M, and Michal M, *Molecular Profiling of Salivary Gland Intraductal Carcinoma Revealed a Subset of Tumors Harboring NCOA4-RET and Novel TRIM27-RET Fusions: A Report of 17 cases*. The American Journal of Surgical Pathology, 2018. **42**(11): p. 1445-1455.
81. Speight PM, *Update on Diagnostic Difficulties in Lesions of the Minor Salivary Glands*. Head and Neck Pathology, 2007. **1**(1): p. 55-60.
82. Speight PM and Barrett AW, *Salivary gland tumours*. Oral Diseases, 2002. **8**(5): p. 229-240.
83. Speight PM and Barrett AW, *Salivary gland tumours: diagnostic challenges and an update on the latest WHO classification*. Diagnostic Histopathology, 2020. **26**(4): p. 147-158.
84. Spiro RH, *Salivary neoplasms: Overview of a 35-year experience with 2,807 patients*. Head & Neck Surgery, 1986. **8**(3): p. 177-184.
85. Šteiner P, Andreassen S, Grossmann P, Hauer L, Vaněče T, Miesbauerová M, Santana T, Kiss K, Slouka D, and Skálová A, *Prognostic significance of 1p36 locus deletion in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands*. Virchows Archiv, 2018. **473**(4): p. 471-480.
86. Stenman G, *Fusion Oncogenes in Salivary Gland Tumors: Molecular and Clinical Consequences*. Head and Neck Pathology, 2013. **7**(1): p. 12-19.
87. Takahashi H, Fujita S, Tsuda N, Tezuka F, and Okabe H, *Intraoral minor salivary gland tumors: a demographic and histologic study of 200 cases*. The Tohoku journal of experimental medicine, 1990. **161**(2): p. 111-128.
88. Toida M, Shimokawa K, Makita H, Kato K, Kobayashi A, Kusunoki Y, Hatakeyama D, Fujitsuka H, Yamashita T, and Shibata T, *Intraoral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 82 cases*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2005. **34**(5): p. 528-532.
89. Turk AT and Wenig BM, *Pitfalls in the Biopsy Diagnosis of Intraoral Minor Salivary Gland Neoplasms: Diagnostic Considerations and Recommended Approach*. Advances in Anatomic Pathology, 2014. **21**(1): p. 1-11.
90. van der Wal JE, Carter RL, Klijanienko J, Micheau C, Rilke F, Seifert G, and van der Waal I, *Histological re-evaluation of 101 intraoral salivary gland tumors by an EORTC-study group*. Journal of oral pathology & medicine, 1993. **22**(1): p. 21-22.

91. van der Wal JE, Leverstein H, Snow GB, Kraaijenhagen HA, and van der Waal I, *Parotid gland tumors: Histologic reevaluation and reclassification of 478 cases*. Head & Neck, 1998. **20**(3): p. 204-207.
92. van Heerden WF and Raubenheimer EJ, *Intraoral salivary gland neoplasms: a retrospective study of seventy cases in an African population*. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology, 1991. **71**(5): p. 579-582.
93. Vander Poorten V, Triantafyllou A, Skálová A, Stenman G, Bishop JA, Hauben E, Hunt JL, Hellquist H, Feys S, De Bree R, Mäkitie AA, Quer M, Strojjan P, Guntinas-Lichius O, Rinaldo A, and Ferlito A, *Polymorphous adenocarcinoma of the salivary glands: reappraisal and update*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2018. **275**(7): p. 1681-1695.
94. Venkata V and Irulandy P, *The frequency and distribution pattern of minor salivary gland tumors in a government dental teaching hospital, Chennai, India*. Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology and Oral radiology, 2011. **111**(1): p. 32-39.
95. Vicente O, Marques N, Aytes L, and Gay-Escoda C, *Minor salivary gland tumors: A clinicopathological study of 18 cases*. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal, 2008. **13**: p. 582-588.
96. Vuhahula EAM, *Salivary gland tumors in Uganda: clinical pathological study*. African health sciences, 2004. **4**(1): p. 15-23.
97. Waldron CA, El-Mofty SK, and Gnepp DR, *Tumors of the intraoral minor salivary glands: A demographic and histologic study of 426 cases*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1988. **66**(3): p. 323-333.
98. Wang D, Li Y, He H, Liu L, Wu L, and He Z, *Intraoral minor salivary gland tumors in a Chinese population: a retrospective study on 737 cases*. Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology and Oral radiology, 2007. **104**(1): p. 94-100.
99. Waschke J, Böckers T, and Paulsen F, *Mundhöhle, Kauapparat, Zunge, Gaumen, Mundboden, Speicheldrüsen in Sobotta Anatomie, Das Lehrbuch* Wolfgang HA, Editor. 2015, Elsevier München. p. 511-536.
100. Weinreb I, Bishop JA, Chiosea SI, Seethala RR, Perez-Ordóñez B, Zhang L, Sung YS, Chen CL, Assaad A, Oliari BR, and Antonesc CR, *Recurrent RET Gene Rearrangements in Intraductal Carcinomas of Salivary Gland*. The American Journal of Surgical Pathology, 2018. **42**(4): p. 442-452.
101. Westra WH, *Diagnostic Difficulties in the Classification and Grading of Salivary Gland Tumors*. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics, 2007. **69**(2): p. 49-51.
102. Westra WH, Kronz JD, and Eisele DW, *The impact of second opinion surgical pathology on the practice of head and neck surgery: A decade experience at a large referral hospital*. Head & Neck, 2002. **24**(7): p. 684-693.
103. Witt R, *Submucosal view of the soft and hard palate, highlighting the numerous minor salivary glands in this particular intraoral subsite*, in *Surgery of salivary glands*. 2020, Elsevier. p. 241.
104. Woolgar JA, Triantafyllou A, Thompson LDR, Hunt JL, Lewis JS, Williams MD, Cardesa A, Rinaldo A, Barnes L, Slootweg P, Devaney K, Gnepp DR, Westra WH, and Ferlito A, *Double reporting and second opinion in head and neck pathology*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2014. **271**(5): p. 847-854.

105. Yih WY, Kratochvil FJ, and Stewart JCB, *Intraoral Minor Salivary Gland Neoplasms: Review of 213 Cases*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2005. **63**(6): p. 805-810.
106. Zargaran M, *Clinicians' role in the occurrence of oral biopsy artifacts as a potential diagnostic dilemma*. Dental and Medical Problems, 2019. **56**(3): p. 299-306.

---

1.	ANATOMIE DER KOPFSPEICHELDRÜSEN .....	5
2.	FUNKTIONELLE HISTOLOGIE DER MENSCHLICHEN SPEICHELDRÜSEN .....	6
3.	KONZEPT DER HISTOMORPHOLOGISCHEN DIFFERENZIERUNGSPROZESSE DES PLEOMORPHEN ADENOMS IN SCHEMATISCHER DARSTELLUNG .....	12
4.	KANALIKULÄRES ADENOM ODER POLYMORPHES ADENOKARZINOM? .....	14
5.	14 VERMUTETE GRÜNDE, WARUM DIE PATHOHISTOLOGISCHE DIAGNOSTIK VON TUMOREN DER KLEINEN SPEICHELDRÜSEN SCHWIERIGER SEIN KÖN- NTE.....	18
6.	FOREST-PLOT: ANTEIL DER TUMOREN AN DEN GROSSEN SPEICHELDRÜ- SEN IN NORMALSERIEN .....	29
7.	FOREST-PLOT: ANTEIL DER TUMOREN AN DEN KLEINEN SPEICHELDRÜSEN IN NORMALSERIEN .....	29
8.	FOREST-PLOT: ANTEIL DER TUMOREN AN DEN KLEINEN SPEICHELDRÜSEN NUR AM GAUMEN IN NORMALSERIEN .....	29
9.	FOREST-PLOT: ANTEIL DER MALIGNEN (A) UND BENIGNEN (B) TUMOREN DER GROSSEN SPEICHELDRÜSEN IN NORMALSERIEN .....	33
10.	FOREST-PLOT: ANTEIL DER MALIGNEN (A) UND BENIGNEN (B) TUMOREN DER KLEINEN SPEICHELDRÜSEN IN NORMALSERIEN .....	34
11.	FOREST-PLOT: ANTEIL DER MALIGNEN (A) UND BENIGNEN (B) TUMOREN DER KLEINEN SPEICHELDRÜSEN NUR AM GAUMEN IN NORMALSERIEN .....	35
12.	UNGEWÖHNLICHE LOKALISATIONEN VON TUMOREN DER KLEINEN SPEICHELDRÜSEN .....	45
13.	HOCHDIFFERENZIIERTES KARZINOM VS. BENIGNER TUMOR .....	47
14.	RESEKTAT EINES POLYMORPHEN ADENOKARZINOMS VOM GAUMEN .....	49
15.	SPEZIELLER ORT DES HARTEN GAUMENS .....	54
16.	„TUMOR-SCHLEIMHAUT-FUSION“ AM GAUMEN .....	56
17.	ANATOMIE UND TUMORE AM GAUMEN .....	57
18.	FALLBEISPIEL FÜR DIE DIAGNOSTISCHE SCHWIERIGKEIT BEI TUMOREN DER KLEINEN SPEICHELDRÜSEN .....	60
19.	14 UNTERSCHIEDLICHE GRÜNDE, WARUM DIE DIAGNOSTIK VON TUMOREN DER KLEINEN SPEICHELDRÜSEN SCHWIERIGER ALS DIE DER VIEL HÄUFIGEREN TUMOREN DER GROSSEN SPEICHELDRÜSEN IST .....	63

1.	WHO-KLASSIFIKATION DER SPEICHELDRÜSENTUMORE 2017 .....	11
2.	SPEICHELDRÜSENTUMORE MIT DIAGNOSTISCH RELEVANTEN GENETISCHEN ABERRATIONEN .....	15
3.	MOLEKULARPATHOLOGISCHES UNTERSUCHUNGSSPEKTRUM DERMPATH MÜNCHEN .....	24
4.	LOKALISATIONSVERTEILUNG DER SPEICHELDRÜSENTUMORE BEI FRAUEN UND MÄNNER IN DER KONSILSERIE .....	26
5.	ALTER DER PATIENTEN BEI INITIALER PATHOHISTOLOGISCHER UNTERSU- CHUNG DER SPEICHELDRÜSENTUMORE IN DER KONSILSERIE.....	26
6.	LOKALISATIONSVERTEILUNG DER SPEICHELDRÜSENTUMORE IN DER KONSILSERIE.....	27
7.	TUMORLOKALISATIONEN IN NORMALSERIEN .....	28
8.	LOKALISATIONSVERTEILUNG DER SPEICHELDRÜSENTUMORE DER KONSIL- SERIE VS. <i>NORMALSERIEN</i> .....	30
9.	MALIGN UND BENIGNE TUMORE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LOKALISATION DER KONSILSERIE.....	31
10.	MALIGN UND BENIGNE TUMORE IN NORMALSERIEN.....	32
11.	MALIGN UND BENIGNE TUMORE IN NORMALSERIEN IN ABHÄNGIGKEIT DER LOKALISATION .....	36
12.	HÄUFIGKEIT DER MALIGNEN TUMOREN IN DER KONSILSERIE VS. <i>NORMAL- SERIEN</i> .....	36
13.	MALIGNITÄTSGRADUIERUNG DER MALIGNEN SPEICHELDRÜSENTUMOREN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LOKALISATION IN DER KONSILSERIE.....	37
14.	DIAGNOSTISCH VERANLASSTE MOLEKULARPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LOKALISATION IN DER KONSILSERIE.....	38
15.	INITIALE PROBEBIOPSIE VS. RESEKTION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LOKALISATION IN DER KONSILSERIE.....	39
16.	DISKORDANZ UND KONKORDANZ DER ZUSENDER- VS. KONSILDIAGNOSE BEZÜGLICH DER DIGNITÄT .....	40
17.	ANTEIL EINER DISKORDANZ DER DER ZUSENDER- VS. KONSILDIAGNOSE BEZÜGLICH DER DIGNITÄT IN ABHÄNGIGKEIT DER INITIALEN OPERATION UND DER GRADUIERUNG .....	41
18.	DIE ZWEI ALTERNATIVEN MÖGLICHKEITEN EINER DISKORDANTEN DIAGNOSE BEZÜGLICH DER DIGNITÄT INNERHALB DER LOKALISATION IN DER KONSIL- SERIE.....	41
19.	DIE MALIGNENE UND BENIGNEN ENTITÄTEN (A) DER GROSSEN (B) DER KLEI- NEN (C) DER KLEINEN SPEICHELDRÜSEN AM GAUMEN IN DER KONSILSERIE .....	65-67
20.	DIE MALIGNENE UND BENIGNEN ENTITÄTEN (A) DER GROSSEN (B) DER KLEI- NEN (C) DER KLEINEN SPEICHELDRÜSEN AM GAUMEN IN NORMALSERIEN	68-70



---

Abb.	Abbildung
ATPase	Adenosintriphosphatasen
bzw.	beziehungsweise
cDNA	complementary DNA
CEPA	Karzinom ex pleomorphes Adenom
CK	Creatin-Kinase
CT	Computertomographie
DNA	desoxyribonucleid acid
DOG1	discovered on gastrointestinal stromal tumors
ggf.	gegebenenfalls
Gl.	Glandula
Gll.	Glandulae
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
KI	Konfidenzintervall
Ki67	Proliferationsmarker (Ki:Kiel)
L.G.	Lukas Greber
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MIB	Antikörper (Molecular Immunology Borstel)
mRNA	messenger ribonucleic acid
mut.	Mutation
n.w.s.	nicht weiter spezifiziert
NOS	not otherwise specified
OR	Odds ratio
PA	Pleomorphes Adenom
PCR	polymerase chain reaction
PRKD1	Protein Kinase D1
S.I.	Stephan Ihrler
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



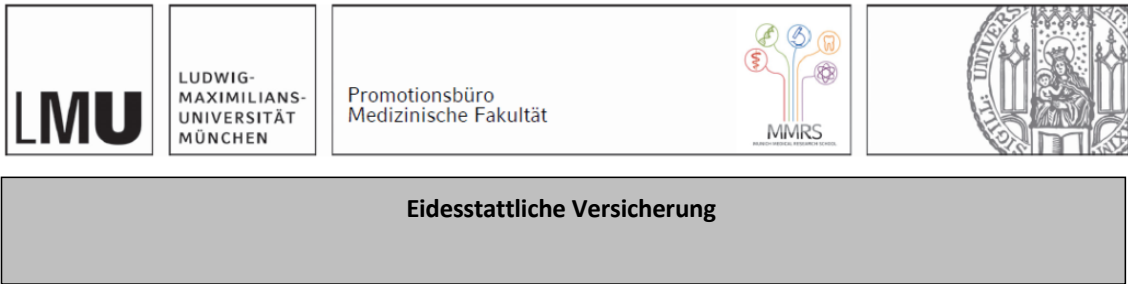
Projekt Nr.: **19-928**

**Beratung nach Fakultätsrecht**

Studientitel: Warum ist die pathohistologische Diagnostik von Tumoren kleiner Speicheldrüsen viel schwieriger und damit gefährlicher als die von Tumoren großer Speicheldrüsen?

Der Antrag zur o.g. Studie wurde auf Basis der vorgelegten Unterlagen und Informationen entsprechend §15 der Berufsordnung und des Fakultätsrechts beraten.

Die Ethikkommission (EK) erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie



Greber, Lukas

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Warum ist die pathohistologische Diagnostik von Tumoren kleiner Speicheldrüsen viel schwieriger und damit gefährlicher als die von Tumoren großer Speicheldrüsen?**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bernau am Chiemsee, 06.02.2023

Ort, Datum

Lukas Greber

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Stefan Ihrler für die hervorragende und engagierte Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Die mehrfache Durchsicht und Korrektur dieser Abschrift (in bemerkenswerter Schnelligkeit), die differenzierten und konstruktiven Anmerkungen sowie die immer zweckdienlichen Diskussionen haben mich stets motiviert. Die zahlreichen Gespräche auf kollegialer Ebene, auch über die Doktorarbeit hinaus, werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Vielen Dank dafür und für die angenehme und produktive Zusammenarbeit die ganze Zeit über!

Für die professionelle Einführung in molekularpathologische Untersuchungsmethoden und die Bereitstellung aktueller Ergebnisse und Erkenntnisse aus der Praxis und der Literatur möchte ich mich bei Herrn Dr. Christian Haas bedanken. Bei Herrn Martin Mollenhauer bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Erstellung des Studiendesigns. Ebenso möchte ich mich bei dem ganzen Team des Labors für Dermatopathologie und Kopf-Hals-Pathologie, DERMPATH München bedanken.

Herrn Dr. Paul Schmidt danke ich für die ausgezeichnete Hilfe bei statistischen Fragen.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Betreuungskommission; bei Frau PD. Dr. med. dent. Miriam Draenert und Herrn Prof. Dr. med. Christoph Walz bedanken.

Meiner Familie danke ich für die hilfreiche Unterstützung und das Verständnis bei der Anfertigung dieser Dissertation.

Danke.



## Publikationen

1. Ihrler S, Agaimy A, Guntinas-Lichius O, Haas CJ, Mollenhauer M, Sandison A, and Greber L, *Why is the histomorphological diagnosis of tumours of minor salivary glands much more difficult?* Histopathology, 2021. **79**(5): p. 779-790.
2. In Arbeit: *Warum ist die pathohistologische Diagnostik von Tumoren kleiner Speicheldrüsen so viel schwieriger?* Der Pathologe.

## Vorträge

1. 24-26.01.2020  
Bamberger Morphologietage 2020, (S.I.), Vortrag: *Warum ist die pathohistologische Diagnostik von Tumoren kleiner Speicheldrüsen so viel schwieriger?*, Bamberg.
2. 10.04.2021  
Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für klinische Pathologie und Molekularpathologie 2021, (S.I., L.G.), Vortrag: *Warum ist die pathohistologische Diagnostik von Tumoren kleiner Speicheldrüsen so viel schwieriger?*, Wien.
3. 13.07.2022  
Institutskolloquium: Pathologisches Institut LMU München, (L.G.), Vortrag: *Warum ist die pathohistologische Diagnostik von Tumoren kleiner Speicheldrüsen so viel schwieriger?*, München.
4. 03-07.09.2022  
34th European Congress of Pathology 2022, (S.I.), Vortrag: *Why is the histomorphological diagnosis of tumours of minor salivary glands much more difficult?*, Basel.
5. 2022  
Weltkongress der Internationalen Akademie für Pathologie 2022, (S.I.), Vortrag: *Why is the histomorphological diagnosis of tumours of minor salivary glands much more difficult?*, Sydney.