

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

Das rezidivierende pleomorphe Adenom Verlauf und Prognose

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

vorgelegt von
Lena Gehlen
aus Neuss

promoviert am 12. Dezember 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Professorin Dr. med. M. Grosheva

2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. N. Serce

Erklärung:

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Nutzung 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 Unterstützungsleistungen von Frau Prof. Dr. Maria Grosheva erhalten. Ein Teil der Datenbank wurde im Rahmen des wissenschaftlichen Projektes von Herrn Kaan Irkin zusammengefasst. Die Abbildungen zu den histologischen Subtypen des pleomorphen Adenoms wurden von Herrn Dr. Christoph Arolt (Institut für Pathologie, Uniklinik Köln) zur Verfügung gestellt.

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.

Die Datensammlung sowie anschließende Datenanalyse mittels SPSS führte ich mit Unterstützung von Frau Prof. Dr. Maria Grosheva durch.

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 02.09.2023

Unterschrift: 

Danksagung

Ein besonderer Dank für die Vergabe des Themas und die besondere Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit geht an Frau Prof. Dr. med. Maria Grosheva. Ich danke Ihnen für die Zeit und Mühe, die sie während der gesamten Betreuung für mich aufgebracht haben.

Von Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern, Claudia und Klaus Gehlen, bedanken, die mich während der gesamten Studienzeit unterstützt haben und immer für mich da sind.

Auch meinen Geschwistern, Lisa und Tim, sowie meinem Partner Christian danke ich für Ihre stetige Unterstützung.

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertationsarbeit bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Dies impliziert keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral verstanden werden.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	12
2.1 Allgemeine Grundlagen	12
2.2 Historie des pleomorphen Adenoms und seiner Rezidive.....	13
2.3 Epidemiologie und Morphologie	17
2.3.1. Epidemiologie.....	17
2.3.2. Morphologie.....	22
2.4 Diagnostik.....	26
2.4.1. Klinische Untersuchung.....	26
2.4.2. Bildgebende Verfahren	27
2.4.3. Feinnadelpunktion	30
2.5 Operative Therapie	31
2.5.1. Enukleation	33
2.5.2. Extrakapsuläre Dissektion	33
2.5.3. Partielle Parotidektomie	35
2.5.4. Laterale Parotidektomie.....	35
2.5.5. Subtotale Parotidektomie	37
2.5.6. Totale Parotidektomie.....	37
2.5.7. Radikale Parotidektomie	38
2.5.8. Revisionsparotidektomie.....	39
2.6 Komplikationen	39
2.6.1. Fazialisparese	40
2.6.2. Das Frey-Syndrom.....	40
2.6.3. Fisteln und Sialocelen.....	41
2.6.4. Rezidive	41
2.6.5. Maligne Entartung.....	42
2.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	44

3.	MATERIAL UND METHODEN.....	46
3.1	Datenerhebung.....	46
3.2	Patienten mit auswärtiger Vortherapie	50
3.3	Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln.....	50
3.4	Statistische Auswertung	52
4.	ERGEBNISSE	53
4.1	Das allgemeine Patientenkollektiv	53
4.2	Patienten mit auswärtig erfolgter Therapie eines Rezidivs des pleomorphen Adenoms	55
4.2.1.	Patientenkollektiv.....	55
4.2.2.	Auswärtig durchgeführte Operationen.....	56
4.3	Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln	59
4.3.1.	Patientenkollektiv.....	59
4.3.2.	Bildgebung	60
4.3.3.	Tumorgröße und -lokalisierung.....	61
4.3.4.	Klinischer Befund: Hals-Lymphknotenstatus	62
4.3.5.	Klinischer Befund: Fazialisfunktion	62
4.3.6.	Operative Therapie	63
4.3.7.	Vergleich zwischen operierten und nicht operierten Patienten bei der Erstvorstellung.....	65
4.3.8.	Abhängigkeit der Indikationsstellung zur Operation von der Tumorgröße und -lokalisierung	66
4.4	Weitere Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln.....	67
4.4.1.	Patientenkollektiv.....	67
4.4.2.	Bildgebung	70
4.4.3.	Tumorgröße und -lokalisierung.....	71
4.4.4.	Klinischer Befund: Hals-Lymphknotenstatus	74
4.4.5.	Klinischer Befund: Fazialisfunktion	75
4.4.6.	Operative Therapie	75
4.4.7.	Vergleich zwischen operierten und nicht operierten Patienten im Follow-Up	79
4.4.8.	Abhängigkeit der Indikationsstellung einer Operation von der präoperativen Fazialisfunktion, dem Hals-Lymphknotenstatus, der Tumorgröße und -lokalisierung sowie der Größenprogredienz des Tumors.....	80
4.4.9.	Maligne Entartungen.....	82

5.	DISKUSSION	87
5.1	Das allgemeine Patientenkollektiv	88
5.2	Vorangegangene auswärtige Therapie.....	89
5.3	Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln.....	91
5.3.1.	Bildgebung	91
5.3.2.	Entscheidung für oder gegen eine operative Therapie	94
5.3.3.	Maligne Entartungen.....	100
5.4	Limitation der Studie	102
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	103
7.	ANHANG	120
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	120
7.3	Tabellenverzeichnis	122
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN.....	123

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
EMG	Elektromyographie
Gl.	Glandula
HB	House - Brackmann
HE	Hämatoxylin-Eosin
HNO	Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
KI	Konfidenzintervall
M.	Musculus
max.	Maximum
min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MSRSGC	Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology
MW	Mittelwert
N.	Nervus
OG	Obergrenze
PA	Pleomorphes Adenom
PE	Probeentnahme
SD	Standardabweichung
UG	Untergrenze
WHO	World Health Organization
WT	Warthin-Tumor

1. Zusammenfassung

Einleitung: Das pleomorphe Adenom ist der häufigste gutartige Tumor der großen Speicheldrüsen und präsentiert sich meist als feste Raumforderung in der Glandula parotidea. Im Vergleich zu anderen benignen Tumoren der Speicheldrüsen zeichnet sich dieser durch eine erhöhte Rezidivrate aus. Mit der Häufigkeit der Rezidive und der Dauer der Erkrankung steigt das Risiko einer malignen Entartung des Tumors. Die operative Entfernung des pleomorphen Adenoms unter minimalinvasiven Bedingungen stellt die Standardbehandlung für das pleomorphe Adenom dar.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, das Patientenkollektiv mit rezidivierenden pleomorphen Adenomen zu charakterisieren, den klinischen Verlauf zu analysieren und Faktoren zu untersuchen, die die Entscheidung für oder gegen eine operative Therapie beeinflussen.

Methoden: Die vorliegende retrospektive Studie basiert auf Daten von Patientenfällen der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Uniklinik Köln aus dem Zeitraum von 06/1991 – 02/2021. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 2337 Patienten mit gutartigen Parotistumoren behandelt. Aus diesem Kollektiv konnten 83 Patienten mit rezidivierenden pleomorphen Adenomen identifiziert werden. Die Daten wurden deskriptiv statistisch analysiert und umfassten anamnestiche sowie klinische Parameter, die Patientencharakteristika, den Krankheitsverlauf und den Beginn der Erkrankung widerspiegeln.

Ergebnisse: Von den 83 Patienten waren 60% weiblich. Vor der Erstvorstellung in der Uniklinik Köln waren 91,1% ((N=72) bereits, meist chirurgisch, auswärtig vortherapiert. Innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von 30 Jahren konsultierten die Patienten die Klinik ein (1) bis 15 Mal. Bei der Erstvorstellung wurden 60,8% der Patienten operativ behandelt und 39,2% erhielten eine konservative, beobachtende Therapie. Im weiteren Verlauf sank der Anteil der operativen Eingriffe auf 44,3%, während die konservative Therapie bei 55,7% der Fälle angewandt wurde. Weibliche Patienten unterzogen sich signifikant häufiger einer Operation als männliche Patienten ($p=,022$). Die Tumorgöße hatte einen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung für eine Operation. Tumore mit einer Größe $\geq 2,0$ cm wurden signifikant häufiger operiert als kleinere Tumore. Tumore ohne klinisch oder radiologisch nachweisbare Präsenz

wurden weniger häufig operiert. In den meisten Fällen (62,1%) wurde ein minimalinvasives chirurgisches Verfahren angewandt. Eine adjuvante Strahlentherapie wurde bei Rezidiven des pleomorphen Adenoms nicht genutzt. Im Verlauf der klinischen Beobachtung wurden die Patienten häufiger verlaufskontrolliert als erneut operiert ($p=,022$). Vier ($N=4;4,8\%$) Patienten entwickelten im Laufe des Follow-Up (Med. 19,4 Jahre) eine maligne Entartung des pleomorphen Adenoms, die verschiedene Karzinomarten umfasste. Diese Patienten erhielten neben einer Operation ebenfalls eine Strahlentherapie.

Schlussfolgerung: Ein engmaschiges Monitoring mit primärer operativer Therapie, die oft (55,7%) in eine konservative, beobachtende Behandlung übergeht, ist die bevorzugte Vorgehensweise bei rezidivierenden pleomorphen Adenomen. Minimalinvasive Operationen sind dabei meistens (62,1%) ausreichend, während radikalere Eingriffe nur in 37,9% der Fälle erforderlich waren. Eine maligne Entartung tritt selten (4,8%) auf und erfordert eine intensivere operative Behandlung mit zusätzlicher Strahlentherapie.

2. Einleitung

2.1 Allgemeine Grundlagen

Die Glandula (Gl.) parotidea gehört zu den drei großen, paarigen Speicheldrüsen, die den Speichel in die Mundhöhle ausleiten. Durch die tägliche Speichelproduktion bildet die Drüse, zusammen mit der Gl. submandibularis, der Gl. sublingualis und den kleinen Speicheldrüsen der Mundschleimhaut, eine wichtige Einheit für die Aufnahme und Verdauung unserer Nahrung. Zudem dient der Speichel der Reinigung und Befeuchtung der Mundhöhle, der Immunabwehr des Körpers und dem Schutz sowie der Remineralisation der Zähne. Im Ruhezustand wird täglich ungefähr 600 ml Speichel produziert. Davon stammen 90% von den großen Speicheldrüsen. Reize, wie die Nahrungsaufnahme oder Berührungen der Mundschleimhaut, können die Produktion auf bis zu 1,5 l Speichel pro Tag steigern.¹ Die Gl. parotidea liegt dem Musculus (M.) masseter auf Höhe des äußeren Ohres bzw. des äußeren Gehörgangs auf und wird von einer Faszie, der Fascia parotidea, umhüllt. Diese besteht aus einem oberflächlichen und einem tiefen Blatt, die jeweils fest mit der Umgebung verwachsen sind. Kranial erstreckt sie sich bis zum Arcus zygomaticus, dorsolateral bis zum äußeren Gehörgang und dem Processus mastoideus.²

Anatomisch unterteilt der Nervus (N.) facialis die Gl. parotidea in eine Pars superficialis, den sogenannten Außenlappen, und eine Pars profunda, den sogenannten Innenlappen. Der Außenlappen stellt den größeren Anteil der Drüse dar. Der N. facialis ist der siebte Hirnnerv und tritt durch den Porus acusticus internus in das Felsenbein ein. Von dort gelangt er zur Gl. parotidea, in welcher er sich als Plexus intraparotideus in seine Endäste aufzweigt.^{3,4}

Mikroskopisch besteht die Gl. parotidea aus mehreren Läppchen, die durch Bindegewebssepten gebildet werden. Da es sich um eine rein seröse Drüse handelt, besteht das Drüsengewebe aus vielen serösen Azini, die in den Hauptausführungsgang münden.⁵ Der Ductus parotideus ist der Ausführungsgang der Gl. parotidea. Er verläuft über den M. masseter durch das Corpus adiposum buccae, das sogenannte bukkale Fett, und den M. buccinator hindurch, bevor er auf Höhe des zweiten Oberkiefer-Molaren als Papilla parotidea der Wangenschleimhaut in die Mundhöhle mündet. Seine Länge beträgt ca. 6,0cm.⁶ Wegen der direkten Lagebeziehung zwischen Gl. parotidea und N.

facialis sind gute anatomische Kenntnisse für eine komplikationslose Parotischirurgie essenziell.

In der Ohrspeicheldrüse kann es zu Entzündungen, degenerativen Veränderungen und auch zu Manifestationen benigner oder maligner Tumore kommen.⁷

Tumore der Speicheldrüsen stellen mit 2% aller Tumore im Kopf- und Halsbereich eine Seltenheit dar. Ca. 85% aller Speicheldrüsentumore bilden sich in der Gl. parotidea. Die am häufigsten auftretende Tumorart ist das benigne pleomorphe Adenom, auf welches im weiteren Verlauf dieser Arbeit genau eingegangen wird.^{8,9}

2.2 Historie des pleomorphen Adenoms und seiner Rezidive

Die pathohistologischen Besonderheiten des pleomorphen Adenoms wurden erstmals 1859 ausführlich von Theodor Billroth niedergeschrieben.¹⁰ Er berichtete dabei von Speicheldrüseneschwülsten, die hauptsächlich in der Gl. parotidea lokalisiert waren und deren Größe bis zu der eines Enten-Eies reichten. Die Knoten wurden erst entdeckt werden, wenn diese schon eine deutlich sichtbare Größe aufzeigten. Kleine Knoten blieben meist verborgen und konnten daher auch nicht untersucht werden. Die Patienten wurden häufig erst 20-30 Jahre nach der Geschwulstentwicklung operiert. Bei einigen Patienten trat viele Jahre nach der Operation ein Rezidiv der Geschwulste auf, welches sich als ein neues Knötchen neben der Operationsnarbe bemerkbar machte.¹¹ Das Operationsverfahren der Wahl zu dieser Zeit war die Enukleation, die als besonders nervenschonend galt.¹² Auf die einzelnen Operationsverfahren wird im Kapitel der operativen Therapie noch genau eingegangen. Die Technik der Enukleation wurde erstmals 1895 von Senn als Operationstechnik der Wahl beschrieben. Das Problem dieser Technik war jedoch, dass Resttumorgewebe im Drüsenparenchym zurück blieb, was eine hohe Rezidivrate mit sich brachte.¹³

Minssen führte 1874 den Begriff Misch tumor zur Bezeichnung dieser Geschwulste ein. Wegen der hohen Rezidivrate von bis zu 30% wurde das pleomorphe Adenom über mehrere Jahrzehnte als semimaligner Tumor klassifiziert. Die Strahlentherapie galt daraufhin einige Zeit als postoperatives Therapiemittel, welches die Rezidivrate senken

sollte.^{14,15} Seit dem 20. Jahrhundert ist jedoch bekannt, dass es sich beim pleomorphen Adenom um einen benignen Tumor handelt.^{10,16}

In den Jahren um 1900 brachte vor allem die Forschung von McFarland eine Veränderung im Umgang mit dem pleomorphen Adenom mit sich. Es galt nun, die hohe Rezidivrate durch Veränderung der Operationstechnik zu minimieren. McFarland zeigte, dass vor allem die kleinen, schwierig zu operierenden Tumore eine Tendenz zu Rezidiven zeigten. Die Begründungen dafür waren vielfältig. Zum einen kam es durch die Enukleation zu einer Eröffnung der Tumorkapsel und damit zum Austritt von Tumoringfiltrat. Zum anderen war es schwierig sicherzustellen, dass der Tumor und seine Kapsel vollständig entfernt werden konnten. Er kam zu dem Entschluss, dass eine extrakapsuläre Dissektion, ohne Eröffnung der Tumorkapsel und ohne Verbleib von Resttumorgewebe, zielführend sein muss. Es sollte nun der modifizierte Hautschnitt nach Blair zur Eröffnung des Operationsgebiets erfolgen. Dadurch war eine gute Übersicht gewährleistet und der gesamte Tumor konnte mit dem umliegenden Gewebe kontrolliert entfernt werden. Zu dieser Zeit fiel jedoch auf, dass es nach einer Operation vermehrt zu persistierenden Paresen des N. facialis kam.¹⁷

1933 wurde von Willis der bis heute beständige Terminus des pleomorphen Adenoms eingeführt, der den Tumor den epithelialen Speicheldrüsentumoren zuordnet.¹⁸

In den 1940er Jahren waren es Janes und Bailey, die sich mit der Problematik der Fazialis paresen beschäftigten. Sie entwickelten eine Operationsmethode, bei der sie zuerst den Hauptstamm des Gesichtsnervs aufsuchten, ihn präparierten und dann erst den betreffenden Parotislappen mitsamt dem Tumor entfernten. Diese Technik der sogenannten lateralen Parotidektomie hatte zur Folge, dass sich die Häufigkeit dauerhafter Läsionen des Gesichtsnervs deutlich reduzierten. Beobachtet wurden lediglich kurzzeitig nach der Operation auftretende Funktionseinschränkungen des Nervs, welcher sich nach kurzer Zeit wieder erholte.^{19,20} Diese Operationsmethode hat sich seitdem etabliert und variiert, je nach Lage des Tumors, nur noch geringfügig.

Durch die Einführung des Operationsmikroskops in die Parotischirurgie durch Miehle kam es in den 50er Jahren dazu, dass Verletzungen des N. facialis noch weiter reduziert werden konnten und insgesamt eine Erleichterung in der Präparation und Schonung des Gesichtsnervs zu vermerken war.²¹

Seit 1976 hat die Ultraschalltechnik ihren festen Bestand in der Diagnostik pathologischer Speicheldrüsenveränderungen in Deutschland, nachdem sie in den 50er Jahren bereits in Japan, den USA und Europa im Anfangsstadium eingesetzt wurde.²²

Die Computertomographie (CT) wurde in den 70er Jahren als bildgebendes Verfahren in die Medizin eingeführt. Dabei handelt es sich um ein dreidimensionales Schnittbildverfahren, welches in weniger als zehn Sekunden mehrere Bilder verschiedener Ebenen eines Organs anfertigt und zusammensetzt. Die Bilder werden über Röntgenstrahlen produziert. Die CT wird weltweit zusätzlich zur Sonographie zur Diagnose von Parotistumoren angewandt.²³

In den 80er Jahren brachte die Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) einen weiteren wichtigen Fortschritt in der Diagnostik. Es handelt sich dabei um ein Verfahren, bei dem über Magnetfelder und Radiowellen Schnittbilder verschiedener Ebenen des Organs bzw. der Körperregion angefertigt werden. Durch eine sehr genaue Weichteilauflösung und die Möglichkeit, neben der Gl. parotidea auch anatomische Nachbarstrukturen darzustellen, weist sie gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren deutliche Vorteile auf.²³

In Deutschland wird die Sonographie wegen der vergleichsweise niedrigen Kosten weiterhin als primäres Diagnosemittel eingesetzt und bei Patienten mit großen Parotistumoren, vor Operationen und zur Nachsorge durch die CT oder MRT ergänzt.^{24,25}

Die Technik der extrakapsulären Dissektion wurde von Nicholson im Christie-Krankenhaus in Manchester vorangetrieben. Er erkannte schon frühzeitig, dass die hohe Rezidivrate des pleomorphen Adenoms in den 30er-50er Jahren im Zusammenhang mit der angewandten Operationstechnik stehen muss.²⁶ Bei der extrakapsulären Dissektion erfolgt die Resektion im tumorfremden Gewebe außerhalb der Tumorkapsel, wobei der Nerv bestmöglich geschont wird. 1996 erschien hierzu eine Studie von McGurk. Er berichtet dabei, dass die Rezidivrate bei der extrakapsulären Dissektion vergleichbar mit dieser der superfiziellen Parotidektomie sei. McGurk und Kollegen zeigten damit, dass eine kapselnahe Dissektion möglich ist ohne eine hohe Rezidivrate zur Folge zu haben, wenn der gesamte Tumor mit seiner Kapsel extrakapsulär reseziert wird.²⁷ Dies bestätigte seine 2003 durchgeführte Studie erneut.¹³ Auch Iro et al. zeigen wiederholt in mehreren Studien, dass es nach extrakapsulärer Dissektion zu keinen weiteren Rezidiven kam.²⁸

Die heute zumeist angewandte Operationsmethode der lateralen Parotidektomie beruht weiterhin auf den Forschungen von McFarland aus den 1930er Jahren, sowie von Janes und Bailey aus den 1940er Jahren. Ihre Methoden wurden seither lediglich modifiziert, jedoch nie grundlegend verändert. So kam es zum Beispiel in den darauffolgenden Jahren dazu, dass nicht mehr der gesamte Lappen, der vom Tumor betroffen war, entfernt wurde sondern nur noch der Teil, der den Tumor direkt umgibt.²⁹ Durch die Minimierung des Operationsumfangs konnte das Risiko eines bleibenden Schadens des N. facialis signifikant reduziert werden. Grosheva et al. zeigten, dass ein Operationsverfahren von geringerem Ausmaß die Funktionseinschränkung des N. facialis begünstigt und es somit seltener zu kurzzeitigen Beeinträchtigungen der Nervfunktion kommt.³⁰ Eine ausführliche präoperative Diagnostik ist jedoch für die Auswahl des geeigneten Operationsverfahrens eine wichtige Voraussetzung, um die Morbidität der Operation günstig zu beeinflussen.³¹

Die Chirurgie des pleomorphen Adenoms hat in den letzten Jahrzehnten einen ständigen Entwicklungs- und Modifizierungsprozess durchlaufen. Auch wenn die laterale Parotidektomie heute den Goldstandard darstellt, gibt es immer noch kontroverse Meinungen zur Therapie des pleomorphen Adenoms, denn auch die extrakapsuläre Dissektion des Tumors erzielt gute Operationsergebnisse in Bezug auf die Rezidivrate und die Funktion des N. facialis.¹² Generell ist es jedoch schwierig diese beiden Techniken direkt miteinander zu vergleichen. Die meisten extrakapsulären Dissektionen erfolgten bei mobilen, oberflächlichen Tumoren, die gut zugänglich sind, während die superfizielle Parotidektomie an verschiedenen, unspezifischen Tumoren des superfiziellen Parotislappens angewandt wurde. Zudem beruhen beide Techniken auf unterschiedlichen Philosophien. Während die laterale Parotidektomie dem peripheren Plexus des N. facialis folgt, orientiert sich der Operateur bei der extrakapsulären Dissektion ausschließlich an der Grenze der Tumorkapsel ohne den N. facialis darzustellen. Deshalb muss während der extrakapsulären Dissektion eine strenge Kontrolle der Nervenfunktion erfolgen. Ein Aspekt, der gegen die extrakapsuläre Dissektion spricht, ist die Ausbildung von Pseudopodien der Kapsel. Diese bringen die Gefahr mit sich, während der extrakapsulären Dissektion mikroskopische Tumoranteile im Gewebe zurückzulassen.^{31,32} Die Wahl der Operationstechnik des Operateurs liegt meist in den jeweiligen Präferenzen sowie den patientenorientierten Tumoreigenschaften.¹³ So spielt zum Beispiel die Tumorgöße eine Rolle in der

Auswahl der jeweiligen Operationstechnik, sodass bei größeren Tumoren eher die laterale Parotidektomie angewandt wird als bei kleineren Tumoren. Auch die Lage des Tumors, Komorbiditäten sowie das Alter des Patienten sollten in die Auswahl des Operationsverfahrens einbezogen werden, wie Grosheva et al. berichten.³¹

2.3 Epidemiologie und Morphologie

2.3.1. Epidemiologie

Tumore der großen Speicheldrüsen stellen mit 3-5% aller Tumore des Menschen im Kopf- und Halsbereich eine Seltenheit dar.³³ Die Gl. parotidea ist dabei mit 60-80% deutlich am häufigsten betroffen, gefolgt von der Gl. submandibularis mit ca. 10%. Die kleinen Speicheldrüsen sind in 9-13% und die Gl. sublingualis in 1% der Fälle betroffen.³⁴ Zu 90% kommen in den Speicheldrüsen epitheliale Tumore vor.³⁵ In Bezug auf die Dignität handelt es sich meist um benigne und nur zu 15% um maligne Tumore. Während Pinkston et al. sowie Bokhari et al. berichten, dass gemischte benigne Tumore und vor allem pleomorphe Adenome häufiger bei Frauen auftreten und Männer häufiger vom Warthin-Tumor oder von malignen Tumoren betroffen sind als Frauen, sprechen Luers et al. von einem geschlechtsunspezifischen Auftreten der Tumore.^{9,36,37}

Der am häufigsten auftretende benigne Tumor ist das pleomorphe Adenom, welches je nach Autor eine Inzidenz von ca. 65-75% ausmacht.^{8,9} An zweiter Stelle steht der Warthin-Tumor mit einer Inzidenz von 25-30%. Das durchschnittliche Alter, in dem das pleomorphe Adenom auftritt, beträgt 47 Jahre. Das durchschnittliche Alter, in dem der Warthin-Tumors auftritt, liegt mit 59 Jahren deutlich höher.^{9,37}

Abbildung 1 zeigt das Auftreten des pleomorphen Adenoms und des Warthin-Tumors zwischen 1990 und 2014 am Beispiel des Patientenkollektivs der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde (HNO) der Uniklinik Köln.³⁷

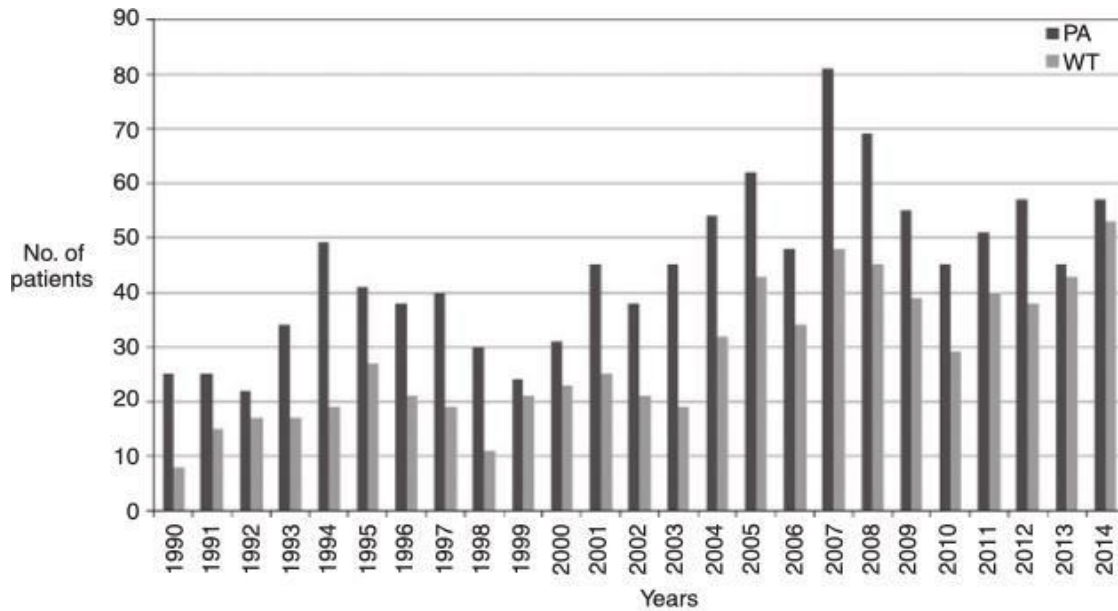


Abbildung 1 Verteilung von Patienten mit einem pleomorphen Adenom (PA) oder Warthin-Tumor (WT) über 25 aufeinanderfolgende Jahre. Aus Lüers et al.³⁷

Die histologischen Subtypen von Speicheldrüsentumoren wurden von der World Health Organization (WHO) in der Klassifikation von Hals- und Kopftumoren aufgeführt. Dies stellt das weltweit meistverbreitete Klassifikationssystem der Tumore im Kopf- und Halsbereich dar. Dabei sind sowohl die benignen als auch die malignen Subtypen gelistet, sodass insgesamt über 30 verschiedene Subtypen aufgeführt sind, nach denen die histologische Klassifikation erfolgen soll.³⁸

Am häufigsten ist der untere Pol des Außenlappens der Gl. parotidea betroffen. Tumore im tief liegenden Innenlappen kommen deutlich seltener vor.³⁹ Frauen erkranken zwei- bis dreimal häufiger als Männer. Die Patienten befinden sich meist in der vierten bis sechsten Lebensdekade.⁴⁰ Je nach Autor wird das Auftreten des pleomorphen Adenoms jedoch auch als geschlechtsunspezifisch beschrieben.³⁷

Bei den malignen Tumoren der Speicheldrüsen steht das Mukoepidermoidkarzinom an erster Stelle. Bis dato sind 26 weitere histologische Subtypen von Speicheldrüsenmalignomen beschrieben.^{2,7,9} Weitere vorkommende Malignomentitäten sind nachfolgender Grafik (Abb. 2) zu entnehmen und stammen aus der retrospektiven Tumordatenbank der HNO-Uniklinik Köln.

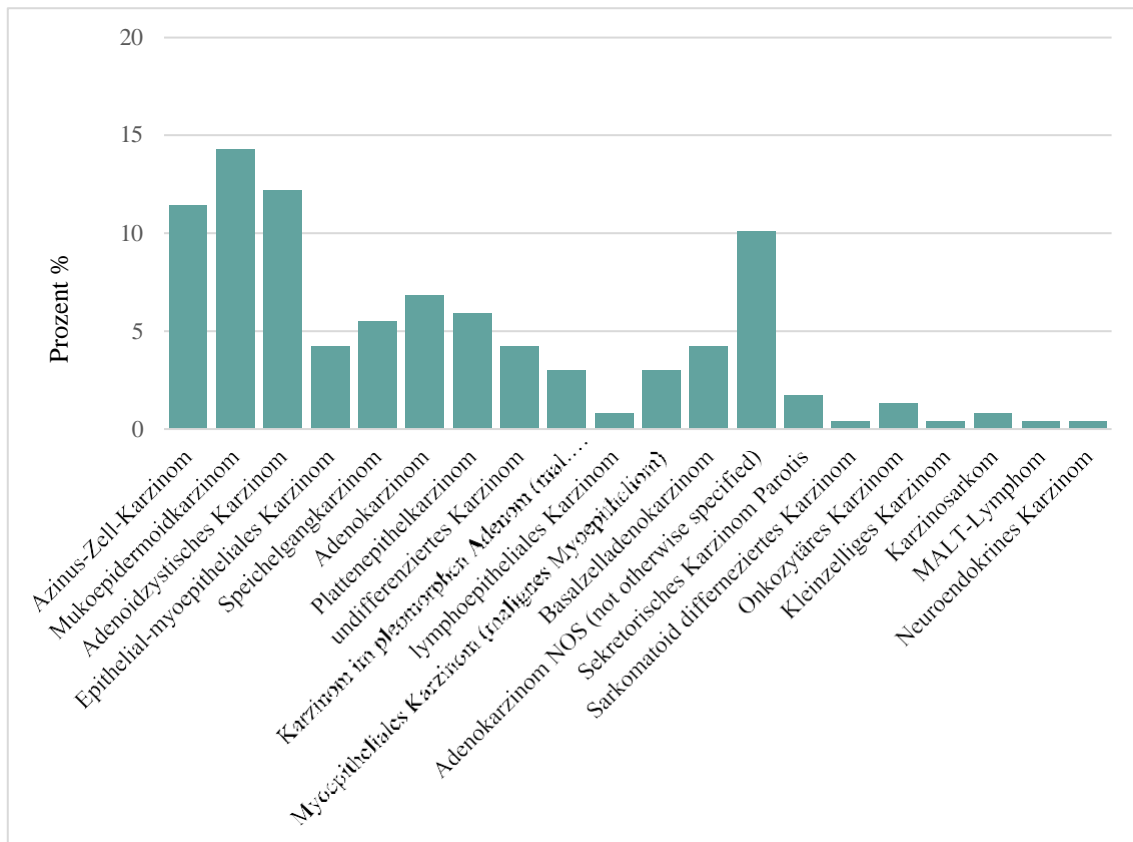


Abbildung 2 Histologie der Parotismalignome aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Köln in Prozent (%) im Zeitraum 1990-2021, unveröffentlichte Daten von Grosheva M. et al.

Rezidivverhalten eines pleomorphen Adenoms

Das pleomorphe Adenom zeigt im Vergleich zu anderen gutartigen epithelialen Speicheldrüsentumoren eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs auf. Die Dauer, bis das pleomorphe Adenom zum ersten Mal rezidiert, liegt zwischen zehn und zwölf Jahren.⁴¹ Die Zeitabstände der weiteren Rezidive sind signifikant geringer und betragen für das zweite Rezidiv nur noch ca. 5,6 Jahre. Beim dritten Rezidiv sind es nur noch durchschnittlich 3,5 Jahre, bis das Rezidiv erneut auftritt. Bei jüngeren Patienten unter 25 Jahren ist ein Rezidiv deutlich früher zu erwarten. Das erste Rezidiv tritt hier durchschnittlich schon nach 5,1 Jahren auf.⁴¹ Rezidive kommen demnach deutlich häufiger vor, wenn der Patient bei der Erstmanifestation noch jung ist.⁴² In 45% der Fälle geht das Rezidiv mit einer Verletzung der Tumorkapsel während der Operation einher, aber auch Faktoren wie die Dicke und Durchlässigkeit der Tumorkapsel oder die Anzahl der Knoten multinodulärer Tumore sind für die

Entstehung bedeutend.⁴⁰ Multinoduläre Tumore zeigen in 33% der Fälle ein rezidivierendes Verhalten auf, wohingegen singuläre Knoten so gut wie nie rezidivieren.⁴³ Zudem sind in 60% der rezidivierenden pleomorphen Adenome Satellitenknoten nachzuweisen, die einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung eines Rezidivs darstellen. Tumorknoten mit Satellitenknoten weisen meist eine Größe kleiner als 4,0cm auf. Im Vergleich dazu sind sie in nicht rezidivierenden pleomorphen Adenomen nur zu 10% nachweisbar.⁴⁴ Einige Studien belegen, dass die Rezidivrate auch vom Subtyp des pleomorphen Adenoms abhängig sei. So soll nach Zbären et al. der myxoide Subtyp mit unvollständiger Kapsel ein höheres Rezidivrisiko aufweisen.⁴⁵ Die einzelnen Subtypen werden im nachfolgenden Kapitel auf den Seiten 22-26 erläutert.

Auch die angewandte Operationstechnik hat Einfluss auf die Entstehung eines Rezidivs (Tab. 1). Die heute standardmäßigen Operationstechniken unterscheiden sich diesbezüglich jedoch kaum. Im Vergleich zur früheren Technik der Enukleation konnte die Rezidivrate durch eine Veränderung der Operationsmethode deutlich reduziert werden, sodass sie heute bei ungefähr 16% liegt.⁴⁶

Operationsart	Anzahl der Patienten (N)	Rezidivrate N (%)
Extrakapsuläre Dissektion	33	4 (13%)
Laterale Parotidektomie	54	8 (15%)
Totale Parotidektomie	21	4 (19%)

Tabelle 1 Einfluss der angewandten Operationstechnik auf die Frequenz des zweiten Rezidivs Anzahl der Patienten in absoluten Zahlen (N), Rezidivrate in absoluten Zahlen (N) und Prozent (%). Aus McGurk et al.⁴⁰

Für die Entstehung eines Rezidivs ist es von großer Bedeutung, dass während der Operation das gesamte Tumormaterial entfernt wird. Außerdem soll eine Kapselverletzung bestmöglich vermieden werden, sodass eine Tumoraussaat in das Gewebe und damit die Entstehung eines Rezidivs verhindert wird.⁴⁷

Bei einer erhöhten Häufigkeit an Rezidiven und bei langer Wachstumszeit des Tumors kommt es in ca. 2-25% der Fälle zu einer malignen Entartung des pleomorphen Adenoms. Die Häufigkeit der Entartung steigt alle 10-20 Jahre um weitere 1-7%.⁴¹

Ein plötzlicher Wachstumsschub eines langjährigen, größenkonstanten Tumors, häufig auch in Kombination mit einer neu auftretenden Fazialisparesse, sind Anzeichen einer malignen Entartung.⁴⁸ Eine genetische Prädisposition kann die Entartung des pleomorphen Adenoms zusätzlich begünstigen. Die am häufigsten vorkommenden histologischen Subtypen eines entarteten pleomorphen Adenoms stellen mit 80%, 74% bzw. 73% das mukoepidermoide Karzinom, das adenoidzystische Karzinom bzw. das Karzinom ex pleomorphes Adenom dar. Die 5-Jahres-Überlebensrate eines entarteten Karzinoms ex pleomorphes Adenom liegt im Durchschnitt bei 40%.^{49,50}

Die Anwendung einer Radiotherapie zur Rezidiv-Prophylaxe bei rezidivierenden pleomorphen Adenomen wird je nach Autor international unterschiedlich bewertet und ist kontrovers diskutiert. Douglas et al. und Patel et al. berichten, dass eine adjuvante Bestrahlung nach chirurgischer Therapie angewandt werden sollte. So sollen mikroskopisch sichtbare Tumorreste gut kontrolliert und ihre Ausbreitung und damit das Rezidiv-Verhalten des pleomorphen Adenoms reduziert werden können.^{51,52} Generell gibt es jedoch bisher nur wenige qualitativ hochwertige Studien zur postoperativen Radiatio beim pleomorphen Adenom, sodass es schwierig zu definieren ist, wann und bei welchen Patienten sowie in welcher Strahlendosis eine Indikation für eine Bestrahlung besteht. Zudem müssen, gerade bei jungen Patienten, die möglichen Nebenwirkungen und Spätfolgen einer Strahlentherapie abgewogen werden. Die Assoziation strahleninduzierter Zweittumore wird nach einer Zeitspanne von 34 Jahren auf 0,4-1,0% geschätzt und zeigt mit einer geschätzten 5-Jahres-Überlebensrate von 30% eine schlechte Prognose. Da es sich bei den Patienten mit rezidivierenden pleomorphen Adenomen häufig um junge Patienten eines mittleren Alters zwischen 25-47,5 Jahren handelt, bestehen Bedenken über die Indikationsstellung zu einer adjuvanten Strahlentherapie eines gutartigen Tumors. Die Datenlage zur Inzidenz von strahleninduzierten Zweittumoren und zur Entartungsrate von pleomorphen Adenomen ist sehr schwach.⁵³ Jedoch ist bekannt, dass eine maligne Entartung eines pleomorphen Adenoms häufig mit einer hohen Rezidivzahl bzw. mit einer langen Krankheitsdauer einhergeht. Durch eine adjuvante Strahlentherapie soll das rasche Tumorwachstum verhindert werden.⁴⁴ Die Studienlage darüber, ob eine Strahlentherapie die Rezidivrate des pleomorphen Adenoms verringert, ist höchst kontrovers und reicht von einer signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos durch eine Bestrahlung bis hin zu einer fehlenden Wirksamkeit der Bestrahlung. Einige Autoren berichten, dass eine alleinige

Radiotherapie bei unvollständiger Tumorentfernung das Rezidivrisiko nicht verringert.⁵³ Zu beachten ist, dass das pleomorphe Adenom, wie die meisten benignen bzw. langsam proliferierenden Tumore, eine geringe Strahlensensibilität aufweist und der Nutzen der Bestrahlung somit fraglich ist.⁵⁴

Über die Inzidenz einer malignen Entartung des pleomorphen Adenoms nach adjuvanter Radiatio kann aufgrund schlechter Datenlage keine exakte Aussage getroffen werden.

2.3.2. Morphologie

Das pleomorphe Adenom imponiert in der klinischen Untersuchung als eine derbe Raumforderung der Parotisregion, die in der Regel ein langsames und schmerzloses Wachstumsverhalten zeigt. Die Größe der Knoten kann von wenigen Millimetern bis zu mehr als vier Zentimetern variieren.^{55,56} Das pleomorphe Adenom ist häufig von einer Pseudokapsel umgeben, die eine Dicke von fünf bis 250µm haben kann.⁵⁷ Es handelt sich nicht um eine sogenannte echte Kapsel, da das Bindegewebe der Speicheldrüse durch das Tumorstadium lediglich zusammengedrückt wird und so eine Kapsel vortäuscht. Bei 1/4 aller pleomorphen Adenome liegen Abnormalitäten der Kapsel vor. Diese sind zum Beispiel kapselfreie Areale des Tumors, fingerförmige Ausläufer der Kapsel bis an die Oberfläche oder Satellitenknoten in der unmittelbaren Umgebung.⁵⁷ Die Bezeichnung des pleomorphen Adenoms beruht auf der enormen morphologischen Vielfalt seiner Strukturen. Trotzdem besteht ein bestimmtes Baumuster aus kennzeichnenden Merkmalen der epithelialen und myoepithelialen Zellen und des mesenchymalen Stromas.⁵⁸ Je nach Autor gibt es verschiedene Subklassifikationen des pleomorphen Adenoms. Nach Seifert lassen sich vier Subtypen unterscheiden (Abb. 3 - Abb. 6).⁵⁹

Subtyp 1: Klassisches pleomorphes Adenom, 50% Epithelzellen 50% Stroma

Subtyp 2: Stromaanteil 80% (stromareich), zellarm (myxoider Typ)

Subtyp 3: Stromaanteil bis zu 20-30% (stromaarm), zellreich, hohe Epitheldifferenzierung

Subtyp 4: Stromaarm und relativ monomorphe Epithelstruktur

Der zellreiche Subtyp kann weiter in einen duktal-epithelien-reichen und einen myoepithelien-reichen Typen unterteilt werden. Die Subtypen werden lediglich in der mikroskopischen Beschreibung, nicht aber in der Beurteilung herangezogen.

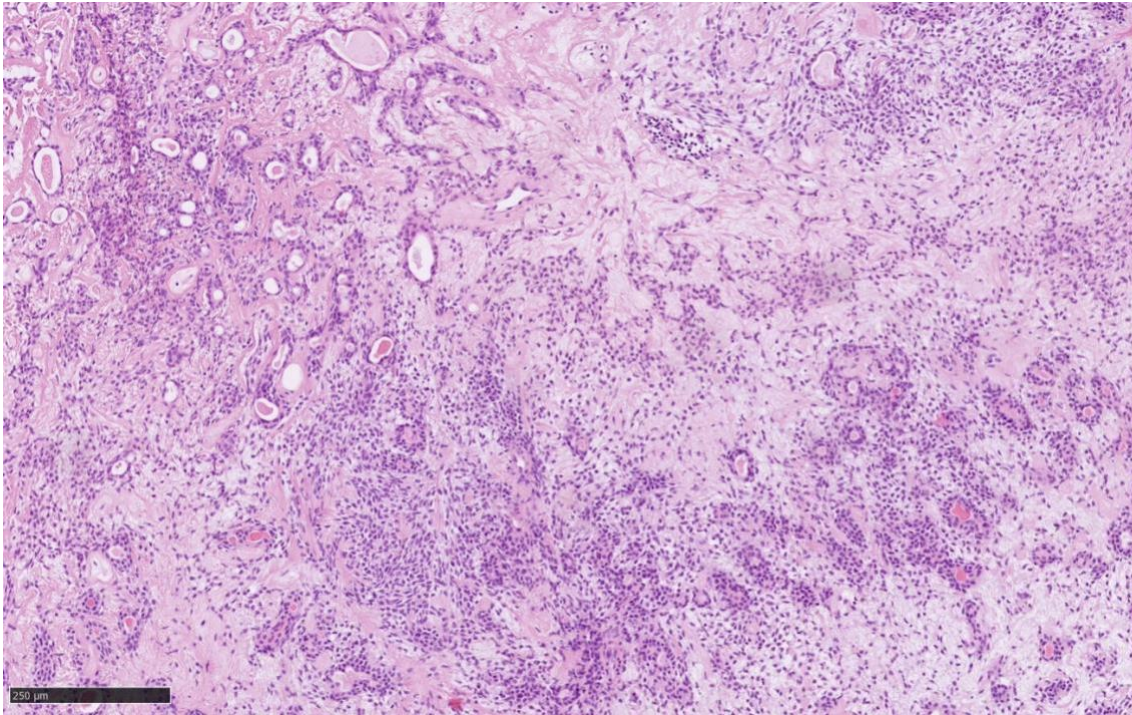


Abbildung 3 Klassisches pleomorphes Adenom in Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung, 10x-Vergrößerung. Freundlicherweise bereitgestellt von Herrn Dr. med. Christoph Arolt, Institut für Pathologie der Uniklinik Köln

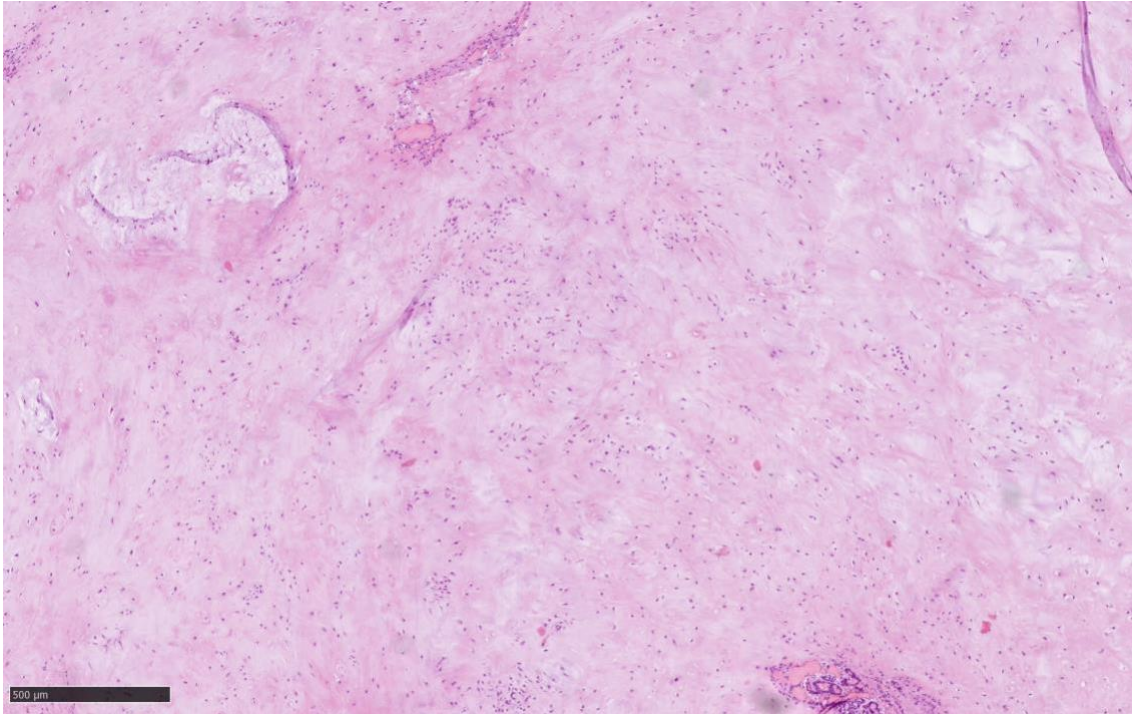


Abbildung 4 Stromareicher Subtyp des pleomorphen Adenom in HE-Färbung, 5x-Vergrößerung.
Freundlicherweise bereitgestellt von Herrn Dr. med. Christoph Arolt, Institut für Pathologie der Uniklinik
Köln

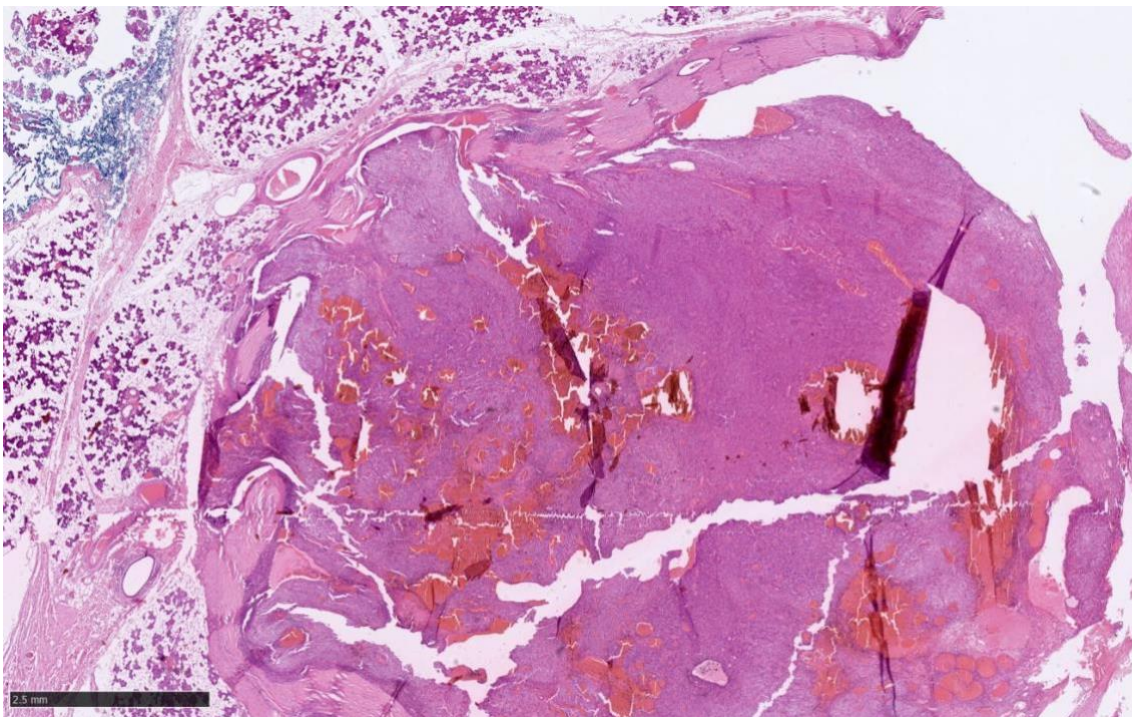


Abbildung 5 Zellreicher Subtyp des pleomorphen Adenoms in HE-Färbung, 5x-Vergrößerung.
Freundlicherweise bereitgestellt von Dr. med. Christoph Arolt, Institut für Pathologie der Uniklinik Köln

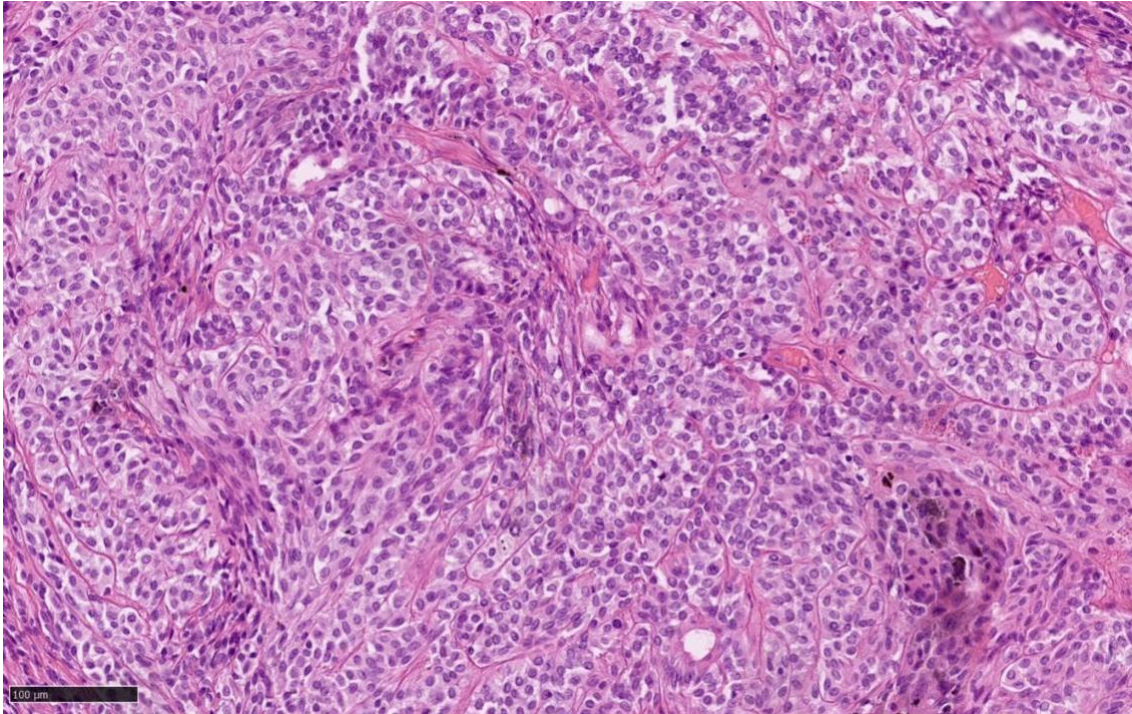


Abbildung 6 Detailaufnahme von myoepithelreichen Arealen des pleomorphen Adenoms in HE-Färbung, einschließlich p63 IHC, 20x-Vergrößerung. Freundlicherweise bereitgestellt von Dr. med. Christoph Arolt, Institut für Pathologie der Uniklinik Köln

Fünzig (50) % der pleomorphen Adenome sind vom myxoiden Subtyp, 1/3 vom klassischen und der restliche Anteil vom zellreichen Subtyp. Im frühen Entwicklungsstadium des Tumors ist das pleomorphe Adenom generell höchst zellreich, bei längerem Fortbestehen dominiert eher die mesenchymale Stromakomponente. Auch Rezidive weisen eine stromareiche Zusammensetzung auf.⁶⁰

Rezidive des pleomorphen Adenoms sind am häufigsten vom myxoiden Subtypen. Neunundsechzig Prozent (69,0%) der myxoiden pleomorphen Adenome sind von einer inkompletten Kapsel umgeben, wohingegen diese nur bei 30% des klassischen und nur bei 10% des hyperzellulären Subtyps vorkommt. Zudem ist die Kapsel des myxoiden Subtyps auch deutlich dünner als beim hyperzellulären Subtyp. Pseudopodien kommen in 28-54% aller pleomorphen Adenome vor. Satellitenknoten sind vor allem in den Rezidiven zu finden. Zu 15-28% kommen sie jedoch auch generell in allen pleomorphen Adenomen vor. Auch die Größe der Knoten bestimmt dessen Aufbau und Zusammensetzung. So weisen große Knoten häufiger eine inkomplette Kapsel und Satellitenknoten auf als kleinere Knoten.^{41,55}

Häufig besteht eine topographische Nähe der Knoten zum N. facialis, was dessen Schonung bei einer chirurgischen Therapie erschwert.²⁷

Die Rezidive des pleomorphen Adenoms sind in den meisten Fällen vom stromareichen, myxoiden Subtyp.⁶¹ Zudem sind sie meist multinodulär.⁶² Die diagnostizierte Anzahl sowie die Größe der Knoten können stark variieren und hängen auch vom angewandten bildgebenden Verfahren im Rahmen der Diagnostik ab. Die Kapsel der Rezidive ist eher dünn, also <20µm dick. In 70% der Fälle weist der myxoide Typ kapselfreie Areale auf. Satellitenknoten und Pseudopodien sind bei diesem Subtyp häufiger anzutreffen als bei den anderen Subtypen. Dadurch wird eine Zellverschleppung in das umliegende Gewebe sowie der Verbleib von Resttumorgewebe nach chirurgischer Entfernung und damit die Entstehung von Rezidiven beim myxoiden Subtypen begünstigt.⁶²

2.4 Diagnostik

Die Diagnostik des pleomorphen Adenoms stellt aufgrund der insgesamt niedrigen Prävalenz und seiner Vielfältigkeit im klinischen und radiologischen Erscheinungsbild eine Herausforderung dar. Die Patienten stellen sich meistens mit einer nicht druckdolenten Schwellung im Bereich der Ohrspeicheldrüse vor. Je nach Lokalisation der Schwellung gilt häufig der ästhetische Faktor oder eine beobachtete Größenprogredienz als einer der Konsultationsgründe.⁶³

2.4.1. Klinische Untersuchung

Die Diagnostik setzt zunächst die klinische Untersuchung des Patienten voraus. Diese beginnt mit der allgemeinen Anamnese. Außerdem werden die Leitsymptome der Beschwerden, nach denen sich die klinische Untersuchung richtet, dokumentiert. Wichtige Leitsymptome sind die Dauer und Art der Beschwerden, die Dolenz, die Lokalisation und mögliche Begleitsymptome.

Klinisch wird der betreffende Bereich auf mögliche Rötungen und Schwellungen inspiziert und palpiert. Durch die Palpation lässt sich feststellen, ob eine Schwellung besteht und ob diese druckdolent, abgrenzbar, verschieblich oder prall ist.

Charakteristisch ist die Schwellung im Falle eines pleomorphen Adenoms rund, glatt, nicht druckdolent und frei verschieblich. Zudem wird die Funktion des N. facialis überprüft, um eine Nervenschädigung auszuschließen. Auch die umliegenden Lymphknoten werden auf eine Schwellung oder Größenprogredienz palpirt. Vorliegende Paresen des N. facialis, Druckdolenz und stark geschwollene Hals-Lymphknoten sprechen eher für einen malignen Tumor. Zusätzlich kann eine Beurteilung des Drüsensekrets erfolgen, um entzündliche Prozesse der Ohrspeicheldrüse auszuschließen.^{7,60}

2.4.2. Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren bei der Diagnostik des pleomorphen Adenoms dienen dazu, den Tumor bzw. mehrere multilokuläre Rezidive nachzuweisen und Differentialdiagnosen auszuschließen.

Das radiologische Verfahren der ersten Wahl stellt die Sonographie dar. Dies ist eine kostengünstige und nicht-invasive Methode zur Darstellung des Speicheldrüsenparenchyms.⁶⁴ Die Indikationen für die Sonographie bei Erkrankungen der Speicheldrüsen sind vielfältig und haben eine weite Verbreitung gefunden.⁶⁴

Das Prinzip der Sonographie beruht darauf, dass Schallwellen mit einer Frequenz von 16kHz bis 1GHz von einem Sender durch das zu untersuchende Gewebe gesendet werden. Dadurch werden Schwingungen erzeugt, die je nach Dichte unterschiedlich reflektiert werden. Dieses Echo wird daraufhin in ein Bildsignal umgewandelt. Standardmäßig durchgesetzt hat sich die zweidimensionale B-Mode Methode, bei der das Echo in verschiedenen Graustufen dargestellt wird. Normale Speicheldrüsen stellen sich echoreich und homogen dar und lassen sich gut von der umliegenden Muskulatur abgrenzen.^{7,65} Mit Hilfe der Sonographie können akute und chronische Entzündungen, Abszesse, Sialadenosen, Konkremente sowie Tumore dargestellt werden. Lediglich ein kleiner Anteil der Drüse, der Innenlappen, der durch den Schallschatten der Mandibula verdeckt wird, kann nicht mit der Technik der Sonographie betrachtet werden.⁶⁶ Bei der Untersuchung wird die Speicheldrüse auf ihre Form und Größe, intraparenchymatöse Raumforderungen, das Reflexverhalten der Drüse (echoreich oder echoarm) sowie die Struktur des Echos (homogen oder inhomogen) betrachtet. Das pleomorphe Adenom

erscheint im sonographischen Bild in der Regel echoarm, lobuliert und gut vom Parotisparenchym abgrenzbar.⁶⁷

Eine exakte histologische Tumordifferenzierung gestaltet sich durch die Sonographie schwierig. Jedoch können singuläre und multiple Knoten sowie eine Differenzierung zwischen intra- und extraglandulären Veränderungen unterschieden werden.⁶⁸ Der N. facialis kann mittels Sonographie bis dato nur im Bereich seines Hauptstamms dargestellt werden. Durch die Lokalisation dieses Orientierungspunktes kann dieser dann weiterverfolgt werden.⁶⁹

Verdacht auf eine Malignität des Tumors geben eine unscharfe Begrenzung und eine inhomogene Echotextur. Besteht der Verdacht auf einen malignen Parotistumor oder befindet sich der Tumor im Parotis-Innenlappen, sodass er mit der Sonographie nicht vollständig erfasst werden kann, sollten weiterführende bildgebende Verfahren angewandt werden.²⁵ Diese sind in der Regel die CT und die MRT.

Die CT stellt seit 1971 die erste Möglichkeit der bildlichen Darstellung von Gewebeschnitten dar. Die Bildgebung erfolgt nach intravenöser Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels über die seit den 90er Jahren bestehende Spiraltechnik.²⁴ Die axialen Schnittbilder haben meist eine Schichtstärke von 3,0mm in überlappender Rekonstruktion. Eine CT kann jedoch auch hochauflösend mit einer Schichtstärke <1,0mm gefahren werden. Es werden sekundär detaillierte koronale und sagittale Schnitte erzeugt.⁷⁰ Die CT hat nur eine geringe Weichteilauflösung und wird daher seltener als die MRT zur Tumordiagnostik der Speicheldrüsen angewandt.³⁴ Nachteilig ist zudem eine assoziierte Strahlenbelastung und mögliche Komplikationen durch die Kontrastmittelgabe.²⁴

Die MRT stellt heutzutage in der Diagnostik von Parotistumoren neben der Sonographie das schnittbildgebende Verfahren der Wahl dar. In Deutschland wird die MRT, je nach Klinik und Lage des Tumors, bei gutartigen Parotistumoren häufig zusätzlich zur Sonographie durchgeführt. Bei malignen Tumoren gehört die MRT der Kopf- und Halsregion zu der Standard-Staginguntersuchung, wenn diese verfügbar ist.³⁴ Die MRT ist der Sonographie und der CT in der Darstellung des Tumors und der umliegenden Weichgewebe überlegen, da sie eine multiplanare und überlagerungsfreie Darstellung der Strukturen im Kopf- und Halsbereich ermöglicht.²⁴ Zudem erlaubt die MRT die Beurteilung von Infiltraten umliegender Gefäß- und Knochenstrukturen und

führt somit zu einer genaueren Diagnosestellung und Therapieplanung. In der klinischen Anwendung ist die MRT jedoch deutlich teurer, zeitintensiv und nicht überall verfügbar.⁷⁰ Im Gegensatz zu einer CT ist die MRT nicht mit einer Strahlenbelastung assoziiert.⁷¹

Die Bildgebung erfolgt in der Regel durch eine sogenannte T1 (kurze Echosequenz) oder T2 (lange Echosequenz) gewichtete Sequenz. In der T1-Sequenz erscheinen fettreiche Gewebe signalreich, während in der T2-Sequenz Flüssigkeiten signalreich dargestellt werden. Je nach Tumorart bietet sich eher die eine oder die andere Darstellung an. Die meisten benignen Tumore der Speicheldrüse erzielen im T2-Signal ein besseres Bild.⁷

Benigne Tumore, wie das pleomorphe Adenom, werden in der MRT in der Regel glatt begrenzt und ohne Einbeziehung von Nerven oder Gefäßen dargestellt. Maligne Tumore erscheinen unscharf begrenzt und sind in der T1 gewichteten Sequenz deutlicher von der Umgebung abzugrenzen (Abb. 7).⁷

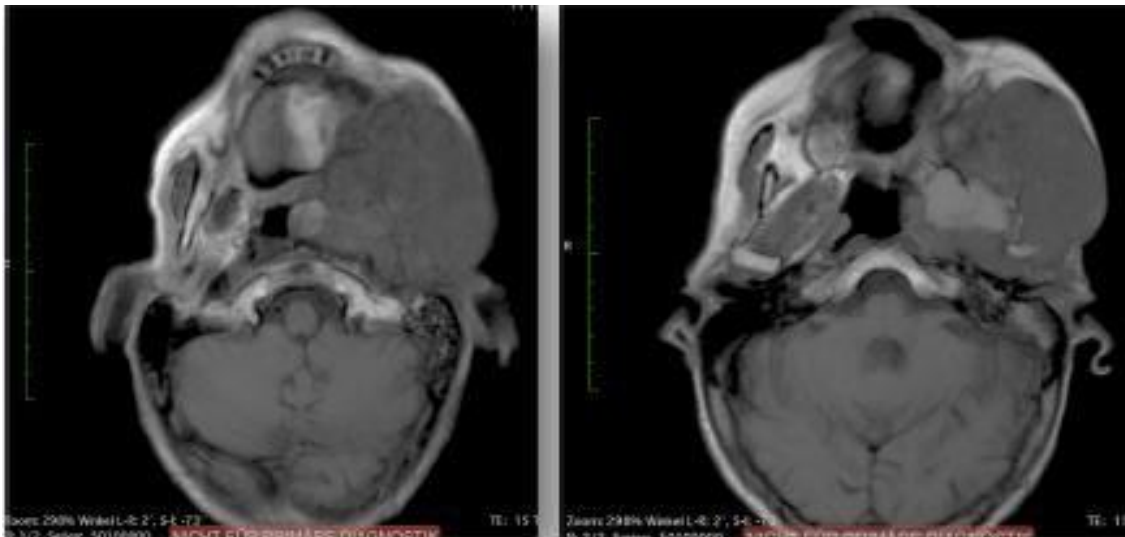


Abbildung 7 Axiale T1-MRT-Darstellung der Parotisregion mit Darstellung eines monströsen Rezidivs eines pleomorphen Adenoms linksseitig. Man beachte die Ausdehnung des Rezidivs in den Pharyngealraum sowie die inhomogene Struktur des Tumors. Freundlicherweise bereitgestellt von Grosheva, M.

Die generelle Verfügbarkeit der radiologischen Diagnostik, das Knowhow in der Durchführung und Wartezeiten bis zum Erhalt des Bildes sind entscheidend für das Vorliegen der einen oder der anderen bildgebenden Diagnostik. Während in einer

deutschen Universitätsklinik, wie der HNO-Uniklinik Köln, die Ultraschalltechnik durch die Ärzte selbst durchgeführt wird und immer verfügbar ist sowie eine breite Anwendung und Verfügbarkeit der MRT besteht, kann dies in einem anderen Land oder einem nicht universitärem Umfeld auch nicht der Fall sein.

2.4.3. Feinnadelpunktion

Die Feinnadelpunktion ist ein weiteres wertvolles, minimalinvasives Verfahren in der Diagnostik von Speicheldrüsentumoren. Es handelt sich dabei um eine Punktion des Speicheldrüsen- bzw. Tumorgewebes, die mit Hilfe der Sonographie gesteuert wird, um eine möglichst hohe Treffgenauigkeit zu erzielen.⁷² Dieses Verfahren ermöglicht eine schnelle diagnostische Aussage über die Tumordignität.³² Über das sogenannte „Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology“ (MSRSGC) kann eine genaue Kategorisierung des untersuchten Tumormaterials erstellt und damit eine Risikoeinschätzung des Malignitätspotentials des Tumors sowie eine Therapieempfehlung erfolgen.⁷³

Die Punktionszytologie ist kostengünstig und besitzt eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität, sodass unnötige Operationen vermieden werden können.^{7,74,75} Voraussetzung dafür ist, dass ausreichend aussagekräftiges Material gewonnen wurde und ein erfahrener, zytologisch versierter (Zyto-)Pathologe zur Verfügung steht.⁷⁴ Komplikationen durch die Punktion, wie Hämatome, Entzündungsreaktionen, Fibrosen oder Nekrosen, treten selten (16%) auf.⁷⁶ Durch die Einführung der Milan Klassifikation (MSRSGC) wurde zuletzt die Klassifizierung der Punktionsausstriche standardisiert und somit die Interpretation der Befunde deutlich vereinfacht.⁷³

Die Meinungen der chirurgisch tätigen Ärzte variieren im Hinblick auf die Bedeutung der Punktionszytologie regional stark. In Deutschland wird die Feinnadelpunktion nur in 35% der Kliniken routinemäßig angewandt.⁷⁴ Die Gründe hierfür sind vielfältig. Zum einen variiert die zytologische Expertise in den jeweiligen pathologischen Instituten stark, sodass eine valide zytologische Diagnostik nicht in allen Häusern zur Verfügung steht. Einige Fachleute kritisieren, dass die Feinnadelpunktions-Zytologie nur eine Differenzierung zwischen benignem und malignem Tumormaterial, jedoch keine genaue Diagnosestellung erlaubt.⁷⁷ Nach wie vor kursiert die bereits mehrfach

widerlegte Behauptung, dass durch die Feinnadelpunktion das Risiko einer Zellverschleppung besteht. Diese Hypothese konnte jedoch in mehreren internationalen Publikationen widerlegt werden.³²

So wie die Auswertung des Punktionsmaterials zytologische Expertise erfordert, erfordert die Punktion an sich auch eine Expertise des durchführenden Arztes. Fehlende Routine in der Durchführung von Feinnadelpunktionen könnte zusätzlich zu der geringen Rate der durchgeführten Punktionen in Deutschland beitragen.⁷⁴

2.5 Operative Therapie

Die Operation des pleomorphen Adenoms stellt heutzutage die Standardtherapie dar. Sie dient dem Ziel der vollständigen Entfernung des Tumors unter minimalinvasiven Bedingungen mit bestmöglicher Schonung des N. facialis.²⁵ Eine abwartende Haltung kann fatale Folgen mit sich bringen. Mit steigender Größenzunahme des Tumors wächst auch das Risiko einer malignen Entartung. Außerdem steigt auch die Gefahr einer Kapselruptur und einer damit verbundenen Tumoraussaat in das umliegende Gewebe.²⁴ In den meisten Kliniken werden bei der Operation vergrößernde Hilfsmittel, wie zum Beispiel eine Lupenbrille oder das Operationsmikroskop, für eine bessere Übersicht über das Operationsgebiet und eine damit verbundene erfolgreiche Operation genutzt.⁷⁸ Zudem wird in der Regel das elektromyographische Fazialismonitoring, die Elektromyographie (EMG) eingesetzt, welches durch eine optische Kontrolle (optisches Monitoring) ergänzt wird, um die Funktion des N. facialis während der gesamten Operation kontrollieren zu können.⁷⁴ Bei einem EMG-Monitoring leiten in der Zielmuskulatur liegende Elektroden Aktionspotentiale an der motorischen Endplatte ab. Die Potentiale werden bei Reizung, durch zum Beispiel Zug oder Hitze, visuell auf dem Oszillographen angezeigt und ein akustisches Signal wird hörbar.²⁴ Das Verfahren des EMG-Fazialismonitorings wird in Deutschland bei über 75% der Parotidektomien eingesetzt.³¹

Wie schon im Kapitel der Historie beschrieben, haben die Operationsmethoden im Laufe der letzten Jahrhunderte eine deutliche Entwicklung durchlebt. Je nach Lokalisation, Größe und Dignität des Tumors kann das angewandte

Operationsverfahren von Patient zu Patient variieren.^{40,79} Die Ziele der Operation sind eine möglichst vollständige Entfernung des Tumors mit einer möglichst geringen Rezidivrate, wenige Komplikationen während und nach der Operation, der Erhalt der Funktionen von Drüse und Gesichtsnerv sowie ein für den Patienten zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis.⁸⁰

Die Operation erfolgt in Intubationsnarkose. Der Patient befindet sich in Rückenlage, der Kopf ist leicht zur Gegenseite gedreht und rekliniert. Zur Eröffnung des Operationsgebiets wird meist der S-förmige Hautschnitt nach Blair durchgeführt, wovon einige weitere modifizierte Schnittführungen existieren.⁸¹ Der S-förmige Hautschnitt nach Blair erfolgt in der Hautfalte vor dem Tragus. Von dort aus verläuft er über den Jochbogen, herum um den Lobulus bis zum Mastoid und anschließend bogenförmig hinter dem Unterkiefer entlang (Abb. 8). Der Schnitt kann bei Bedarf nach oben in den Haaransatz und zur Halsmitte verlängert werden.⁸²



Abbildung 8 Schnittführung nach Blair (rechte Seite) vor Operationsbeginn. Freundlicherweise bereitgestellt von Grosheva, M.

Im Folgenden werden die bereits erwähnten Operationsmethoden genau dargestellt.

2.5.1. E nukleation

Die E nukleation stellt das erstmals durchgeführte Operationsverfahren der Wahl dar und wurde bereits im 19. Jahrhundert praktiziert.⁸³ Dabei wird die Tumorkapsel mit einem Schnitt eröffnet und der Tumor möglichst kapselnah aus dieser herausgeschält, ohne umliegendes Drüsengewebe mit zu entfernen und ohne in die Region des Fazialisfächers vorzudringen. Voraussetzung für die Anwendung dieses Verfahrens ist, dass der Tumor von einer vollständigen Kapsel umgeben und unilokulär ist. Dies ist beim pleomorphen Adenom jedoch kaum der Fall.²⁴ Ein Vorteil dieses Verfahrens ist eine selten auftretende Verletzung des N. facialis. Jedoch geht das Verfahren mit einer hohen Gefahr der Tumorzellverschleppung und einer unvollständigen Entfernung des Tumors einher. Die Methode ist heute wegen der hohen Rezidivrate obsolet.^{49,84}

Zu der Zeit, als die E nukleation als Standardverfahren galt, gab es noch keine Hilfsmittel wie die Lupenbrille oder das Operationsmikroskop. Auch das Wissen über die Struktur und den Aufbau der Speicheldrüsen und des pleomorphen Adenoms waren limitiert, sodass es bei invasiveren Methoden häufiger zu einer Verletzung des N. facialis kam.^{25,85}

2.5.2. Extrakapsuläre Dissektion

Die extrakapsuläre Dissektion bezeichnet eine Exzision des Tumors mitsamt seiner Kapsel. Dabei wird zusätzlich umliegendes, vermeintlich gesundes, Gewebe der Drüse reseziert. Es reichen schon wenige Millimeter des umliegenden Gewebes aus, um die Gefahr eines Rezidivs deutlich zu reduzieren.⁸¹ Anders als bei den weiteren Operationsverfahren erfolgt keine primäre Darstellung des Hauptstamms des N. facialis, sondern lediglich ein Monitoring zur Kontrolle der Funktion.⁸⁶ Nach der Inzision und Präparation eines Hautlappens werden zunächst der M. sternocleidomastoideus und der N. auricularis magnus dargestellt (Abb. 9). Nach Eröffnen der Parotiskapsel wird der Tumor identifiziert, vorsichtig frei präpariert und mitsamt seiner Kapsel aus dem Drüsengewebe herausgelöst (Abb. 10). Anschließend wird die Parotiskapsel verschlossen und es erfolgt ein primärer Wundverschluss.⁸²

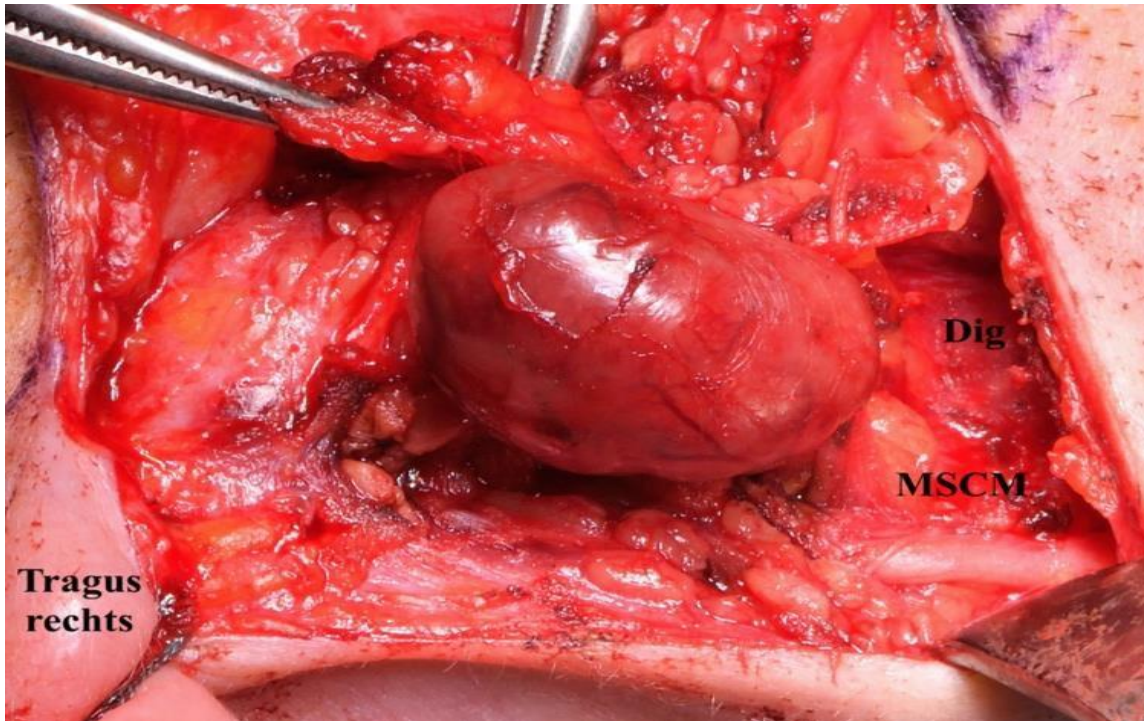


Abbildung 9 Extrakapsuläre Dissektion auf der rechten Seite. Freundlicherweise bereitgestellt von Grosheva, M. Dig: M. digastricus; MSCM: M. sternocleidomastoideus

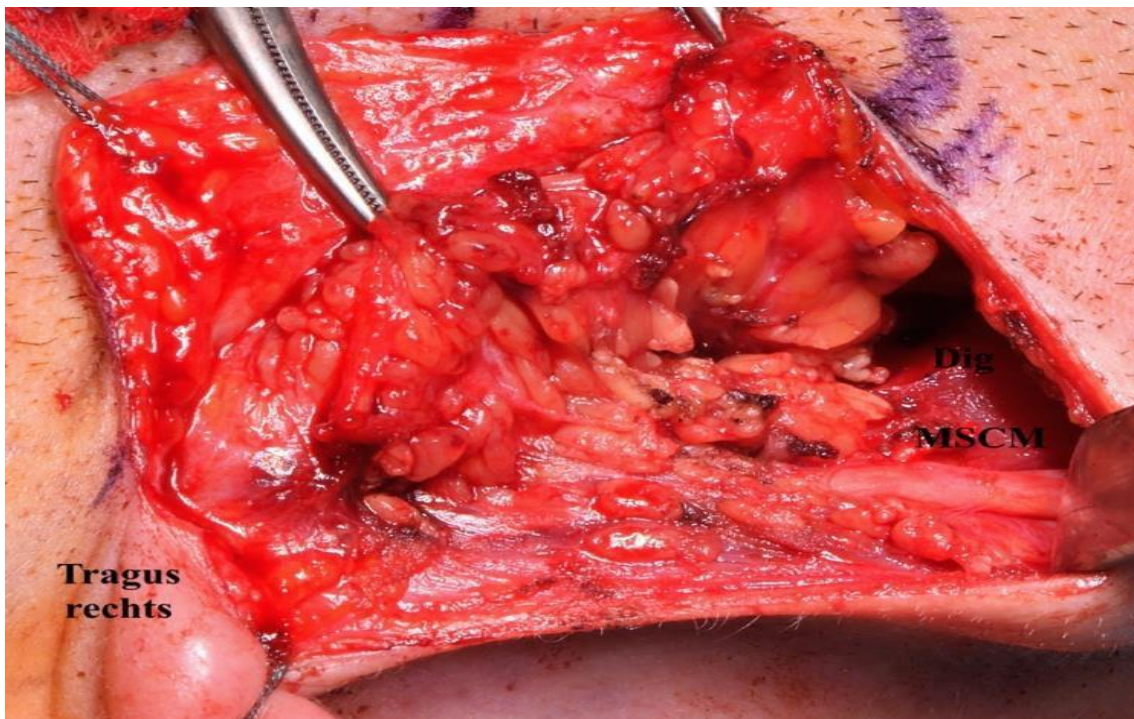


Abbildung 10 Perioperativer Situs nach extrakapsulärer Dissektion rechts; N. facialis ist nicht dargestellt. Freundlicherweise bereitgestellt von Grosheva, M. Dig: M. digastricus; MSCM: M. sternocleidomastoideus

2.5.3. Partielle Parotidektomie

Die partielle Parotidektomie ist in der chirurgischen Durchführung zwischen der extrakapsulären Dissektion und der lateralen Parotidektomie einzuordnen und beinhaltet die Entfernung des Tumors mitsamt einem ganzen Teil des Parotisaußenlappens. Es handelt sich dabei um den Teil des Gewebes, in dem der Tumor lokalisiert ist. Nach Inzision und Eröffnung des Operationsgebiets wird, anders als bei den bisher genannten Operationsverfahren, zunächst der Hauptstamm des N. facialis dargestellt. Neben dem Hauptstamm werden nur solche Endäste des N. facialis aufgesucht, die in unmittelbarer Nähe zum Tumor lokalisiert sind.^{82,87} Als Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Drüsengewebe wird ein Abstand von 1,0-2,0cm benannt, dieser hängt jedoch von der individuellen Patientensituation ab.⁸⁸ Das Vorgehen der partiellen Parotidektomie ist gleich dem der lateralen Parotidektomie, unterscheidet sich jedoch durch den Umfang des resezierten Parotisparenchyms vom Letzterem.

2.5.4. Laterale Parotidektomie

Bei der lateralen Parotidektomie (engl. superficial parotidectomy) werden die oberhalb, also lateral des Nervenfächers, liegenden Anteile der Ohrspeicheldrüse entfernt. Die medial gelegenen Anteile, also das Gewebe unterhalb des N. facialis, verbleiben in situ. Anders als bei der partiellen Parotidektomie wird dabei der gesamte Fazialisfächer dargestellt und präpariert (Abb. 11). Eine Verwendung von Lupenbrille und Operationsmikroskop ist unumgänglich, um eine Schonung des Nervs zu gewährleisten. Mit dieser Methode sind sowohl Tumore des Außenlappens als auch des unteren Parotispols erfolgreich operierbar. Sie stellt das Standardverfahren für jene Tumore dar, die sich im Außenlappen der Gl. parotidea befinden. Nach Inzision und vollständiger Eröffnung des Operationsgebiets mit Präparation eines Hautlappens wird zunächst der extratemporale Hauptstamm des N. facialis am Foramen stylomastoideum aufgesucht und bis zu seiner Bifurkation präpariert. Danach werden, ausgehend von der Bifurkation, die peripheren Äste des Nervs dargestellt. Dafür wird das darüber liegende Drüsenparenchym vorsichtig angehoben und schrittweise präpariert. Dies wird als sogenannte Tunnel-Technik nach Miehle bezeichnet. Anschließend wird das Drüsenparenchym von zentral nach peripher abgetragen, sodass schließlich der gesamte

Außenlappen reseziert ist. Bei der Präparationstechnik wird eine anterograde von einer retrograden Nerven-Dissektionstechnik differenziert. Die anterograde Präparationstechnik des Nervs wird angewandt, wenn der Hauptstamm direkt aufgefunden und zur Bifurkation präpariert werden kann. Kann der Hauptstamm nicht sofort aufgefunden werden erfolgt die retrograde Technik. Dabei werden zuerst die peripheren Äste des Nervs identifiziert und zur Mitte hin bis zur Bifurkation und schließlich zum Hauptstamm verfolgt. Primär wird die anterograde Technik angewandt. Erlaubt der Situs oder der Tumor dies nicht wird die retrograde Technik genutzt. Je nach Situation können diese beiden Techniken auch kombiniert angewandt werden.^{24,82} Die laterale Parotidektomie erlaubt sowohl einen sicheren Abstand vom erhaltenen Drüsengewebe zum resezierten Tumor als auch einen sicheren Erhalt der Funktion des N. facialis.⁸⁹ Zudem konnte durch diese Technik die Rezidivrate deutlich gesenkt werden, sodass sie heute als Goldstandard gilt.¹³

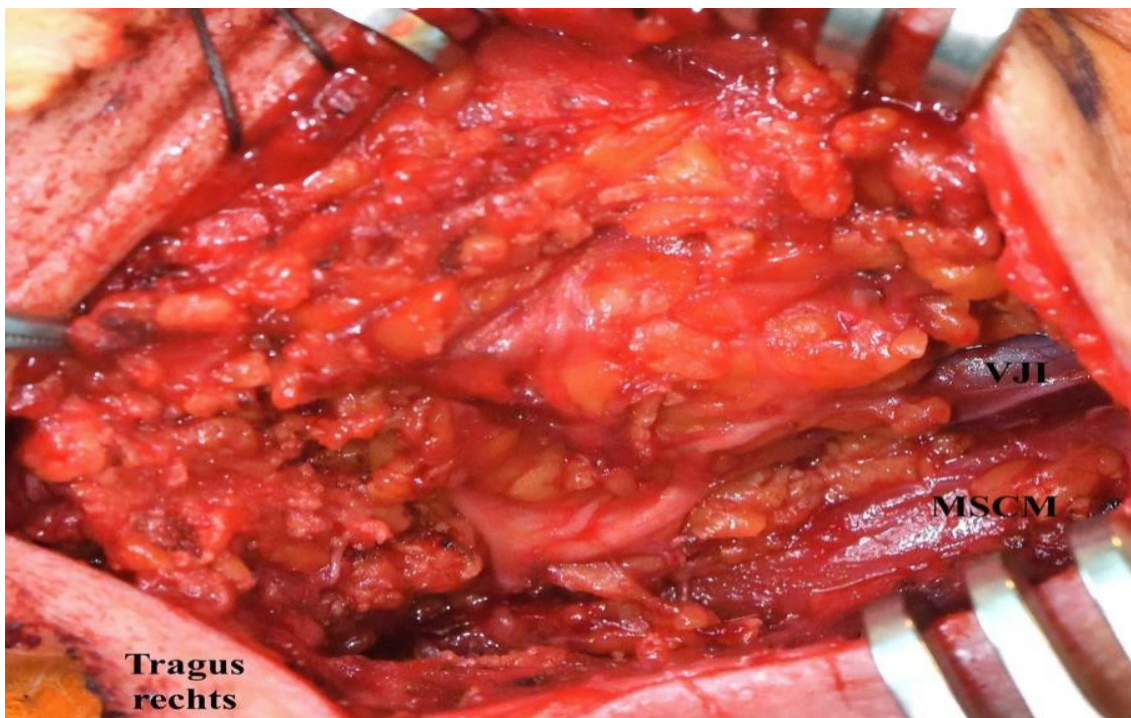


Abbildung 11 Laterale Parotidektomie. Freundlicherweise bereitgestellt von Grosheva, M. MSCM: M. sternocleidomastoideus; VJI: V. jugularis interna

2.5.5. Subtotale Parotidektomie

Die subtotale Parotidektomie umfasst die gleichen Areale wie die laterale Parotidektomie. Zusätzlich wird neben dem lateralen Anteil auch ein Teil des medialen, also unter dem N. facialis lokalisierten, Drüsenparenchym reseziert. Die subtotale Parotidektomie ist weniger radikal als die totale Parotidektomie und wird eingesetzt, wenn sich der Tumor bis in den Innenlappen der Drüse erstreckt oder bei sehr großen Tumoren des Parotis-Außenlappens. Das Vorgehen beginnt wie bei der lateralen Parotidektomie und endet mit der zusätzlichen Teilentfernung des medialen Drüsenteils.^{24,82}

2.5.6. Totale Parotidektomie

Die totale Parotidektomie ähnelt der subtotalen Parotidektomie. Auch sie wird bei Tumoren des Innenlappens und bei nahezu allen malignen Tumoren angewandt. Zudem findet sie bei Rezidiven des pleomorphen Adenomen ihre Anwendung.⁹⁰ Hierbei wird das gesamte Drüsenparenchym des inneren und äußeren Parotis-Lappens entfernt. Die Operationstechnik beginnt zunächst wie die laterale Parotidektomie. Nach Entfernen des Außenlappens und vollständiger Darstellung und Mobilisierung des Fazialisfächers werden die Anteile der Drüse entfernt, die dem Unterkiefer, dem M. masseter, den Mm. pterygoidei sowie dem Parapharyngealraum angrenzen (Abb. 12).²⁴ Aufgrund der kompletten Mobilisierung des peripheren Fächers des N. facialis ist diese Methode mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer passageren Lähmung assoziiert.²⁰

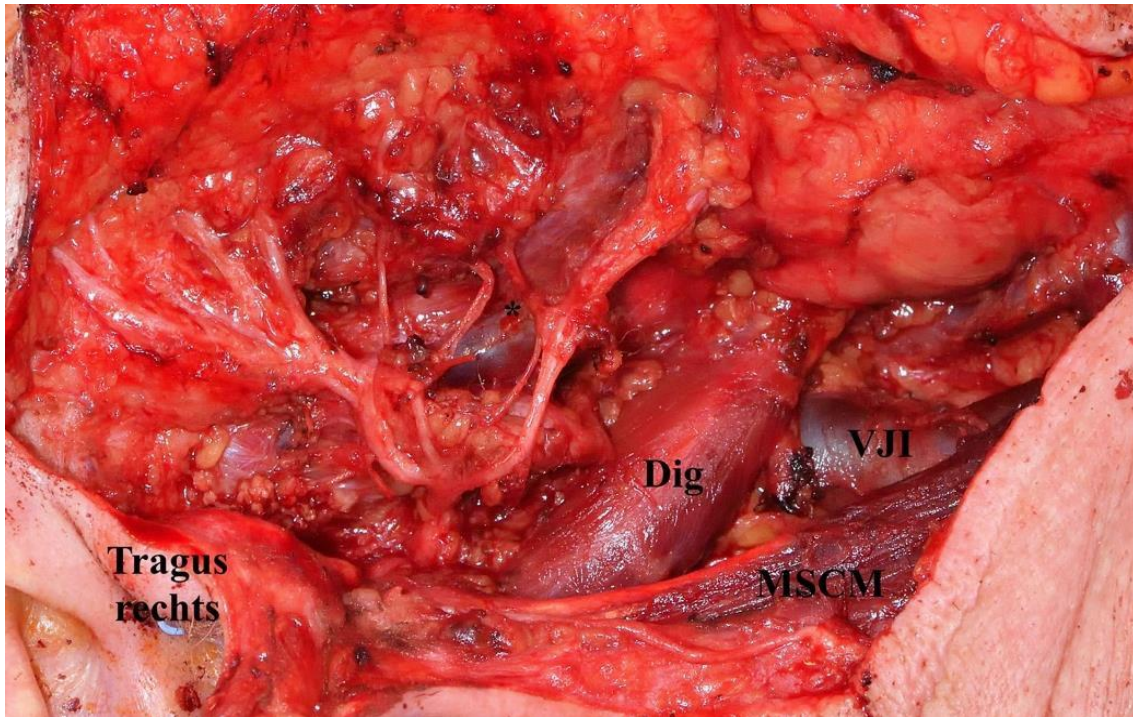


Abbildung 12 Situs nach totaler Parotidektomie. Freundlicherweise bereitgestellt von Grosheva, M. Man sieht den M. digastricus (Dig) unter dem peripheren Fazialisfächer (*) sowie die V. jugularis interna (VJI) und den M. sternocleidomastoideus (MSCM)

2.5.7. Radikale Parotidektomie

Als radikale Parotidektomie wird die Entfernung der gesamten Ohrspeicheldrüse mitsamt einem Teil des Fazialisfächers und / oder benachbarter Gefäß-, Knochen- oder Muskelstrukturen bezeichnet. Diese Methode wird bei malignen Tumoren und bei intraoperativ diagnostizierter Infiltration des Nervs durch den Tumor durchgeführt. In den meisten Fällen erfolgt zudem eine Neck-Dissection der angrenzenden Lymphknotenregion der betroffenen Seite. Das Vorgehen der radikalen Parotidektomie entspricht dem der lateralen Parotidektomie mit anschließender Entfernung des Innenlappens. Sie wird durch eine zusätzliche Entfernung der tumorbefallenen Nerven und Gefäße sowie der durch den Tumor infiltrierten Strukturen, wie zum Beispiel der Mandibula oder dem M. masseter, ergänzt. Die entfernten Anteile des N. facialis werden in der Regel im Rahmen der gleichen Operation wieder rekonstruiert.²⁴

2.5.8. Revisionsparotidektomie

Handelt es sich um ein Rezidiv des Tumors wird die Revisionsparotidektomie als Operationsverfahren gewählt. In diesen Fällen haben bereits eine oder mehrere Operationen im Gebiet der Ohrspeicheldrüse stattgefunden. Das operative Vorgehen erfolgt im Narbengewebe. Dadurch ist die nervenerhaltende Präparation des N. facialis erschwert. Die Zuhilfenahme eines Operationsmikroskops und des Fazialismonitorings ist in solchen Fällen von großer Bedeutung. Im voroperierten Situs erfolgt die Entfernung des Rezidivs häufig durch eine extrakapsuläre Dissektion der einzelnen Knoten. Bei maligne entarteten Rezidiven des pleomorphen Adenoms stellt eine En-Bloc-Resektion im Sinne einer radikalen Parotidektomie mit anschließender Fazialisrekonstruktion wegen der erschwerten Bedingungen oftmals die einzige operative Therapiemöglichkeit dar.⁷

2.6 Komplikationen

Eine Parotidektomie kann immer in Verbindung mit peri- oder postoperativen Komplikationen stehen. Dabei kann es sich zum einen um die klassischen Folgen einer Operation wie Nachblutungen, Wundschmerz und –infektionen aber auch um spezifische Komplikationen handeln. Häufig auftretende spezifischen Komplikationen nach einer Parotidektomie sind die Fazialisparese, das Auftreten einer Speichelfistel oder Zyste (sog. Sialocele), das Frey'sche Syndrom oder auch eine reduzierte Speichelsekretion (sog. Xerostomie). Zudem kann es im Zusammenhang mit dem pleomorphen Adenom zu Rezidiven und auch zur malignen Entartung kommen.⁹¹

2.6.1. Fazialisparese

Die Inzidenz einer postoperativen Fazialisparese variiert in der Literatur zwischen 10% und 65%. In 0-5% der Fälle kommt es im Laufe der regelmäßigen Nachkontrollen zu einer plötzlich auftretenden Fazialisparese.⁹² In 0-20% handelt es sich um Langzeitschäden des N. facialis, bei denen sich die Nervfunktion kurze Zeit nach der Operation nicht regeneriert. Risikofaktoren einer kurzzeitig auftretenden, reversiblen Fazialisparese stellen ein hohes Alter, eine lange Operationsdauer und eine hohe Tumorgroße dar. Die Wahrscheinlichkeit einer passageren oder permanenten Fazialisläsion ist bei einer Revisions-Operation erhöht.⁹³ Auch das angewandte Operationsverfahren kann Einfluss auf die Nervenfunktion haben. Nach einer lateralen Parotidektomie treten passagere Paresen des N. facialis seltener auf als bei der subtotalen oder totalen Parotidektomie. Ein höheres Risiko einer postoperativen, passageren Parese besteht, wenn während der Operation kein Fazialismonitoring angewendet wird. Auf die Inzidenz langjähriger Fazialisparesen hat das Monitoring jedoch keinen signifikanten Einfluss.^{93,94} In den meisten Fällen erfolgt die Regeneration des Nervs innerhalb von sechs bis acht Wochen nach der Operation. Bei älteren Patienten wurde, verglichen mit jüngeren Patienten, eine längere Erholungszeit beschrieben.⁹³ Am häufigsten handelt es sich um eine passagere Lähmung des Ramus marginalis mandibulae des N. facialis.⁹⁵ Eine langanhaltende Parese liegt vor, wenn innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Paresebeginn keine Verbesserung bzw. Wiederherstellung der Fazialisfunktion eintritt.²⁵

2.6.2. Das Frey-Syndrom

Das Frey-Syndrom ist ein postoperativ auftretendes Phänomen, bei dem es durch eine Neuverknüpfung durchtrennter Nervenfasern mit den Speicheldrüsen der Parotisregion zu einem gustatorischen Schwitzen kommt.⁹⁶

Die Inzidenz des Frey Syndroms nach Parotidektomie variiert von 2% bis zu 80%.⁹³ Es kommt jedoch nur in 12-54% dazu, dass Patienten Symptome aufzeigen.⁹⁶ Diese starke Variation liegt zum einen an dem subjektiven Empfinden der Patienten, zum anderen jedoch auch an der Nachbeobachtungszeit und an der angewandten Operationstechnik. Je nach Quelle kann bei der extrakapsulären Dissektion eine Inzidenz von 4% und bei

der Technik der Parotidektomie eine Inzidenz von 6-44% bestehen.⁹⁷ Je mehr Gewebe entfernt wird, desto höher ist die Inzidenz des Frey-Syndroms.³⁰ Typischerweise wird während der Operation eine Barriere zwischen der Gl. parotidea und der darüber liegenden Haut eingebracht.^{96,98} Dabei kann es sich um einen präparierten Hautlappen oder einen Schwenklappen des M. sternocleidomastoideus handeln.⁹⁹ Einige Studien belegen, dass dies das Auftreten des Frey Syndroms verhindern soll, andere Studien hingegen sehen in dieser Methode keinen signifikanten Präventionseffekt.^{100,101}

2.6.3. Fisteln und Sialocelen

Die Inzidenz des Auftretens einer Speichelfistel oder Sialocele nach Parotidektomie beträgt 5-39%.¹⁰² Die Speichelfistel tritt in bis zu 20% der Fälle nach einer Parotidektomie auf.³¹ Die Ursache einer Sialocele ist die Ansammlung von Speichel innerhalb des Operationsgebiets. Die Ursache einer Fistel liegt darin, dass Speichel über einen Kommunikationsweg an die epitheliale Oberfläche hin dräniert.¹⁰² Beides ist mit einer Verletzung des Drüsenparenchyms während der Operation verbunden.⁷ Je mehr Drüsengewebe entfernt wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für diese Komplikationen.³⁰

2.6.4. Rezidive

Bei einem Rezidiv handelt es sich um das Wiederauftreten einer Erkrankung, die zuvor bereits vermutlich erfolgreich therapiert wurde. Die Gründe für das Auftreten eines Rezidivs des pleomorphen Adenoms sind vielfältig. Eine inadäquate chirurgische Therapie, bei der es zur Kapselruptur und damit zu einer Tumorzellverschleppung kommt, kann das Auftreten eines Rezidivs begünstigen. Auch eine inkomplette Resektion des Tumors wird als Ursache genannt. Zudem spielen die pathologischen Kriterien des Tumors, wie der histologischen Subtyp, die Dicke und Beschaffenheit der Tumorkapsel, die Tumorgröße sowie bestehende Pseudopodien und Satellitenknoten, eine wichtige Rolle.⁴⁰

Das Rezidivrisiko variiert von 10-58%.^{43,103} Es ist zu beachten, dass die Entstehung eines Rezidivs einen komplexen Vorgang darstellt und dass das Vorliegen eines der Risikofaktoren nicht zwangsläufig zu einem Rezidiv führt. Dadurch, dass es auch zu makroskopisch nicht sichtbaren Kapselverletzungen mit Tumorzellverschleppung kommen kann, ist es außerdem nicht immer eindeutig zu definieren, ob eine Kapselverletzung stattgefunden hat. Es ist möglich, dass eine Kapselverletzung während der Operation nicht wahrgenommen wird und fälschlicherweise eine Rezidivbildung trotz intakter Tumorkapsel während der Operation diagnostiziert wird.¹⁰³

Die angewandte Operationsart spielt eine wichtige Rolle in Bezug auf das Rezidivverhalten pleomorpher Adenome. Deshalb wurde die lange Zeit standardisierte angewandte Enukleation von der lateralen, subtotalen und totalen Parotidektomie abgelöst. Kam es bei der angewandten Enukleation noch in bis zu 45% der Fälle zur Rezidivbildung, konnte die Rezidivrate durch die Umstellung der Operationsart deutlich reduziert werden.³⁹

Histologisch handelt es sich bei den Rezidiven des pleomorphen Adenoms am häufigsten um den hypozellulären Subtypen. Dieser zeigt meist eine inkomplette Kapsel auf.¹⁰⁴ Auch eine inkomplett ausgebildete Pseudokapsel, ein Bestehen der Tumormasse über die Kapsel hinaus sowie histologisch vorliegende Pseudopodien und Satellitenknoten des Tumors sind häufig bei Rezidiven des pleomorphen Adenoms zu finden. Das Vorliegen multinodulärer pleomorpher Adenome führt im Vergleich zu singulären Knoten häufiger zu einem Rezidiv.¹⁰⁵

Das pleomorphe Adenom ist ein langsam wachsender Tumor. Auch nach fünf bis sieben Jahren nach der Operation kann es zum Auftreten von Rezidiven kommen.¹⁰⁶

2.6.5. Maligne Entartung

Mit der Häufigkeit der Rezidive und dem langjährigen Fortbestehen des Tumors steigt die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung. Das Risiko einer malignen Transformation des pleomorphen Adenoms wird mit 5-15% angegeben.¹⁰⁵ Die Diagnosesicherung eines Malignoms stellt häufig eine Herausforderung dar, denn bereits das pleomorphe Adenom in seiner rein benignen Form kann schon morphologische Zellatypien aufweisen. Innerhalb des sehr vielfältigen histologischen Bildes des pleomorphen Adenoms kann es dazu kommen, dass Anzeichen bestehender

maligner Zellen übersehen werden. Hinweise auf eine maligne Entartung geben ein schnell progredientes Wachstum der Raumforderung sowie eine plötzliche eintretende periphere Fazialisparese ohne iatrogene Ursache.¹⁰⁷

Als weitere Risikofaktoren für eine maligne Entartung werden neben der Häufigkeit der Rezidive auch ein erhöhtes Lebensalter und eine Tumorgöße von >2,0cm sowie das Vorliegen multipler Knoten angegeben. Männer sind insgesamt häufiger von einer malignen Transformation des pleomorphen Adenoms betroffen als Frauen. Das Risiko der Entartung steigt mit der Häufigkeit der bereits erfolgten Operationen und mit längerer Dauer der Erkrankung.¹⁰⁶

Eine direkte Verbindung zwischen der Kapseldicke und dem Rezidivverhalten des Tumors besteht nach aktuellen Studien nicht. Die am häufigsten rezidivierenden myxoiden Subtypen weisen jedoch eine Kapseldicke von weniger als 5µm auf.⁵⁵

Im Fall einer malignen Entartung handelt es sich histologisch in 5-25% der Fälle um ein Karzinom ex pleomorphes Adenom. Diese Tumorentität zeigt eine schlechtere Prognose auf und ist häufig mit lokoregionalen Lymphknotenmetastasen assoziiert.¹⁰⁸ Seit 1991 wird das myoepitheliale Karzinom ebenfalls als eigener maligner Subtyp deklariert.¹⁰⁹

Das myoepitheliale Karzinom kann de novo oder aus einem bereits bestehenden pleomorphen Adenom entstehen. Ungefähr 80% der diagnostizierten myoepithelialen Karzinome entstehen aus einem vorher bereits bestehenden pleomorphen Adenom.¹¹⁰

Eine weitere seltene Entartungsform des pleomorphen Adenoms stellt das Carcinosarkoma ex pleomorphes Adenom dar. Dieses zeichnet sich häufig durch Schmerzen im Bereich des Tumors und ein aggressives Wachstumsverhalten aus.¹¹¹

Die Prognose bei vorliegender maligner Entartung des pleomorphen Adenoms ist kontrovers diskutiert und hängt stark vom jeweiligen histologischen Subtypen ab. Eine vollständige operative Entfernung stellt die Therapie der Wahl dar. Als Therapieart sollte vorzugsweise eine radikale oder totale Parotidektomie angewandt werden. In der Regel wird diese durch eine Neck-Dissection der angrenzenden Halslymphknoten ergänzt. Die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie, vor allem einer lokalen Radiatio, besteht bei vorliegenden Risikofaktoren.^{109,112}

2.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Obwohl Operationen des pleomorphen Adenoms in der Gl. parotidea nun schon seit Mitte des 19. Jahrhunderts vorgenommen werden, bestehen in der internationalen Literatur immer noch Kontroversen aber auch Unwissenheit über das Rezidivverhalten des pleomorphen Adenoms. Es existieren zudem keine Therapieleitlinien zur Behandlung von Rezidiven. Dies ist zum einen der histologischen und pathologischen Vielfältigkeit des pleomorphen Adenoms und zum anderen seiner recht niedrigen Inzidenz zuzusprechen. Die Therapiekonzepte reichen von weit umfassenden Eingriffen im Sinne einer totalen Parotidektomie oder Revisionsoperation bis hin zu einem möglichst kleinen und gewebeschonenden Eingriff oder gar einer „Wait & Scan - Strategie“.^{113,114}

Zudem stellt die Differenzierung zwischen dem morphologisch sehr variablen pleomorphen Adenom und einem Malignom eine diagnostische Herausforderung dar. Somit ist es notwendig, das Wissen über das Verhalten des pleomorphen Adenoms sowie über den Verlauf der einzelnen Patientenfälle zu erweitern und bestenfalls ein einheitliches und gut wirksames Diagnose- und Behandlungsschema zu entwickeln.

Operationen der Gl. parotidea wurden an der HNO-Uniklinik Köln seit dem Jahre 1985 unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Eberhard Stennert (von 1985 - 2004) schwerpunktmäßig durchgeführt. In den nachfolgenden Jahren wurde die Expertise auf dem Gebiete der Parotischirurgie klinisch und wissenschaftlich erweitert. Unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. med. K.-B. Hüttenbrink und jetzt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. J.P. Klußmann wurden mehrere wissenschaftliche Artikel zur Behandlung von gut- und bösartigen Parotistumoren aus der HNO-Uniklinik Köln veröffentlicht. Die hohe Anzahl der behandelten Patienten wurde in zahlreichen Studien zusammengefasst und untersucht.^{115,116}

Die vorliegende Datenbank aus dem Zeitraum von 30 Jahren (06/1991 – 02/2021) umfasste insgesamt Daten von 2337 Patienten, davon 1227 Patienten mit einem pleomorphen Adenom. Aus diesem Kollektiv konnten 83 Patienten mit einem rezidivierenden pleomorphen Adenom identifiziert und retrospektiv analysiert werden. Für die retrospektive Analyse wurden die Patientenfälle anhand der vorliegenden klinischen Daten charakterisiert. Dafür wurde anhand der vorhandenen personenbezogenen Daten, wie dem Geschlecht und dem Alter bei den jeweiligen

Vorstellungen, den auftretenden Rezidiven und ggf. den jeweiligen Operationen, eine detaillierte Patientencharakteristik für jeden Patienten erstellt. Zudem wurde der zeitliche Verlauf vom ersten Auftreten des pleomorphen Adenoms über die darauffolgenden Rezidive bis zur zuletzt dokumentierten Vorstellung des Patienten erfasst. Für jede Vorstellung der Patienten in der HNO-Uniklinik Köln wurden die jeweilig aufgenommenen klinischen Parameter wie die Funktion des N. facialis, der Status der Hals-Lymphknoten, die jeweilig durchgeführten Bildgebungen und die Größenentwicklung des Tumors dargestellt und analysiert. Im Fall einer Indikationsstellung für eine Operation wurden die präoperativen diagnostischen Parameter (präoperative Bildgebung, Fazialisstatus, klinischer Status etc.) sowie die perioperativen Parameter (Operationsart, Histologie, Tumorgröße etc.) erfasst. Alle Fälle mit maligner Entartung wurden deskriptiv dargestellt.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Patientenfälle bei vorliegenden Rezidiven des pleomorphen Adenoms zu charakterisieren und den Verlauf der Erkrankung zu verfolgen. Die zeitliche Rezidiventwicklung, Risikofaktoren sowie die Indikationsstellung für eine Revisionsoperation bzw. für eine „Wait & Scan - Strategie“ wurden dafür analysiert.

Der zeitliche Verlauf vorangegangener Behandlungen sowie die Behandlungen ab dem Zeitpunkt der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln wurden deskriptiv evaluiert. Die angewandten bildgebenden Verfahren sowie Operations- und Therapietechniken, das Verhalten des Tumors mit seinen Wandlungen sowie möglicherweise auftretende Komplikationen und Entartungen wurden ebenfalls erfasst. Zudem wurden die Patienten mit einem maligne entarteten Rezidiv des pleomorphen Adenoms einzeln betrachtet und dargestellt.

Es sollte herausgefunden werden, welche potenziellen Risikofaktoren für die Entstehung eines Rezidivs des pleomorphen Adenoms bestehen. Dabei ging es zum einen um die personenbezogenen Risikofaktoren, aber auch um jene, die sich auf die Entwicklung des Tumors und die angewandte Therapiemethode beziehen. Diesbezüglich wurde außerdem analysiert, welche klinische Patienten- und Tumorcharakteristika eher zu einer operativen Therapie oder zu einer konservativen „Wait & Scan - Strategie“ führte.

3. Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Die ausgewerteten Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Uniklinik Köln erhoben.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln zustimmend bewertet. Die Antragsnummer lautete 20-1604.

Die vorliegende Datenbank aus einem Zeitraum von 30 Jahren (06/1991 - 02/2021) umfasste insgesamt Daten von 2337 Patienten mit einem gutartigen Parotistumor, die im oben genannten Zeitraum in der HNO-Uniklinik Köln behandelt wurden. Davon hatten 1227 Patienten ein pleomorphes Adenom. Aus diesem Kollektiv konnten 83 Patienten mit einem rezidivierenden pleomorphen Adenom identifiziert werden.

In die Auswertung wurden solche Patienten eingeschlossen, die mindestens einmalig mit einem Rezidiv des pleomorphen Adenoms in der HNO-Uniklinik Köln vorstellig waren. Die Erstdiagnose des Rezidivs konnte bereits vor der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln vorliegen. Es gab keine Altersbeschränkungen. Es wurden Patienten mit sowohl konservativer (Verlaufskontrollen, Bildgebung etc.) als auch operativer Therapie (z.B. Revisionsoperationen) erfasst.

Für die Datenerhebung wurden alle in der elektronischen Patientenakte ORBIS bzw. im Archiv befindlichen (Papier-)Dokumente einbezogen. Darunter befanden sich Verlaufsdocumentationen, Arztbriefe, Operationsberichte, histologische Berichte und radiologische Berichte.

Insbesondere wurden folgende Parameter erfasst:

- Angaben zu vorangegangener Anamnese (Erstdiagnose des Rezidivs, Art und Anzahl der vorangegangenen Behandlungen)
- die Anzahl und das Datum der Vorstellung in der HNO-Uniklinik Köln
- der klinische Befund inkl. Funktion des N. facialis
- der Halslymphknotenstatus
- durchgeführte bildgebende Verfahren (Sonographie, CT, MRT)
- Art und Anzahl der durchgeführten Operationen in der HNO-Uniklinik Köln
- die Histologie und Malignität

Die klinische Dokumentation erlaubte die Erhebung der Patientencharakteristika über die stattgefundenen Vorbehandlung sowie über die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der jeweiligen Behandlung. Die Befunddokumentation wurde herangezogen, um die Fazialisfunktion zum jeweiligen Zeitpunkt und die deskriptiven Merkmale des Tumors bzw. des Rezidivs zu erheben. Zudem wurde der klinische Status der Lymphknoten erfasst.

Wenn der Tumor klinisch palpabel war, ließ sich auch festhalten, wo der Tumor lokalisiert war und ob er im Vergleich zur letzten Vorstellung größenprogredient war. Anhand des radiologischen Befundes konnten Aussagen über die Lokalisation, die Multilokularität und die Größe des Tumors bzw. der Tumore getroffen werden. Die Tumorgöße wurde anhand der Bildung ermittelt und definiert als <2,0cm, 2,0-5,0cm und >5,0cm. Klinisch deskriptive Daten zum geplanten Therapieverlauf sowie ggf. die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie wurden dem Arztbrief entnommen.

Durch den Operationsbericht war ersichtlich, ob und wann eine Operation erfolgt ist, welche Operationsmethode und welcher Zugang gewählt wurde (enoral, von außen etc.). Zudem wurden die peri- und postoperativen Komplikationen erfasst.

Aus dem histologischen Bericht wurden die Parameter Tumorgöße, Tumoranzahl, Status der entfernten Lymphknoten, falls zutreffend, sowie die Histologie erfasst.

In Tabelle 2 sind alle erhobenen Parameter zusammengefasst.

Patientencharakteristika:	<ul style="list-style-type: none"> • Biologisches Geschlecht • Alter • Betroffene Seite (links / rechts)
Patienten mit auswärtiger Vortherapie:	<ul style="list-style-type: none"> • Datum der ersten auswärtigen Therapie • Alter bei der ersten auswärtigen Therapie • Anzahl der auswärtigen Therapien • Operation durchgeführt (ja / nein) • Erfolgte Operationsart • Jahre zwischen den einzelnen Therapien
Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln:	<ul style="list-style-type: none"> • Datum der Vorstellung • Alter bei der Vorstellung • Bildgebung bei Vorstellung vorhanden • Bildgebungsart bei Vorstellung (Sonographie, CT, MRT) • Diagnose der Bildgebung (Rezidiv / kein Rezidiv) • Lymphknotenstatus klinisch (vergrößert / nicht vergrößert) • Fazialisfunktion (Parese mit Paresegrad / keine Parese) • Raumforderung palpabel (Größe, Lokalisation, singular / multiple) • Raumforderung radiologisch darstellbar (Größe, Lokalisation, singular / multiple) • Lymphknotenstatus radiologisch (vergrößert / nicht vergrößert) • Operation bei der Vorstellung durchgeführt (ja / nein) • Erstoperation oder Revisionsoperation • Operationsart (Enukleation, laterale Parotidektomie etc.) • Intraoperativer Zugang zum Tumor

	<p>(enoral / von außen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorkapsel während der Operation (intakt / verletzt) • Fazialisfunktion während der Operation (eingeschränkt / uneingeschränkt) • Umfang der Resektion (vollständig, unvollständig) • Histologie des resezierten Gewebes (benigne / maligne) • Lymphknotenstatus nach Operation (tumorfrei / -befallen) • Malignität des resezierten Gewebes (ja / nein) • Infiltration in Nachbarstrukturen (ja / nein) • Lokalisation der Infiltration • Adjuvante Strahlentherapie (ja / nein) • TNM-Klassifikation (T1/2/3/4, N1/2, M0/1)
--	---

Tabelle 2 Übersicht der erhobenen Parameter

Bei jeder weiteren Vorstellung in der HNO-Uniklinik Köln wurden die gleichen Parameter erhoben.

3.2 Patienten mit auswärtiger Vortherapie

Die Daten der Patienten, die bereits auswärtig mit der Diagnose eines pleomorphen Adenoms bzw. einem Rezidiv eines pleomorphen Adenoms vorbehandelt wurden, wurden bei der Erstvorstellung im Anamnesegespräch dokumentiert und waren somit dem Anamnesebogen zu entnehmen. Die Patienten wurden hierfür befragt, ob sie schon einmal Auffälligkeiten im Bereich der Gl. parotidea gehabt haben und ob diesbezüglich schon mal operative Eingriffe außerhalb der HNO-Uniklinik Köln erfolgt sind. Wenn eine stattgefunden Operation bejaht wurde, wurden das Operationsdatum und die Art des Eingriffs dokumentiert. Zu den Operationsarten gehörten eine Probeentnahme (PE), die Enukleation, die laterale Parotidektomie, die subtotale Parotidektomie, die totale Parotidektomie und die Revisionsparotidektomie.

3.3 Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln

Die Dokumentation des Therapieverlaufs in der HNO-Uniklinik Köln erfolgte bei jedem Patienten bei jeder Wiedervorstellung mithilfe des standardisierten Anamnesebogens, mit dem auch der klinische Befund erfasst wurde. Somit konnten Parameter wie das Datum der Vorstellung, das Alter des Patienten sowie die vorangegangene und die aktuelle Anamnese erfasst werden.

Klinisch deskriptive Parameter wie der palpatorische Befund, die Lokalisation des Tumors, der palpatorische Lymphknotenbefund und die Fazialisfunktion konnten hieraus erhoben werden. Bei vorliegender Einschränkung der Fazialisfunktion wurde der Schweregrad anhand der Gradeinteilung einer Fazialisparese nach House und Brackmann (HB) angegeben (HB-Score, Tab. 3). Bei der Untersuchung der Hals-Lymphknoten wurde zwischen nicht vergrößert, vergrößert palpabel, nur radiologisch vergrößert sowie klinisch palpabel und radiologisch vergrößert unterschieden.

Aus dem Vorhandensein des radiologischen Befunds bzw. aus dem klinischen Verlauf wurden vorhandene Bildgebungen erfasst. Bei den bildgebenden Verfahren handelte es sich um die Sonographie, die MRT oder die CT. Aus diesem Befund wurden die Parameter das Vorhandensein des Tumors, die Multilokularität und die Größe des Tumors analysiert. Die Größe des Tumors wurde in Zentimetern angegeben.

House - Brackmann Score	Funktion des Gesichts	Funktion in Ruhe	Funktion der Stirn	Lidschluss	Mund
I: normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
II: leichte Parese	Schwäche/ Synkinese bei genauer Beobachtung erkennbar	Normal	Reduziert	Fast normal	Gering
III: mäßige Parese	Offensichtliche Seitendifferenz, Synkinese, Kontraktur	Normal	Noch vorhanden	Vollständig	Gering reduziert
IV: mäßig starke Parese	Entstellende Asymmetrie	Normal	Keine	Inkomplett	Asymmetrie
V: starke Parese	Noch geringe Restbeweglichkeit erkennbar	Asymmetrie	Keine	Inkomplett	Asymmetrie
VI: komplette Paralyse	Keine Restbeweglichkeit erkennbar	Tonusverlust	Keine	Keine	Keine

Tabelle 3 Gradeinteilung einer Fazialisparese nach House und Brackmann

Bei einer Indikationsstellung für eine Operation wurden die klinischen Charakteristika des Patienten zum Zeitpunkt der Operation erfasst. Die Operation fand unter stationären Bedingungen und in der Regel unter Vollnarkose statt. Es wurde zumindest eine Lupe, meist jedoch ein Operationsmikroskop verwendet. Der Operationsverlauf wurde dem Operationsbericht entnommen. Parameter wie der Zugangsweg (enoral, von außen) sowie die Operationsart wurden evaluiert. Als Operationsart wurden die Enukleation, die laterale Parotidektomie, die subtotale Parotidektomie, die totale Parotidektomie, die radikale Parotidektomie und die Revisionsparotidektomie angegeben. Weitere deskriptive Parameter wie die Kapselexposition und der Erhalt der Fazialisfunktion sowie die Möglichkeit einer in-sano-Tumorresektion wurden dem Operationsbericht entnommen.

3.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit der Software IBM SPSS Statistics Version 27 (International Business Machines Corporation (IBM), New York, United States of America) erfasst und statistisch ausgewertet.

Für die deskriptive Statistik werden die Daten als absolute Zahlen (N) und in Prozent (%) angegeben. Die quantitativen Daten werden als Mittelwert (MW) (\pm Standardabweichung (SD)) mit Minimum (min.) – Maximum (max.) oder als Median mit 95% Konfidenzintervall (KI) mit Untergrenze (UG) und Obergrenze (OG) angegeben.

Für die Analyse von möglichen Unterschieden unabhängiger Gruppen wurde bei normalverteilten Daten (Alter der Patienten in Abhängigkeit zum Geschlecht, mittleres Alter bei Ersttherapie, mittleres Alter bei Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln und zum Zeitpunkt der Operationen) der ungepaarte t-Test durchgeführt. Bei fehlender Normalverteilung (Anzahl der Vorstellungen, durchschnittliches Alter bei den weiteren Vorstellungen, Zeitintervalle zwischen den jeweiligen Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln, Anzahl vorangegangener Operationen) wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov Test und der Shapiro-Wilk Test durchgeführt.

Es wurde der Pearson's Chi-Quadrat bzw. der Exakten Test nach Fischer verwendet, um Zusammenhänge zwischen Variablen mit kategorialen Merkmalen mit Korrelationen zu untersuchen (Patientenmerkmale, Lymphknoten-Status, Tumorgröße, Größenprogredienz, radiologischer und klinischer Status des Tumors für operierte vs. nicht operierte Patienten). Die Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $<0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Das allgemeine Patientenkollektiv

Die vorliegende Datenbank aus dem Zeitraum von 30 Jahren (06/1991 bis 02/2021) umfasste insgesamt 2337 Patienten, davon 1227 mit einem pleomorphen Adenom. Aus diesem Kollektiv konnten 83 Patienten mit einem rezidivierenden pleomorphen Adenom identifiziert und retrospektiv analysiert werden.

Die 83 Patienten stellten sich insgesamt 231-mal in der HNO-Uniklinik Köln vor. Davon waren 33 (39,8%) Patienten männlich und 50 (60,2%) weiblich (Abb. 14a.) Das Alter der Patienten lag zwischen 17,6 (min.) und 82,7 (max.) Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 48,1 ($\pm 15,5$; min 17,6 – max. 82,7) Jahre (Abb. 13). Das mittlere Alter der weiblichen und männlichen Patienten unterschied sich nicht signifikant (t-Test $p=,827$).

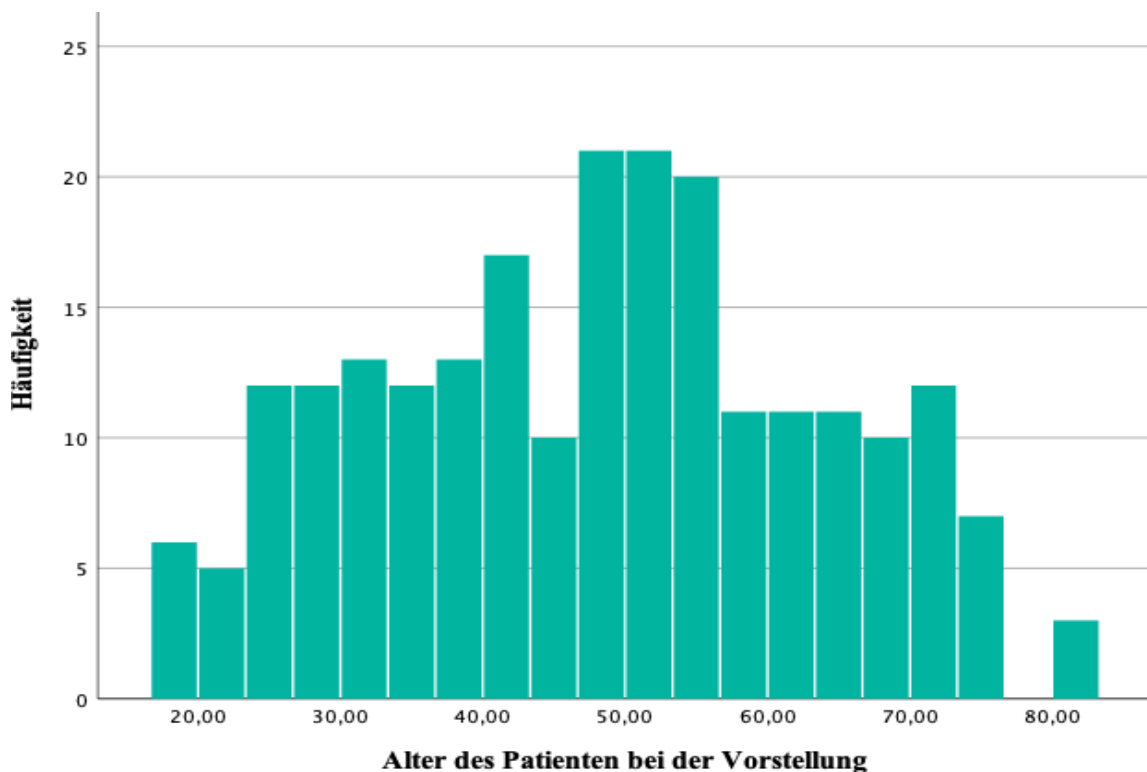


Abbildung 13 Histogramm der Altersverteilung aller vorstelligen Patienten im gesamten Zeitraum. Zu vier (4) Patienten fehlt die Angabe des Vorstellungsdatums in der HNO-Uniklinik Köln

Bei 47% (N=39) der Patienten lag das pleomorphe Adenom rechtsseitig und bei 53% (N=44) linksseitig vor (Abb. 14b.). Beidseitiges, simultanes Auftreten des pleomorphen Adenoms konnte nicht beobachtet werden. Die Seitenverteilung des vorliegenden pleomorphen Adenoms in Bezug auf die Geschlechterverteilung ist in Abbildung 15 dargestellt.

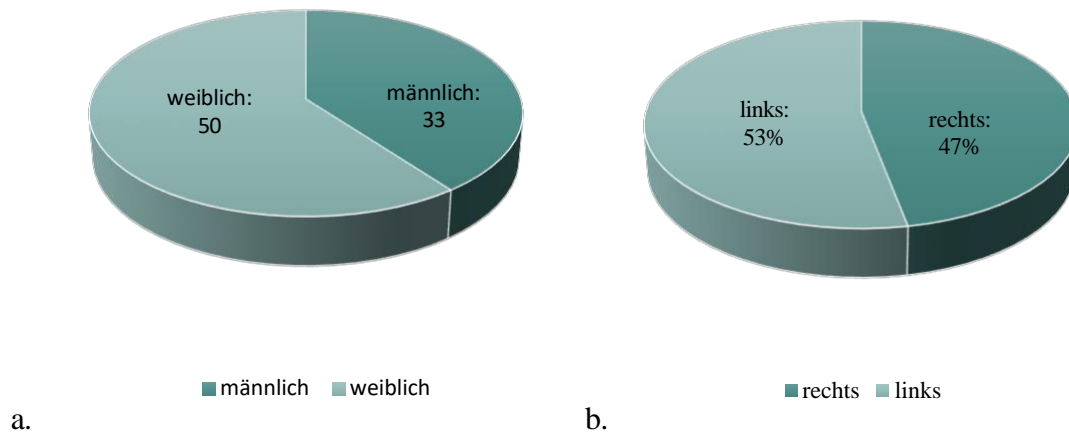


Abbildung 14a. Geschlechterverteilung der vorstelligen Patienten in absoluten Zahlen (N) und 14b. Seitenverteilung der vorstelligen Patienten in Prozent (%)

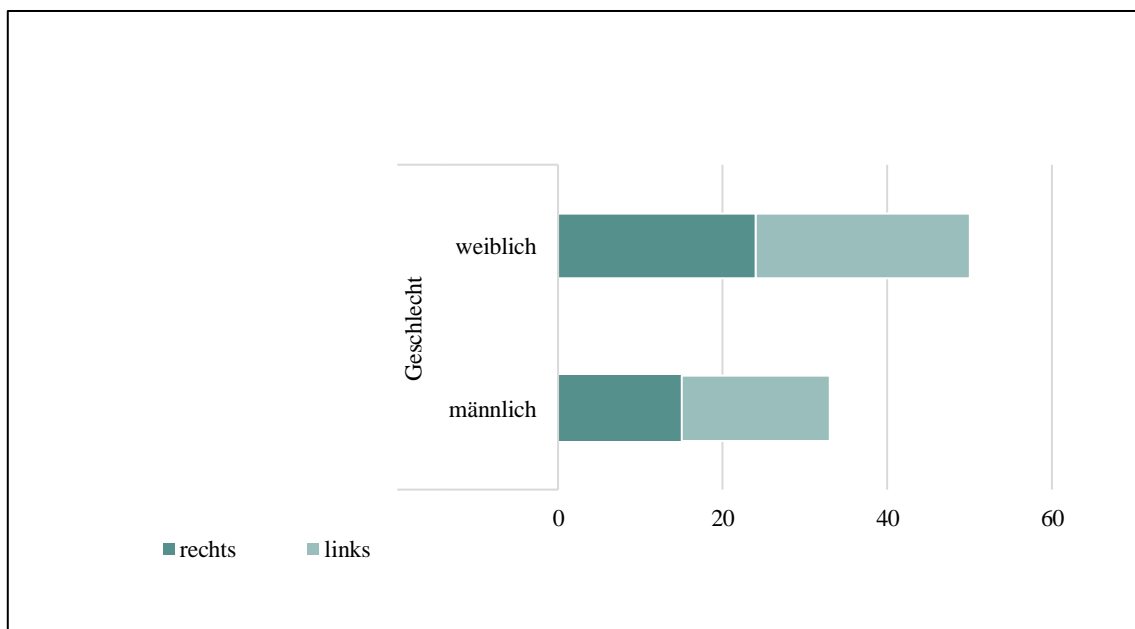


Abbildung 15 Seitenverteilung der vorstelligen Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht in absoluten Zahlen (N)

4.2 Patienten mit auswärtig erfolgter Therapie eines Rezidivs des pleomorphen Adenoms

4.2.1. Patientenkollektiv

Von den 83 Patienten waren 72 bereits vor der ersten Vorstellung in der HNO-Uniklinik Köln auswärtig mit einem pleomorphen Adenom vorstellig. Dies stellt mit 91,1% eine deutliche Mehrheit dar. Bei vier (4) Patienten fehlte die Dokumentation über eine mögliche Vorbehandlung.

Die Häufigkeit der vorangegangenen auswärtigen Vorstellungen variierte zwischen mindestens einem (N=1) bis maximal sieben (N=7) Mal. Im Durchschnitt fanden 1,6 ($\pm 1,0$; min. 1 - max. 7) Vorbehandlungen statt. Hierbei fand bei 44 (62,0%) Patienten nur eine auswärtige Vorstellung und bei 19 (26,8%) Patienten zwei auswärtige Vorstellungen statt. Die weiteren Häufigkeiten vorangegangener auswärtiger Vorstellungen sind der Abbildung 16 zu entnehmen. Zu einem (1) Patienten fehlten die Angaben bezüglich der Häufigkeit auswärtiger Vorstellungen.

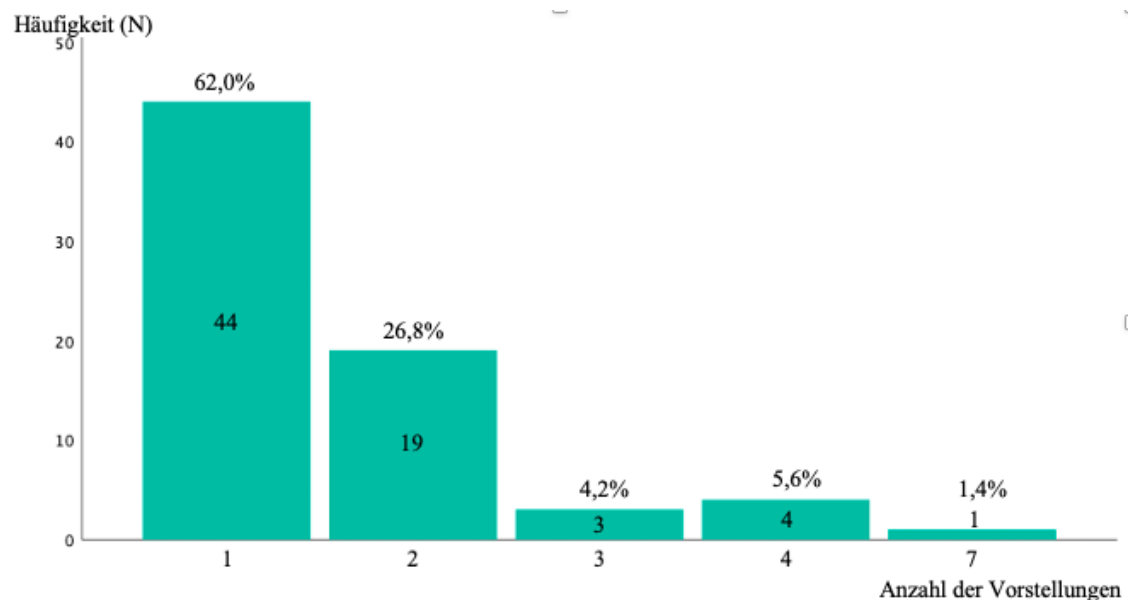


Abbildung 16 Anzahl vorangegangener auswärtiger Therapien (N=1-7) in absoluten Zahlen (N)

Das mittlere Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der auswärtiger Ersttherapie bzw. Erstvorstellung betrug 32,2 Jahre ($\pm 13,2$; min. 9,3 – max. 67,4). Das mittlere Alter der männlichen und weiblichen Patienten zum Zeitpunkt der auswärtigen Erstvorstellung unterschied sich nicht signifikant ($32,4 \pm 14,3$; min. 10,0 – max. 67,4 Jahre bzw. $32,1 \pm 12,7$; min 9,3 – max. 63,8 Jahre, t-Test $p=,680$). Zu vier (4) Patienten konnte wegen fehlender Daten kein Alter bei der auswärtigen Ersttherapie errechnet werden.

4.2.2. Auswärtig durchgeführte Operationen

Von den 72 bereits auswärtig vorstelligen Patienten wurde bei 55 (76,4%) Patienten eine Operation durchgeführt.

Die am häufigsten angewandte Operationsart bei der auswärtigen Ersttherapie war mit 49,1% (N=27) die laterale Parotidektomie, gefolgt von der Enukleation bei 29,1% (N=16) der Patienten. Bei neun (N=9; 16,4%) Patienten wurde eine Gewebeprobe (PE) entnommen. Die totale Parotidektomie und die subtotale Parotidektomie wurden nur in wenigen Fällen angewandt (Abb. 17). Bei 17 Patienten, die auswärtig vorstellig waren, fehlten die Angaben, ob eine Operation durchgeführt wurde.

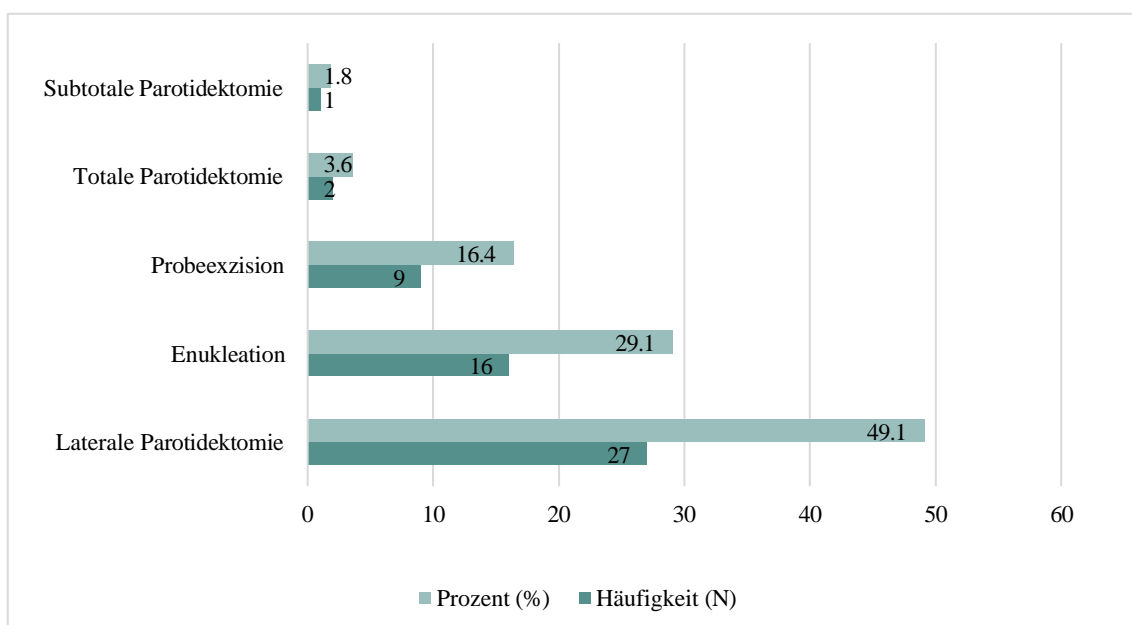


Abbildung 17 Häufigkeit der operativen Therapiearten bei erster auswärtiger Operation in absoluten Zahlen (N) und in Prozent (%)

Zwischen der ersten und zweiten auswärtigen Operation lagen durchschnittlich 6,9 Jahre ($\pm 5,4$; min. 0,4 – max. 21,0). Bei der zweiten Operation war die Revisionsparotidektomie mit 41,2% (N=7) die am häufigsten genannte Therapieart, gefolgt von der lateralen Parotidektomie und der Enukleation (Abb. 18).

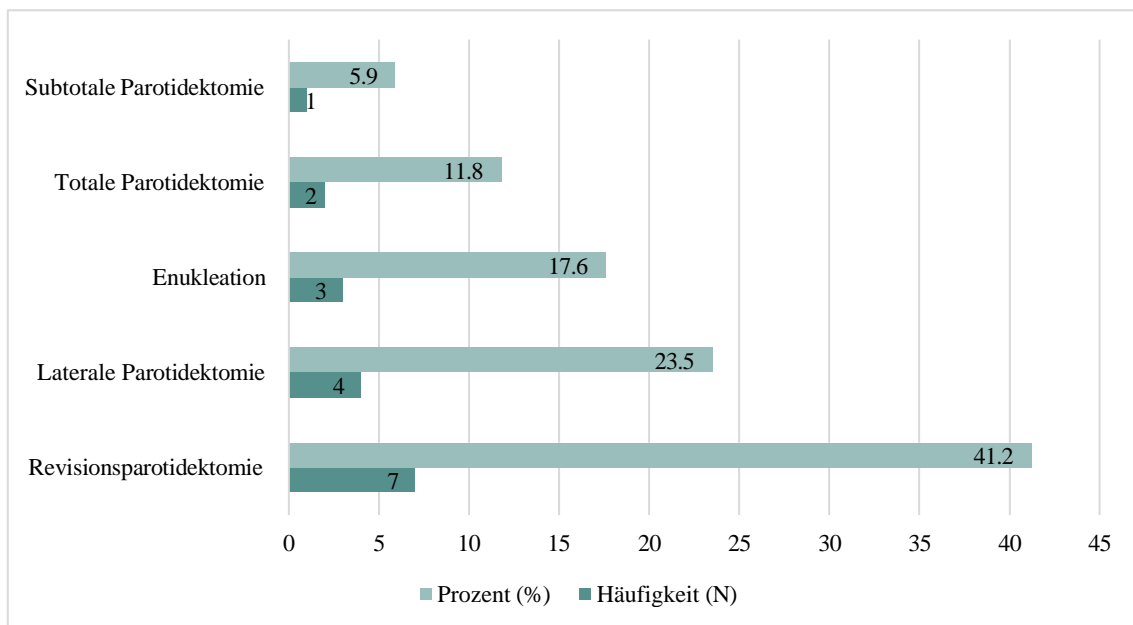


Abbildung 18 Häufigkeit der operativen Therapiearten bei zweiter auswärtiger Operation in Prozent (%) und absoluten Zahlen (N)

Zwischen der zweiten und dritten auswärtigen Operation lagen durchschnittlich 5,5 Jahre ($\pm 5,0$; min. 1,0 - max. 14,1). Die zeitlichen Abstände zwischen den nachfolgenden Operationen verkürzten sich (Tab. 4). Als Therapieart der weiteren Behandlungen ab der dritten Therapie wurde jeweils die Revisionsparotidektomie angegeben.

Zu den klinischen Parametern sowie der Art und Häufigkeit der etwaig durchgeführten Verlaufskontrolluntersuchungen bzw. Bildgebungen kann aufgrund fehlender Daten keine Aussage getroffen werden.

	Jeweilige Operationen (fortlaufende Nummer)					
	1.-2. Operation	2.-3. Operation	3.-4. Operation	4.-5. Operation	5.-6. Operation	6.-7. Operation
Anzahl der Patienten (N)	26	8	5	1	1	1
Mittelwert (Jahre)	6,9	5,5	2,9	1,0	2,0	2,0
95% KI-Untergrenze	4,7	1,3	1,6	-	-	-
95% KI-Obergrenze	9	9,7	7,4	-	-	-
Standardabweichung	5,4	5,0	3,6	-	-	-
Median	5,0	4,0	1,0	-	-	-
Minimum	0,4	1,0	0,4	1,0	2,0	2,0
Maximum	21,0	14,0	9,1	1,0	2,0	2,0

Tabelle 4 Zeitlicher Abstand in Jahren zwischen den auswärtig durchgeführten Operationen

4.3 Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln

4.3.1. Patientenkollektiv

Alle eingeschlossenen 83 Patienten waren nicht in vorheriger Behandlung in der HNO-Uniklinik Köln. Das Durchschnittsalter aller Patienten bei der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln lag bei 45,7 ($\pm 15,4$; min. 17,6 – max. 82,7) Jahren (Abb. 19). Das mittlere Alter der weiblichen und männlichen Patienten unterschied sich nicht signifikant (t-Test; $p=,992$). Zu vier (4) Patienten konnte wegen nicht vorliegender Daten kein Alter errechnet werden.

Die Patienten stellten sich durchschnittlich 13,4 ($\pm 10,7$; min. 0,1 – max. 38,9) Jahre nach der auswärtigen Erstdiagnose in der HNO-Uniklinik Köln vor.

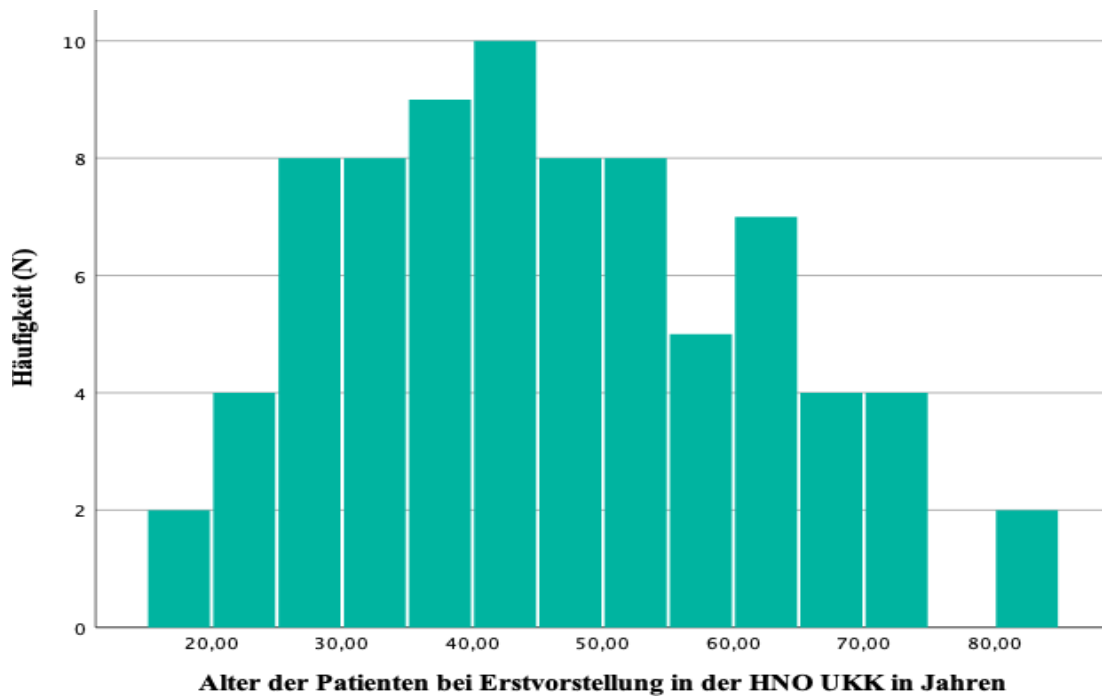


Abbildung 19 Histogramm der Altersverteilung der Patienten bei Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln in absoluten Zahlen (N)

4.3.2. Bildgebung

Bei 53 der insgesamt 83 Patienten (69,7%) lag bereits bei der ersten Vorstellung in der HNO-Uniklinik Köln eine weiterführende bildgebende Diagnostik vor. Zu sieben (7) Patienten fehlen die Angaben, ob eine Bildgebung durchgeführt wurde. Am häufigsten handelte es sich um eine MRT der Tumorregion, also dem Parotis-/Halsbereich. Diese Bildgebungsart lag bei 29 (55,8%) Patienten vor. Die CT hingegen wurde nur bei vier (N=4; 7,7%) Patienten angewandt. Bei 18 (34,6%) dieser Patienten wurde allein die Sonographie zur Bildgebung genutzt. Bei einem (N=1; 1,9%) Patienten lag sowohl ein CT- als auch ein MRT-Bild vor (Abb. 20). Zu einem (1) Patienten wurde keine genauere Angabe über die Art der Bildgebung gemacht.

In 98% (N=50) der Fälle wurde radiologisch die Diagnose eines pleomorphen Adenoms gestellt. Bei 91,7% (N=44) Patienten wurde ein Rezidiv des pleomorphen Adenoms beschrieben. Bei drei (N=3; 6,3%) Patienten wurde ein „Ersttumor“ des pleomorphen Adenoms beschrieben. Bei einem (N=1; 2,0%) Patienten wurde kein Tumor in der Bildgebung beschrieben. Bei zwei (2) Patienten wurden in dem radiologischen Befund keine Angaben zur Diagnose gemacht.

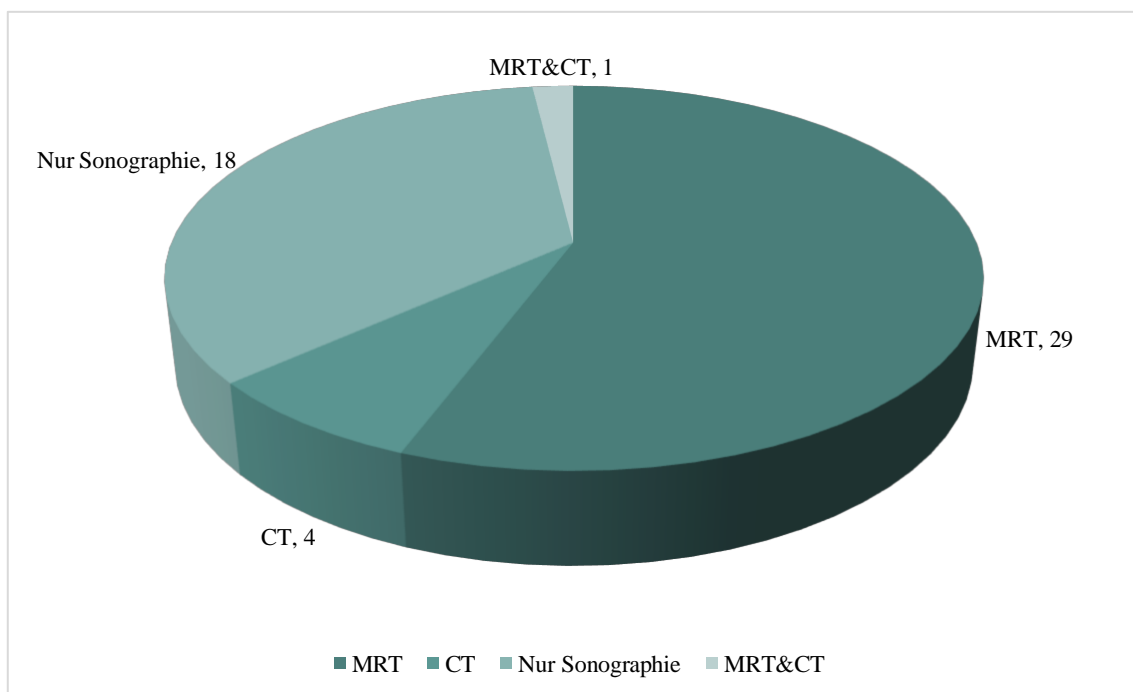


Abbildung 20 Art der Bildgebung bei der Erstvorstellung in absoluten Zahlen (N)

4.3.3. Tumorgröße und -lokalisierung

In den meisten Fällen (N=34; 46,6%) war das pleomorphe Adenom bzw. sein Rezidiv sowohl bei der klinischen Untersuchung palpabel als auch radiologisch darstellbar. Bei 28,8% (N=21) war die Raumforderung nur palpabel, bei 16 der Patienten (21,9%) hingegen nur radiologisch darzustellen. Bei zwei (N=2; 2,7%) Patienten konnte während der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln weder eine tastbare noch eine radiologisch sichtbare Raumforderung diagnostiziert werden (Abb. 21). Zu zehn (10) Patienten fehlten die Angaben zum klinischen Befund bei der Erstvorstellung.

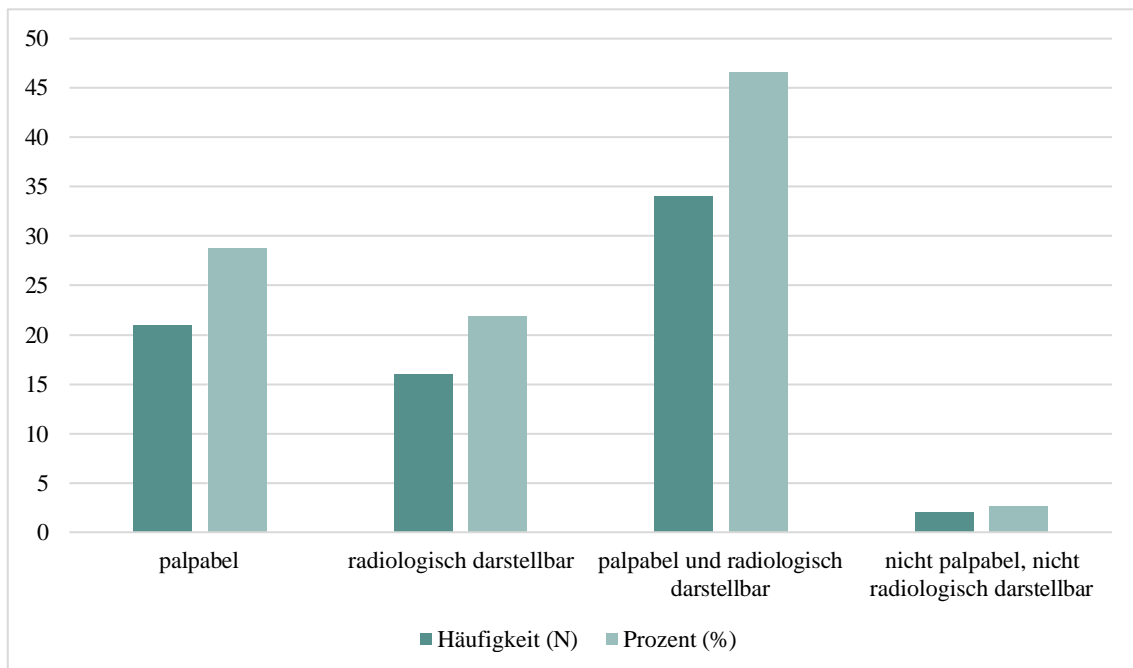


Abbildung 21 Darstellbarkeit der Raumforderung bei Erstvorstellung in absoluten Zahlen (N) und Prozent (%)

Insgesamt, also klinisch und radiologisch, handelte es sich bei 51,4% (N=38) der Patienten um singuläre und bei 45,9% (N=34) um multiple Raumforderungen. Bei zwei (N=2; 2,7%) Patienten konnte keine klare Raumforderung abgegrenzt werden. Bei neun (9) Patienten fehlten die Angaben dazu.

Die Tumorgröße lag bei 43 (58,9%) Patienten bei <2,0cm. Die Größe 2,0-5,0cm wurde 18 (24,7%) mal angegeben. Tumore mit einer Größe >5,0cm wurden bei neun (N=9; 12,3%) Patienten beschrieben. In drei (N=3; 4,1%) Fällen konnten keine Tumore bzw. keine Tumorgröße ermittelt werden. Bei zehn (10) Patienten fehlten die Angaben zur Tumorgröße.

Die meisten Raumforderungen 43,1% (N=31) waren im Parotisrestparenchym lokalisiert. Hierbei befanden sich 22,2% (N=16) der Tumore präaurikulär und 16,7% (N=12) infraaurikulär. Der Kieferwinkel wurde in 13,9% (N=10) der Fälle als Lokalisation angegeben. Zu jeweils 1,4% (N=1) wurde der Parapharyngealraum sowie die Lokalisationen paraaurikulär und retroaurikulär genannt. Bei den restlichen fünf (5) Patienten wurden keine Angaben zur Lokalisation gemacht.

4.3.4. Klinischer Befund: Hals-Lymphknotenstatus

Der Status der Halslymphknoten wurde bei 70 (97,2%) Patienten bei der Erstvorstellung erhoben und war unauffällig. Hier wurden weder palpable noch radiologisch vergrößerte Lymphknoten beschrieben. Bei jeweils einem (N=1; 1,4%) Patienten wurde eine palpable bzw. eine radiologische Vergrößerung der Hals-Lymphknoten beschrieben. Bei elf (11) Patienten wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht.

4.3.5. Klinischer Befund: Fazialisfunktion

Bei 65 (90,3%) der erstvorstelligen Patienten wurde eine normale Funktion des N. facialis diagnostiziert. Bei sieben (N=7; 9,7%) Patienten lag eine Funktionseinschränkung vor. Meistens (N=4; 57,1%) handelte es sich dabei um eine leichte Mundastschwäche. Ein Patient (N=1; 14,3%) wies eine komplette schlaffe Parese (House Brackmann Score VI) auf (Abb. 22). Aufgrund der retrospektiven Daten können zu diesem Patienten keine weiteren Angaben gemacht werden. Zu elf (11) Patienten gab es keine Angaben zur Fazialisfunktion.

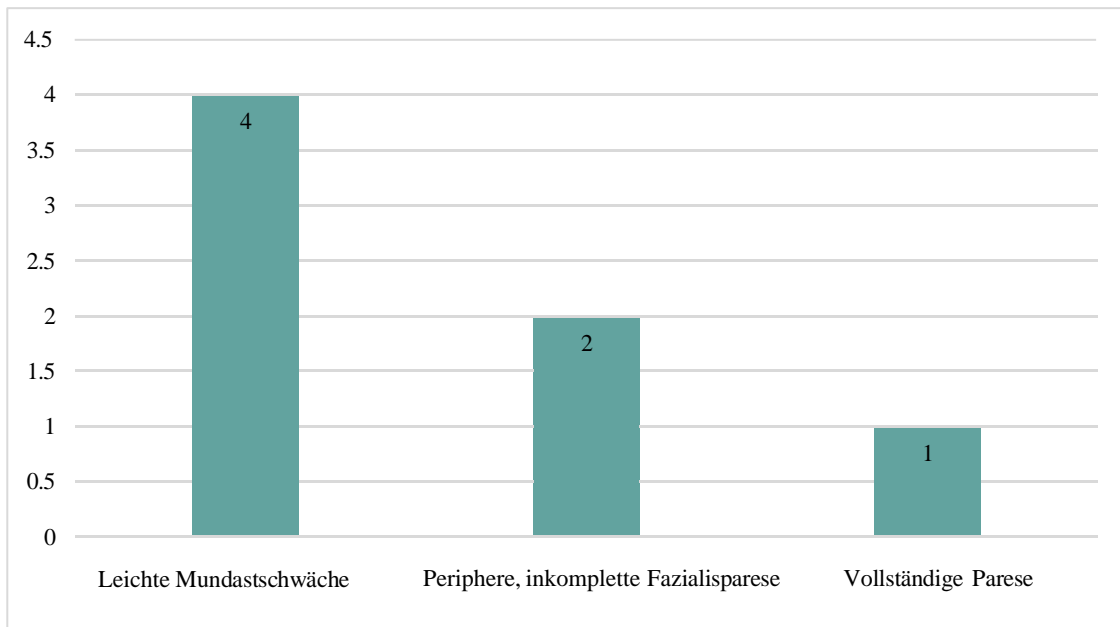


Abbildung 22 Fazialisfunktion bei der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln in absoluten Zahlen (N)

4.3.6. Operative Therapie

Eine konservative Therapie in Form eines abwartenden Verhaltens wurde zunächst 31 (39,2%) Patienten empfohlen, sodass hier zunächst keine Operation durchgeführt wurde.

Bei 48 (60,8%) Patienten wurde nach der Erstvorstellung eine Operation durchgeführt. Dabei handelt es sich bei 39 (81,3%) um eine Revisionsoperation und bei neun (N=9; 18,7%) Patienten um einen Ersteingriff. Die Revisions- und die totale Parotidektomie wurden hierbei als die häufigsten Operationsarten genannt. Die weiteren Häufigkeiten der durchgeführten Operationsarten sind in der Abbildung 23 dargestellt. Zu vier (4) Patienten fehlten die Angaben dazu, ob eine operative Therapie erfolgt ist.

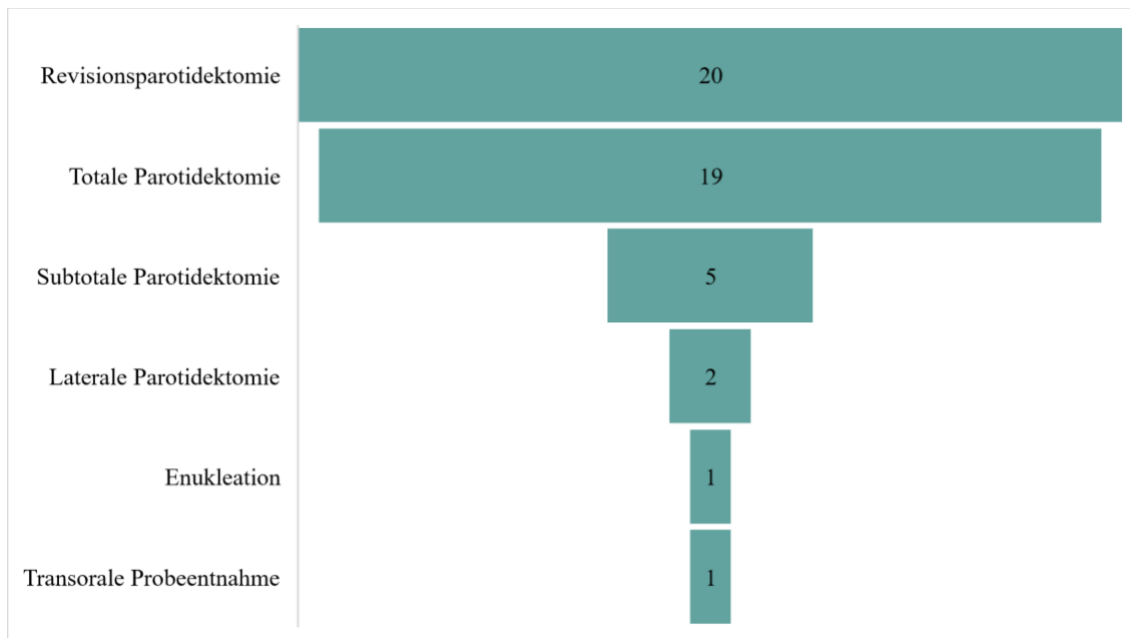


Abbildung 23 Durchgeführte Operationsarten nach der Erstvorstellung in Häufigkeiten (N)

Bei 40 (90,9%) Operationen erfolgte der Zugang von außen. Ein enoraler Zugang wurde bei drei (3; 6,8%) Operationen gewählt. Bei einer (N=1; 2,3%) Operation handelte es sich um einen kombinierten extra- und intraoralen Zugang. Zu vier (4) Operationen fehlten die Angaben über den Zugangsweg.

Bei 40 (97,6%) der 48 Operationen wurde angegeben, dass die Tumorkapsel während der Operation intakt blieb. Bei einem (N=1; 2,4%) Patienten wurde eine intraoperative Kapselverletzung dokumentiert. Zu sieben Patienten wurden keine Angaben zum Zustand der Kapsel während der Operation gemacht.

Eine vollständige Tumorentfernung konnte während 38 (90,4%) Operationen erreicht werden. Bei zwei (N=2; 4,8%) Operationen war keine vollständige Resektion möglich. Hierzu lagen keine weiteren Informationen vor. Bei weiteren zwei (N=2; 4,8%) Operationen war die Vollständigkeit unklar. Zu sechs (6) Operationen wurden keine Angaben auf Vollständigkeit der Resektion getätigt.

Eine normale postoperative Fazialisfunktion lag nach 37 (90,2%) Operationen vor. In vier (N=4; 9,8%) Fällen war die Fazialisfunktion nach der Operation eingeschränkt. Zu sieben (7) Operationen fehlten die Angaben zu der postoperativen Fazialisfunktion.

Histologisch lag bei 45 (97,8%) der Operations-Resektate ein pleomorphes Adenom vor. In einem (N=1; 2,2%) Fall war das Gewebe nicht dem pleomorphen Adenom zuzuordnen. Bei dem operativ entfernten Gewebe handelte es sich histologisch dabei um kein Rezidiv des pleomorphen Adenoms. Nähere Angaben wurden hierzu nicht gemacht. Zu zwei (2) Fällen fehlte die Bezeichnung der Histologie.

Zeichen für eine Malignität wurden histologisch in 46 (100%) der Berichte verneint. Auch die Infiltration in Nachbarstrukturen konnte bei 46 (100%) Fällen ausgeschlossen werden. In zwei (2) Fällen fehlten die Angaben zu Malignität und Infiltrationsverhalten.

4.3.7. Vergleich zwischen operierten und nicht operierten Patienten bei der Erstvorstellung

Von den insgesamt 83 Patienten wurde bei 48 (60,8%) bei der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln eine Operation durchgeführt. Bei 31 (39,2%) wurde zunächst ein konservatives, beobachtendes Verfahren angewandt. Zu vier (4) Patienten fehlten die Angaben, ob eine Operation durchgeführt wurde.

Das Geschlecht (w/m) und das Alter hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Operation (Chi-Quadrat-Test, $p=,814$; t-Test, $p=,946$). Jedoch waren die Patienten, bei denen bei der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln eine Operation geplant wurde, bei der auswärtig durchgeführten Operation älter ($34,6 \pm 12,1$ Jahre), als die mit einer primär gewählten „Wait & Scan - Strategie“ ($29,6 \pm 14,0$ Jahre; t-Test $p=,594$).

Die meisten Patienten, die direkt nach der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln eine Operation erhielten, waren bereits auswärtig vorbehandelt (N=44; 61,1%). Jedoch war die Vorbehandlung nicht ausschlaggebend für die Indikationsstellung für oder gegen eine Operation in der HNO-Uniklinik Köln (Chi-Quadrat-Test, $p=,832$).

Auch die Anzahl der vorangegangenen Operationen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Operation bei der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln (Exakter Test nach Fischer, $p=,409$).

4.3.8. Abhängigkeit der Indikationsstellung zur Operation von der Tumorgröße und -lokalisierung

Betrachtet man die Abhängigkeit, ob eine Operation durchgeführt wurde, im Zusammenhang mit der jeweiligen Tumorgröße, zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test $p=,119$, Tab. 5).

In der Bildgebung zeigten 37 (50,0%) Patienten singuläre und 34 (45,9%) Patienten multilokuläre Tumore. Bei drei (N=3; 4,1%) Patienten wurde kein Tumor diagnostiziert. Zu neun (9) Patienten fehlen die Angaben hierzu. Bei 26 (70,2%) der Patienten mit singulären und 17 (50,0%) der Patienten mit multilokulären Tumoren wurde direkt eine Operationsindikation gestellt (Chi-Quadrat-Test $p=,142$, Tab. 5).

	OP	Keine OP	Chi-Quadrat-Test
Vorangegangene auswärtige Therapie			
ja	61,1%	38,9%	$p=,837$
nein	57,1%	42,9%	
Geschlecht			
weiblich	62,5%	37,5%	$p=,693$
männlich	58,1%	41,9%	
Tumorgröße			
<2,0cm	51,2%	48,8%	$p=,119$
2,0-5,0cm	77,8%	22,2%	
>5,0cm	77,8%	22,2%	
Multilokularität			
Unilokuläre Raumforderung	70,3%	29,7%	$p=,142$
Multilokuläre Raumforderung	50,0%	50,0%	
Anzahl der vorangegangenen auswärtigen Therapien			
1-mal	65,9%	34,1%	$p=,409$
2-mal	57,9%	42,1%	
3-mal	66,7%	33,3%	
4-mal	25,0%	75,0%	
7-mal	0,0%	100,0%	

Tabelle 5 Einfluss der Patienten- und Tumorcharakteristika sowie der auswärtigen Vor-Operationen auf die Indikationsstellung zu einer operativen Therapie

4.4 Weitere Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln

4.4.1. Patientenkollektiv

Siebenunddreißig (N=37; 44,6%) der 83 Patienten mit einem Rezidiv eines pleomorphen Adenoms waren nur einmalig in der HNO-Uniklinik Köln in Behandlung (Tab. 6). Hiervon wurde bei 86,5% (N=32) eine operative Therapie durchgeführt. Alle diese Patienten waren auswärtig mindestens einmal voroperiert. Die mittlere Anzahl der Voroperationen lag bei 1,4 ($\pm 0,72$; min. 1 - max. 4) Operationen.

Bei einem (N=1; 3,9%) der 37 Patienten wurde keine Operation durchgeführt. Bei vier (4) Patienten waren die Angaben zu der empfohlenen bzw. durchgeführten Therapie fehlend.

Die weiteren 46 (55,4%) Patienten stellten sich, eingeschlossen der Erstvorstellung, insgesamt 194-mal in der HNO-Uniklinik Köln vor (Tab. 6). Durchschnittlich fanden dabei 6,9 ($\pm 4,3$; min. 2 - max. 15) Vorstellungen statt. Davon waren 16 (34,8%) Patienten männlich und 30 (65,2%) Patienten weiblich. Männliche Patienten stellten sich durchschnittlich 7,9 ($\pm 4,6$; min. 2 - max. 15) mal vor. Weibliche Patienten stellten sich durchschnittlich 6,1 ($\pm 3,9$; min. 2 - max. 13) mal vor. Die durchschnittliche Anzahl an Vorstellungen unterschied sich zwischen männlichen und weiblichen Patienten nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test $p = ,481$).

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 48,1 ($\pm 15,8$; min. 17,6 - max. 81,5) Jahren. Das mittlere Alter der männlichen und weiblichen Patienten unterschied sich nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test $p = ,795$).

Max. Anzahl an Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln	Häufigkeit (N)
1	37
2	21
3	11
4	1
5	2
6	1
7	2
8	2
10	3
11	1
13	1
15	1

Tabelle 6 Häufigkeitsverteilung der Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln in absoluten Zahlen (N)

Vierzig Patienten (N=40; 87,0%) der mehrfach vorstelligen Patienten wurden bereits auswärtig voroperiert. Die durchschnittliche Anzahl der durchgeführten Operationen lag bei 1,6 ($\pm 1,3$; min. 1 - max. 8) Operationen.

Die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Visiten lagen im Median bei neun (Med.=9,0; 95%-KI 13,3 - 21,89; min. 0,2 - max. 167,2) Monaten. Der mediane Zeitintervall zwischen den Vorstellungen bei den Patienten, die operiert wurden, war mit 3,3 (Med.=3,3; 95%-KI 6,0 - 22,6) Monaten signifikant kürzer als bei Patienten, die einer „Wait and Scan - Therapie“ unterzogen wurden (Med. 12 Monate; KI 14,4 - 24,5; Mann-Whitney-U-Test, $p < ,001$).

Die durchschnittlichen zeitlichen Abstände in Jahren zwischen den einzelnen Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

	Jeweilige Vorstellungen (fortlaufende Nummer)													
	1.-2.	2.-3.	3.-4.	4.-5.	5.-6.	6.-7.	7.-8.	8.-9.	9.-10.	10.-11.	11.-12.	12.-13.	13.-14.	14.-15.
Anzahl der Patienten (N)	46	25	14	13	11	10	8	6	6	3	2	2	1	1
Mittelwert (M)	1,1	3,4	1,2	1,3	1,1	0,8	1	0,7	1,4	1,2	0,5	0,4	0,5	0,5
95% KI-Untergrenze	0,4	1,9	0,6	0,7	0,6	0,2	0,4	0,2	0,2	1	0,4	1,3	-	-
95% KI-Obergrenze	1,8	4,9	1,7	1,9	1,6	1,4	1,7	1,2	2,7	3,4	0,6	2,1	-	-
Standardabweichung	2,3	3,7	0,9	1	0,8	0,8	0,8	0,5	1,2	0,9	0	0,2	-	-
Median	0,3	1,1	1	1,1	1,1	0,6	1,1	0,8	1,3	1	0,5	0,4	-	-
Minimum	0,9	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	0,5	0,5	0,3	0,5	0,5
Maximum	14	11,1	3,4	2,7	2,4	2,6	2,5	1,3	3	2,2	0,5	0,5	0,5	0,5

Tabelle 7 Zeitlicher Abstand in Jahren zwischen den jeweiligen Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln

4.4.2. Bildgebung

Bei den 194 Vorstellungen der Patienten wurde in 157 (82,2%) Fällen eine Bildgebung durchgeführt. Bei 34 (17,8%) Vorstellungen wurde kein bildgebendes Verfahren angewandt. Bei drei (3) Patienten fehlen die Angaben, ob eine Bildgebung durchgeführt wurde. Durchschnittlich wurden in den weiteren Behandlungen nach der Erstvorstellung 3,4 ($\pm 3,3$; min. 0 - max. 14) bildgebende Verfahren pro Patient durchgeführt. Insgesamt wurden min. 1 - max. 14 Bildgebungen durchgeführt (Tab. 8).

Eine MRT wurde mit 63,7% (N=100) am häufigsten durchgeführt. Die Sonographie allein wurde in 46 (29,3%) Fällen angewandt. Eine CT wurde fünf (N=5; 3,2%) mal durchgeführt. Bei sechs (N=6; 3,8%) Vorstellungen lagen eine CT- und eine MRT-Aufnahme vor (Abb. 24). Zu 37 Fällen fehlten die Angaben zur Art der Bildgebung.

Max. Anzahl der Bildgebungen	Häufigkeit (N)
1	10
2	16
3	6
4	2
5	1
7	3
8	1
10	3
11	1
14	1

Tabelle 8 Häufigkeitsverteilung der Bildgebungen bei den weiteren Vorstellungen nach Erstvorstellung in absoluten Zahlen (N)

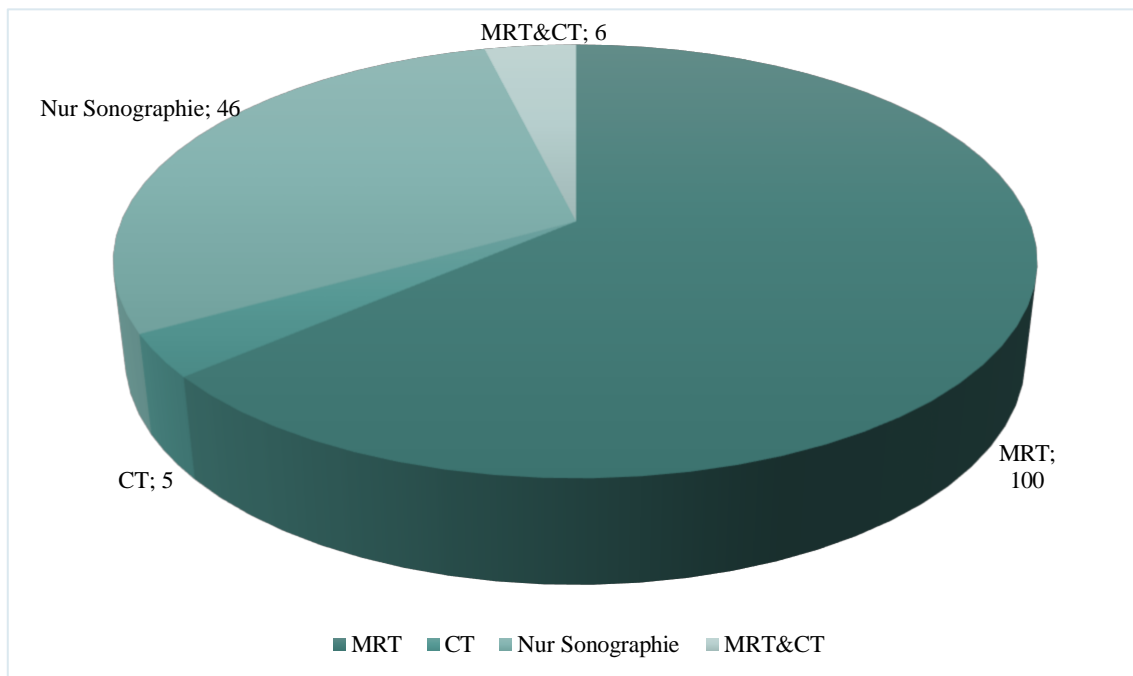


Abbildung 24 Art der Bildgebung bei allen weiteren Vorstellungen der Patienten in der HNO-Uniklinik Köln in absoluten Zahlen (N)

In der jeweiligen Bildgebung konnte 124 (81,0%) mal die Diagnose eines Rezidivs des pleomorphen Adenoms gestellt werden. In zehn (N=10; 6,6%) Fällen wurde ein Ersttumor beschrieben. Bei 19 (12,4%) Patienten konnte kein Rezidiv bzw. kein Tumor diagnostiziert werden. Zu vier (4) Patienten wurden keine Angaben zum Bildbefund gemacht.

4.4.3. Tumorgröße und -lokalisierung

Bei den weiteren Vorstellungen war das pleomorphe Adenom in der klinischen Untersuchung am häufigsten (N=84; 44,7%) sowohl palpabel als auch radiologisch darstellbar. Ein rein palpabler Knoten lag in 27 (14,4%) Fällen vor. In 54 (28,7%) Fällen war der Tumor nur radiologisch darstellbar. Bei 23 (12,2%) Patienten war kein palpables oder radiologisch darstellbares pleomorphes Adenom zu diagnostizieren (Abb. 25). Zu sechs (6) Patienten fehlten die Angaben zum klinischen Befund.

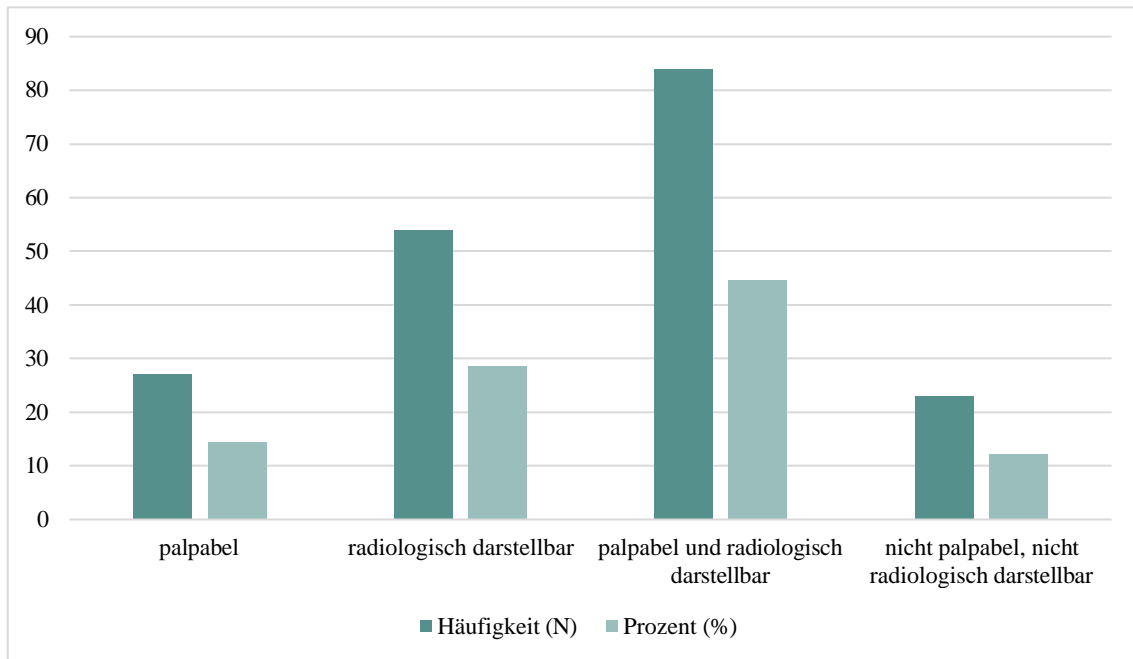


Abbildung 25 Darstellbarkeit des pleomorphen Adenoms bei den weiteren Vorstellungen in absoluten Zahlen (N) und in Prozent (%)

Multilokuläre Tumore konnten bei 88 (46,6%) Patienten radiologisch nachgewiesen werden. In 76 (40,2%) Fällen handelte es sich um singuläre Knoten. Kein Tumor konnte in 25 (13,2%) Fällen diagnostiziert werden. Fünf (5) mal wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht.

Das pleomorphe Adenom war in 75 (45,2%) Fällen radiologisch hauptsächlich im Parotisparenchym bzw. im Parotis-Restparenchym lokalisiert. Jedoch wurden auch Rezidive im Narbengewebe prä- oder infraaurikulär, aber auch im Parapharyngealraum beschrieben (Abb. 26). Bei 28 Patienten war die Lokalisation nicht bekannt.

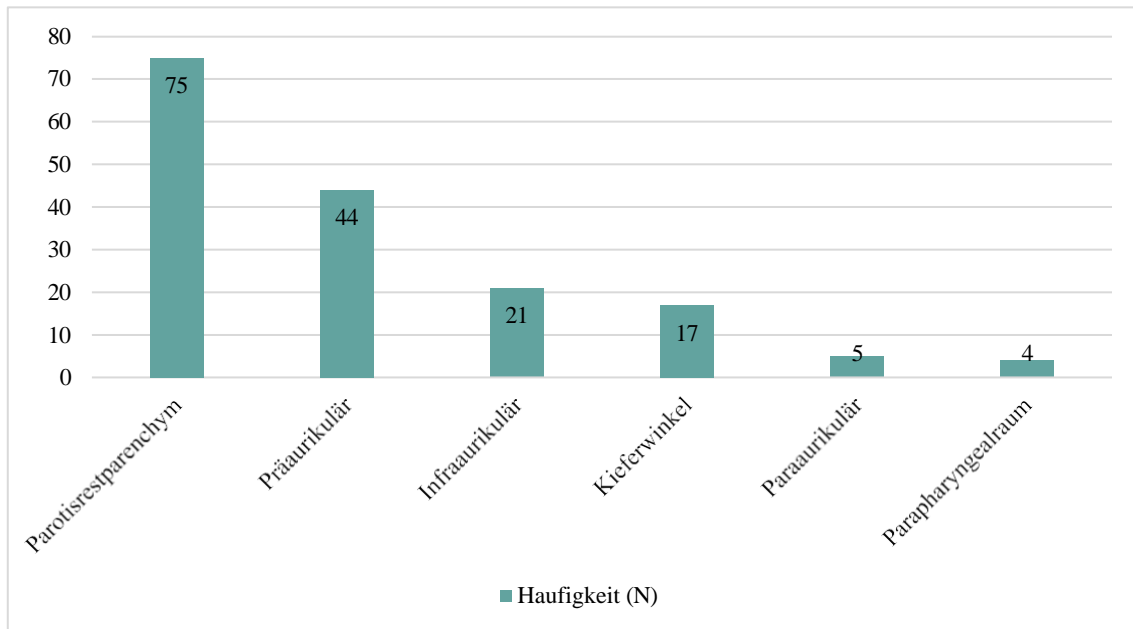


Abbildung 26 Lokalisation des pleomorphen Adenom-Rezidivs in absoluten Zahlen (N)

Bei 76 (45,8%) der Tumore wurde ein konstanter, unveränderter Befund im Vergleich zum Befund der vorherigen Vorstellung beschrieben. In 88 (53,0%) Fällen lag ein progredientes Größenwachstum vor. In zwei (N=2; 1,2%) Fällen wurden zusätzliche Knoten diagnostiziert. Zu 28 Patienten wurden keine Angaben zur Größenprogredienz gemacht.

Bei 113 (64,2%) Vorstellungen wurde die aktuelle Tumorgöße mit <2,0cm angegeben. Eine Größe von 2,0-5,0cm lag 27 (15,3%) mal vor. Größer als 5,0cm waren elf (N=11; 6,3%) Knoten. In 14,2% (N=25) Fällen konnte aufgrund der nicht nachweisbaren Tumore keine Tumorgöße angegeben werden. Tabelle 9 zeigt den Vergleich der Tumorgößen zwischen der Erstvorstellung und den weiteren Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln. In 18 Fällen wurden keine Angaben zur Tumorgöße gemacht.

Tumorgröße	Erstvorstellung in Prozent (%) und absoluter Zahl (N)	Vorstellungen im Verlauf, in Prozent (%) und absoluter Zahl (N)
<2,0cm	58,9% (N=43)	64,2% (N=113)
2,0-5,0cm	24,7(N=18)	15,3% (N=27)
>5,0cm	12,3% (N=9)	6,3% (N=11)
Kein Tumor	4,1% (N=3)	14,2% (N=25)
Fehlende Daten	10	18

Tabelle 9 Vergleich zwischen den Tumorgrößen bei der Erstvorstellung und den weiteren Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln in absoluten Zahlen (N) und in Prozent (%)

4.4.4. Klinischer Befund: Hals-Lymphknotenstatus

Der Lymphknotenstatus war in der klinischen Untersuchung bei 182 (96,8%) Vorstellungen unauffällig. In sechs (N=6; 3,2%) Fällen waren die Lymphknoten am Hals als vergrößert beschrieben. Bei sechs (6) Vorstellungen fehlten die Angaben dazu. Die Art, wie die Vergrößerung darzustellen war, ist der Abbildung 27 zu entnehmen.

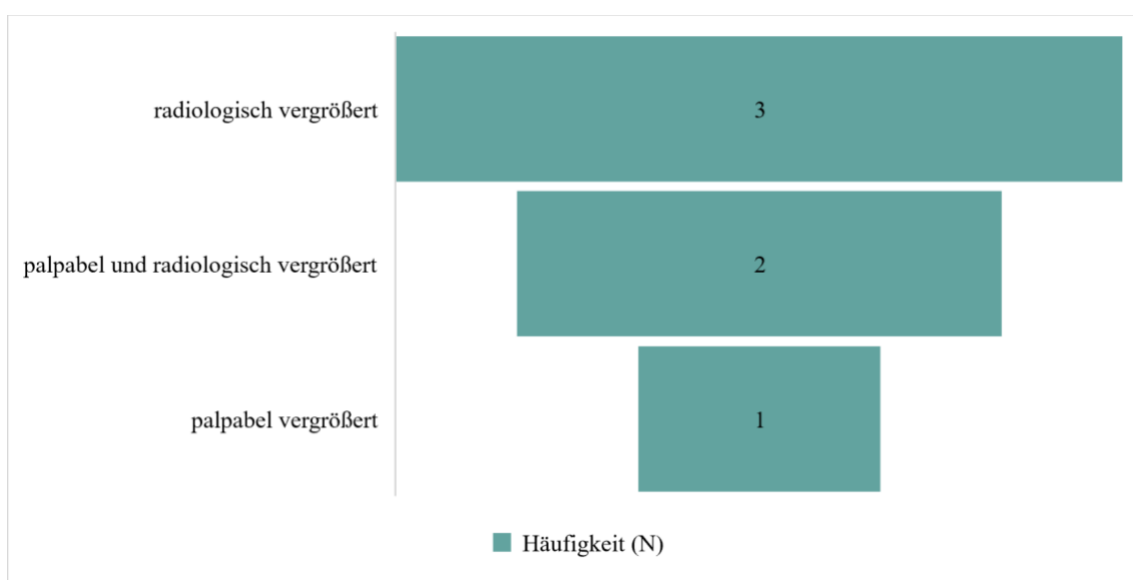


Abbildung 27 Darstellbarkeit der auffälligen, vergrößerten Lymphknoten in absoluten Zahlen (N)

4.4.5. Klinischer Befund: Fazialisfunktion

In der klinischen Untersuchung zeigte sich in 128 (68,4%) Fällen eine normale, uneingeschränkte Funktion des N. facialis. Bei 59 (31,6%) Vorstellungen war eine Einschränkung der Funktion festzustellen. Zu sieben (7) Vorstellungen fehlten die Angaben zum Befund der Fazialisfunktion.

In Bezug auf den Paresegrad wurde am häufigsten (N=36; 67,9%) eine leichte Mundastschwäche angegeben. Bei zwölf (N=12; 22,6%) Vorstellungen wurde eine periphere, inkomplette Fazialisparese diagnostiziert. Bei einem (N=1; 1,9%) Patienten lag eine Parese nach dem House-Brackmann Score II vor. Der House-Brackmann Score V wurde in vier (N=4; 7,5%) Fällen angegeben. Zu sechs (6) Patienten fehlten die Angaben hierzu.

4.4.6. Operative Therapie

Innerhalb der insgesamt 231 Vorstellungen von 83 Patienten wurden 101 (44,3%) Operationen durchgeführt. Bei 127 (55,7%) Vorstellungen wurde eine „Wait & Scan - Strategie“ gewählt. Bei drei (3) Vorstellungen fehlte die Information, ob eine Operation durchgeführt wurde.

Bei den 194 Vorstellungen von Patienten, die mehrfach in der HNO-Uniklinik Köln vorstellig waren, wurden insgesamt 68 (35,1%) Operationen durchgeführt. Es wurden min. 1 - max. 8 Operationen durchgeführt (Tab. 10).

Von den 68 Operationen waren 59 (86,8%) Revisionsoperationen. Bei neun (N=9; 3,2%) Operationen handelte es sich um einen Ersteingriff.

Anzahl an Operationen	Häufigkeit (N)
1	63
2	9
3	2
6	1
8	1

Tabelle 10 Maximale Anzahl an Operationen in absoluten Zahlen (N)

Die durchschnittlichen zeitlichen Abstände in Jahren zwischen den einzelnen Operationen sanken (Tab. 11).

	Jeweilige Operationen, fortlaufende Nummer						
	1.-2.	2.-3.	3.-4.	4.-5.	5.-6.	6.-7.	7.-8.
Anzahl der Patienten (N)	12	4	5	2	1	1	1
Mittelwert (Jahre)	4,3	4,9	2,9	1,2	1,7	0	3
95% KI-Untergrenze	1,5	0,8	1,6	14	-	-	-
95% KI-Obergrenze	7	11	7,4	16	-	-	-
Standardabweichung	4,3	3,6	3,6	1,7	-	-	-
Median	3,2	3,5	1	1,2	-	-	-
Minimum	0	2,4	0,4	0,1	1,7	0	3
Maximum	13,9	10	9,1	2,4	1,7	0	3

Tabelle 11 Abstand in Jahren zwischen den jeweiligen Operationen in der HNO-Uniklinik Köln

Als Operationsart wurde 37 (56,1%) mal die Revisionsparotidektomie angegeben. In 20 (30,3%) Fällen wurde eine totale Parotidektomie durchgeführt. Drei (N=3, 4,5%) mal wurde eine PE durchgeführt. Jeweils zweimal (N=2; 3,0%) handelte es sich um eine subtotale bzw. radikale Parotidektomie. In je einem (N=1; 1,5%) Fall wurde eine Enukleation und eine Neck-Dissection durchgeführt. (Abb. 28).

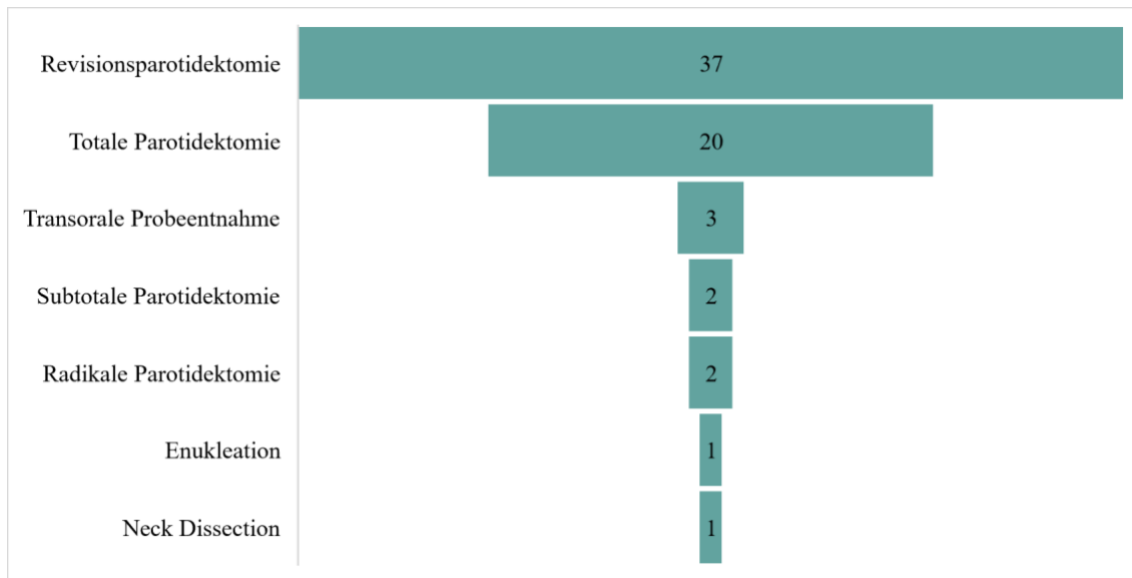


Abbildung 28 Durchgeführte Operationsarten in absoluten Zahlen (N)

In 58 (90,6%) Fällen erfolgte der operative Zugang von außen. Von enoral wurden vier (N=4; 6,3%) Operationen durchgeführt. Bei zwei (N=2; 3,1%) Operationen wurde ein kombiniert intra- und extraoraler Operationszugang gewählt. Bei vier (4) Operationen fehlten die Angabe zur Zugangsart.

Bei 56 (91,8%) Operationen konnte die Tumorkapsel während der Operation geschont werden. In fünf (N=5; 8,2%) Fällen kam es intraoperativ zu einer dokumentierten Kapselverletzung. Zu sieben (7) Operationen fehlten die Angaben hierzu.

In Bezug auf die Unversehrtheit des N. facialis konnte 54 (88,5%) mal eine Beschädigung des Nervs ausgeschlossen werden. In sieben (N=7; 11,5%) Fällen wurde eine Verletzung des Nervs während der Operation angegeben. Sieben (7) mal fehlten die Angaben zur Fazialisfunktion während der Operation.

Eine vollständige Resektion erfolgte bei 50 (82,0%) Operationen. In neun (N=9; 14,8%) Fällen wurde eine unvollständige Resektion angegeben und zwei (N=2; 3,3%) mal war die Vollständigkeit der Resektion unklar. Zu sieben (7) Patienten fehlten die Angaben zur Vollständigkeit.

Histologisch handelte es sich 55 (83,3%) mal um ein pleomorphes Adenom. In sechs (N=6; 9,1%) Fällen wurde histologisch ein Adenokarzinom diagnostiziert. Vier (N=4; 6,1%) mal ergab der pathologische Befund kein pathologisches Gewebe. In einem (N=1; 1,5%) Fall handelte es sich um einen Warthin-Tumor. Zu zwei (2) Operationen wurden keine Angaben zum histologischen Befund gemacht.

Der Befund der resezierten Lymphknoten ergab elf (N=11; 100%) mal ein tumorfreies Gewebe. Bei 57 Operationen gab es keinen Befund zu entnommenen Lymphknoten.

4.4.7. Vergleich zwischen operierten und nicht operierten Patienten im Follow-Up

Die Entscheidung für eine „Wait & Scan - Strategie“ wurde, verglichen zu der Indikationsstellung zu einer (Revisions-) Operation, sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten, signifikant häufiger getroffen (Chi-Quadrat-Test $p=,022$, Tab. 12). Frauen wurden signifikant häufiger einer Operation unterzogen. Frauen wurden insgesamt 49 (71%) mal operiert, Männer im Vergleich dazu 20 (29%) mal (Chi-Quadrat-Test $p=,022$, Tab. 12). Die Entscheidung für oder gegen eine Operation wurde zum Zeitpunkt der Entscheidung unabhängig vom Alter der Patienten getroffen (Mann-Whitney-U-Test $p=,712$).

Auswärtige Voroperationen (ja/nein) waren nicht ausschlaggebend für die Indikationsstellung für oder gegen eine Operation in der HNO-Uniklinik Köln (Chi-Quadrat-Test $p=,484$). Die durchschnittliche Anzahl der auswärtigen Voroperationen lag bei Patienten, die auch in der HNO-Uniklinik Köln operiert wurden, bei 1,46 ($\pm 0,7$; min. 1 - max. 3) Operationen, bei Patienten mit einer „Wait & Scan - Strategie“ bei 1,9 ($\pm 1,4$; min. 1 - max. 7) Operationen. Auch hier lag kein signifikanter Unterschied zwischen den angewandten Methoden vor (Mann-Whitney-U-Test $p=,475$).

4.4.8. Abhängigkeit der Indikationsstellung einer Operation von der präoperativen Fazialisfunktion, dem Hals-Lymphknotenstatus, der Tumorgöße und -lokalisierung sowie der Größenprogredienz des Tumors

Die präoperative Funktion des N. facialis war bei 68,4% aller Vorstellungen regelrecht. Der Fazialisstatus war bei Patienten, die einer Operation unterzogen wurden, und den Patienten mit einer „Wait & Scan - Strategie“ nicht signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat-Test $p=,742$, Tab. 12).

Der Status der Hals-Lymphknoten (nicht vergrößert, nur palpabel oder nur radiologisch vergrößert, palpabel und radiologisch vergrößert) unterschied sich in den beiden Gruppen Operation vs. „Wait & Scan - Strategie“ statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test $p=,270$, Tab. 12).

Der Wachstumsstatus des Rezidivs bzw. der Rezidive (konstante Größe, größenprogredient, zusätzliche Tumore) war in der Patientengruppe, die operiert wurde, im Vergleich zu denen, bei denen eine Verlaufskontrolle erfolgte, nicht signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat-Test $p=,647$, Tab. 12).

Die Patienten mit einem singulären Tumor wurden nicht signifikant häufiger einer Operation unterzogen als Patienten mit multilokulären Tumoren. Jedoch wurde signifikant häufiger ein beobachtendes Vorgehen durchgeführt, wenn klinisch und/oder radiologisch keine Raumforderung nachweisbar war (Chi-Quadrat-Test $p=,009$, Tab. 12).

Die Tumorgöße (<2,0cm; 2,0-5,0cm; >5,0cm, kein Tumor) korrelierte signifikant mit der Entscheidung für oder gegen eine Operation (Chi-Quadrat-Test $p<,001$, Tab. 12). Patienten, die einen Tumor mit einer Größe >2,0cm (2,0-5,0cm und >5,0cm) aufwiesen, wurden signifikant häufiger einer Operation unterzogen. Bei Patienten ohne einen klinischen und/oder radiologischen Rezidiv-Verdacht wurde signifikant häufiger eine „Wait & Scan - Strategie“ empfohlen. Bei Patienten mit einem Rezidiv mit einer Tumorgöße <2,0cm wurde häufiger eine Entscheidung gegen eine Operation gefällt. Die Anzahl der Operationen und Entscheidungen für eine „Wait & Scan - Strategie“ waren nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 12).

	OP (% , N)	Keine OP (% , N)	Chi- Quadrat- Test
Geschlecht			
Weiblich	71,0 (49)	54,0 (68)	<i>p=,022</i>
Männlich	29,0 (20)	46,0 (58)	
Fazialisfunktion			
Normale Funktion	70,3 (45)	67,5 (83)	<i>p=,742</i>
Eingeschränkt, Parese	29,7 (19)	32,5 (40)	
Halslymphknotenstatus			
Nicht vergrößert	96,9 (62)	96,8 (120)	<i>p=,270</i>
Vergrößert palpabel	1,6 (1)	0,0 (0)	
Nur radiologisch vergrößert	0 (0)	2,4 (3)	
Palpabel und radiologisch vergrößert	1,6 (1)	0,8 (1)	
Progredienz des pleomorphen Adenoms			
Konstant	46,2 (30)	45,5 (46)	<i>p=,647</i>
Progredient	53,8 (35)	52,5 (53)	
Zusätzliche Tumore	0 (0)	2,0 (2)	
Tumorgröße			
Kein Tumor	3,6 (2)*	19,0 (23)*	<i>*p<,001</i>
<2,0cm	56,4 (31)	67,8 (82)	
2,0-5,0cm	25,5 (14)*	10,7 (13)*	
>5,0cm	14,5 (8)*	2,5 (3)*	
Multilokularität			
Unilokuläre Raumforderung	43,9 (29)	38,2 (47)	<i>*p=,009</i>
Multilokuläre Raumforderung	53,0 (35)	43,1 (53)	
Keine Tumore nachweisbar	3,0 (2)*	18,7 (23)*	

Tabelle 12 Einfluss der Parameter Geschlecht, präoperative Fazialisfunktion, Status der Halslymphknoten, sowie der Tumorparameter (Progredienz, Tumorgröße und Multilokularität) auf die Indikationsstellung für oder gegen eine (Revisions-) Operation. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Häufigkeit des jeweiligen Parameters in der Gruppe „OP“ bzw. „keine OP“. *markiert sind die signifikant unterschiedlichen Häufigkeiten

4.4.9. Maligne Entartungen

Vier (N=4; 4,8%) von 83 Patienten zeigten im Verlauf des Follow-Up einen malignen Tumor. Es waren jeweils zwei (N=2; 50,0%) Männer und zwei (N=2; 50,0%) Frauen. Die männlichen Patienten waren zum Zeitpunkt der malignen Entartung 74,4 bzw. 52,7 Jahre und die weiblichen Patienten 64,4 bzw. 81,5 Jahre alt. Daraus ergibt sich ein durchschnittliches Alter von 68,3 ($\pm 10,8$; min. 52,7 - max. 81,5) Jahren zum Zeitpunkt der malignen Entartung. Die Charakteristika der Patienten sind in der Tabelle 13 aufgeführt.

Die Erstdiagnose eines pleomorphen Adenoms erfolgte bei den männlichen Patienten im Alter von 31,5 bzw. 49,3 Jahren (Patient Nr. 1 bzw. Patient Nr. 2) und bei den weiblichen Patienten im Alter von 56,1 bzw. 51,2 Jahren (Patient Nr. 3 bzw. Patient Nr. 4). Somit lagen zwischen der Erstdiagnose eines pleomorphen Adenoms und der malignen Entartung eine mittlere Zeitspanne von 21,4 ($\pm 16,0$; min. 3,9 - max. 42,9) Jahren. Bis zur Feststellung der malignen Entartung stellten sich die Patienten durchschnittlich 5,5 ($\pm 2,1$; min. 2,0 - max. 7,0) mal in der HNO-Uniklinik Köln vor und sie wurden vorher durchschnittlich 2,3 ($\pm 1,3$; min. 1,0 - max. 5,0) mal operiert (Tab.13).

	Geschlecht	Alter bei Erstdiagnose des pleomorphen Adenoms in Jahren	Alter bei maligner Entartung in Jahren	Differenz zwischen Erstdiagnose des pleomorphen Adenoms & maligner Entartung in Jahren	Anzahl Operationen vor maligner Entartung	Abstand zwischen letzter Operation und maligner Entartung in Jahren
Patient Nr. 1	männlich	31,5	74,4	42,9	1	42,9
Patient Nr. 2	männlich	49,3	52,7	3,9	1	3,2
Patient Nr. 3	weiblich	56,1	64,4	8,3	5	0,1
Patient Nr. 4	weiblich	51,2	81,5	30,3	2	0,5

Tabelle 13 Übersicht der Patienten mit maligner Entartung des pleomorphen Adenoms

Im Folgenden werden die Patientenfälle einzeln dargestellt. Zur Differenzierung werden die Patienten als Patient Nr. 1, Patient Nr. 2, Patient Nr. 3 und Patient Nr. 4 benannt.

Patient Nr. 1 war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des pleomorphen Adenoms 31,5 Jahre alt. Bei Feststellung der malignen Entartung war er 74,4 Jahre alt. Zwischen der Erstdiagnose und der malignen Entartung lagen 42,9 Jahre. Vor der Diagnose der malignen Entartung stellte er sich sechsmal in der HNO-Uniklinik Köln vor. Während dieser Vorstellungen wurde keine Operation, sondern lediglich ein zurückhaltendes, beobachtendes Therapieverfahren angewandt. Es wurde zuvor jedoch eine auswärtige operative Therapie im Sinne einer lateralen Parotidektomie durchgeführt. In allen sechs (6) Vorstellungen wurde als bildgebendes Verfahren eine MRT der Kopf- und Halsregion durchgeführt. Die Lymphknoten waren zu jedem Zeitpunkt sowohl klinisch als auch radiologisch unauffällig. Das Wachstum der Raumforderung, die sowohl palpabel als auch radiologisch erkennbar war, erwies sich zwischen den jeweiligen Vorstellungen als progredient. Die Fazialisfunktion wurde während der ersten drei (3) Vorstellungen als unauffällig eingestuft. Ab der vierten Vorstellung war eine leichte Mundastchwäche der betroffenen Seite zu erkennen. In der Punktionszytologie des Rezidivs zeigten sich zytologisch malignitätsverdächtige Zellen. Man entschied sich für eine chirurgische Therapie in Form einer Revisionsparotidektomie. Intraoperativ zeigte sich ein multiples Rezidiv eines pleomorphen Adenoms mit einer Gesamtgröße von 3,0x1,5x1,0cm. Der pathologische Befund ergab die Diagnose eines Highgrade Speicheldrüsenkarzinoms (cT4, cN0, cM0, Her2/neu negativ, PD-L1 neg., PanTrk negativ). Eine lymphatische intraparotideale Metastasierung lag nicht vor. Bei Entscheidung des Patienten gegen ein radikales operatives Vorgehen wurde eine definitive Strahlentherapie durchgeführt. Zwischen der letzten Vorstellung vor der Operation und der Operation lagen 0,1 Jahre. Er wurde vorher einmal auswärtig operiert. Als Operationsart wurde dabei die laterale Parotidektomie gewählt.

Nach Beendigung der Radiatio stellte der Patient sich noch viermal über einen Zeitraum von 2,7 Jahren in der HNO-Uniklinik Köln vor. Im Rahmen des posttherapeutischen Tumorstagings wurden neben der MRT-Bildgebung des Kopfes und des Halses ein CT des Thorax und des oberen Abdomens durchgeführt. Die regionalen Hals-Lymphknoten waren weiterhin sowohl klinisch als auch radiologisch unauffällig. Die Fazialisfunktion war unverändert mit einer leichten Mundastchwäche eingestuft. Zudem war klinisch und radiologisch eine konstante Läsion in der Gl. parotidea rechts, angrenzend an den

M. masseter und das Kiefergelenk, nachweisbar, die keine Größenprogredienz zeigte. Dadurch wurden keine weiteren chirurgischen Therapien oder andere Therapien durchgeführt. Der Patient befindet sich aktuell weiterhin in der onkologischen Nachsorge.

Patient Nr. 2 war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des pleomorphen Adenoms 49,3 Jahre alt. Als die maligne Entartung diagnostiziert wurde war er 52,7 Jahre alt. Zwischen der Erstdiagnose des pleomorphen Adenoms und der Diagnose der malignen Entartung lagen 3,9 Jahre. Er stellte sich vorher insgesamt siebenmal in der HNO-Uniklinik Köln vor und wurde dabei einmal operiert. Als erstes Operationsverfahren wurde alio loco eine PE von enoral als Tonsillektomie durchgeführt. Hiernach erfolgte im Hause eine totale Parotidektomie über einen von enoral und außen kombinierten Zugang. Zwischen dieser Operation und der Diagnose der malignen Entartung lagen 3,2 Jahre.

Während der insgesamt sieben (7) Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln wurde sechsmal ein bildgebendes Verfahren in Form einer MRT durchgeführt. Der klinische und radiologische Hals-Lymphknotenstatus sowie die Fazialisfunktion wurden jeweils als unauffällig eingestuft. Bei der Raumforderung handelte es sich primär um einen Parotis-Innenlappentumor, der initial nur radiologisch, also nicht klinisch nachweisbar war. Nach der Erstoperation war nach 0,9 Jahren radiologisch ein 11,0mm großes Tumorrezidiv im Parotis-Innenlappen nachweisbar, welches in den Kontrollen als gering progredient eingestuft wurde. Wegen der auffällig raschen Größenprogredienz in der Kontroll-MRT nach 2,3 Jahren (4,0x1,5xcm 09/2015) wurde zur histologischen Sicherung eine Revisionsoperation von enoral durchgeführt. Histologisch konnte der Tumor als ein Karzinom ex pleomorphes Adenom, pT3cN0cM0, R2, klassifiziert werden. Der Tumor zeigte im Gesamtpräparat von 4,3cm eine Größe von 3,5cm. Es lag Angioinvasion (V1) vor. Die Tumorzellen exprimierten S-100, partiell CK7 und nukleär p63. Der KI-67-Index betrug 5%. Eine Infiltration der intraparotidealen Lymphknoten lag nicht vor. Bei einem radiologisch parapharyngeal nachweisbarem Tumorrest (R2) wurde eine postoperative Radiatio indiziert und durchgeführt.

Nach der Diagnose der malignen Entartung und der durchgeführten Therapie stellte der Patient sich in einem Zeitraum von 4,8 Jahren noch achtmal in der HNO-Uniklinik Köln vor. Bei jeder Vorstellung wurde neben dem CT-Staging des Thorax und des Abdomens eine MRT der Kopf- und Halsregion angefertigt. Die lokoregionalen Lymphknoten

waren klinisch und radiologisch unauffällig. Die Fazialisfunktion war nicht eingeschränkt. Radiologisch war weiterhin eine 7,0mm kleine, konstante Raumforderung ersichtlich. Diese war in den weiteren Vorstellungen jedoch von konstanter Größe, sodass keine weitere chirurgische Therapie durchgeführt wurde. Der Patient befindet sich weiterhin in der onkologischen Nachsorge.

Patientin Nr. 3 war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des pleomorphen Adenoms 56,1 Jahre alt. Im Alter von 64,4 Jahren erfolgte die Diagnose der malignen Entartung. Zwischen der Erstdiagnose des pleomorphen Adenoms und der festgestellten malignen Entartung lagen also 8,3 Jahre. Die Patientin wurde vorher insgesamt siebenmal in der HNO-Uniklinik Köln vorstellig und wurde viermal operiert. Als Erstoperation erfolgte eine totale Parotidektomie bei einem 8,0cm großen Innenlappentumor über einen von enoral und außen kombinierten Zugang. Zu diesem Zeitpunkt waren im vorhandenen MRT keine auffälligen lokoregionalen Lymphknoten nachweisbar. Die Fazialisfunktion war nicht eingeschränkt. Die Raumforderung war lediglich radiologisch nachweisbar. Histologisch wurde die Diagnose des pleomorphen Adenoms mit größtenteils myoepithelialer Komponente ohne Anzeichen für Malignität gestellt. Nach 2,4 Jahren wurde ein klinischer und radiologischer Verdacht auf ein multilokuläres Tumorrezidiv gestellt. Es zeigte sich eine Raumforderung medial des aufsteigenden Unterkieferastes bis zur Schädelbasis mit einem Durchmesser von 5,0cm. Zudem war ein weiterer Tumor in der Fossa retromandibularis erkennbar. Es erfolgte eine totale Revisionsparotidektomie mit inkompletter Entfernung der schädelbasisnahen Raumforderung. Bei bestehenden Schmerzen, klinisch palpablem Befund sowie im MRT nachweisbarer Größenprogredienz (4,5x3,5x3,0cm) 3,2 Jahre nach der letzten Operation wurde bei Verdacht auf ein Tumorrezidiv eine Revisionsoperation durchgeführt. Histologisch lag ein Rezidiv eines pleomorphen Adenoms ohne Malignität vor. In der Kontrollbildgebung nach zwölf Monaten zeigte sich neben der Tumorprogredienz eine Infiltration des Unterkiefers und des M. masseters, sodass erneut ein dringender Malignomverdacht erhoben wurde. In einer PE des Tumors konnte ein Rezidiv des pleomorphen Adenoms, jedoch ohne eindeutige Malignomzeichen, gesichert werden. Bei nach wie vor fortschreitender Infiltration der Mandibula erfolgte 2,9 Jahre später eine ausgedehnte Tumoroperation mit Mandibula-Resektion und -Rekonstruktion, radikaler Parotidektomie und Neck-Dissection. Hier konnte ein myoepitheliales Karzinom mit Infiltration des rechten Unterkiefers sowie

eine Weichgewebsinfiltration gesichert werden. Die intraparotidealen Lymphknoten und die Halslymphknoten waren tumorfrei. Es resultierte das TNM-Stadium pT4a pN0 cM0, L0, V0. Es wurde die Indikation zur postoperativen, adjuvanten Strahlentherapie gestellt und diese auch durchgeführt. Nach durchgeführter Tumorthherapie stellte sich die Patientin in einem Zeitraum von drei Jahren noch elfmal in der HNO-Uniklinik Köln vor. Es zeigte sich bis dato kein Lokalrezidiv. Im Jahre 2020 ist die Patientin verstorben.

Patientin Nr. 4 war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des pleomorphen Adenoms 51,2 Jahre alt. Bei der Diagnose der malignen Entartung war sie 81,5 Jahre alt. Zwischen der Erstdiagnose des pleomorphen Adenoms und der malignen Entartung lagen 30,3 Jahre. Die Erstdiagnose eines Rezidivs des pleomorphen Adenoms wurde auswärtig gestellt. Seit der Erstdiagnose wurde sie auswärtig mehrmalig voroperiert. Die Operationen fanden im Sinne eines Debulking von enoral und außen statt. Zudem erfolgte ca. sechs Jahre vor der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln eine Radiatio der Parotisregion. Bei der ersten Vorstellung in der HNO-Uniklinik Köln lag eine Fazialis- und Hypoglossusparesie auf der betroffenen Seite vor. Klinisch und radiologisch zeigte sich eine riesige, die Schädelbasis und den Hypopharynx einengende sowie die Gefäßnervenscheide ummauernde, Raumforderung. Bei starkem Leidensdruck wurde ein Tumordebulking im Sinne einer Revisionsparotidektomie durchgeführt. Histologisch konnte der Tumor als ein Rezidiv des pleomorphen Adenoms charakterisiert werden. Das Gesamtbild war histologisch mit einem ausgedehnten, aggressiv gegen die Umgebung wachsendem pleomorphen Adenom ohne Malignitätszeichen zu vereinbaren. Bei klinisch starker Tumorprogredienz innerhalb von sechs Monaten nach der Operation erfolgte erneut eine MRT. Hier zeigte sich zudem eine Osteodestruktion des Os zygomaticum und der Mandibula sowie der Verdacht auf Hals-Lymphknotenmetastasen, sodass eine histologische Sicherung im Sinne eines Tumordebulking durchgeführt wurde. Histologisch konnte ein nekrotischer, spindelzelliger maligner Tumor gesichert werden. Es handelte sich um einen sarkomatoides Karzinom ex pleomorphes Adenom. Der Tumor zeigte immunhistochemische Expressionen für S100 und war positiv für S100, p63 und CK7. Die Proliferationsrate lag bei 60%. Bei erfolgter auswärtiger Bestrahlung war keine Re-Radiatio des Malignoms mit maximaler Strahlendosis möglich, sodass eine palliative Systemtherapie mit Antrazyklinen heimatnah indiziert wurde.

5. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Charakteristika der Patienten mit einem Rezidiv eines pleomorphen Adenoms und der zeitliche Verlauf der Erkrankung sowie der Therapie analysiert. An diesem Patientenkollektiv aus einem Zeitraum von 30 Jahren (06/1991 bis 02/2021), aus welchem von 1227 Patienten mit einem pleomorphen Adenom 83 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden konnten, zeigt sich die Seltenheit der Erkrankung rezidivierender pleomorpher Adenome. In der HNO-Uniklinik Köln werden Speicheldrüsentumore und vor allem Parotistumore schwerpunktmäßig behandelt. Deshalb lag uns für diese Auswertung ein großes Patientenkollektiv vor, welches die Prävalenz des selten vorkommenden pleomorphen Adenoms jedoch verzerrt. In dieser Studie werden ausschließlich retrospektive Daten der in der HNO-Uniklinik Köln vorstellig gewesenen Patienten herangezogen.

Für die Analyse wurden klinische und zeitliche Parameter bestimmt, die den Verlauf und die Entwicklung der Rezidive repräsentieren und die einzelnen Patientenfälle genauer charakterisieren. Von besonderer Bedeutung war dabei die zeitliche Betrachtung der Rezidiventwicklung, die Methode der Diagnostik, die Anzahl und Art der Operationen, die Funktion des N. facialis und die Häufigkeit sowie Entwicklung der Entartung des pleomorphen Adenoms. Wegen der geringen Prävalenz, der geringen Fallzahlen und der unterschiedlich langen Follow-Up-Zeiten in den vorhandenen Studien ist eine valide Analyse vom Krankheitsverlauf der Rezidive eines pleomorphen Adenoms sehr schwierig. Zudem existieren nur wenige Publikationen zu dem Thema, wie Witt et al. berichten.¹¹⁷

Der Zeitraum, der in der aktuellen Untersuchung analysierten Daten über 30 Jahre, stellt im Vergleich zu anderen Studien, bei denen wie bei Rooker et al. oder Philipps et al. ein Zeitraum von bis zu 20 Jahren angegeben wurde, ein langes Follow-Up dar.^{118,119} Es handelt sich um einen insgesamt sehr großen Datensatz, aus dem 83 Patienten mit einem rezidivierenden pleomorphen Adenom in die aktuelle Auswertung eingeschlossen werden konnten. Im Vergleich hierzu konnten Jackson et al., in einem Zeitraum von 30 Jahren nur 38 Patienten identifizieren.¹²⁰

5.1 Das allgemeine Patientenkollektiv

In die aktuelle retrospektive Analyse wurden sowohl Männer (N=33) als auch Frauen (N=50) eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter bei der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln lag bei 45,7 Jahren. Die meisten Patienten (91,1%) waren vor der Erstvorstellung bereits in auswärtiger Therapie, in 38,0% sogar mehrmalig. Bei der Erstdiagnose eines pleomorphen Adenoms waren die Patienten durchschnittlich 32,2 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter bei auswärtiger Erstdiagnose lag in diesem Kollektiv damit im selben Bereich der Angaben aus bestehender Literatur einer vergleichbaren Studie, wie der von Abu-Ghanem et al., die ein durchschnittliches Alter von 37,0 Jahren angeben.¹²¹ Verglichen mit Andreasen et al. oder Mendenhall et al. lag das Alter in diesem Patientenkollektiv jedoch unterhalb des angegebenen Alters ihrer Studien, in denen das Alter bei Erstdiagnose in der fünften Lebensdekade liegt.^{122,123} Das im frühen Lebensalter auftretende pleomorphe Adenom zeigt laut Literatur ein erhöhtes Rezidivrisiko.^{122,124,125} Dennoch wird das Alter nicht in allen Studien als ein prognostisch wichtiger Risikofaktor der Rezidiventstehung angesehen.¹¹⁷ So berichten zum Beispiel Laccourreye et al., dass es keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Entstehung des pleomorphen Adenoms und seiner Rezidive gäbe.¹²⁶ Die Patienten waren bei der auswärtigen Erstdiagnose durchschnittlich jünger als bei der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln (32,2 Jahre vs. 48,1 Jahre). Jedoch lässt sich hier kein definitiver Zusammenhang zwischen einem jungen Lebensalter und der erhöhten Rezidivgefahr ableiten, da die Mehrheit des Patientenkollektivs (91,1%) auswärtig vorbehandelt war.

Über 70% (76,4%) aller Patienten, die auswärtig bereits vorbehandelt wurden, waren voroperiert. Solch hohe Rate der voroperierten Patienten beeinflusst die Ergebnisse dieser Studie dahingehend, dass diese nicht nur die alleinige Therapiestrategie der HNO-Uniklinik Köln widerspiegeln. Die Patienten wurden von verschiedenen Operateuren bzw. sogar in verschiedenen medizinischen Institutionen behandelt. Dies muss beim Vergleich der Verläufe der einzelnen Patientenfälle berücksichtigt werden. Nur sieben (N=7) Patienten waren bei der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln noch nicht vorththerapiert.

Das weibliche Geschlecht wird von einigen Autoren, wie Wittekindt et al. oder Myssiorek et al., als ein Risikofaktor für das Rezidivgeschehen von pleomorphen Adenomen genannt.^{124,127} In dieser Analyse wird das Überwiegen von weiblichen

Patienten (60,2%) bestätigt. Die höhere Prävalenz von Rezidiverkrankungen des pleomorphen Adenoms bei weiblichen Patienten wurde zuvor in vielen weiteren Studien, wie der Analyse von Jackson et al. oder Andreasen et al., bestätigt. Sie berichten über einen ähnlich hohen Anteil weiblicher Patienten von 61% bzw. 63,1%.^{120,122} Maran et al. beschreiben jedoch das weibliche Geschlecht nicht als Risikofaktor, denn in ihrer Studie lag ein ausgeglichenes Verhältnis von Männern und Frauen vor (10:9).¹²⁸ In der Studie von Maran et al. liegt mit 19 Patienten, verglichen mit dieser Studie oder mit der von Andreasen et al., ein kleines Patientenkollektiv vor.¹²² Damit hat das Ergebnis eines ausgeglichenen Verhältnisses von Männern und Frauen weniger Aussagekraft als das Ergebnis eines höheren Anteils weiblicher Patienten aus einem größeren Patientenkollektiv.

5.2 Vorgegangene auswärtige Therapie

Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Analyse lagen jeweils nur limitierte Informationen zu den auswärtig erfolgten Therapien vor. Die vorhandenen Daten beschränkten sich hauptsächlich auf die Operationsart und den jeweiligen Zeitpunkt der Operation. Zu den klinischen Parametern und der Art und Häufigkeit der etwaig durchgeführten Verlaufskontrolluntersuchungen bzw. Bildgebungen kann aufgrund der fehlenden Daten keine Aussage getroffen werden.

In der aktuellen Studie wurde als auswärtig durchgeführte operative Therapie am häufigsten (49,1%) die laterale Parotidektomie genannt. Bei der Erstoperation eines pleomorphen Adenoms wird dieses Verfahren nach wie vor als eines der Standardverfahren angesehen.⁴¹ Jedoch wurde auch die noch früher standardmäßig, aber heute kritischer betrachtete, Enukleation in 29,1% der Fälle als Operationsmethode gewählt. Dieses Verfahren geht bekanntermaßen mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher.^{12,39} Zum Beispiel berichteten Wittekindt et al. über eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs von 20-45% nach Enukleation im Vergleich zu der lateralen oder subtotalen Parotidektomie (5,0%).¹²⁴ Auch Leverstein et al. berichten von einer deutlich höheren Rezidivrate, wenn die Erstoperation eine Enukleation anstelle einer lateralen oder totalen Parotidektomie war.⁴⁶ Es lässt sich also vermuten, dass ein Teil der entstandenen Rezidive auf die auswärtig durchgeführte Operationsmethode

zurückzuführen ist. Da sich diese Studie jedoch auf die vorhandene retrospektive Dokumentation stützt, kann die tatsächlich angewandte Operationsmethode nicht sicher bestätigt werden.

Weder exakte Daten zu vorangegangenen Operationen in Bezug auf die genaue Operationsmethodik noch über die Zuhilfenahme von Operationsmikroskop oder anderen Vergrößerungshilfen lagen uns vor. Es wäre denkbar, dass in solchen Fällen, in denen das Operieren mit Mikroskop noch nicht zum Standard gehörte, erschwerte Bedingungen für den Operateur bestanden, die Übersicht während der Operation zu behalten. So ist es wahrscheinlicher, dass es unter diesen Bedingungen zu makroskopisch nicht sichtbaren Verletzungen der Tumorkapsel gekommen ist und Raumforderungen einer minimalen Größe oder mit sogenannten Pseudopodien oder Satellitenknoten leichter übersehen wurden, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Rezidiventwicklung erhöht wurde.⁷⁸

Leonetti et al. berichten von einem durchschnittlichen Intervall von 4,8 Jahren zwischen der Erstoperation des pleomorphen Adenoms und dem Auftreten eines Rezidivs.¹²⁵ In der Studie von Leverstein et al. und Carew et al. beträgt der zeitliche Abstand zwischen der Ersttherapie und der Diagnose des Rezidivs neun bzw. zehn Jahre, während Yugueros et al. in ihren zwei Vergleichsgruppen sogar auf durchschnittlich 14,5 Jahre kommen.^{46,129,130} Generell gestaltet es sich jedoch schwierig diese Zahlen miteinander zu vergleichen, da die Patienten vermutlich unterschiedlich therapiert und verlaufskontrolliert wurden. In diesem Patientenkollektiv betrug der durchschnittliche Zeitraum zwischen der Erstoperation und dem Auftreten eines Rezidivs 6,9 Jahre. Wie Malard et al. berichten ist der zeitliche Abstand bis zum ersten Rezidiv bei jüngeren Patienten geringer, als bei Patienten die im höheren Alter am pleomorphen Adenom erkrankten.⁴¹ In diesem Patientenkollektiv liegt mit einem Durchschnittsalter von 32,2 Jahren bei auswärtiger Erstdiagnose eines pleomorphen Adenoms ein eher junges Kollektiv vor. Die zeitlichen Abstände zwischen den nachfolgenden auswärtig durchgeführten Operationen sanken mit zunehmender Anzahl der Operationen. Auch Yugueros et al. berichten von einem verkürzten Zeitabstand zwischen der ersten Rezidivoperation und dem nachfolgenden Rezidiv.¹³⁰ Die Daten dieser Studie bestätigen diese Beobachtung.

Aufgrund von fehlenden Informationen kann keine konkrete Diskussion über die Untersuchungsmethoden und die angewandten bildgebenden Verfahren im Verlauf der vorangegangenen auswärtigen Therapien gemacht werden. Interessant zu betrachten

wäre es, ob präoperativ eine Bildgebung durchgeführt wurde und ob es sich dabei standardmäßig um die Sonographie und/oder die MRT handelte. Da sich die MRT jedoch erst in den letzten Jahrzehnte zu einem ubiquitär verfügbaren Standardverfahren entwickelt hat ist davon auszugehen, dass die MRT in den Jahren vor 1990, und damit bei den meisten auswärtig durchgeführten Diagnostikverfahren, nicht durchgeführt wurde.¹³¹

5.3 Vorstellungen in der HNO-Uniklinik Köln

Bei den meisten vorstelligen Patienten wurde bei der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln die Diagnose eines Rezidivs des pleomorphen Adenoms gestellt (91,1%) und nur bei wenigen handelte es sich um einen Ersttumor (8,9%). Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie lassen sich keine Aussagen zur Entwicklung des klinischen Befunds und der Symptomatik im Verlauf vor der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln treffen, die gegebenenfalls Einfluss auf die Therapieentscheidung bei der Erstvorstellung hatten. So gibt es zum Beispiel keine Informationen darüber, ob die Patienten nach den auswärtig durchgeführten Operationen weiterhin verlaufskontrolliert wurden und in welcher Form dies erfolgt ist. Lediglich die auswärtig durchgeführte Operationsmethode, bei welcher es sich in 19 Fällen um die heutzutage nicht mehr standardisierte Enukleation handelte, könnte ein Aspekt für die Entscheidung für eine erneute Operation gewesen sein. Weitere Aspekte für die Entscheidung für eine Operation könnten zudem in der angewandten Bildgebung liegen.

5.3.1. Bildgebung

Als radiologisches, bildgebendes Mittel wurden in der HNO-Uniklinik Köln die Sonographie, die MRT und die CT angewandt. In 69,7% der Fälle wurde bereits bei der Erstvorstellung ein bildgebendes Verfahren zur Diagnose genutzt. Angaben zu möglicherweise vorhandenen bildgebenden Verfahren bei der auswärtigen Therapie

können wegen fehlender Informationen nicht gemacht werden. Heute findet die Anwendung von MRT-Bildgebungen immer mehr Verbreitung und dient neben der Sonographie als meist standardmäßig angewandtes bildgebendes Verfahren in der Diagnostik pleomorpher Adenome und deren Rezidive.¹¹⁷ Bei den meisten Patienten dieser Studie wurde, sowohl bei der Erstvorstellung (55,8%) als auch bei den weiteren Vorstellungen (63,7%), eine MRT als bildgebendes Verfahren durchgeführt. Diese gilt als bildgebendes Verfahren, mit welchem selbst kleinste Tumorherde identifiziert werden können. So kann die Bildgebung schon frühzeitig auf die Indikation für eine Operation hinweisen, bevor der Tumor zu groß wird.¹³² Die MRT wurde im weiteren Verlauf am häufigsten (63,7%) ergänzend zur Sonographie angewandt. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen bestehender Literatur wider. So berichten zum Beispiel Witt et al., dass die MRT zur Darstellung der meist multinodulären pleomorphen Adenome das beste bildgebende Verfahren darstellt. Dennoch werden bei der Operation oder der histopathologischen Auswertung häufig deutlich mehr Knoten diagnostiziert, als auf der MRT ersichtlich waren.¹¹⁷ Die Sonographie alleine wurde deutlich seltener (34,6% bei der Erstvorstellung, 29,3% bei den weiteren Vorstellungen) angewandt. Sood et al. berichten, dass die Sonographie allein als diagnostisches Mittel des Ersttumors und auch zur Erfassung des Lymphknotenstatus ausreichend ist und gegebenenfalls durch die Feinnadelaspiration ergänzt werden könnte, um einen benignen von einem malignen Tumor zu differenzieren.¹³³ Die Sonographie stellt das wichtigste Verfahren zur ersten Beurteilen einer parotidealen Auffälligkeit dar und sollte laut WHO als diagnostisches Standardverfahren immer angewandt werden. In Kombination mit der Feinnadelpunktion können dabei auch schon wichtige histologische Charakteristika benannt werden.¹³³ Die Expertise in Bezug auf die Feinnadelaspiration ist in Deutschland jedoch sehr heterogen und wird deshalb nicht flächendeckend standardisiert angewandt.³¹ Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Feinnadelpunktion eine hohe Sensitivität und Spezifität aufzeigt, die Anwendung kostengünstig ist und das Risiko von Komplikationen und Tumorzellverschleppung widerlegt wurde.^{32,134,135} Die Empfehlung zur Sonographie spiegelt sich auch in dem in diesem Patientenkollektiv angewandten Verfahren wider. Die Sonographie wurde zur ersten Einschätzung der Tumore und häufig auch im weiteren Follow-Up immer wieder zur bildlichen Diagnose angewandt. Eine Umfrage an deutschen HNO-Kliniken aus dem Jahre 2006 zeigt, dass die Sonographie zur ersten Diagnostik gutartiger Parotistumore den Goldstandard darstellt.⁷⁴ In den Fällen, in denen die Aussagekraft der

Sonographie für die exakte Beurteilung und Therapieplanung bzw. Operation nicht ausreicht war, wurde dann zusätzlich eine CT oder MRT durchgeführt. Dieses Verfahren zeigt sich auch in den Empfehlungen bestehender Literatur.¹³² Eine CT oder MRT diene dann der Bestimmung von Tumorgröße und Lagebeziehung des Tumors zu umliegenden Strukturen.¹³³ Außerdem können tiefliegende Tumore in einer MRT-Aufnahme besser dargestellt werden als in der Sonographie.¹³⁶ Die MRT stellt also ein wichtiges Diagnosemittel bei Rezidiven des pleomorphen Adenoms dar, vor allem wenn es um die Planung und Durchführung einer operativen Therapie geht. Raumforderungen können, wie auch in dieser Studie, teilweise nur radiologisch, aber nicht klinisch dargestellt werden. In dieser Studie war dies bei der Erstvorstellung in 21,9% und bei den weiteren Vorstellungen in 28,7% der Fälle zutreffend. Bildgebende Verfahren sollten zu jedem Kontrolltermin durchgeführt werden, um Rezidive des pleomorphen Adenoms schon in ihrem Anfangsstadium diagnostizieren zu können und die Größenprogredienz genauestens kontrollieren zu können. Wir empfehlen eine generelle Indikationsstellung für eine Kontroll-MRT bei bekanntem Rezidiv eines pleomorphen Adenoms. Bei fehlender Größenprogredienz könnte zum Beispiel jährlich eine MRT erfolgen. Die Kontrollintervalle sollten jedoch der individuellen Beschwerdesymptomatik angepasst werden und beispielsweise bei vorliegender Größenprogredienz verkürzt werden. Auch wenn die MRT mittlerweile häufig angewandt wird, kann sie dennoch nicht als Standarddiagnosemittel definiert werden, da die Aufnahmen im Vergleich zum standardmäßigen Verfahren der Sonographie deutlich teurer und zeitaufwändiger sind und trotzdem kein bestätigtes, signifikant besseres Diagnoseverfahren darstellen.⁷⁴ Die Verfügbarkeit von MRT-Geräten ist weltweit unterschiedlich und nicht flächendeckend gegeben. Zudem können auch Kontraindikation für eine MRT bestehen, die dazu führen können, dass eine CT anstelle einer MRT durchgeführt wird, obwohl diese der MRT in der Bildgebung von Parotistumoren unterlegen ist.^{74,137}

Es zeigt sich in dieser Studie, dass an der HNO-Uniklinik Köln, wie auch an den meisten anderen deutschen Kliniken, die Sonographie als Goldstandard in der bildlichen Diagnose gilt. Durch die direkte Verfügbarkeit eines Magnetresonanztomographen konnte zusätzlich auf eine MRT-Bildgebung zurückgegriffen werden, die für die Planung einer möglicherweise notwendigen Operation und bei der bildlichen Diagnose allgemein hilfreich ist. Die MRT-Aufnahme steht einem großen Uniklinikum, wie der HNO-Uniklinik Köln, direkt zu Verfügung. Dies gilt jedoch nicht für alle Kliniken, in

denen Patienten mit Parotistumoren vorstellig werden. Für diese Kliniken empfiehlt es sich, neben der Sonographie auf eine Feinnadelpunktionszytologie zurückzugreifen, mit welcher weitere Informationen über die diagnostizierte Raumforderung gewonnen werden können. Auch hierfür ist jedoch ein erfahrener Zytopathologe notwendig, der häufig nur an größeren Zentren zu Verfügung steht. Die richtige Technik in Ausführung und Diagnose des punktierten Zellmaterials ist für die Auswertung von wichtiger Bedeutung und fordert eine gewisse Expertise des durchführenden Personals.⁷⁴

5.3.2. Entscheidung für oder gegen eine operative Therapie

Bei den meisten Patienten (60,8%) wurde bei der Erstvorstellung in der HNO-Uniklinik Köln eine operative Therapie durchgeführt. Die Tatsache, dass in dieser Studie bei der Erstvorstellung in mehr Fällen ein operatives (60,8%) als ein konservatives, abwartendes Verhalten (39,2%) angewandt wurde, deckt sich mit den Meinungen aus bestehender Literatur, dass das chirurgisch operative Vorgehen das Mittel der Wahl in der Therapie pleomorpher Adenome darstellt.¹³⁸ Das Alter der Patienten, bei denen bei der Erstvorstellung eine Operation durchgeführt wurde, lag bei der auswärtigen Therapie höher, als bei Patienten, bei denen eine „Wait & Scan – Strategie“ angewandt wurde. Wie Egal et al. berichten, ist ein höheres Alter ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von Rezidiven und bei maligner Transformation eines pleomorphen Adenoms und könnte daher eher zur Wahl einer operativen Therapie geführt haben.¹³⁹ Frauen wurden in dieser Studie signifikant häufiger operiert als Männer ($p=,022$). Das weibliche Geschlecht wurde zuvor bereits in weiteren bedeutenden Studien als Risikofaktor für die Entwicklung von Rezidiven eines pleomorphen Adenoms beschrieben.¹²⁴

Die Größe des (Rezidiv-)Tumors konnte in dieser Studie als ein signifikant entscheidender Faktor für eine Indikation zur Operation identifiziert werden. Patienten mit einer Tumorgöße $\geq 2,0$ cm wurden signifikant häufiger operiert als Patienten mit einer Tumorgöße $< 2,0$ cm. Patienten mit keinem klinisch oder radiologisch nachweisbaren Tumor wurden signifikant seltener operiert ($p<,001$). Mit zunehmender Tumorgöße steigt das Risiko einer malignen Entartung und sollte deshalb als wichtiger Faktor für eine Operation angesehen werden, wie auch Egal et al. berichten.¹³⁹ Riad et al. berichten in ihrer Studie, dass Tumore mit einer Größe < 30 mm eher keine

Rezidivtendenz zeigen.¹⁴⁰ Henriksson et al. hingegen sehen in ihrer Studie keine Signifikanz zwischen der Tumorgöße und der Entstehung von Rezidiven.¹⁴¹ Die Knoten waren in diesem Kollektiv am häufigsten (58,9% bei der Erstvorstellung, 64,2% bei den weiteren Vorstellungen) kleiner als zwei Zentimeter und zeigten häufig (53,0%) ein progredientes Größenwachstum auf. Jedoch lag in 45,8% der Fälle auch eine konstante Größe der Knoten vor, in 1,2% der Fälle konnten zusätzliche Tumore diagnostiziert werden. Vergleicht man die Tumorgößen bei der Erstvorstellung mit der bei den weiteren Vorstellungen fällt auf, dass im Verlauf häufiger eine Tumorgöße <2,0cm (58,9% bei der Erstvorstellung, 64,2% bei den weiteren Vorstellungen) und seltener eine Tumorgöße von 2,0-5,0cm (24,7% bei der Erstvorstellung, 15,3% bei den weiteren Vorstellungen) oder >5,0cm (12,3% bei der Erstvorstellung, 6,3% bei den weiteren Vorstellungen) vorlag. Auch kein Tumor wurde bei den weiteren Vorstellungen häufiger diagnostiziert als noch bei der Erstvorstellung (4,1% bei der Erstvorstellung, 14,2% bei den weiteren Vorstellungen). Dieses Ergebnis lässt auf erfolgreiche Operationen schließen, die sicherlich unter anderem von der angewandten Operationsart, dem Umfang der Operation sowie der präoperativen Bildgebung beeinflusst wird.^{19,46}

In den weiteren Vorstellungen ist die Anzahl singulärer und multipler Knoten im Vergleich zu der Erstvorstellung ungefähr gleich geblieben (multiple Knoten 45,9% bei der Erstvorstellung, 46,6% bei den weiteren Vorstellungen; singuläre Knoten 51,4% bei der Erstvorstellung, 40,2% bei den weiteren Vorstellungen), wobei hier zu erwähnen ist, dass intraoperativ meist mehr Knoten vorliegen, als zuvor diagnostiziert wurden.¹¹⁷

Die Lymphknoten waren bei der Erstvorstellung in den meisten Fällen (97,2%) klinisch und radiologisch unauffällig und stellen daher kein repräsentatives Entscheidungskriterium für oder gegen eine Operation dar. Es ist dennoch wichtig, die regionalen (Hals-)Lymphknoten im Verlauf zu erfassen, da mit der Häufigkeit der Rezidive auch die Häufigkeit der malignen Entartung und möglicher lymphatischer Metastasierung steigt, wie beispielsweise Myers et al. berichten.¹⁴²

Das Gleiche gilt für die Fazialisfunktion, die in dieser Studie bei der Erstvorstellung in 90,3% der Fälle unauffällig war. Dennoch empfehlen wir eine standardisierte Erfassung der Fazialisfunktion bei jeder Wiedervorstellung, da eine Veränderung dieser ein repräsentatives Kriterium einer möglichen malignen Transformation darstellen kann.¹⁴³ Hernandez-Prera et al. berichten, dass es durch eine rasche Größenprogredienz eines

pleomorphen Adenoms bei enger topographischer Lagebeziehung zum N. facialis in seltenen Fällen zu einer Funktionseinschränkung des des N. facialis kommen kann.¹⁰⁷ Jedoch stellt eine neu auftretende Fazialisparese bei einem Rezidiv des pleomorphen Adenoms zunächst ein indirektes Malignitätszeichen dar und sollte operativ bzw. histologisch abgeklärt werden.

Auch bei den weiteren Vorstellungen waren die Lymphknoten meistens (96,8%) unauffällig. In den seltenen Fällen, in denen sie als auffällig beschrieben wurden, war die Auffälligkeit eher bildlich als nur klinisch (N =1; 16,7%) erkennbar. Es zeigten sich jedoch vermehrt Einschränkungen der Fazialisfunktion (31,6%), als dies noch bei der Erstvorstellung der Fall war. Meistens (67,9%) handelte es sich dabei um eine leichte Mundastschwäche. Hier zeigt sich, dass es bei längerem Bestehen des pleomorphen Adenoms und den damit verbundenen häufiger durchgeführten bzw. radikaleren Operationen auch häufiger zu Einschränkungen der Fazialisfunktion kommt, wie auch schon Zernial et al. berichten.¹⁴⁴

Die operative Entfernung stellt, wie zum Beispiel auch Mendenhall et al. berichten, das optimale Therapieverfahren zur Behandlung des pleomorphen Adenoms dar.¹²³ Als Ersttherapieverfahren bei der auswärtigen Therapie wurde zwar am häufigsten die laterale Parotidektomie angegeben, jedoch handelte es sich auch in 29,1% der Fälle um die Enukleation. Bereits Zbären et al. berichten, dass die Operationsart einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Rezidivs des pleomorphen Adenoms hat. Bei der Enukleation wird, anders als bei der lateralen Parotidektomie, kein den Tumor umgebendes gesundes Gewebe mit entfernt, sondern der Tumor aus seiner Kapsel herausgeschält, sodass das Rezidivrisiko und die Notwendigkeit einer erneuten Operation bei dieser Operationsart signifikant höher ist.³⁹ Die häufigsten Operationsarten bei den insgesamt 48 Operationen bei Erstvorstellung waren die Revisionsparotidektomie (N=20) und die totale Parotidektomie (N=19). In nur einem Fall (N=1; 2,1%) handelte es sich bei der Operation um die Enukleation. Wie bereits Zbären et al. und Touquet et al. berichten ist die laterale Parotidektomie der Enukleation überlegen, da sie mit einer signifikanten Reduktion der Rezidiv-Entstehung einhergeht.^{39,145} Bei den auswärtig durchgeführten Operationen kam es noch deutlich häufiger zur Anwendung der Enukleation als es bei den Operationen, die zeitlich später in der HNO-Uniklinik Köln durchgeführt wurden. Hier wird der Wandel der früher angewandten im Vergleich zu den heute angewandten Operationsarten deutlich. Kam es in den anfänglichen Jahren noch häufig zur Anwendung der Enukleation so wird sie

heutzutage kaum noch angewandt. Nach heutigem Wissensstand kommt es bei der Eukleation deutlich häufiger zur Entstehung neuer Rezidive des pleomorphen Adenoms, da tendenziell eher Tumorausaat im Operationsgebiet verbleibt. Heutzutage stellt die laterale Parotidektomie den Goldstandard dar. Zudem tragen neuere Hilfsmittel wie die Anwendung von Vergrößerungshilfen oder eines Mikroskops sowie verfeinertes Instrumentarium zu einem qualitativ besseren operativen Ergebnis bei. Nichtsdestotrotz ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs abhängig von der Qualität der Erstoperation. So führt zum Beispiel eine inkomplette Resektion häufig zu einem Rezidiv, verglichen mit einer kompletten Resektion im tumorfreien Gewebe.²⁷

In der aktuellen Studie veränderte sich das angewandte Therapieverfahren im Verlauf der weiteren Therapie signifikant. Ein beobachtendes Vorgehen wurde signifikant häufiger (55,7%) als ein operatives Verfahren (44,3%) angewandt ($p=,022$). Es zeigt, dass bei vielen Patienten eine Operation zu Beginn der Vorstellung in der HNO-Uniklinik ausreichte und im weiteren Beobachtungsverlauf keine erneute Operation nötig war. Bei den weiteren Vorstellungen wurden zudem häufiger kleinere und weniger häufig größere Tumore diagnostiziert (<2,0cm 64,2%, 2,0-5,0cm 15,3%, >5,0cm 6,3%). In den Fällen, in denen eine Operation durchgeführt wurde, sanken die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Operationen weiter ab (Tab. 11). Dies wurde auch bereits von weiteren internationalen Arbeitsgruppen beobachtet.⁴¹

Die Empfehlung bestehender Literatur geht dahin, dass ein operatives Vorgehen bei bestehendem pleomorphen Adenom empfohlen wird, eine „Wait & Scan - Strategie“ bei Patienten hohen Alters oder bei Patienten mit Komorbiditäten aber auch in Erwägung gezogen werden sollte.¹⁴⁶ Vor allem bei vorliegender Größenprogredienz wird ein operatives Verfahren empfohlen, denn mit steigender Größe des Tumors gestaltet sich die Operation schwieriger und es kann öfter zu Komplikationen wie einer Einschränkung der Funktion des N. facialis kommen. Zudem könnte eine rasche Größenprogredienz auf eine maligne Transformationen des pleomorphen Adenoms hindeuten.³² So wurde auch in dieser Studie bei vorliegender Größenprogredienz eher zu einem operativen Verfahren tendiert.

Im weiteren Verlauf wurde in der HNO-Uniklinik Köln zur chirurgischen Behandlung der Rezidive am häufigsten die Revisionsparotidektomie (54,4%) durchgeführt. Hierbei wurden auch ausgedehnte Operationsmethoden, wie die totale Parotidektomie (29,4%) oder die radikale Parotidektomie (2,9%), angewandt. In diesem Zusammenhang wird eine patientenorientierte Entscheidung in Bezug auf die anzuwendende Operationsart

deutlich, wie bereits Witt et al. berichten.¹¹⁷ Bezüglich der Operationsart bei Rezidiven des pleomorphen Adenoms zeigt sich in dieser Studie, dass in den meisten Fällen eine minimalinvasive, partielle Resektion des betroffenen Drüsenabschnitts ausreichte und nur selten ein radikales Vorgehen notwendig war.

In der bestehenden Literatur herrscht nach wie vor Uneinigkeit bezüglich der anzuwendenden Operationstechnik und des Umfangs des zu entfernenden Gewebes. Die Enukleation wird jedoch einheitlich nicht mehr als Therapieart der Wahl angesehen, da das Risiko der Tumoraussaat sowie der unvollständigen Resektion des Tumors und damit das Rezidivrisiko erhöht ist.²⁴ Als standardisiertes, minimalinvasives Therapieverfahren gilt nach wie vor die laterale Parotidektomie oder die Tumorentfernung über eine extrakapsuläre Dissektion. Diese Techniken beinhalten beide die wichtigen Faktoren eines minimalinvasiven Eingriffs bei Resektion im tumorfreien, gesunden Gewebe. Durch die Anwendung minimalinvasiver Verfahren können postoperative Komplikationen vermieden und dennoch eine Tumorsektion in sano durchgeführt werden.¹³³ In der bestehenden Literatur sind sowohl Verfechter der lateralen Parotidektomie als auch der extrakapsulären Dissektion zu finden. Vorteile der extrakapsulären Dissektion liegen laut Barzan et al. darin, dass weniger häufig Komplikationen wie temporäre Fazialispareesen oder das Auftreten des Frey-Syndroms vorliegen. Bezüglich erneut auftretender Rezidive und permanenter Fazialispareesen werden die beiden Techniken jedoch als gleichwertig angesehen.⁹⁷ Die Wahl der Operationsmethode liegt letztendlich beim Operateur, ein möglichst minimalinvasives Vorgehen ist dabei jedoch unumstritten.²⁰ Mantsopoulos et al. berichten in ihrer Studie, dass die extrakapsuläre Dissektion und die laterale Parotidektomie schwierig zu vergleichen sind, da die extrakapsuläre Dissektion zum Beispiel bevorzugt bei gut palpablen, oberflächlichen Tumoren angewandt wird, ein schlecht palpabler oder großer Tumor stellt jedoch eine Kontraindikation für diese Technik dar.¹⁴⁷

Diese Studie zeigt, dass der Tumorstatus durch ein engmaschiges Monitoring der Patienten gut kontrolliert werden kann und die „Wait & Scan - Strategie“ auch bei kleinen Resttumoren, die jedoch keine Größenprogredienz zeigen, ein gutes Mittel der Wahl darstellt. Durch die regelmäßigen Kontrollen kann eine Indikation für eine chirurgische Therapie rechtzeitig gestellt werden. So konnte im weiteren Verlauf der Patientenvorstellungen häufiger auf eine erneute Operation verzichtet werden und bei Bedarf in kürzester Zeit von einer „Wait & Scan - Strategie“ auf ein operatives Vorgehen umgestellt werden.

Als wichtiges Kriterium der Verlaufskontrolle diene somit in der aktuellen Studie ein engmaschiges Follow-Up der Patienten. Die Patienten stellten sich in individuell festgelegten zeitlichen Abständen zur Kontrolle vor, sodass man auf die kleinsten Veränderungen der Tumore oder der klinischen Situation schnellstmöglich reagieren konnte. Bei Patienten, die in dieser Studie operiert wurden, war das mediane Zeitintervall zwischen den Vorstellungen signifikant geringer als bei Patienten, bei denen eine „Wait & Scan – Strategie“ angewandt wurde (Med. 3,3 Monate zu 12,0 Monaten; $p < ,001$). Durchschnittlich fand ein neunmonatiges Kontrollintervall statt. Hierbei wird deutlich, dass sowohl die Therapie als auch die Kontrollen immer patientenorientiert erfolgen sollten. Bei Patienten, bei denen das pleomorphe Adenom schon über viele Jahre besteht, liegt ein erhöhtes Risiko für ein erneutes Rezidiv oder eine plötzliche maligne Entartung vor, wie bereits Dombrowski et al. berichten, sodass das Kontrollintervall auch an diese Umstände angepasst wird.¹⁴⁸

Die adjuvante Bestrahlung bei Rezidiven des pleomorphen Adenoms wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Eine Radiatio eines Rezidivs des pleomorphen Adenoms gehört in der HNO-Uniklinik Köln nicht zum Standard-Therapieverfahren. Somit erhielt keiner der Patienten in dieser Studie eine adjuvanter Bestrahlung. Auch wenn einige Studien eine Empfehlung der adjuvanten Strahlentherapie aussprechen, konnten andere Studien, wie der von Samson et al., keinen Benefit einer adjuvanten Bestrahlung zeigen.¹⁴⁹ Befürworter der Radiatio betonen, dass eine Bestrahlung im Falle einer unvollständigen Resektion des Tumors oder bei Ablehnung der Operation durch den Patienten bei sicher nachweisbarem Verbleib von Resttumorgewebe indiziert ist.¹⁴⁹ Im Gegensatz hierzu weisen weitere Studien darauf hin, dass eine Radiatio nur bei klinisch vollständiger Resektion des pleomorphen Adenoms sinnvoll ist, um die Rezidivwahrscheinlichkeit zu senken. Eine alleinige Radiotherapie reduziert somit nicht das Rezidivrisiko nach einer inkompletten Tumorentfernung.^{53,150} In einer Studie von insgesamt acht retrospektiven Kohortenstudien wiesen Mc Loughlin et al. darauf hin, dass zum aktuellen Zeitpunkt Evidenz für eine bessere Tumorkontrolle nach einer adjuvanten Radiatio besteht.⁵³ Jedoch ist weder der Zeitpunkt der adjuvanten Bestrahlung, noch die notwendige Strahlendosis klar definiert. Zudem können aufgrund der schlechten Datenlage bzw. der Power der Studien keine Aussagen über die maligne Transformation oder über die Assoziation mit strahleninduzierten Zweitkarzinomen getroffen werden.^{53,150}

5.3.3. Maligne Entartungen

Entartungen des pleomorphen Adenoms stellen insgesamt eine Seltenheit dar. Weltweit wird von einer Entartungsrate von ca. 6,0% berichtet.¹⁵¹ In der aktuellen Studie lag die Prävalenz der malignen Entartung bei 4,8%. Da es in dieser Studie um lediglich vier (4) Patienten mit maligner Entartung handelt können keine statistischen, sondern nur rein deskriptive Aussagen getroffen werden.

Der Zeitpunkt der malignen Entartung in Bezug auf die Erstdiagnose variierte bei den vorliegenden Patientenfällen der HNO-Uniklinik Köln stark (3,9 – 42,9 Jahre). Auffällig war, dass bei dem Patienten mit Erstdiagnose im jungen Alter eine sehr lange Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose und der malignen Entartung bestand. Bei Patienten, bei denen die Erstdiagnose im höheren Alter lag, war die Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zur malignen Entartung hingegen deutlich kürzer (42,9 Jahre zu 3,9 Jahren). Die Daten weisen darauf hin, dass im höheren Alter ein erhöhtes Risiko einer malignen Entartung besteht, wie auch Egal et al. berichteten.¹³⁹ In allen vier beschriebenen Fällen lag die rasche Größenprogredienz als klassisches Anzeichen einer malignen Entartung vor. Revisionsoperationen erfolgten vor allem bei stark progredientem Wachstum bzw. bei weiteren Zeichen einer malignen Entartung wie einer neu aufgetretenen Fazialisparese. Alle malignen Entartungen entstanden in einem erhöhten Lebensalter über der fünften Lebensdekade. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1:1, obwohl Frauen in dieser Studie insgesamt häufiger von einem pleomorphen Adenom betroffen waren. Alle Patienten wurden vorher bereits mindestens einmal operiert. Der Lymphknotenstatus der regionalen Lymphknoten war in allen drei Fällen unauffällig und gibt somit keinen direkten Hinweis auf Malignität. Die Histologie der entarteten pleomorphen Adenome war in diesem Patientenkollektiv inhomogen. Während weltweit am häufigsten das Karzinom ex pleomorphes Adenom beschrieben wird, zeigten die Patienten in diesem Kollektiv ein inhomogenes histologisches Bild. In vier Patientenfällen lagen vier unterschiedliche Malignome vor. Neben einem Karzinom ex pleomorphes Adenom lagen ein Highgrade Speichelgangkarzinom, das myoepitheliale Karzinom und ein sarkomatoides Karzinom ex pleomorphes Adenom vor. Je nach Literatur wird eine allgemeine Inzidenz von 5-25% des Karzinom ex pleomorphes Adenom angegeben.¹⁵¹ Da nur ein Patient des Patientenkollektivs diese Entität aufwies, konnten die Daten die Inzidenz nicht bestätigen. Auch Guntinas-Lichius et al. berichten in ihrer Studie von einer ähnlich

hohen Varianz der histologischen Subtypen entarteter pleomorpher Adenome, wie es in dieser Studie ebenso der Fall war.¹⁵²

Zu beachten ist ein stetiger Wandel der histologischen Malignomtypen bei Speicheldrüsen- und vor allem Parotiskarzinomen. Durch eine stetige Weiterentwicklung der Immunhistochemie und vor allem der Molekularpathologie sind in den letzten Jahren mehrere neue histologische Subtypen von Speicheldrüsenmalignomen neu identifiziert oder reklassifiziert worden.¹⁰⁹ Dadurch wird die vorherige Diagnostik nahezu obsolet und erschwert die Vergleichbarkeit vor allem retrospektiver älterer Daten. Die Anwendung von WHO-Klassifikationen aus unterschiedlichen Jahren, wie z.B. 1972, 1991 und 2005, die je nach Region und Alter der Datensätze angewandt wurden, führt zu einer hohen Varianz der histologischen Bezeichnungen.¹⁵³ Insbesondere zeigen die Fälle dieses Kollektivs, dass die histologische Diagnostik des Malignoms sehr herausfordernd ist und eine hohe Expertise erfordert. Eine spezifische Tumorcharakterisierung erfordert eine breite Kenntnis der immunhistologischen und molekularpathologischen Veränderungen der jeweiligen Entitäten und ist aktuell nur spezialisierten Zentren vorbehalten.

Drei (N=3) der vier (N=4) Patienten wiesen nach der Malignombehandlung über längeren Zeitraum einen stabilen Gesundheitszustand auf („stable disease“). Bei keinem Patienten des Kollektivs mit einer malignen Entartung des pleomorphen Adenoms konnten intraparotideale Lymphknotenmetastasen oder Halsmetastasen festgestellt werden. Eine (N=1) Patientin verstarb im Jahr 2020 aufgrund von Fernmetastasen. Dennoch wird in der Literatur das Vorliegen intraparotidealer oder regionaler Hals-LK-Metastasen als wichtiger Prognosefaktor in Bezug auf die Überlebenschance des Patienten genannt.¹⁵⁴ Klusmann et al., Stennert et al. und Zbären et al. beschreiben eine hohe Rate locoregionaler Metastasen von 12-45%.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Wolber et al. konnten zeigen, dass das Vorkommen bestimmter Proteine, die als Tumormarker dienen können, im Zusammenhang mit der Häufigkeit der Metastasierung eines histologischen Tumor-Subtypen in die zervikalen Lymphknoten stehen. So bedeutet zum Beispiel ein Vorkommen des Proteins MUC-16, welches häufig im mukoepidermoiden Karzinom zu finden ist, ein erhöhtes Risiko für eine noduläre Metastasierung.¹⁵⁷ Wie auch schon in weiteren bedeutenden Studien erwähnt, handelt es sich auch nach den Autoren Galdirs et al. beim mukoepidermoiden Karzinom um die häufigste vorkommende Entität von maligne entarteten pleomorphen Adenomen.^{157,158} Eine referenzpathologische Begutachtung, die eine einheitliche Charakterisierung und Typisierung der

Tumorsubtypen voraussetzt, sollte als essenziell für eine verbesserte Diagnostik und Therapie angesehen werden.¹⁵⁸

5.4 Limitation der Studie

Die aktuelle Analyse ist rein retrospektiv. Aufgrund des langen Follow-Up und der Anzahl der Patienten, die bereits auswärtig vortherapiert wurden, ist der Anteil fehlender Daten hoch. Bei einer geringen Prävalenz von Rezidiven des pleomorphen Adenoms ist die Datenlage sehr gering. Bei der HNO-Uniklinik Köln handelt es sich um ein auf Tumore der Speicheldrüsen spezialisiertes Zentrum. Dadurch kam es in dieser Studie zu einem großen Patientenkollektiv, welches die allgemeine Datenlage verzerrt.

Daher erlaubt die aktuelle Analyse eine rein deskriptive Beschreibung der vorhandenen Daten. Diese Problematik könnte durch sogenannte Registerstudien gelöst werden, indem zunächst Daten verschiedener Institute über einen längeren Zeitraum gesammelt werden. Auch ein standardisiertes Vorgehen durch eine deutschland- oder europaweit gültige Leitlinie könnte zur Lösung der Problematik beitragen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, 31. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2010.
- 2 Seifert G, Miehke A, Haubrich J, Chilla R. Speicheldrüsenerkrankungen. Pathologie-Klinik-Therapie-Fazialischirurgie. 1984.
- 3 Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Lernatlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie, 4. Georg Thieme Verlag, 2015.
- 4 Strutz J, Mann W. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 2017.
- 5 Welsch U, Deller T. Lehrbuch Histologie, 3. Urban & Fischer, 2010.
- 6 Schwenzer N, Ehrenfeld M. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 2011.
- 7 Reiß M, editor. Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2021 DOI:10.1007/978-3-662-58178-0.
- 8 Al Salamah SM, Khalid K, Khan IAR, Gul R. Outcome of surgery for parotid tumours: 5-year experience of a general surgical unit in a teaching hospital. *ANZ J Surg* 2005; **75**: 948–52.
- 9 Pinkston JA, Cole P. Incidence Rates of Salivary Gland Tumors: Results from a Population-Based Study. *Otolaryngol Neck Surg* 1999; **120**: 834–40.
- 10 Stojadinovic S, Reinert S, Philippou S. Problematik der Diagnostik und Therapie des Karzinoms im stromareichen pleomorphen Adenom der Glandula parotis. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1998; **2**: 266–9.

- 11 Billroth T. Beobachtungen über Geschwülste der Speicheldrüsen. 1859.
- 12 Mantsopoulos K, Koch M, Klintworth N, Zenk J, Iro H. Evolution and changing trends in surgery for benign Parotid tumors: Trends in Surgery for Benign Parotid Tumors. *The Laryngoscope* 2015; **125**: 122–7.
- 13 Foresta E, Torroni A, Di Nardo F, *et al.* Pleomorphic adenoma and benign parotid tumors: extracapsular dissection vs superficial parotidectomy—review of literature and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; **117**: 663–76.
- 14 Ahlbom HE. Mucous and Salivary Gland Tumours: A Clinical Study with Special Reference to Radiotherapy Based on 254 Cases Treated at Radiumhemmet. 1935.
- 15 Patey DH. The Treatment of Mixed Tumors of the Parotid Gland. *Br J Surg*. 1940.
- 16 Seifert G. Oralpathologie I: Pathologie der Speicheldrüsen. 1996.
- 17 Bailey H. The treatment of tumours of the parotid gland with special reference to total parotidectomy. *Br J Surg* 1941; **28**: 337–46.
- 18 Seifert G, Häupl K, Riedel H. Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen. Zähne und Zahnhalteapparat. 1966.
- 19 Leverstein H, Vander Wal JE, Tiwari RM, Vanderwaal I, Snow GB. Surgical management of 246 previously untreated pleomorphic adenomas of the parotid gland: PLEOMORPHIC ADENOMAS OF THE PAROTID GLAND. *Br J Surg* 1997; **84**: 399–403.
- 20 Roscic Z. Conservative Parotidectomy: a new Surgical Concept. 1980; : 7.
- 21 Miehke A. Die Chirurgie des Nervus facialis. Urban & Schwarzenberg. 1960.

- 22 Frentzel-Beyme B. Die Geschichte der Ultraschalldiagnostik. Ultraschall Mus. <https://www.ultraschallmuseum.de/index.php?link=120>.
- 23 Patrick J. Bradley, Orlando Guntinas-Lichius. Evaluation of Salivary Glands - Imaging. In: Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. Georg Thieme Verlag, 20: 55–65.
- 24 Stennert E, Jungehülsing M. Chirurgie der Glandula parotis einschließlich rekonstruktiver Fazialis-Chirurgie: Standard und Qualitätssicherung. In: Laryngo-Rhino-Otologie. Georg Thieme Verlag, 2001.
- 25 Bradley PJ, Guntinas-Lichius O. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. Thieme, 2011.
- 26 George KS, McGurk M. Extracapsular dissection—minimal resection for benign parotid tumours. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; **49**: 451–4.
- 27 McGurk M, Renehan A, Gleave EN, Hancock BD. Clinical significance of the tumour capsule in the treatment of parotid pleomorphic adenomas. *Br J Surg* 1996; **83**: 1747–9.
- 28 Heinrich Iro, Johannes Zenk, Michael Koch, Nils Klintworth. Follow-up of parotid pleomorphic adenomas treated by extracapsular dissection. *Head Neck* 2013; **35**: 788–93.
- 29 Papadogeorgakis N, Skouteris CA, Mylonas AI, Angelopoulos AP. Superficial parotidectomy: technical modifications based on tumour characteristics. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2004; **32**: 350–3.
- 30 Grosheva M, Pick C, Granitzka T, *et al.* Impact of extent of parotidectomy on early and long-term complications: A prospective multicenter cohort trial. *Head Neck* 2019; **41**: 1943–51.

- 31 Grosheva M, Klußmann JP, Guntinas-Lichius O. Gutartige Parotistumore: moderne Therapiekonzepte. *Laryngo-Rhino-Otol* 2018; **97**: 799–811.
- 32 Thielker J, Grosheva M, Ihrler S, Wittig A, Guntinas-Lichius O. Contemporary Management of Benign and Malignant Parotid Tumors. *Front Surg* 2018; **5**: 39.
- 33 Westergaard-Nielsen M, Godballe C, Eriksen JG, *et al.* Salivary gland carcinoma in Denmark: a national update and follow-up on incidence, histology, and outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; **278**: 1179–88.
- 34 Bisdas S, Claassen H, Guntinas-Lichius O, *et al.* Kopfspeicheldrüsen. In: Reiß M, ed. Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009: 519–60.
- 35 Martin VT, Salmaso R, Onnis GL. Tumors of salivary glands. Review of 479 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *Appl Pathol* 1989; : 154–60.
- 36 Bokhari M, Greene J. Pleomorphic Adenoma. 2021; published online July 10.
- 37 Luers JC, Guntinas-Lichius O, Klusmann JP, Küsgen C, Beutner D, Grosheva M. The incidence of Warthin tumours and pleomorphic adenomas in the parotid gland over a 25-year period. *Clin Otolaryngol* 2016; **41**: 793–7.
- 38 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.
- 39 Zbären P, Vander Poorten V, Witt RL, *et al.* Pleomorphic adenoma of the parotid: formal parotidectomy or limited surgery? *Am J Surg* 2013; **205**: 109–18.
- 40 McGurk M, Combes J. Controversies in the Management of Salivary Gland Disease. 2012.

- 41 Malard O, Wagner R, Joubert M, *et al.* Prognostic factors for secondary recurrence of pleomorphic adenoma: a 20-year, retrospective study. *J Laryngol Otol* 2013; **127**: 902–7.
- 42 Federspil PA, Federspil P, Schatzle W. Pleomorphe Parotisadenome und ihre Rezidive. 1994; : 28–35.
- 43 Redaelli de Zinis LO, Piccioni M, Antonelli AR, Nicolai P. Management and prognostic factors of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: personal experience and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; **265**: 447–52.
- 44 Aro K, Valle J, Tarkkanen J, Mäkitie A, Atula T. Repeatedly recurring pleomorphic adenoma: a therapeutic challenge. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2019; **39**: 156–61.
- 45 Zbären P, Stauffer E. Pleomorphic adenoma of the parotid gland: Histopathologic analysis of the capsular characteristics of 218 tumors. *Head Neck* 2007; **29**: 751–7.
- 46 Leverstein H, Tiwari RM, Snow GB, van der Wal JE, van der Waal I. The surgical management of recurrent or residual pleomorphic adenomas of the parotid gland. Analysis and results in 40 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; **254**: 313–7.
- 47 Witt RL. The Significance of the Margin in Parotid Surgery for Pleomorphic Adenoma: *The Laryngoscope* 2002; **112**: 2141–54.
- 48 Chilla R, Schneider K, Droese M. Zur Rezidivneigung und malignen Entartung pleomorpher Adenoma. 1986; : 467–9.
- 49 Horn I-S, Dietz A. Solide Speicheldrüsentumoren. *Laryngo-Rhino-Otol* 2012; **91**: 511–33.
- 50 Wahlberg P. Carcinoma of the parotid and submandibular glands—a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol* 2002; **38**: 706–13.

- 51 Douglas JG, Austin-Seymour M, Koh WJ, Laramore GE. Neutron radiotherapy for recurrent pleomorphic adenomas of major salivary glands. In: *Head Neck*. 2001: 1037–42.
- 52 Patel S, Wang C, Mourad WF, *et al*. Postoperative Radiation Therapy for Parotid Pleomorphic Adenoma With Close or Positive Margins: Treatment Outcomes and Toxicities. *Int J Radiat Oncol* 2014; **90**: S545.
- 53 Mc Loughlin L, Gillanders SL, Smith S, Young O. The role of adjuvant radiotherapy in management of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; **276**: 283–95.
- 54 Flint PW, Haughey B, Lund V. Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Radiation Physics, Radiobiology, and Clinical Principles. In: Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery, 7th edn. Elsevier Inc., 2020: 1049–69.
- 55 Dulguerov P, Todic J, Pusztaszeri M, Alotaibi NH. Why Do Parotid Pleomorphic Adenomas Recur? A Systematic Review of Pathological and Surgical Variables. *Front Surg* 2017; **4**: 26.
- 56 Webb AJ, Eveson JW. Pleomorphic adenomas of the major salivary glands: a study of the capsular form in relation to surgical management. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001; **26**: 134–42.
- 57 Stennert E, Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Arnold G. Histopathology of Pleomorphic Adenoma in the Parotid Gland: A Prospective Unselected Series of 100 Cases. *The Laryngoscope* 2001; **111**: 2195–200.
- 58 Donath K, Ußmüller J. Ätiopathogenese und Histopathologie der Speicheldrüsenerkrankungen. 2001; : 1–25.
- 59 Seifert G, Donath K. Classification of the Pathohistology of Diseases of the Salivary Glands — Review of 2,600 Cases in the Salivary Gland Register. 1976.

- 60 Witt RL, editor. Salivary gland diseases: surgical and medical management. New York: Thieme, 2005.
- 61 Seifert G, Langrock I, Donath K. A pathological classification of pleomorphic adenoma of the salivary glands. In: HNO. 1976; 415–26.
- 62 Stennert E, Wittekindt C, Klussmann JP, Arnold G, Guntinas-Lichius O. Recurrent Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland: A Prospective Histopathological and Immunohistochemical Study: *The Laryngoscope* 2004; **114**: 158–63.
- 63 Bagga M, Bhatnagar D, Bhatnagar D. An unusual presentation of pleomorphic adenoma: A case report. *J Indian Acad Oral Med Radiol* 2016; **28**: 191.
- 64 Bohndorf K, Lönnecken I, Zanella F, Lanfermann L. Der Wert von Sonographie und Sialographie in der Diagnostik von Speicheldrüsenerkrankungen. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr* 1987; **147**: 288–93.
- 65 Schäfer V, Schmidt W. Ultraschalldiagnostik beim Sjörgen-Syndrom. 2017; **Zeitschrift für Rheumatologie**.
- 66 Gritzmann N. Ultraschall der Speicheldrüsen. *Laryngo-Rhino-Otol* 2009; **88**: 48–59.
- 67 Rong X, Zhu Q, Ji H, Li J, Huang H. Differentiation of pleomorphic adenoma and Warthin's tumor of the parotid gland: ultrasonographic features. *Acta Radiol* 2014; **55**: 1203–9.
- 68 Ußmüller J. Klinische Differenzialdiagnostik der Speicheldrüsenerkrankungen. 2001; : 61–88.
- 69 Meng S, Platzgummer H, Loizides A, Chang K-V, Gruber H. Ultrasound of Small Nerves. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound* 2022; **43**: 12–33.

- 70 Behrbohm DH. Erkrankungen der Speicheldrüsen – ein Buch mit 7 Siegeln? 2016; : 5.
- 71 Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. In: World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2005.
- 72 Mann W, Wachter W. Ultraschalldiagnostik der Speicheldrüsen*. *Laryngo-Rhino-Otol* 1988; **67**: 197–201.
- 73 Jalaly JB, Farahani SJ, Baloch ZW. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology: A comprehensive review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2020; : dc.24536.
- 74 Preuss SF, Guntinas-Lichius O. Zur Diagnostik und Behandlung von Parotistumoren: Ergebnisse einer Umfrage an deutschen HNO-Kliniken. *HNO* 2006; **54**: 868–74.
- 75 Reinert S. Benigne Speicheldrüsentumoren. *MKG-Chir* 2015; **8**: 142–50.
- 76 Maier H, Frühwald S, Sommer S, Tisch M. Kann die präoperative Feinnadelpunktion bei Parotistumoren die definitive histologische Diagnose erschweren? *HNO* 2006; **54**: 166–70.
- 77 Gnepp DR, Henley JD, Simpson RHW, Eveson J. Salivary and Lacrimal Glands. In: Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck. Elsevier, 2009: 413–562.
- 78 Thielker J, Kouka M, Guntinas-Lichius O. Erhalt, Rekonstruktion und Rehabilitation des N. facialis. *HNO* 2022; published online March 14. DOI:10.1007/s00106-022-01148-y.
- 79 Quer M, Guntinas-Lichius O, Marchal F, *et al.* Classification of parotidectomies: a proposal of the European Salivary Gland Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; **273**: 3307–12.

- 80 Iro H, Zenk J. Role of Extracapsular Dissection in Surgical Management of Benign Parotid Tumors. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 2014; **140**: 768.
- 81 Ishikawa KI Kazuo. Surgical Techniques for Benign Parotid Tumors: Segmental Resection vs Extracapsular Lumpectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998; **118**: 75–81.
- 82 Zenk J, Iro H. Therapie: Chirurgische Therapie - Spezielle HNO-Chirurgie Kopfspeicheldrüsen. In: Facharztwissen HNO Differenzierte Diagnostik und Therapie, 2. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2021.
- 83 Donovan DT, Conley JJ. Capsular significance in parotid tumor surgery: Reality and myths of lateral lobectomy. *The Laryngoscope* 1984; : 324–9.
- 84 Zhan KY, Khaja SF, Flack AB, Day TA. Benign Parotid Tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 2016; : 327–42.
- 85 Xie S, Wang K, Xu H, *et al.* PRISMA—Extracapsular Dissection Versus Superficial Parotidectomy in Treatment of Benign Parotid Tumors: Evidence From 3194 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; **94**: e1237.
- 86 Mehta V, Nathan C-A. Extracapsular dissection versus superficial parotidectomy for benign parotid tumors: Extracapsular Dissection for Benign Parotid Tumors. *The Laryngoscope* 2015; **125**: 1039–40.
- 87 Roh J-L, Kim HS, Park CI. Randomized clinical trial comparing partial parotidectomy *versus* superficial or total parotidectomy. *Br J Surg* 2007; **94**: 1081–7.
- 88 Witt RL. Extracapsular Dissection with Facial Nerve Dissection for Benign Parotid Tumors. *Otolaryngol Neck Surg* 2016; **154**: 572–4.
- 89 Beutner D, Wittekindt C, Dinh S, Huttenbrink K-B, Guntinas-Lichius O. Impact of lateral parotidectomy for benign tumors on quality of life. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2006; **126**: 1091–5.

- 90 Hafeez Siddiqui DrA, Shakil S, Rahim D ur, Shaikh IA. Post parotidectomy facial nerve palsy: A retrospective analysis. *Pak J Med Sci* 2019; **36**. DOI:10.12669/pjms.36.2.1706.
- 91 Young A, Okuyemi O. Benign Salivary Gland Tumors. 2022; published online Feb 16.
- 92 Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Schroeder U, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Primary Parotid Malignoma Surgery in Patients With Normal Preoperative Facial Nerve Function: Outcome and Long-Term Postoperative Facial Nerve Function: *The Laryngoscope* 2004; **114**: 949–56.
- 93 Guntinas-Lichius O, Gabriel B, Peter Klussmann J. Risk of facial palsy and severe Frey’s syndrome after conservative parotidectomy for benign disease: analysis of 610 operations. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2006; **126**: 1104–9.
- 94 Sood AJ, Houlton JJ, Nguyen SA, Gillespie MB. Facial Nerve Monitoring during Parotidectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg* 2015; **152**: 631–7.
- 95 Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Wittekindt C, Stennert E. Parotidectomy for Benign Parotid Disease at a University Teaching Hospital: Outcome of 963 Operations: *The Laryngoscope* 2006; **116**: 534–40.
- 96 Nofal A, Mohamed M. Sternocleidomastoid Muscle Flap after Parotidectomy. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2015; **19**: 319–24.
- 97 Barzan L, Pin M. Extra-capsular dissection in benign parotid tumors. *Oral Oncol* 2012; **48**: 977–9.
- 98 Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G, Piletta P, Marchal F, Lehmann W. Prevention of Frey Syndrome During Parotidectomy. *Arch Otolaryngol Neck Surg* 1999; **125**: 833.

- 99 Demirci U, Basut O, Noyan B, *et al.* The Efficiency of Sternocleidomastoid Muscle Flap on Frey's Syndrome via a Novel Test: Galvanic Skin Response. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; **66**: 291–8.
- 100 Fee WE, Tran LE. Functional Outcome After Total Parotidectomy Reconstruction. *The Laryngoscope* 2004; **114**: 223–6.
- 101 Filho WQ, Dedivitis RA, Rapoport A, Guimarães AV. Sternocleidomastoid Muscle Flap Preventing Frey Syndrome following Parotidectomy. *World J Surg* 2004; **28**: 361–4.
- 102 Britt CJ, Stein AP, Gessert T, Pflum Z, Saha S, Hartig GK. Factors influencing sialocele or salivary fistula formation postparotidectomy: Sialocele Formation Postparotidectomy. *Head Neck* 2017; **39**: 387–91.
- 103 Buchta P, Thimsen V, Iro A-K, Agaimy A, Iro H, Mantsopoulos K. Der Einfluss des Kapseldefektes als Risikofaktor für die Rezidivbildung beim pleomorphen Adenom der Glandula parotidea. *Laryngo-Rhino-Otol* 2021; **101**: 408–13.
- 104 Naeim F, Forsberg M, Waisman J, Coulson WF. Mixed tumors of the salivary glands. Growth Pattern and recurrence. 1976.
- 105 Hellquist H, Paiva-Correia A, Vander Poorten V, *et al.* Analysis of the Clinical Relevance of Histological Classification of Benign Epithelial Salivary Gland Tumours. *Adv Ther* 2019; **36**: 1950–74.
- 106 Bradley PJ. Recurrent salivary gland pleomorphic adenoma: etiology, management, and results: *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; **9**: 100–8.
- 107 Hernandez-Prera JC, Skálová A, Franchi A, *et al.* Pleomorphic adenoma: the great mimicker of malignancy. *Histopathology* 2021; **79**: 279–90.

- 108 William C. Faquin, Esther Diana Rossi, Zubair Baloch, *et al.* The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, 1st edn. Springer International Publishing, 2018.
- 109 Moritz C, Korth O, Tillmann A. Das myoepitheliale Karzinom auf dem Boden eines pleomorphen Adenoms - Eine Seltenheit unter den Tumoren der Glandula parotis. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr* 2006; **178**: 538–9.
- 110 Nandini D, Singh W, Aparnadevi P, Ningombam D. Epithelial-myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland with unique histologic differentiation: A rare case report. *J Oral Maxillofac Pathol* 2022; **26**: 34.
- 111 Almubarak AA, Alotaibi SK, Alghamdi FR, Alqahtani S, Alahmadi RM. Carcinosarcoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland: a case report. *J Surg Case Rep* 2021; **2021**: rjab361.
- 112 Antony J, Gopalan V, Smith RA, Lam AKY. Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma: A Comprehensive Review of Clinical, Pathological and Molecular Data. *Head Neck Pathol* 2012; **6**: 1–9.
- 113 Hawe MJ, Bell DM. Superficial parotidectomy for pleomorphic parotid adenomas. 1982.
- 114 Helmus C. Subtotal Parotidectomy: A 10-Year Review (1985 to 1994). *The Laryngoscope* 1997; **107**: 1024–7.
- 115 Stennert E, Wittekindt C, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. New aspects in parotid gland surgery. 2004; **Otolaryngologia polska**: 109–14.
- 116 Guntinas-Lichius O, Kick C, Klussmann JP, Jungehuelsing M, Stennert E. Pleomorphic adenoma of the parotid gland: a 13-year experience of consequent management by lateral or total parotidectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; **261**: 143–6.

- 117 Witt RL, Eisele DW, Morton RP, Nicolai P, Poorten VV, Zbären P. Etiology and management of recurrent parotid pleomorphic adenoma: Management of Recurrent Pleomorphic Adenoma. *The Laryngoscope* 2015; **125**: 888–93.
- 118 Rooker SA, Nagelschneider AA, Moore EJ. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: A comparison of radiographic and pathologic tumor burden. *American Journal of Otolaryngology* 2020; **41**.
- 119 Philipps PP, Olsen KD. Recurrent Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland: Report of 126 Cases and a Review of the Literatur. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; : 100–4.
- 120 Jackson SR, Roland NJ, Clarke RW, Jones AS. Recurrent pleomorphic adenoma. *J Laryngol Otol* 1993; **107**: 546–9.
- 121 Abu-Ghanem Y, Mizrachi A, Popovtzer A, Abu-Ghanem N, Feinmesser R. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: Institutional experience and review of the literature: Recurrent Pleomorphic Adenoma. *J Surg Oncol* 2016; **114**: 714–8.
- 122 Andreasen S, Therkildsen MH, Bjørndal K, Homøe P. Pleomorphic adenoma of the parotid gland 1985-2010: A Danish nationwide study of incidence, recurrence rate, and malignant transformation: Demographics of Pleomorphic Adenoma in the Danish Population 1985-2010. *Head Neck* 2016; **38**: E1364–9.
- 123 Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, Malyapa RS, Mendenhall NP. Salivary Gland Pleomorphic Adenoma. *Am J Clin Oncol* 2008; **31**: 95–9.
- 124 Wittekindt C, Streubel K, Arnold G, Stennert E, Guntinas-Lichius O. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: Analysis of 108 consecutive patients. *Head Neck* 2007; **29**: 822–8.
- 125 Leonetti JP, Marzo SJ, Petruzzelli GJ, Herr B. Recurrent Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland. *Otolaryngol Neck Surg* 2005; **133**: 319–22.

- 126 Laccourreye H, Laccoureye O, Cauchois R. Total conservative parotidectomy for primary benign pleomorphic adenoma of the parotid gland: A 25-year experience with 229 patients. *The Laryngoscope* 1994; **104**: 1487–94.
- 127 Myssiorek D, Ruah CB, Hybels RL. Recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Head Neck* 1990; **12**: 332–6.
- 128 Maran A, Mackenzie I, Stanley R. Recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Arch Otolangol* 1984; **110**: 167–71.
- 129 Carew JF, Spiro RH, Singh B, Shah JP. Treatment of recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Otolaryngol Neck Surg* 1999; **121**: 539–42.
- 130 Yugueros P, Goellner JR, Petty PM, Woods JE. Treating Recurrence of Parotid Benign Pleomorphic Adenomas. *Ann Plast Surg* 1998; **40**: 573–6.
- 131 Nitz, W.R. Magnetresonanztomographie (MRT) - Komponenten und Methoden. In: Springer Reference Technik. Springer Berlin Heidelberg, 2016: 1–22.
- 132 Thoeny HC. Imaging of salivary gland tumours. *Cancer Imaging* 2007; **7**: 52–62.
- 133 Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; **130**: S142–9.
- 134 Stanley MW. Selected Problems in Fine Needle Aspiration of Head and Neck Masses. *Mod Pathol* 2002; **15**: 342–50.
- 135 Williams L. Value of Fine-Needle Aspiration Cytology of Parotid Gland Masses. 2001.
- 136 Lee YYP, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. *Eur J Radiol* 2008; **66**: 419–36.

- 137 Maria N. Byrne, J. Gershon, Charles F. Garvin. Preoperative assessment of parotid masses: A comparative evaluation of radiologic techniques to histopathologic diagnosis. *The Laryngoscope* 1989; **99**.
- 138 Malard O, Thariat J, Cartier C, *et al.* Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology–Head and Neck Surgery (SFORL), part II: Management of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2021; **138**: 45–9.
- 139 Egal ES, Mariano FV, Altemani AM, Metze K. Age and adenoma size are independent risk factors for the development of carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Oral Oncol* 2018; **84**: 106–7.
- 140 Riad MA, Abdel-Rahman H, Ezzat WF, Adly A, Dessouky O, Shehata M. Variables related to recurrence of pleomorphic adenomas: Outcome of parotid surgery in 182 cases. *The Laryngoscope* 2011; **121**: 1467–72.
- 141 Henriksson G, Westrin KM, Carlsöö B. Recurrent primary pleomorphic adenomas of salivary gland origin: intrasurgical rupture, histopathological features, and pseudopodia. 1998; **82**: 617–20.
- 142 Myers EN, Chen I, Tu H. Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland Metastasizing to the Cervical Lymph Node. *Otolaryngol Neck Surg* 2000; **122**: 455–7.
- 143 Pohar S, Gay H, Rosenbaum P, *et al.* Malignant parotid tumors: Presentation, clinical/pathologic prognostic factors, and treatment outcomes. *Int J Radiat Oncol* 2005; **61**: 112–8.
- 144 Zernial O, Springer IN, Warnke P, Härle F, Risick C, Wiltfang J. Long-term recurrence rate of pleomorphic adenoma and postoperative facial nerve paresis (in parotid surgery). *J Cranio-Maxillofac Surg* 2007; **35**: 189–92.

- 145 Touquet R, Mackenzie IJ, Carruth JAS. Management of the parotid pleomorphic adenoma, the problem of exposing tumour tissue at operation. The logical pursuit of treatment policies. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990; **28**: 404–8.
- 146 Witt RL, Nicolai P. Recurrent Benign Salivary Gland Neoplasms. In: Bradley PJ, Eisele DW, eds. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. S. Karger AG, 2016: 63–70.
- 147 K. Mantsopoulos, H. Iro. Extracapsular dissection versus conventional parotidectomy: comparing ‘apples with oranges’? 2022; **51**: 576–7.
- 148 Dombrowski ND, Wolter NE, Irace AL, *et al.* Pleomorphic adenoma of the head and neck in children: presentation and management. *The Laryngoscope* 2019; **129**: 2603–9.
- 149 Michael J. Samson, Ralph Metson, C. C. Wang, William W. Montgomery. Preservation of the facial nerve in the management of recurrent pleomorphic adenoma. *The Laryngoscope* 1991; **101**: 1060–2.
- 150 Robertson BF, Robertson GA, Shoaib T, Soutar DS, Morley S, Robertson AG. Pleomorphic adenomas: Post-operative radiotherapy is unnecessary following primary incomplete excision: A retrospective review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014; **67**: e297–302.
- 151 Khanna D, Chaubal T, Bapat R, Abdulla AM, Philip ST, Arora S. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a case report and review of literature. *Afr Health Sci* 1970; **19**: 3253–63.
- 152 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. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; **141**: 1679–88.
- 153 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 Oncol* 2011; **47**: 677–82.

- 154 Klussmann JP, Ponert T, Mueller RP, Dienes HP, Guntinas-Lichius O. Patterns of lymph node spread and its influence on outcome in resectable parotid cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2008; **34**: 932–7.
- 155 Stennert E, Kisner D, Jungehuelsing M, *et al.* High Incidence of Lymph Node Metastasis in Major Salivary Gland Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg* 2003; **129**: 720.
- 156 Zbären P, Schüpbach J, Nuyens M, Stauffer E. Elective neck dissection versus observation in primary parotid carcinoma. *Otolaryngol Neck Surg* 2005; **132**: 387–91.
- 157 Wolber P, Mayer M, Nachtsheim L, *et al.* Expression of Mucins in Different Entities of Salivary Gland Cancer: Highest Expression of Mucin-1 in Salivary Duct Carcinoma: Mucin-1 – highest expression in Salivary Duct Carcinoma. *Head Neck Pathol* 2022; **16**: 792–801.
- 158 Theresa Marie Galdirs, Matthias Kappler, Waldemar Reich, Alexander W. Eckert. Current aspects of salivary gland tumors - a systematic review of the literature. 2019; published online Aug 2.
- 159 Chen AM, Bucci MK, Quivey JM, Garcia J, Eisele DW, Fu KK. Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol* 2006; **66**: 1044–50.
- 160 Spratt DE, Salgado LR, Riaz N, *et al.* Results of photon radiotherapy for unresectable salivary gland tumors: is neutron radiotherapy’s local control superior? *Radiol Oncol* 2014; **48**: 56–61.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 VERTEILUNG VON PATIENTEN MIT EINEM PLEOMORPHEN ADENOM (PA) ODER WARTHIN-TUMOR (WT) ÜBER 25 AUF EINANDERFOLGENDE JAHRE. AUS LÜERS ET AL.³⁷	18
ABBILDUNG 2 HISTOLOGIE DER PAROTISMALIGNOME AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR HALS-, NASEN- UND OHRENHEILKUNDE KÖLN IN PROZENT (%) IM ZEITRAUM 1990-2021, UNVERÖFFENTLICHTE DATEN VON GROSHEVA M. ET AL.	19
ABBILDUNG 3 KLASSISCHES PLEOMORPHES ADENOM IN HÄMATOXYLIN-EOSIN (HE)-FÄRBUNG, 10X-VERGRÖßERUNG. FREUNDLICHERWEISE BEREITGESTELLT VON HERRN DR. MED. CHRISTOPH AROLT, INSTITUT FÜR PATHOLOGIE DER UNIKLINIK KÖLN	23
ABBILDUNG 4 STROMAREICHER SUBTYP DES PLEOMORPHEN ADENOM IN HE-FÄRBUNG, 5X-VERGRÖßERUNG. FREUNDLICHERWEISE BEREITGESTELLT VON HERRN DR. MED. CHRISTOPH AROLT, INSTITUT FÜR PATHOLOGIE DER UNIKLINIK KÖLN	24
ABBILDUNG 5 ZELLREICHER SUBTYP DES PLEOMORPHEN ADENOMS IN HE-FÄRBUNG, 5X-VERGRÖßERUNG. FREUNDLICHERWEISE BEREITGESTELLT VON DR. MED. CHRISTOPH AROLT, INSTITUT FÜR PATHOLOGIE DER UNIKLINIK KÖLN	24
ABBILDUNG 6 DETAILAUFNAHME VON MYOEPIHELREICHEN AREALEN DES PLEOMORPHEN ADENOMS IN HE-FÄRBUNG, EINSCHLIEßLICH P63 IHC, 20X-VERGRÖßERUNG. FREUNDLICHERWEISE BEREITGESTELLT VON DR. MED. CHRISTOPH AROLT, INSTITUT FÜR PATHOLOGIE DER UNIKLINIK KÖLN	25
ABBILDUNG 7 AXIALE T1-MRT-DARSTELLUNG DER PAROTISREGION MIT DARSTELLUNG EINES MONSTRÖSEN REZIDIVS EINES PLEOMORPHEN ADENOMS LINKSSEITIG. MAN BEACHTET DIE AUSDEHNUNG DES REZIDIVS IN DEN PHARYNGEALRAUM SOWIE DIE INHOMOGENE STRUKTUR DES TUMORS. FREUNDLICHERWEISE BEREITGESTELLT VON GROSHEVA, M.	29
ABBILDUNG 8 SCHNITTFÜHRUNG NACH BLAIR (RECHTE SEITE) VOR OPERATIONSBEGINN. FREUNDLICHERWEISE BEREITGESTELLT VON GROSHEVA, M.	32
ABBILDUNG 9 EXTRAKAPSULÄRE DISSEKTION AUF DER RECHTEN SEITE. FREUNDLICHERWEISE BEREITGESTELLT VON GROSHEVA, M. DIG: M. DIGASTRICUS; MSCM: M. STERNOCLEIDOMASTOIDEUS	34
ABBILDUNG 10 PERIOPERATIVER SITUS NACH EXTRAKAPSULÄRE DISSEKTION RECHTS; N. FACIALIS IST NICHT DARGESTELLT. FREUNDLICHERWEISE BEREITGESTELLT VON GROSHEVA, M. DIG: M. DIGASTRICUS; MSCM: M. STERNOCLEIDOMASTOIDEUS	34
ABBILDUNG 11 LATERALE PAROTIDEKTOMIE. FREUNDLICHERWEISE BEREITGESTELLT VON GROSHEVA, M. MSCM: M. STERNOCLEIDOMASTOIDEUS; VJI: V. JUGULARIS INTERNA	36
ABBILDUNG 12 SITUS NACH TOTALER PAROTIDEKTOMIE. FREUNDLICHERWEISE BEREITGESTELLT VON GROSHEVA, M. MAN SIEHT DEN M. DIGASTRICUS (DIG) UNTER DEM PERIPHEREN FAZIALISFÄCHER (*) SOWIE DIE V. JUGULARIS INTERNA (VJI) UND DEN M. STERNOCLEIDOMASTOIDEUS (MSCM)	38

ABBILDUNG 13 HISTOGRAMM DER ALTERSVERTEILUNG ALLER VORSTELLIGEN PATIENTEN IM GESAMTEN ZEITRAUM. ZU VIER (4) PATIENTEN FEHLT DIE ANGABE DES VORSTELLUNGSDATUMS IN DER HNO-UNIKLINIK KÖLN	53
ABBILDUNG 14A. GESCHLECHTERVERTEILUNG DER VORSTELLIGEN PATIENTEN IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N) UND 14B. SEITENVERTEILUNG DER VORSTELLIGEN PATIENTEN IN PROZENT (%)	54
ABBILDUNG 15 SEITENVERTEILUNG DER VORSTELLIGEN PATIENTEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	54
ABBILDUNG 16 ANZAHL VORANGEGANGENER AUSWÄRTIGER THERAPIEN (N=1-7) IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	55
ABBILDUNG 17 HÄUFIGKEIT DER OPERATIVEN THERAPIEARTEN BEI ERSTER AUSWÄRTIGER OPERATION IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N) UND IN PROZENT (%)	56
ABBILDUNG 18 HÄUFIGKEIT DER OPERATIVEN THERAPIEARTEN BEI ZWEITER AUSWÄRTIGER OPERATION IN PROZENT (%) UND ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	57
ABBILDUNG 19 HISTOGRAMM DER ALTERSVERTEILUNG DER PATIENTEN BEI ERSTVORSTELLUNG IN DER HNO-UNIKLINIK KÖLN IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	59
ABBILDUNG 20 ART DER BILDGEBUNG BEI DER ERSTVORSTELLUNG IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	60
ABBILDUNG 21 DARSTELLBARKEIT DER RAUMFORDERUNG BEI ERSTVORSTELLUNG IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N) UND PROZENT (%)	61
ABBILDUNG 22 FAZIALISFUNKTION BEI DER ERSTVORSTELLUNG IN DER HNO-UNIKLINIK KÖLN IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	63
ABBILDUNG 23 DURCHGEFÜHRTE OPERATIONSARTEN NACH DER ERSTVORSTELLUNG IN HÄUFIGKEITEN (N)	64
ABBILDUNG 24 ART DER BILDGEBUNG BEI ALLEN WEITEREN VORSTELLUNGEN DER PATIENTEN IN DER HNO-UNIKLINIK KÖLN IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	71
ABBILDUNG 25 DARSTELLBARKEIT DES PLEOMORPHEN ADENOMS BEI DEN WEITEREN VORSTELLUNGEN IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N) UND IN PROZENT (%)	72
ABBILDUNG 26 LOKALISATION DES PLEOMORPHEN ADENOM-REZIDIVS IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	73
ABBILDUNG 27 DARSTELLBARKEIT DER AUFFÄLLIGEN, VERGRÖßERTEN LYMPHKNOTEN IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	74
ABBILDUNG 28 DURCHGEFÜHRTE OPERATIONSARTEN IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	78

7.3 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 EINFLUSS DER ANGEWANDTEN OPERATIONSTECHNIK AUF DIE FREQUENZ DES ZWEITEN REZIDIVS ANZAHL DER PATIENTEN IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N), REZIDIVRATE IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N) UND PROZENT (%). AUS MCGURK ET AL.⁴⁰	20
TABELLE 2 ÜBERSICHT DER ERHOBENEN PARAMETER	49
TABELLE 3 GRADEINTEILUNG EINER FAZIALIS-PARESE NACH HOUSE UND BRACKMANN	51
TABELLE 4 ZEITLICHER ABSTAND IN JAHREN ZWISCHEN DEN AUSWÄRTIG DURCHFÜHRTEN OPERATIONEN	58
TABELLE 5 EINFLUSS DER PATIENTEN- UND TUMORCHARAKTERISTIKA SOWIE DER AUSWÄRTIGEN VOR-OPERATIONEN AUF DIE INDIKATIONSSTELLUNG ZU EINER OPERATIVEN THERAPIE	66
TABELLE 6 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER VORSTELLUNGEN IN DER HNO-UNIKLINIK KÖLN IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	68
TABELLE 7 ZEITLICHER ABSTAND IN JAHREN ZWISCHEN DEN JEWEILIGEN VORSTELLUNGEN IN DER HNO-UNIKLINIK KÖLN	69
TABELLE 8 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER BILDGEBUNGEN BEI DEN WEITEREN VORSTELLUNGEN NACH ERSTVORSTELLUNG IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	70
TABELLE 9 VERGLEICH ZWISCHEN DEN TUMORGRÖßEN BEI DER ERSTVORSTELLUNG UND DEN WEITEREN VORSTELLUNGEN IN DER HNO-UNIKLINIK KÖLN IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N) UND IN PROZENT (%)	74
TABELLE 10 MAXIMALE ANZAHL AN OPERATIONEN IN ABSOLUTEN ZAHLEN (N)	76
TABELLE 11 ABSTAND IN JAHREN ZWISCHEN DEN JEWEILIGEN OPERATIONEN IN DER HNO-UNIKLINIK KÖLN	77
TABELLE 12 EINFLUSS DER PARAMETER GESCHLECHT, PRÄOPERATIVE FAZIALISFUNKTION, STATUS DER HALSLYMPHKNOTEN, SOWIE DER TUMORPARAMETER (PROGREDIENZ, TUMORGRÖßE UND MULTILOKULARITÄT) AUF DIE INDIKATIONSSTELLUNG FÜR ODER GEGEN EINE (REVISIONS-) OPERATION. DIE PROZENTZAHLEN BEZIEHEN SICH AUF DIE HÄUFIGKEIT DES JEWEILIGEN PARAMETERS IN DER GRUPPE „OP“ BZW. „KEINE OP“. *MARKIERT SIND DIE SIGNIFIKANT UNTERSCHIEDLICHEN HÄUFIGKEITEN	81
TABELLE 13 ÜBERSICHT DER PATIENTEN MIT MALIGNER ENTARTUNG DES PLEOMORPHEN ADENOMS	82

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die Teilergebnisse dieser Studie wurden im Mai 2022 während der 93. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie in Hannover e.V., Bonn in Hannover präsentiert. Der Titel des Vortrags lautete „Verlauf und Prognose bei Rezidiv eines pleomorphen Adenoms – Eine retrospektive Datenanalyse einer Universitätsklinik“. Autoren: Helen Abing, Lena Gehlen, Philipp Wolber, J.P. Klußmann und Maria Grosheva.