

Malignome der Parotis- speicheldrüse

Primäre Parotiskarzinome und Metastasen

Neoplasien der Parotisspeicheldrüse stellen wegen der engen Beziehung des Tumors zum Fazialisnervenfächer für den Chirurgen eine grosse Herausforderung dar. Die Karzinome der Speicheldrüsen sind relativ selten, aber durch eine ausserordentlich grosse Vielfalt verschiedener histologischer Typen charakterisiert. Sekundärtumoren (Metastasen) in der Parotisregion werden meistens durch Spinaliome oder Melanome verursacht, weshalb diese in die Differenzialdiagnose von Knoten in der Parotisdüse mit einbezogen werden müssen.

PETER ZBÄREN

Malignome der Speicheldrüsen sind relativ selten; nur ungefähr 5% aller Malignome der Hals- und Kopfregion und weniger als 1% sämtlicher Malignome sind Speicheldrüsenmalignome (1, 2). Pro 100 000 Einwohner erkranken 1 bis 2 Personen pro Jahr an einem Malignom der Speicheldrüsen (3).

70% bis 80% aller Speicheldrüsenneoplasien entwickeln sich in der Parotisdüse, meist im Lappen lateral des Fazialisfächers.

Als *etiologische Faktoren* gelten ionisierende Strahlen: Überlebende von Atombombenexplosionen erkrankten signifikant häufiger an Parotismalignomen als die übrige Bevölkerung (4). Auch die therapeutische Bestrahlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich scheint zu einem erhöhten Risiko zu führen, an einem Malignom der Speicheldrüsen zu erkranken (5). Die klassischen Noxen wie Tabak und Alkohol scheinen dagegen keinen Einfluss auf die Entwicklung von Speicheldrüsenmalignomen zu haben (6).

Primäre Parotiskarzinome

Histologie der primären Speicheldrüsenkarzinome

In der histologischen Klassifikation der WHO werden 24 verschiedene Typen epithelialer Speicheldrüsenmalignome aufgelistet. Die häufigsten Karzinomtypen sind das *Mukoepidermoidkarzinom*, das *adenoidzystische Karzinom*, das *Karzinom ex pleomorphes Adenom*, das *Azinuszellkarzinom* und das *Adenokarzinom NOS* (= Not Otherwise Specified) (7).

Das *Mukoepidermoidkarzinom* ist das häufigste Speicheldrüsenkarzinom und wird aufgrund histolo-

gischer Kriterien in Low-grade-, Intermediate-grade- und High-grade-Karzinome eingeteilt.

Das *adenoidzystische Karzinom* ist charakterisiert durch ein ausgeprägtes perineurales Wachstum. Das Karzinom zeichnet sich ferner durch jahrzehntelange Krankheitsverläufe aus. Lokalrezidive wie auch Fernmetastasen können sich noch nach vielen Jahren entwickeln.

Das *Karzinom ex pleomorphes Adenom* entwickelt sich, wie der Name sagt, in einem vorbestehenden pleomorphen Adenom. In 2% bis 10% entwickelt sich im pleomorphen Adenom, in Abhängigkeit der Anzahl Jahre seines Vorhandenseins, ein Karzinom. In Rezidiven von pleomorphen Adenomen liegt die Rate der Karzinome zwischen 10% und 15% (8).

Azinuszellkarzinome sind Low-grade-Karzinome und werden in jedem Lebensalter beobachtet.

Klinik der Parotismalignome

30% bis 40% der Patienten mit einem Parotismalignom haben eine partielle Fazialisparese, schlecht definierbare Schmerzempfindungen in der Wangenregion oder eine eingeschränkte Mundöffnung. Rasches Wachstum sowie eingeschränkte Beweglichkeit eines Knotens sind ebenfalls Hinweise auf Malignität. Aber 60% bis 70% der Parotismalignome zeigen keine für Malignität spezifische Zeichen oder Symptome. Viele Malignome sind gut abgrenzbare Knoten, mobilisierbar sowohl gegen die Haut wie gegen die tiefen Gewebeschichten und lassen sich somit von einem gutartigen Parotistumor nicht unterscheiden. Knoten liegen nicht selten im Bereich des Kieferwinkels und werden als vergrösserte

Lymphknoten fehldiagnostiziert (vgl. *Abbildung 1*).

Diagnostik

Die *Bildgebung* der Wahl in der Abklärung von Parotisknoten ist die Ultraschalluntersuchung, idealerweise kombiniert mit einer ultraschallgesteuerten Feinnadelpunktion. Bei Verdacht auf einen malignen Tumor eignet sich die Magnetresonanztomografie, welche die Unterscheidung zwischen Tumor, Fettgewebe und Speicheldrüsengewebe erlaubt (*Abbildung 2*).

Die *Feinnadelpunktionszytologie* erlaubt in 80% bis 95% die Einteilung in gutartige und bösartige Neoplasien (9, 10). In 5% bis 15% werden bezüglich Malignität falschnegative Resultate beobachtet, während falschpositive Resultate mit 1% bis 5% bedeutend seltener sind (9–11). Falschnegative Diagnosen beruhen einerseits auf «sampling errors», das heisst, anstelle des Tumors wird normales Speicheldrüsengewebe, Lymphknotengewebe oder nekrotisches Tumormaterial aspiriert. Andererseits beruhen falschnegative Resultate auf der Tatsache, dass typische zytologische Malignitätsmerkmale wie Mytosen, Zellkernatypien oder Nekrosen in gewissen Low-grade-Karzinomen wie dem Azinuszellkarzinom oder dem Low-grade-Mukoepidermoidkarzinom fehlen können.

Die genaue Diagnose des histologischen Tumortyps ist mit der Feinnadelpunktion nur in zirka 60% bis 75% möglich (11, 12).

Schnellschnittuntersuchungen sind der Feinnadelpunktion sowohl bezüglich Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Tumoren wie auch in der histologischen Typisierung der Neoplasien überlegen (11). Die Indikation zu einer Schnellschnittuntersuchung liegt vor, wenn die Klinik wie auch die zytologische Abklärung nicht eindeutig ist, aber doch Hinweise auf Malignität zeigen oder wenn Feinnadelpunktion und radiologische Evaluation bezüglich Dignität nicht übereinstimmen.

Inzisionelle Biopsien dürfen wegen Zellverschleppung und daher erhöhten Rezidivrisikos *nicht* durchgeführt werden. Auch gutartige Parotistumoren haben bei Kapselverletzung ein hohes Rezidivrisiko (8).

Therapie

Alle Parotiskarzinome werden initial durch Chirurgie behandelt, sofern keine medizinischen Kontraindikationen vorliegen (*Abbildung 3*). Die chirurgische Behandlung besteht in der Regel aus einer totalen Parotidektomie mit Erhalt des gesamten Fazialisnervenfächers – vorausgesetzt, dass präoperativ keine Fazialisparese und intraoperativ keine makroskopisch nachweisbare Nerveninfiltration vorliegt. Falls eine Resektion des Fazialisnervs notwendig ist, besteht die Möglichkeit, diesen mit einem Nerveninterponat mikrochirurgisch zu rekonstruieren (13). Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen wird eine therapeutische neck dissection durchgeführt. Falls klinisch und radiologisch keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden, stellt sich die Frage einer sogenannten elektiven Neck dissection der Lymphknotenstationen, welche an die Parotisdrüse grenzen. Die Notwendigkeit einer elektiven Neck dissection wird in der Literatur kontrovers behandelt. Okkulte Metastasen werden jedoch in 22% bis 50% der Parotiskarzinome gefunden (14, 15).

Eine adjuvante Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Parotiskarzinomen oder bei High-grade-Tumor-Typen wird von den meisten Autoren befürwortet. Ob jedoch auch T1- und T2-Karzinome, wenn es sich zudem um Low-grade-Karzinome handelt, bestrahlt werden sollen, wird kontrovers beurteilt. Durch die adjuvante Radiatio auch kleiner Karzinome kann die Lokalrezidivrate gesenkt werden, was die Notwendigkeit einer Revisionschirurgie vermindert, welche mit einem grossen Risiko für Fazialisnervenpareesen verbunden ist. Eine bessere Überlebensrate nach adjuvanter Bestrahlung kleiner Karzinome konnte nicht mit statistischer Signifikanz nachgewiesen werden (16).

Verlauf und Prognose

Aufgrund der grossen Vielfalt der histologischen Typen der Parotiskarzinome ist die Prognose unterschiedlich. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate variiert zwischen 15% und 100% je nach Tumortyp. Negative prognostische Faktoren sind das initiale Vorhandensein von Halslymphknotenmetastasen, einer Fazialisparese oder ein extraparotidales Tumorwachstum. Zudem haben der Tumortyp und der Tu-



Abbildung 1: Palpabler derber, gut abgrenzbarer Knoten unter dem Kieferwinkel. Bei dieser Lokalisation eines Knotens handelt es sich meistens um eine Neoplasie der Parotisspeicheldrüse und nicht um einen vergrösserten Lymphknoten.

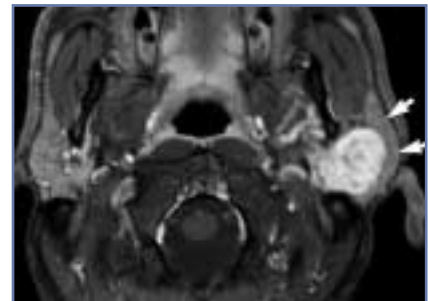


Abbildung 2: Axialer MRI-Schnitt (T1 post Gadolinium) auf Höhe der Parotisdrüse: grosses Neoplasma im tiefen Lappen links, oberflächlicher Lappen (Pfeile).



Abbildung 3: Fazialisnervenfächer nach Exzision des lateralen Parotislappens.

morgrad prognostische Signifikanz. Primäre Speicheldrüsenkarzinome entwickeln, je nach Tumortyp und Tumorgang, in 5% bis 50% Lokalrezidive, in 5% bis 26% Lymphknotenrezidive und in 2% bis 64% Fernmetastasen. Mukoepidermoidkarzinome haben eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 65% bis 97% (17–20), Azinuszellkarzinome von 80% bis 90% (17, 21).



Abbildung 4: Metastase eines Spinalioms in der Parotisdrüse rechts. An der Schläfe wurde 12 Monate vor der Diagnose einer Metastase in der Parotis ein Spinaliom entfernt.



Abbildung 5A: Totale Fazialisparese rechts mit Bell'schem Phänomen. Abbildung 5B: Axialer MRI-Schnitt (T1 post Gadolinium) auf Höhe der Parotisdrüsen. Diffuses, unregelmäßiges Enhancement in der Parotisdrüse rechts (Stern).

Abbildungen: Zbären, mit freundlicher Genehmigung des Patienten

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der adenoid-zystischen Karzinome beträgt 70% bis 81% (17, 22) und der Karzinome in pleomorphen Adenomen 30% bis 50% (17, 23).

Die Salivary-duct-Karzinome haben eine ausgesprochen schlechte Prognose, die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 10% bis 30% (24, 25).

Metastasen in der Parotisdrüse

Ein Knoten in der Parotisdrüse entspricht nicht selten einer Metastase eines Hautkarzinoms der Hals- und Kopfregion (26), meistens eines Spinalioms oder Melanoms. Für Hautmalignome der oberen Gesichts- und Schläfenregion sind die Lymphknoten der Parotisregion die erste Lymphknotenstation (Abbildung 4). Aus dieser Tatsache geht hervor, dass bei Knoten der Parotisdrüse eine sorgfältige Anamnese bezüglich allfällig behandelter Hauttumoren durchgeführt werden muss. Andererseits muss bei der Diagnose eines Spinalioms oder Melanoms der Kopf- und Halsregion an die Möglichkeit einer Metastasierung in Parotis- oder Halslymphknoten gedacht werden. Eine initiale Bildgebung zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen der Parotis- und Halsregion sowie die Palpation

dieser Regionen anlässlich der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen sind zwingend.

Fallbeispiel: Fazialisparalyse

Bei einem 73-jährigen Patienten entwickelt sich progressiv im Laufe des Jahres 2006 eine vollständige Fazialisparalyse rechts (Abbildung 5A). Neurologische Abklärungen liessen keine Ursache erkennen. Die Magnetresonanztomografie (Februar 2006) zeigt keine auf ein Parotismalignom verdächtigen Befunde. Aus der Anamnese geht hervor, dass beim Patienten 1981 ein pleomorphes Adenom der rechtsseitigen Parotisdrüse entfernt wurde. Wegen einer Kapselruptur wurde der Patient – wie das damals üblich war – adjuvant mit 60 Gy bestrahlt. Zudem wurde im Jahr 2000 temporal auf der rechten Seite ein Spinaliom exzidiert. Die Palpation der Parotisregion zeigt narbige Veränderungen, die Region ist diffus induriert, knotige Veränderungen sind nicht palpierbar.

Differenzialdiagnostisch kommen theoretisch drei Möglichkeiten infrage:

a) Rezidiv des 1981 entfernten pleomorphen Adenoms mit Karzinom ex pleomorphes Adenom

b) Metastase in der Parotisregion des im Jahr 2000 exzidierten Spinalioms
c) Radiogen induziertes Malignom bei Status nach Radiatio der Parotis vor 25 Jahren.

Die Hypothesen a) und b) kommen eher nicht infrage, da kein palpabler Befund vorliegt. Die durchgeführte Magnetresonanztomografie (Januar 2007) zeigt ein diffuses Enhancement der Parotisloge (Abbildung 5B). Es wurde eine totale Parotidektomie mit Fazialisnervresektion und Teilpetrosektomie und Fazialisrekonstruktion durchgeführt. Die Histologie zeigt ein dissoziiert wachsendes undifferenziertes Karzinom, vereinbar mit einem radiogen induzierten Karzinom.

Der Kommentar: Erkrankungen der Parotisdrüse, insbesondere diffuse Indurationen oder knotige Veränderungen, stehen in engem Zusammenhang mit dem Fazialisnerv. Wenn einerseits bei einer Fazialisparese trotz ausgedehnter Abklärungen keine Ursache gefunden wird und andererseits keine Tendenz zu einer Erholung der Parese beobachtet wird, muss spätestens nach sechs Monaten, auch bei negativer Bildgebung, eine chirurgische Exploration durchgeführt werden. Die chirurgische Exploration deckt leider in einem grossen Prozentsatz eine Neoplasie auf (27).

Schlussfolgerung

Der Knoten in der Parotisdrüse wird, nach einer sorgfältigen klinischen Untersuchung, durch eine Ultraschalluntersuchung, idealerweise kombiniert mit einer ultraschallgesteuerten Feinnadelpunktion, abgeklärt. Besteht ein Verdacht auf Malignität und muss die genaue Relation des Knotens mit den umgebenden Geweben evaluiert werden, eignet sich die Magnetresonanztomografie. Die initiale Behandlung der primären Parotiskarzinome sowie der Metastasen in der Parotisregion ist die Chirurgie, wobei wenn immer möglich der Fazialisnervenfächer dargestellt und erhalten werden sollte. Parotischirurgie ist auch Fazialisnervenchirurgie. Inzisionelle Biopsien und Enukleationen von Knoten in der Parotisdrüse sollten in jedem Fall vermieden werden, da diese nicht nur bei Malignomen zu einer erhöhten Rezidivrate führen können, sondern auch beim häufigsten gutartigen Tumor der Parotisdrüse, dem pleomorphen Adenom. ▲



Prof. Dr. med. Peter Zbären
Chefarzt
Klinik und Poliklinik für
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
Hals- und Kopfchirurgie
Inselhospital
3010 Bern
E-Mail: peter.zbaeren@insel.ch

Quellen:

1. Sun, EC, Curtis, R et al.: Salivary gland cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8: 1095–1100.
2. Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120: 834–840.
3. Jessup JM, Menck HR, Winchester DP et al. The National Cancer Data Base report on patterns of hospital reporting. *Cancer.* 1996; 78: 1829–1837.
4. Belsky JL, Tachikawa K, Cihak RW, Yamamoto T. Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki, 1957 to 1970. *JAMA.* 1972; 219: 864–868.
5. Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME, Arnold MJ, Frohman LA. Salivary gland neoplasms as a late consequence of head and neck irradiation. *Ann Intern Med.* 1977; 87: 160–164.
6. Muscat JE, Wynder EL. A case/control study of risk factors for major salivary gland cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 118: 195–198.
7. Zbären P, Schüpbach J, Stauffer E, Greiner R, Häusler R. Carcinoma of the parotid gland. *Am J Surg.* 2003; 186: 57–62.
8. Zbären P, Tschumi I, Nuyens M, Stauffer E. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Am J Surg.* 2005; 189: 203–207.
9. Zbären P, Schär C, Hotz MA, Loosli H. Value of fine-needle aspiration cytology of parotid gland masses. *Laryngoscope.* 2001; 111: 1989–1992.
10. Al-Khafaji BM, Nestok BR, Katz RL. Fine-needle aspiration of 154 parotid masses with histologic correlation: ten-year experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer.* 1998; 84: 153–159.
11. Zbären P, Nuyens M, Loosly H, Stauffer E. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology and frozen section in primary parotid carcinomas. *Cancer* 2004; 100: 1876–1883.
12. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands. *Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 17, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1996.*
13. Häusler R, Caversaccio M, Zbären P. Facial nerve function following petrosectomy. *Laryngoscope.* 1999; 109: 1094–1101.
14. Stennert E, Kisner D, Jungehuelsing M, Guntinas-Lichius O, Schroder U, Eckel HE, Klussmann JP. High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129: 720–723.
15. Zbären P, Schüpbach J, Nuyens M, Stauffer E. Elective neck dissection versus observation in primary parotid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132: 387–391.
16. Zbären P, Nuyens M, Caversaccio M, Greiner R, Stauffer E. Postoperative radiation therapy for T1 and T2 primary parotid carcinoma: is it useful? *Otolaryngol Head Neck.* 2006; 135: 140–143.
17. Pedersen D, Overgaard J, Sogaard H, Elbrond O, Overgaard M. Malignant parotid tumors in 110 consecutive patients: treatment results and prognosis. *Laryngoscope.* 1992; 102: 1064–9.
18. Tran L, Sadeghi A, Hanson D, Juillard G, Mackintosh R, Calcaterra TC, Parker RG. Major salivary gland tumors: treatment results and prognostic factors. *Laryngoscope.* 1986; 96: 1139–1144.
19. Guzzo M, Andreola S, Sirizzotti G, Cantu G. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9: 688–695.
20. Boahene DK, Olsen KD, Lewis JE, Pinheiro AD, Pankratz VS, Bagniewski SM. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: the Mayo clinic experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 849–856.
21. Lewis JE, Olsen KD, Weiland LH. Acinic cell carcinoma. *Clinicopathologic review. Cancer.* 1991; 67: 172–179.
22. Spiro RH, Armstrong J, Harrison L, Geller NL, Lin SY, Strong EW. Carcinoma of major salivary glands. Recent trends. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989; 115: 316–21.
23. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Hum Pathol.* 2001; 32: 596–604.
24. Lewis JE, McKinney BC, Weiland LH, Ferreiro JA, Olsen KD. Salivary duct carcinoma. *Clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. Cancer.* 1996; 77: 223–30.
25. Guzzo M, Di Palma S, Grandi C, Molinari R. Salivary duct carcinoma: clinical characteristics and treatment strategies. *Head Neck.* 1997; 19: 126–133.
26. Nuyens M, Schüpbach J, Stauffer E, Zbären P. Metastatic disease to the parotid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 135: 844–848.
27. Boahene DO, Olsen KD, Driscoll C, Lewis JE, McDonald TJ. Facial nerve paralysis secondary to occult malignant neoplasms. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 459–465.