

HNO 2020 · 68:678–687

<https://doi.org/10.1007/s00106-020-00913-1>

Online publiziert: 21. August 2020

© Der/die Autor(en) 2020



T. Bastian¹ · V. D’Heygere¹ · E. Deuß¹ · H. Lax² · A. Wittig³ · W. Sauerwein⁴ · D. Arweiler-Harbeck¹

¹ Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

² Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsmedizin Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

³ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Deutschland

⁴ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Resultate der operativen und strahlentherapeutischen Behandlung von adenoidzystischen Karzinomen der Speicheldrüsen

Hinführung zum Thema

Valide Langzeitdaten zum Therapieerfolg bei adenoidzystischen Karzinomen (ACC) der Speicheldrüsen sind selten. Zurückzuführen ist dies zum einen auf die geringe Häufigkeit der Erkrankung, zum anderen auf die im Vergleich zu anderen Tumorentitäten späte Rezidiv- und Metastasierungsrate sowie das häufig sehr langsame Wachstum des Tumors, aber auch auf die im Langzeitverlauf wechselnden und uneinheitlichen Therapiekonzepte.

Die Inzidenz maligner Speicheldrüsentumoren wird in der Literatur zwischen 0,7 und 1,3/100.000/Jahr angegeben, abhängig davon, ob die jeweilige Landespopulation oder die Weltbevölkerung zugrunde gelegt wurde [4]. Der Anteil maligner Speicheldrüsentumoren an den Kopf- und Halstumoren insgesamt liegt bei 1%. Der Anteil adenoidzystischer Karzinome (ACC) an den malignen Speicheldrüsentumoren wird in einer großen dänischen Studie mit ca. 25% angegeben, wobei die Autoren auf erhebliche Unterschiede der Häufigkeit der ACC in den verschiedenen Speicheldrüsen hinweisen [11]. Der Anteil der ACC an malignen Parotis-

tumoren beträgt ca. 16%, an Tumoren der Glandula submandibularis 40% und an Tumoren der kleinen Speicheldrüsen 31–70% [7]. Prognostisch relevante Unterschiede in Abhängigkeit von den jeweils betroffenen Speicheldrüsen ergeben sich unabhängig von der gewählten Therapieform nicht [1, 9, 19–21, 34, 38].

Histologisch unterscheidet man die tubulär wachsenden von den cribriformen und den soliden ACC, wobei häufig auch Mischformen vorkommen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen histologischem Erscheinungsbild und Überlebensprognose konnte bei vollständiger operativer Entfernung bislang nicht gezeigt werden [7, 31], in einigen Studien wird jedoch dem soliden oder schlecht differenzierten ACC (Grading G3) eine schlechtere Prognose zugeschrieben [30].

Das langsame Wachstum entlang neuraler Strukturen ist ein besonderes Charakteristikum der adenoidzystischen Tumorentität. Die peri- und intraneurale Invasion gilt hier als negativer Prädiktor für die Prognose [2].

Der anzustrebende chirurgisch-therapeutische Ansatz hinsichtlich der Notwendigkeit einer möglichst vollständigen Tumoresektion (R0) unabhängig vom

Tumorstadium ist unstrittig, ebenso die Neck Dissection bei positivem Lymphknotenstatus. Aufgrund der langfristig schlechten Prognose muss im Einzelfall entschieden werden, ob eine radikale Tumorentfernung im Sinne eines mutilierenden Eingriffes, z. B. mit Resektion des N. facialis, sinnvoll ist. Ein isolierter Lymphknotenbefall ist grundsätzlich selten. Sowohl die unvollständige Resektion als auch eine Beteiligung der Lymphknoten gelten als negative Prädiktoren der Erkrankung [3]. Konträr zu dieser Lehrmeinung gibt es jedoch auch andere Auffassungen: In einer strahlentherapeutischen Studie aus Heidelberg wurde postuliert, dass unabhängig vom Resektionsgrad (R0, R1, R2) nach einer postoperativen Bestrahlung mit Carbonionen keine Unterschiede in der lokoregionären Kontrolle bestehen. Allerdings beziehen sich die Daten auf eine lokoregionäre Kontrollzeit von nur 3 Jahren [16] und werden somit der Biologie dieser Erkrankung mit über viele Jahre symptomlos bleibender hämatogener Metastasierung (in 40–60% der Fälle) nicht gerecht.

Die Notwendigkeit einer elektiven Neck Dissection bei einem cN0-Status wird kontrovers diskutiert. Einerseits

konnte hierdurch in einigen Studien eine längere Rezidivfreiheit erreicht werden, doch ein Einfluss auf das Langzeitüberleben ergab sich nicht [15, 24, 34, 35].

Einen weiteren negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, unabhängig von der lokoregionären Tumorkontrolle, die charakteristische, häufig späte Fernmetastasierung bevorzugt pulmonal, seltener ossär, zerebral oder renal.

In Bezug auf Notwendigkeit, Technik und Zeitpunkt einer strahlentherapeutischen Behandlung existieren unterschiedliche Auffassungen. Einige Studien proklamieren keinen zusätzlichen Überlebensgewinn durch eine adjuvante Strahlentherapie [10, 19, 23], andere differenzieren hinsichtlich der Indikation in Abhängigkeit von Tumorstadium und Resektionsgrad [1, 25].

„State of the art“ nach heutigen Gesichtspunkten ist die vollständige Entfernung des Tumors, nach Möglichkeit im Gesunden, mit darauffolgender adjuvanter Radiatio. Die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie wird regional einheitlich gestellt, einige Kliniken und Fachgesellschaften empfehlen bei grundsätzlich bei allen adenoidzystischen Tumoren eine postoperative Bestrahlung, andere nur in höheren Tumorstadien, wiederum andere in Abhängigkeit von einer nachgewiesenen Perineuralscheideninvasion bzw. einer R1-Resektion.

Aufgrund der häufig nicht sichtbaren Perineuralscheideninvasion kann letztlich auch bei vermeintlich gut resektablen Tumoren häufig keine R0-Resektion erreicht werden, insbesondere in anatomisch schwierig zugänglichen Regionen [7]. Der Einfluss des Differenzierungsgrades (tubulär, solide, kribriform) auf das Langzeitüberleben wird sehr kontrovers diskutiert: Spiro konnte hier, wie einige andere Autoren auch [26, 30], keinen Einfluss nachweisen, gleichfalls ergaben sich auch aus den großen EURO-CARE-Studien keine zielführenden Hinweise auf einen ausreichenden Effekt auf das Überleben und damit auf die Therapieform [6].

Ein wichtiger Einflussfaktor ist dabei die Qualität der verwendeten Strahlung, z. B. die klassische Photonentherapie oder die Bestrahlung mit schnellen Neutronen, die sich durch einen hohen

linearen Energietransfer (LET) sowie eine hohe relative biologische Effektivität (RBE) auszeichnet und damit eine bessere Wirksamkeit beim ACC zeigt als z. B. Photonen mit einem niedrigeren LET. Sowohl prospektiv [22] als auch retrospektiv [9, 12] wurde belegt, dass die Neutronentherapie der reinen Photonentherapie in Bezug auf die lokoregionäre Kontrolle nach 6 bzw. 10 Jahren überlegen ist mit einer lokalen Kontrollrate von 56–59% (Neutronen) vs. 17–25% (Photonen). Seit Mitte der 1980er-Jahre wurde regelhaft eine Mixed-beam-Technik eingesetzt (schnelle Neutronen plus Photonen), da die alleinige Neutronentherapie aufgrund ihrer relativen biologischen Wirkung signifikante lokale Spätschäden verursacht hat. Einige Studien sehen die Photonentherapie allerdings auch als gleichwertig zur Neutronentherapie an, wenn absorbierte Gesamtdosen >70 Gy in Kombination mit einer Chemotherapie appliziert wurden [33, 38]. Eine Limitierung erfuhr die Neutronentherapie in den vergangenen Jahren insbesondere durch die geringe Verfügbarkeit entsprechender Zentren weltweit.

Aktuell wird die Wertigkeit der Bestrahlung des ACC mit geladenen Teilchen – u. a. Carbonionen – als alternative Option diskutiert [5, 37]. Die Bestrahlung mit Carbonionen kann trotz ihrer hohen relativen biologischen Wirkung im Zielgebiet durch Nutzung der physikalischen Eigenschaften der Teilchen eine Schonung benachbarter Strukturen erzielen [17, 26, 28]. Auch für die Bestrahlung mit Protonen wurde in einigen Fällen aufgrund ihrer günstigen physikalischen Dosisverteilung trotz großer Zielvolumina über eine gute lokoregionäre Kontrolle berichtet [27].

Es gibt einige Studien, in denen systemische Therapieansätze entweder als Monotherapie oder auch kombiniert (z. B. 5-Fluoruracil, Adriamycin, Mitomycin oder Cisplatin) als Palliativtherapie evaluiert wurden. Hierbei konnten partielle Remissionen beobachtet werden, die jedoch keinen dauerhaften Erfolg zeigten [20]. Bislang hat sich die adjuvante Chemotherapie zwar in der Therapie von Speicheldrüsenkarzinomen anderer Histologien weitgehend durchgesetzt, jedoch nicht beim ACC

[39]. Das Problem der meisten Publikationen, die sich mit dem Thema adjuvante Chemotherapie beschäftigen, ist, dass alle Speicheldrüsentumorentitäten gemeinsam betrachtet werden und selten streng nach den einzelnen Histologien unterschieden wird. Generell ist die Datenlage in Bezug auf ACC überschaubar.

In der hier vorgestellten Langzeitbeobachtung (minimal 10, maximal 25 Jahre) werden die Ergebnisse der Strahlentherapie mit schnellen Neutronen in Kombination mit Photonen („mixed beam“) von Patienten mit ACC in 2 unterschiedlichen klinischen Situationen untersucht: Eine Gruppe von adjuvant bestrahlten Patienten (Operation [OP] mit unmittelbar postoperativer Strahlentherapie [RTx]) wurde mit einer Gruppe von Patienten verglichen, die primär ausschließlich operiert wurden. Die Bestrahlung in letztgenannter Gruppe wurde als definitive oder postoperative Therapie des Lokalrezidivs eingesetzt. Beide Gruppen wurden hinsichtlich Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben sowie Auftreten von Fernmetastasen verglichen.

Material und Methoden

In einer anonymisierten Datenbank am Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen wurden Behandlungs- und Verlaufsdaten von Patienten, die am Universitätsklinikum Essen mit schnellen Neutronen behandelt wurden, seit 1995 prospektiv erfasst. Daten von vor 1995 bestrahlten Patienten wurden retrospektiv dokumentiert.

Aus dieser Datenbank konnten 52 Patienten mit ACC der Speicheldrüsen extrahiert werden, die im Zeitraum zwischen 1982 und 2010 in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde entweder eine operative Therapie erhielten und adjuvant bestrahlt wurden (Gruppe A: $n = 28/52$; 54%) oder primär nur operativ behandelt wurden. Erst bei Auftreten eines Lokalrezidivs beinhaltete die Rezidivtherapie eine Radiatio (Gruppe B: $n = 24/52$; 46%).

HNO 2020 · 68:678–687 <https://doi.org/10.1007/s00106-020-00913-1>
 © Der/die Autor(en) 2020

T. Bastian · V. D’Heygere · E. Deuß · H. Lax · A. Wittig · W. Sauerwein · D. Arweiler-Harbeck

Resultate der operativen und strahlentherapeutischen Behandlung von adenoidzystischen Karzinomen der Speicheldrüsen

Zusammenfassung

Die chirurgische Resektion stellt die wesentliche Säule zur Behandlung der adenoidzystischen Karzinome (ACC) der Speicheldrüsen dar. Hinsichtlich einer zusätzlichen Strahlentherapie gibt es in Bezug auf den Zeitpunkt und die Art der Therapie unterschiedliche Ansätze. In dieser Studie werden das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben zweier am Universitätsklinikum Essen behandelter Patienten mit ACC der Speicheldrüsen verglichen, die (A) entweder unmittelbar nach operativer Therapie oder (B) erst bei Auftreten eines Lokalrezidivs eine Strahlentherapie mit schnellen Neutronen und Photonen (Mixed-beam-Technik) erhielten. Gruppe A ($n = 28$, Erstdiagnose

[ED]: 09/1991–09/2009) erhielt unmittelbar postoperativ eine adjuvante Strahlentherapie, Gruppe B ($n = 24$, ED: 06/1979–11/2001) erhielt dem damaligen Therapieregime entsprechend primär ausschließlich eine Tumorsektion und wurde erst bei Auftreten eines Lokalrezidivs bestrahlt. Gruppe A wies im Vergleich zu Gruppe B eine geringere Rezidivrate und ein signifikant längeres lokal rezidivfreies Überleben auf, Gruppe B dagegen ein signifikant höheres Gesamtüberleben. Eine Fernmetastasierung trat in beiden Gruppen gleich häufig auf, der Zeitpunkt des Auftretens war in Gruppe A jedoch signifikant früher. Fernmetastasierung hatte generell einen relevant negativen Einfluss

auf das Gesamtüberleben. Nach alleiniger operativer Primärtherapie ist die lokale Rezidivrate sehr hoch, die unmittelbare adjuvante High-LET (linearer Energietransfer)-Radiatio senkt die lokale Rezidivrate. Eine Bestrahlung nach Eintreten eines Rezidivs beeinflusste das Gesamtüberleben positiv. Insgesamt ermöglicht die definitive High-LET-Bestrahlung in Mixed-beam-Technik sowohl primär postoperativ als auch bei lokoregionären Rezidiven hohe Kontrollraten.

Schlüsselwörter

Neoplasien der Speicheldrüsen · Adjuvante Radiotherapie · Photonen · Schnelle Neutronen · Überlebensraten

Results of surgical and radiotherapeutic treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands

Abstract

Surgical treatment in patients with rare adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands is considered to be the state of the art. With respect to an additional radiotherapy there are different approaches regarding the type of radiotherapy and timing. In this study the overall survival and recurrence-free survival in 52 individuals with salivary gland ACC who were treated at the University Hospital in Essen and received irradiation with fast neutrons and photons (mixed beam technique) either A) immediately following surgical treatment or B) only after the appearance of local recurrence were compared. Group A ($n = 28$, first diagnosis, FD September 1991–September 2009) received adjuvant

radiotherapy immediately postoperative, group B ($n = 24$, FD June 1979–November 2001) underwent primarily surgical tumor resection according to the treatment regimen at that time and were irradiated only on the appearance of a local recurrence. In comparison to group B, patients in group A showed a lower recurrence rate and a significantly longer local relapse-free survival. Group B, however, showed a significantly higher overall survival. The frequency of distant metastasis occurred equally in both groups but the onset of distant metastasis was significantly earlier in group A. In general, overall survival was negatively influenced by distant metastasis. The local recurrence

rate was very high after primary surgical treatment only. The immediate adjuvant high-linear energy transfer (LET) radiotherapy reduced the local recurrence rates. Irradiation after the appearance of a recurrence had a positive influence on overall survival. Overall, definitive high-LET radiotherapy in the mixed beam technique enabled high local control rates both primarily postoperative and also locoregional recurrences.

Keywords

Salivary gland neoplasms · Radiotherapy, adjuvant · Photons · Fast neutrons · Survival rate

Die Daten wurden im Hinblick auf demographische Verteilung, Tumorlokalisierung, TNM-Stadium, Resektionsstatus, Rezidivzeitpunkt und -therapie, Metastasierung, 5-, 10- und 15-Jahres-Überleben, rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben analysiert.

Die statistische Auswertung und Erstellung der Grafiken erfolgte mit SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, NY, USA), Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) und Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Zur Testung auf Unterschiede

und Korrelation kategorialer Variablen wurde der χ^2 -Test verwendet. Der Einfluss einzelner Parameter auf das Hazard Ratio wurde mittels univariater Cox-Regression, der Einfluss auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben hingegen mittels Logrank- und Breslow-Test analysiert. Während der Logrank-Test die Gleichheit der Überlebensverteilungen vergleicht und alle Zeitpunkte gleich gewichtet, werden im Breslow-Test die Zeitpunkte, die näher dem Nullpunkt liegen, mit der Anzahl der zu den ein-

zelnen Zeitpunkten gefährdeten Fälle gewichtet.

Ergebnisse

Demographische und klinische Charakteristika

Insgesamt wurden 52 Patienten mit einem ACC der Speicheldrüsen erfasst, die im Zeitraum von 1982–2010 in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde am Universitätsklinikum Essen operativ behandelt wurden und in der

Tab. 1 Demographische Daten/Patientencharakteristika; Daten Gesamtgruppe

Klinische Faktoren Variablen	Gruppe A OP + RTx	Gruppe B OP	Gesamt
	n (%)		
<i>Geschlecht</i>			
Männlich	11 (39)	7 (29)	18 (34,6)
Weiblich	17 (61)	17 (71)	34 (65,4)
<i>Alter bei Erstdiagnose</i>			
≤55 Jahre	17 (61)	13 (54)	30 (57,7)
>55 Jahre	11 (39)	11 (46)	22 (42,3)
Median in Jahren	53,5	53,5	53,5
<i>Tumorlokalisation</i>			
Gl. parotis	16 (57)	14 (58)	30 (57,7)
Gl. submandibularis	10 (36)	9 (38)	19 (36,5)
Gl. sublingualis	2 (7)	1 (4)	3 (5,8)
<i>Tumorstatus</i>			
T1	2 (7)	1 (4)	3 (5,9)
T2	10 (36)	10 (43)	20 (39,2)
T3	3 (11)	9 (39)	12 (23,5)
T4	13 (46)	3 (13)	16 (31,4)
<i>Nodaler Status</i>			
N+	5 (18)	2 (9)	7 (13,7)
<i>Fernmetastasen</i>			
Primärer M1-Status	1 (4)	0 (0)	1 (2)
<i>UICC-Stadien</i>			
I	2 (7)	1 (4)	3 (5,9)
II	8 (29)	10 (43)	18 (35,3)
III	3 (11)	9 (39)	12 (23,5)
IV	15 (53)	3 (13)	18 (35,3)
<i>Rezidive</i>			
Lokalrezidive	2 (7)	24 (100)	26 (50)
<i>Therapie</i>			
Chirurgie	0	24	24 (46,2)
Chirurgie mit adjuvanter RTx	28	0	28 (53,8)
<i>Residualtumorstatus</i>			
R0	3 (19)	4 (25)	7 (22)
R1	12 (75)	9 (56)	21 (66)
R2	1 (6)	3 (19)	4 (12)
<i>Perineuralscheideninfiltration</i>			
Pn0	–	1 (17)	1 (3)
Pn1	24 (100)	5 (83)	29 (97)
<i>Follow-up</i>			
Median in Monaten	123,5	219,5	171,5

OP Operation, RTx Strahlentherapie, Gl. Glandula, UICC Union for International Cancer Control

Klinik für Strahlentherapie unmittelbar postoperativ oder nach Auftreten eines Lokalrezidivs eine Radiatio als Mixed-beam-Technik – schnelle Neutronen kombiniert mit Photonen – erhielten.

In der Glandula parotis waren 58 % ($n = 30/52$) der Tumoren lokalisiert, in der Glandula submandibularis 36 % ($n = 19/52$) und in den Glandulae sublinguales 6 % ($n = 3/52$; **Tab. 1**).

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose betrug 50,8 Jahre (16–77), 65 % ($n = 34/52$) der Patienten waren weiblich, 34 % ($n = 18/52$) männlich (**Tab. 2 und 3**).

Bei 31 % ($n = 16/52$) der Patienten lag bei Erstdiagnose ein T4-Stadium vor, bei 23 % ($n = 12/52$) ein T3-Stadium, bei 38 % ($n = 20/52$) ein T2-Stadium und bei 6 % ($n = 3/52$) ein T1-Stadium. Ein Lymphknotenbefall lag bei 13 % ($n = 7/51$) vor. Lediglich in einem Fall wurde bereits bei Erstdiagnose eine Fernmetastasierung diagnostiziert. Bei einem Patienten konnte nachträglich kein TNM Stadium mehr bestimmt werden (**Tab. 1**).

Alle Patienten erhielten initial eine primär chirurgische Therapie. Für die jetzige Analyse wurde die Gruppe von Patienten, die eine adjuvante Radiatio erhielten (Gruppe A), mit der Gruppe von Patienten, die primär ausschließlich operativ behandelt (Gruppe B) und erst nach Auftreten eines Rezidivs bestrahlt wurden, verglichen.

Die Möglichkeit zum Vergleich zweier unterschiedlich therapierter Gruppen bei ähnlicher Tumorstadienverteilung ergab sich durch den Zeitpunkt der Erstdiagnose und das im entsprechenden Zeitraum geltende jeweilige Therapieschema. So lag der Mittelwert des Zeitpunkts der Erstdiagnose bei Patienten, die eine Radiotherapie erst bei Auftreten eines Rezidivs erhielten im Juni 1993 (Zeitspanne: 06/1979–11/2001). In der Gruppe der Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhielten, lag der Mittelwert des Zeitpunkts der Erstdiagnose im Januar 2002 (Zeitspanne 09/1991–09/2009). Um die Jahrtausendwende setzte hier ein Paradigmenwechsel hin zur unmittelbar adjuvanten Radiotherapie ein [9, 31].

In Gruppe A erhielten die Patienten eine adjuvante Neutronen-/Photonenbestrahlung („mixed beam“) innerhalb

Tab. 2 Gesamt- und rezidivfreies Überleben

Überlebensraten										
Variable	Median in Jahren (95%-KI)		5 Jahre		10 Jahre		15 Jahre		20 Jahre	
	OP	OP + adj. RTx	OP	OP + adj. RTx	OP	OP + adj. RTx	OP	OP + adj. RTx	OP	OP + adj. RTx
Gesamtüberleben	25 (12,6–37,4)	11 (4,5–17,4)	96 %	78 %	88 %	56 %	66 %	44 %	56 %	38 %
Rezidivfreies Überleben	5 (3–7,4)	9 (5,9–11,3)	58 %	79 %	29 %	60 %	17 %	54 %	8 %	54 %

KI Konfidenzintervall, OP Operation, *adj.* adjuvante, RTx Strahlentherapie

Tab. 3 Univariate Analyse der relevanten Daten

Univariate Analyse			
Variable	Hazard Ratio	95%-KI	p-Wert
<i>Alter</i>			
≤55 Jahre	Ref	–	–
>55 Jahre	4,7	2,1–10,7	0,000
<i>Geschlecht</i>			
Männlich	Ref	–	–
Weiblich	0,99	0,47–2,1	0,98
<i>T-Stadium</i>			
T1–2	Ref	–	–
T3–4	3,5	1,2–5,4	0,017
<i>Fernmetastasierung</i>			
M0	Ref	–	–
Syn-/metachron M1	2,8	1,3–5,7	0,007
<i>Therapie</i>			
OP + adj. RTx	Ref	–	–
OP	0,55	0,26–1,16	0,120

KI Konfidenzintervall, OP Operation, *adj.* adjuvante, RTx Strahlentherapie, Ref Referenzwert (HR = 1)

von 6 Wochen nach der operativen Therapie ($n = 28/52$, 54 %). Die Gründe hierfür waren perineurale Infiltration und/oder fortgeschrittenes Tumorstadium und/oder unvollständige Resektion.

Patienten der Gruppe B ($n = 24/52$, 46 %) erhielten primär ausschließlich eine operative Therapie. Bei Auftreten eines Lokalrezidivs wurde eine Therapie durchgeführt, die immer eine Strahlentherapie mit Neutronen und Photonen („mixed beam“) beinhaltete, teilweise als definitive, teilweise als postoperative Therapie. Hierunter fielen auch Patienten, die initial die empfohlene adjuvante Strahlentherapie abgelehnt hatten ($n = 3$).

Gruppe A (Operation + adjuvante RTx)

In Gruppe A ($n = 28/52$, 54 %) lag der Mittelwert für das Alter bei Erstdiagnose bei 53,1 Jahren (23–77 Jahre),

61 % ($n = 17/28$) waren weiblich, 39 % ($n = 11/28$) männlich (■ Tab. 2).

In der Glandula parotis war 57 % ($n = 16/28$) der ACC, in der Glandula submandibularis 36 % ($n = 10/28$) und in der Glandula sublingualis 7 % ($n = 2/28$) lokalisiert (■ Tab. 1).

Bei 46 % ($n = 13/28$) der Patienten lag bei Erstdiagnose ein T4-Tumor vor, bei 11 % ($n = 3/28$) ein T3-Tumor, bei 36 % ($n = 10/28$) ein T2-Tumor und bei 7 % ($n = 2/28$) ein T1-Stadium. Bei 18 % ($n = 5/28$) bestand zudem ein positiver N-Status. Bei einem Patienten zeigte sich bei Erstdiagnose bereits eine pulmonale Metastasierung.

Gruppe B (primäre Operation; RTx als alleinige Rezidivtherapie oder adjuvant nach Resektion des Rezidivs erst bei Lokalrezidiv)

In Gruppe B ($n = 24/52$, 46 %) lag das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose bei 48,1 Jahren (16–73 Jahre), 71 % ($n = 17/24$) waren weiblich, 29 % ($n = 7/24$) männlich.

In der Glandula parotis waren 58 % ($n = 14/24$) der ACC, in der Glandula submandibularis 38 % ($n = 9/24$) und in der Glandula sublingualis 4 % ($n = 1/24$) lokalisiert.

Bei 13 % ($n = 3/23$) der Patienten lag bei Erstdiagnose ein T4-Tumor vor, bei 39 % ($n = 9/23$) ein T3-Tumor, bei 43 % ($n = 10/23$) ein T2-Tumor und bei 4 % ($n = 1/23$) ein T1-Stadium. Bei 2 Patienten bestand ein positiver N-Status, eine Fernmetastasierung bei keinem der Patienten bei Erstdiagnose. Das TNM-Stadium eines Patienten war nicht mehr ermittelbar.

Art der Resektion, Perineuralscheideninfiltration

In Gruppe A gab es 3 R0-, 12 R1- und eine R2-Resektionen, in 12 Fällen lagen keine expliziten Angaben in der Datenbank vor, in Gruppe B gab es 4 R0-, 9 R1-, 3 R2-Resektionen, in 8 Fällen lagen keine Angaben vor.

Angaben zur Perineuralscheideninfiltration lagen in Gruppe A in 24 Fällen vor, in Gruppe B jedoch nur in 6 Fällen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die histologische Aufarbeitung insbesondere in den 1980er- und frühen 1990er-Jahren eine deutlich andere Qualität aufwies als die in diesem Jahrtausend. Somit können diese Kriterien nicht in die weitere Evaluation und Diskussion mit einbezogen werden.

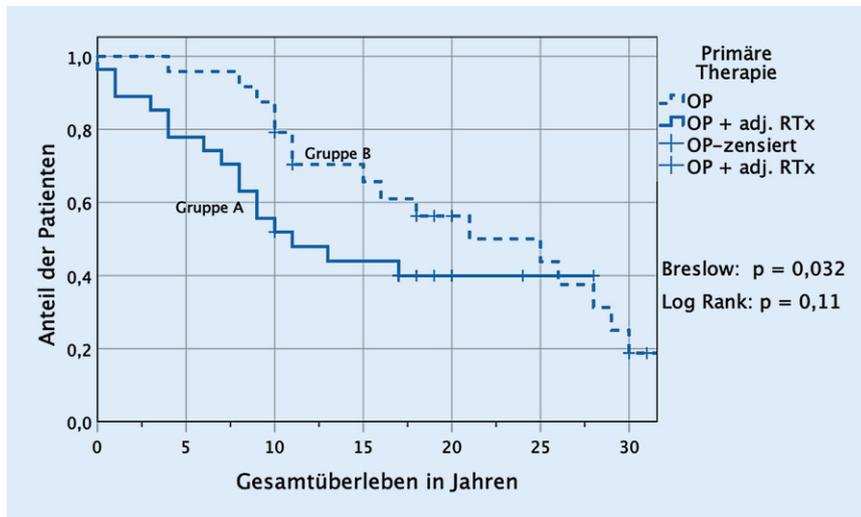


Abb. 1 ▲ Gesamtüberleben in Jahren in Abhängigkeit von der primären Therapie. Der Median des Gesamtüberlebens in Gruppe B lag bei 25 Jahren in einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) (12,6–37,4) und in Gruppe A (OP [Operation] + adjuvante RTx [Strahlentherapie]) bei 11 Jahren in einem 95 %-KI (4,5–17,4). Die 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) in Gruppe B bei 96 % vs. 78 % in Gruppe A, 10-JÜR in Gruppe B bei 88 % und in Gruppe A (OP + RTx) bei 56 %. Hazard Ratio (HR) univariat OP vs. OP + adj. RTx: HR = 0,55; $p = 0,12$; 95 %-KI: (0,26–1,16). Der Breslow-Test zeigte mit $p = 0,032$ einen statistisch signifikanten Unterschied im Langzeitüberleben zugunsten der zunächst ausschließlich operierten Patienten

Gesamtüberleben

Die 5-Jahres-Überlebensrate in der Gesamtgruppe betrug 86 % ($n = 44/51$), die 10-Jahres-Überlebensrate 71 % ($n = 36/51$). Bei 3 Patienten war der Vitalstatus nicht mehr ermittelbar, zwei von ihnen waren ins Ausland und eine unbekannt verzogen. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 19,2 Jahre (233,2 Monate). Bei 23 % ($n = 12/52$) der Patienten ließ sich die Todesursache eindeutig auf das ACC zurückführen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate in Gruppe A betrug 78 % ($n = 21/27$), die 10-Jahres-Überlebensrate 56 % ($n = 17/27$). Ein Patient aus dieser Gruppe war verzogen und der Vitalstatus war nicht mehr ermittelbar. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 15,6 Jahre (187,7 Monate).

Die 5-Jahres-Überlebensrate in Gruppe B betrug 96 % ($n = 23/24$). Die 10-Jahres-Überlebensrate 86 % ($n = 21/24$); Hazard Ratio univariat OP + adj. RTx vs. OP: HR = 0,55; $p = 0,12$; 95 %-KI: (0,26–1,16). Ein Patient aus dieser Gruppe war verzogen. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 22,4 Jahre (268,7 Monate).

In Bezug auf das Gesamtüberleben (Abb. 1) lag der Median in Gruppe B bei 25 Jahren in einem 95 %-Konfidenzintervall (KI): (12,6–37,4) und in Gruppe A (OP + adjuvante RTx) bei 11 Jahren innerhalb eines 95 %-KI von (4,5–17,4). Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Therapiekonzept in der Primärtherapie ist dargestellt in Abb. 2.

Der Breslow-Test zeigte mit $p = 0,032$ einen statistisch signifikanten Unterschied im Langzeitüberleben zugunsten der zunächst ausschließlich operierten und später lokal rezidierten Patienten (Abb. 1), im Logrank-Test war der Unterschied nicht signifikant.

Rezidiv/rezidivfreies Überleben

In Gruppe A kam es bei 2 Patienten nach durchschnittlich 9 Jahren zu einem Lokalrezidiv, beide wurden operativ behandelt. Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Gruppe B und damit zum Beginn der Radiotherapie betrug 6,7 Jahre.

Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben in Gruppe A lag bei 79 %, in Gruppe B bei 58 % (Abb. 3). Damit war das rezidivfreie Überleben in Gruppe A statistisch signifikant höher (Logrank: $p = 0,003$).

Lokale Rezidivrate

Die lokale Rezidivrate betrug in Gruppe B der zunächst ausschließlich operierten Patienten 100 %, in Gruppe A der operativ behandelten und adjuvant bestrahlten Patienten jedoch nur 7 % (2/28). Der χ^2 -Test bestätigte signifikante Unterschiede ($p = 0,000$) und zeigte eine starke Korrelation zwischen dem Behandlungsregime und dem Auftreten eines Lokalrezidivs auf (Kontingenzkoeffizient nach Pearson beträgt 0,68; $\Phi = -0,93$). Das heißt, OP + adj. RTx korrelierten stark negativ mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs (Abb. 4).

Es bestand kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Verteilung der T-Stadien und dem Auftreten von Rezidiven: χ^2 -Test, $p = 0,60$.

Weder das T Stadium einzeln betrachtet noch die gruppierten T-Stadien T1/2 und T3/4 hatten einen Einfluss auf den Rezidivzeitpunkt; Logrank $p = 0,85$ (Abb. 5a).

Metastasierung

Bei 36 % der Patienten ($n = 10/28$) in Gruppe A kam es im Median nach 45 Monaten zu einer Fernmetastasierung (88,9 %, $n = 8/9$ pulmonal, 11,1 %, $n = 1/9$ zerebral). Der zerebral metastasierte Patient erhielt eine neurochirurgische Tumoresektion und stereotaktische Bestrahlung (Abb. 6).

Bei 38 % der Patienten ($n = 9/23$) in Gruppe B trat im Median nach 123 Monaten eine Fernmetastasierung auf: 56 % ($n = 5/9$) pulmonal, 33 % ($n = 3/9$) multipel Lunge/Leber/Niere, 11 % ($n = 1$) ossär (Abb. 6a,b).

In Bezug auf die Fernmetastasierung ergab sich ein signifikanter Einfluss der Metastasierung auf das Überleben. Das mediane Überleben in der Gruppe mit Fernmetastasen (M1) lag bei 140 Monaten, das 10-Jahres-Überleben bei 53 %, in der Gruppe ohne Metastasen (M0) lag das mediane Überleben bei 351 Monaten, das 10-Jahres-Überleben bei 72 %: M1 vs. M0: HR = 2,8-KI (1,3–5,7), $p = 0,007$ (Abb. 7).

Zwischen dem Auftreten metachroner Fernmetastasen und dem initialen Tumorstadium bestand kein statisti-

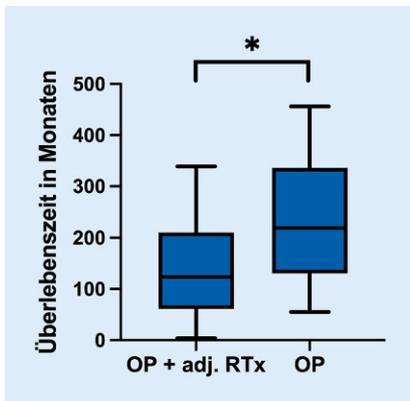


Abb. 2 ▲ Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit vom Therapiekonzept in der Primärtherapie. *OP* Operation, *adj.* adjuvante, *RTx* Strahlentherapie, *Asterisk* $p < 0,01$

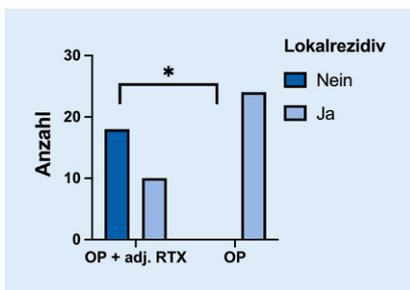


Abb. 4 ▲ Häufigkeit lokale Rezidive, X^2 für Unterschiede Korrelation: $p = 0,000$ Kontingenzkoeffizient nach Pearson $0,68$; Φ -Koeffizient = $-0,93$ (*OP + adj. RTx* korrelierte stark negativ mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs). *OP* Operation, *adj.* adjuvante, *RTx* Strahlentherapie, *Asterisk* $p \leq 0,001$

scher Zusammenhang: X^2 -Test $p = 0,41$ (Abb. 5b).

Die Häufigkeit des Auftretens metachroner Fernmetastasen war in den untersuchten Patientengruppen nicht signifikant verschieden (X^2 -Test $p = 0,89$), jedoch kam es in der Gruppe der Patienten, die adjuvant aufgrund von Risikofaktoren bestrahlt wurden, zu einem signifikant früheren Auftreten dieser Fernmetastasierung ($p = 0,002$ mit Mann-Whitney-U-Test; Abb. 6b).

Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante Bestrahlung mit hohem LET nach erfolgter operativer Therapie einen signifikanten Einfluss auf die lokale Rezidivrate und auf die Länge des lokalrezidivfreien Überlebens hat.

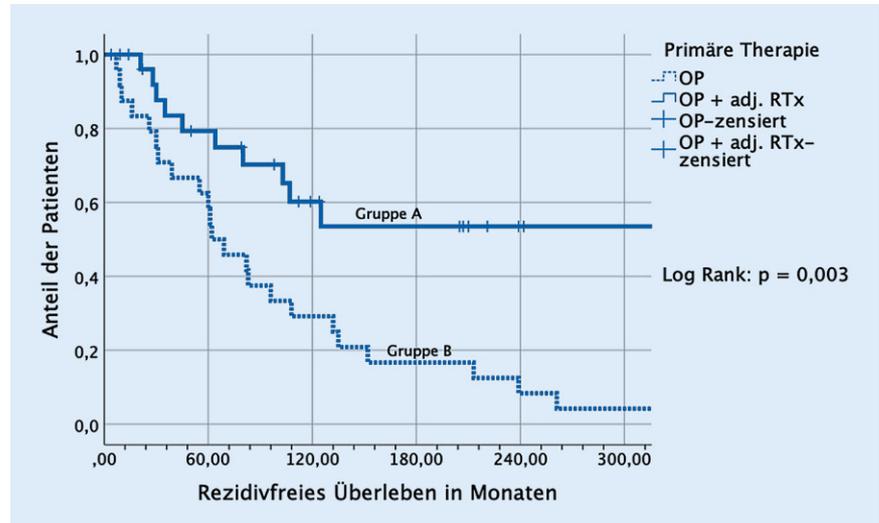


Abb. 3 ▲ Lokalrezidivfreies Überleben. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben in Gruppe B lag bei 58%, in Gruppe A bei 79%, damit war es in Gruppe A statistisch signifikant höher ($p = 0,003$). *OP* Operation, *adj.* adjuvante, *RTx* Strahlentherapie

In Gruppe A (Operation plus adjuvante *RTx*) lag die lokale Rezidivrate trotz des Vorliegens von Risikofaktoren (Pn1, inkomplette Resektion, lokal fortgeschrittenes Tumorstadium) bei nur 7%. Das lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überleben der adjuvant bestrahlten Patienten war mit $p = 0,003$ statistisch signifikant höher als das der Patienten, die nur operiert wurden (Abb. 3 und 4), der Zeitpunkt bis zum Auftreten eines Rezidivs zudem mit 9 Jahren im Vergleich zu 6,7 Jahren deutlich später.

Hieraus ergibt sich, dass die adjuvante Strahlentherapie einen signifikant positiven Einfluss auf die lokale Rezidivrate und das lokalrezidivfreie Überleben hatte. In unserer Studie lag das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren in der adjuvant bestrahlten Gruppe bei 79% und nach 10 Jahren bei 60%. Das rezidivfreie Überleben nach 3–10 Jahren variierte in anderen Studien zwischen 58,2 und 22,6% [7], wenn nicht berücksichtigt wird, welches Therapieverfahren erfolgte. Studien zur adjuvanten Therapie mit Neutronenbestrahlung gaben ein rezidivfreies Überleben nach 5 bzw. 6 Jahren zwischen 66 und 76% an [14, 25, 33].

Das Gesamtüberleben wird dann statistisch signifikant (Breslow $p = 0,032$) positiv beeinflusst, wenn die Hoch-LET-Strahlung erst bei Auftreten eines Rezidivs eingesetzt wird; diese Patienten

lebten länger als Patienten, die unmittelbar postoperativ im Rahmen der primär operativen Therapie bestrahlt wurden (Abb. 1 und 2). Der Follow-up-Zeitraum betrug in der Gesamtgruppe im Median 171,5 Monate, war jedoch in Gruppe B mit 219,5 Monaten deutlich länger als in Gruppe A mit 123,5 Monaten.

Betrachtet man die Gesamtüberlebenskurven bis 15 Jahre nach Erstdiagnose zeigten sich erhebliche Unterschiede im Überleben der beiden Gruppen: Nach 15 Jahren lebten in der adjuvant bestrahlten Gruppe (Gruppe A) nur noch 45% versus 75% in der erst bei Auftreten eines Rezidivs bestrahlten Gruppe B. Dies berücksichtigt die Berechnung mittels Breslow-Index und ist daher signifikant. Eine mögliche Erklärung wäre das durch eine geringere Anzahl an T4-Tumoren bedingte günstigere Risikoprofil in Gruppe B, eine andere eine durch die frühe adjuvante Strahlentherapie bedingte höhere Gesamtmorbiditätsrate. Nach 25 Jahren gleichen sich beide Kurven im Gesamtüberleben an, dies berücksichtigt der Logrank-Test mit einem p -Wert von 0,11.

Langzeitdaten zum Gesamtüberleben 10 Jahre nach Therapie wurden nur in wenigen Studien angegeben. In einer Arbeit von Cicolallo et al., die Daten von EU-ROCARE von 2600 Patienten mit ACC aus 17 Ländern analysierte, ergab sich

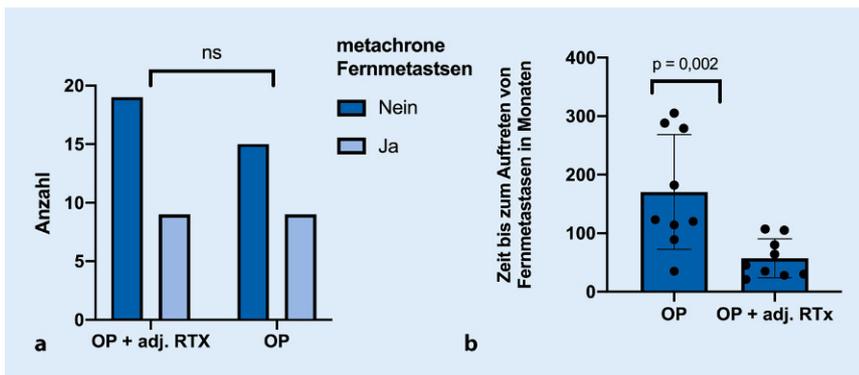
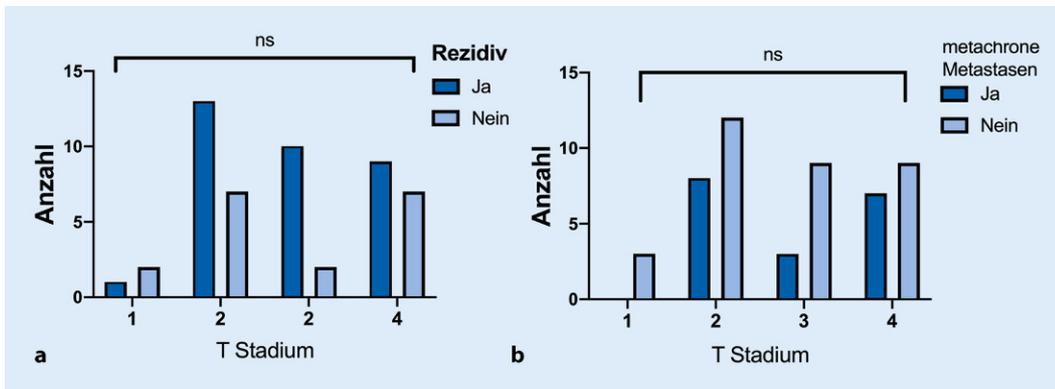


Abb. 6 ▲ Häufigkeit von metachronen Fernmetastasen in den beiden Behandlungsgruppen. Es bestand keine Assoziation zwischen dem Auftreten metachroner Fernmetastasen und der initialen Therapie (X²-Test $p = 0,89$). Jedoch war die Zeitspanne bis zum Auftreten von Fernmetastasen in der Gruppe mit adjuvanter RTx (Strahlentherapie, Median 45 Monate) signifikant kürzer als in der initial nicht bestrahlten Gruppe (Median OP [Operation] 123 Monate); $p = 0,002$ mit Mann-Whitney-U-Test. OP Operation, adj. adjuvante, RTx Strahlentherapie, Asterisk $p < 0,001$

ein 10-Jahres-Überleben von 65 % ohne nach Lokalisation und Therapiemaßnahmen zu differenzieren. Generell zeigten sich jedoch eine bessere Prognose für eine orale Lokalisation, bei früher Erstdiagnose des Tumors sowie auch eine Abhängigkeit vom geographischen Standort [6]. Van den Weert et al. analysierten Daten von 105 Patienten. Hier ergaben sich Überlebensraten von 68 % nach 5 Jahren, 52 % nach 10 Jahren und 28 % nach 20 Jahren. In einer Studie mit 91 Patienten von Huang et al. wurde das 15-Jahres-Überleben mit 24,5 % angegeben [13]. Unsere Zahlen für das 5-, 10- und 20-Jahres-Überleben liegen bei 96, 88 und 56 % für die Gruppe alleinige Operation in der Primärtherapie und Therapie des Lokalrezidivs unter Einschluss der Bestrahlung sowie bei 78, 56 und 38 % für die adjuvant bestrahlte Gruppe.

Das Auftreten von Fernmetastasen wirkte sich im untersuchten Kollektiv

auf das Gesamtüberleben statistisch signifikant negativ aus. Die Häufigkeit der Metastasierung war in beiden Gruppen gleich verteilt. Bei nachgewiesener Metastasierung lagen das mediane Überleben bei 140 Monaten und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 53 %, ohne Metastasierung lagen das mediane Überleben bei 351 Monaten und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 72 %; M1 vs. M0: HR = 2,8-KI (1,3–5,7), $p = 0,007$ (Abb. 5 und 6).

Dies entspricht Beobachtungen anderer Autoren, denen zufolge der Verlauf der Erkrankung an einem ACC unabhängig vom lokalen Rezidiv maßgeblich durch die Fernmetastasierung bestimmt wird [31]. Huang et al. geben in ihrem Kollektiv von 97 Patienten eine Metastasierungsrate von ca. 30 % an, größtenteils pulmonal, sie ziehen hieraus jedoch keine Schlüsse auf das Gesamtüberleben [13]. Dahingegen berichten van Weert et al. bei 105 Patienten mit ACC unterschied-

licher Lokalisation und unterschiedlicher Tumorgöße von einer Metastasierungsrate von 52 % innerhalb von 5 Jahren und postulieren auch einen Einfluss auf das Gesamtüberleben [40].

In den Daten unserer Studie ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Strahlentherapie und der Häufigkeit einer Metastasierung, jedoch war der Zeitraum bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung in der adjuvant bestrahlten Gruppe mit 45 Monaten signifikant kürzer als in der primär nur operativ therapierten Gruppe nach 123 Monaten. Huber et al. konnten zeigen, dass weder die chirurgische Maßnahme noch unterschiedliche radiotherapeutische Interventionen (Neutronen, Photonen, „mixed beam“) einen Einfluss auf das Auftreten einer Fernmetastasierung hatten [14].

Die Größe des Tumors (T-Stadium/UICC[Union for International Cancer Control]-Stadium) hatte in unserem Kollektiv keinen Einfluss auf die Rezidivierung und keinen Einfluss auf die Metastasierung (Abb. 5). Anzumerken ist jedoch, dass Gruppe B (nur Operation) hinsichtlich des Tumorstadiums die vermutlich bessere prognostische Gruppe war. Der Anteil der T4-Tumoren (bzw. UICC IV) war hier geringer als in Gruppe A, bezüglich des N-Stadiums gab es keine Unterschiede.

Der Zeitpunkt der Diagnose einer Metastasierung ist u. a. abhängig von der Bildgebung [18, 28]. Kleinere Metastasen, die bereits zum Zeitpunkt der Primärdiagnose vorhanden waren, konnten mit den früher zu Verfügung stehenden Methoden nicht erkannt werden. Dies und der sehr prothrahierte Verlauf einer

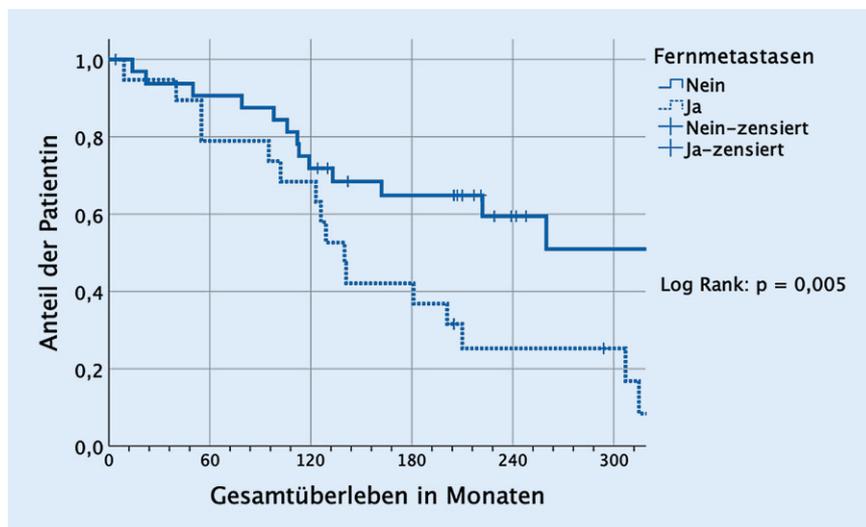


Abb. 7 ▲ Einfluss von Fernmetastasen auf das Gesamtüberleben: statistisch signifikant; M1: medianes ÜL (Überleben) 140 Monate, 10-Jahres-ÜL: 68%; M0: medianes ÜL 351 Monate, 10-Jahres-ÜL 72%; M1 vs. M0: HR = 2,8-KI (1,3–5,7), $p = 0,007$

Metastasierung beim ACC legen die Hypothese nahe, dass der in den kleinen untersuchten Kollektiven nicht erkennbare Einfluss der Lokalthherapie auf die Metastasierung auf einer primär nicht erkannten, aber bereits vorhandenen Generalisierung der Erkrankung beruhte.

Die hier angewandte kombinierte Therapie mit schnellen Neutronen und Photonen erzielte vergleichbar gute Lokalkontrollraten, wie sie auch von Laramore und Douglas mit einer lokoregionären Kontrollrate von 56–59% mit Neutronen vs. 17–25% mit Photonen nach 6 bzw. 10 Jahren erreicht wurden, und unterstützte deren Ergebnisse hinsichtlich einer Überlegenheit des Einsatzes von High-LET-Strahlung gegenüber einer ausschließlichen Photonentherapie [8, 9, 22].

Limitationen der Studie. Der lange Beobachtungszeitraum (z. T. >25 Jahre) bietet einerseits sehr valide Langzeitüberlebensraten, andererseits änderten sich über die Zeit Klassifikationen in Bezug auf Histologie und Tumorstadien, diagnostische Methoden (Bildgebung) und Therapieansätze – in diesem Falle die chirurgische Therapie zunächst ohne, später mit unmittelbarer adjuvanter Radiatio, weiterhin variiert die chirurgische Versorgung mit unterschiedlichen Operationsteams. Zusätzlich variiert in einer Datenbank die Qualität der Daten

mit der Qualität der Dokumentation, die durch wechselnde Personen vorgenommen wird. So war eine Aufarbeitung der histologischen Befunde im Hinblick auf die Resektionsränder und perineurale Infiltration in den Anfängen der Erhebung (späte 1980er-, frühe 1990er-Jahre) retrospektiv nur eingeschränkt möglich und konnte hier, wie die histologische Differenzierung auch, nicht zur weiteren Analyse herangezogen werden. Ebenso waren die bildgebenden Verfahren in den frühen Jahren der Erfassung bei Weitem nicht genau genug, um alle etwaigen Fernmetastasen zu früheren Zeitpunkten zu erfassen.

Eine Hoch-LET-Bestrahlung mit Schwerionen und ggf. auch die Bor-Neutroneneinfangtherapie (BNCT) sind geeignet, die Therapie mit schnellen Neutronen zu ersetzen und könnten aufgrund der günstigen Dosisverteilung zukünftig eine weiter verbesserte Therapiealternative bieten [29].

Zusammenfassung

In der hier analysierten Kohorte von Patienten mit ACC der Speicheldrüsen ergab sich für Patienten, die in der Primärtherapie operativ behandelt und adjuvant mit schnellen Neutronen und Photonen bestrahlt wurden, ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben und eine geringere lokale Rezidivrate als für Patienten, die

erst nach Auftreten eines Lokalrezidivs bestrahlt wurden. Eine spätere Strahlentherapie hatte in dieser Studie signifikant höhere 5-, 10- und 15-Jahres-Gesamtüberlebensraten zur Folge, im Gegensatz zur adjuvanter Radiatio, die keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Eine Fernmetastasierung beeinflusste das Gesamtüberleben signifikant negativ. Ein Therapieeffekt trat unabhängig vom Zeitpunkt der Strahlentherapie nur lokoregionär ein. Mit der schnellen Neutronentherapie konnten hier insgesamt sehr gute Therapieergebnisse erzielt werden.

Nur prospektive, multizentrische Studien mit hohen Patientenzahlen können genaueren Aufschluss darüber geben, inwiefern der Zeitpunkt und die gewählte Form der Strahlentherapie beim ACC unabhängig vom Rezidivzeitpunkt einen tatsächlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Arweiler-Harbeck

Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland
Diana.Arweiler-Harbeck@uk-essen.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Bastian, V. D'Heygere, E. Deuß, H. Lax, A. Wittig, W. Sauerwein und D. Arweiler-Harbeck geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung

nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

Verwendete Literatur

1. Ali S, Palmer FL, Katabi N, Lee N, Shah JP, Patel SG, Ganly I (2017) Long term control rates of patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck managed by surgery and post-operative radiation. *Laryngoscope* 127(10):2265–2269
2. Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L et al (2015) International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoidcystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 37:1038–1045
3. Amit M, Na'ara S, Trejo-Leider L, Ramer N et al (2017) Defining the surgical margins of adenoid cystic carcinoma and their impact on outcome: an international collaborative study. *Head Neck* 39(5):1008–1014
4. Björndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, Homoe P, Sorensen CH, Andersen E, Bundgaard T, Primdahl H, Lambertsen L, Andersen LJ, Godballe C (2011) *Oral Oncol* 47(7):677–682
5. Castello A, Olivari L, Lopci E (2018) Adenoid cystic carcinoma: focus on heavy ion therapy and molecular imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 8(1):1–14
6. Chopra S, Kamdar DP, Cohen DS, Heilbrun LK, Smith D, Kim H, Lin HS, Jacobs JR, Yoo G (2017) Outcomes of nonsurgical management of locally advanced carcinomas of the sinunasal cavity. *Laryngoscope* 127(4):855–861
7. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, van der Poorten V, Triantafyllou A, Hunt JL, Strojan P, Rinaldo A, Haigentz M, Takes RP, Mondin V, Teymoortash A, Thompson LDR, Ferlito A (2015) Adenoid castic carcinoma of the head and neck—un update. *Oral Oncol* 51:652–661
8. Davis C, Sikes J, Namaranian P, Laramore G, Dillon JK (2016) Neutron beam radiation therapy: an overview of treatment and oral complications when treating salivary gland malignancies. *J Oral Maxillofac Surg* 74(4):830–835
9. Douglas JG, Laramore GE, Austin-Seymour M, Koh W, Stelzer K, Griffin TW (2000) Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(3):551–557
10. Ellington CL, Goodman K, Kono SA et al (2012) Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: incidence and survival trends based on 1973–2007 surveillance, epidemiology and end results. *Cancer* 118(18):4444–4451
11. Galdirs TM, Kappler M, Reich W, Eckert AW (2019) Current aspects of salivary gland tumors—a systematic review of the literature. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW* 8:Doc12
12. Griffin TW (1992) Fast neutron radiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 13(1):17–31
13. Huang M, Ma D, Sun K, Yu G, Guo C, Gao F (1997) Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26:435–439
14. Huber PE, Debus J, Latz D, Zierhut D, Bischof M, Wannemacher M, Engenhardt-Cabillic R (2001) Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? *Radiother Oncol* 59(2):161–167
15. International Head and NECK Scientific Group (2017) Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *J Laryngol Otol* 131:96–105
16. Jensen AD, Nikoghosyan AV, Lossner K, Haberer T, Jäkel O, Münter MW, Debus JI (2015) COSMIC: a regimen of intensity modulated radiation therapy plus dose-escalated, raster-scanned carbon ion boost for malignant salivary gland tumors: results of the prospective phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93(1):37–46
17. Jerezczek-Fossa BA, Krengli M, Orecchia R (2006) Particle beam radiotherapy for head and neck tumors: radiobiological basis and clinical experience. *Head Neck* 28:750–760
18. Kirchner J, Schaarschmidt BM, Sauerwein W, Deuschl C, Arweiler-Harbeck D, Holtmann L, Stebner V, Umutlu L, Antoch G, Ruhlmann V (2019) 18F-FDG PET/MRI vs MRI in patients with recurrent adenoid cystic carcinoma. *Head Neck* 41:170–176
19. Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen JE (2004) Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—20 years' experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33(1):25–31
20. Lang S, Rotter N, Lorenzen A, Ihrler S, Eckel R, Hölzel D, Rasp G, Wollenberg B, Sommer K (2005) Salivary gland carcinomas Part II. Diagnosis and therapy. *HNO* 53(10):905–911 (quiz 912–913)
21. Lang S, Rotter N, Lorenzen A, Ihrler S, Eckel R, Hölzel D, Rasp G, Wollenberg B, Sommer K (2005) Salivary gland carcinomas. I. Epidemiology, etiology, malignancy criteria, prognostic parameters and classification. *HNO* 53(9):817–826 (quiz 827–828)
22. Laramore GE et al (1993) Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *JROBP* 27:233–240
23. Lloyd S, Yu JB, Wilson LD, Decker RH (2011) Determinants and patterns of survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck including analysis of adjuvant radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 34:76–81
24. Luksic I, Suton P (2019) Elective neck dissection in adenoid cystic carcinoma of head and neck. Yes or no? A systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276:2957–2962
25. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Hinerman RW, Villaret DB (2004) Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 26(2):154–162
26. Ouyang D, Liang L, Zheng G, Ke Z, Wenig D, Yang W, Su Y, Liao G (2017) Risk factors and prognosis for salivary gland adenoid cystic carcinoma in southern China. *Medicine* 96(5):e5964
27. Orlandi E, Iacovelli NA, Bonora M, Cavallo A, Fossati P (2016) Salivary gland. Photon beam and particle radiotherapy: present and future. *Oral Oncol* 60:146–156
28. Ruhlmann V, Poeppel TD, Veit J, Nagarajah J, Umutlu L, Hoffmann TK, Bockisch A, Herrmann K, Sauerwein W (2017) Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT and MR imaging in patients with adenoid cystic carcinoma. *BMC Cancer* 17:887
29. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Didinger B, Münter M, Jäkel O, Karger CP, Debus J (2005) Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer* 104(2):338–344
30. Schwarz-Furlan S (2011) Salivary gland tumors—pathology and prognosis. *Pathologe* 32(Suppl 2):310–315
31. Spiro RH (1995) Changing trends in the management of salivary tumors. *Semin Surg Oncol* 11:240–245
32. Spratt DA, Salgado LR, Riaz N, Doran MG, Tam M, Wolden S, Katsoulakis E, Rao S, Ho A, Wong R, Lee NY (2014) Results of photon radiotherapy for unresectable salivary gland tumors. Is neutron radiotherapy's local control superior? *Radiol Oncol* 48:56–61
33. Stannard C, Vernimmen F, Carrara H, Jones D, Fredericks S, Hille J, de Kock E (2013) Malignant salivary gland tumours: can fast neutron therapy results point the way to carbon ion therapy? *Radiother Oncol* 109(2):262–268
34. Stenner M, Molls C, Luers JC, Beutner D, Klusmann JP, Hüttenbrink KB (2012) Occurrence of lymph node metastasis in early-stage parotid gland cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269:643–648
35. Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M, Terashima K, Fujii O, Jin D, Niwa Y, Morimoto K, Akagi T, Dalmon T, Sasaki R, Hishikawa Y, Abe M, Murakami M, Fuwa N (2014) Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 113:264–270
36. Timoshchuk MA, Dekker P, Hippe DS, Parvathani U, Liao JJ, Laramore GE, Dillon JK (2019) The efficacy of neutron radiotherapy in treating salivary gland malignancies. *Oral Oncol* 88:51–57
37. Wang X, Luo Y, Li M, Yan H, Sun M, Fan (2017) Management of salivary gland carcinomas—a review. *Oncotarget* 8(3):3946–3956
38. v Weert S, v Waal I, Bree R, Rietveld DHF, Kuik JD, Leemans CR (2013) Adenoidcystic carcinoma of the head and neck: a single-center analysis of 105 consecutive cases over a 30-year period. *Oral Oncol* 49:824–829

Weiterführende Literatur

32. Spiro RH (1997) Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg* 174:195–198
36. Suarez C, Barnes L, Silver CE, Rodrigo JP, Shah JP, Triantafyllou A, Rinaldo A, Cardesa A, Pitman KT, Kowalski LP, Robbins KT, Hellquist H, Nedina JA, Bree R, Takes RP, Cola-Pelaz A, Bradley PJ, Gnepp DR, Teymoortash A, Strojan P, Mendenhall WM, Eloy JA, Bishop JA, Devaney KO, Thompson LDR, Hamoir M, Slootweg PJ, Vander Poorten V, Williams MD, Wenig BM, Skalova A, Ferlito A (2016) Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of oral cavity and oropharynx: a collective international review. *Auris Nasus Larynx* 43:477–484