Diagnose und Therapie

# Das adenoidzystische Karzinom

**Das adenoidzystische Karzinom ist nach dem Mukoepidermoidkarzinom das zweithäufigste Speicheldrüsenmalignom und wird gemäss der WHO-Klassifikation zu den high-risk Malignomen gezählt. Aufgrund seines langsamen Wachstums birgt es in der Diagnosestellung die Gefahr als benigne fehlgedeutet zu werden.**

**Le carcinome adénoïde cystique est après le carcinome mucoepidermoïde, le deuxième malignome de la glande salivaire le plus fréquent. En fonction de la classification de l'OMS il est compté en termes de risque de récidive aux tumeurs à haut risque. La lenteur de croissance du carcinome adénoïde cystique présente le risque d'être diagnostiqué bénigne de manière incorrecte.**

**Dr. med.**
**Alexander Conrad Volck**
St. Gallen

Das adenoidzystische Karzinom (ACC) ist nach dem Mukoepidermoidkarzinom mit 22% aller Malignome (11% aller Neoplasien) das zweithäufigste Speicheldrüsenmalignom (1,2). Es wird gemäss der WHO-Klassifikation hinsichtlich der Lokalrezidivgefahr zu den high-risk Malignomen gezählt. Beim ACC gibt es keine eindeutige Geschlechterpräferenz. Einige Studien deuten auf eine minime Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes hin. 80–85% aller Speicheldrüsentumoren treten in der Glandula parotis auf und sind beim Erwachsenen in der Mehrzahl der Fälle benigne (70–80%) (3). Je kleiner die betroffene Speicheldrüse jedoch ist, desto höher ist das Risiko, dass es sich bei einer neu diagnostizierten Raumforderung um ein Malignom handelt. So sind ca. 50% aller Tumoren der Glandula submandibularis, sowie 70–90% der Tumoren der Glandula sublingualis maligne (3,4). Neben den grossen Kopfspeicheldrüsen können sich auch in den vielen kleinen Speicheldrüsen der Schleimhäute Tumoren entwickeln, wobei diese in 50–75% der Fälle maligne sind (3,4). Manifestationsorte dieser Tumoren der kleinen Speicheldrüsen sind die Mundhöhle (insbesondere am harten Gaumen), der Oropharynx, der Epipharynx, die Trachea, sowie das Mittelohr. Insbesondere die beiden Letztgenannten stellen aufgrund ihrer schlechten Zugänglichkeit eine Herausforderung für die Untersucher dar und nicht selten vergehen Monate bis Jahre bis zur korrekten Diagnosestellung. Generell ist eine Erhöhung der Inzidenz von Speicheldrüsentumoren bei stattgehabter Strahlenexposition zu beobachten. Dieses Phänomen wurde in einer Studie mit Überlebenden des ersten Atombomben-Abwurfes in Japan (5) erstmalig beschrieben und auch bei Patienten nach Radiatio eines Lymphomes beobachtet (6). Beim ACC sind bis heute keine spezifischen Risikofaktoren bekannt, die die Entstehung begünstigen würden.

## Symptome

Klinisch manifestiert sich das ACC in den meisten Fällen als indolente, indurierte Schwellung im Bereich der Speicheldrüsen. Es wächst typischerweise sehr langsam und birgt daher die Gefahr, als benigne fehlgedeutet zu werden. Alarmzeichen sind periphere Nervenparesen wie beispielsweise eine Fazialisparese bei einem Tumor der Glandula parotis. Nervenausfälle sind für das ACC typisch, da es aufgrund seiner Neurotropie zu einer perineuralen Infiltration und einer Ausbreitung entlang der Nerven neigt (80%) (7). Entsprechend können dann bei Infiltration sensibler Nerven auch Schmerzen im Vordergrund stehen. Auch skip-lesions, also tumorfreie Abschnitte einer Nervenscheide mit weiterem Tumorbefall weiter proximal, sind häufig. Beim ACC der Trachea ist das häufigste Erstsymptom eine langsam progrediente Belastungsdyspnoe. Bei einer Manifestation im Mittelohr zeigen sich meist unspezifische Symptome wie Schallleitungsschwerhörigkeit, chronische Otitis media serosa und Tubenventilationsstörung. Bei endonasaler Manifestation kann eine einseitige Anosmie aufgrund einer perineuralen Infiltration der Fila olfactoria ein erster Hinweis sein. Bei Befall der kleinen Speicheldrüsen enoral zeigt sich eine schmerzlose submuköse Schwellung, häufig unter intakter, seltener ulzerierter Schleimhaut.

Das ACC metastasiert primär hämatogen und seltener in regionäre Lymphknoten (5–10%). Fernmetastasen sind bei 30–50% der Patienten bereits bei der Diagnosestellung vorhanden (8) und können auch noch 10–20 Jahre nach Diagnosestellung und Therapie auftreten. Häufigste Zielorgane für eine Fernmetastasierung sind die Lunge, deutlich seltener die Knochen, die Leber sowie das Gehirn (9).

## Diagnose

Im Bereich visuell oder sonographisch gut zugänglicher Läsionen, wie in der Mundhöhle oder den grossen Speicheldrüsen, sollte die Diagnose mittels Feinnadelpunktion (FNP) zytopathologisch gesichert werden. Hiermit ist eine weitgehend sichere (ca. 95%) Differenzierung zwischen Benignität und Malignität eines Befundes möglich (10,11). Eine offene Biopsie birgt die Gefahr der Dissemination von Zellen eines allfälligen pleomorphen Adenomes und damit von Rezidiven, sowie einer Läsion des N. facialis bei Raumforderungen im Bereich der Glandula parotis. Prinzipiell sollte jede periphere Fazialisparese eine sonographische Untersuchung der Glandula parotis zum Ausschluss eines Malignomes nach sich ziehen. Bei gesicherter Diagnose oder beim zytologischen Verdacht auf ein ACC sollte präoperativ stets ein MRI mit Gadolinum als Kontrastmittel zur Beurteilung der Ausdehnung und einer allfälligen perineuralen Infiltration durchgeführt werden (Abb. 1). Weiterhin ist das MRI bei parapharyngealer oder möglicher intracranieller Ausbreitung der Computertomographie überlegen. Typischerweise zeigt sich das ACC im MRI sowohl in T1 als auch in T2 gewichteten Sequenzen als hypointens mit hyperintenser Anreicherung bei Applikation von Gadolinum. Für das Staging der zervikalen Lymphknoten besitzt die Halssonographie die höchste Sensitivität und zusammen mit der ultraschallgesteuerten FNP die höchste Spezifität (12–14). Ein Thorax-CT hinsichtlich einer möglichen pulmonalen Metastasierung komplettiert das Staging.

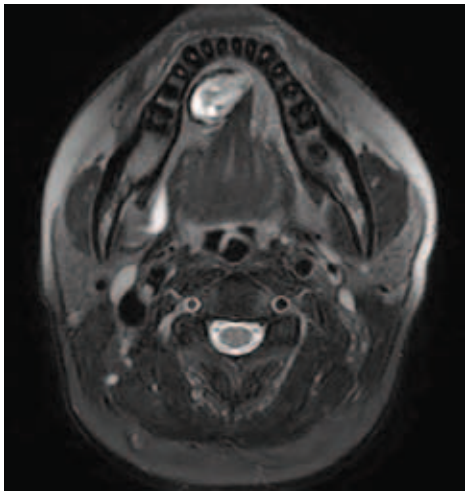

**Abb. 1: ACC ausgehend von der Glandula sublingualis rechts im MRI (T2 mit Gadolinum)**

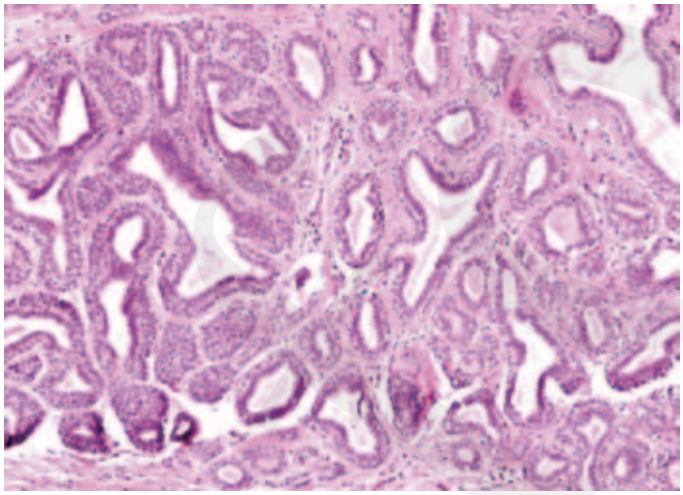

**Abb. 2: Histologisches Bild eines ACC vom tubulären Typ, HE-Färbung**

## Staging

Das ACC der grossen Speicheldrüsen wird gemäss der TNM-Kriterien der UICC und AJCC (7. Edition) (15) klassifiziert (Tab. 1). Für die Tumoren der kleinen Speicheldrüsen existiert keine Klassifikation.

## Histologie

Das ACC besteht sowohl aus Zellen der Speichelgänge als auch aus Basalzellen und myoepithelialen Zellen. Histologisch ist die häufigste Form mit 45% ein kribriformes Wachstumsmuster mit Vakuolen, gefolgt vom tubulären Subtyp (35%) (Abb. 2) sowie vom soliden Typ (20%). Auch das Grading bestimmt sich anhand des vorwiegenden histologischen Wachstumsmusters. Dabei besteht eine zunehmende Aggressivität des Tumors von Grad 1 (tubulärer Typ) über Grad 2 (kribriformer Typ) zu Grad 3 (solider Typ).

## Therapie

Die aktuell einzige kurative Therapieoption eines ACC besteht in der Resektion des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand. Letzterer wird kontrovers diskutiert und ist durch umgebende Strukturen wie Hirnnerven, vitale Gefässe sowie die Schädelbasis häufig limitiert. Beim ACC der Glandula parotis wird je nach Lokalisation des Tumors in der Drüse eine totale Parotidektomie (bei Lokalisation im tiefen Lappen der Drüse) oder eine laterale Parotidektomie (bei Lokalisation im oberflächlichen Lappen), ggf. mit Rekonstruktion des N. facialis, empfohlen (16,17). Beim ACC der Glandula submandibularis wird ebenfalls eine vollständige en-bloc Entfernung der Speicheldrüse mit den umliegenden, vom Tumor infiltrierten Strukturen, und ausreichendem Sicherheitsabstand empfohlen (18,19). Eine elektive neck dissection beim klinischen N0-Hals wird bei Speicheldrüsenmalignomen kontrovers diskutiert. Aufgrund der eher hämatogenen und seltenen lymphogenen Metastasierung wird diese beim ACC in der Regel nicht durchgeführt (20–22).

Auch wenn das ACC kaum strahlensensibel ist, zeigen aktuelle Studien, dass eine postoperative Radiatio, insbesondere bei knappen Resektionsrändern oder perineuralem Tumorwachstum, sowohl die Lokalrezidivrate senkt als auch das Langzeitüberleben signifikant erhöht (23–26). Aufgrund der niedrigen Strahlensensibilität werden jedoch hohe Dosen (mindestens 66 Gy mit fraktionierter Applikation von 2 Gy pro Bestrahlung) benötigt. Neuere Studien empfehlen hier teilweise eine Therapie mit Protonen oder sonstigen schweren Teilchen (z. B. Kohlenstoffionen), um gesundes Gewebe besser zu schonen und die Nebenwirkungen zu minimieren. Eine primäre Radiotherapie sowie der Einsatz von Chemotherapeutika kommen nur im palliativen Setting bei inoperablen Patienten oder metastasierten Leiden zum Einsatz. Aufgrund des häufig sehr langsamen Wachstums von Metastasen über Jahre hinweg sollte die chirurgische Sanierung des Primärtumors auch bei Vorliegen von Metastasen angestrebt werden. Cisplatin, Paclitaxel, Mitoxantron, Doxo-/Epirubicin, Metothrexat und Vinorelbine werden im Rahmen der Systemtherapie verwendet, wobei eher geringe Response-Raten zwischen 10 und 40% erreicht werden (27–30). Molecular-targeted-Therapie mit spezifischen Antikörpern spielt aktuell noch keine Rolle in der Behandlung des ACC. Eine immer genauere Charakterisierung auf molekulargenetischer Ebene sollte in Zukunft die Konzeption von Studien mit potentiell wirksamen Therapien ermöglichen. Relevante Mutationen und implizierte, molekulare Signalwege werden hierbei exploriert (31,32). Dies ermöglicht den Einschluss der Patienten in Phase-I Studien an spezialisierten Zentren und bietet somit in dieser seltenen klinischen Situation (orphan disease) valable Behandlungsmöglichkeiten (33,34). Häufig erfolgt bereits bei Einschluss eine Vorselektion der Patienten entsprechend vorhandener Treibermutationen oder aktivierter Signalwege, die gezielt angegangen werden können.

**TAB. 1** **Klassifizierung der Tumoren der grossen Speicheldrüsen gemäss der TNM-Kriterien**

| | | | |
|---|---|---|---|
| T1 | <2 cm, kein extraparenchymales Wachstum | N1 | Singuläre ipsilaterale Lymphknoten-metastase <3 cm |
| T2 | 2–4 cm, kein extraparenchymales Wachstum | N2a | Singuläre ipsilaterale Lymphknoten-metastase 3–6 cm |
| T3 | > 4 cm und/oder extraparenchymale Ausdehnung | N2b | Multiple ipsilaterale Lymphknoten-metastasen, alle ≤6 cm |
| T4a | Infiltration von Haut, N.facialis, Unterkiefer oder Gehörgang | N2c | Bilaterale oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen, alle ≤6 cm |
| T4b | Infiltration Schädelbasis/Pterygoid oder Ummauerung der A. carotis | N3 | Lymphknotenmetastase >6 cm |

Aufgrund des langsamen Wachstums kann bei den meist asymptomatischen Patienten durchwegs auch für lange Zeit exspektativ mit regelmässigen radiologischen Kontrollen der Metastasen vorgegangen werden. Mit der medikamentösen Therapie des ACC wird sich ein Artikel einer späteren Ausgabe von "info@onkologie" noch ausführlicher beschäftigen.

## Prognose

Das 5-Jahres-Überleben beim ACC beträgt durchschnittlich für alle Stadien 75–80%. Diese Zahl täuscht über die eigentliche Malignität des Tumors hinweg und ist durch das langsame Wachstum des ACC bedingt. So beträgt auch bei ausgeprägter pulmonaler Metastasierung die mediane Überlebenszeit noch 3,5 Jahre. Das 15-Jahres-Überleben beträgt nur noch 20–35% und das 20-Jahres-Überleben nur noch 10–15% (35,36). Diese Zahlen verdeutlichen ebenfalls das langsame Wachstum, sowie die Fähigkeit des ACC, auch nach vielen Jahren noch Rezidive bzw. Fernmetastasen zu entwickeln. Häufig sind wait and scan-Strategien bei metastasierter Erkrankung für Monate bis Jahre sinnvoll. Phasen mit stabiler Erkrankung wechseln sich mit leichter Krankheitsprogression ab. Den Moment eines Behandlungsbeginns, unter Berücksichtigung der marginalen Resultate einer palliativen Systemtherapie und mit genauer Zieldefinition, gilt es nicht zu verpassen.

**Dr. med. Alexander Conrad Volck**
**Dr. med. Marco Siano**
**Dr. med. Michael Töpfer**
**Dr. med. Christine Elisabeth Abée**
**Dr. med. Martina Anja Broglie-Däppen**
**Prof. Dr. med. Sandro J. Stöckli**
Hals-Nasen-Ohrenklinik, Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstr. 95, 9007 St. Gallen
alexander.volck@kssg.ch

**Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Take-Home Message

- Das ACC zeichnet sich durch eine perineurale Ausbreitung mit skip-lesions, sowie ein sehr langsames Wachstum aus
- Je kleiner die Speicheldrüse, desto eher ist ein Tumor maligne
- Häufig auch noch späte hämatogene Metastasierung
- Kurative Therapie nur durch radikale Operation, häufig mit adjuvanter Radiatio
- Bei Metastasierung Studieneinschluss evaluieren

### Message à retenir

- Le CAC se caractérise par une propagation périneurale avec skip-lesions, ainsi qu'une croissance très lente
- Le plus petit la glande salivaire, le plus souvent la tumeur est maligne
- Souvent des métastases hématogènes même tardives
- Traitement curatif que par une chirurgie radicale, souvent avec une radiothérapie adjuvante
- Évaluer l'inscription dans des études en cas de métastases

**Literatur:**

1. Spiro RH et al. Adenoid cystic carcinoma: factors influencing survival. Am J Surg 1979; 138:579-83
2. Brown JS. Prognostic factors in oral, oropharyngeal and salivary gland cancer. In: Booth PW, Schendel SA, Hausamen J-E (eds): Maxillofacial surgery (Volume 1) 1999
3. Tumours of the Salivary Glands. In: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours, Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. (Eds), World Health Organization, Lyon 2005. p.209
4. Guzzo M et al. Major and minor salivary gland tumors. Crit Rev Oncol Hematol 2010;74:134
5. Saku T et al. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Cancer 1997;79(8):1465
6. Boukheris H et al. Risk of radiation-related salivary gland carcinomas among survivors of Hodgkin lymphoma: a population-based analysis. Cancer 2008;113(11):3153
7. Lang S et al. Salivary gland carcinomas Part II. Diagnosis and therapy. Hno 2005;53:905-11; quiz 912-903
8. Myers EN, Ferris RL, editors. Salivary gland disorders. Berlin: Springer; 2007
9. Licitra L et al. Major and minor salivary glands tumours. Crit Rev Oncol Hematol 2003;45:215
10. Zbären P et al. Value of fine-needle aspiration cytology of parotid gland masses. Laryngoscope 2001;111:1989–92
11. Al-Khafaji BM et al. Fineneedle aspiration of 154 parotid masses with histologic correlation: ten-year experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Cancer 1998;84:153–9
12. Lee YY et al. Imaging of salivary gland tumours. Eur J Radiol 2008;66:419
13. Hisatomi M et al. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI in the salivary gland tumors. Oral Oncol 2007;43:940
14. Koyuncu M et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of parotid tumors. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:726
15. TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition, Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Eds.), UICC, Wiley-Blackwell 2009, p.54ff
16. O'Brien CJ. Current management of benign parotid tumors--the role of limited superficial parotidectomy. Head Neck 2003;25:946
17. Lim YC et al. Conservative parotidectomy for the treatment of parotid cancers. Oral Oncol 2005;41:1021
18. Kaszuba SM et al. Effect of initial treatment on disease outcome for patients with submandibular gland carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:546
19. Yu T et al. Malignant sublingual gland tumors: a retrospective clinicopathologic study of 28 cases. Oncology 2007;72:39
20. Perez DE et al. Sublingual salivary gland tumors: clinicopathologic study of six cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:449
21. Rinaldo A et al. Management of malignant sublingual salivary gland tumors. Oral Oncol 2004;40:2
22. Schramm VL Jr, Imola MJ. Management of nasopharyngeal salivary gland malignancy. Laryngoscope 2001;111:1533
23. Chen AM et al. Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:1044
24. Mendenhall WM et al. Radiotherapy alone or combined with surgery for salivary gland carcinoma. Cancer 2005;103:2544
25. Gurney TA et al. Adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands treated with surgery and radiation. Laryngoscope 2005;115:1278
26. Silverman DA et al. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 2004;114:1194
27. Schramm VL Jr et al. Cisplatin therapy for adenoid cystic carcinoma. Arch Otolaryngol 1981;107:739
28. Verweij J et al. Phase II study on mitoxantrone in adenoid cystic carcinomas of the head and neck. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. Ann Oncol 1996;7:867
29. Vermorken JB et al. Epirubicin in patients with advanced or recurrent adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a phase II study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. Ann Oncol 1993;4:785
30. Airoldi M et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. Cancer 2001;91:541
31. Ross JS et al. Comprehensive genomic profiling of relapsed and metastatic adenoid cystic carcinomas by next-generation sequencing reveals potential new routes to targeted therapies. Am J Surg Pathol 2014;38(2):235-8
32. Stephens PJ et al. Whole exome sequencing of adenoid cystic carcinoma. J Clin Invest.2013;123(7):2965-8
33. Horstmann E et al. Risks and benefits of phase 1 oncology trials, 1991 through 2002. N Engl J Med 2005;352(9):895-904
34. Italiano A et al. Treatment outcome and survival in participants of phase I oncology trials carried out from 2003 to 2006 at Institut Gustave Roussy. Ann Oncol 2008;19(4):787-92
35. Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. Am J Surg 1992;164(6):623-8
36. Fordice J et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125(2):149-52