

# Speicheldrüsentumore

Eine systematische Recherche der Literatur und eine Monozentrische  
retrospektive Erhebung für den Süden Sachsen-Anhalts

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Theresa Marie Fichtner, geb. Galdirs

geboren am 01.06.1990 in Zeitz

Betreuer: Prof. Dr. Dr. Alexander W. Eckert

Gutachter: apl. Prof. A. Surov, Magdeburg

PD M. Herzog, MF / Cottbus

02.11.2021

18.11.2022

*Für Ela, die sich freute*

*Für Franco, der geduldig half*

*Und für Mads, der beim Endspurt dabei war*



## **Referat**

### **Zielsetzung**

Ziel dieser Promotionsschrift war, eine aktuelle Übersicht über das internationale Vorkommen der Speicheldrüsentumore zu geben und zusätzliche Daten zu diesen Speicheldrüsentumoren in Sachsen-Anhalt im Rahmen einer umfassenden, monozentrischen und retrospektiven Analyse zu erheben.

### **Methoden**

Für die systematische Literaturrecherche wurde die Datenbank PubMed.gov genutzt. Es wurde ein Fragenkatalog erstellt und Studien aus über 30 verschiedenen Ländern aufgenommen und analysiert. Dabei wurden folgende Einschlusskriterien berücksichtigt: Publikationsdatum, unterschiedliche Länder, Patientenkohorte, Informationsgehalt (Subentitäten, Alter, Gender, Prognose, Therapie, etc.).

Für die retrospektive Analyse wurden Patienten ausgewählt, welche im Zeitraum zwischen 1993 und 2017 mit einer Speicheldrüsenneoplasie (SN) entweder stationär die Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG) des Universitätsklinikums Halle (UKH) aufsuchten oder/und am Institut für Pathologie (IPA) des UKH die Diagnose einer SN erhielten oder/und deren Diagnose einer SN im Zeitraum zwischen 2000 und 2017 dem Statistischen Landesamt Sachsen-Anhalt gemeldet wurde. Soweit die Informationen über Subentität, Alter, Gender, Therapie, Anamnestiche Angaben und Lokalisation vorlagen, wurden diese analysiert und statistisch aufgearbeitet.

### **Wesentliche Ergebnisse**

Durch die Literaturrecherche konnten aus 47 Studien die Daten einer 25.826 Patienten umfassenden Kohorte untersucht und analysiert werden. Die häufigsten SN waren in fast allen Studien benigne, die drei häufigsten malignen SN waren das adenoid-zystische Karzinom, das Mukoepidermoidkarzinom und das Azinuszellkarzinom.

Durch die retrospektive Analyse wurden unter Verwendung der Datenbanken der MKG sowie des IPA des UKH 382 Patienten mit einer SN registriert. Die beiden häufigsten malignen Tumore waren das adenoid-zystische Karzinom und das Adenokarzinom not otherwise specified.

Im untersuchten Zeitraum waren in Sachsen-Anhalt 5.586 Patienten mit SN gemeldet worden.

### **Schlussfolgerungen**

Innerhalb der Kopf-Hals-Tumore sind Erhebungen über SN unterrepräsentiert. Die Ergebnisse zeigen starke internationale und regionale Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der verschiedenen Entitäten.

## Abstract

This work compiles a current overview of international occurrence of salivary gland tumors as well as additional data of a comprehensive monocentric and retrospective analysis of salivary gland tumors in Saxony-Anhalt. A systematic literature review was carried out using the PubMed.gov database. A questionnaire was created, studies from over 30 countries were selected, and subsequently analyzed. The following inclusion criteria were used: publication date, origin country, patient cohort, informative content (subentities, age, sex, prognosis, therapy, etc.). In the retrospective analysis patients were selected from the years between 1993 and 2017 with a salivary gland tumor either found stationary in the clinic for Department of Oral and Maxillofacial Plastic Surgery of the Martin Luther University, Halle-Wittenberg and/or receiving a diagnosis of salivary gland tumor in the Institute of Pathology of Martin Luther University, Halle-Wittenberg and/or whose diagnosis of salivary gland tumor in the years between 2000 and 2017 was reported to the Federal Statistics Office Saxony-Anhalt. As far as information about subentity, age, sex, therapy, patient history and localization were available, this data was analyzed and statistically compiled. Within this literary review the selected 47 studies contain data of 25.826 patients creating the cohort for the research and subsequent analysis. The prevalent salivary gland tumors were benign in almost all studies. The three prevalent malignant salivary gland entities were the salivary adenoid cystic carcinoma, mucoepidermoid carcinoma and acinic cell carcinoma. Through retrospective analysis of the data gathered from the Department of Oral and Maxillofacial Plastic Surgery and Institute of Pathology of Martin Luther University of the Martin Luther University, Halle-Wittenberg, 382 patients with salivary gland tumors were found. The two prevalent malignant tumors were the adenoid cystic carcinoma and the adenocarcinoma not otherwise specified. In the examined time period in Saxony-Anhalt, 5.586 patients with salivary gland tumors were registered. Surveys about salivary gland tumors are inadequately represented within head / neck tumors. The results show strong international and regional differences with regard to distribution of the discussed entities.

## Verzeichnis der Abkürzungen

IPA	Institut für Pathologie
MKG	Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie
SN	Speicheldrüsenneoplasie
UKH	Universitätsklinikum Halle
WHO	World Health Organization

## Gliederung

	Titelblatt	
	Referat	
	Verzeichnis der Abkürzungen	
	Inhaltsverzeichnis	
1.	Einleitung	1
	Zielstellung	3
2.	Diskussion	6
2.1	<i>Material und Methodik</i>	6
2.2	<i>Epidemiologie</i>	8
2.3	<i>Anatomische Lokalisation</i>	8
2.4	<i>Diagnostika</i>	9
2.5	<i>Entitäten</i>	9
2.6	<i>Anamnestic Angaben</i>	10
2.7	<i>Therapie</i>	11
2.8	<i>Resümee</i>	11
3.	Literaturverzeichnis	13
4.	Thesen	15
	Publikationsteil - Veröffentlichte Originalarbeiten zur Dissertationsschrift	16

### Anlage 1:

*Current aspects of salivary gland tumors – a systematic review  
of the literature*

Erschienen im Journal GMS Interdisciplinary Plastic and  
Reconstructive Surgery DGPW 2019, Vol. 8, ISSN 2193-8091

### Anlage 2:

*Epitheliale Speicheldrüsentumoren – monozentrische  
retrospektive Erhebung für den Süden Sachsen-Anhalts*

Erschienen im Journal Laryngo-Rhino-Otol | © 2021. Thieme. A;

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/a-1337-3126>

Selbständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung



## **1. Einleitung**

In der Zahnarztpraxis kommt fast jeder Zahnarzt im Laufe seiner beruflichen Laufbahn mit Neoplasien in Berührung. Dabei gibt es sehr viele Tumorentitäten, welche bereits gut untersucht sind, zum Beispiel das orale Plattenepithelkarzinom. Allein im Jahr 2020 findet man unter dem Schlagwort „oral squamous cell carcinoma“ über 4.000 unterschiedliche Publikationen zu diesem Themengebiet auf PubMed.gov veröffentlicht [1]. Wenngleich das Plattenepithelkarzinom die häufigste intraorale maligne Neoplasie darstellt [2], sollten wissenschaftliche Analysen weitere wesentliche Tumore inkludieren. So werden die Entitäten der gering vorkommenden Speicheldrüsentumore selten in Studien und Analysen repräsentiert.

Im Jahr 2020 wurden über die Gesamtheit der Speicheldrüsentumore lediglich knapp 700 Publikationen auf PubMed.gov veröffentlicht [1].

Die aktuelle WHO Klassifikation von 2017 unterscheidet 40 verschiedene benigne und maligne Speicheldrüsenneoplasien, welche in insgesamt fünf Untergruppen (benigne und maligne Speicheldrüsentumore, nicht-neoplastisch wachsende epitheliale Tumore, benigne Weichgewebstumore, hämatolymphatische Tumore) unterteilt werden [3].

Dies verdeutlicht die hohe Anzahl heterogener Speicheldrüsentumore, über welche vergleichsweise wenig publizierte Daten existieren. Die Literatur präsentiert kaum Übersichtsarbeiten, welche das Auftreten und Vorkommen der verschiedenen Entitäten regional und überregional darstellen. Somit ist ungeklärt, ob Gemeinsamkeiten oder Unterschiede in der territorialen Verteilung überwiegen und welche Gründe dafür vorliegen. Zudem sind die Ursachen verschiedener Speicheldrüsentumore genauso unklar wie die Frage additiver Forschungsinitiativen zwecks Reduktion dieser speziellen Neubildungen. Dieser Ansatzpunkt wäre auch deshalb von Interesse, um mögliche Triggerfaktoren zu detektieren und gegebenenfalls auszuschalten. Im Gegensatz dazu existieren zu oralen Plattenepithelkarzinomen zahlreiche Veröffentlichungen zu diesen Fragestellungen. Dies wird eindrucksvoll durch die aktuelle internationale Literatur unter Beweis gestellt, denn diese beschäftigt sich umfassend mit multifaktoriellen Einflüssen zur Entwicklung des oralen Plattenepithelkarzinoms. Somit gibt es Analysen über den Zusammenhang viraler Infektionen und genetischen Prädisposita bei der Entstehung des oralen Plattenepithelkarzinoms [4, 5]. Des

Weiteren gibt es einen guten Überblick zu Noxen (Nikotin- und Alkoholabusus), einschließlich deren Einfluss zur Genese und Proliferationszeit der Tumorzellen [6, 7]. Außerdem wird die Rolle von E-Zigaretten auf die Entstehung des oralen Plattenepithelkarzinoms untersucht [8].

Für epitheliale Speicheldrüsenneoplasien hingegen fehlen derartige Forschungen und Publikationen im direkten Vergleich allerdings weitestgehend. Es muss an dieser Stelle verdeutlicht werden, dass auf epitheliale Speicheldrüsentumore im Jahr 2013 in Europa immerhin ein nicht unerheblicher Anteil aller Kopf-Halstumore von 8,5 % entfiel [9]. In Teilen Afrikas (Nigeria) wurden im Jahr 2015 3 % aller malignen Kopf-Hals-Tumoren den Speicheldrüsentumoren zugeordnet [10]. Somit stellt sich die Frage, ob das Vorkommen und Auftreten dieser Entitäten weltweit ähnlich stattfindet oder ob es regionale Unterschiede gibt. Die geringe Datenlage der publizierten Übersichtsarbeiten zu Speicheldrüsentumoren verdeutlicht die Notwendigkeit einer umfassenden Erhebung zu diesen Tumorentitäten, sowohl aus aktueller regionaler wie internationaler Sicht.

## **Zielstellung**

Ziel der vorliegenden Dissertation soll sein, zunächst bereits vorhandene internationale und regionale Daten zu erfassen und somit eine Vergleichsbasis herzustellen. Somit können anschließend vorhandene Unterschiede und Gemeinsamkeiten der epithelialen Speicheldrüsentumore besser visualisiert werden.

In einem ersten Schritt sollen internationale Artikel gesichtet und analysiert werden. Dabei müssen einheitlich die Daten dieser Publikationen erfasst und nach verbindlichen Kriterien ausgewählt werden. Als Basis der Recherche soll die Datenbank Pubmed.gov nach Artikeln über Speicheldrüsentumore durchsucht werden. Die wesentlichen Daten erstrecken sich über das Vorkommen dieser Entitäten im Allgemeinen, nach anatomischer Lokalisation (große und kleine Speicheldrüsen), Verteilung benigner und ausgewählter maligner Tumore, Entitäten (pleomorphes Adenom, Mukoepidermoidkarzinom, Adenokarzinom not otherwise specified, Azinuszellkarzinom), Alters und Genderverteilung, Diagnostik und zum therapeutischen Vorgehen. Dies soll für spezifische geographische Ländereinteilungen erfolgen, um eine räumliche Abgrenzung der Ergebnisse zu erhalten und so besser lokale Unterschiede in den Ergebnissen aufzuzeigen.

Die Aussagerelevanz wird hierzu durch die folgenden Kriterien unterstützt: möglichst große Patientenkohorten, Art des Artikels (Fallstudie, Klinisch-pathologische Studie, Literaturreview, Klinisches Review), Betrachtung über einen langen Zeitraum, Aktualität der Daten und Erfassung verschiedener Länder. Nicht relevante Artikel oder Publikationen wie Fallberichte oder jene, welche identische Daten veranschaulichen, sollen ausgeschlossen werden. Komplementär hierzu, sollen Standardlehrbücher, z. B. Schwenzer/Ehrenfeld, genutzt werden, um die erhobenen Daten zu vervollständigen. Ebenfalls zusätzlich genutzt werden sollen digital zugängliche Promotionsschriften zu dem Themengebiet der Speicheldrüsentumore.

Hinsichtlich einer korrekten Einteilung der Speicheldrüsenneoplasie soll die WHO-Einteilung von 1981 und von 2005 zur Verdeutlichung der Weiterentwicklung der Diagnosen zugrunde gelegt werden. Zum Zeitpunkt der Abgabe der ersten Erhebung war die jetzt aktuelle WHO-Einteilung von 2017 noch nicht publiziert und konnte somit nicht in den Vergleich mit einbezogen werden.

Um darüber hinaus nicht nur eine internationale Vergleichsbasis zu schaffen, sondern auch eine regionale Erfassung durchzuführen, soll der Großraum Halle (Saale) bezüglich Speicheldrüsentumore genauer analysiert werden.

Hierzu soll aus dem Zeitraum von 1990 bis 2017 die Patientenakten aus der Universitätsklinik und Poliklinik der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg gesichtet und nach verbindlichen Kriterien ausgewählt werden.

Dabei ist es das Ziel, relevante Akten, egal ob handschriftlich oder digital, nach Fällen von Speicheldrüsentumoren herauszufinden. Nachfolgend werden diese Akten anhand eines zuvor erstellten Fragenkatalogs [Inhalte und Ergebnisse des Fragenkatalogs s. Anlage 2] durchgesehen und analysiert. Angaben die der Akte nicht entnommen werden können, sollen in einem zweiten Schritt gegebenenfalls durch die Datenbank des Instituts der Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg ergänzt werden.

Zusätzlich gilt es, die Datenbank des Instituts der Pathologie ebenfalls bezüglich Speicheldrüsenneubildungen zu durchsuchen. Als Zeitraum gilt auch hier ebenfalls 1990 bis 2017. Werden hierbei zusätzliche Patienten detektiert, sollen auch diese Patientenakten durchgesehen und nach oben beschriebenen Kriterien in die Datenbank eingepflegt werden. Sind es Patienten aus externen Einrichtungen, können nur die vorhandenen Daten des pathologischen Instituts erhoben werden.

Um eine möglichst umfassende Erhebung zu garantieren, wird additiv das statistische Landesamt Sachsen-Anhalt kontaktiert, um eine möglichst lückenlose Auflistung aller Speicheldrüsentumorpatienten zu garantieren. Somit können möglicherweise weitere Vergleichsdaten zu Alter, Gender, Malignität und anatomischer Lokalisation aus Sachsen-Anhalt bereitgestellt und verglichen werden.

Die erhobenen Daten ergeben die Basis für zwei Artikel.

Der erste Artikel soll sich mit den internationalen Unterschieden und Gemeinsamkeiten auseinandersetzen. Hierzu sollen die erhobenen Daten nach geographischen Unterschieden aufbereitet und in Tabellenform visualisiert werden. Abschließend erfolgt ein Vergleich und eine Diskussion der Ergebnisse.

Der zweite Artikel hat das Ziel, den Großraum Halle (Saale) besser zu charakterisieren. Die hier erhobenen Daten sollen zusammengefasst und zur besseren Übersichtlichkeit in Diagrammen dargestellt werden. Außerdem sollen die drei häufigsten Entitäten (die häufigste benigne und die zwei häufigsten malignen) näher betrachtet werden. Hierbei soll der Fokus auf den malignen Entitäten liegen, da diese in der Literatur unterrepräsentiert sind.

Abschließend sollen die Ergebnisse mit denen aus internationalen und deutschen Publikationen gegenübergestellt und diskutiert werden.

Anhand der beiden Publikationen ist vorgesehen, einen umfassenden Überblick über das spezifische Vorkommen der Speicheldrüsentumore zu geben. Es ermöglicht dadurch, schnell und zuverlässig Daten über Unterschiede, sowie unterschiedliche Alters-, beziehungsweise Genderverteilung zur Thematik der Speicheldrüsenneoplasien zu erhalten. Zusätzlich soll mit dem zweiten Artikel eine Vergleichsmöglichkeit anamnestischer Angaben geschaffen werden.

Dies soll nicht nur im deutschlandweiten Vergleich stattfinden, sondern möglichst viele Länder auf verschiedenen Kontinenten überspannen. Diese internationale Sichtweise ist notwendig, um Unterschiede im Hinblick auf genetische Diversität und kulturelle Lebensweisen besser herauszuarbeiten.

Insgesamt sollen die veröffentlichten Artikel die Grundlage bilden, weitere Forschungsinitiativen hinsichtlich molekular basierter Fragestellungen zur Dignität und zur Therapiestratifizierung verschiedener Speicheldrüsenneubildungen zu initialisieren.

In der dieser Dissertationsschrift angefügten Diskussion (s. Punkt 2) sollen die Ergebnisse des ersten und zweiten Artikels gegenübergestellt werden.

## **2. Diskussion**

### *2.1 Material und Methodik*

Die publizierten Artikel stellen bisher einzigartige Arbeiten dar, welche internationale Unterschiede und Gemeinsamkeiten des Vorkommens von Speicheldrüsentumoren aufzeigen und speziell von Patienten aus Mitteldeutschland (Großraum Halle a. d. Saale) Daten auswerten und zur Analyse bereitstellen. Dabei wurden große Datenmengen detektiert und analysiert, aber auch Schwierigkeiten bei der Datenerhebung festgestellt.

Für den ersten Artikel wurden 51 Quellen ausgewählt. Dieser bildet eine gute Übersichtsarbeit über das allgemeine internationale Vorkommen und die Verteilung von Speicheldrüsentumoren. Er zeigt anschaulich regionale und internationale Gemeinsamkeiten und Unterschiede auf und kann so gezielt als Basis für weitere Datenrecherchen genutzt werden, um die individuellen Verteilungen zu den Speicheldrüsenneubildungen interpretieren zu können. Die Diskussion des ersten Artikels zeigt, in wie weit diese regionalen Unterschiede bestehen [s. Anlage 1].

Für den zweiten Artikel wurden 382 Patientenakten gesichtet und ausgewertet.

Der zweite Artikel zeigt eine akkurate Repräsentation des aktuellen Standes hinsichtlich Speicheldrüsentumore im Großraum Halle. Unter Berücksichtigung weiterer Publikationen aus Deutschland, z. B. Bonn, Regensburg und München, kann er als Grundlage für eine deutsche Datenbasis zu Speicheldrüsentumoren herangezogen werden. Im Rahmen der Rechercheaufarbeitung wurde der publizierte Zeitrahmen des Patientenstamms der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie von 1990 auf 1993 bis 2017 verkürzt. Somit passt er sich dem maximal möglichen Zeitrahmen des pathologischen Instituts von 1993 bis 2017 an und bietet bessere Gegenüberstellungsmöglichkeiten. Dies war notwendig, da das pathologische Institut erst seit 1993 Ergebnisse digitalisiert und die analogen Akten Datenlücken aufwiesen. Aufgrund des vorliegenden Auswertungszeitraums von 24 Jahren kann eine insgesamt repräsentative Datenmenge als Basis zur Analyse zugrunde gelegt werden.

Sämtliche regionalen Spezifika zur Thematik dieser Speicheldrüsenneubildungen – auch bereits im internationalen Diskurs betrachtet – wurden in der Diskussion verständlich aufgearbeitet [s. Anlage 2].

Das statistische Landesamt Sachsen-Anhalt übermittelte 5.586 Patientendaten [s. Anlage 2]. Diese Daten waren für die Datenbank nutzbar, jedoch sehr allgemein zusammengefasst. Im zweiten Artikel wurden jene Daten, soweit möglich, im Diskurs dargestellt und bilden somit eine weitere Datenbasis. Allerdings müsste eine genauere Auflistung der einzelnen Tumorsubentitäten durch das Tumorregister erfolgen, um statistisch gut auswert- und vergleichbare Informationen zu erhalten. Eine Einteilung nach dem ICD-10 Code ist somit zu undetailliert.

Bei den Recherchen beider Artikel wurde das heterogene Studiendesign der internationalen und nationalen Artikel deutlich. Hierbei war es oftmals sehr schwierig, alle gesuchten Informationen, einschließlich ausreichender Fallzahlen, zu erhalten. Ein weiterer Kritikpunkt ist die retrospektive Auswertung der Daten ohne Möglichkeit, mit den behandelten Patienten beziehungsweise deren weiterbehandelnden Ärzten in direkten Kontakt treten zu können. Auf diese Weise gingen Daten verloren und es waren nicht zu allen Patienten vollständige Datensätze vorhanden, beziehungsweise konnten diese nicht nachträglich erhoben werden, was vor allem im Bereich der Anamnese in Erscheinung trat. Aus diesem Grund wurde auf eine Darstellung dieser Daten in den Publikationen verzichtet. Somit lässt sich als Ergebnis beider Analysen beispielhaft als Empfehlung für zukünftige Anamnese-Erhebungen formulieren, die Erstaufnahme gegebenenfalls mit Hilfe eines Formblattes zu strukturieren, um dem Erhebenden eine Gedankenstütze an die Hand zu geben. Somit gelingt es zukünftig, die Anamnese genauer zu erfassen und spätere epidemiologische Analysen zu erleichtern. In diesem Formblatt könnten hierbei leicht allgemeine Angaben (Größe, Gewicht), Vorerkrankungen, Ernährungsgewohnheiten, Nikotin-/Alkohol-/Drogenkonsum (Häufigkeit, Dauer) bis hin zu Fragen über bisherige Beschwerden (Art, Dauer, Ort) aufgenommen werden.

Insgesamt wurde bei den Recherchen für beide Artikel deutlich, dass epitheliale Speicheldrüsentumore eher als Neoplasien geringer Inzidenz einzuordnen sind [11, 12]. Zusätzlich gliedern sie sich in zahlreiche Subentitäten unterschiedlicher Biologie. Aufgrund der hieraus resultierenden geringen Fallzahlen pro Subentität ist eine statistische Auswertung schwer möglich und erfolgt meist im Gesamtkollektiv der epithelialen Speicheldrüsentumore. Dies ergibt jedoch aufgrund der Zusammenfassung von Tumorsubentitäten ein inhomogenes Kollektiv und Ergebnisse könnten verfälscht interpretiert werden. Aufgrund der verhältnismäßig großen oben genannten Fallzahlen wurden dennoch

aussagekräftige Ergebnisse erzielt. Diese werden im weiteren Verlauf kurz dargestellt.

## *2.2 Epidemiologie*

Epidemiologische Daten konnten sehr gut erfasst werden und waren fast immer vollständig vorhanden. So konnte allgemein festgehalten werden, dass das Patientenalter eine breite Zeitspanne von 2,5 bis 92 Jahren umfasste [s. Anlage 1]. Maligne Entitäten traten hauptsächlich bei älteren Patienten mit  $48 \pm 18,2$  Jahren auf [s. Anlage 1]. Das Durchschnittsalter maligner Entitäten in Sachsen-Anhalt lag bei 53,1 Jahren etwas höher [s. Anlage 2]. Für einzelne Entitäten lag das Durchschnittsalter bei 48,9 Jahren (pleomorphes Adenom), über 57,2 Jahren (Adenoid-zystisches Karzinom) bis zu 62,2 Jahren (Adenokarzinom not otherwise specified) [s. Anlage 2]. Insgesamt kann man jedoch festhalten und in den Anlagen 1 und 2 nachlesen, dass maligne Entitäten eher bei höherem Patientenalter auftraten [12, 13, s. Anlagen 1 und 2].

Geringe Unterschiede gab es bei der Genderverteilung. Die Schwankungen reichten von 1:0,9 (China) Verteilung Mann/Frau, bis zu 1:1,8 (Nigeria) [s. Anlage 1]. Somit kann international keine Prävalenz für ein Geschlecht angegeben werden. Wohingegen im nationalen Vergleich eher eine unterschiedlich ausgeprägte schwach weibliche Prädominanz besteht, da bezogen auf das Gesamtkollektiv im Großraum Halle die Genderverteilung Mann/Frau von 1:1,4 und in Bonn 1:1,1 betrug [s. Anlage 2].

## *2.3 Anatomische Lokalisation*

Aufgrund der Vollständigkeit dieser Daten gelingt eine gute und übersichtliche Darstellung. Die Gl. Parotis ist in allen Ergebnissen die am häufigsten betroffene Speicheldrüse. So ist sie zu 60-84,2 % der Ausgangsort der Neoplasien [s. Anlagen 1 und 2]. Nur 9,6 %-16 % der Tumore entfielen auf die Gl. Submandibularis [s. Anlagen 1 und 2]. Die Gl. Sublingualis ist sehr selten (bis zu max. 1,5 %) betroffen und hat insgesamt eine schlechte Prognose [s. Anlage 1 und 2]. Kleine Speicheldrüsen waren von 14,9 %-39,3 % betroffen [s. Anlage 1 und 2].

## 2.4 Diagnostika

Präoperative Diagnostika sind wichtig, um das weitere Vorgehen der Therapie definieren zu können. Dabei kommen der Feinnadelaspiration und bildgebenden Verfahren (Ultraschall und Magnetresonanztomographie) eine große Bedeutung zu [s. Anlage 1]. Daten zu verwendeten präoperativen Diagnostika konnten aufgrund des retrospektiven Studiendesigns im Großraum Halle nicht gesammelt werden.

## 2.5 Entitäten

Als häufigste benigne Entität wurde in fast allen Studien das pleomorphe Adenom angegeben [ 14, 15, 16, 17, 18, 19, s. Anlagen 1 und 2].

Jedoch gibt es divergierende Angaben, welches die häufigste maligne Entität sei und wie die Häufigkeitsverteilungen zu erwarten wären. Häufig werden aufgrund des geringen Vorkommens maligner Subentitäten diese nicht näher betrachtet. Eine Darstellung dieser Subentitäten geschieht hauptsächlich mittels Case-Reports und umfasst somit nur geringe Fallzahlen. Somit fehlen wichtige Vergleichsquellen und die Aussagekraft der Analysen variiert je Studiendesign.

Insgesamt gibt es somit unterschiedlichste Angaben über das Vorkommen von malignen Subentitäten. So berichtet Pavani Donempudi aus Indien, dass Mukoepidermoidkarzinome die häufigsten Vertreter der malignen epithelialen Speicheldrüsentumore wären [19]. Im Gegensatz dazu berichtet Hessling, in einer für Deutschland repräsentativen Studie, dass das Adenoid-zystische Karzinom am häufigsten vertreten sei und das Mukoepidermoidkarzinom ebenfalls häufig auftritt [18]. In Finnland wiederum zeichnet sich eine deutliche Dominanz des Adenoid-zystischen Karzinoms ab [20]. In der Patientenkohorte der Mund-Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Universität Halle entfielen 16,3 % dieser Entität auf das Gesamtvolumen [s. Anlage 2]. In China und einer weiteren deutschen Erhebung waren es sogar knapp 33 % [s. Anlage 1]. Ein weiteres Beispiel deutlich divergierender Ergebnisse stellt das Azinuszellkarzinom dar. In der Patientenkohorte der Mund-Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Universität Halle entfielen nur 4,3 %, in Kanada jedoch 28,8 % auf diese Entität [s. Anlage 1 und 2].

Auch die Verteilung der benignen und malignen Tumore fällt sehr unterschiedlich aus. Sie schwankt von ca. 80 % benignen zu 20 % malignen (Brasilien und Großraum Halle) bis zu 28,9 % benignen zu 71,1 % malignen Entitäten (Nigeria) [s. Anlage 1 und 2].

Beide eigenen Analysen untermauern somit, in welchem Ausmaß derartige starke Inhomogenitäten hinsichtlich der Vorkommen diverser Speicheldrüsenneubildungen aus nationaler und internationaler Sicht zu erwarten sind. Möglicherweise wird dieser Aspekt zusätzlich durch die geringen Fallzahlen unterstützt, wodurch eine prozentuale Auflistung des Vorkommens an Aussagekraft verliert. Diese prozentuale Darstellung ist jedoch notwendig, um die ermittelten Daten vergleichbar zu machen. Ein wissenschaftliches Ziel für die Zukunft kann also sein, größere regionale Patientenkohorten zusammenzufassen, um die Ergebnisse aussagekräftiger zu gestalten.

## *2.6 Anamnestische Angaben*

Trotz intensiver Recherche ist es kaum möglich zu allen Angaben eine Vergleichsstudie anzugeben. Somit konnten keine Vergleichsangaben zu anamnestischen Daten aufgefunden werden. Demgemäß erhebt keine Studie Lebensumstände, Noxen (Nikotin und Alkohol), Ernährung oder Symptomintervalle.

Guzzo erwähnte bereits 2010, dass die Ernährung ein Risikofaktor sein könnte [21]. Doch nähere Untersuchungen zu diesem Themengebiet bleiben bis dato aus.

Dadurch können Zusammenhänge zwischen bestimmten Triggerfaktoren, ob nun genetisch, sozial oder umweltbedingt, erschwert hergestellt und erforscht werden.

Die eigene zweite Publikation ist somit die erste, welche unter regionalen Gesichtspunkten anamnestische Daten zu Symptomintervallen bei Speicheldrüsenneoplasien erfasst. Daher kann formuliert werden, dass das Symptomintervall bis zur Diagnosestellung darauf hindeuten kann, dass viele Patienten Raumforderungen über lange Zeitspannen hinweg eher ignorieren oder verdrängen [s. Anlage 2]. Interessant wäre es in diesem Kontext herauszufinden, in wie weit sich die Prognoseparameter bei intensiverer Aufklärung des Patienten durch den Zahnarzt verbessern.

## *2.7 Therapie*

Einheitlich wird als Goldstandard die operative vollständige Entfernung des Tumors angegeben. Zusätzlich dazu, kann abhängig von der Entität und möglichen histologischen Subtyp, eine Chemotherapie und/oder Radiatio angewandt werden [s. Anlagen 1 und 2]. Die Einflussnahme molekularer oder genetischer Signatur scheint vielversprechend und sollte weiter erforscht werden um zukünftig Eingang in die Therapieoptionen zu finden [s. Anlage 1].

## *2.8 Resümee*

Speicheldrüsentumore – sowohl die benigne als auch die maligne Gruppe – stellen in der Literatur einen unterrepräsentierten Teil der Tumore im Kopf-Hals-Bereich dar. Unter dem Ziel sowohl internationale als auch regionale Aussagen hinsichtlich ihrer Häufigkeit, der Diagnostik und Therapie tätigen zu können, erfolgten zwei dezidiert angelegte Studien. Die Ergebnisse sind für die Fachwelt dahingehend wichtig, weil es nicht viele Veröffentlichungen zu diesem Themengebiet unter klar formulierter wissenschaftlicher Fragestellung gibt. Vor allem Veröffentlichungen und Darstellungen maligner Speicheldrüsentumore sind sehr selten.

Um das Themengebiet und den aktuellen Forschungsstand besser interpretieren zu können und einen aktuellen, wissenschaftlich basierten Überblick zu erhalten, ist der erste Artikel ein guter Übersichtsartikel, welcher das weltweite Vorkommen von Speicheldrüsentumoren unter Berücksichtigung diverser Länder und nicht zuletzt populationsspezifischer Gesichtspunkte analysiert.

Die zukünftigen Forschungsinitiativen könnten zwei wesentliche Schwerpunkte umfassen. Diese sind einerseits epidemiologische Fragestellungen bis zur Screeningfunktion des niedergelassenen Zahnarztes im Rahmen einer Früherkennung, insbesondere maligner Entitäten der Speicheldrüsenneubildungen. Somit könnten bereits jetzt diese Erkenntnisse auch in der zahnmedizinischen Aus- und Fortbildung mehr Beachtung finden, um dem praktisch tätigen Zahnarzt bezüglich weiterer Tumorentitäten, auch außerhalb des oralen Plattenepithelkarzinoms, noch intensiver zu sensibilisieren. Die zweite Initiative geht in die Richtung einer molekular-basierten additiven Untersuchung von Speicheldrüsenneubildungen zum Zweck der detaillierten Charakterisierung des Aggressionsverhaltens im Sinne einer optimierten Therapiestratifizierung.

Mögliche Ansatzpunkte können metabolische aber auch immun-onkologische Fragestellungen berücksichtigen, wie sie analog beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle in der aktuellen internationalen Literatur Anklang finden.

### **3. Literaturverzeichnis**

- [1] Online verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [2] Panarese I, Aquino G, Ronch A et al. Oral and Oropharyngeal squamous cell carcinoma: prognostic and predictive parameters in the etiopathogenetic route. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019 Feb;19(2):105-119. doi: 10.1080/14737140.2019.1561288.
- [3] International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation Online verfügbar unter: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/42>
- [4] Wang J, Wang Y, Kong F, et al. Identification of a six-gene prognostic signature for oral squamous cell carcinoma. *J Cell Physiol.* 2020 Mar;235(3):3056-3068. doi: 10.1002/jcp.29210.
- [5] Rooper LM, Windon MJ, Hernandez T, et al. HPV-positive Squamous Cell Carcinoma of the Larynx, Oral Cavity, and Hypopharynx: Clinicopathologic Characterization With Recognition of a Novel Warty Variant. Multicenter Study. *Am J Surg Pathol.* 2020 May;44(5):691-702. doi: 10.1097/PAS.0000000000001433.
- [6] Kang J-Y, He J, Duan X-F [Biological effect of nicotine on Cal27 cell line in patients with tongue squamous cell carcinoma]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2019 Aug;28(4):368-372. doi: 10.3892/ol.2017.5899.
- [7] Wang C, Xu X, Jin H, et al. Nicotine may promote tongue squamous cell carcinoma progression by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin and Wnt/PCP signaling pathways. *Oncol Lett.* 2017 May;13(5):3479-3486. doi: 10.3892/ol.2017.5899.
- [8] Tsai KYF, Budge KMH, Lepre AP, et al. Cell invasion, RAGE expression, and inflammation in oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells exposed to e-cigarette flavoring. *Clin Exp Dent Res.* 2020 Dec;6(6):618-625. doi: 10.1002/cre2.314.
- [9] Gatta G, Guzzo M, Locati LD, et al. Major and minor salivary gland tumours. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Aug;152:102959. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102959.
- [10] Lawal AO, Adisa AO, Kolude B, et al. Malignant salivary gland tumours of the head and neck region: a single institutions review. *Pan Afr Med J.* 2015 Feb 12;20:121. doi: 10.11604/pamj.2015.20.121.3458.
- [11] Koch JV, Retrospektive Datenanalyse zur Diagnostik und Therapie von malignen Speicheldrüsentumoren und deren Auswirkung auf die Überlebenszeit, Zentrum für Hals-Nasen-und Ohrenheilkunde - Gießen, 2018 - Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen, Online Ausgabe verfügbar unter: [http://geb.uni.giessen.de/geb/volltexte/2019/14329/pdf/KochJulia\\_2018\\_12\\_03.pdf](http://geb.uni.giessen.de/geb/volltexte/2019/14329/pdf/KochJulia_2018_12_03.pdf)

- [12] Bjorndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990–2005: a national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol* 2011; 47 (7): 677–682.  
doi:10.1016/j.oraloncology.2011.04.020.
- [13] Jaafari-Ashkavandi Z, Ashraf MJ, Afandak N. A clinico-pathologic study of 82 intraoral minor salivary gland tumors. *Iran Red Crescent Med J.* 2011 Sep;13(9):674-7.  
doi: 10.5812/kowsar.20741804.2244.
- [14] Adebisi KE, Emmanuel MM. Neoplastic Salivary Gland Lesions: A Retrospective Analysis of 135 Cases from Lagos State University Teaching Hospital, Ikeja, Lagos, Nigeria. *West Afr J Med.* 2014 Jul-Sep;33(3):206-10. PMID: 26070826
- [15] Waldron CA, el-Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988 Sep;66(3):323- 33.  
doi: 10.1016/0030-4220(88)90240-X
- [16] Tian Z, Li L, Wang L et al. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39: 235–242.  
doi:10.1016/j.ijom.2009.10.016
- [17] Božinović MT, Krsić D, Katić V et al. A retrospective review of 139 major and minor salivary gland tumors *Med Glas (Zenica).* 2015 Feb;12(1):73-8. PMID: 25669341
- [18] Hessling, Jan-Thomas: Speicheldrüsentumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich : Eine retrospektive Analyse von 18 Jahren aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Bonn im Vergleich zur aktuellen Literatur. - Bonn, 2014. - Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Online-Ausgabe verfügbar unter (bonndoc):  
<https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:5n-37601>
- [19] Donempudi P, Bhayya H, Venkateswalu M et al. Mucoepidermoid carcinoma of the minor salivary gland: Presenting as ranula *J Cancer Res Ther.* Oct-Dec 2018;14(6):1418-1421.  
doi: 10.4103/0973-1482.204884.
- [20] Luukkaa H, Klemi P, Leivo I et al. Salivary gland cancer in Finland 1991–96: an evaluation of 237 cases. *Acta Otolaryngol.* 2005Feb;125(2):207-14.  
doi:10.1080/00016480510003174
- [21] Guzzo M, Locati LD, Prott FJ et al. Major and minor salivary gland tumors *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 May;74(2):134-48.  
doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.004.

#### **4. Thesen**

1. Sämtliche Publikationen zur Thematik epithelialer Speicheldrüsentumore sind – im direkten Vergleich zu anderen Entitäten im Kopf-Hals-Bereich – eher unterrepräsentiert.
2. Beide vorliegenden Artikel sind die ersten Publikationen, welche umfassende Daten zu Inzidenz, Lokalisation, Subtypisierung, Anamnese, Geschlechtsverteilung, Therapieerfolg und Prognose von Speicheldrüsentumoren in Mitteldeutschland präsentieren und darüber hinaus internationale Unterschiede aufzeigen.
3. Die insgesamt gesichteten Daten umfassen 31.794 Patienten, wovon 382 auf den Großraum Halle entfallen (92 aus der MKG). Das statistische Landesamt Sachsen-Anhalt liefert Daten von 5.586 Patienten, so dass aus Gesamtdeutschland eine Kohorte von 6.201 Patienten (inklusive der Daten aus Bonn und Regensburg) zur Verfügung steht. Die übrigen 25.593 Patienten werden weltweit durch die Literaturrecherche detektiert.
4. Benigne Tumore sind in den meisten Ländern häufiger als maligne Tumore.
5. Maligne Tumore treten eher bei älteren Patienten auf. Eine geschlechtsspezifische Verteilung der Tumore fällt je nach Land sehr unterschiedlich aus.
6. Das pleomorphe Adenom ist die häufigste benigne Entität. Die häufigsten malignen Entitäten sind je nach Publikation: das Mukoepidermoidkarzinom, das Adenoid-zystische Karzinom, das Azinuszellkarzinom und das Adenokarzinom not otherwise specified (NOS).
7. Auch wenn die Angaben zwischen internationalen und regionalen Arbeiten divergieren, können folgende Trends festgehalten werden: den häufigsten Ausgangsort stellt die Gl. Parotis dar, Tumore in der Gl. Sublingualis sind zu annähernd 100 % maligne und kleine Speicheldrüsen sind seltener betroffen als große Speicheldrüsen.
8. Die Ergebnisse beider Artikel zeigen, dass häufig eine multimodale Therapie, bestehend aus Operation und gegebenenfalls Radiatio und Chemotherapeutika, angewandt wird.

## **Publikationsteil - Veröffentlichte Originalarbeiten zur Dissertationsschrift**

Ich gebe an, bei beiden Artikeln der Erstautor gewesen zu sein.

Die Themengebietenwahl und Eingangsbesprechungen wurden von Prof. Dr. Dr. A. W. Eckert und meiner Person übernommen. Die Hauptarbeit der Recherche, für beide Artikel, oblag ebenfalls meiner Person. Unterstützend wurden ergänzende Publikationen von Prof. Dr. Dr. A. W. Eckert weitergeleitet. Nachdem die Rohfassung der Artikel bereits fertig war, wurde diese von den Co-Autoren gelesen und ergänzende Hinweise oder Veränderungen vorgenommen. Das abschließende Finish der Artikel oblag wiederum meiner Person.

Hilfe beim Einreichen wurde von Dr. Matthias Kappler angeboten und beim ersten Artikel angenommen. Der zweite Artikel wurde selbständig eingereicht.

Insgesamt stand mir Prof. Dr. Dr. A. W. Eckert bei Fragen und Problemen beratend zur Seite und nahm seinen Betreuungsauftrag wahr.

*Anlage 1:*

Current aspects of salivary gland tumors – a systematic review of the literature

Erschienen im Journal GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery  
DGPW 2019, Vol. 8, ISSN 2193-8091

<https://www.egms.de/static/en/journals/iprs/2019-8/iprs000138.shtml>

*Anlage 2:*

Epitheliale Speicheldrüsentumoren–monozentrische retrospektive Erhebung für  
den Süden Sachsen-Anhalts

Erschienen im Journal Laryngo-Rhino-Otol | © 2021. Thieme. A; DOI  
<http://dx.doi.org/10.1055/a-1337-3126>

*Ein Ethikvotum zum nachfolgenden Artikel liegt den Autoren sowie dem Dekanat der  
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(SG Promotionen und Habilitationen) vor.*

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1337-3126>

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, Promotionsberater oder andere Personen in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Lützen, den 10.01.2023

Ort, Datum

Theresa Marie Fichtner, geb. Galdirs

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich versichere, dass keine früheren Promotionsversuche, weder im In- noch im Ausland, vorgenommen wurden.

Lützen, den 10.01.2023

Ort, Datum

Theresa Marie Fichtner, geb. Galdirs

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. A. W. Eckert für seine immer freundliche Gesprächsbereitschaft und hilfsbereite Betreuung während der gesamten Entstehung der Arbeit. So konnten wir die Thematik der „Speicheldrüsentumore“ und so manch anderes Thema ausdiskutieren.

Außerdem gilt ein weiterer ganz besonderer Dank Dr. rer. nat. M. Kappler. Durch seine besonders freundliche und hilfsbereite Unterstützung war ein Kampf durch Zitier- und Einreichprogramme erfolgreich. Außerdem schätze ich seine konstruktive Kritik und unseren interessanten natur- und medizinwissenschaftlichen Austausch.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. med. Dr. med. dent. W. Reich bedanken, durch seine Hilfe und konstruktive Kritik entstanden zwei sehr gute Artikel.

Ein weiterer Dank geht für die überaus gute und freundliche Zusammenarbeit an Prof. Dr. med. C. Wickenhauser und Dr. med. D. Bethmann.

Mein privater Dank gilt meiner Familie für all den Zuspruch (und Kritik an der Dauer des Verfahrens) in den vergangenen Jahren. Sie haben die Motivation aufrechterhalten. Außerdem danke ich meinem Bruder für die häufigen und besonders ordentlichen Korrekturlesungen.

Zum Schluss gilt mein Dank meinem Mann. Ohne ihn wäre ich häufig im Excel-, PDF- und Word-Dschungel aufgeschmissen gewesen. Außerdem hat er den kleinen Wirbelwind in Schach gehalten, wenn ich an der Schlussfassung arbeiten wollte.

Vielen Dank!