

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



Retrospektive Studie zur Rezidivrate maligner Tumore der Glandula parotidea

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Nico Vollnhals

aus

Landshut

Jahr

2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erster Gutachter:	Prof. Dr. med. Christoph Reichel
Zweiter Gutachter:	PD Dr. med. Dr. med. dent. Philipp Poxleitner
Dritter Gutachter:	Prof. Dr. med. Maximilian Reiter

Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
--------	---------------------------------

Tag der mündlichen Prüfung:	23. Oktober 2025
-----------------------------	------------------

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	5
Abstract (English)	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	9
1. Einleitung	10
1.1 Anatomie der Glandula parotidea.....	10
1.2 Epidemiologie und Ätiologie maligner Tumore der Glandula parotidea.....	11
1.3 Diagnostik.....	13
1.3.1 Anamnese und klinischer Befund.....	13
1.3.2 Bildgebung	13
1.3.3 Histologische Diagnosesicherung	14
1.3.4 Immunhistologie und Molekularpathologie	14
1.4 Typisierung der Tumorentitäten	15
1.4.1 Klassifikation nach WHO-Klassifikation 2017.....	15
1.4.2 Charakterisierung ausgewählter Entitäten.....	17
1.4.3 TNM-Klassifikation und weitere pathologische Klassifikationsparameter.....	22
1.5 Therapeutische Verfahren.....	25
1.5.1 Operative Verfahren	25
1.5.2 Nichtoperative Verfahren	28
2. Zielsetzung.....	30
3. Material und Methoden	31
3.1 Patientenkollektiv	31
3.2 Datenerfassung	32
3.3 Statistische Analyse.....	33
4. Ergebnisse	34
4.1 Demographische Daten.....	34
4.1.1 Alters-, Geschlechts- und Seitenverteilung	34
4.1.2 Tumorentitäten	35
4.2 Operatives Vorgehen	36
4.2.1 Zielsetzung des operativen Vorgehens	36
4.2.2 Resektionsausmaß der Parotisoperation	38
4.2.3 Arten und Häufigkeit der Neck Dissection.....	41
4.3 Charakterisierung der operierten Tumore.....	43
4.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	43
4.3.2 Pathologische Befundung des Primärtumors.....	45
4.3.3 Lokoregionäre Lymphknotenmetastasierung	47
4.3.4 Fernmetastasierung.....	51
4.4 Onkologische Folgetherapien	52

4.4.1	Adjuvante Therapie direkt nach primärer Tumorentfernung	52
4.4.2	Onkologische Folgetherapie bei Tumorrezidiv oder Metastasen	57
4.5	Lokalrezidive	58
4.5.1	Rezidivrate bei verschiedenen Tumorentitäten	58
4.5.2	Rezidivrate bei Resektion des N. facialis	60
4.5.3	Rezidivrate bei unterschiedlichen Arten der histologischen Diagnosesicherung.....	71
4.5.4	Rezidivrate nach pathologischem Resektionsstatus	72
4.5.5	Rezidivrate bei totaler Parotidektomie	74
4.5.6	Rezidivrate nach adjuvanter Therapie	76
4.5.7	Rezidivrate bei Immunsuppression	76
4.5.8	Rezidivrate nach Tumoraggressivität	77
5.	Diskussion.....	79
5.1	Repräsentativität des Patientenkollektivs	79
5.2	Einordnung des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens.....	81
5.3	Faktoren zur Beeinflussung der Rezidivrate und Lymphknotenmetastasierung.....	84
5.4	Schlussfolgerungen zur Radikalität der Therapie.....	87
5.5	Ausblick.....	89
	Literaturverzeichnis.....	91
	Danksagung	98
	Affidavit	99

Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 50 primäre und 42 sekundäre maligne Speicheldrüsentumore der Gl. parotidea, die in den Jahren 2013-2020 an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der LMU München erstbehandelt wurden, umfassend charakterisiert und hinsichtlich ihres Outcomes bewertet. Dabei wurden insbesondere die Rezidivrate und ihre Beeinflussung durch eine etwaige Resektion des N. facialis in den Fokus gerückt.

Von den 20 malignen Tumorentitäten der WHO-Klassifikation 2017 fanden sich im ausgewerteten Patientenkollektiv 11. Die durchschnittliche Lokalrezidivrate betrug 21,8 %, bei primärer zumindest partieller Resektion des N. facialis belief sie sich nur auf 12 %, bei Erhalt des N. facialis lag sie hingegen bei 27,3 %. Die Diversität der Speicheldrüsenmalignome schränkte trotz der Fallzahl von 92 Patienten die statistische Auswertung naturgemäß ein. Tendenziell wiesen besonders aggressive Tumorentitäten wie das im Kollektiv am häufigsten vertretene Plattenepithelkarzinom, gewertet als Metastase von kutanen Plattenepithelkarzinomen des Kopfes, das Speichelgangkarzinom und das Adenokarzinom NOS eine höhere Lokalrezidivrate auf. Dies legt ein radikaleres chirurgisches Vorgehen bei diesen Entitäten nahe, auch hinsichtlich einer etwaigen Resektion des N. facialis. Das Mukoepidermoidkarzinom, das Azinuszellkarzinom und das epithelial-myoepitheliale Karzinom erwiesen sich dagegen als prognostisch weitaus günstiger, sodass hier in der Regel ein nervenerhaltendes Vorgehen gerechtfertigt zu sein scheint. In einem hohen Prozentsatz fanden sich im Patientenkollektiv zervikale Lymphknotenmetastasen. Risikofaktoren hierfür waren insbesondere eine aggressive Tumorentität sowie ein hohes Grading. Die R0-Resektion und in bestimmten Fällen eine adjuvante Radiotherapie schienen mit einer geringeren Lokalrezidivrate assoziiert zu sein.

Abstract (English)

In the present retrospective study, 50 primary and 42 secondary malignant tumors of the parotid gland, which were first treated at the Department of Otorhinolaryngology of LMU Munich in the years 2013-2020, were comprehensively characterized and evaluated with regard to their outcome. Particular focus was placed on the recurrence rate and how this was influenced by any resection of the facial nerve.

Of the 20 malignant tumor entities of the 2017 WHO classification, 11 were found in the evaluated patient collective. The average local recurrence rate was 21.8 %, with primary at least partial resection of the facial nerve it was only 12 %, while with preservation of the facial nerve it was 27.3 %. The diversity of the salivary gland malignancies naturally limited the statistic evaluation despite the number of cases of 92 patients. Particularly aggressive tumor entities such as the squamous cell carcinoma, which is most frequently represented in the collective and evaluated as metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma of the head, salivary duct carcinoma and adenocarcinoma NOS tended to have a higher local recurrence rate. This suggests the need for a more radical surgical approach, also with regard to a possible resection of the facial nerve. Mucoepidermoid carcinoma, acinic cell carcinoma and epithelial-myoepithelial carcinoma, on the other hand, can be regarded as having a far more favorable prognosis, so that a nerve-preserving procedure generally appears to be justified here. Cervical lymph node metastases were found in a high percentage of patients. Risk factors for this were in particular an aggressive tumor entity and high grading. R0 resection and, in certain cases, adjuvant radiotherapy appeared to be associated with a lower local recurrence rate.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation maligner Tumore.....	25
Tabelle 2: Patientenfälle nach Altersgruppen.....	35
Tabelle 3: Übersicht über die Tumorentitäten.....	36
Tabelle 4: Tumorentitäten nach Diagnosealter.....	37
Tabelle 5: Art der histologischen Diagnosesicherung.....	38
Tabelle 6: Tumorkontakt des N. facialis in Abhängigkeit von Erhalt oder Resektion.....	40
Tabelle 7: Im Rahmen der kurativen Therapie resezierte Strukturen.....	41
Tabelle 8: Intraoperative Schnellschnittuntersuchung.....	42
Tabelle 9: Arten und Häufigkeit der Neck Dissection.....	42
Tabelle 10: Dissezierte Level nach Robbins.....	43
Tabelle 11: Primärtumore und Metastasen in den unterschiedlichen Altersgruppen.....	44
Tabelle 12: Tumorentitäten nach Altersgruppen.....	44
Tabelle 13: Tumorentität nach Geschlecht.....	45
Tabelle 14: T-Status.....	46
Tabelle 15: Tumorentität und Grading.....	47
Tabelle 16: N-Status.....	48
Tabelle 17: Tumorentitäten und N+/N-.....	49
Tabelle 18: Tumorentitäten und N-Status.....	50
Tabelle 19: T-Status und N-Status.....	51
Tabelle 20: Grading und N-Status.....	51
Tabelle 21: M-Status.....	52
Tabelle 22: Fernmetastasen nach kurativ intendierten Operationen.....	52
Tabelle 23: Adjuvanz.....	53
Tabelle 24: Adjuvanz und Tumorentität.....	54
Tabelle 25: Adjuvanz und T-Status.....	55
Tabelle 26: Adjuvanz und N-Status.....	55
Tabelle 27: Adjuvanz und Lymphangiosis carcinomatosa.....	56
Tabelle 28: Adjuvanz und Venangiosis carcinomatosa.....	56
Tabelle 29: Adjuvanz und Perineuralscheideninfiltration.....	57
Tabelle 30: Radiotherapie und Resektionsstatus.....	57
Tabelle 31: Zielsetzung der onkologischen Folgetherapie.....	58
Tabelle 32: Art der onkologischen Folgetherapie.....	58
Tabelle 33: Auftreten von Lokalrezidiven bei verschiedenen Tumorentitäten.....	59
Tabelle 34: Rezidiv nach Aggressivität des Tumors.....	60
Tabelle 35: Rezidiv in Abhängigkeit von Erhalt oder Resektion des N. facialis.....	61
Tabelle 36: Erhalt oder Resektion des N. facialis und Anzahl an Lokalrezidiven.....	62
Tabelle 37: Rezidiv in Abhängigkeit von der Tumorentität in Kohorte A.....	63

Tabelle 38: Rezidiv in Abhängigkeit vom Grading in Kohorte A.....	64
Tabelle 39: Rezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsstatus in Kohorte A	64
Tabelle 40: Rezidiv bei der Durchführung einer Adjuvanz in Kohorte A.....	65
Tabelle 41: Rezidiv in Abhängigkeit von der Tumorentität in Kohorte B	66
Tabelle 42: Rezidiv in Abhängigkeit vom Grading in Kohorte B.....	67
Tabelle 43: Rezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsstatus in Kohorte B	67
Tabelle 44: Rezidiv bei der Durchführung einer Adjuvanz in Kohorte B.....	68
Tabelle 45: Rezidiv in Abhängigkeit von der Tumorentität in beiden Kohorten	68
Tabelle 46: Rezidiv in Abhängigkeit vom Grading in beiden Kohorten.....	69
Tabelle 47: Rezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsstatus in beiden Kohorten	70
Tabelle 48: Rezidiv in Abhängigkeit von Adjuvanz in beiden Kohorten.....	70
Tabelle 49: Rezidiv bei Arten der histologischen Diagnosesicherung	71
Tabelle 50: Rezidiv abhängig von der Resektion der tumorumgebenden Haut	72
Tabelle 51: Rezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsstatus des Tumors	72
Tabelle 52: Adjuvanz bei verschiedenen Tumorentitäten nach pR1-Resektion.....	73
Tabelle 53: Rezidiv bei Durchführung/Unterbleiben einer totalen Parotidektomie.....	74
Tabelle 54: Tumorentitäten der Fälle ohne totale Parotidektomie	74
Tabelle 55: Tumorentitäten der Fälle mit totaler Parotidektomie.....	75
Tabelle 56: Rezidiv in Abhängigkeit von einer adjuvanten Therapie	76
Tabelle 57: Immunsuppression.....	76
Tabelle 58: Rezidiv in Abhängigkeit vom Grading bei Unterscheidung nach Tumoraggressivität.....	77
Tabelle 59: Rezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsstatus bei Unterscheidung nach Tumoraggressivität.....	77
Tabelle 60: Rezidiv in Abhängigkeit von der Durchführung einer Adjuvanz bei Unterscheidung nach Tumoraggressivität	78

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
c	klinisch
Ca	Carcinoma
CTX	Chemotherapie
CITX	Chemoimmuntherapie
CUP	Cancer of unknown primary
EBV	Epstein-Barr-Virus
ENE	extranodale Extension
ESMO	European Society for Medical Oncology
Gl.	Glandula
Gy	Gray
ITX	Immuntherapie
M.	Musculus
MASC	Mammary analogue secretory carcinoma
Mm.	Musculi
N.	Nervus
NCCN	Nacional Comprehensive Cancer Network
Nn.	Nervi
NOS	non otherwise specified
p	pathologisch
PE	Probeexzision
PECA	Plattenepithelkarzinom
R.	Ramus
Rr.	Rami
RCTX	Radiochemotherapie
RITX	Radioimmuntherapie
RTX	Radiotherapie
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Anatomie der Glandula parotidea

Die Gl. parotidea ist die größte der paarig angelegten Speicheldrüsen und produziert überwiegend serösen Speichel [6, 21, 53, 77, 79]. Sie liegt in der Fossa retromandibularis [21] und wird von einer Faszie umhüllt, der Fascia parotidea [6].

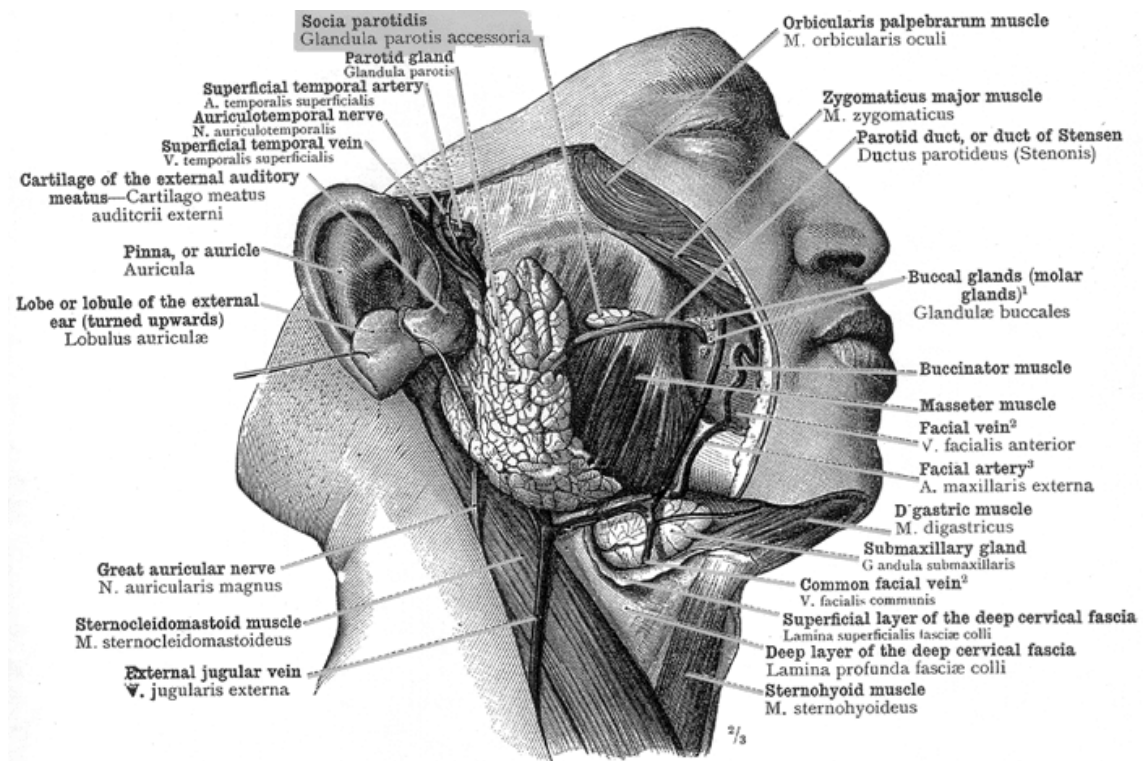


Abbildung 1: Anatomie der Gl. parotidea [94]

Durch die „Ebene“ des sich in seinem Verlauf durch die Drüse aufzweigenden N. facialis wird chirurgisch-topographisch eine Pars profunda von einer Pars superficialis getrennt. Die Pars superficialis bildet dabei die Hauptmasse des Organs [6]. Die Gl. parotidea wird nach kranial vom Jochbogen begrenzt [59], liegt ventral teilweise dem M. masseter und dem Unterkiefer auf und erstreckt sich dorsal bis zum M. sternocleidomastoideus und zum Mastoidfortsatz. Kaudal reicht sie an den hinteren Bauch des M. digastricus und Anteile des M. stylohyoideus heran [6] und umgreift den vorderen und unteren Bereich des knorpeligen Gehörgangs [6, 59].

Ihr Ausführungsgang (Stenon-Gang) entspringt oberhalb der Mitte des vorderen Drüsenrandes und läuft von dort etwa einen cm unterhalb des Jochbogens nahezu horizontal quer über den M. masseter. Kurz vor dessen vorderem Rand biegt er nach dorsal um und ge-

langt durch das Corpus adiposum buccae und den M. buccinator hindurch zur Schleimhaut der Wange. Dort endet er gegenüber dem zweiten oberen Molaren auf einer flachen Erhebung, der Papilla parotidea [6].

Der N. facialis tritt im Foramen stylomastoideum aus der Schädelbasis aus, durchzieht von dorsomedial kommend fächerförmig die Gl. parotidea und innerviert schließlich mit seinen einzelnen Ästen die mimische Muskulatur [79]. Diese sind die Rr. temporales, Rr. zygomatici, Rr. buccales, der R. marginalis mandibulae und der R. colli [105]. Die Drüse wird durch ein stark verzweigtes Nerven- und Gefäßsystem durchsetzt [6]. So durchziehen die V. retromandibularis, die A. carotis externa und ihre Endäste (A. maxillaris und A. temporalis superficialis), der N. auricularis magnus und der N. auriculotemporalis die Parotisloge [54]. Ebenso befinden sich zahlreiche Lymphknoten im Bereich der Gl. parotidea [6], wobei man intraparotideal gelegene [39] von periparotideal gelegenen Lymphknoten unterscheidet [10]. Die Gl. parotidea ist dabei Lymphdrainagegebiet aus den oberen 2/3 des Gesichts, des Ohrs und der Kopfhaut [64, 88]. Der Lymphabfluss aus der Gl. parotidea findet über die Halslymphknoten statt [54]. Menge und Zusammensetzung des Speichels werden über das vegetative Nervensystem gesteuert [6]. Die präganglionären Anteile der parasympathischen Fasern liegen im Nucleus salivatorius inferior. Über den N. glossopharyngeus gelangen die sekretorischen Fasern in das Ganglion oticum. Von dort wiederum besteht eine Verbindung über den N. auriculotemporalis zur Ohrspeicheldrüse (Jacobson-Anastomose) [79]. Sympathisch erfolgt die Innervation über periarterielle Geflechte [6].

1.2 Epidemiologie und Ätiologie maligner Tumore der Glandula parotidea

Speicheldrüseneigene bösartige Tumore treten verhältnismäßig selten auf. Sie sind weltweit lediglich für <1-5 % der Malignome im Kopf-Hals-Bereich verantwortlich [35, 40, 93]. Laut dem Global Cancer Observatory sind Speicheldrüsenmalignome im Jahr 2022 mit 55083 Fällen auf Platz 28 der häufigsten bösartigen Tumore. Tumoren der Gl. parotidea stellen die häufigsten Neoplasien der Speicheldrüsen dar. 80 % hiervon sind gutartig, 20 % sind bösartig [6, 7, 16, 26, 92]. Die weltweite altersbereinigte Inzidenz liegt bei 0,56 Patienten pro 100 000 Menschen [30]. Die International Agency for Research on

Cancer weist eine Inzidenz von 0,5-2 Patienten pro 100 000 Menschen pro Jahr aus [17, 39]. In Deutschland zeigt eine Studie die Inzidenz maligner Speicheldrüsentumore bei 0,65 Patienten pro 100.000 Menschen pro Jahr [70].

Die Ätiologie der malignen Speicheldrüsentumoren ist nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden verschiedene ätiologische Faktoren, zum Beispiel das Epstein-Barr-Virus [57, 96]. Einer Untersuchung der Mayo Klinik zufolge, allerdings mit geringer Fallzahl, begünstigt radioaktives Jod-131 die Entstehung von bösartigen Speicheldrüsentumoren [44]. Eine schwedische Studie stellte einen mehr als vierfachen Anstieg des Auftretens von Speicheldrüsenmalignomen bei 5353 Patienten mit Morbus Hodgkin fest [24]. Zudem scheint ionisierende Strahlung eine Erkrankung an benignen und malignen Speicheldrüsentumoren begünstigen zu können [9, 45], ebenso wie eine Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich [81]. Besonders gefährdet sind laut Swanson et al. außerdem Angestellte in Friseursalons und Kosmetikstudios [90] und in der industriellen Verarbeitung von Gummi [45]. Des Weiteren haben wohl Nickel und dessen Legierungen und Röntgenbestrahlung mit starken Dosen einen karzinogenen Effekt auf die Speicheldrüsen [45]. Eine kalifornische Studie befindet, dass eine Vitamin-C-reiche und cholesterinarme Ernährung Speicheldrüsentumore vorbeugen könne [46].

Die weitaus häufigsten in der Ohrspeicheldrüse lokalisierten malignen Tumore sind Plattenepithelkarzinome. Sie zeigen eine Inzidenz von 25-77 % aller malignen Tumore der Gl. parotidea [15, 19, 32, 67]. Auch wenn in der Literatur immer wieder das Vorliegen eines primären Plattenepithelkarzinoms der Gl. parotidea kontrovers diskutiert wird [31, 45, 58, 68], so finden sich doch bei bis zu 85 % der Plattenepithelkarzinome in der Gl. parotidea syn- oder metachron Primärtumoren an anderer Stelle, insbesondere an der Kopfhaut, sodass in aller Regel von intraparotidealen Metastasen auszugehen ist [25, 31]. Somit spielt eine starke UV-Exposition als ätiologischer Faktor für die Entstehung von Plattenepithelkarzinommetastasen in der Ohrspeicheldrüse eine wichtige Rolle [68]. Die höchsten Inzidenzen fanden sich dementsprechend in Australien, deutlich geringere in Mitteleuropa [67]. Metastasen von Plattenepithelkarzinomen zeigen sich zudem häufiger bei älteren Patienten und deutlich häufiger bei Männern als bei Frauen im Vergleich zu Primärtumoren der Gl. parotidea [67].

1.3 Diagnostik

1.3.1 Anamnese und klinischer Befund

Grundlage für eine adäquate Diagnostik liefern eine ausführliche Anamnese und der klinische Befund. Dabei beinhaltet die klinische Untersuchung die Inspektion und Palpation des suspekten Befundes und Funktionsprüfungen der Muskulatur und Nerven [6]. Schon im Rahmen der Inspektion kann manchmal im Seitenvergleich eine geringe Schwellung der Gl. parotidea festgestellt werden [28]. Eine Fazialisparese im Zusammenhang mit einer Raumforderung der Ohrspeicheldrüse spricht bis zum Beweis des Gegenteils für ein Malignom. Eine rasche Größenprogredienz, schlechte Abgrenzbarkeit und Verschieblichkeit und eine ulzerierte Oberfläche des Tumors deuten auf einen malignen Befund hin [6]. Mehrheitlich gestaltet sich die Beurteilung der Dignität jedoch als schwierig, da sich benigne und maligne Tumore im klinischen Befund häufig nicht unterscheiden [39].

1.3.2 Bildgebung

Als wichtige Diagnostika schließen sich verschiedene Arten der Bildgebung an. Zu nennen sind hierbei die Sonographie, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie [6, 28]. Die Sonographie kann sehr unkompliziert und ohne Strahlenbelastung bereits im Rahmen der klinischen Untersuchung durchgeführt werden und ist in der Routinediagnostik bei Verdacht auf Tumoren der Gl. parotidea stets indiziert [39]. Besonders im superfiziellen Blatt der Gl. parotidea sind Tumore mittels Sonographie gut darstellbar. Ihre Limitation hat sie jedoch für Tumore, die im tiefen Blatt der Gl. parotidea lokalisiert sind, da sich diese im Schallschatten des Unterkiefers befinden [6, 39]. Die CT oder die MRT schließen sich bei Verdacht auf einen malignen Tumor der Gl. parotidea an, insbesondere bei Raumforderungen im tiefen Blatt der Gl. parotidea. Dabei sollte der Hals (zur Befundung eventueller zervikaler Lymphknotenmetastasen) und der Gesichtsschädel mit der betroffenen Gl. parotidea und angrenzenden Geweben abgebildet werden. Ab einer Tumorgöße von cT3 sollte ebenso eine Schnittbildgebung des Thorax (zur Identifizierung eventueller Fernmetastasen in der Lunge) erfolgen [39]. Die Schnittbildgebung kann auch Anhaltspunkte für eine perineurale Ausbreitung, Knocheninvasion oder eine meningeale Invasion liefern [6, 28]. Die MRT ist kostenintensiver und zeitlich aufwendiger, erzeugt aber im Gegensatz zur CT keine Strahlenbelastung. Ob der differenzierteren Darstellung von Weichgewebsstrukturen und geringerer Artefaktbildung durch Zahnkronen oder sonstige metallische prothetische Versorgungen ist der MRT am Hals der Vorzug zu

geben [28, 39]. Bei Fragen der Infiltration knöcherner Strukturen ist die CT der MRT überlegen [28].

1.3.3 Histologische Diagnosesicherung

Grundsätzlich ist in der Tumorthherapie eine möglichst genaue präoperative Kenntnis der Entität und Dignität eines Tumors wünschenswert. Hierfür kommen allgemein Feinnadel-, Grobnadel- und Stanzbiopsien oder eine offene Probeexzision in Frage [28]. Angesichts der Komplexität der Speicheldrüsenpathologie gestaltet sich in vielen Fällen eine verlässliche präoperative histologische Diagnostik jedoch schwierig [51, 83, 106]. Für Nadelbiopsien und Stanzen an der Ohrspeicheldrüse wird empfohlen, diese zur sicheren Lokalisation innerhalb des Tumors ultraschallgesteuert durchzuführen [28]. Eufinger et al. favorisieren die ultraschallgesteuerte Grobnadelbiopsie [28], neuere Veröffentlichungen die ultraschallgesteuerte Feinnadelaspirationszytologie [39, 97]. Laut der ESMO-Empfehlungen von 2022 sollte die offene Probeexzision trotz ihrer hohen Diagnosesicherheit wegen des Risikos der iatrogenen Tumorzellverschleppung und der Verkomplizierung der kurativen Folgeoperation vermieden werden [97]. Sie kommt allenfalls zur Konfirmationsdiagnostik bei hoher Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Malignoms oder zur Diagnosesicherung vor Einleitung einer primären Radiochemotherapie in Frage. Intraoperativ kann auch eine Schnellschnittdiagnostik Aussagen über das Tumorgeschehen geben. Kommt es intraoperativ zur Situation, dass eine Tumoresektion nur gemeinsam mit einer Resektion des N. facialis oder seiner Äste möglich ist, und ist es unklar, ob tatsächlich ein Malignom vorliegt, so muss erwogen werden, den Eingriff zunächst abubrechen und die endgültige Histologie abzuwarten [27].

1.3.4 Immunhistologie und Molekularpathologie

Phänotypische und immunphänotypische Überschneidungen zwischen gutartigen und bösartigen Speicheldrüsentumoren können laut Agaimy et al. zu gravierenden Fehleinschätzungen in der Differenzierung von gutartigen und bösartigen Tumoren führen [2]. Eine gewichtige Hilfestellung bietet in den letzten Jahren vermehrt die Molekularpathologie. Gewisse Tumorentitäten lassen sich gar nur mit molekularpathologischen Metho-

den nachweisen. So kann das vorliegende Präparat gelegentlich nur beim Nachweis bestimmter Genfusionen/Translokationen einer entsprechenden Entität zugeordnet werden [39, 48]. Hierin liegt auch begründet, weshalb ständige Anpassungen der WHO-Klassifikation nötig sind, im Rahmen derer alte Entitäten neu definiert und Subentitäten eingeführt werden [2].

1.4 Typisierung der Tumorentitäten

1.4.1 Klassifikation nach WHO-Klassifikation 2017

Primäre Speicheldrüsenkarzinome sind epitheliale Tumore der Speicheldrüsen, welche nach ihrer Histologie und ggf. zusätzlichen molekularpathologischen Markern differenziert werden können [74].

Die WHO unterscheidet in ihrer im Jahre 2017 erschienen 4. Auflage der Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren 20 verschiedene maligne Entitäten der Speicheldrüsentumore, die zum Teil extrem selten auftreten [1]:

- Adenoidzystisches Karzinom
- Adenokarzinom NOS
- Azinuszellkarzinom
- Basalzelladenokarzinom
- Epithelial-myoepitheliales Karzinom
- Gering differenziertes Karzinom
- Intraduktales Karzinom
- Karzinom ex pleomorphes Adenom
- Karzinosarkom
- Klarzelliges Karzinom
- Lymphoepitheliales Karzinom
- Myoepitheliales Karzinom
- Mukoepidermoidkarzinom
- Onkozytäres Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Polymorphes Adenokarzinom
- Sebaziöses Adenokarzinom

- Sekretorisches Karzinom
- Sialoblastom
- Speicheldrüsengangkarzinom

Im Vergleich zur WHO-Klassifikation 2005 wurden das Zystadenokarzinom, das muzinöse Adenokarzinom und das intestinale Adenokarzinom dem Adenokarzinom NOS zugerechnet. Des Weiteren wurden das kleinzellige und großzellige neuroendokrine Karzinom zu einem gering differenzierten Karzinom zusammengefasst [48]. 2010 fand die Forschungsgruppe um Alena Skalova die immunhistochemische und histomorphologische Ähnlichkeit von 16 primären Speicheldrüsenkarzinomen mit dem sekretorischen Karzinom der Mamma. Dies beschrieben sie als Mamma-analoges sekretorisches Karzinom (MASC), welches 2017 schließlich als sekretorisches Karzinom Einzug in die WHO-Klassifikation fand [86]. Somit verringerte sich insgesamt erstmals die Zahl der malignen Tumorentitäten von 23 auf 20 Entitäten, wodurch ehemalige Diagnosen fallweise nachträglich abgeändert werden müssen [48].

2022 erschien die 5. Auflage der WHO-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren, welche nunmehr 21 verschiedene Karzinomtypen maligner Speicheldrüsentumore unterscheidet. So kamen das mikrosekretorische Adenokarzinom, das sklerosierende mikrozystische Adenokarzinom und das muzinöse Adenokarzinom hinzu, während das onkozytäre Karzinom und das gering differenzierte Karzinom nun den Speicheldrüsenkarzinomen NOS zugerechnet werden [2, 85]. Eine umfassende Empfehlung des AWMF „S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren des Kopfes“ befindet sich Stand 2025 in Erstellung [43].

Neben den Primärtumoren der Speicheldrüsen gibt es sekundäre Speicheldrüsentumoren. Diese Absiedlungen von bösartigen Geschwülsten in die Gl. parotidea erfolgen vor allem lymphogen. Als Filterstation abführender Lymphbahnen aus der Kopfhaut sowie aus der periorbitalen Region sind die Lymphknoten der Gl. parotidea oftmals bei metastasierenden Plattenepithelkarzinomen, Melanomen oder anderen bösartigen Geschwülsten aus der genannten Region betroffen [79].

Nach der ASCO-Guideline 2021 basierend auf oben aufgeführter Entitäteneinteilung werden jene in wenig aggressive („low aggression“) und sehr aggressive („high aggression“) Entitäten unterteilt, wobei mit Aggressivität ein hohes Grading und eine schlechte Prognose gemeint sind. Wenig aggressiv sind demnach: Azinuszellkarzinom, sekretori-

sches Karzinom, low grade und intermediate grade Mukoepidermoidkarzinom, polymorphes Adenokarzinom, epithelial-myoepitheliales Karzinom, Klarzellkarzinom, Basalzelladenokarzinom, sebazöses Adenokarzinom, intraduktales Karzinom, low grade Adenokarzinom NOS, myoepitheliales Karzinom, onkozytäres Karzinom. Sehr aggressiv sind demnach: adenoidzystisches Karzinom, gering differenziertes Karzinom, high grade Mukoepidermoidkarzinom, high grade polymorphes Adenokarzinom, lymphoepitheliales Karzinom, Speicheldrangkarzinom, high grade Adenokarzinom NOS, Karzinosarkom. Die Aggressivitätsbeurteilung des Karzinoms ex pleomorphem Adenom wird durch den Subtyp und die Invasion über die Kapsel hinaus bestimmt [35]. Zudem sind Plattenepithelkarzinome mit intraparotideal Metastasen schon rein logisch auf Grund der erfolgten Metastasierung als aggressiv zu bewerten.

1.4.2 Charakterisierung ausgewählter Entitäten

Im Folgenden sollen die in der vorliegenden Arbeit erfassten Tumorentitäten primärer Speicheldrüsentumore genauer charakterisiert werden.

1.4.2.1 Plattenepithelkarzinom

Wie bereits besprochen, sind intraparotideal aufzufindende Plattenepithelkarzinome in der Regel als Metastasen eines häufig an der Gesichtshaut lokalisierten Primärtumors zu betrachten. Das therapeutische Procedere orientiert sich demnach an der Behandlung des Primärtumors und dessen Tumorstadium [6]. Bei über 50 % der Tumore besteht eine perineurale oder perivaskuläre Infiltration, bei 20-45 % zeigen sich Lymphknotenmetastasen und bei über 50 % tritt ein Lokalrezidiv auf [6]. Wegen der bereits erfolgten lokoregionären Metastasierung besteht eine signifikant schlechtere Prognose als für die meisten primären Karzinome der Gl. parotidea [29]. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 33-65 % [29, 33, 34, 58, 89, 99, 103].

1.4.2.2 Mukoepidermoidkarzinom

Das Mukoepidermoidkarzinom ist mit etwa 22 % aller primären Speicheldrüsenkarzinome der häufigste maligne Speicheldrüsentumor. Über 50 Prozent der Tumoren treten

in den großen Speicheldrüsen auf, davon 85 % in der Gl. parotidea, 13 % in der Gl. submandibularis und 2 % in der Gl. sublingualis. Mukoepidermoidkarzinome können in allen Lebensaltern auftreten [6]. Man unterscheidet gut differenzierte von schlecht differenzierten Mukoepidermoidkarzinomen. Die globale 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Mukoepidermoidkarzinom liegt bei 70 %, für die niedrigmaligne Form beträgt sie sogar etwa 90 % [6].

1.4.2.3 Azinuszellkarzinom

Azinuszellkarzinome zählen zu den häufigsten malignen Tumoren der Gl. parotidea. Sie sind meist niedrig maligne. Ihre relative Häufigkeit wird mit 11-20 % der malignen Tumore der Gl. parotidea angegeben. Sie können unilokulär und multilokulär zu fast jedem Lebensalter auftreten. Sie kommen hauptsächlich in der Ohrspeicheldrüse vor (ca. 81 %), etwa 13 % treten in den kleinen Speicheldrüsen auf, etwa 4 % in der Glandula submandibularis [6]. Je nach Literatur schwanken die Angaben der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 78 und 100 %. Lokalrezidive treten bei 12–44 %, regionale Lymphknotenmetastasen bei 8–19 % und hämatogene Metastasen bei etwa 2 % der Patienten auf [6].

1.4.2.4 Adenoid-zystisches Karzinom

Das adenoid-zystische Karzinom ist für bis zu 15 % der Speicheldrüsenmalignome verantwortlich. Die Tumoren kommen je zur Hälfte in den großen Kopfspeicheldrüsen und in den kleinen Speicheldrüsen vor [6]. Das adenoid-zystische Karzinom tritt selten in der Gl. parotidea auf [20], es macht circa 16 % der malignen Tumore der Gl. parotidea aus [22]. Alle adenoid-zystischen Karzinome wachsen aggressiv und können Metastasen bilden, die oft erst 5–10 Jahre nach der Erstdiagnose auftreten. Typisch für den Tumor sind perineurale und perivaskuläre Ausbreitung. In der Klinik imponiert in der Regel eine langsame Größenzunahme des Tumors. Man unterscheidet Tumore vom glandulären, tubulären und soliden Typ. Wegen des raschen perineuralen Wachstums können klinisch kaum auffällige Tumoren bereits als Frühsymptom Schmerzen aufweisen, was bei anderen malignen Tumoren erst in höheren Stadien auftritt. Adenoid-zystische Karzinome können in die lokoregionäre Lymphknoten metastasieren, jedoch auch unter Umgehung

der lokoregionären Filterstationen Fernmetastasen in Lungen, Knochen, Gehirn oder Leber verursachen. Rezidive oder Metastasen treten innerhalb einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit bei 14 % der tubulären, 36 % der glandulären und sogar 70 % der soliden Tumoren auf. Die 8-Jahres-Überlebensraten betragen beim tubulären Typ 100 %, beim glandulären Typ 67 % und beim soliden Typ 32 % [6].

1.4.2.5 Sekretorisches Karzinom

Im Jahr 2010 wurde eine neue Entität unter dem Begriff „mamma-analoges sekretorisches Karzinom“ (MASC) beschrieben und 2017 als „sekretorisches Karzinom“ von der WHO als neue Entität akzeptiert [86]. Ursprünglich namensgebend war eine histologische, immunhistologische und genetische Analogie zum sekretorischen Karzinom der Mamma. Die WHO ordnet das sekretorische Karzinom als niedrigmaligne ein, angesichts der erst kürzlich angepassten Nomenklatur sind genauere Aussagen über die Prognose noch nicht möglich [48].

1.4.2.6 Speicheldrangkarzinom

Das Speicheldrangkarzinom ist der aggressivste Tumor unter den 20 malignen Tumorentitäten der WHO-Klassifikation 2017 [71]. Es betrifft hauptsächlich Männer über 50 Jahre und macht etwa 5 % bis 10 % aller bösartigen Erkrankungen der Speicheldrüsen aus. Die meisten Speicheldrangkarzinome treten in den großen Speicheldrüsen auf, insbesondere in der Gl. parotidea, obwohl auch über Tumore in den kleinen Speicheldrüsen, dem Sinonasaltrakt und der Tränendrüse berichtet wurde [71]. Es besteht eine hohe Rate an Lokalrezidiven und Fernmetastasen [36]. Häufig zeigt sich eine ausgeprägte lokale Ausdehnung und Infiltration in benachbarte Gewebe, wodurch der Befund des Öfteren inoperabel ist [71]. Die Prognose ist ungünstig. 60–80 % der Patienten weisen regionäre Lymphknotenmetastasen auf, 55 % Fernmetastasen in Lunge, Leber und Gehirn. Die meisten Patienten sterben innerhalb der ersten 3 Jahre nach Diagnosestellung [6].

1.4.2.7 Epithelial-myoepitheliales Karzinom

Dieser Tumor zeigt sich am häufigsten in der Gl. parotidea (ca. 80 %) und betrifft zumeist Patienten im höheren Lebensalter. Der Tumor zeichnet sich durch eine niedrige Mitoserate und somit langsames Wachstum aus, wobei manchmal perivaskuläre und perineurale Ausbreitung beobachtet werden. Die Prognose ist wegen des niedrigen Metastasierungspotenzials gut, obwohl Lokalrezidivraten von 20–50 % beschrieben wurden. Regionäre Lymphknotenmetastasen treten bei 17–25 % der Patienten auf, hämatogene Metastasen bei bis zu 10 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 80 %, die 10-Jahres-Überlebensrate 72 % [6].

1.4.2.8 Myoepitheliales Karzinom

Das myoepitheliale Karzinom ist ein sehr seltener Tumor, der vorwiegend bei Patienten über 50 Jahre in der Gl. parotidea auftritt. Die Tumoren wachsen meist langsam und überwiegend lokal destruierend, wobei Metastasen nur selten beobachtet werden. Das myoepitheliale Karzinom zeichnet sich durch atypische myoepitheliale Zellen mit erhöhter Mitoseaktivität und aggressivem Wachstum aus [6].

1.4.2.9 Adenokarzinom NOS

Es handelt sich um Karzinome mit glandulärer, duktaler oder sekretorischer Differenzierung, die man keiner anderen Karzinomart zuordnen kann (NOS, not otherwise specified) und die am häufigsten bei älteren Patienten auftreten [6]. Bis 2005 war das Adenokarzinom NOS einer der häufigeren Karzinomtypen der Speicheldrüsen. Mit der 3. Auflage der WHO-Klassifikation 2005 wurden dann jedoch viele Tumoren mit kribriformer bis mikropapillärer Differenzierung dem Speichelgangkarzinom zugeordnet. Um die Vielzahl von seltenen Karzinomtypen zu reduzieren, wurden in der WHO-Klassifikation 2017 die bisher eigenständigen Entitäten des Zystadenokarzinoms, des muzinösen Adenokarzinoms und des intestinalen Adenokarzinoms dem Adenokarzinom NOS zugeordnet. Dieses bildet damit jetzt wieder einen Sammeltopf von histologisch und prognostisch sehr heterogenen und anderweitig nicht spezifizierbaren Adenokarzinomen und umfasst gleichwohl Karzinome mit hoher und geringer Differenzierung [48].

1.4.2.10 Karzinom ex pleomorphem Adenom

In 3–4 % aller pleomorphen Adenome entwickelt sich ein sekundäres Karzinom, wobei das Karzinom ex pleomorphem Adenom für 16 % aller malignen Speicheldrüsenkarzinome verantwortlich ist. Die maligne Transformation eines pleomorphen Adenoms zeigt sich zumeist durch eine schnelle Größenzunahme eines schon länger vorbestehenden Tumors und ggf. durch eine zusätzlich auftretende partielle oder vollständige periphere Fazialisparese. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist dabei vom Subtyp des Tumors abhängig. Etwa 70 % der Tumoren sind in der Gl. parotidea, ca. 12 % in der Gl. submandibularis und ca. 10 % in kleinen Speicheldrüsen des Gaumens lokalisiert [6]. Die 4. Auflage der WHO-Klassifikation 2017 erkennt beim Karzinom ex pleomorphem Adenom eine Karzinomentwicklung in mehreren pathogenetischen Schritten an. Die erste Gruppe beschreibt ein Frühstadium, bei dem das Karzinom auf das Areal des pleomorphen Adenoms beschränkt ist, definiert als intrakapsuläres Karzinom. Dieses tritt in 20–40 % aller Fälle auf. Die zweite Gruppe (ca. 10–20 %) beschreibt Karzinome mit geringem extrakapsulär-invasivem Wachstum, das die Adenomkapsel um maximal 4–6 mm überschreitet. Beide Gruppen haben eine sehr günstige Prognose mit seltenen Rezidiven bzw. Metastasen. Die dritte Gruppe (ca. 50 %) beschreibt alle fortgeschrittenen Fälle, definiert ab extrakapsulärer Infiltrationstiefe von mehr als 6 mm. Diese Fälle haben eine schlechte Prognose mit häufigen Rezidiven und Metastasen [48].

1.4.2.11 Lymphoepitheliales Karzinom

Das lymphoepitheliale Karzinom ähnelt dem Plattenepithelkarzinom, geht aber zusätzlich mit einem nicht-neoplastischen lymphoplasmatischen Zellinfiltrat einher. Lymphoepitheliale Karzinome der Speicheldrüsen treten meistens endemisch in eher abgeschotteten Populationen auf, wobei fast alle Fälle nachweislich mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert sind. Zu den betroffenen Populationen gehören südostasiatische und arktische Inuit-Populationen (Grönland, Nordkanada, Alaska) [101], in denen bis zu 92 % aller bösartigen Speicheldrüsentumoren lymphoepithelialen Karzinome sind [56]. In den meisten Regionen der Welt machten die Tumore dagegen nur 0,3 bis 0,7 % aller bösartigen Speicheldrüsentumore aus [49, 109]. Histologisch ist dieser Tumortyp nicht vom gleichnamigen im Nasopharynx vorkommenden Karzinomtyp zu unterscheiden, sodass immer eine Primärmanifestation im Nasopharynx ausgeschlossen werden muss [6]. Regionäre

Lymphknotenmetastasen treten bei 41% auf, Fernmetastasen in Lunge, Leber, Knochen und Gehirn bei 20 %. Prognostisch besteht eine 5-Jahres-Überlebensrate von mehr als 50 % [14].

1.4.2.12 Gering differenziertes Karzinom

Dieser Sammelbegriff fasst die bisherigen, äußerst seltenen Entitäten des kleinzelligen Karzinoms und des großzelligen Karzinoms, jeweils mit und ohne immunhistologische Kriterien einer neuroendokrinen Differenzierung, in einer Entität zusammen [48]. Beim kleinzelligen Karzinom handelt es sich um einen schnell wachsenden Tumor, für den eine männliche Disposition besteht und der am häufigsten zwischen dem fünften und sechsten Lebensjahrzehnt auftritt. Das großzellige Karzinom tritt etwas häufiger als das kleinzellige Karzinom auf [84]. Die Prognose ist ungünstig. Wegen mangelnder histologischer und immunhistologischer Charakteristika müssen differenzialdiagnostisch Metastasen durch andere Primärkarzinome ausgeschlossen werden [48].

1.4.3 TNM-Klassifikation und weitere pathologische Klassifikationsparameter

Die TNM Klassifikation spielt eine zentrale Rolle in der klinischen Versorgung, der Risikostratifizierung, bei Krebsregistern sowie bei der Entwicklung von Strategien zur Krebsbekämpfung [47]. Dabei beschreibt „tumor“ (T) die lokale Ausdehnung des Tumors, „lymph node“ (N) das Vorhandensein und das Ausmaß von regionären Lymphknotenmetastasen und „metastasis“ (M) das Vorliegen von Fernmetastasen [47]. Sowohl das AJCC als auch die UICC, die seit 1987 einheitliche TNM-Klassifikationen veröffentlichen [47], haben 2016 respektive 2017 das Klassifizierungssystem für bösartige Tumore überarbeitet. Dies betrifft auch die Speicheldrüsenmalignome, die in der TNM-Klassifikation des Kopf-Hals-Bereiches erfasst werden [5, 18, 69]. Für die vorliegende Arbeit ist insbesondere das Hinzukommen der extranodalen Extension (ENE) [47] im Rahmen des N-Status relevant.

T Kategorie

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in der größten Ausdehnung, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, ohne extraparenchymatöse Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und/oder mit extraparenchymatöser Ausbreitung
T4a	Tumor infiltriert Haut, Unterkiefer, äußeren Gehörgang, Nervus facialis
T4b	Tumor infiltriert Schädelbasis, Processus pterygoideus oder umschließt die Arteria carotis

N Kategorie

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung

N3a	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, mit extranodaler Ausbreitung
M Kategorie	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation maligner Tumore [102]

Außerdem werden maligne Tumore durch Zuweisen eines bestimmten histologischen Gradings weiter klassifiziert. Dabei bedeutet G1 eine gute Differenzierung des Tumors, G2 eine mäßige Differenzierung und G3 eine schlechte Differenzierung [6]. Von manchen Autoren wird bei Speicheldrüsentumoren lediglich eine Unterscheidung zwischen G1 und G3 getroffen [39]. Weitere pathologische Klassifikationsparameter stellen das Vorhandensein einer Perineuralscheideninfiltration (Pn0/1) sowie ein Einbruch in Lymphgefäße (L0/1) oder Venen (V0/1) dar [6].

Für die Prognose eines Tumorleidens ist zudem von großer Bedeutung, ob bei operativen Maßnahmen ein Tumor nach histologischer Untersuchung vollständig ohne Anhalt für persistierenden Resttumor (R0) oder unter Zurücklassen mikroskopischer (R1) oder makroskopischer Tumorreste (R2) behandelt werden konnte [6]. Im Alltag kann es für den Pathologen durchaus schwierig bzw. sogar unmöglich sein, einen pathologischen R-Status anzugeben, da Gewebe aus der Gl. parotidea häufig nur in zahlreichen, nicht orientierbaren Einzelteilen exstirpiert werden kann. Der R-Status muss folglich immer in Zusammenschau mit den klinischen Angaben zum R-Status durch den Operateur betrachtet werden [6].

1.5 Therapeutische Verfahren

Therapie der Wahl ist bei den meisten Parotismalignomen die operative Therapie. Postoperativ wird dann entschieden, ob eine adjuvante Radio(chemo)therapie indiziert ist. Eine alleinige Chemotherapie spielt im Rahmen einer kurativen Standardtherapie keine Rolle [39].

1.5.1 Operative Verfahren

1.5.1.1 Chirurgie des Primärtumors: Parotischirurgie

Die chirurgische Resektion des Tumors ist der wichtigste Schritt in der kurativen Tumorthherapie [87]. Wann immer möglich, sollte ein ausreichend breiter Saum an Speicheldrüsenngewebe um den Tumor herum mitreseziert werden [27]. Allerdings stellt insbesondere der N. facialis eine wesentliche Resektionslimitation dar. Welches Verfahren der Parotischirurgie zur Anwendung kommt, hängt in erster Linie von der Dignität und Lokalisation des Tumors innerhalb der Ohrspeicheldrüse ab. Nach Eufinger et al. unterscheidet man vier verschiedene Operationsarten: Die laterale Parotidektomie, die extrakapsuläre Dissektion (auch partielle Parotidektomie genannt), die totale Parotidektomie und die totale radikale Parotidektomie, bei der der N. facialis mitreseziert wird. Die extrakapsuläre Dissektion hat ihren Stellenwert primär für tastbare, im lateralen Blatt gelegene benigne Befunde.

Das übliche Vorgehen bei bösartigen Tumoren der Gl. parotidea besteht am Klinikum Großhadern meist aus mehrstufigen Operationen. Zuerst wird bei hohem klinischen Malignomverdacht eine offene PE oder unter der Annahme eines Benignoms eine partielle Parotidektomie durchgeführt und, sollte sich in der histologischen Befundung doch ein Malignom ergeben, anschließend in einer zweiten Operation in der Regel eine totale Parotidektomie, ggf. mit Neck Dissection. In manchen Fällen sind weitere Operationen nötig, z. B. eine Platinketteninsertion in das Oberlid bei Facialisparesie.

Es liegt auf der Hand, dass bei gesicherter Malignität des Befundes die Durchführung einer weiteren Therapie, z. B. der totalen Parotidektomie, möglichst zeitnah erfolgen sollte. Ob bei einer malignen Histologie eine totale Parotidektomie mit oder ohne Fazialisresektion durchgeführt werden sollte oder ein zurückhaltenderes Vorgehen ausreichend

erscheint, wird kontrovers diskutiert. Weitgehender Konsens besteht darin, dass High-grade-Varianten eine totale Parotidektomie mit oder ohne Resektion des N. facialis erfordern. Low-grade-Varianten, die sich bei geringer Größe (T1/T2) im lateralen Parotisblatt befinden, können laut Eufinger et al. durch eine laterale oder partielle Parotidektomie entfernt werden [28]. Für eine totale Parotidektomie auch bei T1/T2-Tumoren des lateralen Blatts sprechen Publikationen, nach denen in bis zu 25 % der Fälle Lymphknotenmetastasen intraparotideal zu finden sind und damit neben dem lateralen Blatt auch der tiefe Parotisanteil, der ebenfalls Lymphknoten enthält, entfernt werden sollte [52, 75]. Nach Guntinas-Lichius sollte der N. facialis in jedem Fall geschont werden, wenn sich keine präoperative Fazialisparese zeigt und der Tumor keinen Kontakt zum Nerven hat [38]. Grenzt der Tumor direkt an einen klinisch funktionstüchtigen N. facialis, sollte laut Deschler et al. ebenfalls versucht werden, den betreffenden Nervenast vom Tumor zu befreien. Damit ergibt sich i. d. R. die Indikation zur Nachbestrahlung, was im Einzelfall mit dem Patienten gegenüber einer Nervenresektion und der damit einhergehenden Folgen der Fazialislähmung besprochen und abgewogen werden muss [23]. Im Falle einer präoperativ ersichtlichen Fazialisschwäche oder bei klarer intraoperativer Nerveninfiltration muss eine totale radikale Parotidektomie mit Resektion zumindest des betroffenen Astes und wenn möglich sofortiger Rekonstruktion erfolgen [38, 98]. Die Nervenrekonstruktion direkt im Anschluss an die Tumorsektion ergibt funktionell bessere Ergebnisse als ein zweizeitiges Vorgehen. Nach Guntinas-Lichius ist die Notwendigkeit einer postoperativen Radiotherapie kein Grund, eine einzeitige Rekonstruktion nicht vorzunehmen. Ist keine Nervenrekonstruktion möglich, können andere Maßnahmen (dynamische oder statische Facialisrekonstruktion) ein- oder zweizeitig erfolgen. Da die Protektion des Auges funktionell sehr wichtig ist, ist die Implantation eines Oberlidgewichts zur Ermöglichung des Augenschlusses bei Facialisresektion ohne oder mit Nervenrekonstruktion zu empfehlen [38]. Grundsätzlich ist bei der Chirurgie der Gl. parotidea und damit des N. facialis die Zuhilfenahme einer Lupenbrille oder eines Operationsmikroskops dringend ratsam [28].

1.5.1.2 Chirurgie der Halsweichteile: Neck Dissection

Es werden verschiedene, unterschiedlich ausgedehnte Arten der Neck Dissection unterschieden: die selektive Neck Dissection, die modifiziert-radikale Neck Dissection, die radikale Neck Dissection und die erweitert-radikale Neck Dissection [28]. Wegen der

weitaus geringeren Begleitmorbidity ist in den meisten Fällen die selektive Neck Dissection zu bevorzugen, lediglich bei extranodaler Extension mit konsekutiver Infiltration nicht-lymphatischer Strukturen des Halses ist ein radikaleres Vorgehen indiziert [6, 28].

Mit dem Ziel einer einheitlichen Nomenklatur der Neck Dissection und zur Abgrenzung und Definition der verschiedenen Lymphknotengruppen am Hals wurde 2002 vom Committee for Neck Dissection Classification der American Head and Neck Society eine überarbeitete Fassung der Halslymphknoteneinteilung verabschiedet. Auf der Basis dieser Klassifikation werden die Lymphknotengruppen am Hals unterschieden und den entsprechenden Ausräumungsetagen (Level) zugeordnet [28].

Die geläufigste Halslymphknoteneinteilung (Level I-VI) ist diejenige nach Robbins [80]:

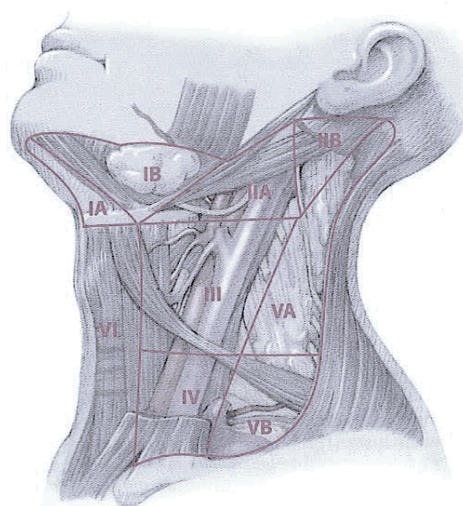


Abbildung 2: Halslymphknotenlevel nach Robbins [28]

- Submentale Gruppe (Level Ia)
- Submandibuläre Gruppe (Level Ib)
- Kraniojuguläre Gruppe (Level IIa und IIb)
- Mediojuguläre Gruppe (Level III)
- Kaudojuguläre Gruppe (Level IV)
- Gruppe des hinteren Halsdreiecks (Level Va und Vb)
- Gruppe des vorderen Kompartiments (Level VI)

In dieser Klassifikation nach Robbins sind die retroaurikulären, subokzipitalen, parotidealen und retropharyngealen Lymphknoten nicht erfasst [28].

In 10-40 % der Fälle weisen maligne Speicheldrüsentumore zervikale Lymphknotenmetastasen auf [52]. Alle Patienten, bei denen klinisch oder radiologisch regionäre Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden, sollen eine kurative Neck Dissection erhalten [50]. Nach Yan et al. sollte eine elektive Neck Dissection dagegen bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinomen im Stadium III/IV und bei High-grade-Tumoren (z.B. Plattenepithelkarzinom, undifferenzierte Karzinome, hochgradiges Mukoepidermoidkarzinom und Karzinom ex pleomorphem Adenom) erfolgen [104]. Neben ihrem therapeutischen Charakter liefert die Neck Dissection weitere wichtige prognostische Informationen wie beispielsweise das Vorliegen einer extranodalen Extension (ENE), die mit einer schlechteren Prognose einhergeht [39]. Auch das Ausmaß der Neck Dissection ist strittig. Im Rahmen einer elektiven Neck Dissection sollten laut Ali et al. mindestens die Level II-IV ausgeräumt werden [4]. Lim et al. stellten in ihrer Studie hingegen fest, dass bei kurativen Neck Dissections zusätzlich das Level V disseziert werden sollte [61]. Laut ASCO-Guideline 2021 soll die Dissection der Level I-V erfolgen [35]. Dabei ist besonderes Augenmerk auf die subtile Dissection der tieferen Lymphknoten des Levels IIb im Übergang zur nuchalen Region und im Bereich des Processus mastoideus zu legen [28].

1.5.2 Nichtoperative Verfahren

Eine alleinige Chemotherapie ist in der kurativen Therapie maligner Speicheldrüsenkarzinome nicht indiziert. Selbiges gilt für die Immuntherapie. Die alleinige Chemotherapie ist lediglich in der palliativen Situation angezeigt. Die Gefahr des Auftretens eines Lokalrezidivs kann durch eine postoperative Bestrahlung im Sinne einer adjuvanten Radiotherapie in bestimmten Fällen signifikant gesenkt werden. Eine adjuvante Radiochemotherapie zeigte hingegen in mehreren Studien keinen Vorteil im Vergleich zur alleinigen Radiatio [27].

Als klassische Indikationen für eine adjuvante Radiotherapie gelten gemeinhin pT3/pT4-Tumore, High-grade-Tumore, das adenoid-zystische Karzinom, R1- oder R2-Status, das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, einer Perineuralscheideninfiltration sowie eine Lymph- oder Venangiosis carcinomatosa [3, 65, 91]. Außerdem kann bei knappen Resektionsrändern (1-3mm) und bei Intermediate-grade-Tumoren eine adjuvante Radiotherapie erwogen werden [73, 107, 108]. Eine Sonderstellung nimmt das adenoidzystische

Karzinom ein. In diesem Fall ist bei T1/T2-Tumoren, bei vollständiger Resektion (R0) und insbesondere bei einer perineuralen Invasion, eine adjuvante Radiotherapie in Form einer Partikelbestrahlung (z. B. Neutronen, Protonen oder Kohlenstoff-Ionen) indiziert [82].

2. Zielsetzung

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollen verschiedene patienten- und tumorspezifische Charakteristika des 92 Patientenfälle umfassenden Kollektivs beleuchtet werden:

- demographische Daten
- Tumorentitäten
- tumorassoziierte Parameter (TNM, Grading, Lymphknotenmetastasen, Adjuvanz, Resektionsstatus)
- Rezidivrate und ihre Abhängigkeit von verschiedenen Parametern, insbesondere einer etwaigen Resektion des N. facialis

Hieraus sollen, sofern möglich, allgemeine Therapieempfehlungen abgeleitet werden.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden Charakteristika der malignen Tumorerkrankungen aller Patienten analysiert, die in den Jahren 2013-2020 an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München wegen eines bösartigen Parotisbefundes erstbehandelt wurden. Dabei wurden epidemiologische, demographische, diagnostische und therapeutische Daten mithilfe der digitalen Patientenakten retrospektiv erhoben.

Basis ist hierbei die WHO-Klassifikation maligner Tumore aus dem Jahre 2017 sowie die TNM-Klassifikation maligner Tumore im Kopf-Hals-Bereich 2017, um eine gemeinsame Betrachtungs- und Analysebasis für das gesamte analysierte Patientengut zu schaffen. Dafür wurden die Entitätenzuordnungen der Patienten, die von 2013 bis 2016 behandelt wurden, entsprechend der TNM-Klassifikation und WHO-Klassifikation 2017 angepasst, sofern sich diese geändert hatten. Im selben Zuge wurden aus Gründen der relativ geringen Fallzahl der meisten Tumorentitäten alle G2- und G3-Tumore zusammengefasst und unter der Rubrik „G3“ geführt, um eine statische Auswertung zu ermöglichen. Eine Ausnahme hiervon bildeten die quantitativ häufigen Plattenepithelkarzinome, die in G1, G2 und G3 eingeteilt blieben.

Die erfassten Tumorentitäten wurden wie folgt entweder als Primärtumore oder als Metastase in der Gl. parotidea zugeordnet:

Primärtumor: Adenokarzinom NOS, Mukoepidermoidkarzinom, Azinuszellkarzinom, adenoidzystisches Karzinom der Glandula parotidea, Karzinom ex pleomorphes Adenom, epithelial-myoepitheliales Karzinom, myoepitheliales Karzinom, EBV-assoziiertes lymphoepitheliales Karzinom, sekretorisches Karzinom, Speicheldrüsenkarzinom, gering differenziertes Karzinom, adeno-squamöses Karzinom.

Metastase: Plattenepithelkarzinom, adenoidzystisches Karzinom der Tränendrüse, malignes Melanom, Merkelzellkarzinom.

Wenn in der Folge zur Vereinfachung von „Patienten“ die Rede ist, sind damit sowohl männliche als auch weibliche Patienten gemeint.

Das Patientenkollektiv von 92 Erkrankten ergibt sich durch im Vorhinein festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien. Um einen ausreichenden Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 3 Jahren zu gewährleisten, wurden nur Patienten bis zum Jahr 2020 inkludiert.

Einschlusskriterien:

- maligne Tumorerkrankung der Gl. parotidea
- Primärtumor
- Ausschluss von Fernmetastasen
- Behandlung zwischen 01.01.2013 und 31.12.2020
- Durchführung einer chirurgischen Therapie
- Erstbehandlung des Patienten am Universitätsklinikum der LMU München
- vollständiger Ablauf der Diagnostik und Therapie einwandfrei in vorliegenden Arztbriefen/Operationsberichten einsehbar

Ausschlusskriterien:

- keine Malignität
- Rezidivsituation
- Nachweis von Fernmetastasen
- Behandlung vor dem 01.01.2013 oder nach dem 31.12.2020
- keine chirurgische Therapie
- Vorbehandlung alio loco

3.2 Datenerfassung

Die Datenerfassung wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 29.0 durchgeführt. Dabei wurden die 92 Patientenfälle anhand von 131 Variablen charakterisiert. Zudem wurden durch telefonische Nachbefragung der Patienten/Angehörigen/behandelnden Ärzte in einigen Fällen zusätzliche Daten zum Auftreten eines Lokalrezidivs und des weiteren Krankheitsverlaufs erfasst. Im Rahmen der Datenerhebung mittels SPSS Statistics wurden die im Ergebnisteil dieser Arbeit dargestellten Daten systematisch erfasst.

3.3 Statistische Analyse

Im Rahmen der statistischen Analyse der Daten wurde stets eine Nullhypothese H_0 durch einen mittels des Statistikprogramms SPSS Statistics Version 29.0 durchgeführten statistischen Test verifiziert oder verworfen. Bei den verwendeten statistischen Tests handelt es sich um den Chi-Quadrat-Test bzw. um den Fischer-Test bei Direktvergleich zweier Gruppen. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Alle Ergebnisse mit $p < 0,05$ im Chi-Quadrat- oder Fischer-Test werden dargestellt und diskutiert. Da aufgrund der limitierten Fallzahl bedingt durch das seltene Auftreten von malignen Speicheldrüsentumoren der Gl. parotidea in manchen Fällen ein Wert kleiner als $p = 0,05$ nicht erreichbar ist, werden auch Ergebnisse mit $p > 0,05$ diskutiert, sofern sie von inhaltlicher Relevanz sind.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

4.1.1 Alters-, Geschlechts- und Seitenverteilung

Die 92 Patientenfälle lassen sich wie folgt in 3 Altersgruppen (frühes, mittleres und höheres Erwachsenenalter) einteilen:

	Häufigkeit	Prozent
21-40 Jahre	8	8,7
41-60 Jahre	18	19,6
61-100 Jahre	66	71,7
Gesamt	92	100,0

Tabelle 2: Patientenfälle nach Altersgruppen

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 27 Jahre, der älteste 92 Jahre alt. 57 Patientenfälle (62 %) des Gesamtkollektivs waren männlich, 35 (38 %) weiblich.

Altersmediane:

- Median gesamt: 71,5 Jahre
- Median bei Männern: 73,0 Jahre
- Median bei Frauen: 69,0 Jahre
- Median bei Vorliegen eines Primärtumors: 60,5 Jahre
- Median bei Vorliegen einer Metastase: 77,5 Jahre

41 Tumore (44,6 %) lagen auf der linken Patientenseite, 51 (55,4 %) rechts.

4.1.2 Tumorentitäten

Es wurden bei den 92 Patientenfällen 15 verschiedene Entitäten pathohistologisch bestätigt. Die Folgenden traten am häufigsten auf:

		Häufigkeit	Prozent
Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	36	39,1
	Azinuszellkarzinom	13	14,1
	Mukoepidermoidkarzinom*	9	9,8
	Adenokarzinom NOS	7	7,6
	epithelial-myoepitheliales Karzinom	4	4,3
	Speicheldrangskarzinom	4	4,3
	malignes Melanom	4	4,3
	andere Entitäten	15	16,5
gesamt		92	100,0

Tabelle 3: Übersicht über die Tumorentitäten (*low-grade: 6 (6,5 %), high-grade: 3 (3,3 %))

Unter „andere Entitäten“ wurden folgende Tumoren subsummiert (in Klammern Anzahl der Fälle): adenoidzystisches Karzinom (3), sekretorisches Karzinom (3), gering differenziertes Karzinom (2), Karzinom ex pleomorphes Adenom (2), adeno-squamöses Karzinom (1), myoepitheliales Karzinom (2), EBV-assoziiertes lymphoepitheliales Karzinom (1), Merkelzellkarzinom (1).

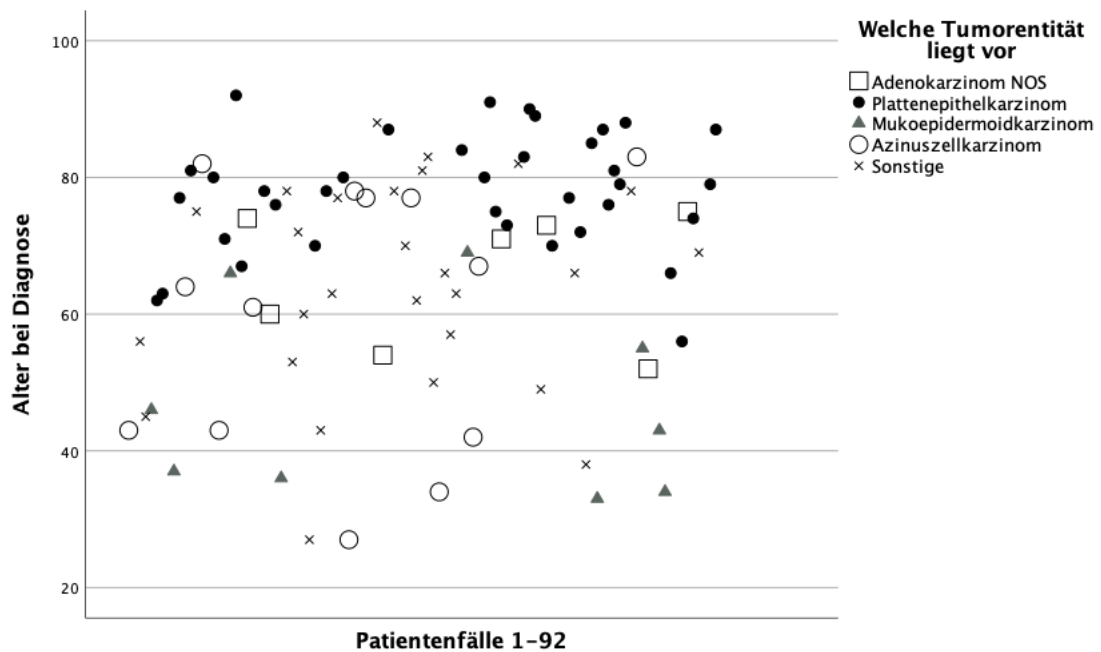


Tabelle 4: Tumorentitäten nach Diagnosealter

Es ist eine deutliche Häufung der Plattenepithelkarzinome bei den Patienten über 60 Jahre zu sehen. Das Adenokarzinom NOS zeigte sich im Kollektiv ebenfalls nur bei Patienten zwischen 50 und 80 Jahren. Das Azinuszellkarzinom und das Mukoepidermoidkarzinom dagegen waren in jeder Altersklasse repräsentiert.

4.2 Operatives Vorgehen

4.2.1 Zielsetzung des operativen Vorgehens

Die durchgeführten operativen Eingriffe wurden je nach Zielsetzung des Eingriffs in 4 Gruppen eingeteilt:

- Eingriff zur histologischen Sicherung der Diagnose
- Erstoperation mit Ziel der Tumorentfernung
- Erweiterung der operativen Therapie aus onkologischen Gesichtspunkten
- Zusätzliche Operationen

a) Eingriff zur histologischen Sicherung der Diagnose

	Häufigkeit	Prozent
keine	68	73,9
offene Probeexzision	16	17,4
Feinnadelpunktion	5	5,4
Zufallsbefund bei Abszessspaltung	1	1,1
Art der PE nicht bekannt	1	1,1
Stanzbiopsie	1	1,1
Gesamt	92	100,0

Tabelle 5: Art der histologischen Diagnosesicherung

In etwa einem Viertel der Fälle wurde ein Eingriff zur histologischen Sicherung der Diagnose durchgeführt. Sehr auffällig ist der relativ hohe Anteil an offenen Probeexzisionen.

b) Erstoperation mit Ziel der Tumorentfernung

Im Rahmen der Erstoperation (Operation mit der Absicht der vollständigen Tumorentfernung) wurde in 15 Fällen (16,3 %) die Gl. parotidea ohne die Darstellung des Hauptstammes des N. facialis partiell exstirpiert, in 23 Fällen (25,0 %) wurde ebenjenes unter Darstellung desselben durchgeführt. Eine totale Parotidektomie wurde in 4 Fällen (4,3 %), ebenjene mit zusätzlicher Neck Dissection in 40 Fällen (43,5 %) durchgeführt. Von diesen 40 Fällen waren 18 Fälle präoperativ ohne histologische Sicherung einer Diagnose. Jene 18 Fälle hatten jedoch ein auffälliges Staging-CT/MRT, wobei 15 davon in der späteren histologischen Aufarbeitung eine Metastase eines ipsilateral gelegenen Plattenepithelkarzinoms mit der Gl. parotidea als proximalstes Lymphabflussgebiet hatten. Eine alleinige Neck Dissection wurde zweimal durchgeführt (2,2 %), beide Male im Rahmen eines CUP-Syndroms mit erst späterem Auffinden und Resektion des Primärtumors. Eine alleinige Tumorsektion erfolgte achtmal (8,7 %).

c) Erweiterung der operativen Therapie aus onkologischen Gesichtspunkten

In 51 Fällen (55,4 %) war eine Zweitoperation nötig, im Wesentlichen nach nur partieller Exstirpation der Gl. parotidea unter der Annahme eines gutartigen Tumors. Dabei wurde in 37 Fällen eine totale Parotidektomie mit Neck Dissection durchgeführt (40,2 %), in 7 Fällen eine alleinige Neck Dissection (7,6 %). Eine Nachresektion im Bereich des entfernten Tumors zusammen mit einer Neck Dissection wurde einmal durchgeführt (1,1 %), ebenjene ohne Neck Dissection kam dreimal vor (2,9 %). Eine Lymphknotenbiopsie wurde dreimal durchgeführt (3,3 %), als nach erfolgter Neck Dissection in der Tumornachsorge ein in einer CT malignitätsverdächtiger Lymphknoten auffällig war. Die genannten relativen Häufigkeiten beziehen sich auf das Gesamtkollektiv der 92 Patienten.

Es wurden also insgesamt entweder bei einer Erstoperation mit Ziel der Tumorentfernung oder bei der Erweiterung der operativen Therapie 82 von 92 Patientenfällen mit einer totalen Parotidektomie behandelt. Insgesamt wurden bei den 92 Patienten 143 operative Eingriffe zur kurativen Entfernung eines onkologischen Befundes durchgeführt.

d) Zusätzliche Operationen

Es wurden in 5 Fällen Augenbrauenanhebungen durchgeführt (5,4 %). Außerdem wurde bei 7 Patienten eine Platinketteninsertion in das Oberlid (Lid Loading) vorgenommen (7,6 %). Bei 2 der 92 Erkrankungsfälle war wegen der Tumorausdehnung jenseits der Schädelbasis zusätzlich eine neurochirurgische Operation nötig (2,2 %).

4.2.2 Resektionsausmaß der Parotisoperation

4.2.2.1 Resektion des N. facialis

Als vollständige Fazialisresektion wurde die Resektion des Hauptstammes des N. facialis definiert. Eine teilweise Fazialisresektion wurde als Resektion nur eines oder mehrerer betroffener Äste des N. facialis festgesetzt, wenn der Hauptstamm intakt belassen wurde. Von 92 Patientenfällen wurde bei 66 keine Fazialisresektion durchgeführt (71,7 %), bei 26 wurde eine Fazialisresektion durchgeführt (28,3 %). Der N. facialis wurde bei 7 von 92 Patienten vollständig reseziert, was 7,6 % der Patienten entspricht. Eine teilweise Fazialisresektion wurde bei 18 von 92 Patienten durchgeführt, entsprechend 19,6 %. Zuerst eine teilweise, dann eine vollständige Fazialisresektion hat lediglich bei einem der 92

Patienten stattgefunden, was 1,1 % der Patienten ausmacht. Bei den 92 Erkrankungsfällen gab es 10 Rekonstruktionen des N. facialis (10,9 %).

		Resektion des N. facialis		gesamt
		keine Resektion	Resektion	
Tumor mit direktem Kontakt zum N. facialis	nein	31	0	31
	ja	35	26	61
Gesamt		66	26	92

Tabelle 6: Tumorkontakt des N. facialis in Abhängigkeit von Erhalt oder Resektion des N. facialis

$p < 0,001$

Der Tumorkontakt zum N. facialis wurde über die pathologischen Befundberichte und Operationsberichte erfasst und auf seine Abhängigkeit von der Resektion des N. facialis hin überprüft. Wie zu erwarten, hing die Resektion des N. facialis hochsignifikant davon ab, ob der Tumor direkten Kontakt zum N. facialis hatte. Nur zwei der Patientenfälle mit Tumorkontakt zum N. facialis blieben ohne totale Parotidektomie; beide wünschten diese nach partieller Parotidektomie ohne Fazialisresektion nicht.

4.2.2.2 Resektion weiterer Umgebungsstrukturen

	keine Resektion	Teilresektion	vollständige Resektion	gesamt
Haut	117	-	26	143
Kaumuskulatur	139	4	-	143
Jochbogen	143	0	0	143
M. sternocleidomastoideus	123	12	8	143
M. digastricus	136	4	3	143
Mandibula	142	1	0	143
Kiefergelenk	141	-	2	143
Os petrosum	140	1	2	143
Mastoid	137	2	4	143
Teile eines großen Gefäßes*	118	-	25	143
N. facialis	115	20	8	143

Tabelle 7: Im Rahmen der kurativen Therapie resezierte Strukturen (*als „große Gefäße“ werden angesehen: A. carotis externa, V. jugularis externa oder V. jugularis interna)

Außer dem N. facialis erfolgten häufiger noch Resektionen an der um den malignen Befund liegenden Haut, an größeren Gefäßen, am M. sternocleidomastoideus, am M. digastricus und am Mastoid.

4.2.2.3 Intraoperative Schnellschnittuntersuchung

Bei insgesamt 143 Operationen wurden in 34 Fällen intraoperative Schnellschnitte durchgeführt (23,8 %).

	Häufigkeit	Prozent
kein Schnellschnitt	109	76,2
Schnellschnitt nicht tumorfrei	18	12,6
Schnellschnitt tumorfrei	13	9,1
Tumorfreiheit nicht klar definierbar	3	2,1
gesamt	143	100,0

Tabelle 8: Intraoperative Schnellschnittuntersuchung

Bei allen 31 Schnellschnitten, die eine klare Aussage zur Tumorfreiheit treffen, stimmte die intraoperative Befundübermittlung mit der endgültigen Schnellschnittdiagnostik überein.

4.2.3 Arten und Häufigkeit der Neck Dissection

Von den 92 Patienten wurden 84 mit einer Neck Dissection therapiert.

	Häufigkeit	Prozent
selektive Neck Dissection	81	88,0
keine Neck Dissection	8	8,7
radikale Neck Dissection	2	2,2
modifiziert-radikale Neck Dissection	1	1,1
gesamt	92	100,0

Tabelle 9: Arten und Häufigkeit der Neck Dissection

Bei weitem am häufigsten wurde somit eine selektive Neck Dissection durchgeführt (88 % der Neck Dissections).

Bei den durchgeführten Neck Dissections wurden die folgenden Halslymphknotenregionen ausgeräumt:

		Häufigkeit	Prozent
Level 1a	nein	54	64,3 %
	ja	30	35,7 %
Level 1b	nein	33	39,3 %
	ja	51	60,7 %
Level 2a	nein	1	1,2 %
	ja	83	98,8 %
Level 2b	nein	5	6,0 %
	ja	79	94,0 %
Level 3	nein	1	1,2 %
	ja	83	98,8 %
Level 4	nein	25	29,8 %
	ja	59	70,2 %
Level 5a	nein	20	23,8 %
	ja	64	76,2 %
Level 5b	nein	59	70,2 %
	ja	25	29,8 %
Level 6	nein	83	98,8 %
	ja	1	1,2 %

Tabelle 10: Dissezierte Level nach Robbins

Beinahe bei allen 84 Neck Dissections wurden die Level 2a, 2b und 3 disseziert, in etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle das Level 5a und in über $\frac{2}{3}$ der Fälle das Level 4.

4.3 Charakterisierung der operierten Tumore

4.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Primärtumore und Metastasen in unterschiedlichen Altersgruppen

		Primärtumor	Metastase	gesamt
Altersgruppen	21-40 Jahre	8	0	8
	41-60 Jahre	16	2	18
	61-100 Jahre	26	40	66
gesamt		50	42	92

Tabelle 11: Primärtumore und Metastasen in den unterschiedlichen Altersgruppen

$p < 0,001$

Insgesamt lag in höheren Altersgruppen ein hoch signifikant höherer Anteil an Metastasen vor.

		Altersgruppen			gesamt
		21-40 Jahre	41-60 Jahre	61-100 Jahre	
vorliegende Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	0	1	35	36
	Azinuszellkarzinom	2	3	8	13
	Mukoepidermoidkarzinom	4	3	2	9
	Adenokarzinom NOS	0	3	4	7
	epithelial-myoepitheliales Karzinom	0	2	2	4
	Speicheldrangskarzinom	0	0	4	4
	malignes Melanom	0	1	3	4
	andere Entitäten	2	5	8	15
gesamt		8	18	66	92

Tabelle 12: Tumorentitäten nach Altersgruppen

$p < 0,001$

Die Altersverteilung unterscheidet sich hoch signifikant zwischen den jeweiligen Tumorentitäten. Besonders auffällig ist, dass bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms beinahe alle Patienten jenseits der 60 Jahre waren.

		Geschlecht		gesamt
		w	m	
Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	7 (19,4 %)	29 (80,6 %)	36
	andere Tumorentitäten	28 (50 %)	28 (50 %)	56
Gesamt		35	57	92

Tabelle 13: Tumorentität nach Geschlecht

$p=0,003$

Die Geschlechtsverteilung beim Plattenepithelkarzinom unterscheidet sich signifikant von den restlichen Tumorentitäten. Auffällig ist, dass 4 von 5 Plattenepithelkarzinompatienten männlich waren, während die Geschlechtsverteilung bei allen anderen Tumorentitäten zusammengekommen ausgeglichen war.

4.3.2 Pathologische Befundung des Primärtumors

TNM Klassifikation T

	Häufigkeit	Prozent
T1	15	30,0
T2	16	32,0
T3	15	30,0
T4	4	8,0
gesamt	50	100,0

Tabelle 14: T-Status

Die Aufschlüsselung des T-Stadiums umfasst lediglich 50 der 92 Patientenfälle, da die 42 Patienten mit Plattenepithelkarzinommetastasen nicht nach der T-Klassifikation eingestuft werden können. Etwa zwei Drittel der Patienten wiesen Primärtumore auf, die auf die Ohrspeicheldrüse beschränkt waren, in einem Drittel der Fälle lag ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor. Die einzelnen Entitäten der Primärtumore unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihres T-Stadiums. Unter den pT4 Fällen gab es zwei pT4a Fälle und zwei pT4b Fälle. Die Tumorausdehnung Letzterer zeigte sich erst intraoperativ.

Tumorentität	G1-G3						gesamt
	G1		G2		G3		
	n	%*	n	%*	n	%*	n
Plattenepithelkarzinom	2	6,3	9	28,1	21	65,6	32
Azinuszellkarzinom	11	91,7	0	0,0	1	8,3	12
Mukoepidermoidkarzinom	6	66,6	0	0,0	3	33,3	9
Adenokarzinom NOS	0	0,0	0	0,0	6	100,0	6
epithelial-myoepitheliales Karzinom	4	100,0	0	0,0	0	0,0	4
Speichelgangkarzinom	0	0,0	0	0,0	4	100,0	4
andere Entitäten	6	46,2	0	0,0	7	53,8	13
Gesamt	29		9		42		80

Tabelle 15: Tumorentität und Grading (*: Relative Häufigkeit bei der jeweiligen Entität)

$p < 0,001$

Andere Entitäten:

1. Sekretorisches Karzinom G1: dreimal
2. adenoid-zystisches Karzinom G1: zweimal
3. Karzinom ex pleomorphes Adenom G1: einmal, G3: einmal
4. Gering differenziertes Karzinom G3: zweimal
5. Adeno-squamöses Karzinom G3: einmal
6. Myoepitheliales Karzinom G3: zweimal
7. EBV-assoziiertes lymphoepitheliales Karzinom G3: einmal

Die einzelnen Tumorentitäten unterscheiden sich statistisch hoch signifikant abhängig von ihrem Grading. Während das Plattenepithelkarzinom, das Speichelgangkarzinom und das Adenokarzinom NOS sehr häufig eine geringe Differenzierung zeigten, zeichneten sich das Azinuszellkarzinom und das epithelial-myoepitheliale Karzinom durch eine zu- meist gute Differenzierung aus.

Zudem zeigte sich in den pathologischen Befundberichten von 80 erfassten Fällen bei 11 eine Lymphgefäßinvasion L1 (13,8 %), bei 6 eine Veneninvasion V1 (7,5 %) und bei 20 eine Perineuralscheideninfiltration Pn1 (25 %), in 12 Fällen nahm der pathologische Befundbericht hierzu keine Stellung

Der Resektionsstatus am Ende der Therapie war 67 mal pR0 (72,8 %), 25 mal pR1 (27,2 %) und 0 mal pR2 (0,0 %). Der hohe Anteil an pR1-Situationen ist der bei in mehreren Teilen erfolgenden Tumorresektion häufig nicht vermeidbaren randbildenden Tumorage geschuldet. Die Einschätzung des Chirurgen ging in allen Fällen von einer cR0-Situation aus.

4.3.3 Lokoregionäre Lymphknotenmetastasierung

TNM Klassifikation N

	Häufigkeit	Prozent
N0	65	40,9
N1	5	6,8
N2a	1	25,0
N2b	7	4,5
N3b	11	22,7
gesamt	89	100,0

Tabelle 16: N-Status

Rund 60 % aller Patienten, also auch derer, die bereits Plattenepithelkarzinommetastasen in der Ohrspeicheldrüse aufwiesen, zeigten lokoregionäre Lymphknotenmetastasen in den Halsregionen.

		N+ und N-		gesamt
		N-	N+	
vorliegende Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	27	8 (22,8 %)	35
	Azinuszellkarzinom	12	1 (7,6 %)	13
	Mukoepidermoidkarzinom	7	2 (22,2 %)	9
	Adenokarzinom NOS	4	3 (42,9 %)	7
	Speicheldrangkarzinom	0	4 (100 %)	4
	malignes Melanom	2	2 (50 %)	4
	sekretorisches Karzinom	3	0 (0 %)	3
	adenoidzystisches Karzinom	3	0 (0 %)	3
	epithelial-myoepitheliales Karzinom	3	0 (0 %)	3
	Karzinom ex pleomorphes Adenom	2	0 (0 %)	2
	Gering differenziertes Karzinom	1	1 (50 %)	2
	EBV-assoziiertes lymphoepitheliales Karzinom	0	1 (100 %)	1
	adeno-squamöses Karzinom	0	1 (100 %)	1
	myoepitheliales Karzinom	1	0 (0 %)	1
	Merkelzellkarzinom	0	1 (100 %)	1
gesamt		65	24	89

Tabelle 17: Tumorentitäten und N+/N-

p= 0,011

Die einzelnen Tumorentitäten unterscheiden sich in Bezug auf ihren N-Status statistisch signifikant voneinander. Hierbei wurde bei den Primärtumoren die TNM-Klassifikation als Basis verwendet, bei den Metastasen wurde eine weitere Streuung von der Metastase aus in die Halslymphknoten als N+ gewertet.

Bei einer genaueren Betrachtung des Ausmaßes der Lymphknotenmetastasierung zeigte sich Folgendes:

		TNM Klassifikation N					gesamt
		N0	N1	N2a	N2b	N3b	
Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	27	0	0	2	6	35
	Azinuszellkarzinom	12	0	0	1	0	13
	Mukoepidermoidkarzinom	7	1	0	0	1	9
	Adenokarzinom NOS	4	1	0	2	0	7
	Speicheldrangkarzinom	0	1	0	1	2	4
	adenoidzystisches Karzinom	3	0	0	0	0	3
	epithelial-myoepitheliales Karzinom	3	0	0	0	0	3
	sekretorisches Karzinom	3	0	0	0	0	3
	Karzinom ex pleomorphes Adenom	2	0	0	0	0	2
	Andere Entitäten	3	2	3	0	2	10
Gesamt		65	5	1	7	11	89

Tabelle 18: Tumorentitäten und N-Status

$p < 0,001$

Andere Entitäten:

1. Malignes Melanom (zweimal N0, einmal N2a, einmal N2b)
2. Gering differenziertes Karzinom (einmal N0, einmal N1)
3. EBV-assoziiertes lymphoepitheliales Karzinom (einmal N3b)
4. Adeno-squamöses Karzinom (einmal N1)
5. myoepitheliales Karzinom (einmal N0)
6. Merkelzellkarzinom (einmal N3b)

6 der 9 Mukoepidermoidkarzinome waren G1-differenziert, 3 G3-differenziert. 5 dieser 6 G1-Mukoepidermoidkarzinome (83,3 %) zeigten keine Lymphknotenmetastasierung und ein unauffälliges Staging-CT.

Die einzelnen Tumorentitäten unterscheiden sich somit auch in Bezug auf das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung statistisch signifikant voneinander. Das Speicheldrüsenkarzinom und das Plattenepithelkarzinom zeigten auffällig häufiger extranodal erweiterte Lymphknotenmetastasen, während hingegen das sekretorische Karzinom und das epithelial-myoepitheliale Karzinom gar keine Lymphknotenmetastasen aufwiesen.

		Lymphknotenmetastasierung		gesamt
		N-	N+	
Tumorgroße	T1/T2	25	5 (16,7 %)	30
	T3/T4	10	8 (44,4 %)	18
gesamt		35	13	48

Tabelle 19: T-Status und N-Status

p=0,036

Die Abhängigkeit der Lymphknotenmetastasierung von der Tumorausdehnung konnte somit statistisch signifikant belegt werden. Bei großen Tumoren lagen in fast der Hälfte der Fälle Metastasen in den Halslymphknoten vor, bei kleinen Tumoren bei knapp einem Fünftel der Patienten.

		N+ und N-		gesamt
		N-	N+	
Grading G1-G3	G1	27	1 (3,5 %)	28
	G2	9	3 (25 %)	12
	G3	22	15 (40,5 %)	37
Gesamt		58	19	77

Tabelle 20: Grading und N-Status

p=0,003

Der N-Status eines Tumors ist statistisch signifikant abhängig vom Grading des Tumors. Bei geringer Differenzierung des Tumors zeigte sich in ca. 40 % der Fälle eine Lymphknotenmetastasierung in die Halslymphknoten, bei guter Differenzierung des Tumors dagegen nur bei 3,5 %.

4.3.4 Fernmetastasierung

TNM Klassifikation M

	Häufigkeit	Prozent
M0	84	100,0
M1	0	0,0
gesamt	84	100,0

Tabelle 21: M-Status

Die Metastasierung M im Rahmen der TNM-Klassifikation beschreibt hier, ob zum Zeitpunkt der Operationsdurchführung nach den Staging-Untersuchungen Fernmetastasen eines speicheldrüsenigen Primärtumors zu vermuten waren. Es handelt sich also nicht um eine pathologische (pM), sondern eine klinische Einschätzung (cM).

	Häufigkeit	Prozent
keine Fernmetastasen	74	85,1
Fernmetastasen	13	14,9
Gesamt	87	100,0

Tabelle 22: Fernmetastasen nach kurativ intendierten Operationen

Metachron nach initial kurativer Operation kam es bei 13 von 87 Patienten zum Auftreten von Fernmetastasen. Davon traten 9 in der Lunge auf, 2 waren cerebrale Metastasen, 2 Metastasen fanden sich in der Wirbelsäule.

4.4 Onkologische Folgetherapien

4.4.1 Adjuvante Therapie direkt nach primärer Tumorentfernung

	Häufigkeit	Prozent
keine Adjuvanz	46	50,0
Adjuvanz	38	41,3
Therapieabbruch durch den Patienten	1	1,1
Adjuvanz angeraten, Ablehnung durch den Patienten	7	7,6

Tabelle 23: Adjuvanz

In etwas weniger als der Hälfte der Erkrankungsfälle wurde eine adjuvante Therapie angeraten. Bei den 92 Patientenfällen gab es 27 Fälle mit alleiniger Radiotherapie, 6 Fälle mit Radiochemotherapie, eine Radioimmuntherapie, eine alleinige Chemotherapie, eine Chemoimmuntherapie und 2 Fälle mit alleiniger Immuntherapie.

		Adjuvanz				gesamt
		nein	ja	Therapieab- bruch durch den Patienten	Adjuvanz ange- raten, Ableh- nung durch den Patienten	
	Plattenepithelkarzinom	9	22	0	5	36
	Azinuszellkarzinom	13	0	0	0	13
	Mukoepidermoidkarzinom	6	2	0	1	9
	Adenokarzinom NOS	1	5	0	1	7
	epithelial-myoepitheliales Karzinom	4	0	0	0	4
	Speicheldrangkarzinom	0	3	1	0	4
	malignes Melanom	1	3	0	0	4
	sekretorisches Karzinom	3	0	0	0	3
	adenoidzystisches Karzi- nom	3	0	0	0	3
	Karzinom ex pleomorphes Adenom	6	3	0	0	9
gesamt		46	38	1	7	92

Tabelle 24: Adjuvanz und Tumorentität

$p=0,004$

Andere Entitäten:

1. Karzinom ex pleomorphes Adenom: zweimal keine Adjuvanz
2. Myoepitheliales Karzinom: einmal keine Adjuvanz, einmal Adjuvanz
3. EBV-assoziiertes Lymphoepitheliales Karzinom: einmal Adjuvanz
4. Gering differenziertes Karzinom: einmal keine Adjuvanz, einmal Adjuvanz
5. Adeno-squamöses Karzinom: einmal keine Adjuvanz
6. Merkelzellkarzinom: einmal keine Adjuvanz

Die Durchführung einer Adjuvanz hängt somit statistisch hoch signifikant von der Tumorentität ab.

		TNM Klassifikation T				gesamt
		T1	T2	T3	T4a	
Adjuvanz	nein	13	13	0	0	26
	ja	2	3	12	4	21
	Therapieabbruch durch den Patienten	0	0	1	0	1
	Adjuvanz angeraten, Ablehnung durch den Patienten	0	0	2	0	2
gesamt		15	16	15	4	50

Tabelle 25: Adjuvanz und T-Status

$p=0,222$

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem T-Status und der Durchführung einer Adjuvanz konnte nicht belegt werden.

		TNM Klassifikation N					gesamt
		N0	N1	N2a	N2b	N3b	
Adjuvanz	nein	43	0	0	0	0	43
	ja	19	4	1	6	8	38
	Therapieabbruch durch den Patienten	0	0	0	0	1	1
	Adjuvanz angeraten, Ablehnung durch den Patienten	3	1	0	1	2	7
gesamt		65	5	1	7	11	89

Tabelle 26: Adjuvanz und N-Status

$p=0,025$

Die Durchführung einer Adjuvanz ist statistisch signifikant abhängig vom N-Status.

		Lymphgefäßinvasion		
		L0	L1	gesamt
Adjuvanz	nein	43	0	43
	ja	20	11	31
	Therapieabbruch durch den Patienten	1	0	1
	Adjuvanz angeraten, Ablehnung durch den Patienten	5	0	5
Gesamt		69	11	80

Tabelle 27: Adjuvanz und Lymphangiosis carcinomatosa

$p=0,043$

Die Durchführung einer Adjuvanz hängt statistisch signifikant von der Lymphgefäßinvasion des Tumors ab.

		Veneninvasion		
		V0	V1	gesamt
Adjuvanz	nein	43	0	43
	ja	28	3	31
	Therapieabbruch durch den Patienten	1	0	1
	Adjuvanz angeraten, Ablehnung durch den Patienten	3	2	5
Gesamt		75	5	80

Tabelle 28: Adjuvanz und Venangiosis carcinomatosa

$p=0,023$

Die Durchführung einer Adjuvanz ist abhängig vom Vorliegen einer Venangiosis carcinomatosa.

		perineurale Invasion		gesamt
		Pn0	Pn1	
Adjuvant	nein	37	0	37
	ja	17	20	37
	Therapieabbruch durch den Patienten	1	0	1
	Adjuvant angeraten, Ablehnung durch den Patienten	5	0	5
Gesamt		60	20	80

Tabelle 29: Adjuvant und Perineuralscheideninfiltration

$p=0,123$

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Adjuvant und dem Vorliegen einer Perineuralscheideninfiltration konnte nicht belegt werden.

		R-Status		gesamt
		R0	R1	
Adjuvant	nein	36	10	46
	ja	23	15	38
	Therapieabbruch durch den Patienten	1	0	1
	Adjuvant angeraten, Ablehnung durch den Patienten	7	0	7
Gesamt		67	25	92

Tabelle 30: Radiotherapie und Resektionsstatus

$p=0,087$

Die Durchführung einer Radiotherapie ist statistisch nicht abhängig vom Resektionsstatus am Ende der Therapie. Bei einer pR1-Situation wurde jedoch beinahe doppelt so häufig eine adjuvante Therapie durchgeführt als bei einer pR0-Situation.

4.4.2 Onkologische Folgetherapie bei Tumorrezidiv oder Metastasen

Dargestellt sind die onkologischen Folgetherapien bei metachronen Tumorrezidiven bzw. Metastasen im Nachbeobachtungszeitraum, die im Anschluss an eine initial kurativ intendierte Operation und ggf. Adjuvanz stattfanden.

	Häufigkeit	Prozent
Keine	64	73,6
palliative Zielsetzung	10	11,5
kurative Zielsetzung	9	10,3
zuerst kurative, dann palliative Zielsetzung	4	4,6
Gesamt	87	100,0

Tabelle 31: Zielsetzung der onkologischen Folgetherapie

	Häufigkeit	Prozent
Keine	64	73,6
Operation	10	11,5
alleinige Chemo-/Immuntherapie	6	6,9
alleinige Radiatio	4	4,6
RCTX oder RITX	1	1,1
Operation und RCTX	1	1,1
OP und CTX	1	1,1
Gesamt	87	100,0

Tabelle 32: Art der onkologischen Folgetherapie

In der Mehrzahl der Fälle (ca. 3/4) musste keine weitere onkologische Folgetherapie durchgeführt werden. Wenn eine Folgetherapie indiziert wurde, dann am häufigsten in Form einer weiteren Operation (11,5 %) oder einer alleinigen Chemo-/Immuntherapie (6,9 %).

4.5 Lokalrezidive

87 von 92 Erkrankungsfällen konnten im Rahmen der Nachbefragung zum Rezidivaufreten erfasst werden, davon wiesen 19 (21,8 %) ein Rezidiv auf, 68 (78,2 %) blieben dagegen rezidivfrei.

4.5.1 Rezidivrate bei verschiedenen Tumorentitäten

		Lokalrezidiv				gesamt
		nein		ja		
		n	%	n	%	
Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	24	72,7	9	27,8	33
	Azinuszellkarzinom	10	76,9	3	23,1	13
	low grade Mukoepidermoidkarzinom	4	80,0	1	20,0	5
	high grade Mukoepidermoidkarzinom	2	66,7	1	33,3	3
	Adenokarzinom NOS	4	66,7	2	33,3	6
	epithelial-myoepitheliales Karzinom	4	100,0	0	0,0	4
	malignes Melanom	4	100,0	0	0,0	4
	andere Entitäten	16	84,2	3	15,8	19
gesamt		68		19		87

Tabelle 33: Auftreten von Lokalrezidiven bei verschiedenen Tumorentitäten

p=0,788

Andere Entitäten:

1. Adenoid-zystisches Karzinom 1 von 3
2. Speicheldrangkarzinom 1 von 4
3. Sekretorisches Karzinom 0 von 3
4. Karzinom ex pleomorphes Adenom 0 von 2
5. Gering differenziertes Karzinom 0 von 2
6. Myoepitheliales Karzinom 0 von 2
7. Adeno-squamöses Karzinom 1 von 1
8. EBV-assoziiertes Karzinom 0 von 1
9. Merkelzellkarzinom 0 von 1

Die höchsten Lokalrezidivraten zeigten sich für das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom NOS, das high grade Mukoepidermoidkarzinom und das Azinuszellkarzinom. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Tumorentitäten ließ sich nicht eruieren. Von den 33 Plattenepithelkarzinomen hatten 21 direkten Kontakt zum N. facialis. 12 dieser Patienten erhielten keine Facialisresektion, wovon 4 ein Lokalrezidiv erlitten (33 %). Von den 9 Patienten, bei denen eine Facialisresektion durchgeführt wurde, erlitt nur einer ein Lokalrezidiv (11,1 %). Mit $p=0,305$ zeigt sich jedoch keine statistische Signifikanz.

Aufgrund der geringen Fallzahl je Tumorentität wurde in einer weiterführenden Untersuchung der Unterschied im Lokalrezidivaufreten bei high-aggressive- vs. low-aggressive-Tumoren gemäß ASCO 2021 betrachtet:

		Lokalrezidiv		gesamt
		nein	ja	
ASCO 2021	low aggressive	24	4	28
	high aggressive	44	15	59
Gesamt		68	19	87

Tabelle 34: Rezidive nach Aggressivität des Tumors

$p=0,240$

Die high-aggressive-Entitäten zeigten tendenziell eine höhere Lokalrezidivrate als die low-aggressive-Entitäten (25,4 % vs. 14,3 %), jedoch ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.

4.5.2 Rezidivrate bei Resektion des N. facialis

		Facialisresektion		
		nein	ja	gesamt
Lokalrezidiv	nein	46	22	68
	ja	16	3	19
Gesamt		62	25	87

Tabelle 35: Rezidive in Abhängigkeit von Erhalt oder Resektion des N. facialis

$p=0,129$

Von 62 Patienten ohne Facialisresektion hatten 16 ein Lokalrezidiv, also besteht in dieser Gruppe eine Lokalrezidivrate von **25,8 %**. Bei den 25 Patienten mit Facialisresektion hatten lediglich 3 ein Lokalrezidiv, also besteht in dieser Gruppe nur eine Lokalrezidivrate von **12,0 %**. In den Fällen mit Facialisresektion ist die Lokalrezidivrate also über die Hälfte geringer als in den Fällen ohne Facialisresektion, wobei fallzahlbedingt das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde.

In einer weiteren Auswertung wurde dann erneut das Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer Facialisresektion betrachtet, jedoch diesmal ergänzt um die Bedingung, dass bei den Tumoren in dieser Kohorte auch ein Tumorkontakt zum N. facialis vorliegen muss. Die 61 Fälle mit direktem Kontakt zum N. facialis werden im Folgenden genauer betrachtet.

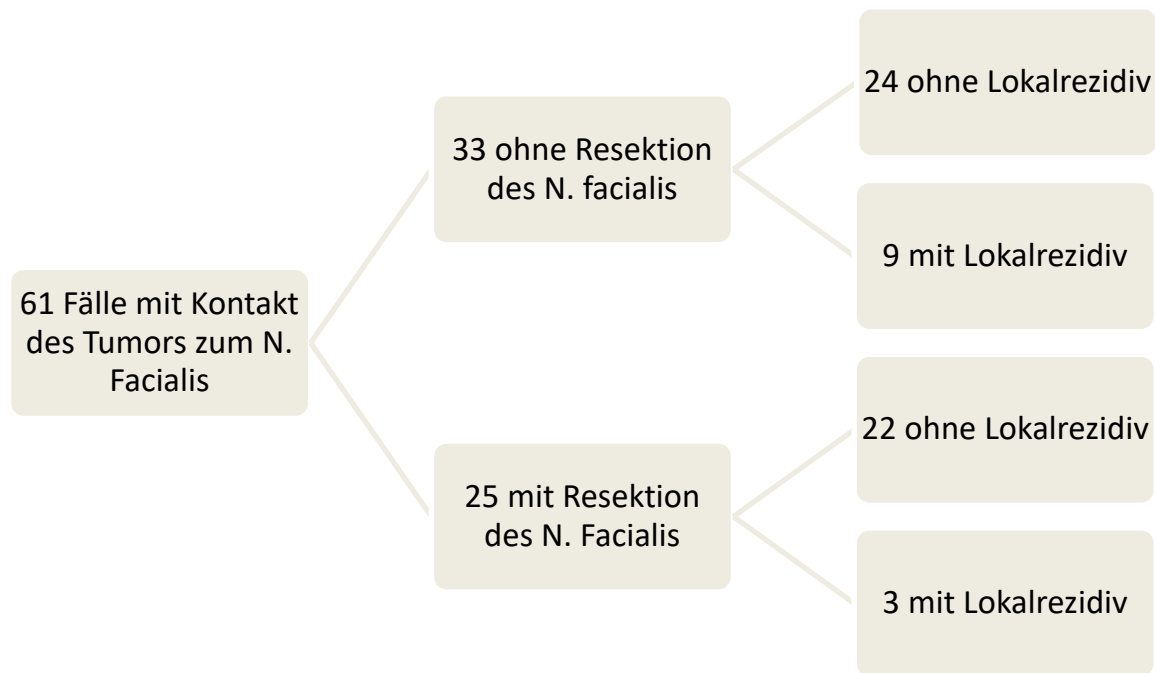


Tabelle 36: Erhalt oder Resektion des N. facialis und deren jeweilige Anzahl an Lokalrezidiven

$p=0,155$

Zwei Patienten ohne Fazialisresektion und ein Patient mit Fazialisresektion wurden in der Nachbefragung nicht erreicht. Unter der Voraussetzung des Tumorkontakts zum N. facialis ergibt sich keine statistisch signifikante Abhängigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs von der Durchführung einer Fazialisresektion. 12 von 61 Patienten mit Tumorkontakt zum N. facialis erlitten ein Lokalrezidiv, mithin **19,7 %**. Dabei hatten aber von den 33 Patienten ohne Fazialisresektion neun ein Lokalrezidiv, also besteht in dieser Gruppe eine Lokalrezidivrate von **27,3 %**. Bei den 25 Patienten mit Fazialisresektion hatten lediglich drei ein Lokalrezidiv, also besteht in dieser Gruppe nur eine Lokalrezidivrate von **12,0 %**. Unter der Voraussetzung des Tumorkontakts zum N. facialis lag die Lokalrezidivrate bei den Fällen mit Fazialisresektion weniger als die Hälfte so hoch verglichen mit den Fällen ohne Fazialisresektion, fallzahlbedingt wird das Signifikanzniveau aber nicht erreicht.

Weitere Charakterisierung der Patienten mit und ohne Fazialisresektion

Kohorte A

25 Patienten, also die 3 Patienten mit Lokalrezidiv und die 22 Patienten ohne Lokalrezidiv, mit Resektion des N. facialis:

Auftreten von Lokalrezidiven bei verschiedenen Tumorentitäten

		Lokalrezidiv				gesamt
		nein		ja		
		n	%	n	%	
vorliegende Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	8	88,9	1	11,1	9
	Adenokarzinom NOS	3	100,0	0	0,0	3
	Mukoepidermoidkarzinom	2**	66,6	1*	33,3	3
	Azinuszellkarzinom	2	66,6	1	33,3	3
	Karzinom ex pleomorphes Adenom	1	100,0	0	0,0	1
	Speicheldrangkarzinom	3	100,0	0	0,0	3
	gering differenziertes Karzinom	1	100,0	0	0,0	1
	myoepitheliales Karzinom	1	100,0	0	0,0	1
	Merkelzellkarzinom	1	100,0	0	0,0	1
gesamt		22		3		25

Tabelle 37: Rezidive in Abhängigkeit von der Tumorentität in Kohorte A (*G3; ** einmal G1, einmal G3)

p=0,861

Es kann unter den Patienten mit reseziertem N. facialis keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Lokalrezidivrate von der Tumorentität gefunden werden. Insgesamt bestand eine geringe Lokalrezidivrate. Besonders aggressive Entitäten wie das Plattenepithelkarzinom (ca. 11 %), das Adenokarzinom NOS (0 %) und das Speicheldrüsenkarzinom (0 %) zeigten ebenfalls eine geringe Lokalrezidivrate.

Grading und Auftreten von Lokalrezidiven

		Lokalrezidiv				gesamt
		nein		ja		
		n	%	n	%	
Grading G1-G3	G1	3	75,0	1	25,0	4
	G2	7	87,5	1	12,5	8
	G3	10	90,9	1	9,1	11
gesamt		20		3		23

Tabelle 38: Rezidive in Abhängigkeit vom Grading in Kohorte A

$p=0,720$

Es kann unter den Patienten mit reseziertem N. facialis keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Rezidivrate vom Grading des Tumors gefunden werden.

Resektionsstatus und Auftreten von Lokalrezidiven

		Lokalrezidiv				gesamt
		nein		ja		
		n	%	n	%	
R-Status	R0	13	86,7	2	13,3	15
	R1	9	90,0	1	10,0	10
gesamt		22		3		25

Tabelle 39: Rezidive in Abhängigkeit vom Resektionsstatus in Kohorte A

$p=0,802$

Es kann unter den Patienten mit reseziertem N. facialis keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Lokalrezidivrate vom Resektionsstatus des Tumors festgestellt werden.

Adjuvanz und Auftreten von Lokalrezidiven

		Lokalrezidiv				gesamt
		nein		ja		
		n	%	n	%	
Adjuvanz	nein	9	90,0	1	10,0	10
	ja	13	86,7	2	13,3	15
gesamt		22		3		25

Tabelle 40: Rezidive in Abhängigkeit von der Durchführung einer Adjuvanz in Kohorte A

$p=0,802$

Es kann unter den Patienten mit reseziertem N. facialis keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Rezidivrate von der Durchführung einer Adjuvanz festgestellt werden.

Kohorte B

33 Patienten, also die 9 Patienten mit Lokalrezidiv und die 24 ohne Lokalrezidiv, ohne Resektion des N. facialis:

Auftreten von Lokalrezidiven bei verschiedenen Tumorentitäten

		Lokalrezidiv				gesamt
		nein		ja		
		n	%	n	%	
vorliegende Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	8	66,6	4	33,3	12
	Azinuszellkarzinom	7	87,5	1	12,5	8
	Mukoepidermoidkarzinom	3*	75,0	1**	25,0	4
	Adenokarzinom NOS	1	33,3	2	66,6	3
	adenoidzystisches Karzinom	2	66,6	1	33,3	3
	epithelial-myoepitheliales Karzinom	2	100,0	0	0,0	2
	myoepitheliales Karzinom	1	100,0	0	0,0	1
gesamt		24		9		33

Tabelle 41: Rezidive in Abhängigkeit von der Tumorentität in Kohorte B (*einmal G3, zweimal G1; **einmal G1)

p=0,591

Es kann unter den Patienten ohne Facialisresektion keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Lokalrezidivrate von der Tumorentität gefunden werden.

Auftreten von Lokalrezidiven nach Grading

		Lokalrezidiv				gesamt
		nein		ja		
		n	%	n	%	
Grading G1-G3	G1	12	85,7	2	14,3	14
	G2	1	50,0	1	50,0	2
	G3	7	58,3	5	41,7	12
gesamt		20		8		28

Tabelle 42: Rezidive in Abhängigkeit vom Grading in Kohorte B

$p=0,227$

Es kann unter den Patienten ohne Fazialisresektion keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Lokalrezidivrate vom Grading des Tumors.

Resektionsstatus und Auftreten von Lokalrezidiven

		Lokalrezidiv				gesamt
		nein		ja		
		n	%	n	%	
R-Status	R0	20	83,3	4	16,7	24
	R1	4	44,4	5	55,6	9
Gesamt		24		9		33

Tabelle 43: Rezidive in Abhängigkeit vom Resektionsstatus des Tumors in Kohorte B

$p=0,025$

Es kann unter den Patienten ohne Facialisresektion eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Lokalrezidivrate vom Resektionsstatus des Tumors festgestellt werden. Ein

Status R1 führte in ca. 55 % zu einem Lokalrezidiv, ein Status R0 lediglich in knapp 17 %.

Adjuvanz und Auftreten von Lokalrezidiven

		Lokalrezidiv				gesamt
		nein		ja		
		n	%	n	%	
Adjuvanz	nein	15	75,0	5	25,0	20
	ja	8	72,7	3	27,3	11
	Adjuvanz angeraten, Ablehnung durch den Patienten	1	50,0	1	50,0	2
gesamt		24		9		33

Tabelle 44: Rezidive in Abhängigkeit von der Durchführung einer Adjuvanz in Kohorte B

$p=0,751$

Es kann unter den Patienten ohne Fazialisresektion keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Lokalrezidivrate von der Adjuvanz festgestellt werden.

Vergleich Kohorte A mit Kohorte B

Tumorentitäten und Auftreten von Lokalrezidiven

		Kohorte A		Kohorte B	
		n	%	n	%
vorliegende Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	1/9	11,1	4/12	33,3
	Adenokarzinom NOS	0/3	0,0	2/3	66,6
	Mukoepidermoidkarzinom	1*/3	33,3	1**/4	25,0
	Azinuszellkarzinom	1/3	33,3	1/8	12,5
	myoepitheliales Karzinom	0/1	0,0	0/1	0,0

Tabelle 45: Rezidive in Abhängigkeit von der Tumorentität in beiden Kohorten im Vergleich (*G1; **G2)

$p(\text{PECA}) = 0,237$; $p(\text{Adenokarzinom NOS}) = 0,083$;

$p(\text{Mukoepidermoidkarzinom}) = 0,809$; $p(\text{Azinuszellkarzinom}) = 0,425$

$p(\text{myoepitheliales Karzinom})$: wegen identischem Wert nicht durchführbar

Beim Vergleich der Patienten mit Fazialisresektion mit den Patienten ohne Fazialisresektion kann bei geringen Fallzahlen für keine der fünf untersuchten Entitäten ein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Lokalrezidivrate gefunden werden. Die Plattenepithelkarzinome zeigten jedoch bei Resektion des N. facialis nur ein Drittel der Rezidivrate im Vergleich zum Belassen des N. facialis.

Grading und Auftreten von Lokalrezidiven

		Häufigkeit Lokalrezidiv			
		Kohorte A		Kohorte B	
		n	%	n	%
Grading G1-G3	G1	1/4	25,0	2/14	14,3
	G2	1/8	12,5	1/2	50,0
	G3	1/11	9,1	5/12	41,7

Tabelle 46: Rezidive in Abhängigkeit vom Grading in beiden Kohorten im Vergleich

$p(G1)=0,465$; $p(G2)=0,236$; $p(G3)=0,261$

Beim Vergleich der Patienten mit Fazialisresektion mit den Patienten ohne Fazialisresektion kann bei geringen Fallzahlen für keine der drei Gradingstufen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Lokalrezidivrate gefunden werden. Es bestehen jedoch Anhaltspunkte für eine geringere Lokalrezidivrate bei Resektion des N. facialis bei den unterschiedlichen Tumordifferenzierungen.

Resektionsstatus und Auftreten von Lokalrezidiven

		Lokalrezidiv			
		Kohorte A		Kohorte B	
		n	%	n	%
R-Status	R0	2/15	13,3	4/24	16,7
	R1	1/10	10,0	5/9	55,6

Tabelle 47: Rezidive in Abhängigkeit vom Resektionsstatus des Tumors in beiden Kohorten im Vergleich

$p(R0)=0,241$; $p(R1)=0,033$

Beim Vergleich der Patienten mit Fazialisresektion mit den Patienten ohne Fazialisresektion kann bei den R0-Resektionen kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Lo-

kalrezidivrate gefunden werden. Bei den R1-Resektionen jedoch zeigte sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs von der Durchführung einer Fazialisresektion. Bei den R1-resezierten Patienten mit Fazialisresektion war die Lokalrezidivrate über das fünffache geringer als bei den R1-resezierten Patienten ohne Fazialisresektion.

Adjuvanz und Auftreten von Lokalrezidiven

		Lokalrezidiv			
		Kohorte A		Kohorte B	
		n	%	n	%
Adjuvanz	nein	1/10	10,0	5/20	25,0
	Ja	2/15	13,3	3/11	27,3

Tabelle 48: Rezidive in Abhängigkeit von der Durchführung einer Adjuvanz in beiden Kohorten im Vergleich

$p(\text{keine Adjuvanz})=0,333$; $p(\text{Adjuvanz})=0,418$

Im Vergleich der Patienten mit Fazialisresektion mit den Patienten ohne Fazialisresektion konnte bezüglich der Durchführung einer Adjuvanz kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Lokalrezidivrate zur Durchführung einer Fazialisresektion gefunden werden. Es zeigte sich jedoch sowohl ohne als auch mit Adjuvanz eine mehr als die Hälfte geringere Lokalrezidivrate, wenn der N. facialis reseziert wurde.

4.5.3 Rezidivrate bei unterschiedlichen Arten der histologischen Diagnosesicherung

		Lokalrezidiv		gesamt
		nein	ja	
Histologische Sicherung der Diagnose	keine	52	12	64
	offene PE	12	4	16
	Feinnadelpunktion	4	0	4
	Zufallsbefund bei Abszessspaltung	0	1	1
	Stanzbiopsie	0	1	1
	Art der PE nicht bekannt	0	1	1
gesamt		68	19	87

Tabelle 49: Rezidive bei unterschiedlichen Arten der histologischen Diagnosesicherung

$p=0,031$

Es konnte eine statistisch signifikante Abhängigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs von der Art der histologischen Diagnosesicherung gezeigt werden. Bei der offenen PE ergab sich ein Rezidivrisiko von 25 %, bei der Feinnadelpunktion von 0 %.

Rezidivrate bei Resektion der Haut nach offener Probeexzision

		Resektion der Haut		gesamt
		keine Resektion	Resektion	
Lokalrezidiv	nein	8	4	12
	ja	0	4	4
gesamt		8	8	16

Tabelle 50: Rezidive in Abhängigkeit von der Resektion der tumorumgebenden Haut

$p=0,021$

Es besteht eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Rezidivrate von der Resektion der den Tumor umgebenden Haut nach offener Probeexzision. Bei Resektion der umliegenden Haut nach einer offenen PE trat bei 50 % der Patienten ein Lokalrezidiv auf, ohne Hautresektion gab es keine Lokalrezidive.

4.5.4 Rezidivrate nach pathologischem Resektionsstatus

		Lokalrezidiv		gesamt
		nein	ja	
R-Status	R0	51	11	62
	R1	17	8	25
gesamt		68	19	87

Tabelle 51: Rezidive in Abhängigkeit vom Resektionsstatus des Tumors

$p=0,145$

Es konnte keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Lokalrezidivrate vom Resektionsstatus am Ende der Therapie belegt werden. Nur bei 11 von 62 Patienten trat trotz pathologisch gesicherter R0-Resektion ein Lokalrezidiv auf, entsprechend 17,7 %, während bei 8 von 25 Patienten mit pathologisch befundeter R1-Situation ein Lokalrezidiv auftrat, was 32,0 % entspricht.

Auffällig ist aber, dass 17 von 25 Patienten trotz pR1-Situation kein Rezidiv erlitten.

		Adjuvanz		gesamt
		nein	ja	
vorliegende Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	2	6	8
	Adenokarzinom NOS	0	2	2
	Mukoepidermoidkarzinom	1	1	2
	Azinuszellkarzinom	1	0	1
	myoepitheliales Karzinom	0	1	1
	epithelial-myoepitheliales Karzinom	1	0	1
	Speicheldrangkarzinom	0	1	1
	Merkelzellkarzinom	1	0	1
gesamt		6	11	17

Tabelle 52: Adjuvanz bei verschiedenen Tumorentitäten nach pR1-Resektion

$p=0,312$

Die durchgeführte Adjuvanz war dreimal eine Radiochemotherapie, die restlichen 8 waren Radiotherapien.

Bei rezidivfreien Patienten mit pR1-Status konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Adjuvanz und der vorliegenden Tumorentität gefunden werden. 11 Patienten erhielten eine Adjuvanz, 6 nicht. Von den 6 Patienten, die keine Adjuvanz erhielten, wurde einem ebenjene empfohlen, aber auf Wunsch des Patienten nicht durchgeführt. Eine weitere Patientin verweigerte weitere Operationen. Die verbleibenden 4 Patientenfälle blieben nach der totalen Parotidektomie mit R1-Situation ebenfalls ohne weitere Therapie und hatten trotzdem kein Rezidiv. Von den 11 Patienten, die bei R1-Situation eine Adjuvanz erhielten, lehnte nur ein Patient die empfohlene Adjuvanz ab, hatte aber trotzdem kein Rezidiv.

4.5.5 Rezidivrate bei totaler Parotidektomie

		Totale Parotidektomie		
		nein	ja	gesamt
Lokalrezidiv	nein	8	60	68
	ja	2	17	19
gesamt		10	77	87

Tabelle 53: Rezidive bei Durchführung oder Unterbleiben einer totalen Parotidektomie

$p=0,881$

Für die Abhängigkeit der Lokalrezidivrate von der Durchführung einer totalen Parotidektomie konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden.

Tumorentitäten der 10 Fälle ohne totale Parotidektomie

		Lokalrezidiv		
		nein	ja	gesamt
vorliegende Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	1	1	2
	Azinuszellkarzinom	2	0	2
	epithelial-myoepitheliales Karzinom	2	0	2
	Karzinom ex pleomorphes Adenom	1	0	1
	sekretorisches Karzinom	1	0	1
	adeno-squamöses Karzinom	0	1	1
	malignes Melanom	1	0	1
gesamt		8	2	10

Tabelle 54: Tumorentitäten der Fälle ohne totale Parotidektomie

$p=0,331$

Bei Patienten ohne totale Parotidektomie kann keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Lokalrezidivrate von der Tumorentität ermittelt werden. Insgesamt gab es also 10

Fälle ohne totale Parotidektomie, davon 2 mit Lokalrezidiv. 7 davon lehnten eine weitere Operation im Sinne einer totalen Parotidektomie und einer Neck Dissection ab, 1 Patientenfall war nach der Erstoperation, einer partiellen Parotidektomie, bereits in einer palliativen Situation, 2 Patienten waren mit 38 und 43 Jahren noch sehr jung und wurden bei Vorliegen eines G1-Tumors mittels partieller Parotidektomie R0-reseziert (sekretorisches Karzinom und Karzinom ex pleomorphes Adenom).

Tumorentitäten der 77 Fälle mit totaler Parotidektomie

		Lokalrezidiv		gesamt
		nein	ja	
vorliegende Tumorentität	Plattenepithelkarzinom	23	8	31
	Azinuszellkarzinom	8	3	11
	Mukoepidermoidkarzinom	6	2	8
	Adenokarzinom NOS	4	2	6
	Speicheldrangkarzinom	3	1	4
	adenoidzystisches Karzinom	2	1	3
	malignes Melanom	3	0	3
	myoepitheliales Karzinom	2	0	2
	epithelial-myoepitheliales Karzinom	2	0	2
	sekretorisches Karzinom	2	0	2
	gering differenziertes Karzinom	2	0	2
	Karzinom ex pleomorphes Adenom	1	0	1
	EBV-assoziiertes lymphoepitheliales Karzinom	1	0	1
	Merkelzellkarzinom	1	0	1
gesamt		60	17	77

Tabelle 55: Tumorentitäten der Fälle mit totaler Parotidektomie

$p=0,973$

Bei Patienten mit totaler Parotidektomie kann ebenso kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalrezidivrate und der vorliegenden Tumorentität hergestellt werden.

4.5.6 Rezidivrate nach adjuvanter Therapie

		Lokalrezidiv		gesamt
		nein	ja	
Adjuvante Therapie	nein	38	11 (22,4 %)	49
	ja	30	8 (21,1 %)	38
gesamt		68	19	87

Tabelle 56: Rezidive in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Therapie

$p=0,876$

Es kann keine statistische Abhängigkeit der Rezidivrate von der Durchführung einer adjuvanten Therapie festgestellt werden.

4.5.7 Rezidivrate bei Immunsuppression

In 2 Fällen lag eine Immunsuppression vor.

		Lokalrezidiv		gesamt
		nein	ja	
Immunsuppression	nein	68	17	85
	ja	0	2	2
Gesamt		68	19	87

Tabelle 57: Immunsuppression

$p=0,007$

Trotz statistisch signifikanter Abhängigkeit der Lokalrezidivrate vom Vorliegen einer Immunsuppression ist aufgrund der geringen Fallzahl der immunsupprimierten Patienten die Aussagekraft eingeschränkt.

4.5.8 Rezidivrate nach Tumoraggressivität

Es sollen die nach ASCO-Guideline 2021 high-aggressive mit den low-aggressive Tumorentitäten in Bezug auf Ihre Rezidivrate verglichen werden.

		Häufigkeit Lokalrezidiv			
		low-aggressive		high-aggressive	
		n	%	n	%
Grading G1-G3	G1	4/24	16,7	0/4	0,0
	G2	0/0	0,0	3/12	25,0
	G3	0/3	0,0	11/32	34,4

Tabelle 58: Rezidive in Abhängigkeit vom Grading bei Unterscheidung nach Tumoraggressivität

$p(G1)=0,378$; $p(G2)$ =wegen identischem Wert nicht durchführbar; $p(G3)=0,220$

Beim Vergleich der Patienten mit high-aggressive Tumoren mit Patienten mit low-aggressive Tumoren kann für keines der drei Gradings ein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Lokalrezidivrate gefunden werden.

		Lokalrezidiv			
		low-aggressive		high-aggressive	
		n	%	n	%
R-Status	R0	3/23	13,0	8/39	20,5
	R1	1/5	20,0	7/20	35,0

Tabelle 59: Rezidive in Abhängigkeit vom Resektionsstatus bei Unterscheidung nach Tumoraggressivität

$p(R0)=0,457$; $p(R1)=0,520$

Beim Vergleich der Patienten mit high-aggressive Tumoren mit Patienten mit low-aggressive Tumoren kann sowohl bei R0- als auch bei R1-resezierten Tumoren kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Lokalrezidivrate gefunden werden.

		Lokalrezidiv			
		low-aggressive		high-aggressive	
		n	%	n	%
Adjuvanz	nein	3/23	13,0	6/18	33,3
	ja	0/1	0,0	8/37	21,6

Tabelle 60: Rezidive in Abhängigkeit von der Durchführung einer Adjuvanz bei Unterscheidung nach Tumorrageggressivität

$p(\text{keine Adjuvanz})=0,119$; $p(\text{Adjuvanz})=0,601$

Beim Vergleich der Patienten mit high-aggressive Tumoren mit Patienten mit low-aggressive Tumoren kann bezüglich der Durchführung einer Adjuvanz kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Lokalrezidivrate gefunden werden.

5. Diskussion

5.1 Repräsentativität des Patientenkollektivs

Im Rahmen der Analyse der Altersverteilung zeigt sich, dass die Mehrheit von knapp 72 % des Patientenkollektivs erst im höheren Erwachsenenalter an einem malignen Tumor der Gl. parotidea erkrankt (siehe 4.1.1). Dabei heben die Patienten mit Metastasen in der Gl. parotidea den Altersdurchschnitt erheblich. So befinden sich 95,2 % der Patienten mit sekundären Speicheldrüsenkarzinomen im höheren Erwachsenenalter. Bei Primärtumoren der Gl. parotidea sind dagegen 48 % der Patienten unter 60 Jahre alt (siehe 4.3.1), was kongruent zu den Daten u. a. von Poulsen et al. ist. Hier waren von 209 Patientenfällen 106 unter 60 Jahre alt, entsprechend 50,7 % [78]. Der Altersmedian in der Kohorte der Patienten mit einem Primärtumor der Gl. parotidea von 60,5 Jahren (siehe 4.1.1) deckt sich mit den Ergebnissen in der Literatur zu bösartigen Primärtumoren der Gl. parotidea. Demnach beschreiben Bhattacharyya et al. in einer Studie an 903 Patienten einen Altersmedian von 59,2 Jahren [11], Koul et al. 62 Jahre bei N=184 [55], Pedersen et al. 63,5 Jahre bei N=110 [76] und Harbo et al. weisen 64 Jahre als Altersmedian bei einer Fallzahl von 152 Patienten aus [42]. Die Altersverteilung des in der Studie analysierten Patientenkollektivs ist folglich kongruent zu den Altersverteilungen in der Literatur und damit repräsentativ.

Im Rahmen der Analyse der Geschlechtsverteilung fällt auf, dass die überwiegende Mehrheit von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen männlich ist (80,6 %), wohingegen bei den übrigen Tumorentitäten kumuliert genau 50 % der Patienten männlich und 50 % weiblich sind (siehe 4.3.1). Insgesamt sind also 57 Patienten männlich (62 %) und 35 weiblich (38 %). Dass sich bei malignen Primärtumoren der Gl. parotidea eine etwa jeweils hälftige Geschlechtsverteilung zeigt, ist nicht ungewöhnlich. Westergaard-Nielsen et al. beschreiben bei einer Kollektivgröße von 925 Patienten in Dänemark einen Frauenanteil von 52,6 % [100]. Bhattacharyya et al. dagegen weisen einen Männeranteil von 55,6 % bei 903 Patienten aus [11], Lima et al. bei 126 Patienten 54,0 % Männeranteil [62]. In diesem Rahmen bewegt sich auch das hier ausgewertete Kollektiv. Die 80,6 % Männeranteil der Patienten mit PECA sind wohl unter anderem bedingt durch die im Gegensatz zu Frauen höhere UV-Exposition von älteren Männern u. a. mit Glatze. Insgesamt unterstützt die Alters- und Geschlechtsverteilung die Annahme, dass es sich bei Plat-

tenepithelkarzinomen in der Ohrspeicheldrüse in der Regel um Absiedelungen von malignen Hauttumoren handelt. Das vorliegende Patientenkollektiv ist also auch im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung maligner Tumore den Patientenkollektiven zu den in der Literatur vorliegenden Patientenkollektiven ähnlich und damit repräsentativ.

Der Klassifikation der Tumorentitäten liegt in dieser Studie die 4. Auflage der 2017 erschienen WHO-Klassifikation maligner Speicheldrüsentumore zugrunde, da diese zeitlich am nächsten am Beobachtungszeitraum 2013-2020 liegt. Von den 20 malignen Tumorentitäten der WHO-Klassifikation finden sich im ausgewerteten Kollektiv 12:

- adenoid-zystisches Karzinom
- Adenokarzinom NOS
- Azinuszellkarzinom
- epithelial-myoepitheliales Karzinom
- gering differenziertes Karzinom
- Karzinom ex pleomorphes Adenom
- lymphoepitheliales Karzinom
- Mukoepidermoidkarzinom
- myoepitheliales Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- sekretorisches Karzinom
- Speicheldrüsenkarzinom

Im vorliegenden Kollektiv findet sich am häufigsten das PECA mit 39,1 %, gefolgt vom Azinuszellkarzinom mit 14,1 %. Zudem zeigt sich in 9,8 % der Fälle das Mukoepidermoidkarzinom und in 7,6 % das Adenokarzinom NOS. Für jeweils 4,3 % der Patienten zeichnen das epithelial-myoepitheliale Karzinom und das Speicheldrüsenkarzinom verantwortlich (siehe 4.1.2). Diese Daten stehen grundsätzlich im Einklang mit der publizierten Literatur. So beschreiben Lima et al. lediglich eine höhere Inzidenz von Mukoepidermoidkarzinomen und adenoid-zystischen Karzinomen [62], Westergaard-Nielsen et al. zeigen sehr ähnliche Häufigkeiten, abgesehen von vermehrtem Auftreten des Karzinoms ex pleomorphem Adenom und des adenoid-zystischen Karzinoms [100]. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist allerdings durch die stetige Anpassung der WHO-Klassifikation eingeschränkt. Besondere Tragweite hat dies beim Adenokarzinom NOS. Nachdem in der 3. Auflage der WHO-Klassifikation 2005 viele Tumore, die zuvor dem Adenokarzinom NOS zugerechnet wurden, nun dem Speicheldrüsenkarzinom zugewiesen wurden und sich somit die Fallzahlen des Adenokarzinoms NOS verringerten, wurden in

der 4. Auflage der WHO-Klassifikation 2017 das Zystadenokarzinom, das muzinöse Adenokarzinom und das intestinale Adenokarzinom dem Adenokarzinom NOS zugerechnet [48]. Obwohl die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive, der stetigen Anpassungen unterliegenden Nomenklatur geschuldet, bezüglich des Auftretens der verschiedenen Tumorentitäten eingeschränkt ist, zeigen sich nichtsdestotrotz für die häufigsten Tumorentitäten ähnliche relative Häufigkeiten. Das Patientenkollektiv ist folglich auch hinsichtlich des Auftretens der verschiedenen Tumorentitäten repräsentativ.

5.2 Einordnung des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens

Das therapeutische Vorgehen am vorliegenden Patientenkollektiv wird anhand der Guidelines der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021, des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 und der European Society of Medical Oncology (ESMO) 2022 evaluiert, aber auch anhand anderweitiger Literatur. Am vorliegenden Patientenkollektiv wurde größtenteils keine präoperative histologische Diagnosesicherung durchgeführt (73,9 %). In diesen Fällen war mittels der stets vorhandenen präoperativen Schnittbildgebung (CT oder MRT), durch die sonographische Darstellung oder durch den klinischen Befund die OP-Indikation zu stellen. Im Zweifelsfall wurde dann jedoch auf die präoperative histologische Diagnosesicherung zurückgegriffen. Dabei wurde in 5 Fällen (5,4 %) eine Feinnadelaspirationszytologie durchgeführt, in 16 Fällen (17,4 %) eine offene Probeexzision (siehe 4.2.1). Von den 5 Patienten mit Diagnosesicherung durch Feinnadelaspirationszytologie konnten in der Nachbefragung 4 erreicht werden. Bei jedem dieser 4 Patienten wurde korrekterweise ein Karzinom nachgewiesen, allerdings konnte keine Aussage über die Tumorentität getroffen werden. Laut Schmidt et al. liegt die Sensitivität der Feinnadelaspirationszytologie bei der Frage nach der Dignität bei 80 % [83]. Die Feinnadelaspirationszytologie weist zudem naturgemäß eine geringere Begleitmorbidity auf als die offene Probeexzision [28]. Dagegen konnte bei allen 16 offenen Probeexzisionen nicht nur die richtige Dignität festgestellt werden, sondern im Gegensatz zu den Feinnadelaspirationszytologien auch stets die richtige Tumorentität erfasst werden, was präoperativ eine sehr bedeutende Information darstellt. Bei der Frage nach der Dignität beträgt die Sensitivität der offenen Probeexzision laut Zbären et al. über 90 % [106] und ist damit der Feinnadelaspirationszytologie überlegen. Somit kann wie beschrieben mittels der offenen Probeexzision durch die hohe Diagnosesicherheit bezüglich

der Tumorentität ein allen anderen Arten der histologischen Sicherung überlegener diagnostischer Mehrwert generiert werden. Folglich ist die offene PE zur genauesten präoperativen Diagnostik das Mittel der Wahl. Allerdings ist bei der offenen PE an der Gl. parotidea zu beachten, dass sowohl nicht zu oberflächlich (mangelnde histopathologische Aussagekraft des Exzidates) als auch nicht zu profund (mögliche Gefahr der Verletzung des N. facialis) exzidiert wird. Aus diesem Grund bevorzugen Eufinger et al. eine dritte Art der histologischen Diagnosesicherung, die ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie [28]. Laut Kim et al. besitzt diese bei der Frage nach der Dignität ebenfalls eine Sensitivität von über 90 % [51]. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde die Stanzbiopsie jedoch nur einmal durchgeführt, wodurch wir zur Wertung der Stanzbiopsie basierend auf dem vorliegenden Patientenkollektiv keine Aussage treffen. Für die Einschätzung, an welcher exakten Stelle die Probeexzision durchgeführt wurde, liegt es auf der Hand, dass im besten Fall derselbe Operateur die Probeexzision als auch die kurative Operation mit dem Ziel der Tumorentfernung durchführen sollte, um besser einschätzen zu können, ob nach Durchführung der offenen PE an der betreffenden Stelle eine Hautexzision nötig ist. Ein wertender Vergleich der verschiedenen Arten der histologischen Diagnosesicherung kann in dieser Arbeit jedoch nur mit Einschränkungen erfolgen, da sie für eine umfassende Gegenüberstellung auch benigne Tumore beinhalten müsste. Zudem ist die präoperative histologische oder zytologische Beurteilung der Entität und Dignität von Speicheldrüsentumoren in Deutschland vielerorts insbesondere im Vergleich zum Vorgehen im Ausland nicht valide genug etabliert, als dass invasive präoperative diagnostische Maßnahmen regelmäßig durchgeführt würden.

In 82 der 92 Patientenfälle wurde eine totale Parotidektomie durchgeführt, in den verbleibenden 10 Fällen eine partielle Parotidektomie (siehe 4.5.5). Laut Eufinger et al. ist eine partielle/laterale Parotidektomie bei kleineren (T1/T2) low-grade-Tumoren, die sich im lateralen Parotispol befinden durchaus ausreichend [28]. Andere Publikationen hingegen finden in bis zu 25 % der malignen Tumore intraparotideale Lymphknotenmetastasen, was für eine totale Parotidektomie auch bei low-grade-T1-/T2-Tumoren des lateralen Parotispols spricht [52, 75]. Bei Nichterreichen des Signifikanzniveaus und da die vorliegende Studie einige Patienten enthält, die trotz Empfehlung nach erfolgter partieller Parotidektomie keine weitere Therapie wünschten, soll über die Sinnhaftigkeit der totalen Parotidektomie nicht ausführlicher diskutiert werden.

In 84 der 92 Patientenfälle wurde eine Neck Dissection durchgeführt. Insgesamt wurden bei fast allen Neck Dissections die Level 2a, 2b und 3 disseziert, in etwas mehr als einem

Drittel der Fälle das Level 1a, in etwa 60 % das Level 1b, in ungefähr $\frac{3}{4}$ der Fälle das Level 5a und in über $\frac{2}{3}$ der Fälle das Level 4 (siehe 4.2.3). Dieses Procedere steht weitgehend im Einklang mit den Empfehlungen der gängigen Literatur bzw. der Leitlinie der ASCO 2021, da diese je nachdem, ob es sich um eine elektive oder um eine therapeutische Neck Dissection handelt, mindestens eine Dissection der Level 2-4 respektive die Dissection der Level 1-5 empfiehlt [4, 35, 61]. Lediglich Level 4 wurde demnach nicht stets leitlinienkonform disseziert, jedoch trat im vorliegenden Kollektiv keine erneute Lymphknotenmetastase im Level 4 auf.

In 46 der 92 Patientenfälle wurde vom Tumorboard eine adjuvante Therapie angeraten. 7 der Patienten lehnten eine Adjuvanz ab, ein weiterer Patient brach die Therapie ab. Damit verbleiben 38 Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten, entsprechend 41,3 %. Relativ kongruent hierzu erhielten in einer Untersuchung von Pedersen et al. an 110 bösartigen Speicheldrüsentumoren der Gl. parotidea 37 % der Patienten eine Adjuvanz [76]. In 23 der 67 pR0-resezierten Fälle, ergo bei 34,3 %, wurde eine adjuvante Therapie durchgeführt. Bei den pR1-Resektionen wurde in 60 %, also beinahe doppelt so häufig, eine adjuvante Therapie eingeleitet (siehe 4.4.1). Zusätzlich zur knapp nicht signifikanten Datengrundlage kann die nicht leitlinienkonforme Praktik, 40 % der pR1-Situationen nicht adjuvant zu therapieren, dadurch erklärt werden, dass die schwer orientierbaren Tumorfragmente zwar pathologisch auf einen randbildenen Tumor hinwiesen, intraoperativ aber der Operateur eine cR0-Situation feststellte. Somit ergab sich in Zusammenschau der klinischen und pathologischen Einschätzung der Resektionsränder keine Indikation zur Bestrahlung. Zudem war für manche Patienten ob der postoperativ feststehenden Schwere der Erkrankung und bei fortgeschrittenem Alter einer palliativen Therapie angezeigt. Eine Empfehlung zur Adjuvanz verbleibt offensichtlich individuell und kann nicht streng verallgemeinert werden.

Bei 23,8 % der Patienten wurde eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik durchgeführt. Bei 3 der 34 Schnellschnittuntersuchungen war eine Tumorfreiheit anhand des vorliegenden Resektats nicht klar definierbar. 13 Schnellschnittuntersuchungen trafen die klare Aussage „Schnellschnitt tumorfrei“, wovon 2 für eine Nachbefragung zum Rezidivauftreten nicht zugänglich waren. Bei den 31 Schnellschnittuntersuchungen, die eine klare Aussage zur Tumorfreiheit treffen, stimmte die intraoperative histopathologische Befundübermittlung stets mit der verfahrenstechnisch erst postoperativ übermittelten endgültigen Diagnose überein (siehe 4.2.2.3). Mantsopoulos et al. untersuchten in ihrer Studie 669 Patienten mit Tumoren der Gl. parotidea, davon 179 Malignome. Dabei lag

die Sensitivität für maligne Tumore bei 91,1% [66]. In Zusammenschau mit dieser Studie stellt sich die klinische Erfahrung des Operateurs hinsichtlich einer vollständigen Entfernung des kanzerösen Befundes als weiterhin eminent wichtig dar, weil nicht in 100 % der Schnellschnittuntersuchungen eine sichere Aussage getroffen werden kann, ob das Resektat tumorfrei ist. Die Schnellschnittuntersuchung dient jedoch trotzdem als enorm wichtiger Baustein zur Beurteilung der Tumorfreiheit eines Operationssitus, insbesondere bei dringlichen intraoperativen Fragestellungen wie der Beurteilung eines Nervenstumpfes oder bei Infiltrationen um das Kiefergelenk, ins Mastoid oder andere angrenzende Strukturen [6, 28, 39]. Es darf nicht unerwähnt bleiben, dass sich die histopathologische Begutachtung bei bereits feststehender Malignität des Befundes offensichtlich weitaus weniger diffizil gestaltet als die genaue Diagnose einer malignen Entität bei im Vorfeld unklarer Dignität des Befundes.

5.3 Faktoren zur Beeinflussung der Rezidivrate und Lymphknotenmetastasierung

Als Faktoren zur Beeinflussung der Rezidivrate kommen nach der vorliegenden Arbeit insbesondere der Erhalt oder die Resektion des N. facialis, der Resektionsstatus, die Durchführung einer adjuvanten Therapie, die Tumoraggressivität und die Art der histologischen Diagnosesicherung in Frage. Zudem spielt eine etwaige Immunsuppression eine Rolle.

In 61 Patientenfällen bestand Tumorkontakt zum N. facialis, jedoch wurde nur bei 26 dieser Patienten eine Resektion des N. facialis durchgeführt, entsprechend 42,6 % (siehe 4.2.2.1). Bei den restlichen Fällen bestand wohl die Intention, den Tumor vom N. facialis abzulösen und damit den Nerven bei gleichzeitiger vollständiger Tumorsektion zu erhalten. Um den N. facialis zu schonen, wurde in diesen 35 Fällen also de jure eine pathologische R1-Resektion durchgeführt, da im Sinne der Definition des pathologischen R-Status ein unmittelbarer Tumorkontakt zum Resektionsrand bestand. In der vorliegenden Studie zeigten sich ohne Berücksichtigung eines Tumorkontakts zum N. facialis Lokalrezidivraten von 12,0 % bei Patienten mit Resektion des N. facialis und 25,8 % bei Patienten ohne Resektion desselben. Untersucht man ausschließlich diejenigen Fälle, die Tu-

morkontakt zum N. facialis aufwiesen, aggraviert sich der Unterschied in der Lokalrezidivrate sogar, von weiterhin 12,0 % mit Resektion des N. facialis im Vergleich zu 27,3 % ohne Resektion des N. facialis (siehe 4.5.2). Bei pathologischem R1-Status und Durchführung einer Facialisresektion liegt die Rezidivrate bei 10 %, wohingegen bei Unterlassen derselben eine Rezidivrate von 55,6 % besteht. Also stellt der Fazialiserhalt tendenziell ein Rezidivrisiko dar. Es muss individuell abgewogen werden, ob der Nerv erhalten bleiben kann oder reseziert werden sollte [37, 38, 98].

Es liegt auf der Hand, dass sich das Verbleiben von Tumorzellen im Situs negativ auf die Lokalrezidivrate auswirkt. Von den 92 Patientenfällen waren am Ende der kurativen Therapie 67 pR0 (72,8 %) und 25 pR1 (27,2 %) reseziert. Eine pR2-Resektion kam nicht vor (siehe 4.3.2). Bei den pR1-Situationen erlitten 8 der 25 Patienten ein Lokalrezidiv (32 %), bei den pR0-Situationen lediglich 11 von 62 Patienten, entsprechend 17,7 % (siehe 4.5.4). Von Interesse ist dabei, warum 17 Patienten mit R1 resezierten Tumoren kein Lokalrezidiv hatten. Dafür gibt es zwei mögliche Erklärungen. Erstens die bei 11 dieser 17 Patienten durchgeführte adjuvante Radiotherapie, die bei R1-Resektionen indiziert ist [92]. Bei den verbliebenen 6 Patienten ist es zweitens jedoch möglich, dass das in Einzelteilen entfernte Resektat vom Pathologen nicht orientierbar war, sodass Resektatanteile im Schnitttrand vom Pathologen als R1 definiert wurden, im Situs jedoch dem restlichen Tumor zugewandt waren, so dass dieser realiter doch vollständig reseziert wurde. Aus diesem Grund ist offenkundig die klinische Einschätzung des Operators zur Tumorfreiheit des Situs wichtig. In enger Absprache können in derartigen Fällen Pathologe und Chirurg gemeinsam evaluieren, ob letztlich von einer R0- oder von einer R1-Situation auszugehen ist.

Die Rezidivrate liegt bei den Patienten ohne adjuvante Therapie bei 22,4 %, bei den Patienten mit Adjuvantz bei 21,1 % (siehe 4.5.6). Bei Durchführung einer adjuvanten Therapie liegt also eine etwas geringere Rezidivrate vor als ohne Adjuvantz. Da jedoch eine adjuvante Therapie lediglich bei Patienten mit schlechten Voraussetzungen für eine Rezidivfreiheit indiziert ist [3, 65, 91], ist eine etwas geringere Rezidivrate wie in den Fällen, für die keine Adjuvantz indiziert ist, grundsätzlich als Argument für die Wirksamkeit der Adjuvantz zu werten. Da jedoch vergleichend die Rezidivrate in der Kohorte mit Resektion des N. facialis mit 12,0 % mehr als die Hälfte geringer ist als in der Kohorte ohne Resektion des N. facialis mit 27,3 %, ist der Einfluss der adjuvanten Therapie im Vergleich zur vollständigen chirurgischen Entfernung sämtlichen Tumorgewebes auch nicht überzubewerten.

Bei high-aggression Entitäten zeigte sich von 59 Tumoren bei 15 ein Rezidiv (25,4 %), bei den low-aggression Entitäten kam es hingegen nur bei 4 von 28 Tumoren (14,3 %) zu einer Rezidivierung des Tumors (siehe 4.5.1). Jedoch liegt, möglicherweise bedingt durch die Limitation der Fallzahl, keine statistische Signifikanz vor.

Auffällig ist, dass die Lokalrezidivrate bei den 4 Fällen mit Diagnosesicherung durch Feinnadelaspirationszytologie bei 0 % liegt, was aber wohl in der geringen Fallzahl begründet liegt (siehe 4.5.3). Von den 16 Patienten mit Diagnosesicherung durch eine offene Probeexzision wurde bei 8 in der kurativen Operation der Tumorentfernung eine Hautspindel im Bereich der Probeentnahme exzidiert. Bei den verbleibenden 8 Patienten ohne Exzision einer Hautspindel trat dennoch kein Lokalrezidiv auf, vermutlich weil der Tumor profunder im Gewebe gelegen war und die Haut nicht erreichte, wodurch der jeweilige Operateur keine Notwendigkeit sah, zirkumferent eine Hautspindel zu exzidieren. Bei den 16 Patienten traten 4 Lokalrezidive auf, was einer Lokalrezidivrate von 25 % entspricht (siehe 4.5.3). Dieser Wert liegt nah am allgemeinen Lokalrezidivrisiko von 21,8 %, ein negativer Effekt der offenen PE auf die Rezidivrate ist folglich kaum bis gar nicht vorhanden.

Die Rezidivierung des Tumors bei einem der 11 als tumorfrei deklarierten Schnellschnitte lässt sich vermutlich durch die dreidimensionale Ausdehnung des Tumors erklären. Gleichwohl der Resektionsrand laut pathologischer Begutachtung tumorfrei war, kann ein weiterer Teil des Tumors, umgeben von gesundem Gewebe, in dem sich der Schnitttrand befand, in situ verblieben sein und konsekutiv zur Rezidivierung des Tumors geführt haben. Da der begutachtende Pathologe die Tumorfreiheit nur anhand des übersandten Materials überprüfen kann, ist die präzise Resektion des Gewebes, aber auch die Kommunikation zwischen Operateur und Pathologe unabdingbar.

Bei Vorliegen einer Immunsuppression rezidierte der Tumor in beiden vorliegenden Fällen (siehe 4.5.7). Somit scheint sich eine Immunsuppression negativ auf die Rezidivfreiheit auszuwirken.

Untersucht wurden zudem T-Stadium und Grading als prädiktive Faktoren für das Auftreten von zervikalen Lymphknotenmetastasen. In der vorliegenden Studie hatten bei Vorliegen eines pT3/pT4-Tumors 44,4 % der Patienten zervikale Lymphknotenmetastasen, bei pT1/pT2-Tumoren hingegen nur 16,7 % (siehe 4.3.3). Dies legt die Vermutung nahe, dass größere Tumore häufiger in die Halslymphknoten metastasieren. Zu diesem Ergebnis kommen auch verschiedene andere Studien [12, 41, 72, 95]. In der vorliegenden

Arbeit traten bei G3-Tumoren in 40,5 % der Fälle Halslymphknotenmetastasen auf, bei G2-Tumoren in 25 % der Fälle und bei G1-Tumoren nur noch in 3,5% (siehe 4.3.3). Es scheint also ein höheres Grading mit einer höheren Rate an Halslymphknotenmetastasen einherzugehen, was ebenfalls auch andere Studien bestätigen [8, 12, 13, 63]. Zu erwähnen ist, dass das Grading je nach Tumorentität schwankt. So zeigt das PECA in 65,6 % der Fälle eine G3-Differenzierung, während das Azinuszellkarzinom dagegen in 91,7 % G1-differenziert ist. Das Mukoepidermoidkarzinom ist in 66,6 % G1-differenziert, weist aber auch in einem Drittel der Fälle eine geringe Differenzierung auf. Das Adenokarzinom NOS ebenso wie das Speicheldrüsenkarzinom zeigen in 100 % der Fälle geringe Differenzierung. Das epithelial-myoepitheliale Karzinom dagegen ist in 100 % der Fälle gut differenziert (siehe 4.3.2). Dementsprechend ist es naheliegend, dass sich die einzelnen Tumorentitäten signifikant in Bezug auf ihre Metastasierung in die Halslymphknoten unterscheiden. Während das Plattenepithelkarzinom in 22,8 % der Fälle in die Halslymphknoten metastasiert, das Adenokarzinom NOS in 42,9 % der Fälle und das Speicheldrüsenkarzinom gar in 100 % der Fälle, zeigen das Azinuszellkarzinom mit 7,6 %, das epithelial-myoepitheliale Karzinom mit 0 % und das sekretorische Karzinom mit ebenfalls 0 % deutlich weniger Metastasierung. Dabei zeigen das Plattenepithelkarzinom mit 17,1 % und das Speicheldrüsenkarzinom mit sogar 50 % häufig eine extranodale Extension (siehe 4.3.3).

5.4 Schlussfolgerungen zur Radikalität der Therapie

Rein in Bezug auf die Rezidivrate bringt die Resektion des N. facialis laut der vorliegenden Studie erheblich weniger Lokalrezidive mit sich. Gegen die Resektion des N. facialis spricht jedoch die bessere Lebensqualität der Patienten, bei denen der N. facialis erhalten wurde und die kein Rezidiv erlitten. Wenn in einer Operation eines Lokalrezidivs dann dennoch der N. facialis reseziert werden muss, war der primäre Erhalt des N. facialis retrospektiv betrachtet aber dann auch nicht von Nutzen. Zudem sollte präoperativ bei möglicher Nähe des Tumors zum N. facialis immer eine Aufklärung des Patienten stattfinden, dass möglicherweise der N. facialis reseziert werden muss. Um genauere Parameter für diese kontroverse, vom Operateur in Absprache mit dem Patienten zu treffende Entscheidung schaffen zu können, werden die Tumore anhand von Entität, Grading, Resektionsstatus und Adjuvant verglichen. So zeigt sich bei Plattenepithelkarzinomen bei Resektion des N. facialis eine Lokalrezidivrate von nur 11,1 %. Bei Erhalt des N. facialis

hingegen stellt sich mit 33,3 % eine dreifach höhere Lokalrezidivrate dar (siehe 4.5.2). Damit liegt die Schlussfolgerung nahe, dass bei PECA mit Kontakt zum N. facialis dieser eher reseziert als erhalten werden sollte.

Für das Adenokarzinom NOS ist es schwierig, eine klare Empfehlung auszusprechen, da dieses laut Ihrler et al. als „Sammeltopf“ verschieden gearteter Adenokarzinome dient [48]. Betrachtet man unter diesem Vorbehalt die Daten aus unserem Patientenkollektiv, lässt sich eine ähnliche Empfehlung wie für die Plattenepithelkarzinome aussprechen. Patienten mit Adenokarzinom NOS, bei denen der N. facialis reseziert wurde, weisen eine Lokalrezidivrate von 0 % auf. Diejenigen dagegen, bei denen der N. facialis erhalten wurde, zeigen eine Lokalrezidivrate von 66,6 % (siehe 4.5.2). Die Gesamtfallzahl von 6 Patienten mit Adenokarzinom NOS schränkt jedoch sicherlich die Aussagekraft dieser Daten ein.

Für die übrigen Tumorentitäten kann aufgrund der geringen Fallzahl bezüglich der Resektion des N. facialis keine signifikante Datengrundlage geschaffen werden, womit auf eine Aussage bezüglich der Resektion des N. facialis verzichtet werden soll.

Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren wiesen bei Resektion des N. facialis und Grading G3 in einem von 11 Fällen ein Lokalrezidiv auf (9,1 %), ohne Resektion des N. facialis in 5 von 12 Fällen, entsprechend 41,7 % (siehe 4.5.2). Somit sollte auf Grundlage der Daten unserer Studie bei G3-Karzinomen der N. facialis eher reseziert als erhalten werden.

Patienten mit einer R0-Resektion und mit Resektion des N. facialis weisen in nur 13,3 % eine Lokalrezidivierung auf, ohne Nervresektion liegt die Lokalrezidivierungsrate mit 16,7 % geringfügig höher. Stark unterscheiden sich jedoch die Patientenkohorten mit R1-Resektion. Während die Patienten mit Resektion des N. facialis in nur 10 % der Fälle (1/10) ein Lokalrezidiv erlitten, standen dem gegenüber 55,6 % (5/9) Lokalrezidivierungsrate bei den Patienten mit Erhalt des Nervs (siehe 4.5.2). Auch diese Auswertung zeigt die Sinnhaftigkeit der Resektion des N. facialis in Bezug auf eine Verringerung des Auftretens von Lokalrezidiven.

Ebenso verhält es sich mit der Durchführung einer adjuvanten Therapie. Ohne Adjuvanz kam es bei 10 % der Patienten mit Facialisresektion zu einer Lokalrezidivierung, ohne Resektion des N. facialis zeigen sich dagegen 25 % Rezidivrate. Auch bei Durchführung einer Adjuvanz steht die Kohorte der Patienten mit Resektion des N. facialis mit 13,3 %

der Kohorte der Patienten mit Erhalt des N. facialis mit 27,3 % Lokalrezidivierung gegenüber (siehe 4.5.2). Dies dient ebenfalls als Hinweis, dass die Resektion des N. facialis zur Verringerung des Auftretens von Lokalrezidiven sinnhaft ist.

Bezüglich der Durchführung einer Neck Dissection und der indizierten Ausdehnung derselben sind das Grading und die Entität des Primärtumors entscheidend. Vor dem Hintergrund, dass in nur einem Fall mit dem Grading G1 zervikale Lymphknotenmetastasen auftraten, der zudem auch noch in der Staging-CT bereits auffällig war, sollte hinterfragt werden, ob bei G1-Tumoren eine prophylaktische Neck Dissection bei unauffälligem Staging-CT überhaupt notwendig ist. Vor dem Hintergrund, dass, wie bereits beschrieben, ein höheres Grading mit einer höheren Halslymphknotenmetastasierung einhergeht, kann somit auch das Einbeziehen der Tumorentität in die Entscheidungsfindung, ob eine prophylaktische Neck Dissection indiziert ist, hilfreich sein. Auf Basis der Daten der vorliegenden Arbeit ist somit eine prophylaktische Neck Dissection bei PECA, Speicheldrangkarzinomen und Adenokarzinomen NOS eher indiziert als beim epithelial-myoepithelialen Karzinom, beim sekretorischen Karzinom oder beim Azinuszellkarzinom. Lewis et al. untersuchten in einer Studie an der Mayo Clinic 90 Fälle von Azinuszellkarzinomen und kamen zu dem Ergebnis, dass das Azinuszellkarzinom als prognostisch günstige Entität nicht mit einer prophylaktischen Neck Dissection zu behandeln sei [60]. Im Falle eines Mukoepidermoidkarzinoms sind die beiden Tumore mit zervikalen Lymphknotenmetastasen (einmal G1, einmal G3) ebenfalls bereits in der Staging-CT auffällig für Lymphknotenmetastasen gewesen, weshalb basierend auf den Daten der vorliegenden Studie bei zumindest G1-Mukoepidermoidkarzinomen eher auf eine prophylaktische Neck Dissection verzichtet werden kann, weil alle 5 im Staging-CT unauffälligen G1-Mukoepidermoidkarzinome nicht metastasierten.

5.5 Ausblick

Zahlreiche Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen tendenzielle Unterschiede zwischen verschiedenen Therapieverfahren bzw. verschiedenen Tumorentitäten, erreichen allerdings nicht das Signifikanzniveau. Hieraus lässt sich klar ableiten, dass in Zukunft weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig sein werden, um die relativ seltene und sehr heterogene Gruppe der Malignome der Gl. parotidea besser charakterisieren und in weiterer Folge dezidierte Therapieempfehlungen abgeben zu können. In einer großen

Metaanalyse könnten für das diagnostische und therapeutische Procedere eminent wichtige Daten umfassend evaluiert werden, zum Beispiel hinsichtlich der nötigen therapeutischen Radikalität in der zukünftigen Tumorsektion oder zwecks der Analyse der diagnostischen Möglichkeit eines molecular profiling anhand von Stanzbiopsien. Dabei könnten auch die selteneren malignen Tumorentitäten der Gl. parotidea statistisch signifikanter durchleuchtet werden. Wegen der unterschiedlichen Herangehensweisen an den einzelnen deutschen Kliniken, also den Unterschieden sowohl im diagnostischen Procedere als auch in den verschieden gearteten Therapieansätzen wäre eine Datenbank aller in Deutschland behandelter Malignome der Gl. parotidea sehr wünschenswert. Nur so ließen sich Vor- oder Nachteile klinikspezifischer Herangehensweisen statistisch valide evaluieren.

Literaturverzeichnis

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 4. Auflage, 2017
2. Agaimy A. Primäre Speicheldrüsentumoren aus Sicht der Pathologie. HNO. 2023;71(4):207-14.
3. Al-Qurayshi Z, Sullivan CB, Allison DB, Buchakjian MR. Presentation and outcomes of patients with clinically T1-2, N0 parotid mucoepidermoid carcinoma: The roles of elective neck dissection and adjuvant radiotherapy. Head & Neck. 2022;44(10):2151-61.
4. Ali S, Palmer FL, DiLorenzo M, Shah JP, Patel SG, Ganly I. Treatment of the neck in carcinoma of the parotid gland. Ann Surg Oncol. 2014;21(9):3042-8.
5. Amin MB ES, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Chicago: Springer; 2017.
6. Bacher M, Cornelius C-P, Gellrich N-C, Hyckel P, Jundt G, Kübler NR, et al. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
7. Beck-Broichsitter B, Heiland M, Guntinas-Lichius O. [Salivary Gland Tumors: Limitations of International Guidelines and Status of the planned AWMF-S3-Guideline]. Laryngorhinootologie. 2024;103(2):135-49.
8. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE. Management and Outcome of Patients With Malignant Salivary Gland Tumors. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2005;63(7):917-28.
9. Belsky JL, Tachikawa K, Cihak RW, Yamamoto T. Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki, 1957 to 1970. Jama. 1972;219(7):864-8.
10. Bhatia KSS, Dai Y-L. Routine and Advanced Ultrasound of Major Salivary Glands. Neuroimaging Clinics of North America. 2018;28(2):273-93.
11. Bhattacharyya N, Fried MP. Determinants of survival in parotid gland carcinoma: a population-based study. Am J Otolaryngol. 2005;26(1):39-44.
12. Bhattacharyya N, Fried MP. Nodal Metastasis in Major Salivary Gland Cancer: Predictive Factors and Effects on Survival. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2002;128(8):904-8.
13. Biron VL, Lentsch EJ, Gerry DR, Bewley AF. Factors influencing survival in acinic cell carcinoma: a retrospective survival analysis of 2061 patients. Head Neck. 2015;37(6):870-7.
14. Borg MF, Benjamin CS, Morton RP, Llewellyn HR. Malignant lympho-epithelial lesion of the salivary gland: a case report and review of the literature. Australas Radiol. 1993;37(3):288-91.
15. Bova R, Saylor A, Coman WB. Parotidectomy: review of treatment and outcomes. ANZ J Surg. 2004;74(7):563-8.
16. Bradley PJ, McGurk M. Incidence of salivary gland neoplasms in a defined UK population. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013;51(5):399-403.
17. Bray F CM, Aitken JF, Bardot A, Eser S, Galceran J, Hagenimana M, Matsuda T, Mery L, Piñeros M, Soerjomataram I, de Vries E, Wiggins C, Won Y-J, Znaor A, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII (IARC CancerBase No. 19) Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024

18. Brierley JD GM, Wittekind C, et al. TNM classification of malignant tumours. Union for International Cancer Control. 8th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2017.
19. Bron LP, Traynor SJ, McNeil EB, O'Brien CJ. Primary and metastatic cancer of the parotid: comparison of clinical behavior in 232 cases. *Laryngoscope*. 2003;113(6):1070-5.
20. Cantù G. Adenoid cystic carcinoma. An indolent but aggressive tumour. Part A: from aetiopathogenesis to diagnosis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021;41(3):206-14.
21. Chason HM, Downs BW. Anatomy, Head and Neck, Parotid Gland. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024
22. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, Vander Poorten V, Triantafyllou A, Hunt JL, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck--An update. *Oral Oncol*. 2015;51(7):652-61.
23. Deschler DG, Eisele DW. Surgery for Primary Malignant Parotid Neoplasms. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;78:83-94.
24. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer*. 2001;85(7):997-1005.
25. Edafe O, Hughes B, Tsirevelou P, Goswamy J, Kumar R. Understanding primary parotid squamous cell carcinoma - A systematic review. *Surgeon*. 2020;18(1):44-8.
26. Eneroth CM. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. *Cancer*. 1971;27(6):1415-8.
27. Ettl T, Guntinas-Lichius O, Stromberger C. Therapie der bösartigen Speicheldrüsentumoren. Heidelberg: Springer Medizin; 2021.
28. Eufinger H, Machtens E, Ettl T. Chirurgie der Speicheldrüsen. In: Eufinger H, Kübler A, Schliephake H, editors. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: Operationslehre und -atlas. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021. p. 631-60.
29. Fang Q, Wu J, Liu F. Oncologic outcome and potential prognostic factors in primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *BMC Cancer*. 2019;19(1):752.
30. Ferlay J EM, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today>].
31. Flynn MB, Maguire S, Martinez S, Tesmer T. Primary Squamous Cell Carcinoma of the Parotid Gland: The Importance of Correct Histological Diagnosis. *Annals of Surgical Oncology*. 1999;6(8):768-70.
32. Franzen A, Buchali A, Lieder A. The rising incidence of parotid metastases: our experience from four decades of parotid gland surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37(4):264-9.
33. Gao M, Hao Y, Huang MX, Ma DQ, Chen Y, Luo HY, et al. Salivary gland tumours in a northern Chinese population: a 50-year retrospective study of 7190 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(3):343-9.
34. Gaughan RK, Olsen KD, Lewis JE. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118(8):798-801.
35. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, Caudell JJ, Chau N, Deschler D, et al. Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(17):1909-41.

36. Gilbert MR, Sharma A, Schmitt NC, Johnson JT, Ferris RL, Duvvuri U, et al. A 20-Year Review of 75 Cases of Salivary Duct Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(5):489-95.
37. 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(5):949-56.
38. Guntinas-Lichius O, Silver CE, Thielker J, Bernal-Sprekelsen M, Bradford CR, De Bree R, et al. Management of the facial nerve in parotid cancer: preservation or resection and reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(11):2615-26.
39. Guntinas-Lichius OB-B, Benedicta; Thorsten Füreder, Marlen Haderlein, Stephan Ihrler, Gunthard Kissinger, Konrad Klinghammer, Jens-Peter Klußmann, Florian Kocher, Moritz Friedo Meyer, Marc Münter, Philippe Schafhausen, Thomas J. Vogl, Barbara Wollenberg. Speicheldrüsenkarzinome 2024 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/speicheldruesenkarzinome/@@guideline/html/index.html>.
40. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74(2):134-48.
41. Han AY, John MAS. Predictors of Nodal Metastasis in Cutaneous Head and Neck Cancers. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(9):1145-52.
42. Harbo G, Bundgaard T, Pedersen D, Søgaaard H, Overgaard J. Prognostic indicators for malignant tumours of the parotid gland. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002;27(6):512-6.
43. Heiland MG-L, Orlando. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren des Kopfes: AWMF; 2025 [Available from: https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Speicheldrüsentumoren/LL_Speicheldrüsentumoren_des_Kopfes_Langversion_1.01.pdf.
44. Hoffman DA, McConahey WM, Fraumeni JF, Jr., Kurland LT. Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism. *Int J Epidemiol.* 1982;11(3):218-24.
45. Horn-Ross PL, Ljung BM, Morrow M. Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. *Epidemiology.* 1997;8(4):414-9.
46. Horn-Ross PL, Morrow M, Ljung BM. Diet and the risk of salivary gland cancer. *Am J Epidemiol.* 1997;146(2):171-6.
47. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(7):40.
48. Ihrler S, Guntinas-Lichius O, Haas C, Mollenhauer M. [Updates on tumours of the salivary glands : 2017 WHO classification]. *Pathologe.* 2018;39(1):11-7.
49. Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol.* 2008;44(4):407-17.
50. Kejnér AE, Harris BN. Extent and Indications for Elective and Therapeutic Neck Dissection for Salivary Carcinoma. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2021;54(3):641-51.
51. Kim HJ, Kim JS. Ultrasound-guided core needle biopsy in salivary glands: A meta-analysis. *Laryngoscope.* 2018;128(1):118-25.

52. Klusmann 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.* 2008;34(8):932-7.
53. Kochhar A, Larian B, Azizzadeh B. Facial Nerve and Parotid Gland Anatomy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016;49(2):273-84.
54. König E. Die Chirurgie der Speicheldrüsen: De Gruyter; 2019.
55. Koul R, Dubey A, Butler J, Cooke AL, Abdoh A, Nason R. Prognostic factors depicting disease-specific survival in parotid-gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):714-8.
56. Krishnamurthy S, Lanier AP, Dohan P, Lanier JF, Henle W. Salivary gland cancer in Alaskan natives, 1966-1980. *Hum Pathol.* 1987;18(10):986-96.
57. Kuo T, Hsueh C. Lymphoepithelioma-like salivary gland carcinoma in Taiwan: a clinicopathological study of nine cases demonstrating a strong association with Epstein-Barr virus. *Histopathology.* 1997;31(1):75-82.
58. Lee S, Kim GE, Park CS, Choi EC, Yang WI, Lee CG, et al. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *Am J Otolaryngol.* 2001;22(6):400-6.
59. Lenarz T, Boenninghaus H-G. Anatomie und Physiologie. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 365-7.
60. Lewis JE, Olsen KD, Weiland LH. Acinic cell carcinoma. Clinicopathologic review. *Cancer.* 1991;67(1):172-9.
61. Lim CM, Gilbert M, Johnson JT, Kim S. Is level V neck dissection necessary in primary parotid cancer? *Laryngoscope.* 2015;125(1):118-21.
62. Lima RA, Tavares MR, Dias FL, Kligerman J, Nascimento MF, Barbosa MM, et al. Clinical prognostic factors in malignant parotid gland tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133(5):702-8.
63. Liu S, Ow A, Ruan M, Yang W, Zhang C, Wang L, et al. Prognostic factors in primary salivary gland mucoepidermoid carcinoma: an analysis of 376 cases in an Eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(6):667-73.
64. Lobo R, Hawk J, Srinivasan A. A Review of Salivary Gland Malignancies: Common Histologic Types, Anatomic Considerations, and Imaging Strategies. *Neuroimaging Clinics of North America.* 2018;28(2):171-82.
65. Mahmood U, Koshy M, Goloubeva O, Suntharalingam M. Adjuvant Radiation Therapy for High-Grade and/or Locally Advanced Major Salivary Gland Tumors. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* 2011;137(10):1025-30.
66. Mantsopoulos K, Bessas Z, Sievert M, Müller SK, Koch M, Agaimy A, et al. Frozen Section of Parotid Gland Tumours: The Head and Neck Pathologist as a Key Member of the Surgical Team. *J Clin Med.* 2022;11(5).
67. Mayer M, Thoenen R, Jering M, Märkl B, Zenk J. Metastases of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Seem to be the Most Frequent Malignancies in the Parotid Gland: A Hospital-Based Study From a Salivary Gland Center. *Head Neck Pathol.* 2021;15(3):843-51.
68. Meyer MF, Wolber P, Arolt C, Wessel M, Quaas A, Lang S, et al. Survival after parotid gland metastases of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Maxillofac Surg.* 2021;25(3):383-8.

69. Monden N, Asakage T, Kiyota N, Homma A, Matsuura K, Hanai N, et al. A review of head and neck cancer staging system in the TNM classification of malignant tumors (eighth edition). *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2019;49(7):589-95.
70. Nachtsheim L, Mayer M, Meyer MF, Oesterling F, Kajueter H, Arolt C, et al. Incidence and clinical outcome of primary carcinomas of the major salivary glands: 10-year data from a population-based state cancer registry in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(7):3811-21.
71. Nakaguro M, Tada Y, Faquin WC, Sadow PM, Wirth LJ, Nagao T. Salivary duct carcinoma: Updates in histology, cytology, molecular biology, and treatment. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(10):693-703.
72. Ng-Cheng-Hin B, Glaholm J, Awad Z, Gujral DM. Elective Management of the Neck in Parotid Tumours. *Clinical Oncology*. 2018;30(12):764-72.
73. North L, Stadler M, Massey B, Campbell B, Shukla M, Awan M, et al. Intermediate-grade carcinoma of the parotid and the impact of adjuvant radiation. *American Journal of Otolaryngology*. 2019;40(6):102282.
74. Oesterling F, Kajüter H, Nachtsheim L, Löning T, Stang A. Letter: Parotid gland metastases of cutaneous squamous cell carcinoma – a corroboration at population level. *Head and Neck Pathology*. 2022;16(3):836-7.
75. Olsen KD, Moore EJ. Deep lobe parotidectomy: clinical rationale in the management of primary and metastatic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(5):1181-5.
76. Pedersen D, Overgaard J, Søgaard H, Elbrønd O, Overgaard M. Malignant parotid tumors in 110 consecutive patients: treatment results and prognosis. *Laryngoscope*. 1992;102(9):1064-9.
77. Porcheri C, Mitsiadis TA. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. *Cells*. 2019;8(9).
78. Poulsen MG, Pratt GR, Kynaston B, Tripcony LB. Prognostic variables in malignant epithelial tumors of the parotid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(2):327-32.
79. Reinert S, Neff A. Kapitel 20 - Speicheldrüsenerkrankungen. In: Horch H-H, Neff A, Baumhoer D, Bonitz L, Bottini GB, Burkhardt A, et al., editors. *Mund-Kiefer-gesichtschirurgie (Fünfte Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2023. p. 559-84.
80. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(7):751-8.
81. Ron E, Saftlas AF. Head and neck radiation carcinogenesis: epidemiologic evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;115(5):403-8.
82. Scarpa A, Viola P, Ralli M, Gioacchini FM, Salzano G, Di Stadio A, et al. Post-operative radiotherapy in adenoid cystic carcinoma of salivary glands versus surgery alone: what is the evidence about survival and local control? A systematic review and meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2024;281(2):563-71.
83. Schmidt RL, Hall BJ, Wilson AR, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(1):45-59.
84. Seifert G. *Oralpathologie I*: Springer Berlin Heidelberg; 1996.

85. Skálová A, Hycza MD, Leivo I. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head Neck Pathol.* 2022;16(1):40-53.
86. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(5):599-608.
87. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg.* 1986;8(3):177-84.
88. Spriano G, Roselli R. [Lymph node problem in cutaneous head and neck carcinomas]. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1995;15(3):159-62; discussion 63.
89. Sberman BM, Kraus DH, Sebek BA, Tucker HM. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *Laryngoscope.* 1990;100(2 Pt 1):146-8.
90. Swanson GM, Burns PB. Cancers of the salivary gland: workplace risks among women and men. *Ann Epidemiol.* 1997;7(6):369-74.
91. Terhaard CHJ. Postoperative and Primary Radiotherapy for Salivary Gland Carcinomas: Indications, Techniques, and Results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2007;69(2):S52-S5.
92. Thielker J, Grosheva M, Ihrler S, Wittig A, Guntinas-Lichius O. Contemporary Management of Benign and Malignant Parotid Tumors. *Front Surg.* 2018;5:39.
93. Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear Nose Throat J.* 2006;85(2):74.
94. Toldt CDR, Alois. An Atlas of Human Anatomy. For Students and Physicians. *Journal of the American Medical Association.* 1926;87(15):1235-.
95. Tranchito E, Cabrera C, Terry M, Li S, Thuener JE, Fowler N, et al. Occult nodal metastasis in major salivary gland malignancy: An update from the National Cancer Database. *Oral Oncology.* 2022;128:105829.
96. Tsai CC, Chen CL, Hsu HC. Expression of Epstein-Barr virus in carcinomas of major salivary glands: a strong association with lymphoepithelioma-like carcinoma. *Hum Pathol.* 1996;27(3):258-62.
97. van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, Terhaard C, Maroldi R, van Engen 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(6):100602.
98. Vander Poorten V, Bradley PJ, Takes RP, Rinaldo A, Woolgar JA, Ferlito A. Diagnosis and management of parotid carcinoma with a special focus on recent advances in molecular biology. *Head Neck.* 2012;34(3):429-40.
99. Wang L, Li H, Yang Z, Chen W, Zhang Q. Outcomes of Primary Squamous Cell Carcinoma of Major Salivary Glands Treated by Surgery With or Without Postoperative Radiotherapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(9):1860-4.
100. Westergaard-Nielsen M, Möller S, Godballe C, Grau Eriksen J, Larsen SR, Kiss K, et al. Prognostic scoring models in parotid gland carcinoma. *Head Neck.* 2021;43(7):2081-90.

101. Whaley RD, Carlos R, Bishop JA, Rooper L, Thompson LDR. Lymphoepithelial Carcinoma of Salivary Gland EBV-association in Endemic versus Non-Endemic Patients: A Report of 16 Cases. *Head and Neck Pathology*. 2020;14(4):1001-12.
102. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. 8. Auflage ed. Weinheim: Wiley-VHC; 2020.
103. Xiao M, Liu J, You Y, Yang X, Wang Y. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: clinicopathological characteristics, treatment, and prognosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021;50(2):151-7.
104. Yan F, Lao WP, Nguyen SA, Sharma AK, Day TA. Elective neck dissection in salivary gland malignancies: Systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*. 2022;44(2):505-17.
105. Yang SH, Park H, Yoo DS, Joo W, Rhoton A. Microsurgical anatomy of the facial nerve. *Clin Anat*. 2021;34(1):90-102.
106. Zbären P, Guélat D, Loosli H, Stauffer E. Parotid tumors: fine-needle aspiration and/or frozen section. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(6):811-5.
107. Zenga J, Parikh AS, Emerick KS, Lin DT, Faquin WC, Deschler DG. Close Margins and Adjuvant Radiotherapy in Acinic Cell Carcinoma of the Parotid Gland. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2018;144(11):1011-6.
108. Zenga J, Yu Z, Parikh A, Chen Jenny X, Lin Derrick T, Emerick Kevin S, et al. Mucoepidermoid Carcinoma of the Parotid: Very Close Margins and Adjuvant Radiotherapy. *ORL*. 2019;81(1):55-62.
109. Zhan KY, Nicolli EA, Khaja SF, Day TA. Lymphoepithelial carcinoma of the major salivary glands: Predictors of survival in a non-endemic region. *Oral Oncol*. 2016;52:24-9.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christoph Reichel für die Überlassung des Themas und die stetige sehr gute Erreichbarkeit und Zuwendung. Die Arbeit mit Ihnen wird mir immer als sehr lehrreich und ergiebig im Gedächtnis bleiben.

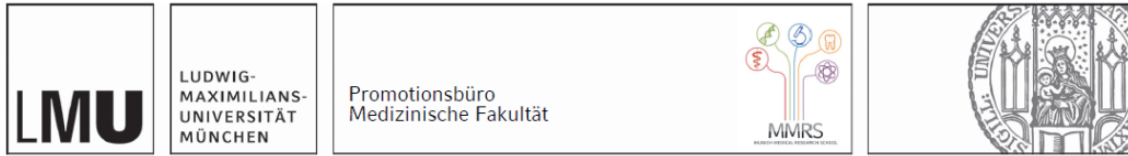
Ganz besonders danken möchte ich auch Herrn Dr. Florian Schrözlmaier für die hervorragende fachliche Betreuung und geduldige Hinwendung bei Nachfragen zur differenzierten Thematik meiner Arbeit. Danke, dass ich an Ihrem unglaublich breiten Wissensschatz teilhaben durfte.

Die sehr gute Organisation und zielgerichtete Arbeit im Rahmen meiner Promotion wäre ohne die vielen zeitintensiven Besprechungen mit Herrn Prof. Dr. Reichel und Herrn Dr. Schrözlmaier nicht in diesem Ausmaß möglich gewesen.

Herrn PD Dr. Philipp Poxleitner danke ich für die freundliche Unterstützung und für die dabei investierte Zeit und Mühe.

Meinem Vater Dr. Robert Vollnhals, meiner Mutter Angelina Vollnhals und meinem Bruder Marco danke ich für das Lektorat, aber auch für ihre Ratschläge und ihr Interesse. Insbesondere der fortwährende motivierende Zuspruch erleichterte mir die Arbeit enorm.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Vollnhals, Nico

—

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Retrospektive Studie zur Rezidivrate maligner Tumore der Glandula parotidea

.....
.....

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 20.09.2024

NICO VOLLNHALS

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand