

**Redaktion**Benedicta Beck-Broichsitter, Berlin  
Tobias Ettl, Regensburg

# Therapie der bösartigen Speicheldrüsentumoren

Tobias Ettl<sup>1</sup> · Orlando Guntinas-Lichius<sup>2</sup> · Carmen Stromberger<sup>3</sup> · Damian T. Rieke<sup>4,5</sup> · Ulrich Keilholz<sup>4,5</sup><sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland<sup>3</sup> Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland<sup>4</sup> Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland<sup>5</sup> Comprehensive Cancer Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

## In diesem Beitrag

**– Chirurgische Therapie**

Karzinome der Glandula parotis • Karzinome der Glandula submandibularis und Gl. sublingualis • Von den kleinen Speicheldrüsen ausgehende Karzinome • Therapie der regionären Lymphknoten

**– Spezielle Aspekte zur Behandlung des N. facialis**

Planung der Rehabilitation der Nervenfunktion • Chirurgische Techniken zur Rehabilitation der Nervenfunktion • Nachsorge und nichtchirurgische adjuvante Rehabilitation

**– Radiotherapie**

Photonentherapie • Partikeltherapie • Planung der Radiotherapie

**– Medikamentöse Therapie**

Adjuvante Radio(chemo)therapie • Therapie bei inoperablem Rezidiv und hämatogener Metastasierung • Entwicklung von Chemotherapieprotokollen • Gezielte Therapie • Molekulares Profiling im Rahmen von Präzisionsonkologieprogrammen • Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren

## Zusammenfassung

Die malignen Speicheldrüsentumoren sind eine extrem heterogene Gruppe seltener Tumoren mit großer klinischer, pathologischer und molekularbiologischer Variabilität. Die chirurgische Resektion stellt in den meisten Fällen die Therapie der Wahl dar. Bei lokal fortgeschrittenen oder aggressiven malignen Tumoren ist häufig eine adjuvante Radiotherapie indiziert, die das Risiko für ein Lokalrezidiv reduziert. Kontrovers diskutiert wird das Ausmaß der Parotidektomie bei Karzinomen der Glandula parotis, insbesondere die Behandlung des N. facialis. Einigkeit herrscht weitestgehend darüber, diesen Nerv, wann immer möglich, zu erhalten, sofern nicht eine präoperative Parese oder eine offensichtliche intraoperative Tumorf infiltration einem Nervenerhalt entgegenstehen. Resezierte Anteile des N. facialis sollten möglichst sofort rekonstruiert werden. Die Chirurgie der von den kleinen Speicheldrüsen ausgehenden Karzinome entspricht weitgehend dem Vorgehen bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen. Bei adenoidzystischen Karzinomen ist aufgrund des perineuralen Wachstums und des häufigen Bezugs zur Schädelbasis eine R0-Resektion oft nicht zu erreichen, was die besondere Bedeutung der adjuvanten Radiotherapie bei dieser Entität unterstreicht. Die Indikation der elektiven „neck dissection“ im cN0-Fall wird ebenfalls uneinheitlich gestellt. Während einige Autoren die generelle Lymphknotenraumung bei allen Karzinomen fordern, lautet der überwiegende Konsens, eine elektive „neck dissection“ bei fortgeschrittener Tumorgroße, High-grade-Karzinomen und erhöhtem Sicherheitsbedürfnis durchzuführen. Die zunehmende Erkenntnis genomischer Alterationen und tumorspezifischer Signalwege eröffnet neue vielversprechende Möglichkeiten zielgerichteter molekularer Therapien im fortgeschrittenen Tumorstadium.

**Schlüsselwörter**

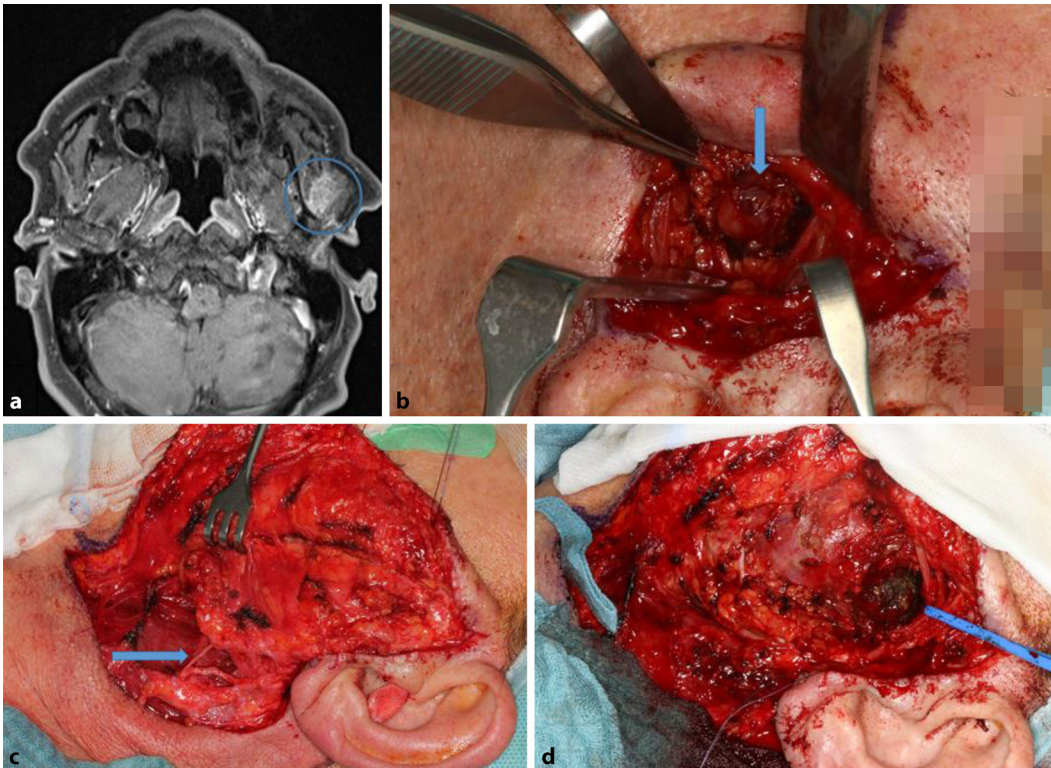
Neoplasien · Glandula parotis · N. facialis · Strahlentherapie · Zielgerichtete Therapie



QR-Code scannen &amp; Beitrag online lesen

Trotzzunehmender molekularbiologischer Erkenntnisse und rapider Fortschritte bei der Entwicklung zielgerichteter Therapien stellt die Operation nach wie vor die initiale Therapie der Wahl bei den meisten primären Speicheldrüsenkarzinomen dar. Technisch sind diese Eingriffe anspruchsvoll, da die Tumoren häufig in unmittelbarer Nähe zu kritischen Strukturen wie z. B. dem N. facialis (Fazialis) oder der Schädelbasis wachsen. Die Radikalität der Resek-

tion muss hinsichtlich des onkologischen Benefits einerseits und der operativ bedingten Einschränkungen der Lebensqualität andererseits kritisch geprüft werden. Die Entität und der Malignitätsgrad des Tumors bestimmen neben der Tumorgroße maßgeblich das Therapieausmaß, so etwa die Notwendigkeit einer „neck dissection“, aber auch die einer Strahlentherapie. Das Hauptaugenmerk der derzeitigen präklinischen und klinischen Studien liegt auf



**Abb. 1** ▲ Tumor im tiefen Pol der Gl. parotis links. **a** T1-gewichtetes Magnetresonanztomogramm mit erhöhter, inhomogener Signalintensität und unscharfer Begrenzung der Raumforderung. **b** Beginn mit extrakapsulärer Dissektion. Der Tumor (Pfeil) zeigt sich unterhalb der Nervenebene zwischen R. buccalis und R. zygomaticus n. facialis. Bei dieser Lage relevante Gefahr einer Nervenschädigung bei präoperativer Stanzbiopsie. Schnellschnitтерgebnis: intermediär differenziertes onkozytäres Mukoepidermoidkarzinom. **c** Intraoperativer Wechsel auf totale Parotidektomie mit „neck dissection“, wie mit dem Patienten präoperativ besprochen. Zu sehen ist der anteriore Abgang des N. auricularis magnus (Pfeil), der immer geopfert werden muss. Der dorsale Anteil kann oftmals erhalten werden. **d** Situation nach modifizierter totaler nervenerhaltender Parotidektomie. Zygomatikofaziale Nervenäste angeschlungen. Mediokaudale, tumorferne Drüsenanteile zum Schutz der zervikofazialen Nervenäste belassen

der Entwicklung und Anwendung neuer zielgerichteter molekularer Therapien.

### Chirurgische Therapie

Die Resektion von Karzinomen der Speicheldrüsen richtet sich nach der Lokalisation und dem Ausmaß des Tumors. Ziel ist die Entfernung des Tumors in gesunden Grenzen.

### Karzinome der Glandula parotis

Für Tumoren der Glandula (Gl.) parotis ist die präoperative Kenntnis der Dignität, zumindest aber einer Malignität des Befundes von großem Vorteil. Falls dies nicht durch eine Feinnadelaspirationszytologie, Feingewebestanzbiopsie oder eine offensichtliche Malignität in der Bildgebung (Invasion in umgebendes Gewebe, Metastasierung) gesichert werden kann,

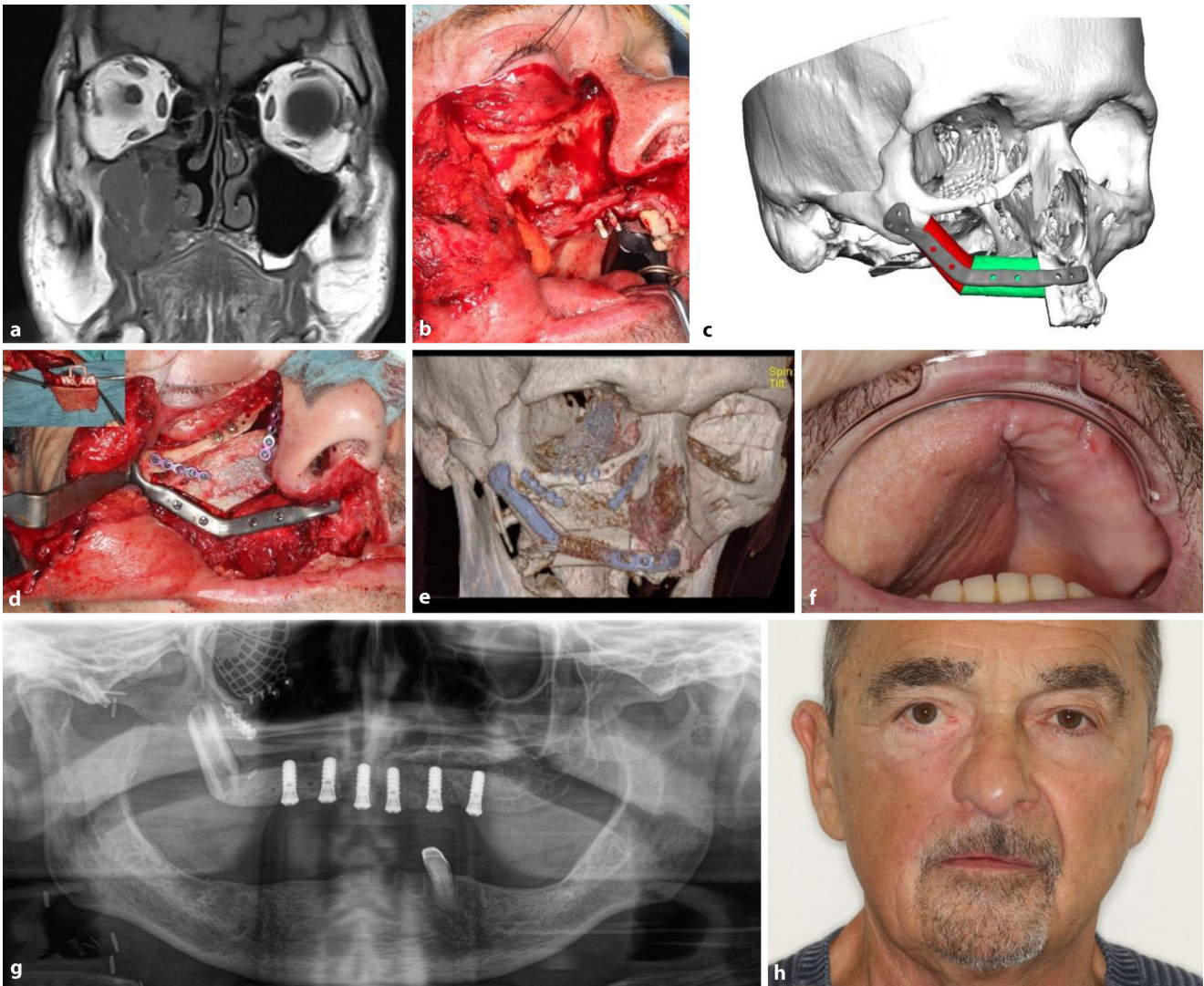
muss mit dem Patienten vor der Operation vereinbart werden, ob im Falle einer durch Schnellschnitt gesicherten Malignität des Befundes die Operation mit der notwendigen Radikalität fortgeführt oder der Eingriff abgebrochen und das weitere Vorgehen mit dem Patienten besprochen werden soll (■ Abb. 1). Falls die Malignität des Befundes bekannt ist, erfolgt die Tumorresektion in Form einer Parotidektomie. Kontrovers ist dabei deren Ausmaß. Bei T1/T2-Karzinomen des lateralen Pols wird derzeit die konservative laterale (superfizielle) Parotidektomie mit Nervendarstellung und -erhalt positiv diskutiert [1]. Onkologisch entscheidend ist, dass ein Saum gesunden Speicheldrüsengewebes um den Tumor gewährleistet ist. Eindeutige Angaben zum angestrebten Sicherheitsabstand existieren nicht. Für eine totale Parotidektomie auch bei T1/T2-Tumoren des lateralen Pols sprechen Pub-

likationen, nach denen in bis zu 25% der Fälle Lymphknotenmetastasen intraparotideal zu finden sind und damit neben dem lateralen Pol auch der tiefe Parotisanteil, der ebenfalls Lymphknoten enthält, entfernt werden sollte [2, 3].

» Ein Saum gesunden Speicheldrüsengewebes um den Tumor muss gewährleistet sein

Wichtig ist auch an dieser Stelle der Malignitätsgrad des Tumors. High-grade-Varianten sollten grundsätzlich großzügiger reseziert werden. Ebenso werden T3/T4-Tumoren generell in Form einer totalen oder der Ausdehnung entsprechend erweiterten Parotidektomie operiert. Hier stellt sich die Frage einer notwendigen Resektion des N. facialis. Wenn keine präoperative Parese besteht und der Tumor keinen direkten Kontakt zum Nerv zeigt, wird er in jedem





**Abb. 2** ▲ Adenoidzystisches Karzinom der rechten Kieferhöhle. **a** Koronare Darstellung im Magnetresonanztomogramm. **b** Darstellung des Tumors über Zugang nach Weber-Ferguson. **c** CAD/CAM-Planung der Oberkieferrekonstruktion mit freiem Fibulatransplantat. Regelrechte Position des Orbitaimplantats. **d** Intraoperativer Situs mit positionierter Fibula und patientenspezifischem Implantat (PSI). Zusätzlich freies Beckenkammtransplantat zur Rekonstruktion der Kieferhöhlenvorderwand. **e** 3-D-Darstellung des postoperativen Computertomogramms. **f** Hautinsel intraoral 6 Monate postoperativ und nach erfolgter Strahlentherapie. **g** Orthopantomogramm nach 18 Monaten mit Implantaten nach Entfernung des PSI. **h** En-face-Aufnahme 3 Jahre postoperativ mit gutem ästhetischen Ergebnis bei akzeptablem Ektropium des rechten Unterlids

Fall geschont [4]. Grenzt der Tumor direkt an einen klinisch funktionstüchtigen N. facialis, sollte ebenfalls versucht werden, den betreffenden Nervenast unter Zuhilfenahme optischer Vergrößerungen vom Tumor zu befreien. Damit ergibt sich i. d. R. die Indikation zu Nachbestrahlung, was im Einzelfall mit dem Patienten gegenüber einer Nervenresektion und der damit einhergehenden Folgen der Fazialislähmung besprochen und abgewogen werden muss [5]. Im Falle einer präoperativ ersichtlichen Fazialisschwäche oder bei klarer intraoperativer Nerveninfiltrati-

on muss eine radikale Parotidektomie mit Resektion zumindest des betroffenen Astes und wenn möglich sofortiger Rekonstruktion erfolgen [4, 6]. Die erweiterte radikale Parotidektomie umfasst die Resektion angrenzender Strukturen wie Haut, Muskulatur und Knochengewebe. Grundsätzlich ist bei der Abwägung der Radikalität der Parotidektomie zu bedenken, dass in vielen Fällen, insbesondere bei adenoidzystischen Karzinomen (ACC), das Überleben häufig nicht durch das lokale Tumorwachstum, sondern durch die Metastasierung bestimmt ist [7].

### Karzinome der Glandula submandibularis und Gl. sublingualis

Von der Gl. submandibularis ausgehende Karzinome werden en bloc mit der Drüse reseziert. Die Erhaltung des N. facialis, N. hypoglossus und N. lingualis wird dabei angestrebt, sofern dies onkologisch vertretbar ist [8]. In der Regel beinhaltet der Eingriff auch eine selektive „neck dissection“ der Level I–III [9].

Karzinome der Gl. sublingualis sind bekanntermaßen sehr selten. Auch hier ist die Resektion die Therapie der Wahl, wobei die

<b>Tab. 1</b> Übersicht für die Planung der Rehabilitation der Wiederherstellung der Funktion des N. facialis, wenn der Nerv oder Teile des Nerven bei Patienten mit einem Speicheldrüsenkarzinom reseziert werden müssen. (Modifiziert nach Guntinas-Lichius et al. [4])	
Chirurgische Methode	Kommentar
<b>A. Frühe Rekonstruktion einer extratemporalen Läsion</b>	
<i>Stufe I</i>	
A.1 Primäre direkte Naht des N. facialis	Periphere Läsion ≤ 1 cm, Spannung auf der Naht vermeiden
A.2 Interponat	Periphere Läsion > 1 cm, einfache segmentale Defekte
A.3 Oberlidgewicht	Besser als eine Tarsorrhaphie
<i>Stufe II</i>	
A.4 Adjuvante Maßnahmen	–
<b>B. Frühe Rekonstruktion, wenn proximaler N. facialis nicht zur Verfügung steht oder schwer erreichbar ist</b>	
<i>Stufe I:</i>	
B.1 Hypoglossus-Fazialis-Jump-Naht	Viel besser als klassische Hypoglossus-Fazialis-Nerven-naht. Proximaler Fazialisstumpf nicht vorhanden oder vorhanden, aber Defekt > 1 cm oder komplexer segmentaler Defekt
B.2 Oberlidgewicht	–
B.3 Kombinierte Nervenrekonstruktion	Komplexer segmentaler Defekt
B.4 Massetericus-Fazialis-Naht	Komplexer segmentaler Defekt
B.5 „Cross-face-Nervennaht“	–
B.6 M.-temporalis-Transposition	Besser als M.-masseter-Transposition
B.7 M.-digastricus-Transposition	–
B.8 Zügelplastik	–
<i>Stufe II:</i>	
B.9 „Cross-face-Nervennaht“	–
B.10 Augenbrauenlift/ Unterlidkorrektur	Bei Augenbrauen- oder Lidptosis
B.11 Rhinoplastik	–
B.12 Rhytidektomie	Bei Nasenasymmetrie/Atmungsbehinderung
B.13 Botulinumtoxin, Myektomien	Bei Wangen- oder Kinnptosis
<b>C. Verzögerte/späte Rekonstruktion</b>	
<i>Stufe I:</i>	
Mimische Muskulatur vital:	
C.1 Hypoglossus-Fazialis-Jump-Naht	N. hypoglossus und N. massetericus sind zur Neurotisati-on gut geeignete Spendernerven
C.2 Oberlidgewicht	
C.3 Massetericus-Fazialis-Naht	
C.4 „Cross-face-Nervennaht“	
Mimische Muskulatur nicht mehr vital, aber peripherer N. facialis teilweise erhalten:	
C.5 Mikrovaskulärer Muskeltransfer	Beste Wahl, Erfahrung bei kongenitaler Fazialisparese, v. a. M.-gracilis-Transfer. Gute Patientenselektion unabdingbar
C.6 M.-temporalis-Transposition	M. temporalis besser als M. masseter
C.7 M.-masseter-Transposition	–
Mimische Muskulatur nicht mehr vital und peripherer N. facialis nicht erhalten:	
C.8 Zügelplastik	Mit Palmaris-longus-Sehne oder Fascia lata
<i>Stufe II:</i>	
C.9 Augenbrauenlift/ Unterlidkorrektur	–

Resektion des N. lingualis sehr häufig erforderlich ist. Aufgrund der unmittelbaren Nähe kann auch eine Innenspangenresektion des Unterkiefers notwendig werden [10].

### Von den kleinen Speicheldrüsen ausgehende Karzinome

Die Chirurgie der von den kleinen Speicheldrüsen ausgehenden Karzinome entspricht weitgehend dem Vorgehen bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen (Abb. 2; [11]). Lokal fortgeschrittene Tumoren erfordern sehr häufig eine adjuvante Radiotherapie. Ziel der chirurgischen Therapie ist die Resektion in gesunden Grenzen mit Sicherheitsabstand. Bei sinusalen Karzinomen mit Bezug zu kritischen Strukturen wie etwa der Periorbita oder Dura ist diese Vorgabe nicht immer zu realisieren. Eine Besonderheit stellt hier das ACC als häufigstes Malignom der kleinen Speicheldrüsen dar, das in bis zu 75 % der Fälle bereits zum Zeitpunkt der Diagnose als T3/T4-Tumor klassifiziert wird, und bei dem durch sein perineurales Wachstum eine Entfernung im Gesunden trotz ausgedehnter Resektionen häufig nicht gewährleistet werden kann (R+ in 40–65 % der Fälle [12, 13]). Kritisch ist insbesondere die Lokalisation im Oberkiefer und sinusalen Nebenhöhlenbereich mit Wachstum der Tumorzellen entlang des N. trigeminus in Richtung Schädelbasis [14, 15]. Die inkomplette lokale Resektion des Karzinoms impliziert trotz Radiotherapie ein höheres Risiko für ein Lokalrezidiv [16], jedoch wird das Langzeitüberleben oftmals nicht durch den Lokalbefund, sondern durch die Fernmetastasierung (bis zu 60%) bestimmt, die auch noch nach Jahren v. a. in der Lunge auftritt [17, 18].

### Therapie der regionären Lymphknoten

Zervikale Lymphknotenmetastasen sind auch bei den malignen Speicheldrüsentumoren ein starker negativer prognostischer Faktor [19]. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen wird je nach Lokalisation, histologischem Subtyp, Grading, extraparenchymaler Ausbreitung und Tumorgöße mit 10–40 % angegeben [3,

Tab. 1 (Fortsetzung)	
Chirurgische Methode	Kommentar
C.10 Rhinoplastik	Bei Nasenasymmetrie/Atmungsbehinderung
C.11 Rhytidektomie	Zur Korrektur der Defektheilung oder Asymmetrie des Gesichts auf der betroffenen und/oder gesunden Seite
C.12 Botulinumtoxin, Myektomien	–
<i>Fazialis</i> N. facialis, <i>Massetericus</i> N. massetericus, <i>Hypoglossus</i> N. hypoglossus	

20]. Hoch maligne Varianten wie das Speicheldrüsenkarzinom weisen Lymphknotenmetastasen in über 50 % der Fälle auf [21]. Bei bestehendem klinischen oder radiologischen Hinweis auf eine zervikale Metastasierung wird derzeit die modifizierte radikale „neck dissection“ der Level I–V empfohlen [22]. Die Indikation zur elektiven „neck dissection“ beim cN0-Hals ist umstritten. Okkulte zervikale Metastasen werden in etwa 20 % der Speicheldrüsenkarzinomen auffällig [23, 24]. Eine elektive „neck dissection“ wird bei fortgeschrittenen Tumorgößen (T3, T4) und High-grade-Varianten empfohlen [20, 25]. Hingegen ist bei T1/T2-Low-grade-Karzinomen ebenso eine „Wait-and-see-Strategie“ vertretbar, wobei es Empfehlungen gibt, auch hier eine „neck dissection“ durchzuführen [26]. Angaben zu Lymphknotenmetastasen bei ACC sind bisweilen widersprüchlich. Insgesamt metastasieren diese Tumoren eher seltener lymphogen (5–20 %), insbesondere bei Lokalisation in der Gl. parotis (ca. 10 %; [19, 27]). Allerdings werden für das ACC mit High-grade-Transformation in 50 % der Fälle Lymphknotenmetastasen beschrieben [28]. Bezüglich der zu exstirpierenden Level sollten bei Parotiskarzinomen zumindest die Level II–IV und bei den Karzinomen der Gl. submandibularis die Level I–III ausgeräumt werden [20].

### Spezielle Aspekte zur Behandlung des N. facialis

Da der periphere N. facialis durch die Gl. parotis zieht und der R. marginalis n. facialis nahe der Gl. submandibularis liegt, gehört zur Planung der Operation eines bösartigen Speicheldrüsentumors immer auch eine Strategie zum Umgang mit dem N. facialis. Im Folgenden liegt der Schwerpunkt auf dem Management des N. facialis bei Karzinomen der Gl. parotis, das auch für maligne Tumoren der Gl. subman-

dibularis gilt. Bei Parotiskarzinomen wird in 12–40 % der Fälle eine Infiltration des N. facialis beschrieben [29]. Wenn der Nerv nicht infiltriert ist, sollte alles versucht werden, ihn zu erhalten. Bei intaktem N. facialis führt mehr Radikalität durch Resektion des Nerven zu keiner höheren Überlebenswahrscheinlichkeit, verschlechtert aber die Lebensqualität bedeutend. Ist der N. facialis infiltriert, sollten die infiltrierten Anteile entfernt werden, aber, wenn möglich, nichtinfiltrierte Anteile erhalten bleiben, um die Chance der Nervenrekonstruktion – die Maßnahme mit den besten funktionellen Ergebnissen – zu bewahren. Wird eine Reanimation des N. facialis notwendig, ist die sofortige Rekonstruktion im Anschluss an die Tumorsektion einer zweizeitigen Rekonstruktion vorzuziehen [30].

### Planung der Rehabilitation der Nervenfunktion

Ziele der Rehabilitation sind die Rekonstruktion des N. facialis, eine Verbesserung der Gesichtssymmetrie, ein gesteigerter Muskeltonus und eine Verbesserung des Aussehens des Patienten. Die protektive Wiederherstellung des Augenschlusses hat funktionell hohe Priorität. Die Reanimation der perioralen Region ist wichtig für die Nahrungsaufnahme und das Sprechen. Für eine optimale Rehabilitation muss eine Reihe von Techniken beherrscht werden. Das Ausmaß der Resektion des N. facialis und die (präoperative) Dauer der Lähmung bestimmen die Strategie. Das Vorgehen lässt sich in 3 Kategorien einteilen (■ Tab. 1):

- Rehabilitation durch frühe Rekonstruktion des Gesichtsnerven nach der Tumorentfernung
- Frühe Rehabilitation, wenn der Gesichtsnerv selbst nicht rekonstruiert werden kann
- Verzögerte oder späte Rehabilitation

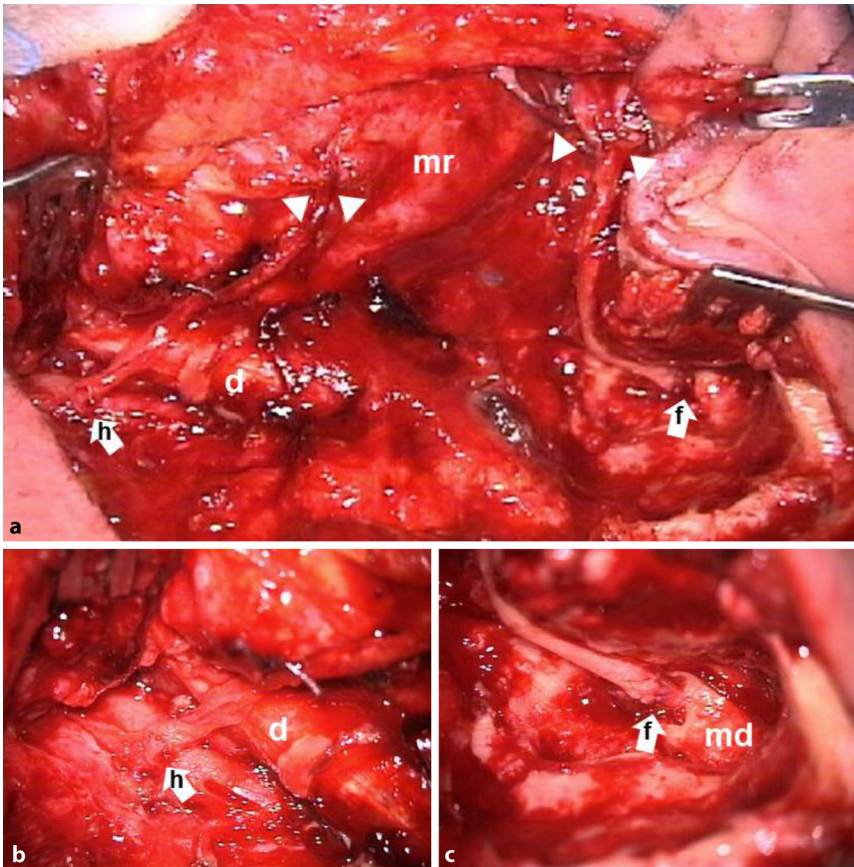
Eine sofortige oder frühe Rekonstruktion bedeutet Rekonstruktion innerhalb der ersten 2 Monate nach Nervenresektion und führt zur bestmöglichen Funktionswiederherstellung. Patienten mit einer Denervierung von 2 bis 12 Monaten sind schwer zu kategorisieren und müssen individuell betrachtet werden; 12 bis 18 Monate nach Beginn der Lähmung erschweren eine irreversible Atrophie und Fibrose zunehmend eine Nervenrekonstruktion. Wenn eine Rekonstruktion des Gesichtsnerven nicht mehr sinnvoll ist, weil die Gesichtsmuskeln irreversibel verändert sind, ist die Muskeltransposition oder der freie Muskeltransfer die Rekonstruktionsmethode der Wahl. Dies ermöglicht in begrenztem Umfang eine dynamische Reanimation des gelähmten Gesichts. Eine statische Rekonstruktion mit Zügelplastik oder Rhytidektomie kann helfen, die Symmetrie des Gesichts zu verbessern, erzeugt aber keine Bewegung und ist daher Methode der dritten Wahl.

### Chirurgische Techniken zur Rehabilitation der Nervenfunktion

Eine direkte Fazialis-Fazialis-Naht kann bei einer iatrogenen Verletzung im Rahmen einer Parotidektomie notwendig sein. Die sofortige spannungsfreie direkte epineurale Nervennaht zeigt die besten funktionellen Ergebnisse. Bei einer tumorbedingten Nerveninfiltration entsteht durch die Nervenresektion eigentlich immer ein Defekt, der mit einem Interponat zu überbrücken ist, um eine spannungsfreie Naht zu ermöglichen. Bevorzugtes autologes Transplantat ist der N. auricularis magnus derselben Seite, der Gegenseite und an dritter Stelle der N. suralis.

Für eine Kreuznerven-naht bei fehlendem oder schwer erreichbarem proximalen N. facialis oder verzögerter Rehabilitation bieten sich der N. hypoglossus (Hypoglossus), der N. massetericus (Massetericus), der N. facialis der Gegenseite oder Kombinationen an. Aufgrund der Größe der Defekte ist es bei einer Kreuznerven-naht zumeist notwendig, den Defekt vom Spendernerv zum peripheren N. facialis durch ein oder mehrere Interponate zu überbrücken. Wird der N. hypoglossus verwendet, sollte heutzutage die Jump-Technik zum Einsatz kommen, um die Nach-





**Abb. 3** ▲ Operationssitus nach radikaler Parotidektomie links und kombiniertem Wiederaufbau des N. facialis. **a** Übersicht über die Rekonstruktion des oberen Fazialisfächers mit einem Fazialis-Fazialis-Interponat (*f*) und des unteren Fazialisfächers mit einer Hypoglossus-Fazialis-Jump-Naht (*h*); der N. auricularis magnus wurde zweigeteilt jeweils als Interponat verwendet. *Pfeile*: proximale Nahtstellen, *Dreiecke*: distale Nahtstellen. **b** Proximale Hypoglossus-Fazialis-Jump-Naht vergrößert, das Interponat ist End-zu-Seit auf dem N. hypoglossus vernäht. **c** Proximale Fazialis-Fazialis-Interponat-Nahtstelle vergrößert. Um eine tumorfreie Stelle des proximalen N. facialis zu erreichen, musste die Mastoidspitze entfernt werden, da der Nerv am Foramen stylomastoideum noch tumorinfiltriert war. *d* M. digastricus, *mr* M. masseter, *md* Mastoidspitze abgetragen. *Fazialis* N. facialis, *Hypoglossus* N. hypoglossus [32]

teile der klassischen Hypoglossus-Fazialis-Naht (Zungenlähmung mit Sprech- und Schluckproblemen) zu vermeiden [31]. Bei der Jump-Technik werden im Unterschied zur Split-Technik die Nervenfasern kontrolliert durchtrennt. Bei komplexem segmentalen Defekt im Bereich des Fazialisfächers bietet sich ein kombinierter Wiederaufbau an (▣ **Abb. 3**; [32]). Der N. massetericus ist ein weiterer guter Spendernerv, der zur direkten Nerven-naht, für einen kombinierten Wiederaufbau oder auch zur Innervation eines freien Muskellappens verwendet werden kann.

Die Wiederherstellung des Augenschlusses und der Hornhautprotektion sind sehr wichtig [33]. Zur Rekonstruktion der Schlussfunktion des Oberlids ist die Implantation eines Oberlidgewichts

Therapie der Wahl und kann mit Verfahren der Nervenrekonstruktion kombiniert werden. Ein Oberlidgewicht sollte einer Tarsorrhaphie, die zu einer Verringerung des seitlichen Gesichtsfeldes und unbefriedigendem Aussehen führt, vorgezogen werden. Zusätzlich, insbesondere bei schlaffer Lähmung, kann die Behandlung einer Ptosis der Augenbraue und des Unterlids notwendig sein. Bei Patienten mit Ektropium ist eine laterale, seltener eine mediale Kanthopexie indiziert.

### » Wichtig sind die Wiederherstellung des Augenschlusses und der Hornhautprotektion

Ist eine Nervenrekonstruktion nicht möglich oder wird eine schnelle Lösung be-

vorzugt, kommt der dynamische Muskeltransfer (v. a. für die Mundwinkelzügelung, heute nur selten für Schlingen um das Auge) infrage, bevorzugt antidrom oder orthodrom mit dem M. temporalis aufgrund des besseren Vektors zum Mundwinkel im Vergleich zum M. masseter [34].

Wenn weder eine Nervenrekonstruktion noch ein Muskeltransfer möglich oder gewünscht ist, kann eine statische Zügelung des Mittelgesichts, v. a. des Mundwinkels durchgeführt werden. Die Fascia lata oder Palmarissehne wird mit einem oder mehreren Vektoren zwischen dem Jochbogen einerseits und dem Modiolus bzw. anderen Mittelgesichtspartien andererseits und weiter bis zur Mittellinie der Unterlippen verankert.

Der freie Muskeltransfer wird hauptsächlich bei Patienten mit angeborener Gesichtslähmung eingesetzt. In den letzten Jahren wird der freie mikrovaskulär anastomosierte M.-gracilis-Transfer auch vermehrt zur Rehabilitation des N. facialis nach Parotiskarzinomchirurgie verwendet [35]. Die Neurotisierung des freien Muskellappens erfolgt durch den N. massetericus, durch Teile des N. hypoglossus oder über ein „Cross-face-Interponat“ vom N. facialis der Gegenseite.

### Nachsorge und nichtchirurgische adjuvante Rehabilitation

Nach Rekonstruktion des N. facialis dauert es abhängig von der Stelle und der Komplexität der Rekonstruktion etwa 9 bis 12 Monate, bis eine Bewegung im Gesicht sichtbar wird. Bis dahin machen aktive Bewegungsübungen keinen Sinn, im Gegenteil, sie führen nur zur Frustration des Patienten. In dieser Phase der noch schlaffen Lähmung kann eine passive physiotherapeutische Behandlung oder selektive Elektrostimulation sinnvoll sein, um dem Muskelschwund vorzubeugen [36]. Sind bei der Elektromyographie (EMG) der Gesichtsmuskulatur Reinnervationszeichen oder klinisch erste Bewegungen zu sehen, kann die aktive Physiotherapie beginnen. Im Fall eines „Cross-face-Verfahrens“ ist es zwingend erforderlich, den Spender-nerv in das Training einzubeziehen, d.h. Zungenbewegungen bei Reanimation mit dem N. hypoglossus oder Kauübungen bei Reanimation mit dem N. masseteri-

cus. Nach Rekonstruktion des N. facialis entwickeln alle Patienten eine postparetische Defektheilung mit Synkinesien. Die Chemodenergie mit Botulinumtoxin ist eine Standardtherapie zur Behandlung der Synkinesien, ebenso wie eine Feedback-Therapie mit EMG und/oder Spiegel. Oftmals benötigen die Patienten über die Jahre wiederholt kleine chirurgische Maßnahmen zur Verbesserung der Gesichtsfunktion und des Aussehens, sodass eine Langzeitbetreuung notwendig ist.

## Radiotherapie

Adäquate Chirurgie stellt die wichtigste kurative Therapie bei malignen Tumoren der kleinen und großen Speicheldrüsen im Kopf-Hals-Bereich dar [37]. Das Tumorstadium ist meist langsam, aber lokal aggressiv. Besonders das aggressive Wachstum entlang der Perineuralscheide von kleinen und großen Hirnnerven ist häufig und beeinflusst die radikale Tumoresektion [38]. Nach alleiniger Operation werden in der Literatur bei fortgeschrittenen, lokal aggressiven Tumoren der Speicheldrüsen Lokalrezidivraten von 17–70% beschrieben [39, 40]. Eine postoperative Bestrahlung senkt bei Hochrisikofaktoren die Gefahr für ein Lokalrezidiv signifikant. Prospektive randomisierte Studien zum Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie sind selten, die Daten beruhen überwiegend auf retrospektiven monozentrischen Studien. Typische Risikokonstellationen sind: knappe oder R1-Resektion, T3/T4-Tumor, High-grade-Histologie, multiple Lymphknotenmetastasen, extrakapsuläres Wachstum, Perineuralscheideninfiltration oder vaskuläre Invasion [41]. In der adjuvanten Situation werden Bestrahlungsdosen von 60–66 Gy empfohlen. Für den Einsatz einer neoadjuvanten Radiotherapie beim Speicheldrüsentumor gibt es keine Daten.

### » Postoperative Bestrahlung senkt bei Hochrisikofaktoren die Gefahr für ein Lokalrezidiv signifikant

Ist eine Operation nicht sinnvoll möglich oder aus medizinischen Gründen nicht tolerabel, kann die definitive Radiotherapie in der Primär- oder Rezidivsituation eingesetzt werden. Bessere lokale Kontroll-

raten werden mit Bestrahlungsdosen von  $\geq 66$  Gy erreicht, hier scheint eine Dosis-Wirkung-Beziehung zu bestehen [42]. Ob eine simultane Radiochemotherapie z. B. mit Cisplatin  $40 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche bei Hochrisikospeicheldrüsenkarzinomen das Lokalrezidivrisiko senken kann, wird derzeit in einer randomisierten Phase-II/III-Studie der Radiation Therapy Oncology Group, RTOG 10-08 (NCT01220583), untersucht; diese Studie wird voraussichtlich 2023 abgeschlossen sein.

## Photonentherapie

Aufgrund der breiten Verfügbarkeit der Photonenradiotherapie werden die meisten Speicheldrüsentumoren mit Photonen bestrahlt. Hochkonformale Bestrahlungstechniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder die volumetrisch modulierte Arc-Therapie (VMAT) haben den Vorteil, dass in der Nähe gelegene Risikoorgane und -strukturen besser geschont werden und sich die Bestrahlung präziser bzw. konformaler an das Zielvolumen anpassen lässt, als es mit der zweidimensionalen (2-D-) oder 3-D-Computertomographie(CT)-gestützten Bestrahlungstechnik möglich war. Eine häufige Spätnebenwirkung der (postoperativen) Strahlentherapie von Parotistumoren stellt der sensorineurale Hörverlust dar. Eine die Cochlea schonende IMRT zeigte allerdings im Vergleich zur 3-D-konformalen Bestrahlung in einer multizentrischen randomisierten Studie (COSTAR CRUK/08/004) 1 Jahr nach der Strahlentherapie keinen signifikanten oder klinisch relevanten Unterschied im Hörverlust am ipsilateralen Ohr [43].

## Partikeltherapie

In der Radiotherapie mit Partikeln kommen z. B. Protonen, Neutronen oder Kohlenstoff(C)-Ionen zum Einsatz. Die Partikeltherapie hat den Vorteil einer erhöhten Dosis in einer bestimmten Tiefe im Tumor mit einer niedrigen Austrittsdosis hinter dem Bragg-Peak, so kann eine Überdosierung am Normalgewebe distal des Zielvolumens vermieden werden [44]. Aufgrund der anatomischen Nähe von Speicheldrüsen der Kopf-Hals-Region zu kritischen Strukturen wie Cochlea, Gehörgang, Mandibula oder auch Temporallappen er-

gibt sich hier ein potenzieller Vorteil gegenüber der Photonentherapie. In einer Registerstudie (REG001-09, NCT01255748) der Protonen Collaborative Group konnte eine Reduktion von Akutnebenwirkungen Grad 2 oder höher im Vergleich zu historischen Daten mit IMRT gezeigt werden [45]. Nach neuesten Daten zur Protonentherapie bei 68 Patienten mit Tumoren der großen Speicheldrüsen ließen sich exzellente lokale Kontrollraten von 95% nach 3 Jahren erreichen [46].

Da langsam wachsende Tumoren wie Speicheldrüsentumoren als relativ radioresistent gelten, gibt es für Bestrahlungen mit Neutronen und C-Ionen den zusätzlichen radiobiologischen Vorteil durch den hohen linearen Energietransfer und der niedrigeren „oxygen enhancement ratio“. Das bedeutet, zur Abtötung von Krebszellen wird mit diesen Partikeln weniger Sauerstoff im Gewebe benötigt. Neutronen stellen eine Art teilchenbasierter Therapie dar, die im Vergleich zu Protonen oder Photonen eine höhere relative biologische Wirksamkeit bietet. Eine prospektive Studie mit 32 nicht adäquat operablen Speicheldrüsentumoren randomisierte zwischen alleiniger Photonenbestrahlung oder der Kombination mit Neutronentherapie und zeigte einen deutlichen Vorteil für die kombinierte Bestrahlung mit lokalen Kontrollraten von 67% vs. 17% nach 2 Jahren, was aber signifikant mehr und schwerere Spättoxizitäten auf [47]. Weitere Studien mit schneller Neutronentherapie zeigten ebenfalls gute lokale Kontrollraten von 59–75% nach 5 bis 7 Jahren [48]. Die Neutronentherapie wird nur in sehr wenigen Zentren weltweit angeboten und hat den Nachteil exzessiver Nebenwirkungen.

Kohlenstoffionen werden als „Boost“ in Kombination mit der IMRT angewandt. Eine prospektive Phase-II-Studie des Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum untersuchte eine Dosisescalation mit 24 Gy (radiobiologische Wirksamkeit, RBE) in 3-Gy-Fraktionen mit C-Ionen, gefolgt von einer 50-Gy-IMRT mit Photonen bei Patienten mit ACC und malignen Speicheldrüsentumoren. In dieser COSMIC-Studie ließen sich bei einer lokalen 3-Jahres-Kontrolle von 81,9% in 26% der Fälle eine akute Mukositis Grad 3, als häufigste Spätnebenwirkung eine Grad-1-Xerostomie (49%) und in 25% eine

Hörverschlechterung feststellen [49]. Retrospektive Daten zu dieser gemischten Bestrahlungstechnik mit C-Ionen-Boost (18–24 Gy, RBE) für das Azinuszellkarzinom der Speicheldrüse ( $n=15$ ) zeigen sehr gute Resultate nach R1-Resektion und erscheinen in der definitiven Behandlungssituation vielversprechend [50].

### Planung der Radiotherapie

Als Vorbereitung auf eine Strahlentherapie sind die Evaluation des Dentalstatus und eine Beseitigung oraler Erkrankungen erforderlich [51]. Grundsätzlich ist für die Strahlentherapie eine prätherapeutische Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (T1-Sequenz, besonders hilfreich z.B. zur Darstellung einer Ausbreitung entlang der Perineuralscheiden oder des Tumorinfiltrationsmusters) oder CT mit intravenöser Kontrastmittelgabe notwendig, um nach Fusionierung der Bildgebung zum Bestrahlungsplanungs-CT das Zielvolumen adäquat definieren zu können. Chirurgische Clips können ebenso helfen, die Resektionshöhle besser einzugrenzen. Befallene Nerven sollen bis zur Schädelbasis bzw. den Foramina eingeschlossen werden. Die Bestrahlung erfolgt typischerweise einseitig für Tumoren der großen lateralen Speicheldrüsen bzw. bei Tumoren ( $\geq 2$  cm von der Mittellinie; [52]). Regionen mit befallenen Lymphknoten werden in das Zielvolumen inkludiert, bezüglich der Notwendigkeit einer elektiven Bestrahlung der Lymphabflusswege gibt es keine klaren Daten [53].

### Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie von Speicheldrüsenkarzinomen umfasst die adjuvante, metastasierte oder lokal rezidierte Situation. Aufgrund der Seltenheit (altersstandardisierte Erkrankungsrate ca. 1/100.000) und Heterogenität (mehr als 20 histopathologisch unterschiedliche Subtypen) ist die Datenlage limitiert und es gibt (fast) keine zugelassenen Therapieoptionen. Die Indikationsstellung zur Systemtherapie und die Art der Therapie bleiben daher i. d. R. eine individuelle Entscheidung.

### Adjuvante Radio(chemo)therapie

Wenn Kriterien vorliegen, die für ein höheres Rezidivrisiko sprechen („adverse features“ wie z.B. „intermediate/high grade“, adenoidzystische Histologie, positive Resektionsränder, pN+) ist eine Verbesserung des Überlebens mit einer adjuvanten Radiotherapie gezeigt worden [54]. Die kombinierte Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiatio führte in einer retrospektiven Untersuchung an 128 Patienten nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS; [55]). Auch eine retrospektive Studie mit über 4000 Patienten, die eine adjuvante Anschlusstherapie nach der Operation erhielten, zeigte keine Verbesserung des OS für Patienten mit Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiatio [56]. In der Subgruppe der Patienten mit ACC verbesserte sich die lokoregionale Kontrolle, nicht jedoch das OS unter Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiatio [57]. Zusammenfassend bleibt der Einsatz von Chemotherapie in Kombination mit der Bestrahlung in der adjuvanten Situation weiterhin eine sehr kritisch zu diskutierende Einzelfallentscheidung. Die alleinige Chemotherapie hat in der neo-adjuvanten und adjuvanten Therapieplanung gegenwärtig keinen Stellenwert.

### Therapie bei inoperablem Rezidiv und hämatogener Metastasierung

Analog zu Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses, werden auch bei Speicheldrüsenkarzinomen häufig das inoperable Lokalrezidiv und die metastasierte Erkrankung zusammengefasst. Fernmetastasen werden bei ca. 15–20% aller Patienten mit Speicheldrüsenkarzinomen beobachtet [58]. Der natürliche Verlauf rezidivierender und/oder metastasierter Speicheldrüsenkarzinome ist dabei äußerst variabel und in vielen Fällen weniger aggressiv als bei zahlreichen anderen Tumorerkrankungen. Die Erkrankungen bleiben oft lange asymptomatisch, weshalb die Einleitung einer medikamentösen Systemtherapie gegenüber einem abwartenden Verhalten mit regelmäßiger Nachsorge abgewogen werden sollte. Ebenso sollten auch in dieser Situation immer wieder interdisziplinäre Fallbesprechungen durchgeführt werden, da in der oligometastasierten Si-

tuation auch lokale Therapien wie Metastasektomien weiterhin eine Rolle spielen können [58].

### Entwicklung von Chemotherapieprotokollen

Falls keine behandelbaren Alterationen identifiziert werden und/oder ein hoher Behandlungsdruck bei einer aggressiven Histologie besteht, kann der Einsatz von Chemotherapie in Betracht gezogen werden, wozu zahlreiche kleinere Studien vorliegen. Die meisten dieser Studien umfassen dabei ACC sowie Nicht-ACC, weshalb zusammenfassend gilt: Ein objektives Therapieansprechen ist nur schwer erreichbar. Kombinationstherapien zeigen höhere Ansprechraten als Monotherapien. Eine klare Empfehlung für einzelne Chemotherapieregime kann aufgrund fehlender vergleichender Studien nicht gegeben werden [59], allerdings sprechen Daten gegen den Einsatz von Taxanen beim ACC [60]. Die Kombination von Cisplatin/Doxorubicin und Cyclophosphamid ist eine häufig verwendete Erstlinienoption bei fitten Patienten, wobei von Ansprechraten bis 46% (ACC bis 33%) berichtet wurde [61].

Andere Studien zeigen ein Ansprechen auch für platinhaltige Zweifachkombinationen mit z.B. Vinorelbin (Ansprechraten 44%; [62]). Zur Monotherapie liegen Daten ebenfalls für Mitoxantron, Vinorelbin, Cisplatin, Anthrazykline oder Methotrexat vor [63].

### Gezielte Therapie

Insbesondere für den Einsatz gezielter Therapien ist die primäre Unterscheidung zwischen ACC und Nicht-ACC sinnvoll.

Beim ACC scheinen antiangiogenetische Multityrosinkinaseinhibitoren eine Wirksamkeit zu haben. Hier gibt es Daten zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben (PFS) aus einer randomisierten Phase-II-Studie mit dem Einsatz von Axitinib gegen Placebo (Ansprechraten bis 11%; [64, 65]). Ebenfalls liegen Daten zu Lenvatinib mit einer Ansprechraten von 16% [66] und Sorafenib [67] vor; bei Sorafenib wurde über eine höhere Toxizität berichtet. Mit anderen zielgerichteten



Medikamenten konnte kein objektives Ansprechen gezeigt werden [68–70].

### Molekulares Profiling im Rahmen von Präzisionsonkologieprogrammen

Bei Nicht-ACC-Histologien haben zahlreiche Studien zuletzt vielversprechende Ergebnisse für zielgerichtete Therapien gezeigt. Aus diesem Grund ist bei diesen Entitäten eine primäre molekulare Charakterisierung zu empfehlen. Hier hilft die molekulare Charakterisierung auch bei der Zuordnung der Entität in Zusammenschau mit der histopathologischen Beurteilung durch einen erfahrenen Pathologen.

Zu den therapeutisch relevantesten molekularen Aberrationen gehört u. a. die Überexpression des Androgenrezeptors. Bei diesen Tumoren konnten in einer prospektiven Phase-II-Studie mit Leuprorelin/Bicalutamid und drei retrospektiven Studien gute Ansprechraten (42 %) und PFS/OS-Daten gezeigt werden, die im historischen Vergleich nicht schlechter als die der Chemotherapieprotokolle waren [71–74].

### » Bei Nicht-ACCs ist eine primäre molekulare Charakterisierung zu empfehlen

Eine weitere therapeutisch relevante Alteration ist die Überexpression von HER2. Mit der Kombination von Paclitaxel und dem HER2-Inhibitor Trastuzumab betragen die Ansprechraten in einer prospektiven Phase-II-Studie 70 % [75]. Unter 15 Patienten mit HER2-Amplifikation/Überexpression aus einer prospektiven Umbrella-Studie konnte mit der Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab eine Ansprechraten von 60 % erreicht werden [76]. Trastuzumab-Emtansin ist eine weitere Therapieoption bei vorbehandelten Patienten (inkl. HER2-gerichtete Vorbehandlung), wobei jeweils 9 von 10 Patienten bzw. 2 von 3 Patienten in Subgruppenanalysen prospektiver Phase-II-Studien darauf ansprachen [77, 78].

Diese Alterationen wurden dabei v. a. in Speicheldrüsengang- oder nicht anders bezeichneten (NOS) Adenokarzinomen identifiziert.

„Mammary-analogue secretory carcinomas“ (MASC) sind dagegen durch NTRK-Genfusionen charakterisiert. Die Behandlung mit den Tropomyosinrezeptor-kinase (TRK)-Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib führten in einer Basket-Studie mit jeweils 12 bzw. 7 Patienten mit MASC bei 18 dieser 19 Patienten zu einem Ansprechen [79, 80]. Für diese Genfusionen gibt es entitätsunabhängige Therapiezulassungen, was diese Medikamente zu den derzeit einzigen zugelassenen Therapieoptionen auch für Speicheldrüsensarkarzinome macht.

Weitere Einzelfallberichte zum BRAF-Inhibitor Vemurafenib bei einer BRAF-V600E-Mutation sowie dem Hedgehog-Inhibitor Vismodegib bei einer PTCH1-Mutation liegen vor [76]. Des Weiteren können andere, potenziell behandelbare Alterationen, wie z. B. RET-Fusionen, bei Speicheldrüsensarkarzinomen identifiziert werden.

### Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Für den Einsatz einer Immuncheckpoint-Inhibition liegen aktuell wenig Daten vor. In einer retrospektiven und einer prospektiven Studie lag die Ansprechraten zwischen 4 % und 12 % [81, 82], wobei einzelne Patienten ebenfalls lange von der Therapie profitierten. Ein Ansprechen eines einzelnen Patienten mit einer hohen Mutationslast konnte ebenfalls gezeigt werden [76]. Aktuellere Daten zweier Studien zur Kombination von Nivolumab und Ipilimumab zeigten leicht verbesserte Ansprechraten von 16 % in einer Gesamtkohorte [83] und 6 % bei ACC [84].

#### Fazit für die Praxis

- Bei T1/T2-Karzinomen der lateralen Gl. parotis gilt derzeit eine laterale (partielle) Parotidektomie mit peritumoralem Saum gesunden Parenchyms als ausreichend. Der Erhalt des N. facialis ist immer anzustreben.
- Bei partieller Resektion des N. facialis ist die Sofort- der sekundären Rekonstruktion vorzuziehen. Die Form der sekundären Nervenrehabilitation ist vom Zeitpunkt des Nervenschadens und vom Atrophiegrad der Zielmuskulatur abhängig.
- Die postoperative Strahlentherapie reduziert bei lokal fortgeschrittenen oder aggressiven Speicheldrüsensarkarzinomen das Risiko für ein Lokalrezidiv. Die Bestrah-

lung erfolgt in hochkonformaler Technik mit Photonen oder mit Partikeltherapie.

- In der rekurrenten und/oder metastasierenden Situation konnten durch die Integration von zielgerichteten Therapien in den letzten Jahren beeindruckende therapeutische Verbesserungen erreicht werden. Eine molekulare Charakterisierung sollte daher vor der Therapieeinleitung zum Standard gehören.

#### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. Dr. Tobias Ettl**

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland  
tobias.ettl@ukr.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** T. Ettl, O. Guntinas-Lichius, C. Stromberger, D.T. Rieke und U. Keilholz 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. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

### Literatur

1. Lim YC, Lee SY, Kim K et al (2005) Conservative parotidectomy for the treatment of parotid cancers. *Oral Oncol* 41:1021–1027
2. Olsen KD, Moore EJ (2014) Deep lobe parotidectomy: clinical rationale in the management of primary and metastatic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271:1181–1185
3. Klusmann JP, Ponert T, Mueller RP et al (2008) Patterns of lymph node spread and its influence on outcome in resectable parotid cancer. *Eur J Surg Oncol* 34:932–937
4. Guntinas-Lichius O, Silver CE, Thielker J et al (2018) Management of the facial nerve in parotid cancer: preservation or resection and reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 275:2615–2626

5. Deschler DG, Eisele DW (2016) Surgery for primary malignant parotid neoplasms. *Adv Otorhinolaryngol* 78:83–94
6. Vander Poorten V, Bradley PJ, Takes RP et al (2012) Diagnosis and management of parotid carcinoma with a special focus on recent advances in molecular biology. *Head Neck* 34:429–440
7. Cracchiolo JR, Shaha AR (2016) Parotidectomy for parotid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 49:415–424
8. Kaszuba SM, Zafereo ME, Rosenthal DI et al (2007) Effect of initial treatment on disease outcome for patients with submandibular gland carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:546–550
9. Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ et al (1999) Prognostic factors for long term results of the treatment of patients with malignant submandibular gland tumors. *Cancer* 85:2255–2264
10. Rinaldo A, Shaha AR, Pellitteri PK et al (2004) Management of malignant sublingual salivary gland tumors. *Oral Oncol* 40:2–5
11. Vander Poorten V, Hunt J, Bradley PJ et al (2014) Recent trends in the management of minor salivary gland carcinoma. *Head Neck* 36:444–455
12. Lombardi D, McGurk M, Vander Poorten V et al (2017) Surgical treatment of salivary malignant tumors. *Oral Oncol* 65:102–113
13. He JF, Lin Y, Wang B et al (2021) Analysis of the clinicopathological characteristics and prognosis of adenoid cystic carcinoma of the intraoral minor salivary glands: a retrospective study of 40 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 50:444–450
14. Lupinetti AD, Roberts DB, Williams MD et al (2007) Sinonasal adenoid cystic carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 110:2726–2731
15. Ettl T (2015) Maligne Speicheldrüsentumoren. *MKG-Chirurg* 8:151–166
16. Loh KS, Barker E, Bruch G et al (2009) Prognostic factors in malignancy of the minor salivary glands. *Head Neck* 31:58–63
17. Lorini L, Ardighieri L, Bozzola A et al (2021) Prognosis and management of recurrent and/or metastatic head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol* 115:105213
18. Spiro RH (1997) Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg* 174:495–498
19. Ettl T, Gosau M, Brockhoff G et al (2014) Predictors of cervical lymph node metastasis in salivary gland cancer. *Head Neck* 36:517–523
20. Ali S, Palmer FL, Dilonzo M et al (2014) Treatment of the neck in carcinoma of the parotid gland. *Ann Surg Oncol* 21:3042–3048
21. Jayaprakash V, Merzianu M, Warren GW et al (2014) Survival rates and prognostic factors for infiltrating salivary duct carcinoma: analysis of 228 cases from the surveillance, epidemiology, and end results database. *Head Neck* 36:694–701
22. Lim CM, Gilbert M, Johnson JT et al (2015) Is level V neck dissection necessary in primary parotid cancer? *Laryngoscope* 125:118–121
23. Lau VH, Aouad R, Farwell DG et al (2014) Patterns of nodal involvement for clinically N0 salivary gland carcinoma: refining the role of elective neck irradiation. *Head Neck* 36:1435–1439
24. Zbaren P, Schubach J, Nuyens M et al (2005) Elective neck dissection versus observation in primary parotid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132:387–391
25. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT et al (1992) The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 69:615–619
26. Stennert E, Kisner D, Jungehulsing M et al (2003) High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129:720–723
27. Zhang CY, Xia RH, Han J et al (2013) Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: clinicopathologic analysis of 218 cases in a Chinese population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115:368–375
28. Hellquist H, Skálová A, Barnes L et al (2016) Cervical lymph node metastasis in high-grade transformation of head and neck adenoid cystic carcinoma: a collective international review. *Adv Ther* 33:357–368
29. Guntinas-Lichius O, Klusmann JP, Schroeder U et al (2004) Primary parotid malignoma surgery in patients with normal preoperative facial nerve function: outcome and long-term postoperative facial nerve function. *Laryngoscope* 114:949–956
30. Volk GF, Pantel M, Guntinas-Lichius O (2010) Modern concepts in facial nerve reconstruction. *Head Face Med* 6:25
31. Volk GF, Geitner M, Geißler K et al (2020) Functional outcome and quality of life after hypoglossal-facial jump nerve suture. *Front Surg* 7:11
32. Volk GF, Pantel M, Streppel M et al (2011) Reconstruction of complex peripheral facial nerve defects by a combined approach using facial nerve interpositional graft and hypoglossal-facial jump nerve suture. *Laryngoscope* 121:2402–2405
33. Allen RC (2018) Controversies in pericardial reconstruction for facial nerve palsy. *Curr Opin Ophthalmol* 29:423–427
34. Owusu JA, Boahene KD (2018) Management of long-standing flaccid facial palsy: midface/smile: locoregional muscle transfer. *Otolaryngol Clin North Am* 51:1119–1128
35. Faris C, Heiser A, Hadlock T et al (2018) Free gracilis muscle transfer for smile reanimation after treatment for advanced parotid malignancy. *Head Neck* 40:561–568
36. Puls WC, Jarvis JC, Ruck A et al (2020) Surface electrical stimulation for facial paralysis is not harmful. *Muscle Nerve* 61:347–353
37. Spiro RH (1986) Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 8:177–184
38. Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L et al (2015) International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 37(7):1038–1045. <https://doi.org/10.1002/hed.23710>
39. Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH et al (1990) Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:290–293
40. Noh JM, Ahn YC, Nam H et al (2010) Treatment results of major salivary gland cancer by surgery with or without postoperative radiation therapy. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 3:96–101
41. Orlandi E, Iacovelli NA, Bonora M et al (2016) Salivary gland. Photon beam and particle radiotherapy: present and future. *Oral Oncol* 60:146–156
42. Chen AM, Bucci MK, Quivey JM et al (2006) Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1044–1050
43. Nutting CM, Morden JP, Beasley M et al (2018) Results of a multicentre randomised controlled trial of cochlear-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with parotid cancer (COSTAR; CRUK/08/004). *Eur J Cancer* 103:249–258
44. Thariat J, Guevara N, Marcy PY et al (2010) Conservation of salivary function and new external head and neck radiation techniques. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 127:197–203
45. Chuong M, Bryant J, Hartsell W et al (2020) Minimal acute toxicity from proton beam therapy for major salivary gland cancer. *Acta Oncol* 59:196–200
46. Zakeri K, Wang H, Kang J et al (2021) Outcomes and prognostic factors of major salivary gland tumors treated with proton beam radiation therapy. *Head Neck* 43:1056–1062
47. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW et al (1993) Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation therapy oncology group. Medical research council. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:235–240
48. Douglas JG, Koh WJ, Austin-Seymour M et al (2003) Treatment of salivary gland neoplasms with fast neutron radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129:944–948
49. Jensen AD, Nikoghosyan AV, Lossner K et al (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* 93:37–46
50. Schmid MP, Held T, Lang K et al (2021) Intensity modulated radiotherapy with carbon ion radiotherapy boost for acinic cell carcinoma of the salivary glands. *Cancers* 13(1):124. <https://doi.org/10.3390/cancers13010124>
51. Lalla RV, Long-Simpson L, Hodges JS et al (2017) Clinical registry of dental outcomes in head and neck cancer patients (OraRad): rationale, methods, and recruitment considerations. *BMC Oral Health* 17:59
52. O'Sullivan B, Warde P, Grice B et al (2001) The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:332–343
53. Chen AM, Garcia J, Lee NY et al (2007) Patterns of nodal relapse after surgery and postoperative radiation therapy for carcinomas of the major and minor salivary glands: what is the role of elective neck irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:988–994
54. Cheraghlou S, Kuo P, Mehra S et al (2018) Adjuvant therapy in major salivary gland cancers: analysis of 8580 patients in the national cancer database. *Head Neck* 40:1343–1355
55. Gebhardt BJ, Ohr JP, Ferris RL et al (2018) Concurrent chemoradiotherapy in the adjuvant treatment of high-risk primary salivary gland malignancies. *Am J Clin Oncol* 41:888–893
56. Aro K, Ho AS, Luu M et al (2019) Survival impact of adjuvant therapy in salivary gland cancers following resection and neck dissection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 160:1048–1057
57. Hsieh CE, Lin CY, Lee LY et al (2016) Adding concurrent chemotherapy to postoperative radiotherapy improves locoregional control but not overall survival in patients with salivary gland adenoid cystic carcinoma—a propensity score matched study. *Radiat Oncol* 11:47
58. Mimica X, McGill M, Hay A et al (2020) Distant metastasis of salivary gland cancer: incidence, management, and outcomes. *Cancer* 126:2153–2162
59. Laurie SA, Ho AL, Fury MG et al (2011) Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol* 12:815–824

60. Gilbert J, Li Y, Pinto HA et al (2006) Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the eastern cooperative oncology group. *Head Neck* 28:197–204
61. Licitra L, Cavina R, Grandi C et al (1996) Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol* 7:640–642
62. Airoidi M, Pedani F, Succo G et al (2001) Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer* 91:541–547
63. Chintakuntlawar AV, Okuno SH, Price KA (2016) Systemic therapy for recurrent or metastatic salivary gland malignancies. *Cancers Head Neck* 1:11
64. Ho AL, Dunn L, Sherman EJ et al (2016) A phase II study of axitinib (AG-013736) in patients with incurable adenoid cystic carcinoma. *Ann Oncol* 27:1902–1908
65. Keam B, Kang EJ, Ahn M-J et al (2020) Randomized phase II study of axitinib versus observation in patients with recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 38:6503–6503
66. Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L et al (2019) Phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 37:1529–1537
67. Locati LD, Perrone F, Cortelazzi B et al (2016) A phase II study of sorafenib in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: translational analyses and clinical impact. *Eur J Cancer* 69:158–165
68. Kim Y, Lee SJ, Lee JY et al (2017) Clinical trial of nintedanib in patients with recurrent or metastatic salivary gland cancer of the head and neck: a multicenter phase 2 study (Korean cancer study group HN14-01). *Cancer* 123:1958–1964
69. Hotte S, Hao D, Pond G et al (2016) Dovitinib in advanced adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: ontario clinical oncology group DOVE trial. *Ann Oncol*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw376.24>
70. Chau NG, Hotte SJ, Chen EX et al (2012) A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol* 23:1562–1570
71. Fushimi C, Tada Y, Takahashi H et al (2018) A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 29:979–984
72. Locati LD, Perrone F, Cortelazzi B et al (2016) Clinical activity of androgen deprivation therapy in patients with metastatic/relapsed androgen receptor-positive salivary gland cancers. *Head Neck* 38:724–731
73. Boon E, van Boxtel W, Buter J et al (2018) Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: a nationwide case series of 35 patients in the Netherlands. *Head Neck* 40:605–613
74. Viscuse PV, Price KA, Garcia JJ et al (2019) First line androgen deprivation therapy vs. chemotherapy for patients with androgen receptor positive recurrent or metastatic salivary gland carcinoma—a retrospective study. *Front Oncol* 9:701
75. Takahashi H, Tada Y, Saotome T et al (2019) Phase II trial of trastuzumab and docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol* 37:125–134

## Treatment of malignant salivary gland tumors

Malignant salivary gland tumors represent a highly heterogeneous group of rare tumors with distinct clinicopathological and genetic features. In most cases, surgical resection is the first-choice treatment. Adjuvant radiotherapy is often indicated for locally advanced or aggressive malignant tumors to reduce the risk of local recurrence. There is an ongoing discussion about the extent of parotidectomy for parotid carcinoma, particularly regarding treatment of the facial nerve. However, there is wide consensus to preserve the facial nerve wherever possible, except in cases of presurgical paralysis and intraoperative nerve invasion. Sacrificed nerves should be immediately reconstructed. Treatment of minor gland carcinomas resembles that of head and neck squamous cell carcinomas. In adenoid cystic carcinoma, resection with clear margins is not always possible due to perineural spread and skull base relation of the tumor, underlining the importance of adjuvant radiotherapy in this entity. Elective neck dissection in cN0-staged tumors is also under debate. Some surgeons demand neck dissection in all malignancies, whereas the majority recommend elective neck dissection for advanced tumor size, high-grade histology, and a patient's desire for increased safety. Increasing knowledge of genomic alterations and tumor-specific signaling pathways provides promising new avenues for molecularly targeted therapies for advanced tumor stages.

### Keywords

Neoplasms · Parotid gland · Facial nerve · Radiotherapy · Targeted therapy

76. Kurzrock R, Bowles DW, Kang H et al (2020) Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a phase IIa multiple basket study. *Ann Oncol* 31:412–421
77. Li BT, Shen R, Offin M et al (2019) Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 amplified salivary gland cancers (SGCs): results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 37:6001–6001
78. Jhaveri KL, Wang XV, Makker V et al (2019) Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol* 30:1821–1830
79. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al (2020) Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 21:271–282
80. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al (2018) Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 378:731–739
81. Cohen RB, Delord JP, Doi T et al (2018) Pembrolizumab for the treatment of advanced salivary gland carcinoma: findings of the phase 1b KEYNOTE-028 study. *Am J Clin Oncol* 41:1083–1088
82. Niwa K, Kawakita D, Nagao T et al (2020) Multicentre, retrospective study of the efficacy and safety of nivolumab for recurrent and metastatic salivary gland carcinoma. *Sci Rep* 10:16988
83. Burman B, Sherman EJ, Dunn L et al (2021) A phase II trial cohort of nivolumab plus ipilimumab in patients (Pts) with recurrent/metastatic salivary gland cancers (R/MSGCs). *J Clin Oncol* 39:6002–6002
84. Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L et al (2019) A phase II trial cohort of nivolumab plus ipilimumab in patients (Pts) with recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma (R/M ACC). *J Clin Oncol* 37:6084–6084