

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. P. Klußmann

**Prognostische Rolle von intraparotidealen
Lymphknoten bei primärem Parotiskarzinom:
Eine retrospektive Analyse**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sleman Osse
aus Kamischli

promoviert am 12. November 2025

Dekan:	Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1.Gutachterin:	Universitätsprofessorin Dr. med. M. Grosheva
2.Gutachterin:	Privatdozentin Dr. med. N. Serce

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde mit meiner Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universität zu Köln von der Frau Prof. Dr. med. M. Grosheva zur Verfügung gestellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 31.07.2025

Danksagung

Mein Aufrichtiger Dank gilt Frau Prof. Dr. med. M. Grosheva, für die hervorragende Betreuung und ihre fachliche und persönliche Unterstützung.

Ich danke auch dem Team der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde der Universität zu Köln, meiner Familie sowie allen, die mich auf meinem Weg begleitet haben.

Diese Arbeit widme ich meiner Familie - in tiefer Dankbarkeit für eure grenzlose Liebe und Unterstützung.

07. Juli 2025

Inhaltsverzeichnis

ABKÜZUNGSVERZEICHNIS	7
1 ZUSAMMENFASSUNG	10
2 EINLEITUNG	12
2.1 Anatomie	13
2.1.1 Glandula parotidea	13
2.1.2 Lymphknoten an Kopf und Hals	14
2.2 Das primäre Karzinom der Glandula parotidea	17
2.2.1 Epidemiologie	17
2.2.2 Ätiologie	17
2.2.3 Klinik	18
2.2.4 Diagnostik	19
2.2.5 Klassifikation und Staging	22
2.2.6 Histologie	24
2.2.7 Maligne Tumorentitäten	26
2.2.8 Therapie	32
2.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	40
3 MATERIAL UND METHODEN	41
3.1 Studiendesign und Patient*innen-Kollektiv	41
3.2 Datenerhebung	41
3.3 Chirurgisches Vorgehen	43
3.4 Statistische Methoden	43
4 ERGEBNISSE	45
4.1 Demografische Daten	45
4.2 Präoperative Daten	45
4.2.1 Präoperative Funktion des Gesichtsnervs	45
4.2.2 Präoperative Feinnadelaspirationszytologie	45
4.3 Chirurgische Behandlung	46
4.4 Adjuvante Therapie	48
4.5 Tumorentitäten	48
4.6 Tumorcharakteristika TNM	49
4.7 Hals-Lymphknotenstatus	52

4.8	Intraparotideale Lymphknoten	53
4.8.1	Intraparotideale Lymphknoten und Ausmaß der Operation	53
4.8.2	Intraparotideale Lymphknoten und Tumorentität	53
4.9	Tumorrezipiente	54
4.10	Überleben	54
5	DISKUSSION	57
5.1	Patient*innen-Charakteristika	57
5.2	Chirurgische Therapie	57
5.3	Tumorentitäten und -charakteristika	59
5.4	Intraparotideale Lymphknotenmetastasen	59
5.5	Das erkrankungsfreie und das Gesamtüberleben	61
5.6	Prognostische Rolle von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen	63
5.7	Konsequenzen für die chirurgische Behandlung	64
5.8	Fazit	65
5.9	Limitationen der Studie	66
6	LITERATURVERZEICHNIS	67
7	ANHANG	81
7.1	Abbildungsverzeichnis	81
7.2	Tabellenverzeichnis	81
8	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	82

Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>Adenoid cystic carcinoma</i> : adenoid-zystisches Karzinom
Acin	<i>acinic cell carcinoma</i> : Azinuszellkarzinom
AJCC	American Joint Committee in Cancer (Organisation zur Definition von Standards für Tumorstadien)
ANOS	<i>Adenocarcinoma not otherwise specified (Adenocarcinoma NOS)</i> , nicht näher spezifiziertes Adenokarzinom (Adenokarzinom NOS)
CaSarc	<i>Carcinosarcoma</i> : Karzinosarkom
CRTC1	CREB-regulierter Transkriptions-Coaktivator 1
CREB	<i>cAMP response element-binding protein</i> : zellulärer Transkriptionsfaktor
CT	Computertomographie
DFS	<i>disease-free survival</i> : erkrankungsfreies Überleben
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
ECE	<i>Extracapsular Extension</i> : Extrakapsuläre Ausbreitung
EMC	<i>Epithelial-myoepithelial carcinoma</i> : epitheliales myoepitheliales Karzinom
EMG	Elektromyografie
ENE	<i>extranodal extension</i> : Extranodale Ausdehnung
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i> : Europäische Gesellschaft für medizinische Onkology
FNAC	Feinnadel-Aspirationszytologie
GNP	Grobnadel-Punktion
HBS	House-Brackmann-Score
HE	Hounsfield Einheit
HF	Hochfrequenz
HFJA	Hypoglossus-Fazialis-Jump-Anastomose (Technik zur Rekonstruktion des Gesichtsnervs)

ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> : Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IBM	<i>International Business Machines</i> (Unternehmen für Informationstechnologie)
KI	Konfidenzintervall
LAO	left anterior oblique
LK	Lymphknoten
LymphEp	<i>lymphoepithelial carcinoma</i> : lymphoepitheliales Karzinom
MAML2	Mastermind-like Protein 2
MRT	Magnetresonanztomographie
MuEp	<i>Mucoepidermoid carcinoma</i> : Mukoepidermoidkarzinom
ND	Neck Dissection (auch Halslymphknotenausräumung / Hals-Dissektion)
NOS	<i>not otherwise specified</i> : nicht näher spezifiziert
NY	New York
OS	<i>Overall survival</i> : Gesamtüberleben
p	<i>Pathological</i> : pathologisch
PDC	<i>poorly differentiated carcinoma</i> : schlecht differenziertes Karzinom
PGC	<i>Primary parotid gland cancer</i> : primäres Karzinom der Glandula parotidea
SCC	<i>squamous cell carcinoma</i> : Plattenepithelkarzinom
SD	<i>Standard deviation</i> : Standardabweichung
SDC	<i>Salivary duct carcinoma</i> : Speichelductkarzinom
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> (Statistik- und Analyse-Software)
TNM	<i>Tumor, Node, Metastasis</i> : Tumor, Lymphknoten, (Fern-)Metastasen (System zur Klassifikation maligner Tumore, das die Ausbreitung des Primärtumors, das Vorliegen oder Fehlen regionärer Metastasen der Lymphknoten und das Vorliegen oder Fehlen von Fernmetastasen berücksichtigt)
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i> (Internationale Vereinigung gegen Krebs)

WHO	<i>World Health Organisation: Weltgesundheitsorganisation</i>
5-FU	5-Flourouracil

1 Zusammenfassung

Das primäre Parotiskarzinom ist eine sehr selten auftretende Erkrankung, deren Ursache in der Forschung trotz einiger bekannter Risikofaktoren bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte. Die nach WHO über 24 unterschiedlichen Tumorentitäten bilden eine im Hinblick auf ihre Histologie sehr heterogene Gruppe von bösartigen Tumoren. Als hochaggressiv eingestufte Entitäten sind das adenoid-zystische Karzinom, das high-grade mukoepidermoide Karzinom, das Karzinosarkom, das lymphoepitheliale Karzinom und das hoch-differenzierte Adeno- und Speicheldrüsenkarzinom zu nennen. Die Diagnostik beinhaltet bildgebende Verfahren, wie Sonographie, CT und MRT und Biopsieverfahren für die präoperative histologische Untersuchung. Hier wird von der aktuellen Leitlinie zum Parotiskarzinom die Feinnadelaspirationszytologie als Verfahren der Wahl empfohlen. Eine zusätzlich zur histologischen Untersuchung durchgeführte molekularpathologische Untersuchung erlaubt eine exakte Diagnosestellung und damit eine zielgerichtete Therapie. Die neuere Forschung zielt auf die Identifizierung von rekurrenten Genfusionen maligner Parotistumore.

Typische Zeichen für Malignität, wie Fazialisparese oder Parese weiterer (v.a. kaudaler) Hirnnerven, Hautinfiltration und Schmerzen zeigen sich bei der Anamnese nur in wenigen Fällen. Metastasierungen der bis zu 25 intraparotidealen Lymphknoten und der anatomisch nah gelegenen Halslymphknoten kommen dagegen laut aktueller Studienlage häufig vor. Über die Drainagewege gelangen Absiedlungen des Primärtumors der Gl. Parotis in die Lymphknoten. Hier können Lymphknotenmetastasen entstehen. Absiedlungen, die auf lymphogenem oder hämatogenem Weg im Körper weitertransportiert werden, können Fernmetastasen bilden.

Die Therapie von Parotistumoren ist standardmäßig die Parotidektomie, das heißt die chirurgische Entfernung des Tumors. Die Parotidektomie umfasst, abhängig vom Befund, die teilweise vollständige Entfernung der Gl. Parotidea und damit auch der intarparotidealen Lymphknoten. Die Halslymphknoten werden durch die chirurgische Methode der Neck Dissection ausgeräumt. Die Neck Dissection wird in der Praxis standardmäßig in Kombination mit der Parotidektomie durchgeführt und soll laut Leitlinie bei klinischem oder radiologischem Nachweis cervikaler Metastasen erfolgen.

Das typische Staging im TNM-System erfasst zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht die Beteiligung der intraparotidealen Lymphknoten. Es wurde allerdings in einigen Studien nachgewiesen, dass es sich bei intraparotidealen Lymphknotenmetastasen um einen negativen prognostischen Faktor für das Überleben der Patient*innen handelt. Bis zum heutigen Zeitpunkt existieren jedoch lediglich einige wenige Studien, die den prognostischen Wert des Vorliegens von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen beim primären

Parotiskarzinom betrachten. Hier besteht Raum für weitere Forschung. Die vorliegende Arbeit schließt an den bisherigen Forschungsstand an.

Ziel der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Analyse ist es, die Häufigkeit von Absiedlungen eines primären Parotiskarzinoms in den intraparotidealen Lymphknoten anhand des Kollektivs zu untersuchen. Weiter wird die Notwendigkeit der totalen Parotidektomie mit kombinierter Neck Dissektion betrachtet.

In die Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden 188 Patient*innen mit primärem Parotiskarzinom eingeschlossen, die im Zeitraum von 1990 bis 2021 in der HNO-Klinik der Uniklinik Köln primär operativ behandelt wurden. Operationsmethoden waren die Parotidektomie, die einzeitige Rekonstruktion des N. facialis und die Neck Dissektion. Im Rahmen der Parotidektomie wurde außerdem die Resektion der intraparotidealen Lymphknoten durchgeführt.

Als prognostische Faktoren für das erkrankungsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden die gesammelten Daten zum Lymphknotenstatus der Halslymphknoten und insbesondere die intraparotidealen Lymphknoten mit der Software SPSS statistisch ausgewertet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien aus der Literatur im Hinblick auf die Bedeutung intraparotidealer Lymphknotenmetastasen für das Überleben. Für Patient*innen des betrachteten Kollektivs, bei denen Metastasen in den Halslymphknoten vorlagen, als auch die 18 % der Patient*innen, die befallene intraparotideale Lymphknoten aufwiesen, wurde ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben und auch ein um über 20 % kürzeres erkrankungsfreies Überleben innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren als bei Patient*innen ohne Lymphknotenmetastasen festgestellt. Die Überlebenszeit war für Patient*innen mit positiven intraparotidealen Lymphknoten im Innenlappen der Ohrspeicheldrüse am kürzesten.

Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen waren außerdem mit einem hohen Tumorstadium, dem Vorliegen der von der WHO als hoch aggressiv eingestuften Tumorentitäten und männlichem Geschlecht assoziiert.

Ein höheres Ausmaß der Parotidektomie ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden, dass alle Metastasen innerhalb der Parotis, einschließlich der des Innenlappens, erfasst werden. Insbesondere bei Hochrisikotumoren kann die Durchführung der subtotalen Parotidektomie in Betracht gezogen werden, um das Gesamtüberleben der Patient*innen zu verbessern. Dadurch werden nicht nur diagnostizierte Metastasen der intraparotidealen Lymphknoten entfernt, sondern auch okkulte Metastasen.

2 Einleitung

Das primäre Parotiskarzinom (englisch: Primary parotid gland cancer, PGC) tritt sehr selten auf. Es kommt unter den malignen Erkrankungen von Kopf und Hals zu 2 % vor und weist eine Inzidenz von 0,7 bis 1,2 pro 100.000 Einwohner auf [1]. Die Ursachen für die Entwicklung eines Parotiskarzinoms sind bisher nicht eindeutig erforscht, Risikofaktoren sind Strahlenbelastung und Umweltfaktoren [2–4]. Speicheldrüsenmalignome zeigen sich als Raumforderungen, die häufig mit keinen weiteren spezifischen Beschwerden einhergehen. Typische Zeichen für Malignität zeigen sich in den meisten Fällen nicht [5,6]. Es gibt jedoch eindeutige Malignomzeichen, wie Schmerzen, Infiltration der Haut und Lähmung der Hirn- oder des Gesichtsnerven (Nervus, N. facialis). Eine Faszialisparese kommt dabei bei etwa 12 bis 15 % der Patient*innen mit einem Speicheldrüsenmalignom vor [7].

Die Gruppe der malignen Tumoren der Glandula (Gl. parotidea) ist sehr heterogen. Das mukoepidermoide Karzinom stellt die am häufigsten diagnostizierte Entität dar, gefolgt vom Azinuszellkarzinom [8].

Die Ohrspeicheldrüse (Glandula parotidea) kann mehr als 25 Lymphknoten enthalten, wobei etwa 20 Lymphknoten im oberflächlichen und fünf im tiefen Lappen lokalisiert sind [9–11]. Primäre Parotikarzinome metastasieren häufig in die intraparotideale und regionale Hals-Lymphknoten (LK). Das Vorliegen von lokoregionalen Lymphknoten stellt hierbei einen negativen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben und die lokoregionäre Kontrolle dar [12–15].

Die Therapie von Parotistumoren ist abhängig von Tumorgroße, Tumorausdehnung und vor allem von der Tumorentität. Die Therapie umfasst die vollständige chirurgische Entfernung der Ohrspeicheldrüse, die sogenannte Parotidektomie. Diese wird häufig mit einer Neck Dissection, d.h. der Ausräumung der Halslymphknoten, kombiniert [16,17]. Der Umfang der Parotidektomie beinhaltet die teilweise oder vollständige Entfernung der Glandula und des umliegenden Gewebes, wobei der Gesichtsnerv möglichst geschont werden soll [18–20].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Rolle intraparotidealen Lymphknoten bei Vorliegen eines primären malignen Tumors der Ohrspeicheldrüse. Die aktuelle TNM-Klassifikation beinhaltet die intraparotidealen Lymphknoten nicht. Sie werden deshalb nicht beim Staging erfasst, obwohl ein Befall prognostisch relevant ist [21,22,12,13]. Da dieser Bereich in der Forschung bisher wenig Beachtung fand, wird der Frage nachgegangen, wie häufig sich Absiedlungen eines primären Parotiskarzinoms in den intraparotidealen Lymphknoten finden und welche Konsequenzen dies für die chirurgische Entfernung der Ohrspeicheldrüse hat.

2.1 Anatomie

2.1.1 Glandula parotidea

Die Speicheldrüsen gehören zum exokrinen Sekretionsapparat, der Teil des oberen Gastrointestinaltraktes ist. Unterschieden wird in große und kleine Speicheldrüsen, wobei die Gl. parotidea, die Ohrspeicheldrüse, zu den großen Speicheldrüsen gehört [17]. Die großen Speicheldrüsen wie Ohrspeicheldrüse, Unterkieferspeicheldrüse (Gl. submandibularis) und Unterzungenspeicheldrüse (Gl. sublingualis) sind jeweils paarig angeordnet. Die kleinen Speicheldrüsen befinden sich auf der Schleimhaut im oberen Aerodigestivtrakt, z.B. in der Mundhöhle, Gaumen, Oropharynx, etc. [17]. Die Gl. parotidea liegt präaurikulär, ist von der Fascia parotidea umgeben und wiegt etwa 14 bis 28 Gramm. Sie wird durch den Gesichtsnerv (N. facialis) in den oberflächlichen lateralen (engl. superficial) und den medialen Lappen, den sogenannten Innenlappen, geteilt [17]. Der oberflächliche Lappen der Drüse befindet sich lateral zum N. facialis und auf dem Musculus (M.) masseter. Der tiefe Lappen ist unterhalb, also medial zum N. facialis lokalisiert, wie in Abbildung 1 zu sehen [17].

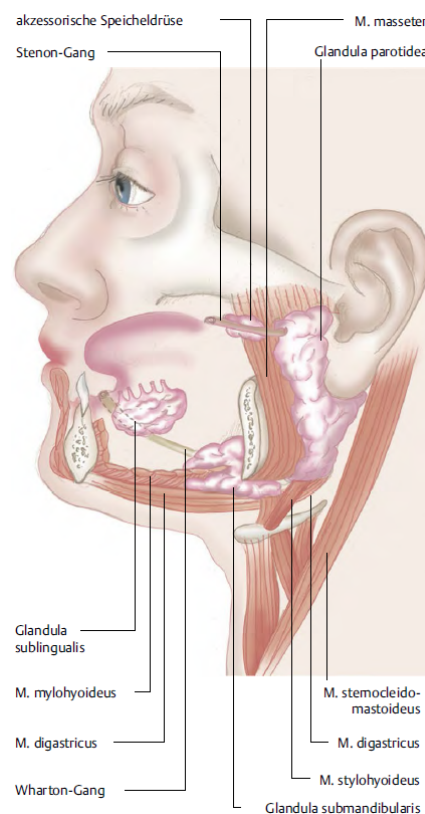


Abbildung 1: Anatomie der großen Speicheldrüsen [23].

2.1.2 Lymphknoten an Kopf und Hals

Der menschliche Körper ist vom lymphatischen System durchzogen, dessen Aufgabe es ist, Flüssigkeit aus dem Gewebe (Lymphe) zu transportieren [24,25]. Das lymphatische System hängt mit dem Immunsystem zusammen. In der Lymphe finden sich deshalb beispielsweise Proteine, Blutzellen, Tumorzellen oder Krankheitserreger. Innerhalb des Gefäßsystems befinden sich insgesamt 300 bis 700 Lymphknoten, in denen sich die Flüssigkeit aus den jeweiligen Bereichen des Körpers ansammelt [24–26]. Die Lymphknoten sind jeweils 5 bis 10 mm groß und weisen eine netzähnliche Beschaffenheit auf, die verhindert, dass sich beispielsweise dort gesammelte Keime im Körper verbreiten [27,25].

Innerhalb der Gl. parotidea befinden sich bis zu 25 Lymphknoten. Es sind sowohl Lymphknoten im lateralen, als auch im medianen Anteil der Drüse beschrieben, wobei 20 Lymphknoten im oberflächlichen und fünf im tiefen Lappen vorhanden sind [9–11].

Die Halslymphknoten (Nodi lymphoidei cervicales) stellen über 30 % aller Lymphknoten des Körpers dar, werden in der Literatur allerdings in Bezug auf Lage, Verteilung und Anzahl uneinheitlich beschrieben. In dieser Region fließt außerdem die gesamte Lymphflüssigkeit zusammen, um dann in das venöse System überzugehen [28,25].

Aus anatomischer Perspektive wird nach der Einteilung anhand der Faszie des Halses in oberflächliche und tiefe Halslymphknoten unterschieden [25,29,30]. Die oberflächlichen Halslymphknoten (Nodi lymphoidei cervicales superficiales) befinden sich seitlich am Hals entlang der V. jugularis externa und am Musculus sternocleidomastoideus [25,29,30]. Sie sind mit den tiefen Halslymphknoten (Nodi lymphoidei cervicales anteriores profundi) verbunden. Die Lymphknoten werden als Ketten beschrieben, wie in Abbildung 2 zu sehen [25,29].

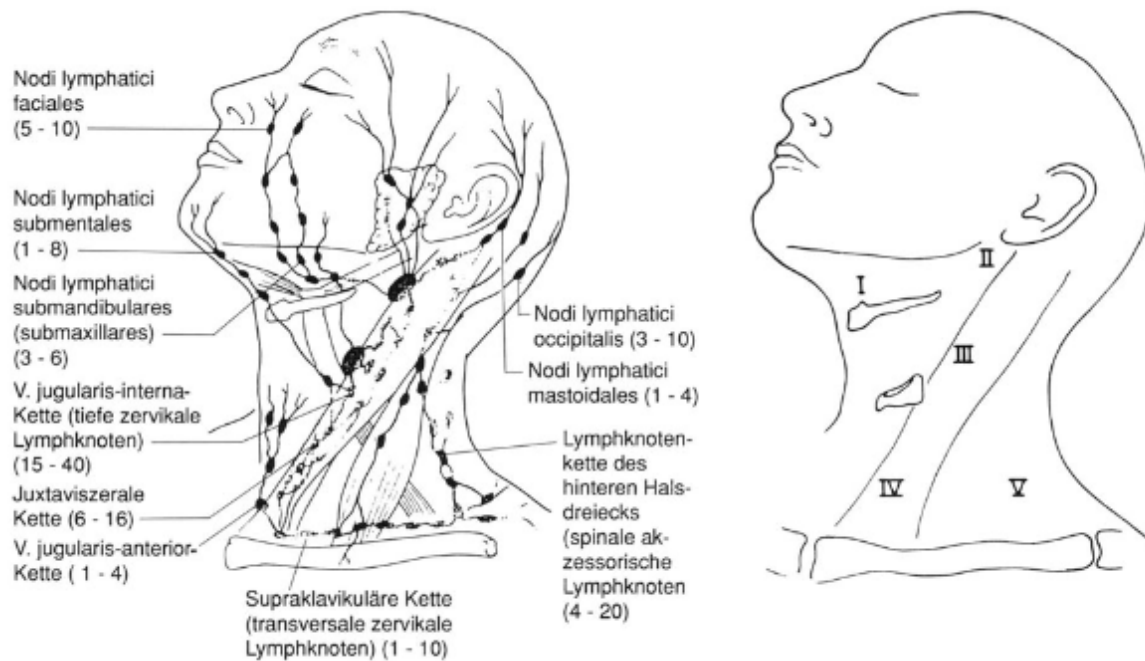


Abbildung 2: rechts: Diagramm der Kopf-Hals-Region in LAO-Projektion; links: Schematisierung der Lymphknotenstationen im Kieferwinkel-Hals-Bereich nach Ebene J-V [29].

Absiedlungen des Primärtumors können über die Drainagewege über das Lymphsystem in die Lymphknoten oder in andere Organe gelangen. Häufig handelt es sich bei den befallenen Lymphknoten um die Lymphknoten, die sich in der Nähe des Tumors befinden [27,31]. Beim primären Parotiskarzinom entstehen Metastasen deshalb meist in den intraparotidealen Lymphknoten und den naheliegenden Halslymphknoten. Die intraparotidealen Lymphknoten befinden sich, wie der Name schon sagt, direkt in der Gl. Parotidea, von hier aus können Tumorzellen auf den Drainagewegen in die Halslymphknoten weitertransportiert werden [27,31].

Die Lymphknoten an Kopf und Hals sind für die Drainage des vorderen Teils des Ohrs, der vorderen Kopfhaut, den äußeren Gehörgang und den äußeren Nasenteil zuständig [27,31]. Im Hinblick auf die Drainagewege an Kopf und Hals fließt die Lymphe zunächst von den oberflächlichen Bahnen am Kopf in die verbundenen tiefen Halslymphknoten, die als Sammelstelle dienen. Von hier aus folgt der Weg der zunächst der V. jugularis interna [27,31]. Auf der rechten Körperseite erfolgt der Lymphabfluss über den Truncus jugularis dexter, auf der linken Seite über den Truncus jugularis sinister, jeweils Richtung kaudal. Beide Lymphgefäße erhalten Zuflüsse aus den vorderen tiefen Halslymphknoten als auch aus den seitlichen tiefen Halslymphknoten [27,31]. Im Weiteren passiert die Lymphflüssigkeit rechts den Ductus lymphaticus dexter bis in den rechten Venenwinkel (Angulus venosus) und auf der

rechten Seite den Ductus thoracicus in den linken Venenwinkel. Von hier aus wird die Flüssigkeit in den Blutkreislauf transportiert [27,31]. Auf diesem Weg können Metastasen der Lymphknoten und Fernmetastasen in anderen Teilen des Körpers entstehen.

Die Lymphknoten spielen bei der Tumorerkrankung eine wichtige prognostische Rolle. Im Rahmen der Therapie von malignen Tumorentitäten werden die Lymphknoten in regionale zervikale Gruppen im Schema nach Robbins (1991) in kraniokaudale Richtung eingeteilt, wie in Abbildung 2 rechts dargestellt und in Tabelle 1 zu sehen [27,32,29,31].

Tabelle 1: Klassifikation der Lymphknoten an Kopf und Hals nach Robbins (1991) [30,33,34].

Level	Lymphknoten
Level I	Submentale Gruppe Submandibuläre Gruppe
Level II	Obere juguläre Gruppe Mittlere juguläre Gruppe
Level III	Untere juguläre Gruppe
Level IV	Supraklavikuläre Lymphknoten
Level V	Dorsale zervikale Lymphknoten entlang des Nervus accessorius
Level VI	Lymphknoten des vorderen Kompartments

Das TNM-System dient zur internationalen Klassifikation maligner Tumore und berücksichtigt deshalb auch die Lymphknoten und Fernmetastasen. Die Abkürzung steht für die englischen Begriffe „Tumor“, „Node“ und „Metastasis“. Erfasst werden Ausbreitung und Größe des Primärtumors (T), Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) [33,8]. Allerdings werden die intraprotidealen Lymphknoten (Nodi lymphoidei parotidei superficiales sowie Nodi lymphoidei parotidei profundi) beim Staging von Parotistumoren aktuell noch nicht durch das TNM-System erfasst [21].

2.2 Das primäre Karzinom der Glandula parotidea

2.2.1 Epidemiologie

Der primäre Parotiskarzinom tritt sehr selten auf und macht etwa 2 % der bösartigen Erkrankungen an Kopf und Hals aus. Die Inzidenz liegt bei 0,7 bis 1,2 pro 100.000 Einwohner [1]. Bezogen auf alle großen Speicheldrüsen, treten Tumore mit 80 % bis 85 % am häufigsten in der Gl. parotidea auf, wobei 20 % bis 25 % maligne sind [4,17,35]. Im Vergleich hierzu handelt es sich bei Tumoren der Unterkieferspeicheldrüse bzw. der Unterzungspeicheldrüse in 40 bis 45 % bzw. in 50 bis 75 % um Malignome [36,17]. Die altersstandardisierte Inzidenz beträgt für maligne Tumoren der Ohrspeicheldrüse in Deutschland für Männer 0,7 und für Frauen 0,4 (pro 100.000 maligne Tumore) [37].

Maligne Tumore der Gl. parotidea treten typischerweise im vierten bis fünften Lebensjahrzehnt auf [20]. Das Auftreten von malignen Ohrspeicheldrüsentumoren steht im Zusammenhang mit Strahlenexposition, ein Malignom tritt etwa 15 Jahre nach dem Ereignis auf [38,39]. Das Mukoepidermoidkarzinom und das Azinuszellkarzinom kommen jedoch leider in seltenen Fällen auch bei Kindern vor [17,37].

Die Überlebensraten von Patient*innen mit malignem Ohrspeicheldrüsentumor hängen von der histologischen Entität und dem TNM-Stadium des Tumors ab [38].

2.2.2 Ätiologie

Im Hinblick auf die Pathogenese von bösartigen Tumoren der Gl. parotidea dreht sich die aktuelle Forschungsdiskussion um zwei Konzepte, die in der neuen Leitlinie von 2024 beschrieben werden [20]. Das sogenannte histogenetische Konzept besagt, dass jeder Tumortyp aus einer spezifischen differenzierten Ursprungszelle innerhalb der Speicheldrüseneneinheit entsteht [38,20]. Das morphogenetische Konzept besagt, dass die unterschiedlichen Tumorentitäten aus Stammzellen der Gl. parotidea entstehen. Pathologische Genexpression, Umgebung und Veränderungen in der Epigenetik werden dabei als Einflussfaktoren gesehen [20].

Das Plattenepithelkarzinom stellt hier eine Ausnahme dar, denn es handelt sich in der Regel nicht um ein primäres Parotiskarzinom, sondern um einen Tumor der Haut, der in die lokoregionären Lymphknoten der Gl. parotidea metastasiert. Die Drüse selbst weist kein Plattenepithel auf [40].

Laut aktueller Literatur konnte bis heute keine eindeutige Ursache für die Entwicklung von malignen Tumoren der Ohrspeicheldrüse identifiziert werden. Studien geben jedoch Hinweise

auf Risikofaktoren, die ursächlich in Frage kommen. Die Belastung mit ionisierter Strahlung stellt einen Risikofaktor dar, der mit der Entwicklung von malignen Speicheldrüsenkarzinomen assoziiert ist [39,20]. Dies wurde bei Überlebenden eines atomaren Angriffs in Japan beobachtet, die daraufhin häufiger als andere Personen ein Malignom der Gl. parotidea entwickelten. Hierbei handelte es sich in den meisten Fällen um ein mukoepidermoides Karzinom [39]. Auch die Strahlentherapie von Tumoren des Kopfes oder des Halses im Rahmen einer onkologischen Therapie steht im Verdacht, das Risiko für die Entwicklung eines malignen Parotistumors zu erhöhen [41,42].

Einige Studien weisen darauf hin, dass außerdem Faktoren aus der Umwelt mit einem erhöhten Risiko für Speicheldrüsenmalignome in Verbindung stehen. Die Exposition mit Chemikalien bei der Herstellung von Gummi, in Friseur- oder Schönheitssalons oder mit Verbindungen aus Nickel werden von einigen Autoren als Risikofaktoren angesehen [2–4,20]. Auch die Arbeit in Industrien wie Getreide und andere Nutzpflanzen, Produktion, Möbelherstellung, Transport und Industriereinigung wird mit einem erhöhten Risiko für maligne Tumore der Ohrspeicheldrüse in Verbindung gebracht. Grund dafür ist beispielsweise industrielle Luftverschmutzung [43–45,20]. Diese Zusammenhänge sind jedoch sehr umstritten. Eine neuere Studie von Sawabe et al. (2018) zeigt, dass das Risiko, ein Parotismalignom zu entwickeln, für Raucher deutlich höher ist als für Nichtraucher. Das gilt allerdings nicht für das mukoepidermoide Karzinom [46]. Frühere Studien widerlegen diese Ergebnisse [47,38], es ist daher auch in diesem Bereich weitere Forschung erforderlich. Höheres Alter der Patient*innen von 50 bis 60 Jahren ist ein Faktor, der nach der aktuellen Leitlinie (2024) mit dem Parotiskarzinom assoziiert ist [20].

2.2.3 Klinik

Trotz der großen histologischen Heterogenität innerhalb der Gruppe der Speicheldrüsentumore, handelt es sich häufig um klar abgegrenzte verschiebbare Knoten [17]. Eine Unterscheidung zwischen benignem und malignem Tumor ist oft nicht möglich. In den meisten Fällen handelt es sich um eine Raumforderung, die unspezifische Beschwerden verursacht. Sichere Malignitätszeichen sind Infiltration der Haut, Hirnnerven- oder Fazialisparese und Schmerzhaftigkeit [7]. Diese können beispielsweise zu motorischen Einschränkungen führen [48]. Etwa 60 bis 70 % der Patient*innen mit malignem Parotistumor weisen keines der genannten Symptome auf [5,6]. Eine Beteiligung des Gesichtsnervs, die sogenannte Fazialisparese, kommt in etwa 12 bis 15 % der Fälle vor und stellt einen negativen prognostischen Faktor für das Überleben und das erkrankungsfreie Überleben der Patient*innen dar [7].

2.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik des Parotiskarzinoms beinhaltet zunächst die Anamnese und klinische Untersuchung durch das Abtasten (Palpation) des Tumors und dessen Inspektion. Hieraus lässt sich beispielsweise auf Verschieblichkeit und Konsistenz des Tumors oder Befall der Lymphknoten schließen [49,18,17]. Bei 5 % der malignen Tumoren der Speicheldrüsen handelt es sich um Metastasen [17].

Bei einem Plattenepithelkarzinom, das in die intraparotidealen Lymphknoten metastasiert, muss die Lokalisation des Hauttumors beachtet werden, denn dabei handelt es sich nicht um ein primäres Parotiskarzinom [40]. Es ist daher eine gründliche klinische und radiologische Abklärung erforderlich [17]. Die präoperative Diagnostik gestattet die gezielte Planung der Therapie, dazu gehören bildgebende Verfahren und die Biopsie des Tumors, wie im Folgenden erläutert wird.

2.2.4.1 Bildgebende Verfahren

Die bildgebende Diagnostik maligner Tumoren der Gl. parotidea erfolgt mit Hilfe der Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), wobei die Sonographie in den meisten Fällen als erstes bildgebendes Verfahren eingesetzt wird, die MRT allerdings die Standardmethode bei Verdacht auf Malignität darstellt [40].

Bildgebende Verfahren erlauben das genaue Staging eines Parotistumors, da Größe, Ausdehnung und Infiltration von Haut und/ oder Nerven und Lymphknotenbefall und Fernmetastasen unter der Bildgebung erkennbar werden [40].

2.2.4.1.1 Sonographie

Die Sonographie wird aufgrund ihrer geringen Kosten und einfachen Handhabung häufig eingesetzt und steht der Medizin seit 1976 zur Verfügung [19,50,35]. Das Verfahren beruht auf Ultraschall. Schallwellen werden dabei in den Körper hineingesendet, dessen unterschiedlich dichte Strukturen die Wellen zurückwerfen. Ein Computer errechnet aus der Echogenität ein Bild [51]. Die Sonographie ermöglicht die Einschätzung der Raumforderung des Tumors der Gl. parotidea und der Beschaffenheit seiner Ränder, sowie Schätzungen zu seiner Ausdehnung und Befall der Lymphknoten [50,19]. Kriterien für Malignität sind dabei Unschärfe der Begrenzung des Tumors, Verstärkung der Durchblutung oder Inhomogenität des Drüsenparenchyms. In Bezug auf die intraparotidealen und cervikalen Lymphknoten kann sich eine Vergrößerung, Vermehrung oder Rundung derselben zeigen [5,52,53]. Die

Sonographie erlaubt jedoch nur eine eingeschränkte Beurteilung von tief lokalisierten Läsionen und ist stark vom Untersucher oder der Untersucherin abhängig [40].

2.2.4.1.2 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) wurde 1971 von Godfrey N. Hounsfield entwickelt und beruht auf der Röntgentechnik [54,19]. Sie ermöglichte erstmalig die Schichtdarstellung von Gewebe, indem dessen unterschiedliche Dichte bildlich dargestellt wird [19]. Seit Beginn der 90er Jahre wird für die Diagnostik von Speicheldrüsentumoren die sogenannte Spiral-CT angewendet, bei der die Patient*innen langsam durch das Messfeld gefahren werden, während die Röhre und der Detektor sich spiralförmig um sie herum bewegen [55]. Die Untersuchung erfordert die Verabreichung von nicht-ionischen jodhaltigen Röntgenkontrastmittel (80 ± 150 ml) über ein venöses Blutgefäß [19]. Ein maligner Tumor der Gl. parotidea ist durch seine höhere Dichte (50 ± 70 HE) im Vergleich zum restlichen Gewebe der Ohrspeicheldrüse zu erkennen [19]. Ein eindeutiger Nachweis der Malignität des Tumors kann mit dem CT jedoch nicht erbracht werden. Kleinere Tumore fallen unter Einsatz dieser bildgebenden Methode häufig nicht auf [19]. Im Vergleich zur Sonographie können große Tumore im Hinblick auf Lage und umgebende Gewebestrukturen mit der CT besser dargestellt werden [19]. Der Einsatz der CT erfolgt beispielsweise, wenn die Möglichkeit der Infiltration der Knochen durch den Tumor besteht oder eine Entzündung vorliegt [56]. Bei malignen Tumoren ab dem Stadium T3 N0/ T3 N1 soll laut aktueller Leitlinie das CT-Abdomen und CT-Thorax durchgeführt werden, um Fernmetastasen in der Lunge und dem Abdomen auszuschließen [19,20].

2.2.4.1.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist in Deutschland die Methode der Wahl für eine präzise Diagnostik von malignen Parotistumoren [40]. Das Verfahren steht der Medizin seit den 80er Jahren zur Verfügung und dient der Erzeugung von Schnittbildern [19]. Ein starkes Magnetfeld richtet Wasserstoffprotonen aus, die mittels eines Hochfrequenz-Impulses angeregt werden, wobei das dabei entstehende elektromagnetische Signal gemessen wird. Die so erzeugten Bilder zeigen die Dichte der Protonen im Gewebe. Die Umrechnung der Bilder zur 3D-Darstellung erfolgt mit Hilfe eines Computers [57,19]. Die Entwicklung von Oberflächenspulen und Kopfspulen machte das MRT auch für die Diagnostik von Parotistumoren interessant [19]. Das Verfahren besitzt aufgrund des Kontrasts in Bezug auf die Weichteile eine hohe Aussagekraft und Genauigkeit und ist damit der Computertomographie (CT), überlegen [40]. Das Ausmaß eines Befalls der Weichteile, wie

der Nerven, lässt sich beispielsweise mit der MRT besser darstellen als mit dem CT oder der Sonographie [19,58–62]. Auch die genaue Ausdehnung und Infiltration des Tumors kann mit Hilfe der MRT im Schnittbild präoperativ beurteilt werden [40,19]. Ein Kriterium für die Malignität eines Tumors ist eine Unschärfe des Randes, die durch die Schnittbildgebung des MRT dargestellt wird [40]. Die Ausdehnung eines malignen Tumors in der Tiefe, die mit der Sonographie nicht eindeutig beurteilt werden kann, wird mit der MRT abgebildet. Auch der Lymphknotenstatus wird dokumentiert [19]. Ein Vorteil der MRT gegenüber der CT ist die fehlende Belastung durch Strahlen [19]. Die Diagnostik mit der MRT kommt für einige Patient*innen allerdings nicht in Frage, beispielsweise wenn ein Herzschrittmacher implantiert wurde, da es hier zu einer Deprogrammierung des Gerätes kommen kann [40].

2.2.4.2 Biopsieverfahren

Die Feinnadelaspirationszytologie (FNAC), die Grobnadelpunktion (GNP) und die Stanzbiopsie sind Verfahren, die die präoperative Abklärung der Dignität von Tumoren und damit die Planung der Therapie ermöglichen [63].

Ein Biopsat, das auf einen malignen Tumor hinweist, erlaubt die Festlegung einer Schnellschnittuntersuchung während der Operation [63]. Bestätigt sich der Verdacht der Malignität, kann die Operation zur totalen Parotidektomie mit Neck Dissection und Rekonstruktion der Nerven bei Bedarf ausgeweitet werden. Ein nicht erforderlicher chirurgischer Eingriff kann ebenso vermieden werden [63].

2.2.4.2.1 Feinnadelaspirationszytologie

Die präoperative Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) kann mit oder ohne Zuhilfenahme eines Ultraschalls durchgeführt werden [35,17,63]. Es erfolgt dabei die Punktion des Tumors mit einer dünnen Nadel (25 oder 22 Gauge) und die Aspiration der Probe durch Unterdruck für die histologische Untersuchung. Die FNAC geht im Gegensatz zu anderen Verfahren, wie der Stanzbiopsie, mit wenigen Komplikationen, wie Blutungen, einher und kann relativ schnell erlernt werden [35,17].

Die Spezifität kann nach neueren Studien und Analysen zwischen 96 % und 98 % betragen, ist allerdings von mehreren Faktoren abhängig, wie der Erfahrung des Zytologen/ der Zytologin oder der Verfügbarkeit von radiologischen und klinischen Daten [64,65,63,66]. Die Sensitivität liegt bei 86 bis 98 % [67,68]. Fehler können durch Nekrosen, Zysten innerhalb des Tumors oder Verfehlen entstehen. Eine spezifische Diagnose lässt sich nicht in jedem Fall stellen, trotzdem ist eine grobe Kategorisierung möglich, die zum Beispiel eine Unterscheidung zwischen benignem und malignem Tumor ermöglicht [17,61]. Dies ist insbesondere bei

Tumoren erforderlich, die sich räumlich auf die Gl. parotidea konzentrieren und bei denen durch bildgebende Verfahren keine Infiltration von Nerven, Gewebe oder Knochen nachweisbar ist [19].

2.2.4.2.2 Grobnadelpunktion

Die Technik der Grobnadelpunktion (GNP) ähnelt der beschriebenen FNAC und stellt eine Alternative für diese dar. Hier wird eine Nadel mit einem Durchmesser von 12 bis 16 Gauge verwendet [69,20]. Der so gewonnene Gewebezylinder ist zwar größer als bei der FNAC, allerdings ist laut aktueller Leitlinie die Gefahr für die Verletzung des N. facialis, Blutungen und Verschleppung des Tumorgewebes größer [69,20].

2.2.4.2.3 Stanzbiopsie

Die Stanzbiopsie dient ebenfalls der Gewinnung einer Probe des Tumorgewebes [70]. Die Haut wird zunächst desinfiziert und in einigen Fällen örtlich betäubt. Es erfolgt eine Stichinzision, durch die eine Hohlneedle in das Tumorgewebe eingebracht wird. Danach erfolgt die Auslösung der Nadel, die sehr schnell mehrere Biopsate oder Stanzzyylinder aus dem Gewebe stantzt [71,70].

2.2.5 Klassifikation und Staging

Die Klassifikation der malignen Speicheldrüsentumoren befindet sich im stetigen Wandel. Zum Beispiel wurde in der aktuellen Klassifikation von 2017 (4. Auflage) [8] die Anzahl Entitäten auf 20 reduziert, verglichen mit der Vorversion aus dem Jahr, die 26 Entitäten beschreibt [72]. Viele Entitäten wurden aufgrund klinischer und morphologischer Ähnlichkeiten in ihre breiteren Kategorien zusammengefasst oder in eine andere Gruppierung überführt [72].

Die aktuelle Leitlinie zum Parotiskarziom (2024) empfiehlt die klinische Klassifikation maligner Tumoren der Ohrspeicheldrüse vor der chirurgischen Behandlung [8,20]. Die Stadienbestimmung anhand des histologischen Ergebnisses (pTNM) sollte nach dem chirurgischen Eingriff durchgeführt werden [73]. Die Ergänzung p (pathological) vor den drei Kategorien T (Tumor), N (Node) und M (Metastasis) erweitert die Klassifikation und erlaubt das postoperative histopathologische Staging [73].

Das primäre Parotiskarzinom wird nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union for International Cancer Control (UICC) in der TNM-Klassifikation (8. Auflage, 2017) eingeteilt [21], wie in Tabelle 2 zu sehen. Allerdings wird das Vorhandensein von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen in dieser Edition nicht erfasst.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Speicheldrüsenkarzinoms nach AJCC UICC (8. Auflage, 2017) [21,73,20].

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Keine Evidenz für Primärtumor
T1	Tumor von 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne extraparenchymatöse Ausdehnung
T2	Tumor größer als 2 cm aber nicht größer als 4 cm in größter Ausdehnung ohne extraparenchymatöse Ausdehnung
T3	Tumor größer als 4 cm und/ oder mit extraparenchymatöser Ausdehnung
T4	Moderat fortgeschrittene oder weit fortgeschrittene Erkrankung
T4a	Moderat fortgeschrittene Erkrankung Infiltration von Haut, Unterkiefer, äußerem Gehörgang und/ oder Nervus facialis
T4b	weit fortgeschrittene Erkrankung Infiltration der Schädelbasis und/ oder Processus pterygoideus und/ oder Umschließung der Arteria carotis
N - regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine Evidenz für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, nicht mehr als 6 cm in der größten Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung

N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, mit extranodaler Ausbreitung
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)
<i>Abkürzungen: TNM – Tumor, Node, Metastasis; ENE – extra nodal Extension (extranodale Ausdehnung)</i>	

Die Stadien der malignen Ohrspeicheldrüsentumore werden ebenfalls nach AJCC UICC (2017) klassifiziert, zu sehen in Tabelle 3 [21].

Tabelle 3: TNM-Stadien des Ohrspeicheldrüsenkrebs nach AJCC UICC (2017) [35].

Stadien	
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T3 N0, M0 T1, T2, T3 N1 M0
Stadium IVA	T1, T2, T3 N2 M0 T4a N0, N1, N2 M0
Stadium IVB	T4b jedes N M0 Jedes T N3 M0
Stadium IVC	Jedes T jedes N M1

2.2.6 Histologie

Speicheldrüsentumoren stellen eine heterogene Gruppe von Tumoren dar, die sich in Bezug auf ihren Ursprung unterscheiden. Es ist eine große Anzahl histologischer Subtypen vorhanden, die sich sogar innerhalb desselben Tumortyps unterscheiden können [74,35]. Speicheldrüsentumoren konstituieren sich meistens aus mehr als einem Zelltyp. Die neue Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation von 2022 beschreibt über 24 unterschiedliche maligne Phänotypen, wie in Tabelle 4 zu sehen. Es können molekulare Überschneidungen zwischen gut- und bösartigen Neubildungen bestehen, was eine Herausforderung für die genaue Diagnostik darstellt [35,8].

Tabelle 4: Maligne epitheliale Tumoren der Speicheldrüsen nach der WHO Klassifikation 2022 (5. Auflage, 2022) [8,20].

Maligne epitheliale Tumoren	
• Mukoepidermoidkarzinom • Adenoidzystisches Karzinom • Azinuszellkarzinom • Sekretorisches Karzinom • Mikrosekretorisches Adenokarzinom • Polymorphes Adenokarzinom • Hyalinisierendes klarzelliges Karzinom • Basalzelladenokarzinom • Intraduktales Karzinom • Speicheldrüsenkarzinom • Sialoblastom	• Myoepitheliales Karzinom • Epithelial-myoepitheliales Karzinom • Muzinöses Adenokarzinom • Sklerosierendes mikrozystisches Adenokarzinom • Karzinom ex pleomorphes Adenom • Karzinosarkom • Sebaziöses Adenokarzinom • Lymphoepitheliales Karzinom • Plattenepithelkarzinom • Speicheldrüsenkarzinom, NOS und sich entwickelnde Entitäten

Beim dem adenoid-zystischen Karzinom, dem high-grade mukoepidermoiden Karzinom, dem Karzinosarkom, dem lymphoepithelialen Karzinom und dem hoch-differenzierten Adeno- und Speicheldrüsenkarzinom handelt es sich laut der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO 2022) um Tumorentitäten, die als hochaggressiv eingestuft werden [8].

Eine zusätzlich zur histologischen Untersuchung durchgeführte molekularepathologische Untersuchung erlaubt eine exakte Diagnosestellung und damit eine zielgerichtete Therapie. Die neuere Forschung zielt auf die Identifizierung von rekurrenten Genfusionen maligner Parotistumore [75,8,20]. Das am häufigsten vorkommende Mukoepidermoidkarzinom weist beispielsweise ein charakteristisches Muster auf, es gibt allerdings auch einige Varianten, die hiervon abweichen, wie das onkozytäre, das sklerosierende oder das zillierte Mukoepidermoidkarzinom. Die Diagnostik ist aufgrund der Überlappung der jeweiligen Muster erschwert [75,76]. Es besteht jedoch eine molekulare Gemeinsamkeit: eine Genfusion des MAML2 (Mastermind-like Protein 2)-Gens mit CRTC1 (CREB-regulierter Transkriptions-Coaktivator 1). Für diese MAML2-Translokation wurde eine Korrelation mit der Prognose und dem Stadium des Tumors nachgewiesen [76].

Eine Übersicht über die Tumorentitäten und die genetischen Aberrationen bietet Tabelle 5.

Tabelle 5: Speicheldrüsenmalignome mit diagnostisch relevanten Mutationen [20,77].

Histologischer Tumortyp	Genetische Aberrationen
Mukoepidermoidkarzinom	<i>CRTC1::MAML2; CRTC3::MAML2</i>
Hyalinisierendes klarzelliges Karzinom	<i>EWSR1::ATF1</i>
Adenoidzystisches Karzinom	<i>MYB::NFIB; MYBL1::NFIB</i>
Sekretorisches Karzinom	<i>ETV6::NTRK3; ETV6::RET</i>
Karzinom ex pleomorphem Adenom	<i>PLAG1rearr; HMGA2rearr; ERBB2ampl; MDM2ampl; TP53mut; ARampl</i>
Speichelgangkarzinom	<i>ALKrearr; ERBB2ampl; PTENdel; HRASmut; BRAFmut; ARampl; PIK3CAmut; TP53mut</i>
Polymorphes Adenokarzinom	<i>PRKD1-E710D</i>
Kribriiformes Adenokarzinom	<i>PRKD1/2/3rearr</i>
Azinuszellkarzinom	<i>NR4A3rearr</i>
Mikrosekretorisches Adenokarzinom	<i>MEF2C::SS18</i>
Intraduktales Karzinom	<i>NCOA4::RET; TRIM27::RET; HRASmut</i>
Muzinöses Adenokarzinom	<i>AKT1-E17K</i>
Epithelial-myoepitheliales Karzinom	<i>HRASmut</i>

2.2.7 Maligne Tumorentitäten

Es handelt sich beim Parotiskarzinom um unterschiedliche Arten von Tumoren. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) beschreibt 24 verschiedene maligne Tumorentitäten, die sich histologisch betrachtet häufig aus mehr als einem Zelltyp konstituieren. Es bestehen außerdem mehrere Subtypen der Entitäten [4,25,24].

Das Mukoepidermoidkarzinom stellt nach wie vor mit 45 % den häufigsten malignen Tumor der Gl. parotidea dar und besitzt einen epidermoiden und einen mukösen Teil [16,17]. Es entsteht aus Zellen, die für die Schleimbildung verantwortlich sind, epidermoiden Zellen und Intermediärzellen [78]. Das adenoidzystische Karzinom geht dagegen von den Epithelzellen des Drüsengewebes aus, insbesondere der Ohrspeicheldrüse. Es kann jedoch auch in anderen Drüsen des Körpers, wie Tränen- oder Brustdrüse oder Prostata auftreten [79].

Die Inzidenz der einzelnen malignen Tumorentitäten der Gl. parotidea ist aufgrund unterschiedlicher Daten und großer Abweichungen nur schwer auszumachen, eine Systematik fehlt möglicherweise aufgrund der Seltenheit der Erkrankung. Thielker et al. (2018) geben die häufigsten Phänotypen auf Basis mehrerer aktueller Studien auf Bevölkerungsebene aus Deutschland, Dänemark und Finnland wie in Tabelle 6 zu sehen an [35,80–82]:

Tabelle 6: Inzidenz häufiger Subtypen des Speicheldrüsenkarzinoms [35].

Tumorentität	Häufigkeit
Adenokarzinom (NOS)	13 – 32 %
Mukoepidermoides Karzinom	11 – 31 %
Azinuszellkarzinom	10 – 18 %
Plattenepithelkarzinom	9 – 17 %
Adenoid-zytisches Karzinom	9 – 15 %
Karzinom im pleomorphen Adenom	7 – 13 %
Speicheldrüsenkarzinom	3 – 6 %

Aufgrund der großen Bandbreite möglicher Tumorentitäten der Ohrspeicheldrüse werden im Folgenden die fünf am häufigsten vorkommenden malignen Entitäten des Datensatzes der vorliegenden Arbeit genauer beschrieben.

2.2.7.1 Mukoepidermoides Karzinom

Das mukoepidermoide Karzinom (Mucoepidermoid carcinoma, MuEp) setzt sich aus Schleim-, Zwischen- und Epidermoidzellen zusammen. Es wird mit 5 bis 10 % als am häufigsten vorkommender Tumor der großen und kleinen Speicheldrüsen angegeben [17]. In Bezug auf maligne Tumore der großen Speicheldrüsen kommt das Mukoepidermoidkarzinom mit 22 % vor. Betrachtet man lediglich die am häufigsten betroffene Ohrspeicheldrüse, beträgt der Anteil des mukoepidermoiden Karzinoms hier 45 %. Die betroffenen Patient*innen sind durchschnittlich 45 Jahre alt, die Tumorentität betrifft dabei häufiger Frauen als Männer [17]. Der Malignitätsgrad ist maßgeblich für die Überlebensrate der Patient*innen. Das Wachstum geringgradiger mukoepidermoider Karzinome erfolgt sehr langsam und es treten i.d.R. keine Schmerzen auf. Die Überlebensrate innerhalb eines fünfjährigen Zeitraums liegt für das Stadium I (nach UICC 2017) bei 98 % [17]. Anders sieht es bei Tumoren in höheren Stadien aus, die sich durch ein schnelles Wachstum auszeichnen. Das Risiko für Metastasen in den Lymphknoten und für Fernmetastasen ist hoch, es kann zu Schmerzen und/ oder Lähmungen

des Gesichts kommen. Auch lokale Rezidive können auftreten. Die Überlebensrate innerhalb von fünf Jahren wird mit ca. 56 % beziffert [17].

2.2.7.2 Azinuszellkarzinom

Das Azinuszellkarzinom (acinic cell carcinoma, Acin) bezieht sich auf die die Azinuszellen. Unter den Speicheldrüsentumoren kommt es zu etwa 10 bis 18 % vor und findet sich meistens in der Ohrspeicheldrüse [17]. Diese Tumorentität betrifft Erwachsene sowie Kinder und tritt häufig im Alter zwischen 20 und 80 Jahren auf. Sie kommt häufiger beim weiblichen Geschlecht vor [17]. Das Azinuszellkarzinom zeichnet sich durch ein langsames Wachstum aus. Schmerzen treten i.d.R. nicht auf, allerdings kann es im Bereich der Ohrspeicheldrüse zu Gesichtslähmungen kommen [17]. Das Überleben der Patient*innen ist prädiktiv abhängig von der Resektion des Tumors. Rezidive treten mit einer Häufigkeit von 35 % auf, selten auftretende Metastasierungen beziehen sich meistens auf die Lymphknoten [17].

2.2.7.3 Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma, SCC) kommt mit einer Häufigkeit von 9 bis 17 % zu 80 % in der Ohrspeicheldrüse vor und zeichnet sich durch seine Aggressivität und hohe Mortalität aus [83,84,35]. Beim Plattenepithelkarzinom handelt es sich nicht um einen primären Parotistumor, sondern beispielsweise um einen Hauttumor am Kopf, der in die Lymphknoten der Gl. parotidea metastasiert [48,40].

Metastasen des Primärtumors müssen zunächst ausgeschlossen werden, um die Diagnose stellen zu können. Die Tumorentität kommt bei Männern häufiger vor als bei Frauen [83]. Das Plattenepithelkarzinom weist i.d.R. eine gute Differenzierung auf, es bildet sich eine Verhornung der Epidermis, während kein Schleim gebildet wird. Symptome sind Schmerzen und Gesichtslähmung [83,17,85].

2.2.7.4 Adenoid-zystisches Karzinom

Das adenoid-zystische Karzinom (Adenoid cystic carcinoma, ACC) macht 9 % bis 15 % der malignen Tumoren der Speicheldrüse aus [35,84]. Es handelt sich um den häufigsten primären Tumor der Ohrspeicheldrüse, hier kommt er mit 1,2 % vor. Die kleinen Speicheldrüsen sind insgesamt dreimal häufiger von dieser Tumorentität betroffen als die großen Speicheldrüsen [17]. Der Tumor zeichnet sich durch sein langsames Wachstum aus, jedoch kommt es zu einer Infiltration des Gewebes der Nerven und Gefäße, die teilweise auch die Knochen des Kiefers betrifft. Auch andere Organe, wie beispielsweise Luftröhre, Bronchien oder Gebärmutterhals

können von Fernmetastasen betroffen sein [17]. Das adenoid-zystische Karzinom betrifft am häufigsten erwachsene Personen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, das Auftreten ist jedoch altersunabhängig. Im Hinblick auf das Geschlecht wird die Diagnose häufiger bei Frauen als bei Männern gestellt [17].

Das Überleben innerhalb eines fünfjährigen Zeitraumes beträgt für das adenoid-zystische Karzinom 89 %. Diese günstige Prognose relativiert sich jedoch nach einem Zeitraum von 10 Jahren und beträgt dann 65 %. Nach 15 Jahren liegt die Überlebensrate noch bei 40 % [86]. Die Prognose ist hauptsächlich vom Malignitätsgrad, der Knocheninfiltration und der Metastasierung abhängig. Ein Befall der Lymphknoten kommt zwischen 5 % und 25 % vor und betrifft meist die benachbarten Lymphknoten [17]. Fernmetastasen betreffen am häufigsten die Lunge, die Knochen oder das Gehirn, hierfür wird eine Häufigkeit von 25 % bis 55 % beschrieben, wobei die Überlebensrate innerhalb eines fünfjährigen Zeitraumes 20 % beträgt [87,88]. Das adenoid-zystische Karzinom verursacht bei etwa 50 % der Betroffenen zunächst keine Schmerzen, später treten häufig eine Empfindlichkeit gegen Druck, Schmerzen und Gesichtslähmungen auf [17].

2.2.7.5 Adenokarzinom NOS

Das nicht näher bestimmte Adenokarzinom (Adenocarcinoma not otherwise specified, ANOS) definiert eine heterogene Gruppe von Tumoren. Im Grunde handelt es sich daher bei allen Speicheldrüsentumoren um Adenokarzinome. Angaben zur Häufigkeit schwanken, stellte es bis 2005 noch eine der häufigsten Diagnosen unter den Karzinomen der Speicheldrüsen dar, kommt es heute seltener vor. Grund ist eine durch Fortschritte in der molekulargenetischen Forschung verbesserte Zuordnung einzelner Entitäten [77].

Die WHO klassifiziert allerdings drei bisher unabhängig genannte Tumorentitäten unter der Kategorie des nicht näher bestimmten Adenokarzinoms [77,8,89]. Kriterium für die Zugehörigkeit zu der Gruppe des nicht näher spezifizierten Adenokarzinoms sind eine duktale Differenzierung und morphologische Unterschiede zu anderen beschriebenen Arten von Karzinomen der Ohrspeicheldrüse [17]. Hierzu gehört beispielsweise das nicht näher spezifizierte klarzellige Karzinom, das kleinzellige Karzinom, das Karzinosarkom, das Sialoblastom oder in sehr seltenen Fällen bösartige Weichteiltumore [17]. Auch die Überlebensraten sind sehr unterschiedlich und hängen von der histologischen Graduierung ab. Adenokarzinome mit hohem Grad zeigen eine schlechte Prognose, Metastasen der Lymphknoten kommen, ebenso wie Fernmetastasen, zu über 40 % vor. Die Überlebensrate wird durch die Entfernung des Tumors und eine anschließende Strahlentherapie verbessert [90].

Die Kategorie NOS ist nach aktuellem Stand veraltet, wird aber dennoch in der Literatur noch häufig verwendet. Sie umfasst alle Adenokarzinome der Speicheldrüsen, die nicht näher klassifiziert werden können. Die neuere Forschung beschäftigt sich mit der molekularen Typisierung dieser Tumorentitäten, was eine weitere Aufschlüsselung und Differenzierung erlaubt [91,92].

Molekulardiagnostik und Immunhistochemie zeigen eine hohe Spezifität für Genfusionen beim Speicheldrüsenkarzinom, die als onkogene Treiber bekannt sind [91,92]. Somit ist anzunehmen, dass einige bereits bekannte Tumorentitäten, wie Speicheldrüsenkarzinom oder Azinuszellkarzinom, bisher als NOS charakterisiert wurden.

Typische molekulare Alterationen ermöglichen die bisher schwierige Aufschlüsselung und Typisierung der Entitäten [91,92]. Der Paradigmenwechsel hin zur individuellen Diagnostik führt damit nicht nur zu verbesserten Behandlungsmöglichkeiten, sondern auch zu einem dezidierten Verständnis bisher unzureichend erforschter Entitäten, was Raum für weitere Forschung bietet.

2.2.7.6 Lymphknotenmetastasen

Eine Metastasierung ist, wie die griechische Bezeichnung „Metastase“ (Übersiedlung) bereits andeutet, die Bildung von Absiedlungen eines Primärtumors [93]. Eine Metastasierung kann als direkte Ausbreitung eines Tumors auftreten oder lymphogenem oder hämatogenem Ursprungs sein [16,94–96]. Bei der lymphogenen Metastasierung gelangen die Tumorzellen in die benachbarten Lymphknoten und es entstehen hier Lymphknotenmetastasen [97,28]. Für die Gl. parotidea sind dies die intraparotidealen Lymphknoten und ferner die Halslymphknoten [98].

Das häufige Auftreten von Metastasen in den regionären Lymphknoten des Primärtumors erklärt sich durch den Aufbau und die Funktion des Lymphsystems und stellt einen wichtigen prognostischen Faktor dar [33,93,31]. Die Lymphflüssigkeit passiert, wie in Kapitel 1.1.2 beschrieben, in der Halsregion in der Regel drei Stationen und geht dann in den Blutkreislauf über [27,31]. Die Kapillaren nehmen Flüssigkeiten, Makromoleküle und Zellen auf und transportieren sie weiter in Richtung der Lymphknoten [93]. Die Zellen des Tumors, die sich in der Lymphe befinden, treffen hier nur auf geringen Widerstand. Der Strom der Flüssigkeit wird durch Klappen und Muskelzellen unterstützt und die Tumorzellen so zum Lymphknoten weitertransportiert [93]. Erreichen die Tumorzellen den venösen Blutkreislauf, können sie dort auf hämatogenem Weg weitertransportiert und Fernmetastasen gebildet werden [16,94–96]. Lymphknoten- und auch Fernmetastasen kommen potenziell bei allen malignen Tumoren der Gl. parotidea vor [98]. Insbesondere bei den Tumorentitäten des high-grade

Mukoepidermoidkarzinoms, des adenoidzystischen Karzinoms, des Speicheldrüsengangskarzinoms, des Adenokarzinoms, des Myoepithelkarzinoms, des epithelial-myoepithelialen Karzinoms und des Karzinoms ex pleomorphes Adenom treten sie relativ häufig auf [98]. Beim adenoidzystischen Karzinom, beim Adenokarzinom und beim Karzinom ex pleomorphes Adenom treten außerdem bei bis zu 50 % der Patient*innen Fernmetastasen auf. Diese sind zu 80 % in der Lunge lokalisiert, gefolgt von den Knochen mit 15 % und der Leber und weiteren Organen mit 5 % [99,4,100,37]. Fernmetastasen des adenoidzystischen Karzinoms können sich bis zu 20 Jahre nach der Manifestation des Tumors entwickeln [99,4,100,37].

Neben den malignen Tumoren der Gl. parotidea treten parotideale Lymphknotenmetastasen anderer Primärtumore auf. Diese stellen etwa 5 % der Tumore der Ohrspeicheldrüse dar [101,102]. Eine sekundäre Beteiligung der Parotis, kann von regionalen (supraklavikulären) und entfernten (infraklavikulären) primären Tumoren herrühren [96].

Tumore, die auf lymphogenem Weg in die Gl. parotidea metastasieren, sind häufig im Gesicht oder auf der Kopfhaut lokalisiert. Kutane Plattenepithelkarzinome können beispielsweise Metastasen in den intraparotidealen und/ oder den zervikalen Lymphknoten bilden [103]. Zwischen 25 und 50 % der Patient*innen mit Metastasierungen des Plattenepithelkarzinoms in der Gl. parotidea weisen auch zervikale Metastasen auf. Bei Plattenepithelkarzinomen mit hohem Risiko liegt das Risiko für Lymphknotenmetastasen bei 20 % [104]. Melanome entstehen zu 10 % an Kopf und Hals. Bei etwa 20 % der Patient*innen finden sich regionale Metastasen. Patient*innen, die eine klinisch tastbare Metastasierung eines Melanoms in der Gl. parotidea aufweisen, zeigen auch eine hohe Rate an okkulten Lymphknotenmetastasen von 28 bis 58 % [104].

Außerdem können Metastasen hämatogen durch maligne Lungentumore, Nierentumore, Mammatumore oder rektale Tumore in den Lymphknoten der Gl. parotidea auftreten [105,106,96,107–113,14]. Die Unterscheidung zwischen primärem Speicheldrüsentumor und Metastasierung ist für die Therapie und Prognose besonders wichtig [114]. Die Möglichkeit eines metastatischen Tumors sollte immer in Betracht gezogen werden, wenn primäre Speicheldrüsentumoren histologische Merkmale aufweisen, die denen von Tumoren ähneln, die in anderen Regionen des Körpers auftreten. Das gilt insbesondere für Tumore, die ihren Ursprung nicht eindeutig in der Ohrspeicheldrüse haben: das Plattenepithelkarzinom, das Melanom, das Adenokarzinom, das klarzellige Karzinom, das kleinzellige Bronchialkarzinom und das undifferenzierte Karzinom [114]. Hinweise geben die klinische Untersuchung der Haut von Kopf und Hals, der Schleimhaut und des oberen Verdauungskanals und die histologische Untersuchung [114].

Die negative prognostische Wert von Metastasen in den intraparotidealen Lymphknoten wurde für Melanome und Plattenepithelkarzinome der Haut bereits nachgewiesen [35,115,116].

Insgesamt liegt die Rate der zervikalen Lymphknotenmetastasen bei 24 % bis 53 %, für intraparotideale Lymphknotenmetastasen wird eine Rate von 39 % angegeben [117]. Mikrometastasen treten nicht nur in den Lymphknoten des Halses, sondern auch innerhalb der Gl. parotidea auf. Hier kommen sie mit bis zu 30 % vor [12,118,15].

2.2.8 Therapie

Die Therapie von Tumoren der Ohrspeicheldrüse hängt von der Tumorentität und dem TNM-Stadium ab. Es handelt sich, wie beschrieben, um unterschiedliche Tumorentitäten, die eine individuelle Entscheidung erfordern [16,17,20]. Das standardmäßige chirurgische Verfahren ist die totale oder die radikale Parotidektomie, bei der die Ohrspeicheldrüse ganz entfernt wird. Optional erfolgt die Neck Dissection. Ein weiteres Verfahren ist die primäre Radiotherapie, die beispielsweise bei inoperablen Tumoren angewandt wird [119,20].

2.2.8.1 Parotidektomie

Die Parotidektomie stellt die ganz oder teilweise chirurgische Entfernung der Gl. parotidea dar. Die Indikation ist durch das Vorliegen eines Tumors gegeben [71]. Die Parotidektomie in Kombination mit einer Neck Dissection (Entfernung der Lymphknoten des Halses) stellt die Therapie der Wahl dar, wenn die Möglichkeit für einen negativen Resektionsrand (R0) gegeben ist [119]. Dies ist häufig bei malignen Tumoren im Frühstadium der Fall. Etwa 10 % der Tumoren der Ohrspeicheldrüse ziehen sich bis in den Innenlappen hinein, in diesem Fall ist die chirurgische Resektion schwierig [120,49]. Mögliche Komplikationen der Parotidektomie sind eine Aussaat des Tumors während des Eingriffs, fasziale Risiken, Parotidfisteln, Blutungen oder das Frey-Syndrom [121]. Das Frey- oder aurikulotemporale Syndrom beschreibt eine Schweißabsonderung vor dem Ohr, sobald die Geschmacksnerven gereizt werden, das sogenannte gustatorische Schwitzen. Grund dafür ist eine Fehlleitung der Nervenfasern nach einer Parotidektomie [122].

Die Formen der Parotidektomie unterscheiden sich hinsichtlich der ganz oder teilweisen Entfernung der Ohrspeicheldrüse und/ oder des umliegenden Gewebes [119]. Generell soll der Gesichtsnerv geschont werden, sofern keine Infiltration durch den Tumor vorliegt [18,19]. Die unterschiedlichen Operationstechniken sind in der Übersicht in Tabelle 7 zu sehen.

Tabelle 7: Operationstechniken im Bereich der Gl. parotidea [71,123].

Operationsart	Ausmaß der Operation
Partielle Parotidektomie	Tumore des lateralen (oberflächlichen) Drüsenanteils
Laterale (superfizielle) Parotidektomie	Tumore des lateralen (oberflächlichen) Drüsenanteils
Subtotale Parotidektomie	Tumore mit der Ausdehnung in den tiefen Drüsenanteil (sog. Innenlappen)
Totale Parotidektomie	Maligne Tumoren ohne Faszialinfiltration
Radikale Parotidektomie	Maligne Tumoren mit Faszialinfiltration, Faszialteilresektion notwendig
Extrakapsuläre Dissektion	Mehrere maligne Tumoren der Gl. parotidea anstelle einer lateralen oder radikalen Parotidektomie

Bei der lateralen oder superfiziellen Parotidektomie werden, im Gegensatz zur totalen Parotidektomie, nur die Anteile der Ohrspeicheldrüse entfernt, die lateral des N. facialis liegen. Hierbei wird der Nervenstamm aufgesucht und in seinen Ästen frei präpariert und der gesamte Außenlappen der Ohrspeicheldrüse reseziert [124]. Die laterale Parotidektomie wird standardmäßig zur Entfernung benigner Tumore eingesetzt [71]. Die subtotale Parotidektomie ähnelt der lateralen Parotidektomie, allerdings werden je nach Tumordinfiltration auch die medialen Teile der Ohrspeicheldrüse reseziert, wobei hier Reste des Gewebes belassen werden [71]. Im Unterschied zur totalen Parotidektomie ist die subtotale Parotidektomie weniger radikal. Die partielle Parotidektomie beschreibt die teilweise Resektion der Ohrspeicheldrüse [119,19]. Es handelt sich dabei um einen ungenauen Begriff, der beispielsweise verwendet wird, wenn untypische Teilentfernungen der Gl. parotidea vorgenommen werden, wie eine Lymphknotenmetastase, die im Rahmen einer Neck Dissection ebenfalls entfernt wird [71]. Bei Malignomen ohne Infiltration des N. facialis wird in der Regel die totale Parotidektomie angewandt, während die radikale Parotidektomie bei Vorliegen einer Faszialinfiltration und / oder Infiltration der benachbarten Strukturen durchgeführt wird [71]. Die beiden chirurgischen Verfahren werden im Folgenden gesondert beschrieben.

2.2.8.1.1 Totale Parotidektomie

Bei der totalen Parotidektomie wird die Gl. parotidea, d.h. sowohl der mediale als auch der laterale Drüsenanteil, möglichst unter Schonung des N. facialis, entfernt [71,19]. Die Äste des N. facialis werden dargestellt und präpariert, sodass der maligne Tumor entfernt werden kann und die Nerven möglichst nicht traumatisiert werden. Es erfolgt zuerst die laterale Parotidektomie, dann wird der Tumor reseziert [19,71]. Im nächsten Schritt wird das gesamte Gewebe des Innenlappens der Ohrspeicheldrüse sorgfältig entfernt, da die Drüse ein Lymphsystem enthält. Insbesondere die Fossa retromandibularis und die Fossa infratemporalis müssen medial vom Stamm des N. facialis sorgfältig radikal entfernt werden [19,71].

2.2.8.1.2 Radikale Parotidektomie

Die radikale Parotidektomie beinhaltet, wie auch die totale Parotidektomie, die Resektion des gesamten Gewebes der Ohrspeicheldrüse, umliegende Strukturen werden dabei mit einbezogen [19,71]. Diese Form der Parotidektomie wird bei malignen Tumoren angewendet, bei denen die Infiltration von Teilen des Nervenfächers, Gefäße und/ oder umliegenden anatomischen Landmarken wie Unterkiefer, Mastoid etc. vorliegt. Die Infiltration des N. facialis zeigt sich präoperativ klinisch als Faszialisparese oder wird intraoperativ belegt [71,19].

In der Regel umfasst eine radikale Parotidektomie die Resektion großer Teile der umliegenden Strukturen und eine anschließende Rekonstruktion. Es ist häufig zudem eine ipsilaterale Neck Dissection erforderlich [71,19].

2.2.8.2 Rekonstruktionstechniken

Die einzeitige Faszialisrekonstruktion gehört zur Parotidektomie und ermöglicht laut Leitlinie (2024) ein bessere Ergebnisse als eine zweizeitiges Vorgehensweise [20]. Liegt während der Operation keine perineurale Infiltration des N. facialis durch den Parotistumor vor, soll der Nerv möglichst erhalten werden, um eine spätere Dysfunktion zu vermeiden [20]. Dies wirkt sich maßgeblich auf die Lebensqualität der Patient*innen aus. Außerdem bietet ein radikaleres Vorgehen laut aktueller Studienlage aus onkologischer Perspektive keine weiteren Vorteile [125,20]. Operateur*innen präparieren den N. facialis deshalb für ein bestmögliches funktionelles und kosmetisches Outcome während der Parotidektomie leitliniengerecht mit Hilfe einer Lupenbrille oder eines Mikroskops unter Faszialismonitoring [125,20].

Der N. facialis ist bei Vorliegen eines primären Parotiskarzinoms bei einem Drittel der Fälle vom Tumor infiltriert. Das Vorgehen zielt ebenfalls auf die Schonung des N. facialis, wobei die infiltrierten Anteile reseziert werden. Der Erfolg der Operation hängt nicht nur von der vollständigen Resektion des Tumors ab, sondern auch von der Identifizierung und dem Erhalt des N. facialis [125]. Große Parotistumore können den N. facialis verdrängen, auch Narbengewebe aus vorangegangenen Operationen kann den Nerv umgeben und so die Präparation erschweren [125]. Die Rekonstruktion des N. facialis erfordert deshalb individuelle Lösungen für das Therapiekonzept [126,125].

Grundsätzlich werden bei der Faszialisrekonstruktion die Vermeidung von Lähmungen des Gesichts, Erhaltung der Symmetrie und der Fokus auf Beweglichkeit und Tonus angestrebt. Der wiederhergestellte Augenschluss spielt eine wichtige Rolle [125]. Ggf. werden ein oder mehrere Nerveninterponate verwendet, um die Rekonstruktion zwischen distalem und proximalen Ende des Faszialnervs zu ermöglichen [125].

Thielker et al. (2022) stellen in ihrer Arbeit aktuell verwendete Nervennahttechniken zur Faszialisrekonstruktion vor, wie in Tabelle 8 zu sehen, wobei eine dynamische Rekonstruktion als Therapie der Wahl angesehen wird [125].

Tabelle 8: Die wichtigsten Fazialisrekonstruktionsmöglichkeiten in der Übersicht [125].

Chirurgische Technik	Beschreibung und Kommentar
Fazialis-Fazialis-Nervennaht	Selten möglich, eigentlich nur nach einer iatrogenen Schnittverletzung bei Parotismalignomchirurgie, bei größeren Defekten ist Spannung auf der Naht zu vermeiden
Fazialisinterponat	Die häufigste Rekonstruktionstechnik bei Defekt im Fazialisfächer nach radikaler Parotidektomie. Als Interponat kommt der N. auricularis magnus ipsilateral (wenn nichtmehr vorhanden, von kontralateral) oder der N. suralis infrage
Hypoglossus-Fazialis-Jump-Nervennaht	Sog. Hypoglossus-Fazialis-Kreuznaht: Hierfür wird ein Interponat verwendet um den proximalen Hauptstamm des N. facialis über eine End-zu-Seit Naht an den N. hypoglossus zu anastomosieren
Masseterikus-Fazialis-Nervennaht	Der N. massetericus kann nach Absetzen direkt an einen peripheren Ast N. facialis angeschlossen werden

Cross-Face-Transfer	Periphere Äste des N. facialis der Gegenseite werden über ein oder mehrere Interponate aus N. suralis an den peripheren N. facialis der erkrankten Seite angeschlossen.
Kombinierter Wiederaufbau	Bei ausgedehnten oder komplexen Defekten werden das obere und das untere Gesicht durch die Kombination der Techniken wieder aufgebaut. Facialis Interponat in Kombination mit Hypoglossus-Fazialis-Jump-Anastomose oder mehreren weiteren Kreuznerven (N. massetericus) und ggf. über Cross-Face-Transfer

Das Ausmaß einer Faszialisparese wird mit der House-Brackmann-Skala (HBS) klassifiziert, die 1985 von John William House und Derald Elmer Brackmann konzipiert wurde [127]. Es handelt sich dabei um eine Skala mit sechs Punkten, die die Schweregrade der Parese repräsentieren. Betrachtet wird die mimische Muskulatur, die im Hinblick auf Funktion, Ruhestellung, Lidschluss und Mund den sechs Graden zugeordnet wird [127].

Neben der HBS gibt es auch andere Klassifikationssysteme für die Faszialisparese. Die oben genannte Skala wird jedoch weltweit am häufigsten verwendet. Die House-Brackmann-Skala wurde bisher noch nicht in der deutschen Sprache validiert und besitzt zudem eine geringe Reliabilität [125].

2.2.8.3 Neck Dissection

Die Lymphknoten des Halses werden nach Robbins (1991) in sechs Gruppen nach kraniokaudal klassifiziert. Unter dem englischen Begriff „Neck Dissection“ (ND) wird die chirurgische Entfernung der Lymphknoten des Halses verstanden, deren Ausführung auf der in Abbildung 3 dargestellten Einteilung basiert [128,34].

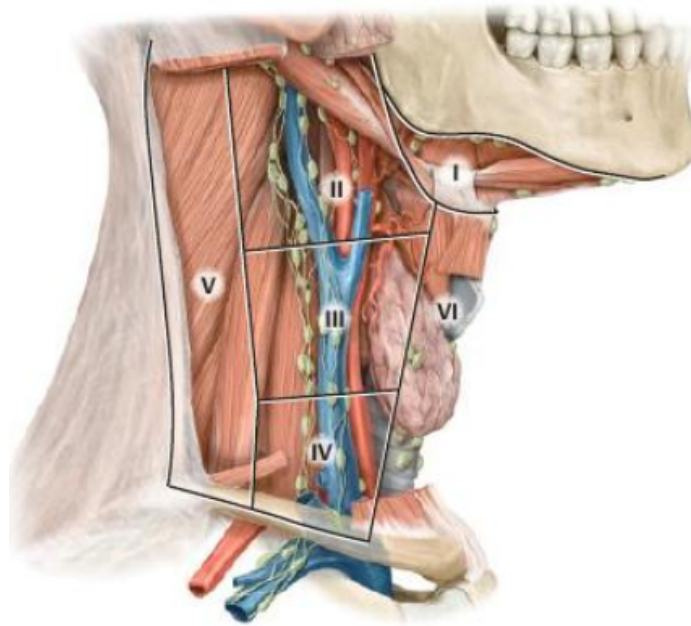


Abbildung 3: Tiefe Lymphknoten am Hals. Einteilung 6 Level nach Robbins (1991): Level I: Ia submentale Lymphknoten; Ib submandibuläre Lymphknoten; Level II: Obere jugoläre Gruppe; Level III: Mittlere jugoläre Gruppe; Level IV: Untere jugoläre Gruppe; Level V: Hinteres Halsdreieck; Level VI: Vorderes Halsdreieck [34,30].

Die Neck Dissection wird in die Formen selektiv, modifiziert radikal und radikal unterschieden [129,128].

Bei der selektiven Neck Dissection erfolgt die Erhaltung von mindestens einer oder mehrerer Gruppen und lymphatischen Strukturen. Diese Art der Entfernung der Lymphknoten des Halses kommt zum Einsatz, wenn außer dem primären Tumor keine klinischen Auffälligkeiten vorliegen und eventuelle Mikrometastasen entfernt werden sollen [130,129,34,128]. Die modifiziert radikale Form gleicht der im Folgenden beschriebenen radikalen Neck Dissection, wobei eine Belassung mindestens einer der genannten lymphatischen Strukturen erfolgt [129,128].

Bei der radikalen Neck Dissection werden die Lymphknoten des Levels I, II, III und IV entfernt, die lymphatischen Strukturen einschließlich M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna und N. accessorius und die infiltrierten Strukturen reseziert. Bei infiltrierten Strukturen handelt es sich um Vene, Muskel oder Nerven, wobei eine oder mehrere Strukturen betroffen sein können. Die radikale Neck Dissection wird vor allem bei nachgewiesenem Befall der Lymphknoten angewendet [130,129,34,128].

Das Ausmaß und die Indikation für eine elektive Neck Dissection stellen in der Literatur ein kontroverses Thema dar. Risikofaktoren für eine Ausbreitung in die Lymphknoten sind

hochgradige oder lokal fortgeschrittene Tumore [131]. Eine Studie von Klusmann et al. (2008) zeigt, dass bei den untersuchten 142 Patient*innen mit primärem Parotiskarzinom zu 38 % positive Lymphknoten vorlagen. Die Literatur beschreibt eine Rate von 13 bis 39 % [132–134]. Okkulte Metastasen fanden sich bei 18 % des Kollektivs, wobei in der Literatur 12 bis 45 % angegeben werden [133,135,118,136]. Diese vergleichsweise hohe Rate an Lymphknotenmetastasen rechtfertigt die Durchführung einer elektiven Neck Dissection bei Patient*innen im fortgeschrittenen Tumorstadium. Die Ebenen II, III und V waren bei pN+ Patient*innen am häufigsten von Metastasen betroffen [12]. Auch Armstrong et al. (1992) zeigen in ihrer Studie, dass hauptsächlich die Ebenen II bis IV von okkulten Lymphknotenmetastasen betroffen sind [133]. Eine Metaanalyse von Borsetto et al. (2021) schließt 12 Studien mit insgesamt 542 cN0-Patient*innen ein, bei denen eine elektive Neck Dissection durchgeführt wurde. Die Rate von okkulten Metastasen beträgt hier 0.22 (99 % KI: 0.14 – 0.30) [131]. Die in den hier untersuchten Studien am häufigsten von Metastasen betroffenen Level waren I, II und III. Am häufigsten wurde in den eingeschlossenen Studien Level II als von Metastasen betroffene Ebene genannt [131]. Die beschriebenen Arbeiten zeigen, dass es sinnvoll sein könnte, Ebenen bei der Neck Dissection einzusparen. Nach der Literaturanalyse von Thielker et al. (2018) stellen extraglanduläre Ausdehnung des Tumors und Faszialisparese Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen dar. Auch hier werden als häufigste betroffene Ebenen II, III und IV genannt [35]. Level I und V können ebenfalls von Metastasen betroffen sein, das gilt insbesondere für hochgradige Tumore [35]. Die Evidenz für die Einsparung der häufig nicht von Metastasen betroffenen Ebenen Ib und Vb bei pN+ Patient*innen ist nach Klusmann et al. (2008) nicht ausreichend. Die elektive Neck Dissection sollte daher bei diesen Patient*innen alle Ebenen umfassen [12]. Bei cN0-Patient*innen sollte die Neck Dissection nach der Schlussfolgerung Borsettos et al. (2021) mindestens die Level I bis III umfassen [131]. Diese Aussage stützt auch die Literaturanalyse von Thielker et al., die das Level IV hinzufügt, das von einigen Autoren befürwortet wird [35]. Allerdings stellen höheres Alter (zwischen 54 und 60 Jahren), ein hohes T-Stadium und hochgradige histologische Ergebnisse Risikofaktoren für okkulte Metastasen dar [35]. Das würde bedeuten, dass die eingeschränkte Neck Dissection für jüngere Patient*innen mit niedrigem Tumorstadium in Frage käme. Studien zeigen jedoch, dass bei T1- und T2-Tumoren 17 % okkulte Metastasen gefunden wurden, weshalb für cN0-Patient*innen ebenfalls die elektive Neck Dissection gefordert wird [35,12].

2.2.8.4 Adjuvante Strahlentherapie

Die adjuvante Strahlentherapie wird bei malignen Parotistumoren im fortgeschrittenen Stadium (> T2) sowie bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (s.u.) angewendet. Ziel ist das

Erreichen von lokoregionärer Tumor-Kontrolle [137,138]. Indikationen für eine Radiotherapie sind positive oder knappe Resektions-Ränder $R \geq 1$, eine vaskuläre oder perineurale Invasion (V1, Pn1), Vorhandensein von Metastasen in die Halslymphknoten (N+), extrakapsuläre Tumor-Ausbreitung (ece+) oder Infiltration der Kieferknochen, der Schädelbasis oder des Mastoid [139,140,35]. Zudem gelten das Vorliegen von histologischen Entitäten adenoidzystisches Karzinom, Speicheldrüsenkarzinom, entdifferenziertes Karzinom und PEC, sowie Differenzierungsgrade intermediate oder high-grade als Risikofaktoren, die eine Entscheidung für eine postoperative Radiatio begünstigen [141,142].

In der Regel erfolgt die postoperative Strahlentherapie mit mindestens 60 Gy. Handelt es sich um einen inoperablen Tumor, ist eine Strahlendosis von mindestens 66 Gy zu empfehlen [138]. Weiter ermöglicht die adjuvante Strahlentherapie die Behandlung einer möglichen Mikrometastasierung von klinisch und in bildgebenden Verfahren negativen Lymphknoten. Eine Mikrometastasierung tritt laut Literatur zwischen 20 % und 60 % auf [143].

Das Gesamtüberleben der Patient*innen wird durch lokoregionale Kontrolle durch die Strahlentherapie nachweislich verbessert [35,140]. Eine Studie von Lee et al. (2017) mit insgesamt 1784 eingeschlossenen Patient*innen mit Speicheldrüsenkarzinom zeigt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 72,5 % für Patient*innen die lediglich operiert wurden und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82,4 % für diejenigen, die zusätzlich eine postoperative Bestrahlung erhielten ($P < 0,001$) [139]. Eine postoperative Radiatio beeinflusst jedoch nicht das Auftreten von Fernmetastasierung, wie eine Studie von Terhaard et al. (2004) beobachtete [137].

2.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Rolle der intraparotidealen Lymphknoten bei Vorliegen eines primären malignen Tumors der Ohrspeicheldrüse. Das Thema nimmt in der Forschung bisher nur wenig Raum ein. Das zeigt sich vor allem daran, dass die aktuelle Edition des TNM-Systems intraparotideale Lymphknoten nicht berücksichtigt und diese beim Staging von Parotistumoren nicht erfasst werden. Studien weisen jedoch darauf hin, dass den intraparotidealen Lymphknoten beim Parotiskarzinom eine prognostische Rolle zukommt. Und diese einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

Die Problemstellung der vorliegenden Arbeit fokussiert sich auf die Häufigkeit von Absiedlungen eines primären Parotiskarzinoms in den intraparotidealen Lymphknoten und den daraus resultierenden Konsequenzen für die chirurgische Entfernung der Ohrspeicheldrüse. Dies zielt insbesondere auf die Notwendigkeit der Durchführung einer totalen Parotidektomie mit Neck Dissection.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurden folgende Teilaspekte der Fragestellung formuliert:

- Wie häufig finden sich lymphogene Metastasen eines primären Parotiskarzinoms in den intraparotidealen Lymphknoten?
- Welche Konsequenzen hat das Vorliegen von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen für die chirurgische Behandlung?
- Welchen Einfluss hat das Vorliegen von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen auf das Gesamtüberleben und das erkrankungsfreie Überleben?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patient*innen-Kollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine unizentrische retrospektive Analyse. Die Daten der Patient*innen wurden pseudonymisiert ausgewertet. Die Studie wurde seitens der Ethikkommission der Universität zu Köln unter der Ethikantragsnummer 20-1374 begutachtet und genehmigt.

Es wurden Daten solcher Patient*innen eingeschlossen, die mit einem primären Ohrspeicheldrüsenkarzinom im 32-jährigen Zeitraum zwischen 1990 und 2021 operativ in kurativer Absicht (d.h. Parotidektomie mit und ohne Neck Dissection) an der HNO-Uniklinik Köln behandelt wurden. Daten aus dieser Datenbank flossen bereits in frühere klinische Studien ein [12,144].

3.2 Datenerhebung

Aus dem Zeitraum 1990 bis 2021 wurden alle Patient*innen mit einem primären Parotiskarzinom (ICD-10 C07) identifiziert, die in der HNO-Uniklinik Köln in kurativer Absicht einer Operation, d.h. einer Parotidektomie mit oder ohne Neck Dissection und/oder einer Rekonstruktion des N. facialis, unterzogen wurden.

Die Daten aus dem 32-jährigen Zeitraum wurden der elektronischen Krankenakte im Klinikinformationssystem Orbis sowie dem Archiv der HNO-Uniklinik Köln entnommen. In den meisten Fällen wurden dafür Dokumente aus den Kliniken für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Pathologie, Strahlentherapie und Anästhesiologie verwendet.

Zu den demographischen und klinischen Parametern innerhalb dieses Patient*innenkollektivs zählen das Alter bei Erstdiagnose, Nebendiagnosen, Geschlecht der Patient*innen, präoperative und postoperative Beschwerden und Symptome, prä- und posttherapeutische Fazialisparese, Datum eines eventuellen Tumorrezidivs sowie Todesdatum und Todesursache, histologische Vorbefunde, das Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation sowie der Differenzierungsgrad des Tumors, der Status der Resektionsränder nach der Operation, Ergebnisse der präoperativen Feinnadelpunktionen und die Operationstechniken, sowie adjuvante Therapien. Bei diesen wurde sowohl die Art der Parotidektomie und der Neck Dissection als auch die Unterscheidung zwischen ein- und zweiseitiger Operation, Histologie und Rezidiv dokumentiert.

Bei der Tumorcharakteristika wurden T-Stadium, N-Stadium, Lokalisation pathologisch vergrößerter / metastasierter Lymphknoten (bei Durchführung einer Neck Dissection), M-Stadium, UICC-Stadium, Tumorentität, histopathologische Graduierung (low -/ high-grade), Lymphgefäßinvasion, Gefäßinvasion und Perineuralscheideninfiltration erhoben.

Die Ergebnisse wurden aus den Pathologieberichten in digitaler- und Papierform entnommen. Teilweise konnte aus pathologischer Sicht keine Aussage über die Graduierung (Gx) oder die Lymphgefäßinvasion (Lx), Gefäßinvasion (Vx) und Perineuralscheideninfiltration (PnX) getroffen werden. Die fehlenden elektronischen pathologischen Befunde zwischen 1990 und 2004 wurden in digitaler- und Papierform mit einer Sondergenehmigung zum wissenschaftlichen Zweck im Rahmen der Arbeit aus dem pathologischen Institut der Uniklinik Köln entnommen und dadurch die angegebene TNM-Klassifikation den Einschlusskriterien zugeordnet. Die histologisch gesicherten Diagnosen und die histologischen Subtypen wurden re-klassifiziert.

Die klinischen Akten und histopathologischen Befunde der Patient*innen wurden in Bezug auf klinische und onkologische Charakteristika (Stadium der Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt und demografische Daten) überprüft. Das Krankheitsstadium wurde anhand TNM-Klassifikation maligner Tumore des AJCC (8. Auflage, 2020) bestimmt [21]. Die folgenden Entitäten wurden gemäß der WHO-Klassifikation von 2017 als hochaggressive Tumoren eingestuft: adenoid-zystisches Karzinom, schlecht differenziertes Karzinom (poor differentiated carcinoma), high-grade Mukoepidermoidkarzinom, lymphoepitheliales Karzinom, Karzinosarkom (CaSarc), hochgradiges Adenokarzinom (NOS) und Speicheldrüsenkarzinom [8].

Zu den erhobenen Charakteristika der Therapie zählen Art der operativen Parotis-Resektion, Resektionsstatus, Durchführung und Art einer Neck Dissection sowie Anzahl resezierter Lymphknoten im Innen- und Außenlappen der Gl. parotidea und aus der Neck Dissection, Außerdem die Durchführung einer adjuvanten Radiatio- und Chemotherapie, posttherapeutische Komplikationen, Rezidive nach lokal, regional oder als Fernmetastase.

3.3 Chirurgisches Vorgehen

In der HNO-Uniklinik Köln erfolgt bei einem Parotiskarzinom standardmäßig die totale Parotidektomie, die mit einer Neck Dissection kombiniert wird. Bei allen Patient*innen des untersuchten Kollektivs erfolgte eine Operation unter Vollnarkose in einem stationären Setting. Die Operationen wurden gemäß dem Facharztstandard einer Klinik der Maximalversorgung von erfahrenen Chirurg*innen (mind. Facharzt für HNO-Heilkunde) gemäß dem zentrumsinternen Standard unter Verwendung eines operativen Mikroskops oder einer Lupenbrille und mindestens unter Verwendung eines optischen Fazialismonitorings durchgeführt. Seit 2018 wird das obligate zusätzliche elektromyographische (EMG-) Fazialismonitoring in der Klinik standardisiert angewendet.

Die durchgeführten operativen Eingriffe umfassten in der Regel totale, subtotale und laterale Parotidektomien. Außerdem wurden die extrakapsuläre Dissektion und andere Tumorresektionen als die Parotidektomie, z.B. Resektionen im Sinne eines Tumordebulkings durchgeführt.

Im Rahmen einer selektiven Neck Dissection wurden mindestens die Lymphknoten-Regionen der Level II und III entfernt. Bei einer radikalen Neck Dissection erfolgte die zervikale Lymphadenektomie der Level I bis V. Die modifizierte radikale Neck Dissection beinhaltete die Entfernung aller Level, die auch bei der radikalen Neck Dissection entfernt werden, wobei mindestens eine der oben genannten nicht-lymphatischen Strukturen erhalten bleibt.

Die Faszialisrekonstruktion, wenn notwendig, wurde einzeitig, d.h. im Rahmen der Tumoroperation durchgeführt. Die Rekonstruktion war notwendig, wenn eine eindeutige klinische Nerveninfiltration vorlag und eine Nervenresektion notwendig war. Chirurgische Rekonstruktionstechniken umfassten End-zu-End Rekonstruktionen mit Nerveninterponaten (z.b. durch ein Interponat aus dem N. auricularis magnus). Weiter wurde der kombinierte Wiederaufbau (Interponat in Kombination mit der Technik der Hypoglossus-Fazialis-Jump-Anastomose (HFJA)) durchgeführt, wie in Tabelle 8 zu sehen.

3.4 Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde mit der Software SPSS Version 27.0 ausgeführt (IBM Corporation, Armonk, NY). Quantitative Variablen wurden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD) und qualitative Variablen als absolute Zahlen und Prozentsätze dargestellt. Gruppen kategorialer Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Zur Bewertung von Unterschieden zwischen zwei oder mehr unabhängigen Stichproben ordinaler oder nicht-normalverteilter metrischer Variablen wurden nichtparametrische Mann-Whitney-U-

oder Kruskal-Wallis-Tests verwendet. Bei normalverteilten metrischen Variablen wurden Gruppenmittelwerte mit Hilfe des T-Tests und der Varianzanalyse verglichen. Das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Alle Tests wurden zweiseitig ausgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Demografische Daten

Von den insgesamt 188 eingeschlossenen Patient*innen waren 92 (49 %) weiblich und 96 (51 %) männlich. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug $58,1 \pm 18,0$ Jahre (min. 13 bis max. 90 Jahre). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug bei allen untersuchten Personen $63,2 \pm 58,8$ Monate (min. 0 bis max. 238 Monate).

Von den insgesamt 169 malignen Parotistumoren betrafen bei 89 Patient*innen die linke, bei 99 die rechte Gl. parotidea (47 % bzw. 53 %).

4.2 Präoperative Daten

4.2.1 Präoperative Funktion des Gesichtsnervs

Die meisten Patient*innen ($N = 137$, 73 %) zeigten eine normale präoperative Fazialisfunktion. Neunzehn Prozent (19 %, $N = 36$) zeigten eine inkomplette Parese mit einem House-Brackmann-Score (HBS) II und 8 % ($N = 15$) zeigten eine komplette schlaffe Lähmung mit einem präoperativen HBS IV und V.

4.2.2 Präoperative Feinnadelaspirationszytologie

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik nach Milan-Kriterien wurde bei 71 % ($N = 133$) der Patient*innen eine FNAC durchgeführt. Von ihnen zeigten 16 % ($N = 30$) im zytologischen Ergebnis maligne Zellen, bei 13 % ($N = 24$) bestand bei der FNAC ein Malignitätsverdacht. Bei 17 % ($N = 31$) der Patient*innen war die FNAC nicht neoplastisch und bei 18 % ($N = 34$) nicht diagnostisch.

4.3 Chirurgische Behandlung

In Tabelle 9 ist die Verteilung der Art der Parotidektomie bei 186 Patient*innen dargestellt. Bei 93,5 % der untersuchten Fälle (174 Patient*innen) wurde mindestens eine subtotale Parotidektomie durchgeführt. Bei 63,4 % (N = 118) der Patient*innen erfolgte eine totale Parotidektomie, bei 43 (23,1 %) Patient*innen eine radikale Parotidektomie. Einer subtotalen Parotidektomie wurden 13 (7 %) der Patient*innen unterzogen.

Die laterale Parotidektomie wurde bei 5 (2,7 %) Patient*innen durchgeführt. In einem Fall (0,5 %) erfolgte eine extrakapsuläre Dissektion. Die Entscheidung für diese wenig invasive Operationsmethode beruhte entweder auf der Individualentscheidung des Chirurgen/ der Chirurgin (N = 4; 2,1 %), der Ablehnung eines ausgedehnten Eingriffs durch den Patienten/ die Patientin (N = 2; 1,1 %) oder bei primär inoperablen Tumoren (s.u.), bei denen außer der Entnahme von Gewebeproben bzw. der Verkleinerung des Tumors, um ihn medizinisch handhabbar zu machen, keine weiteren Maßnahmen getroffen werden konnten (N = 6; 3,2 %). Bei sechs Patient*innen (3,2 %) wurde eine andere Tumorresektion als die Parotidektomie durchgeführt. In diesen Fällen handelte es sich um ein Tumor-Debulking aufgrund fehlenden primären Resektabilität (Tumor als nicht operabel eingestuft).

Bei 159 (85 %) Patienten wurde eine Neck Dissection durchgeführt, meist eine selektive Halssektion (N = 120, 64 %). Dreiunddreißig Patient*innen (33, 18 %) unterzogen sich einer radikalen Neck Dissection und sechs Patienten (3 %) unterzogen sich einer modifizierten radikalen Neck Dissection. Es wurden keine kontralateralen Neck Dissections durchgeführt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Chirurgische Behandlung.

Chirurgische Behandlung	N	%
OP-Art Parotidektomie		
Totale Parotidektomie	118	63,4
Radikale Parotidektomie	43	23,1
Subtotale Parotidektomie	13	7,0
Andere Parotidektomie (z. B. Debulking)	6	3,2
Laterale Parotidektomie	5	2,7
Extrakapsuläre Dissektion	1	0,5
OP-Art Neck Dissection		
Selektive Neck Dissection (mind. Level II und III)	120	63,8
Radikale Neck Dissection	33	17,6
Modifizierte radikale Neck Dissection	6	3,2
Keine kontralateralen Neck Dissection	29	15,4

Eine Rekonstruktion des N. facialis fand in 17,6 % (N = 33) der Patient*innen statt (Tab. 9). Die Rekonstruktion wurde, wie bereits in den Methoden erläutert, einzeitig im Rahmen der Tumoroperation durchgeführt. Es handelte sich bei 8 % (N = 15) der Fälle um eine End-zu-End Naht einzelner Fazialisäste mit einem Interponat aus dem N. aurikularis magnus. Bei 14 Patient*innen (7,4 %) erfolgte ein sog. kombinierter Wiederaufbau (Interponat und HF(J)A). Bei 3 (1,6 %) wurde eine Fazialisrekonstruktion über eine Fazialis-Hypoglossus-Kreuznaht, d.h. eine sog. Hypoglossus-Fazialis-(Jump)-Anastomose durchgeführt. Eine statische Rekonstruktion mit einer Zügelplastik fand bei einer Person statt (1, 0,5 %, Tabelle 10).

Tabelle 10: Chirurgische Rekonstruktion des Gesichtsnervs.

Chirurgische Rekonstruktion des Nervs	N	%
End-zu-End Rekonstruktion über N. aur. magnus	15	8,0
Interponat		
Kombinierter Wiederaufbau (sog. combined approach)	14	7,4
HFJA (Hypoglossus-Fazialis-(Jump)-Anastomose)	3	1,6
Statische Rekonstruktion mit einer Zügelplastik	1	0,5

4.4 Adjuvante Therapie

Insgesamt erhielten zweiundsechzig (33 %) Patient*innen eine postoperative adjuvante Strahlentherapie. Diese wurde bei 26,3 % (N = 15) Patient*innen mit intraparotidealer Lymphknotenbeteiligung und bei 73,7 % (N = 42) der Patient*innen mit lokoregionaler Beteiligung indiziert ($p=0,054$). Patient*innen mit T3- oder T4-Tumoren erhielten in 47,8 % (N = 33) der Fälle eine adjuvante Strahlentherapie, Patient*innen mit T0- und T1-Tumoren hingegen zu 24,5 % (N = 24) ($p = 0,003$). Im Falle einer perineuralen Invasion (Pn1), erhielten 50,9 % (N = 27) Patient*innen eine adjuvante Strahlentherapie gegen 27,5 % (N = 30) Patient*innen mit Pn0 ($p = 0,005$). 57,1 % (N = 8) der Patient*innen mit einer venösen Invasion (V1) und 30,1 % (N = 44) der Patient*innen mit V0 wurden einer adjuvanten Strahlentherapie unterzogen ($p = 0,044$). Bei lymphogener Invasion (L1) wurde adjuvante Therapie in 60 % (N = 15) der Fälle induziert, bei L0 hingegen nur in 27,3 % (N = 38) der Fälle ($p=0,002$), .

4.5 Tumorentitäten

Daten zu Tumorentität lagen in 99 % der Fälle (N = 187) vor. Die Häufigkeitsverteilung aller Tumorentitäten ist in der Tabelle 11 dargestellt.

Als häufigste Tumorentität lag in 33 (17,6 %) das nicht näher bezeichnete Adenokarzinom (NOS), in 28 Fällen (14,9 %) das Mukoepidermoidkarzinom, in 27 Fällen (14,4 %) das adenoid-zystische Karzinom und in 24 Fällen (12,8 %) das Azinuszellkarzinom vor. Weitere Entitäten sind der Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Verteilung der histologischen Tumorentitäten im Gesamtkollektiv (N=188), Reklassifikation nach WHO-Klassifikation (2017).

Tumorentitäten	N	%
Adenokarzinom NOS (ANOS)	33	17,6
Mukoepidermoidkarzinom (MuEp)	28	14,9
Adenoidzystisches Karzinom (ACC)	27	14,4
Azinuszellkarzinom (Acin)	24	12,8
Plattenepithelkarzinom (SCC)	13	6,9
Speicheldrüsenkarzinom (SDC)	12	6,4
Entdifferenziertes Karzinom (poorly differentiated carcinoma, PDC)	11	5,9
epitheliales myoepitheliales Karzinom (EMC)	10	5,3
Basalzell-Karzinom	9	4,8
Myoepitheliales Karzinom	6	3,2
Karzinom ex pleomorphes Adenom	5	2,7
Sekretorisches Karzinom	4	2,1
Onkozytäres Karzinom	3	1,6
Karziносarkom	1	0,5
Lymphoepitheliales Karzinom	1	0,5
Nicht identifizierte Entität	1	0,5

*ANOS: Adenokarzinom; MuEp: Mukoepidermoidkarzinom; ACC: adenoid-zystisches Karzinom; Acin: Azinuszellkarzinom; SCC: Plattenepithelkarzinom; SDC: Speicheldrüsenkarzinom; PDC: schlecht differenziertes Karzinom; EMC: epitheliales myoepitheliales Karzinom.

4.6 Tumorcharakteristika TNM

Bei 52 (27,7 %) Patient*innen lag ein pT1-Stadium nach TNM-Klassifikation vor. Bei 47 (25,0 %) Patient*innen lag ein pT2- und bei 42 (22,3 %) Patient*innen ein pT3-Stadium vor. Das Stadium pT4a nach TNM-Klassifikation wiesen 26 Patient*innen (13,8 %) auf und 3 (1,6 %) ein pT4b Stadium. Bei 3 (1,6 %) der Patient*innen konnte das Tumorstadium nicht klassifiziert werden und wurde als Tx bezeichnet. Bei 15 Personen (8 %) konnte das Stadium nach TNM aufgrund mangelnder Daten nicht bestimmt werden.

Die meisten Patient*innen wiesen keine lokoregionären Halslymphknotenmetastasen auf (pN0, 64 %, 120 Patient*innen). Im postoperativen Staging zeigte sich bei 4 (2 %) der

Patient*innen ein cM1-Status bei Fernmetastase. Diese vier (4) Patient*innen wurden daher als primär inoperabel eingestuft.

Abbildung 4 spiegelt die Verteilung der Tumorstadien wider, Tabelle 12 stellt sie zusätzlich in Bezug auf Tumorentitäten dar.

Tabelle 12: Verteilung der Tumorstadien im Gesamtkollektiv (N=188),

Tumorstadien	N	%
T1	52	27,7
T2	47	25,0
T3	42	22,3
T4a	26	13,8
T4b	3	1,6
TX	3	1,6
Fehlende Daten	15	8,0

Eine vollständige Resektion während der Operation (R0) wurde bei 36 % (68 Patient*innen) erreicht, R1 bei 10 % (N = 18), R2 bei 2 % (N = 4) und Rx bei 4,3 % (N = 8). Bei 90 Patient*innen (47,9 %) fehlen die Daten.

Eine perineurale Invasion (pn1) wiesen 54 Personen (29 %) auf, 14 Personen (7 %) eine vaskuläre Invasion (V1) und 25 Personen (13 %) eine lymphogene Tumorausbreitung (L1).

Tabelle 13: Demografische und onkologische Daten unterteilt nach Tumorentitäten.

	Gesamt (N=188)	ANOS (N=33)	MuEp (N=28)	ACC (N=27)	Acin (N=24)	SCC (N=13)	SaDu (N=12)	PDC (N=11)	EpMy (N=10)
Demografisch									
männlich, n(%)	110(59)	23 (70)	8 (29)	10 (37)	7 (29)	10 (77)	7 (59)	8 (73)	7 (70)
weiblich, n(%)	78 (41)	10 (30)	20 (71)	17 (63)	17 (71)	3 (23)	5 (41)	3 (27)	3 (30)
Alter (MW±SD)	58±18	61±19	46±19	53±16	54±17	71±18	68±9	70±16	65±14
Klinische Parameter, n(%)									
T 1-2,	99 (53)	15 (46)	20 (71)	10 (37)	17 (71)	6 (46)	4 (33)	4 (36)	10(100)
T 3-4	71 (37)	16 (49)	7 (25)	10 (37)	7 (29)	5 (39)	8 (67)	5 (46)	0 (0)
N/A	18 (10)	2 (5)	1 (4)	7 (26)	0 (0)	2 (15)	0 (0)	2 (18)	0 (0)
Pn+	54 (29)	13 (39)	4 (14)	11 (41)	3 (13)	6 (46)	8 (67)	3 (27)	9 (90)
N/A	22 (12)	5 (15)	3 (11)	5 (19)	2 (8)	1 (8)	2 (17)	2 (18)	1 (10)
V+	14 (7)	4 (12)	2 (7)	1 (4)	0 (0)	2 (15)	2 (17)	2 (18)	0 (0)
N/A	23 (12)	9 (27)	2 (7)	5 (19)	2 (8)	3 (23)	1 (8)	1 (9)	0 (0)
L+	25 (13)	7 (21)	2 (7)	3 (11)	1 (4)	2 (15)	6 (50)	3 (27)	0 (0)
N/A	20 (11)	7 (21)	3 (11)	4 (15)	2 (8)	2 (15)	0 (0)	2 (18)	0 (0)
Gradierung, n(%)									
niedrig	27 (14)	3 (9)	14 (50)	0 (0)	3 (13)	1 (8)	1 (8)	0 (0)	1 (10)
mittel	25 (13)	9 (27)	5 (18)	2 (7)	2 (8)	7 (54)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
hoch	31 (17)	10 (30)	2 (7)	1 (4)	0 (0)	4 (31)	8 (57)	3 (27)	0 (0)
N/A	105(56)	11 (33)	7 (25)	24 (89)	19 (79)	1 (8)	3 (25)	8 (73)	9 (90)

* Alle primären Parotiskarzinome (n=188) und eine Verteilung der häufigsten Entitäten (alle mit n≥10).

** Kategorielle Daten: n(%), metrische Daten: Mittelwert±Standardabweichung.

*** ANOS: Adenokarzinom; MuEp: Mukoepidermoidkarzinom; ACC: adenoid-zystisches Karzinom; Acin: Azinuszellkarzinom; SCC: Plattenepithelkarzinom; SDC: Speicheldrüsenkarzinom; PDC: schlecht differenziertes Karzinom; EpMy: epitheliales myoepitheliales Karzinom.

**** N/A: Daten nicht verfügbar (not available).

4.7 Hals-Lymphknotenstatus

Das N-Stadium (N) wurde wie folgt klassifiziert: N0 63,8 % (N=120). N1 lag bei 11 Patient*innen (5,9 %) vor, N2a bei 4 Patient*innen (2,1 %), N2b bei 26 Patient*innen (13,8 %), N2c bei 2 Patient*innen (1,1 %), N3 bei 3 Patient*innen (1,6 %) und Nx bei 8 Patient*innen (4,3 %).

Folgende Ergebnisse wurden im Hinblick auf die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen dokumentiert: Patient*innen mit Speicheldrüsenkarzinom wiesen die meisten Lymphknotenmetastasen (75 %) auf. Danach folgten das Adenokarzinom (51,7 %) und Plattenepithelkarzinom (41,7 %).

Bei Patient*innen mit epitheliales myoepitheliales Karzinom (N = 10), Basalzellkarzinom (N = 9), myoepitheliales Karzinom (N = 6), sekretorisches Karzinom (N = 4) und Karzinosarkom (N = 1) wurden keine Lymphknotenmetastasen dokumentiert.

Die Prävalenz von lokoregionalen Lymphknotenmetastasen war signifikant höher bei einem höheren Tumorstadium, bei den von der WHO als aggressiv eingestuften Tumorentitäten und bei männlichem Geschlecht (Pearsons` Chi-Quadrat-Test; alle $p < 0,001$).

Es wurde hingegen kein Zusammenhang zwischen nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen und der Entwicklung eines lokalen Tumorrezidivs festgestellt (Pearsons` Chi-Quadrat-Test; $p = 0,45$).

Zervikale und intraparotideale Lymphknotenmetastasen (gesamtes N+) waren bei 27,5 % (N = 49) aller untersuchten Patient*innen nachweisbar. Davon wiesen 59,2 % der Lymphknotenmetastasen eine extrakapsuläre Ausbreitung (ece+) auf. Die Gesamtanzahl der resezierten Lymphknoten aus Hals und in der Gl. parotidea betrug $24,3 \pm 14,7$ (Spannweite 0 – 84), davon waren $2,1 \pm 7,2$ im Hals und in der Gl. parotidea positiv (+) (Spannweite 0 – 60).

4.8 Intraparotideale Lymphknoten

Intraparotideale Lymphknotenmetastasen kamen bei 31 der Patient*innen (17,9 %) vor. Das sind insgesamt 63,3 % der Patient*innen bei denen lokoregionäre Metastasen vorlagen.

Im Durchschnitt wurden $5,0 \pm 5,0$ intraparotideale Lymphknoten chirurgisch entfernt (Spannweite 0–33). Davon befanden sich $3,4 \pm 3,9$ (Spannweite 0–19) im Außenlappen und $1,4 \pm 2$ (Spannweite 0–11) im tiefen Lappen der Gl. parotidea.

Das Vorliegen von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen wurde in dieser Arbeit mit P+ gekennzeichnet. Im Außenlappen der Gl. parotidea waren $0,41 \pm 1,7$ (Spannweite 0–14) Lymphknoten positiv für Metastasen und im tiefen Lappen der Ohrspeicheldrüse wurden $0,1 \pm 0,4$ (Spannweite 0–3) positive intraparotideale Lymphknoten dokumentiert.

4.8.1 Intraparotideale Lymphknoten und Ausmaß der Operation

Bei der Mehrzahl der Patient*innen handelte es sich bei der durchgeführten Parotidektomie um eine umfangreiche Operation, wie die die radikale, subtotale oder die totale Parotidektomie, wie in Tabelle 9 unter Kapitel 4.3 erläutert.

Die Anzahl der entfernten intraparotidealen Lymphknoten unterschied sich nicht signifikant zwischen den unterschiedlichen Parotidektomien (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,062$).

Der paarweise Vergleich zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,008$) zwischen der Gruppe der radikalen und der totalen Parotidektomie. Unabhängig von der Tumorentität wurden insgesamt 877 Lymphknoten aus der Gl. Parotidea entfernt. Davon waren 101 Lymphknoten positiv, was einer mittleren relativen Anzahl positiver intraparotidealer Lymphknoten von 11,2 % entspricht.

Die Anzahl aller entfernten Lymphknoten aus dem Innenlappen war nach radikaler Parotidektomie signifikant höher als nach einer totaler Parotidektomie (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,003$). Die Anzahl der histologisch positiven Lymphknoten im Innenlappen unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Operationsarten ($p = 0,162$).

4.8.2 Intraparotideale Lymphknoten und Tumorentität

Die Anzahl aller entfernten intraparotidealen Lymphknoten unterschied sich nicht signifikant zwischen den Tumorentitäten (Kruskal-Wallis Test, $p = 0,405$). Die Prävalenz von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen (P+) war beim Adenokarzinom NOS, Speicheldrüsenkarzinom, schlecht differenziertem Karzinom im Vergleich zu anderen Tumorentitäten signifikant höher ($p < 0,001$).

Die höchste Prävalenz für intraparotideale LK-Metastasierung wies das Speicheldrüsenkarzinom auf (63,3 %), gefolgt vom Adenokarzinom (36 %) und Plattenepithelkarzinom (25 %). Die Prävalenz von positiven LK-Metastasen im Innenlappen war im Vergleich zu anderen Entitäten beim Speicheldrüsenkarzinom am höchsten (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,022$).

4.9 Tumorrezidive

Neununddreißig (39, 21 %) Patient*innen entwickelten nach durchschnittlich 29 ± 33 Monaten ein lokales Tumorrezidiv. Das Vorhandensein einer extrakapsulären Ausbreitung und dem Tumorstadium (pT3-T4) korrelierten signifikant mit der Entwicklung eines Rezidivs (Pearson- χ^2 -Test; $p = 0,04$ und $p = 0,002$).

Das Auftreten eines Rezidivs korrelierte nicht mit dem Resektionsausmaß der lateraler oder subtotaler Parotidektomie, einer hohen Aggressivität der Tumorentität, WHO-Gradierung, dem L, V und Pn Status, einer lymphogenen, einer perineuralen oder einer venösen Invasion (Chi-Quadrat-Test nach Pearson; alle $p > 0,05$).

4.10 Überleben

Das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben war bei Patient*innen mit Lymphknotenmetastasen (Hals und Gl. parotidea), Patient*innen, die nur intraparotideale Lymphknotenmetastasen aufwiesen und für Patient*innen, bei denen die von der WHO als hoch aggressiv eingestuften Tumorentitäten vorlagen, signifikant kürzer (Log Rank Test; alle $p < 0,001$).

Im Einzelnen wurde ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben bei Patient*innen ohne intraparotidealen Lymphknotenmetastasen mit 75,7% (45,4 Monate; 95 % KI 41,4 - 49,4) beobachtet. Bei Patient*innen, die intraparotideale Lymphknotenmetastasen aufwiesen, wurden 57 % (34,2 Monate; 95 % KI 25,3 - 43) dokumentiert. Diese Ergebnisse wurden durch den Log-Rank-Test als statistisch signifikant mit $p < 0,001$ identifiziert (s. Abbildung 4).

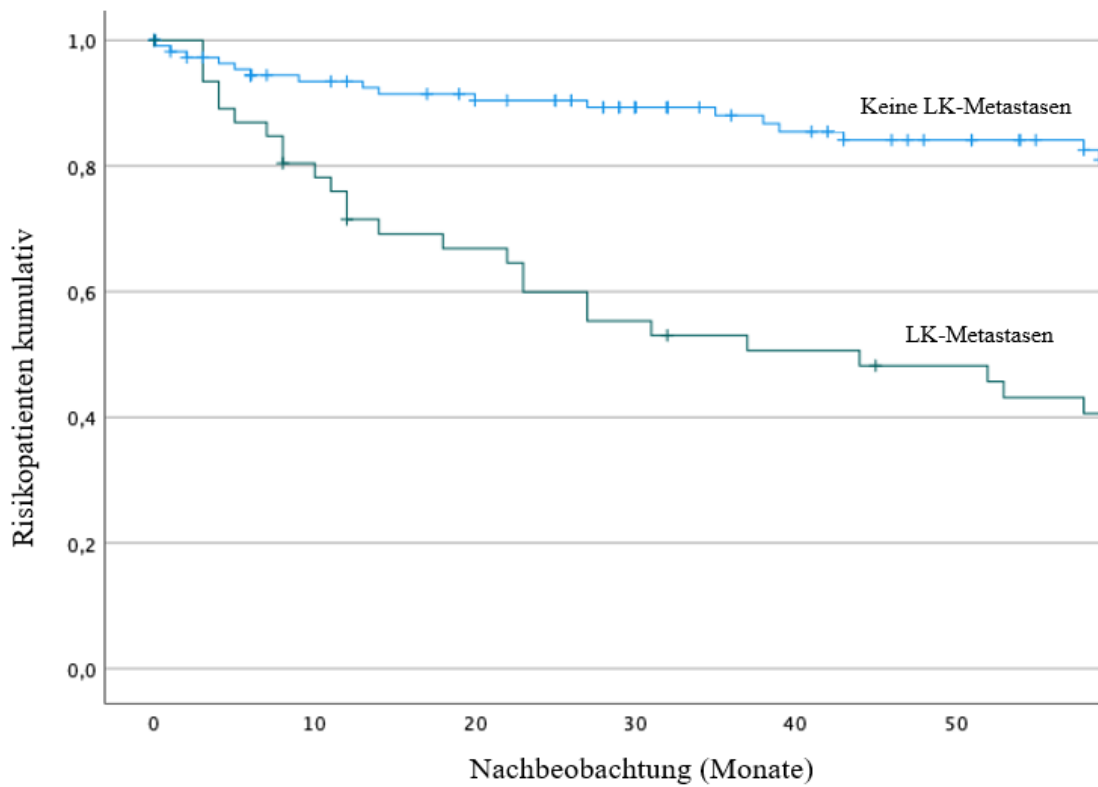


Abbildung 4:: Krankheitsfreies Überleben von PGC-Patienten nach Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. Kaplan-Meier-Kurve.

Lymphknotenmetastasen im Innenlappen der Gl. parotidea (P+) waren mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert (Abbildung 5; Log-Rank-Test: $p < 0,004$).

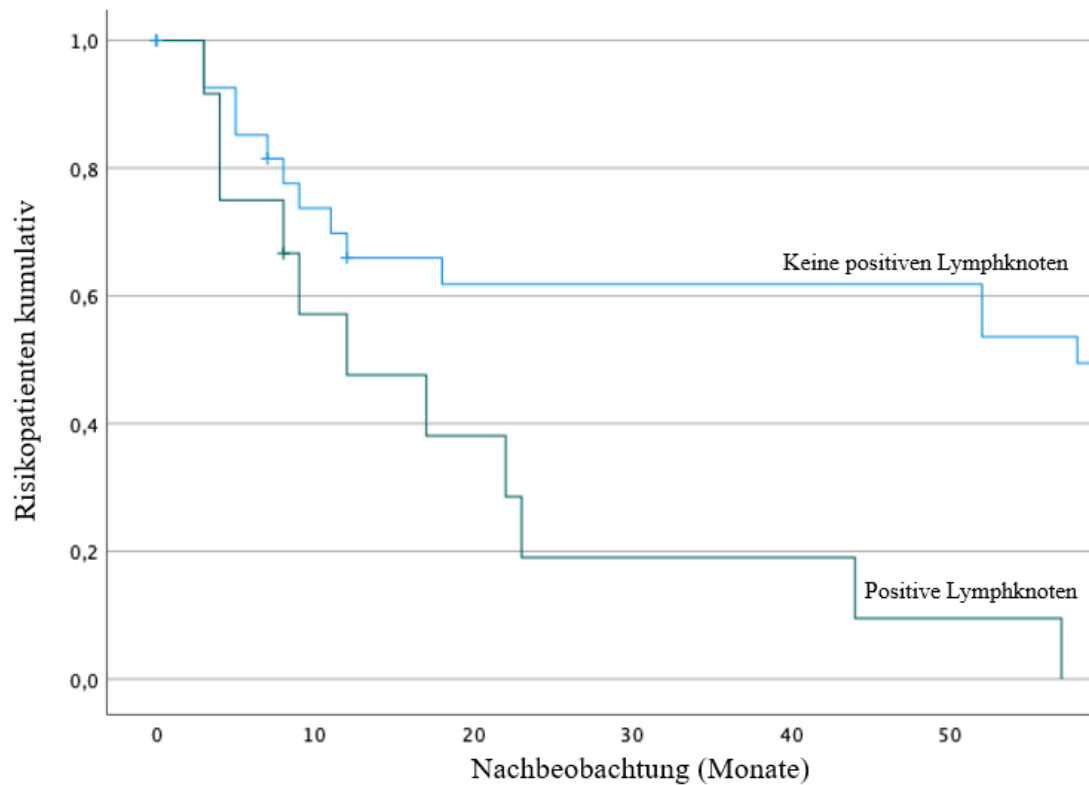


Abbildung 5: Gesamtüberleben von PGC-Patient*innen mit zervikalen oder intraparotidealen Lymphknotenmetastasen nach Präsenz.

Folgende Risikofaktoren waren mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben assoziiert: männliches Geschlecht ($p = 0,016$), Alter über 70 Jahre, histologische perineurale Invasion (Pn1), lymphatische Invasion (L1), vaskuläre Invasion (V1) und extrakapsuläre nodale Ausbreitung (ece+) (Log Rank Test alle $p = 0,001$).

5 Diskussion

Das pathologische Staging eines primären Parotismalignoms umfasst bis dato nicht die lokoregionale Metastasierung in die parotiseigenen Lymphknoten. Daher ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, das typische lymphogene Metastasierungsmuster der Ohrspeicheldrüsenmalignome zu erfassen und seinen prognostischen Wert zu evaluieren.

5.1 Patient*innen-Charakteristika

Hinsichtlich des Geschlechts ist das Patient*innenkollektiv nahezu gleich verteilt, allerdings gibt es geringfügig mehr männliche Patienten im Kollektiv, denn 49 % der Patient*innen sind weiblich und 51 % männlich. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur, auch hier wird berichtet, dass das primäre Ohrspeicheldrüsenkarzinom bei Männern etwas häufiger vorkommt als bei Frauen [37].

Das Alter der Patient*innen der vorliegenden Studie liegt im Durchschnitt bei 58 Jahren, wobei die jüngsten Patient*innen 13 Jahre und die ältesten 90 Jahre alt sind. Tumore der Ohrspeicheldrüse treten unabhängig vom Alter auf und kommen in sehr seltenen Fällen auch bei Kindern vor, was die große Spannweite in der Altersverteilung des Kollektivs erklärt [17,37]. Pohar et al. (2005) geben ein medianes Alter von 60 Jahren an [145]. Das mediane Alter beim Auftreten der Erkrankung wird für Deutschland zum Vergleich mit 70 Jahren angegeben [17,37].

5.2 Chirurgische Therapie

Einheitliche Standards für die Diagnostik und Therapie von Tumoren der Ohrspeicheldrüse sind erst seit 2024 vorhanden. Ein weiteres Leitlinienvorhaben der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) wurde 2018 angemeldet und wurde voraussichtlich 2024 fertiggestellt [146]. Außerdem ist eine Leitlinie der Autoren Sood, McGurk und Vaz (2016) aus Großbritannien verfügbar [141]. Die Therapie von Tumoren der primären Ohrspeicheldrüse beinhaltet vorrangig die vollständige chirurgische Resektion (R0), d.h. die totale oder radikale Parotidektomie, möglichst unter Erhaltung des Gesichtsnervs [141,147]. Die Behandlung stellt jedoch eine individuelle Entscheidung im Einzelfall dar. Faktoren wie perineurale oder lymphovaskuläre Invasion, Metastasierung, extrakapsuläre Ausbreitung und Komorbiditäten müssen berücksichtigt werden [147]. In der vorliegenden Studie wurde bei 63 % der Patient*innen eine totale und bei 23 % eine radikale Parotidektomie durchgeführt. Eine subtotale und eine laterale Parotidektomie wurden bei 7 % und 3 % der Patient*innen des Kollektivs durchgeführt.

Bei fast 85 % der Patient*innen des Kollektivs der vorliegenden Arbeit erfolgte gleichzeitig mit der Parotidektomie eine Neck Dissection. Die selektive Neck Dissection (Level II und III) wurde dabei mit 64 % der Patient*innen am häufigsten durchgeführt, während die radikale Neck Dissection 18 % der Behandelten betrifft. Bei weiteren 3 % der Patient*innen erfolgte die Durchführung einer modifizierten radikalen Neck Dissection, wobei auf kontralaterale Eingriffe verzichtet wurde. Positive Lymphknotenmetastasen des Halses kommen laut den Angaben in der Literatur beim Parotiskarzinom zwischen 13 % und 39 % vor [141]. Eventuell vorhandene okkulte Metastasen werden durch die prophylaktische Neck Dissection ausgeräumt und eine weitere Ausbreitung verhindert. Weiter bietet die Neck Dissection ein histologisches Präparat, das beispielsweise Hinweise auf die extrakapsuläre Ausbreitung enthalten kann [130,129,34,128,141]. Die Leitlinie empfiehlt für maligne Tumoren der Ohrspeicheldrüse die Durchführung der Neck Dissection, außer es handelt sich hierbei um geringgradige kleine Tumore [141]. Die selektive Neck Dissection wird damit für Patient*innen im hohen Stadium und/ oder mit klinisch hochgradigen Tumoren, wie zum Beispiel das Adeno- oder Plattenepithelkarzinom empfohlen. Außerdem besteht eine Empfehlung für undifferenzierte Karzinome, das hochgradige Mukoepidermoidkarzinom und das Karzinom ex pleomorphes Adenom [141,148,133]. Die Durchführung der Neck Dissection stellt in der Forschung ein kontroverses Thema dar. Studien beschreiben, dass sie in unterschiedlichem Umfang durchgeführt wird, meist werden jedoch, wie auch in der vorliegenden Arbeit, die Level I bis III einbezogen [131]. Die Metaanalyse von Borsetto et al. (2020) beinhaltet 12 Studien und über 1300 Patient*innen mit primärem Parotiskarzinom [131]. Analysiert wurden die Ergebnisse der elektiven Neck Dissection. Es zeigt sich eine Gesamtrate von okkulten Metastasen von 0,22 (99 % KI: 0,14–0,30) [131]. Lokal fortgeschrittene oder hochgradige Tumoren stellen, analog zu den Leitlinien, die häufigste Indikation für eine elektive Neck Dissection in den eingeschlossenen Studien dar [141,131]. Okkulte Lymphknotenmetastasen kamen am häufigsten auf Level II vor [131].

Der Gesichtsnerv soll, sofern keine Infiltration vorliegt, bei der Durchführung der Parotidektomie nach Möglichkeit erhalten werden. Die Entfernung bietet in diesem Fall kein besseres onkologisches Outcome, sie wirkt sich jedoch maßgeblich auf die Lebensqualität der Patient*innen aus [125,149,141]. Der N. facialis ist nach Thielker et al. (2022) beim Parotiskarzinom in etwa einem Drittel der Fälle ebenfalls vom Tumor betroffen. Der infiltrierte Teil des Nervs wird entfernt, wobei die Freiheit vom Tumor während der Operation pathologisch durch histologische Gefrierschnitte (Schnellschnitte) überprüft wird [125]. Die darauffolgende chirurgische Rekonstruktion des Gesichtsnervs wurde in der vorliegenden

Studie bei 18 % des Kollektivs durchgeführt. Andere Studien dokumentieren ebenfalls und im Einklang mit Thielker et al. (2022), eine Häufigkeit der Beteiligung des N. facialis beim malignen Tumor der Ohrspeicheldrüse zwischen 12 % und 40 % [7,150,125].

5.3 Tumorentitäten und -charakteristika

Im Hinblick auf die Tumorentitäten der Patient*innen des Studienkollektivs handelt es sich mit 18 % am häufigsten um nicht näher spezifizierte Adenokarzinome (ANOS). Es folgen mukoepidermoide Karzinome (MuEp) mit 15 %, adenoid-zystische Karzinome (ACC) mit 14 % und Azinuszellkarzinome (Acin) mit 13 %. Nach einer Analyse von Thielker et al. (2018) repräsentieren die aufgezählten Entitäten die vier am häufigsten beobachteten Subtypen des bösartigen Parotiskarzinoms. Das nicht näher spezifizierte Adenokarzinom wird dabei mit 13 bis 32 % angegeben, das mukoepidermoide Karzinom mit 11 % bis 31 %, das adenoid-zystische Karzinom mit 9 bis 15 % und das Azinuszellkarzinom mit 10 % bis 18 % [35]. Weitere, auf Basis der Literatur häufig vorkommende Tumorentitäten sind mit 9 % bis 17 % das Plattenepithelkarzinom (SCC) und das Speicheldrüsengangskarzinom (SDC), das im Bereich von 3 % bis 6 % liegt [35]. Ersteres kam in der Kohorte der vorliegenden Arbeit mit 7 % etwas weniger häufig vor, wobei das Speicheldrüsengangskarzinom mit 6 % geringfügig häufiger vorkam. Plattenepithelkarzinome können nicht nur der Gl. parotidea zugeordnet werden, sondern ebenso Metastasen primärer Tumoren der Haut sein, was nicht in jedem Fall bemerkt wird. Hier ist daher eine Abklärung des Vorliegens eines weiteren primären Tumors erforderlich [83,85].

Im Hinblick auf die TNM-Stadien nach UICC (2017) wurden 28 % der Parotistumore der vorliegenden Arbeit als geringgradige T1-Stadien identifiziert, T2-Tumore lagen bei 25 % der Patient*innen vor, während 22 % der Tumore als T3 klassifiziert wurden [21]. Weitere 14 % der Patient*innen des Kollektivs weisen einen moderat fortgeschrittenen Tumor vom Typ 4a auf. Drei Tumore (1,6 %) wurden der weit fortgeschrittenen Kategorie 4b zugeordnet. Ebenfalls drei Tumore erhielten die Kategorie TX [21]. Das Stadium konnte bei 15 Patient*innen aufgrund mangelnder Daten nicht bestimmt werden.

5.4 Intraparotideale Lymphknotenmetastasen

In der vorliegenden Studie wurden bei mehr als einem Viertel (28 %) der Parotiskarzinome Lymphknotenmetastasen festgestellt. Die Rate der zervikalen Lymphknotenmetastasen liegt auf Basis der Literatur zwischen 24 bis 53 % [117]. Aktuell konnten auf Basis der Ergebnisse der für die vorliegende Arbeit durchgeführten Literaturrecherche keine prospektiven Studien zur Prävalenz und Prognose lymphatischer Metastasen beim primären Parotiskarzinom

gefunden werden. Die Daten früherer Studien stammen aus retrospektiven Studien aus Einzelzentren. Die meisten Studien schließen weniger als 200 Patient*innen ein [12,117,151,144,133,152,15] Lediglich die Studien der Autoren Cheng et al. (2019) und Feng et al. (2019) beinhalteten etwas größere Kohorten von 249 und 337 Patient*innen. [151,152] Guntinas-Lichius et al. (2021) identifizierten in ihrem systematischen Review eine Prävalenz von positiven intraparotidealen Lymphknoten, d. h. die mittlere relative Anzahl positiver intraparotidealer Lymphknoten im Verhältnis zu allen ausgewerteten intraparotidealen Lymphknoten, in einer sehr großen Spannweite zwischen 7,6 % und 73,3 % [22]. Das Kollektiv der vorliegenden Studie zeigte zu 17,9 % positive intraparotideale Lymphknoten. Die mittlere relative Zahl ergab eine Prävalenz von 11,5 %. Dieses Verhältnis ist vom Ausmaß der Parotidektomie abhängig. Je mehr Drüsengewebe entfernt wird, desto mehr Lymphknotengewebe wird sich in der histologischen Probe finden. In der vorliegenden Studie wurde eine hohe Anzahl an subtotalen Parotidektomien durchgeführt, was die relativ geringe Prävalenz von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen erklären kann.

Die Tumorentitäten Speicheldrüsenkarzinom (SDC) und nicht näher spezifiziertes Adenokarzinom (ANOS) zeigen in der vorliegenden Studie mit 75 % und 52 % die höchsten Werte im Hinblick auf die Rate der Lymphknotenmetastasen. Es folgt das Plattenepithelkarzinom (SCC) mit 42 %. Die histologischen Typen des hochgradigen mukoepidermoiden Karzinoms, des Plattenepithelkarzinom (SCC), anaplastische Tumoren und das Karzinom ex pleomorphes Adenom gehen laut der britischen Leitlinie mit einem höheren Risiko für Metastasierung einher [141]. Ein Vergleich ist durch das kleine Patient*innenkollektiv der vorliegenden Studie erschwert, allerdings zeigt sich, dass das Plattenepithelkarzinom (SCC) in der vorliegenden Arbeit ebenfalls eine hohe Rate an Lymphknotenmetastasen aufweist.

Positive intraparotideale Lymphknoten wurden bei 18 % der behandelten Tumore der vorliegenden Studie gefunden, zwei Drittel (13 %) davon befanden sich im lateralen Lappen und ein Drittel (7 %) im tiefen Lappen der Ohrspeicheldrüse. Das häufigere Vorkommen intraparotidealer Lymphknotenmetastasen im lateralen Lappen geht konform mit den Ergebnissen einer neueren Studie, die die Häufigkeit von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen in den Lappen der Ohrspeicheldrüse anhand von 128 Ohrspeicheldrüsenpräparaten, die 64 Patient*innen mit Parotistumor im Rahmen einer Autopsie entnommen wurden, analysiert [11]. Auch hier kommen intraparotideale Lymphknotenmetastasen im tiefen Lappen der Gl. parotidea weniger häufig vor: 86 % der intraparotidealen Lymphknotenmetastasen befanden sich im oberflächlichen Lappen und 14 % im tiefen Lappen der Ohrspeicheldrüse [11].

Im Hinblick auf die Tumorentitäten kommen positive intraparotideale Lymphknoten in der vorliegenden Arbeit mit 67 % am häufigsten beim Speicheldrüsenkarzinom (SDC) vor. Es folgt mit 37 % das nicht näher spezifizierte Adenokarzinom (ANOS) und mit 25 % das Plattenepithelkarzinom (SCC). Die Autoren Jinnin et al. (2018) geben an, dass die beiden wichtigsten Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen bei Patient*innen mit Parotiskarzinom hochgradige Malignität und ein fortgeschrittenes T-Stadium sind [153]. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen liegt nach den Ergebnissen der Autoren bei Patienten mit hochgradigen Tumoren oder T4-Stadium bei über 50 %. Trotz sorgfältiger präoperativer Evaluation wurden hier außerdem bei 11 % der Patient*innen okkulte Metastasen gefunden [153]. Auch von den Autoren Seng et al. (2020) wurde eine positive Beziehung zwischen der Metastasierung der intraparotidealen Lymphknoten, dem Tumorstadium und dem Erkrankungsgrad festgestellt [154]. Die Autoren Nisa et al. (2015) dokumentieren in ihrer retrospektiven Studie intraparotideale Lymphknotenmetastasen bei 25 % der 95 eingeschlossenen Patient*innen. Diese treten dabei signifikant häufiger bei Patient*innen mit fortgeschrittenem pT-Status ($P = 0,01$), pN-Status ($P < 0,01$) und Gesamtstadium ($P < 0,001$), sowie Karzinomen mit hohem Risiko ($P = .01$) und bei Patient*innen mit Therapieversagen ($P < 0,01$) auf [15].

Eine groß angelegte Datenbankstudie von Xiao et al. (2016) beschreibt eine Gesamtinzidenz von 24,4 % Lymphknotenmetastasen bei cN+-Patient*innen mit 10,2 % okkulten Metastasen [81]. Die Autoren Stenner et al. (2012) dokumentieren 1 % okkulte Metastasen für das Ohrspeicheldrüsenkarzinom im Stadium T1-2 von denen sich 70 % in der Ohrspeicheldrüse befanden [144]. Armstrong et al. (1982) berichten über okkulte Lymphknotenmetastasen in den Nackenebenen II-IV mit Vorhandensein von Skip-Metastasen ohne Beteiligung von Level II und Beteiligung der intraparotidealen Lymphknoten bei 53 % der Patient*innen mit okkulten Lymphknotenbefall [133]. Die Analyse okkulten Metastasen und die Lokalisation der Metastasen nach Ebenen, wie in den beschriebenen Arbeiten durchgeführt, war im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht möglich und kann daher nicht verglichen werden.

5.5 Das erkrankungsfreie und das Gesamtüberleben

Für Patient*innen bei denen Metastasen der Lymphknoten vorlagen und Patient*innen die positive intraparotideale Lymphknoten aufwiesen, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein kürzeres Gesamtüberleben (overall survival, OS) und auch ein kürzeres erkrankungsfreies Überleben (disease-free survival, DFS) innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren festgestellt. Dies gilt auch für Patient*innen, bei denen hochaggressive Tumore vorlagen ($p < 0,001$). Das erkrankungsfreie Überleben innerhalb von 5 Jahren der Patient*innen ohne Lymphknotenmetastasen beträgt 76 %, das der Patient*innen mit positiven Lymphknoten liegt

dagegen bei lediglich 57 % ($p < 0,001$). Hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens sind positive intraparotideale Lymphknoten in der vorliegenden Studie ein signifikant negativer prognostischer Faktor. Dies steht im Einklang mit den Arbeiten der Autoren Nisa et al. (2015) und Lim et al. (2014), die berichten, dass positive intraparotideale Lymphknoten beim Parotiskarzinom ein relativ zuverlässiger prädiktiver Marker sind [117,15]. Positive intraparotideale Lymphknoten sind nach Nisa et al. (2015) ebenfalls signifikant mit einem verringerten univariaten erkrankungsfreien Überleben assoziiert ($P < 0,001$) [15]. Patient*innen mit positiven intraparotidealen Lymphknotenmetastasen zeigen nach Lim et al. (2013) in einem Zeitraum von drei Jahren im Vergleich ein schlechteres erkrankungsspezifisches Überleben ($p = 0,0037$). Patient*innen, die keine Lymphknotenmetastasen am Hals aber dennoch positive intraparotideale Lymphknoten aufweisen, entwickeln außerdem häufiger lokoregionäre Rezidive als Patient*innen ohne intraparotideale Lymphknotenmetastasen ($p = 0,08$) [117]. Die Autoren Feng et al. (2019) dokumentieren ebenfalls ein schlechteres erkrankungsfreies Überleben für Patient*innen, die mehr als zwei positive intraparotideale Lymphknoten aufweisen [151]. Schneider et al. (2020) untersuchen retrospektiv das Vorhandensein von intraparotidealen und zervikalen Lymphknotenmetastasen beim primären Parotiskarzinom anhand von Krankenakten und einer histopathologischen Bewertung. Eingeschlossen wurden 50 Patient*innen, die zwischen 1993 und 2010 chirurgisch in der Universitätsklinik in Wien behandelt wurden. Auch hier wurde ein schlechteres krankheitsfreies Überleben für Patient*innen mit intraparotidealen Lymphknotenmetastasen ($p = 0,029$) festgestellt [155].

Das erkrankungsfreie Überleben innerhalb von fünf Jahren kann bei P+-Patient*innen zwischen 36 % und 54 % variieren [22], während sie in der vorliegenden Studie bei 57 % liegt. Grund dafür kann die relativ hohe Zahl chirurgischer Behandlungen des Primärtumors im großen Umfang und gleichzeitiger Neck Dissection sein.

Betrachtet man alle nodal positiven Fälle der vorliegenden Studie, zeigt sich für die Patient*innen mit positiven intraparotidealen Lymphknoten im Vergleich ein ähnliches Überleben ($p = 0,56$). Allerdings sind innerhalb derselben Gruppe positive Lymphknoten im tiefen Lappen der Ohrspeicheldrüse mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert ($p < 0,004$). Guntinas-Lichius et al. (2020) analysieren die Ergebnisse aus neun Studien. Positive Lymphknoten (P+) sind demnach ein signifikant negativer prognostischer Faktor für das Überleben in allen von den Autoren durchgeführten multivariaten Regressionsmodellen außer einem [22]. Die Rezidivfreiheit innerhalb von 5 Jahren und die Überlebensrate variierte hier von 83 % bis 88 % bei P- Patient*innen im Vergleich zu 36 % bis 54 % bei P+ Patient*innen [22]. Außerdem geben die Autoren in ihrem Review an, dass das Vorliegen von mehr als zwei positiven Lymphknoten und der Nachweis von positiven Lymphknoten im tiefen Lappen der

Ohrspeicheldrüse das erkrankungsfreie Überleben innerhalb von 5 Jahren auf 11 % bis 22 % senkt [22].

Faktoren, die mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind, sind auf Basis der Daten der vorliegenden Arbeit männliches Geschlecht ($p = 0,016$), ein Lebensalter von über 70 Jahren, histologische perineurale, lymphatische oder vaskuläre Invasion und extrakapsuläre nodale Ausbreitung (alle $p = 0,001$). Diese Faktoren wurden auch in anderen Studien im Zusammenhang mit einem schlechteren Gesamtüberleben beschrieben [156,157,120,158,159]. Ein höheres Lebensalter geht außerdem häufig mit dem Vorliegen von Komorbiditäten einher. Weiter sterben ältere Personen häufiger als jüngere, was sich unabhängig vom Vorliegen eines Parotiskarzinoms auf das Überleben auswirkt. Die Möglichkeit einer radikalen Parotidektomie kann außerdem im höheren Lebensalter aufgrund von Multimorbidität eingeschränkt sein.

5.6 Prognostische Rolle von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen

Das Vorliegen positiver intraparotidealer Lymphknoten beim primären Parotiskarzinom wirkt sich nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie und im Einklang mit ähnlichen Arbeiten auf das erkrankungsfreie Überleben der Patient*innen aus und stellt damit einen prognostischen Wert dar [160,13,157,15]. Die meisten Autor*innen unterscheiden in Bezug auf intraparotideale Lymphknoten nicht zwischen Metastasen im oberflächlichen und im tiefen Lappen der Ohrspeicheldrüse, ein Vergleich ist daher erschwert. Es gibt nur begrenzte Hinweise darauf, dass das Vorliegen positiver Lymphknoten im tiefen Lappen der Gl. parotidea eine schlechtere Prognose hat [22]. In der vorliegenden Arbeit weisen mehr als 7 % aller Parotiskarzinome Metastasen im tiefen Lappen der Ohrspeicheldrüse auf. Diese Fälle hatten eine noch schlechtere Prognose als Tumoren mit zervikalen oder intraparotidealen Lymphknotenmetastasen des oberflächlichen Lappens. Da nicht alle Patient*innen einer totalen Parotidektomie unterzogen wurden, könnte die tatsächliche Anzahl intraparotidealer Lymphknotenmetastasen sogar noch höher sein. Aus diesem Grund und in Übereinstimmung mit Olsen et al. (2017) sollte zur Optimierung des onkologischen Outcomes die Entfernung des tiefen Lappens der Ohrspeicheldrüse in Erwägung gezogen werden [161].

Im Rahmen der vorliegenden Studie liegen keine Daten zur Lokalisation des Primärtumors innerhalb der Ohrspeicheldrüse vor. Bei Tumoren im kaudalen Teil der Ohrspeicheldrüse besteht die Möglichkeit, dass diese ausschließlich Metastasen im Hals entwickeln, meist der Level II und III, und die Lymphknoten der Ohrspeicheldrüse unberührt lassen, wie die Autoren Guntinas-Lichius et al. (2021) auf Basis ihrer Forschung annehmen [22].

5.7 Konsequenzen für die chirurgische Behandlung

Werden während der Operation des Ohrspeicheldrüsenkarzinoms intraparotideale Lymphknotenmetastasen entdeckt, muss gleichzeitig mit der Parotidektomie, wie auch im Rahmen der vorliegenden Studie, die elektive Neck Dissection (mindestens Level II und III) durchgeführt werden. Die optimale Behandlung von N0 beim Parotiskarzinom bleibt umstritten. Das Vorhandensein oder Fehlen von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen kann hier als Marker für die Entscheidungsfindung für oder gegen eine elektive Neck Dissection dienen [160]. Die Neck Dissection stellt bisher das einzige diagnostische und therapeutische Verfahren für zervikale Metastasen dar. Weiter können Patient*innen, die von einer postoperativen Bestrahlung profitieren, besser ausgewählt werden. Die elektive Bestrahlung als Behandlung von klinischen N0-Fällen kann eine Alternative darstellen, muss jedoch im individuellen Einzelfall entschieden werden [135].

Die Autoren Guntinas-Lichius et al. (2021) weisen in ihrem systematischen Review, das 19 retrospektive und nicht vergleichende Kohortenstudien die zwischen 1992 und 2020 veröffentlicht wurden und insgesamt 2202 Patient*innen beinhaltet, darauf hin, dass intraparotideale Lymphknotenmetastasen beim Parotiskarzinom einen unabhängigen negativen prognostischen Faktor darstellen und in die Behandlungsplanung einbezogen werden sollten [22]. Die rezidivfreie Überlebensrate innerhalb eines Zeitraumes von fünf Jahren, basierend auf der Kaplan-Meier-Analyse, variierte von 83 % bis 88 % bei Patient*innen ohne intrapartotale Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu 36 % bis 54 % bei Patient*innen mit intrapartotale Lymphknotenmetastasen [22].

Shang et al. (2019) untersuchen hochgradige Fälle des mukoepidermoiden Karzinoms der Ohrspeicheldrüse. Intraparotideale Lymphknotenmetastasen, insbesondere solche, die in den tiefen Lappen der Ohrspeicheldrüse lokalisiert sind, sind auch hier mit einer geringeren erkrankungsfreien Überlebensrate assoziiert [162]. Die Autoren führen als mögliche Begründung an, dass der tiefe Lappen der Ohrspeicheldrüse an den parapharyngealen Raum grenzt, der reich an Lymphgefäßen ist. Nach der Durchführung einer zervikalen Neck Dissection können diese daher leicht erneut auftreten, denn die Lymphknoten im tiefen Lappen der Ohrspeicheldrüse verblieben nach oberflächlicher Parotidektomie, was in der Folge zu einem Rezidiv führt [162]. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen auf die Notwendigkeit der Durchführung einer totalen Parotidektomie für die Behandlung des Parotiskarzinoms hin, da diese mit hoher Wahrscheinlichkeit alle relevanten positiven Lymphknoten umfasst.

5.8 Fazit

Die vorliegende retrospektive Studie untersucht die Bedeutung der intraparotidealen Lymphknoten, bei Vorliegen eines bösartigen primären Ohrspeicheldrüsentumors. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der Häufigkeit von positiven intraparotidealen Lymphknoten und den daraus resultierenden Konsequenzen für die chirurgische Behandlung.

Die Analyse der Daten, der 188 eingeschlossenen Patient*innen zeigt ein schlechteres krankheitsfreies und auch ein schlechteres Gesamtüberleben bei Vorhandensein von zervikalen sowie intraparotidealen Lymphknotenmetastasen beim primären Parotiskarzinom. Bei positiven Lymphknoten im tiefen Lappen der Ohrspeicheldrüse hatten Patient*innen eine noch kürzere Überlebenszeit. Eine totale Parotidektomie würde nicht nur die Entfernung diagnostizierter Metastasen der intraparotidealen Lymphknoten beinhalten, sondern auch die Entfernung okkultter Metastasen.

Maligne Tumoren der primären Ohrspeicheldrüse bilden eine heterogene Gruppe von Entitäten. Die Therapie beruht daher auf der individuellen Entscheidung im Einzelfall.

Die Erstellung einer umfassenden Leitlinie zu Diagnostik und Therapie des Ohrspeicheldrüsenkarzinoms ist dringend erforderlich und wird aktuell angestrebt [146]. Die Aufarbeitung der Evidenz ist noch nicht ausreichend erfolgt, das gilt auch auf internationaler Ebene [146,141]. Diagnostische Methoden wie die Feinnadelbiopsie stellen zwar die Standardempfehlung dar, werden aber im klinischen Kontext nicht immer durchgeführt [141]. Eine präoperative Diagnose durch Bildgebung und Feinnadelaspirationszytologie der intraparotidealen Lymphknoten ist problematisch. Neuere therapeutische Möglichkeiten finden aufgrund ihrer geringen Bekanntheit kaum Anwendung [146]. Durch einen einheitlichen Standard zur Behandlung des Ohrspeicheldrüsenkarzinoms ließe sich eine Verbesserung in der Versorgung erzielen, die sich unter anderem auf prognostische Faktoren auswirkt [146].

Die prognostische Bedeutung der intraparotidealen Lymphknoten wurde im Kontext eines primären malignen Tumors der Ohrspeicheldrüse bisher nur in wenigen Studien erforscht. Die bisherigen Ergebnisse weisen, wie auch die vorliegende Studie, auf den prognostischen Wert intraparotidealer Lymphknotenmetastasen für das Überleben der Patient*innen hin [160,13,157,15]. Viele dieser Studien beinhalten allerdings lediglich kleine Fallzahlen und wurden meist im monozentrischen Kontext durchgeführt. Es sind daher größere, multizentrische Studien erforderlich, die die bisherigen Ergebnisse verifizieren. Studien zu Hauttumoren, wie Melanomen und Plattenepithelkarzinomen weisen ebenfalls bereits auf die prognostische Relevanz von intraparotidealen Lymphknotenmetastasen hin [35,115,116]. Für das primäre Ohrspeicheldrüsenkarzinom liegen diesbezüglich jedoch nur wenige Daten vor, was auf ein schlechtes klinisches Outcome hinweist [12,117,151]. Terrada und Kawata (2022) sprechen sich in ihrem Übersichtsartikel dafür aus, dass intraparotideale

Lymphknotenmetastasen in die TNM-Klassifikation aufgenommen werden sollten. Bisher werden hier regionale und zervikale Lymphknoten klassifiziert [160]. Ein Lokalrezidiv ist bei Patient*innen mit klinischen N0-Hals- und intraparotidealen Lymphknotenmetastasen wahrscheinlicher als bei denen ohne intraparotideale Lymphknotenmetastasen. Die Autoren argumentieren deshalb außerdem dafür, dass die pathologische Biopsie der Lymphknoten routinemäßig durchgeführt wird [160]. Histologische Proben müssen daher vermehrt postoperativ routinemäßig ausgewertet werden, um Metastasen der intraparotidealen Lymphknoten zu erkennen [160].

5.9 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie ist durch ihren retrospektiven Charakter und das retrospektive Staging einiger eingeschlossener Patient*innen limitiert. Weiter erfolgte im Rahmen dieser Arbeit keine Randomisierung. Trotzdem in der vorliegenden retrospektiven Analyse ein Zeitraum von 31 Jahren betrachtet wurde, konnten lediglich 188 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden. Die relativ begrenzte Fallzahl aufgrund der Seltenheit des primären Parotiskarzinoms und die große Vielfalt der Tumorphistologie erschweren Korrelationen mit klinischen Parametern oder dem Outcome und schränken die Aussagekraft ein. Aufgrund der geringen Inzidenz bestimmter Subtypen der Parotistumore stellen prospektive Studien mit einer ausreichend hohen Anzahl an Teilnehmer*innen eine besondere Herausforderung dar.

Es sind zukünftige prospektive Studien erforderlich, um den prognostischen Wert der intraparotidealen Behandlung zu eruieren und die beschriebenen Ergebnisse zu untermauern. Vor allem im deutschsprachigen Raum wurden bisher hauptsächlich kleine, monozentrische Studien publiziert, die Durchführung einer größeren multizentrischen Studie wäre daher erstrebenswert.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Gupta A, Koochakzadeh S, Neskey DM et al. Incidence and survival trends of parotid malignancies over 42 years. *Head & neck* 2020; 42: 2308–2315; DOI: 10.1002/hed.26172.
- 2 Swanson G, Burns PB. Cancers of the salivary gland: Workplace risks among women and men. *Annals of Epidemiology* 1997; 7: 369–374; DOI: 10.1016/S1047-2797(97)00041-0.
- 3 Horn-Ross PL, Ljung BM, Morrow M. Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 1997; 8: 414–419; DOI: 10.1097/00001648-199707000-00011.
- 4 Guzzo M, Locati LD, Prott FJ et al. Major and minor salivary gland tumors. *Critical reviews in oncology/hematology* 2010; 74: 134–148; DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.004.
- 5 Cracchiolo JR, Shaha AR. Parotidectomy for Parotid Cancer. *Otolaryngologic clinics of North America* 2016; 49: 415–424; DOI: 10.1016/j.otc.2015.10.007.
- 6 Zbären P. Malignome der Parotisspeicheldrüse, Primäre Parotiskarzinome und Metastasen. *Onkologie* 2007: 10–14.
- 7 Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Schroeder U et al. Primary parotid malignoma surgery in patients with normal preoperative facial nerve function: outcome and long-term postoperative facial nerve function. *The Laryngoscope* 2004; 114: 949–956; DOI: 10.1097/00005537-200405000-00032.
- 8 World health organisation (WHO). WHO Classification of Tumours Online. Im Internet: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>. Zugriff: 16.06.2022.
- 9 Pisani P, Ramponi A, Pia F. The deep parotid lymph nodes: an anatomical and oncological study. *The Journal of laryngology and otology* 1996; 110: 148–150; DOI: 10.1017/s0022215100133006.
- 10 Garatea-Crelgo J, Gay-Escoda C, Bermejo B et al. Morphological study of the parotid lymph nodes. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 1993; 21: 207–209; DOI: 10.1016/S1010-5182(05)80483-4.
- 11 Sönmez S, Orhan KS, Kara E et al. Determining the number and distribution of intraparotid lymph nodes according to parotidectomy classification of European Salivary Gland Society: Cadaveric study. *Head & neck* 2020; 42: 3685–3692; DOI: 10.1002/hed.26434.
- 12 Klussmann JP, Ponert T, Mueller RP et al. Patterns of lymph node spread and its influence on outcome in resectable parotid cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2008; 34: 932–937; DOI: 10.1016/j.ejso.2008.02.004.

- 13 Kouka M, Koehler B, Buentzel J et al. Role of Intraparotid and Neck Lymph Node Metastasis in Primary Parotid Cancer Surgery: A Population-Based Analysis. *Cancers* 2022; 14; DOI: 10.3390/cancers14122822.
- 14 López F, Rodrigo JP, Silver CE et al. Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites. *Head & neck* 2016; 38 Suppl 1: E2374-85; DOI: 10.1002/hed.24344.
- 15 Nisa L, Salmina C, Dettmer MS et al. Implications of intraglandular lymph node metastases in primary carcinomas of the parotid gland. *The Laryngoscope* 2015; 125: 2099–2106; DOI: 10.1002/lary.25342.
- 16 Behrbohm H, Birke H, Behrbohm G. Erkrankungen der Speicheldrüsen – die Tumoren, Teil 2 – Diagnostik und Chirurgie mit dem 7. Sinn. *Oralchirurgie Journal - Zeitschrift des Berufsverbandes Deutscher Oralchirurgen* 2016; 17: 24–30.
- 17 Al-Abbadi MA, ed. Salivary Gland Cytology, A Color Atlas. 1. Aufl., Hoboken: John Wiley & Sons Incorporated; 2011.
- 18 Carlson EC, Ord RA, eds. Salivary gland pathology, Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2022.
- 19 Stennert E, Jungehülsing M. Chirurgie der Glandula parotis einschließlich rekonstruktiver Fazialis-Chirurgie: Standard und Qualitätssicherung. *Laryngorhinootologie* 2001; 80: 156–197; DOI: 10.1055/s-2001-13922.
- 20 Guntinas-Lichius, O., Beck-Broichsitter, B., Füreder, T., Haderlein, M., Ihrler, S. Kissinger, G., Klinghammer, K., Klußmann, J.-P., Kocher, F., Meyer, M.F., Münter, M., Schafhausen, P., Vogl, T. J., Wollenberg, B. Speicheldrüsenkarzinome, Leitlinie. Im Internet: <https://www.onkopedia.com/de>. Stand: 05.2024. Zugriff: 13.07.2024.
- 21 Amin MB, Greene FL, Edge SB, eds. AJCC cancer staging manual, Chicago, IL, Schweiz: AJCC American Joint Committee on Cancer; Springer; 2017.
- 22 Guntinas-Lichius O, Thielker J, Robbins KT et al. Prognostic role of intraparotid lymph node metastasis in primary parotid cancer: Systematic review. *Head & neck* 2021; 43: 997–1008; DOI: 10.1002/hed.26541.
- 23 Strutz J, Mann W, eds. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 2. Aufl., Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2010.
- 24 Rockson SG. Embryology of the Lymphatic System and Lymphangiogenesis. In: Lee B-B, Rockson SG, Bergan JJ (Hrsg.). Lymphedema, A concise compendium of theory and practice. Cham, Switzerland: Springer; 2018: 47–55.
- 25 Pilsl U, Anderhuber F. Anatomie des Lymphsystems. *J Ästhet Chir* 2019; 12: 51–58; DOI: 10.1007/s12631-018-0168-x.
- 26 Cueni LN, Detmar M. The lymphatic system in health and disease. *Lymphatic research and biology* 2008; 6: 109–122; DOI: 10.1089/lrb.2008.1008.

- 27 Riemann R, Schneider G. Fragen für die Facharztprüfung. *Laryngorhinootologie* 2014; 93: 572; DOI: 10.1055/s-0034-1369168.
- 28 Zilles K, Tillmann B, eds. *Anatomie*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
- 29 Koischwitz D. Zervikale Lymphknoten. In: Koischwitz D (Hrsg.). *Sonographie der Kopf-Hals-Region*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993: 19–48.
- 30 Mariß J, Maurer CJ. Kopf und Hals. In: Mariß J, Maurer CJ (Hrsg.). *Neuroradiologische Messverfahren, Klassifikationen und Zeichen*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018: 202–204.
- 31 Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie ; [mit Muskeltrainer]*. 3. Aufl., Stuttgart, New York: Thieme; 2011.
- 32 Koischwitz D, ed. *Sonographie der Kopf-Hals-Region*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993.
- 33 Wittekind C, ed. *TNM-Supplement, Erläuterungen zur einheitlichen Anwendung*. 4. Aufl., Weinheim: Wiley-VCH; 2013.
- 34 Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT et al. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1991; 117: 601–605; DOI: 10.1001/archotol.1991.01870180037007.
- 35 Thielker J, Grosheva M, Ihrler S et al. Contemporary Management of Benign and Malignant Parotid Tumors. *Frontiers in surgery* 2018; 5: 39; DOI: 10.3389/fsurg.2018.00039.
- 36 Adelstein DJ, Koyfman SA, El-Naggar AK et al. Biology and management of salivary gland cancers. *Seminars in radiation oncology* 2012; 22: 245–253; DOI: 10.1016/j.semradonc.2012.03.009.
- 37 Stenzinger A, Kriegsmann M, Kraywinkel K, Weichert W. Pathologie der malignen Kopf-Hals-Tumoren, Epidemiologie und histologische Subtypen. *Der Onkologe* 2014: 116–129.
- 38 Alvi S, Chudek D, Limaïem F. Parotid Cancer. Im Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538340/>. Stand: 01.01.2023. Zugriff: 12.05.2023.
- 39 Saku T, Hayashi Y, Takahara O et al. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. *Cancer* 1997; 79: 1465–1475.
- 40 Kloth C, Horger M, Haap M et al. Imaging guided differentiation of parotid tumors – Bildgebende Differenzierung von Parotistumoren. *RöFo* 2015: 735–740.
- 41 Boukheris H, Curtis RE, Land CE et al. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: a population-based study in the United States. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American*

- Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2009; 18: 2899–2906; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0638.
- 42 Boukheris H, Ron E, Dores GM et al. Risk of radiation-related salivary gland carcinomas among survivors of Hodgkin lymphoma: a population-based analysis. *Cancer* 2008; 113: 3153–3159; DOI: 10.1002/cncr.23918.
 - 43 Radoï L, Barul C, Menvielle G et al. Risk factors for salivary gland cancers in France: Results from a case-control study, the ICARE study. *Oral Oncology* 2018; 80: 56–63; DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.03.019.
 - 44 Lin HH, Limesand KH, Ann DK. Current State of Knowledge on Salivary Gland Cancers. *Critical reviews in oncogenesis* 2018; 23: 139–151; DOI: 10.1615/CritRevOncog.2018027598.
 - 45 Cong X. Air pollution from industrial waste gas emissions is associated with cancer incidences in Shanghai, China. *Environmental science and pollution research international* 2018; 25: 13067–13078; DOI: 10.1007/s11356-018-1538-9.
 - 46 Sawabe M, Ito H, Takahara T et al. Heterogeneous impact of smoking on major salivary gland cancer according to histopathological subtype: A case-control study. *Cancer* 2018; 124: 118–124; DOI: 10.1002/cncr.30957.
 - 47 Muscat JE, Wynder EL. A case/control study of risk factors for major salivary gland cancer. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1998; 118: 195–198; DOI: 10.1016/S0194-5998(98)80013-2.
 - 48 Takemoto K, Miyahara N, Chikuie N et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in a patient with brain metastasis of parotid carcinoma: A case report. *Auris, nasus, larynx* 2019; 46: 813–817; DOI: 10.1016/j.anl.2018.10.003.
 - 49 Lewis AG, Tong T, Maghami E. Diagnosis and Management of Malignant Salivary Gland Tumors of the Parotid Gland. *Otolaryngologic clinics of North America* 2016; 49: 343–380; DOI: 10.1016/j.otc.2015.11.001.
 - 50 Badea AF, Bran S, Tamas-Szora A et al. Solid parotid tumors: an individual and integrative analysis of various ultrasonographic criteria. A prospective and observational study. *Medical ultrasonography* 2013; 15: 289–298; DOI: 10.11152/mu.2013.2066.154.afb2.
 - 51 Evans DH, MacDicken WN. Doppler ultrasound, Physics, instrumentation and signal processing. 2. Aufl., Chichester, Weinheim: Wiley; 2000.
 - 52 Witt RL, Eisele DW, Morton RP et al. Etiology and management of recurrent parotid pleomorphic adenoma. *The Laryngoscope* 2015; 125: 888–893; DOI: 10.1002/lary.24964.

- 53 Linkov G, Cracchiolo J, Fielding AF et al. Facial nerve function preservation with vacuum-assisted closure. *The Journal of craniofacial surgery* 2014; 25: 1560–1561; DOI: 10.1097/SCS.0000000000000963.
- 54 Noyek AM, Zizmor J, Musumeci R et al. The radiologic diagnosis of malignant tumors of the salivary glands. *The Journal of otolaryngology* 1977; 6: 381–385.
- 55 Kalender WA. Grundlagen und Technik der Spiral-CT. *Der Radiologe* 1999; 39: 809-19; quiz 819; DOI: 10.1007/s001170050581.
- 56 Vogl TJ, Harth M, Siebenhandl P. Different imaging techniques in the head and neck: Assets and drawbacks. *World journal of radiology* 2010; 2: 224–229; DOI: 10.4329/wjr.v2.i6.224.
- 57 Borck C. Kernspintomographie. In: Gerabek WE, Haage BD, Keil G et al. (Hrsg.). Enzyklopädie Medizingeschichte. Berlin: De Gruyter; 2005: 733.
- 58 Joe VQ, Westesson PL. Tumors of the parotid gland: MR imaging characteristics of various histologic types. *AJR. American journal of roentgenology* 1994; 163: 433–438; DOI: 10.2214/ajr.163.2.8037045.
- 59 Mikaszewski B, Markiet K, Smugała A et al. Value of dynamic contrast enhanced MRI in differential diagnostics of Warthin tumors and parotid malignancies. *Scientific reports* 2021; 11: 16282; DOI: 10.1038/s41598-021-95820-y.
- 60 Paris J, Facon F, Pascal T et al. Preoperative diagnostic values of fine-needle cytology and MRI in parotid gland tumors. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2005; 262: 27–31; DOI: 10.1007/s00405-003-0730-8.
- 61 Ettl T, Schwarz-Furlan S, Gosau M et al. Salivary gland carcinomas. *Oral and maxillofacial surgery* 2012; 16: 267–283; DOI: 10.1007/s10006-012-0350-9.
- 62 Lell M, Mantsopoulos K, Uder M et al. Bildgebung der Kopf-Hals-Region. *HNO* 2016; 64: 189-209; quiz 210; DOI: 10.1007/s00106-016-0140-z.
- 63 Thierauf J, Lindemann J, Bommer M et al. Stellenwert der Feinnadelaspirationszytologie und Stanzbiopsie im Kopf-Hals-Bereich. *Laryngo- rhino- otologie* 2015; 94: 311–316; DOI: 10.1055/s-0034-1385890.
- 64 Witt BL, Schmidt RL. Ultrasound-guided core needle biopsy of salivary gland lesions: a systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope* 2014; 124: 695–700; DOI: 10.1002/lary.24339.
- 65 Schmidt RL, Hall BJ, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided core needle biopsy for salivary gland lesions. *American journal of clinical pathology* 2011; 136: 516–526; DOI: 10.1309/AJCP5LTQ4RVOQAIT.

- 66 Ali NS, Akhtar S, Junaid M et al. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in parotid lesions. *ISRN surgery* 2011; 2011: 721525; DOI: 10.5402/2011/721525.
- 67 Kraft M, Laeng H, Schmuziger N et al. Comparison of ultrasound-guided core-needle biopsy and fine-needle aspiration in the assessment of head and neck lesions. *Head & neck* 2008; 30: 1457–1463; DOI: 10.1002/hed.20891.
- 68 Zbären P, Schär C, Hotz MA et al. Value of fine-needle aspiration cytology of parotid gland masses. *The Laryngoscope* 2001; 111: 1989–1992; DOI: 10.1097/00005537-200111000-00023.
- 69 Ridder GJ, Technau-Ihling K, Boedeker CC et al. Indikationen, Technik und Ergebnisse der ultraschallgezielten automatischen Grobnadelbiopsie bei Raumforderungen im Kopf- und Halsbereich. *Laryngorhinootologie* 2004; 83; DOI: 10.1055/s-2004-823278.
- 70 Kämmer JC. Feinnadelaspirationspunktion, Stanzbiopsie. In: Dietrich CF, Albrecht T, Nürnberg D et al. (Hrsg.). Interventioneller Ultraschall, Lehrbuch und Atlas für die interventionelle Sonografie; 123 Tabellen. 1 Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2011: 201–203.
- 71 Möller K, Kohles N, Eßer D. Operative Therapie bei Erkrankungen der großen Kopfspeicheldrüsen. *Laryngorhinootologie* 2016; 95: 709–732; DOI: 10.1055/s-0042-114367.
- 72 Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head and Neck Pathology* 2017; 11: 55–67; DOI: 10.1007/s12105-017-0795-0.
- 73 van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A et al. Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO open* 2022; 7: 100602; DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100602.
- 74 Seethala RR. Salivary Gland Tumors: Current Concepts and Controversies. *Surgical Pathology Clinics* 2017; 10: 155–176; DOI: 10.1016/j.path.2016.11.004.
- 75 Scherl C. Seltene Erkrankungen der Speicheldrüsen und des Nervus Facialis. *Laryngorhinootologie* 2021; 100: S1-S28; DOI: 10.1055/a-1337-6994.
- 76 Seethala RR, Dacic S, Cieply K et al. A reappraisal of the MECT1/MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinomas. *The American journal of surgical pathology* 2010; 34: 1106–1121; DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181de3021.
- 77 Ihrler S, Guntinas-Lichius O, Haas C et al. Neues zu Tumoren der Speicheldrüsen : WHO-Klassifikation 2017. *Der Pathologe* 2018; 39: 11–17; DOI: 10.1007/s00292-017-0407-5.
- 78 Schwarz S, Stiegler C, Zenk J. Mukoepidermoidkarzinom der Speicheldrüse: Ungewöhnliche Varianten mit Nachweis der Translokation t(11,19)(q21;p13). *Der*

- Pathologe, Organ der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie, der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen* 2009; 30: 472–477.
- 79 Peel RL, Seethala RR. Pathology of Salivary Gland Disease. In: Myers EN, Ferris RL (Hrsg.). *Salivary Gland Disorders*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007: 33–104.
 - 80 Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Buentzel J et al. Incidence, treatment, and outcome of parotid carcinoma, 1996-2011: a population-based study in Thuringia, Germany. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2015; 141: 1679–1688; DOI: 10.1007/s00432-015-1961-y.
 - 81 Xiao CC, Zhan KY, White-Gilbertson SJ et al. Predictors of Nodal Metastasis in Parotid Malignancies: A National Cancer Data Base Study of 22,653 Patients. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2016; 154: 121–130; DOI: 10.1177/0194599815607449.
 - 82 Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: a national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncology* 2011; 47: 677–682; DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.04.020.
 - 83 Flynn MB, Maguire S, Martinez S et al. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: the importance of correct histological diagnosis. *Annals of surgical oncology* 1999; 6: 768–770; DOI: 10.1007/s10434-999-0768-y.
 - 84 Vander Poorten VLM, Marchal F, Nuyts S et al. Parotid carcinoma: Current diagnostic workup and treatment. *Indian journal of surgical oncology* 2010; 1: 96–111; DOI: 10.1007/s13193-010-0022-x.
 - 85 Seifert G, Donath K. Differentialdiagnose des Plattenepithelkarzinoms der Speicheldrüsen. *Der Pathologe* 1998; 19: 201–208; DOI: 10.1007/s002920050274.
 - 86 Garden AS, Weber RS, Ang KK et al. Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. Outcome and patterns of failure. *Cancer* 1994; 73: 2563–2569; DOI: 10.1002/1097-0142(19940515)73:10<2563::AID-CNCR2820731018>3.0.CO;2-X.
 - 87 El Naderi S, Badoual C. Adenoid Cystic Carcinoma, Salivary Glands of. In: Chesworth W (Hrsg.). *Encyclopedia of soil science, Glossary terms included*. 2 Aufl. Dordrecht: Springer; 2008: 15–19.
 - 88 EL-NAGGAR A. K. Adenoid cystic carcinoma. *World Health Organization Classification of tumors, pathology and genetics of tumors of the head and neck tumours* 2005: 221–222.
 - 89 Brierley JD. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8. Aufl., Chicester: John Wiley & Sons Incorporated; 2017.

- 90 Scherl C, Haderlein M, Agaimy A et al. Ergebnisse und Behandlung der seltenen gering differenzierten Adenokarzinome der Speicheldrüsen: wichtige Rolle der adjuvanten (Chemo)radiotherapie. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 2019; 195: 1050–1059; DOI: 10.1007/s00066-019-01499-6.
- 91 Rupp NJ, Freiburger SN. Speicheldrüsenkarzinome – ein aktueller Überblick : Fortschritte in der molekularen Typisierung: Teil I. *Pathologie (Heidelberg, Germany)* 2022; 43: 467–474; DOI: 10.1007/s00292-022-01123-y.
- 92 Rupp NJ, Freiburger SN. Speicheldrüsenkarzinome – ein aktueller Überblick : Fortschritte in der molekularen Typisierung Teil II. *Pathologie (Heidelberg, Germany)* 2023; 44: 70–77; DOI: 10.1007/s00292-022-01171-4.
- 93 Wagener C, Müller O, eds. Molekulare Onkologie, Entstehung, Progression, klinische Aspekte :360 Abbildungen 95 Tabellen. 3. Aufl., Stuttgart, New York: Thieme; 2010.
- 94 Fabie JE, Hatch JL, Cross AW et al. Metastatic Salivary Ductal Carcinoma to the Mastoid Segment of the Facial Nerve. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 2018; 39: e722-e725; DOI: 10.1097/MAO.0000000000001923.
- 95 Flukes S, Long S, Lohia S et al. Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Involving the Parotid Gland: Experience Outside of the Sun Belt. *OTO open* 2021; 5: 2473974X20984720; DOI: 10.1177/2473974X20984720.
- 96 Batsakis JG, Bautina E. Metastases to major salivary glands. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 1990; 99: 501–503; DOI: 10.1177/000348949009900618.
- 97 Hof H, Schlüter D, eds. Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. 8. Aufl., Stuttgart: Thieme; 2022.
- 98 Nishida H, Kusaba T, Kawamura K et al. Histopathological Aspects of the Prognostic Factors for Salivary Gland Cancers. *Cancers* 2023; 15; DOI: 10.3390/cancers15041236.
- 99 Seethala RR. Histologic grading and prognostic biomarkers in salivary gland carcinomas. *Advances in anatomic pathology* 2011; 18: 29–45; DOI: 10.1097/PAP.0b013e318202645a.
- 100 Mehanna H, McQueen A, Robinson M et al. Salivary gland swellings. *BMJ (Clinical research ed.)* 2012; 345: e6794; DOI: 10.1136/bmj.e6794.
- 101 Ellis L, Auclair P. L. Tumors of the Salivary Glands, Atlas of Tumor Pathology. *J. Pathol.* 2000; 192: 564–565; DOI: 10.1002/1096-9896(200012)192:4<564::AID-PATH737>3.0.CO;2-M.

- 102 Jecker P, Hartwein J. Metastasis to the parotid gland: is a radical surgical approach justified? *American journal of otolaryngology* 1996; 17: 102–105; DOI: 10.1016/s0196-0709(96)90004-6.
- 103 Dellweg A, Mantei T. Metastasierung kutaner Plattenepithelkarzinome im HNO-Bereich. *Laryngorhinootologie* 2018; 97: 110–114; DOI: 10.1055/s-0043-122745.
- 104 Clark J, Sneddon L, O'Brien C. Management of Cancer Metastatic to the Parotid Gland. In: Myers EN, Ferris RL (Hrsg.). *Salivary Gland Disorders*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007: 377–392.
- 105 Mrena R, Leivo I, Passador-Santos F et al. Histopathological findings in parotid gland metastases from renal cell carcinoma. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2008; 265: 1005–1009; DOI: 10.1007/s00405-008-0679-8.
- 106 Park YW, Hlivko TJ. Parotid gland metastasis from renal cell carcinoma. *The Laryngoscope* 2002; 112: 453–456; DOI: 10.1097/00005537-200203000-00009.
- 107 Batsakis JG. Pathology consultation. Parotid gland and its lymph nodes as metastatic sites. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 1983; 92: 209–210; DOI: 10.1177/000348948309200224.
- 108 Katz AD. Unusual lesions of the parotid gland. *Journal of surgical oncology* 1975; 7: 219–235; DOI: 10.1002/jso.2930070308.
- 109 Mochimatsu I, Tsukuda M, Furukawa S et al. Tumours metastasizing to the head and neck-a report of seven cases. *The Journal of laryngology and otology* 1993; 107: 1171–1173; DOI: 10.1017/s0022215100125599.
- 110 Morita Y, Kashima K, Suzuki M et al. Differential Diagnosis between Oral Metastasis of Renal Cell Carcinoma and Salivary Gland Cancer. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2021; 11; DOI: 10.3390/diagnostics11030506.
- 111 Franzen AM, Günzel T, Lieder A. Parotid gland metastases of distant primary tumours: A diagnostic challenge. *Auris, nasus, larynx* 2016; 43: 187–191; DOI: 10.1016/j.anl.2015.09.010.
- 112 Soputro NA, Asairinachan A, Prasad J. Parotid gland metastasis of lung adenocarcinoma identified on surveillance 18F-FDG PET/CT. *BMJ case reports* 2022; 15; DOI: 10.1136/bcr-2021-246779.
- 113 Wang R, Wang T, Zhou Q. Parotid metastases from primary lung cancer: Case series and systematic review of the features. *Frontiers in oncology* 2022; 12: 963094; DOI: 10.3389/fonc.2022.963094.

- 114 Franzen A, Pfaltz M. Parotistumoren nicht glandulären Ursprungs: Nah- und Fernmetastasen in der Ohrspeicheldrüse. *Laryngorhinootologie* 1997; 76: 735–739; DOI: 10.1055/s-2007-997516.
- 115 O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD et al. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head & neck* 2002; 24: 417–422; DOI: 10.1002/hed.10063.
- 116 Thom JJ, Moore EJ, Price DL et al. The Role of Total Parotidectomy for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Malignant Melanoma. *JAMA otolaryngology--head & neck surgery* 2014; 140: 548–554; DOI: 10.1001/jamaoto.2014.352.
- 117 Lim CM, Gilbert MR, Johnson JT et al. Clinical significance of intraparotid lymph node metastasis in primary parotid cancer. *Head & neck* 2014; 36: 1634–1637; DOI: 10.1002/hed.23507.
- 118 Stennert E, Kisner D, Jungehuelsing M et al. High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2003; 129: 720–723; DOI: 10.1001/archotol.129.7.720.
- 119 Guntinas-Lichius O. Eingriffe an den Speicheldrüsen, Parotidektomie. In: Rettinger G, Hosemann W, Hüttenbrink K-B et al. (Hrsg.). HNO-Operationslehre, mit allen wichtigen Eingriffen. 5 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018: 316–321.
- 120 Poorten VV, Hart A, Vauterin T et al. Prognostic index for patients with parotid carcinoma: international external validation in a Belgian-German database. *Cancer* 2009; 115: 540–550; DOI: 10.1002/cncr.24015.
- 121 Theissing G, Hoppe F, Rudack C. Parotidektomie. In: Theissing J, Rettinger G, Werner JA et al. (Hrsg.). HNO-Operationslehre, Mit allen wichtigen Eingriffen. 4 Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2006.
- 122 Fiacchini G, Cerchiai N, Tricò D et al. Frey Syndrome, First Bite Syndrome, great auricular nerve morbidity, and quality of life following parotidectomy. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2018; 275: 1893–1902; DOI: 10.1007/s00405-018-5014-4.
- 123 Wolf G, Bozzato A, Bozzato V et al., eds. Exstirpation mehrerer Raumforderungen der Glandula parotis mit der Technik der extrakapsulären Dissektion: erste Ergebnisse; 2014.
- 124 Granso F. Laterale Parotidektomie. *Im OP* 2017; 07: 230–234; DOI: 10.1055/s-0043-117003.
- 125 Thielker J, Kouka M, Guntinas-Lichius O. Erhalt, Rekonstruktion und Rehabilitation des N. facialis. *HNO* 2022: 1–11; DOI: 10.1007/s00106-022-01148-y.

- 126 Grosheva M, Beutner D. Modifikation des kombinierten Wiederaufbaus des peripheren Nervus facialis. *GMS Current Posters in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*; 10:Doc156; ISSN 1865-1038 2014; DOI: 10.3205/CPO000918.
- 127 House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1985; 93: 146–147; DOI: 10.1177/019459988509300202.
- 128 Werner JA, Windfuhr JP. Eingriffe an Hals, Ösophagus und Mediastinum, Neck Dissection. In: Rettinger G, Hosemann W, Hüttenbrink K-B et al. (Hrsg.). HNO-Operationslehre, mit allen wichtigen Eingriffen. 5 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018: 227–283.
- 129 Kaschke O, Zakarneh A. Neck dissection — ein wichtiges Behandlungskonzept. *HNO Nachrichten* 2012; 42: 28–35; DOI: 10.1007/s00060-012-0310-x.
- 130 Werner JA, Dünne AA, Lippert BM. Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen. Teil 1: Grundlagen zum lymphogenen Metastasierungsverhalten von Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO* 2002; 50: 253-62; quiz 262-3; DOI: 10.1007/s001060100517.
- 131 Borsetto D, Iocca O, Virgilio A de et al. Elective neck dissection in primary parotid carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 2021; 50: 136–144; DOI: 10.1111/jop.13137.
- 132 Carrillo JF, Vázquez R, Ramírez-Ortega MC et al. Multivariate prediction of the probability of recurrence in patients with carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 2007; 109: 2043–2051; DOI: 10.1002/cncr.22647.
- 133 Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 1992; 69: 615–619; DOI: 10.1002/1097-0142(19920201)69:3<615::aid-cncr2820690303>3.0.co;2-9.
- 134 Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head & neck surgery* 1986; 8: 177–184; DOI: 10.1002/hed.2890080309.
- 135 Chen AM, Garcia J, Lee NY et al. 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? *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007; 67: 988–994; DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.044.
- 136 Frankenthaler RA, Byers RM, Luna MA et al. Predicting occult lymph node metastasis in parotid cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1993; 119: 517–520; DOI: 10.1001/archotol.1993.01880170041008.
- 137 Terhaard CHJ, Lubsen H, van der Tweel I et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results

- of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head & neck* 2004; 26: 681-92; discussion 692-3; DOI: 10.1002/hed.10400.
- 138 Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CRN et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2005; 61: 103–111; DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.018.
- 139 Lee A, Givi B, Osborn VW et al. Patterns of care and survival of adjuvant radiation for major salivary adenoid cystic carcinoma. *The Laryngoscope* 2017; 127: 2057–2062; DOI: 10.1002/lary.26516.
- 140 Terhaard CHJ. Postoperative and primary radiotherapy for salivary gland carcinomas: indications, techniques, and results. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007; 69: S52-5; DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.079.
- 141 Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology* 2016; 130: S142-S149; DOI: 10.1017/S0022215116000566.
- 142 Onderdonk BE, Vokes EE, Gwede M et al. Adjuvant treatment for high-risk salivary gland malignancies and prognostic stratification based on a 20-year single institution experience. *Health Science Reports* 2020; 3: e195; DOI: 10.1002/hsr2.195.
- 143 Lohr F, Wenz F, eds. Strahlentherapie kompakt, Unter Mitarbeit von: Klaus Herfarth und Uta Kraus-Tiefenbacher. 2. Aufl., München: Urban & Fischer in Elsevier; 2015.
- 144 Stenner M, Molls C, Luers JC et al. Occurrence of lymph node metastasis in early-stage parotid gland cancer. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2012; 269: 643–648; DOI: 10.1007/s00405-011-1663-2.
- 145 Pohar S, Gay H, Rosenbaum P et al. Malignant parotid tumors: presentation, clinical/pathologic prognostic factors, and treatment outcomes. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2005; 61: 112–118; DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.052.
- 146 Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG), Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren des Kopfes, Registernummer 007 - 102OL. Im Internet: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/007-102OL>. Zugriff: 24.02.2023.
- 147 Lee DY, Park MW, Oh KH et al. Clinicopathologic factors associated with recurrence in low- and high-grade parotid cancers. *Head & neck* 2016; 38 Suppl 1: E1788-93; DOI: 10.1002/hed.24316.

- 148 Kawata R, Koutetsu L, Yoshimura K et al. Indication for elective neck dissection for N0 carcinoma of the parotid gland: a single institution's 20-year experience. *Acta otolaryngologica* 2010; 130: 286–292; DOI: 10.3109/00016480903062160.
- 149 Thielker J, Wahdan A, Buentzel J et al. Long-Term Facial Nerve Outcome in Primary Parotid Cancer Surgery: A Population-Based Analysis. *The Laryngoscope* 2021; 131: 2694–2700; DOI: 10.1002/lary.29666.
- 150 Guntinas-Lichius O, Silver CE, Thielker J et al. Management of the facial nerve in parotid cancer: preservation or resection and reconstruction. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2018; 275: 2615–2626; DOI: 10.1007/s00405-018-5154-6.
- 151 Feng Y, Liu F, Cheng G et al. Significance of intraparotid node metastasis in predicting local control in primary parotid cancer. *The Laryngoscope* 2019; 129: 2309–2312; DOI: 10.1002/lary.27701.
- 152 Cheng G, Liu F, Niu X et al. Role of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in the survival of primary parotid cancer patients. *Cancer management and research* 2019; 11: 2281–2286; DOI: 10.2147/CMAR.S195413.
- 153 Jinnin T, Kawata R, Higashino M et al. Patterns of lymph node metastasis and the management of neck dissection for parotid carcinomas: a single-institute experience. *International journal of clinical oncology* 2019; 24: 624–631; DOI: 10.1007/s10147-019-01411-3.
- 154 Seng D, Fang Q, Liu F et al. Intraparotid Lymph Node Metastasis Decreases Survival in Pediatric Patients With Parotid Cancer. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2020; 78: 852.e1-852.e6; DOI: 10.1016/j.joms.2020.01.008.
- 155 Schneider S, Kotowski U, Kadletz L et al. Intraparotid and cervical lymph nodes metastasis in primary parotid gland carcinoma-impact on clinical outcome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 2020; 129: 570–574; DOI: 10.1016/j.oooo.2020.01.010.
- 156 Bøje CR, Dalton SO, Grønberg TK et al. The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish head and neck cancer patients: a population based study from the DAHANCA database. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2013; 52: 285–293; DOI: 10.3109/0284186X.2012.742964.
- 157 Erovc BM, Shah MD, Bruch G et al. Outcome analysis of 215 patients with parotid gland tumors: a retrospective cohort analysis. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery*

- = *Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 2015; 44: 43; DOI: 10.1186/s40463-015-0097-z.
- 158 Speight PM, Barrett AW. Prognostic factors in malignant tumours of the salivary glands. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2009; 47: 587–593; DOI: 10.1016/j.bjoms.2009.03.017.
- 159 Niu X, Fang Q, Liu F. Role of intraparotid node metastasis in mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *BMC cancer* 2019; 19: 417; DOI: 10.1186/s12885-019-5637-x.
- 160 Terada T, Kawata R. Role of Intra-Parotid Lymph Node Metastasis in Primary Parotid Carcinoma. *Life* 2022; 12; DOI: 10.3390/life12122053.
- 161 Olsen KD, Quer M, Bree R de et al. Deep lobe parotidectomy-why, when, and how? *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2017; 274: 4073–4078; DOI: 10.1007/s00405-017-4767-5.
- 162 Shang X, Fang Q, Liu F et al. Deep Parotid Lymph Node Metastasis Is Associated With Recurrence in High-Grade Mucoepidermoid Carcinoma of the Parotid Gland. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2019; 77: 1505–1509; DOI: 10.1016/j.joms.2019.01.031.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der großen Speicheldrüsen [23].	13
Abbildung 2: rechts: Diagramm der Kopf-Hals-Region in LAO-Projektion; links: Schematisierung der Lymphknotenstationen im Kieferwinkel-Hals-Bereich nach Ebene J-V [29].	15
Abbildung 3: Tiefe Lymphknoten am Hals. Einteilung 6 Level nach Robbins (1991): Level I: Ia submentale Lymphknoten; Ib submandibuläre Lymphknoten; Level II: Obere jugoläre Gruppe; Level III: Mittlere jugoläre Gruppe; Level IV: Untere jugoläre Gruppe; Level V: Hinteres Halsdreieck; Level VI: Vorderes Halsdreieck [34,30].	37
Abbildung 4:: Krankheitsfreies Überleben von PGC-Patienten nach Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. Kaplan-Meier-Kurve.	55
Abbildung 5: Gesamtüberleben von PGC-Patient*innen mit zervikalen oder intraparotidealen Lymphknotenmetastasen nach Präsenz.	56

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Lymphknoten an Kopf und Hals nach Robbins (1991) [30,33,34].	16
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Speicheldrüsenkarzinoms nach AJCC UICC (8. Auflage, 2017) [21,73,20].	23
Tabelle 3: TNM-Stadien des Ohrspeicheldrüsenkrebs nach AJCC UICC (2017) [35].	24
Tabelle 4: Maligne epitheliale Tumoren der Speicheldrüsen nach der WHO Klassifikation 2022 (5. Auflage, 2022) [8,20].	25
Tabelle 5: Speicheldrüsenmalignome mit diagnostisch relevanten Mutationen [20,77].	26
Tabelle 6: Inzidenz häufiger Subtypen des Speicheldrüsenkarzinoms [35].	27
Tabelle 7: Operationstechniken im Bereich der Gl. parotidea [71,123].	33
Tabelle 8: Die wichtigsten Fazialisrekonstruktionsmöglichkeiten in der Übersicht [125].	35
Tabelle 9: Chirurgische Behandlung.	47
Tabelle 10: Chirurgische Rekonstruktion des Gesichtsnervs.	47
Tabelle 11: Verteilung der histologischen Tumorentitäten im Gesamtkollektiv (N=188), Reklassifikation nach WHO-Klassifikation (2017).	49
Tabelle 12: Verteilung der Tumorstadien im Gesamtkollektiv (N=188),	50
Tabelle 13: Demografische und onkologische Daten unterteilt nach Tumorentitäten.	51

8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Diese Dissertation wurde bereits bei "Clinical Otolaryngology" zur Veröffentlichung eingereicht:

Der Titel der Publikation lautet:

Prevalence of intraparotid lymph node metastases in primary parotid gland cancer and its prognostic value: A retrospective single center study.

Die Autoren:

Wolber Philipp 1*, Osse Sleman 1*, Mayer Marcel 1, Nachtsheim Lisa 1, Arolt Christoph 2, Quaas Alexander 2, Klussmann Jens Peter 1, Grosheva Maria 1