

Histopathologische Vergleichsanalyse der pleomorphen Adenome der Glandula parotidea und des parapharyngealen Raums

*Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik, Kopf- und Halschirurgie des
Universitätsklinikums Erlangen der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg*

Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Heinrich Iro

**Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

zur

**Erlangung des Doktorgrades Dr. med. dent.
vorgelegt von**

Benita Hornung

aus

Erlangen

Meinen Eltern in Liebe und großer Dankbarkeit gewidmet.

Als Dissertation genehmigt
von der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2024

Vorsitzender des Promotionsorgans: Prof. Dr. Markus F. Neurath

Gutachter/in: Prof. Dr. med. Konstantinos Mantsopoulos
Prof. Dr. med. Jochen Wurm

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
1.1. Hintergrund und Ziele.....	1
1.2. Material und Methoden	1
1.3. Auswertung und Ergebnisse	2
1.4. Schlussfolgerung.....	3
2. Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang.....	4
2.1. Anatomische Grundlagen der Parotis	4
3. Das pleomorphe Adenom	6
4. Diagnostik des pleomorphen Adenoms	8
5. Chirurgisches Vorgehen	10
5.1. Der Nervus facialis als anatomische Kernstruktur in der Parotischirurgie	10
5.2. Laterale Parotidektomie	11
5.3. Komplette Parotidektomie.....	11
5.4. Extrakapsuläre Dissektion.....	12
6. Komplikationen	13
6.1. Fazialisparese	13
6.2. Frey-Syndrom	13
6.3. Speichelfistel.....	14
6.4. Der Stellenwert der operativen Erfahrung in der Vermeidung von perioperativen Komplikationen	14
7. Histologie der Glandula parotis.....	16
8. Histopathologie der pleomorphen Adenome.....	18
9. Fragestellung der Promotionsarbeit.....	19
10. Publikationsschrift.....	20
11. Literaturverzeichnis.....	30
12. Danksagung.....	32

1. Zusammenfassung

1.1. Hintergrund und Ziele

In den letzten 100 Jahren hat die Operationstechnik in der Parotischirurgie eine große Wandlung, von standardmäßig durchgeführten Ausschälungen des Tumors aus der Kapsel (Enukleationen) hin zur ausnahmslosen operativen Darstellung des Nervus facialis mit anschließender gezielter Tumorsektion durchgemacht. Indiziert wurde dies vor allem durch die Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten und durch einen Umschwung in der Gewichtung der postoperativen Prioritäten. Im Gegensatz zu früher wo es bei einer erfolgreichen Operation lediglich um die Entfernung der Tumormasse ging, werden an die Chirurgen heutzutage deutlich weitreichendere Anforderungen gestellt.

Hier steht vor allem der Erhalt der Lebensqualität nach dem Eingriff im Vordergrund, was von vielen Patienten mittlerweile als nahezu selbstverständlich angesehen wird. Um diese zu gewährleisten wird zur Vermeidung postoperativer Paresen, seit Einführung des intraoperativen Neuromonitorings, vor allem großen Wert auf den schonenden Umgang mit dem Nervus facialis gelegt. Hinzu kommt, dass inzwischen nicht nur die Entfernung der Läsion an sich im Mittelpunkt steht, sondern auch die effektive Vermeidung von schwer kontrollierbaren Rezidiven. Dementsprechend wurden die Operationsmethoden angepasst, wodurch die Entfernung von Läsionen in der Glandula parotidea und speziell im parapharyngealen Raum nun eine umfangreiche chirurgische Herausforderung darstellt, die das Vorhandensein von explizitem Fachwissen der Anatomie des gesamten Organs und des komplexen virtuellen Raumes notwendig machen. Ziel dieser Studie ist es gewesen, die Ergebnisse und Erfahrungen von 15 Jahren im Umgang mit pleomorphen Adenomen unterschiedlicher Lokalisationen darzustellen sowie eine histopathologische Vergleichsanalyse dieser Tumorentitäten in der Glandula parotidea und im parapharyngealen Raum durchzuführen.

1.2. Material und Methoden

In diese Analyse wurden 844 Patienten, die zwischen 2005 und 2020 aufgrund eines pleomorphen Adenoms in der Glandula parotidea oder im parapharyngealen Raum operiert wurden, einbezogen. Dabei wurden sowohl Fälle aus der Hals-Nasen-

Ohrenklinik, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Erlangen-Nürnberg analysiert, als auch der Hals-Nasen-Ohrenklinik, Kopf- und Halschirurgie Aritstotle Universität Thessaloniki in Griechenland. Dazu wurden die histologischen Schnitte von einem erfahrenen Kopf-Hals-Pathologen ausgewertet und anschließend in eine Datenbank eingepflegt. Um eine effektive Einteilung zu erhalten wurden die Präparate anhand ihres Stromazellanteils in drei histologische Subtypen unterteilt, die der Klassifikation von Seifert et al entspricht [1]. Zudem wurde ein besonderes Augenmerk auf die Vollständigkeit und Intaktheit der Tumorkapsel gelegt, da ein Zusammenhang mit der Rezidivrate vermutet wurde. Außerdem wurde auf das Vorhandensein von Pseudopodien, Satellitenknoten, die unterschiedlichen Größen der Tumore und den Abstand der primären Läsion zu sekundären Veränderungen berücksichtigt.

Die statistische Analyse erfolgte mit dem t-Test für die epidemiologische Analyse, sowie mit dem χ^2 -Test und dem t-Test für den Vergleich der histologischen Parameter mit 95 % Konfidenzintervallen (CIs). Für die Analyse wurde die Software SPSS Version 21 für Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL) verwendet. Ein p-Wert von $<0,5$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Ethikkommission des Universitätsklinikums Erlangen genehmigte diese Studie.

1.3. Auswertung und Ergebnisse

In 93,1 % der Fälle lag das pleomorphe Adenom im Hauptparenchym der Glandula parotis in den restlichen 6,9% im parapharyngealen Raum. Unter den Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Geschlechts, des Alters oder in der Rezidivrate. Hingegen zeigten sich deutliche Größenunterschiede der Tumoren der genannten Gruppen. Läsionen im parapharyngealen Anteil haben sich mit durchschnittlich 40,5 mm als statistisch signifikant größer ($40,5 \pm 13,8$ mm) dargestellt, als diejenigen in der Glandula parotidea, welche mit 23,7 mm im Schnitt ($23,7 \pm 10,6$ mm, $p=0,000$) deutlich kleiner erscheinen. Weiterhin zeigte sich eine geringere Wahrscheinlichkeit von intakten anatomischen Kapseln und ein häufigeres Auftreten von Satellitenknoten bei pleomorphen Adenomen im parapharyngealen Raum.

1.4. Schlussfolgerung

Diese Studie hatte zum Ziel, das Wachstums- und Ausbreitungsverhalten von pleomorphen Adenomen in den unterschiedlichen Regionen der Glandula parotidea aufzuzeigen und daraus Erkenntnisse und Vorgehensweisen für zukünftige chirurgische Behandlungen abzuleiten.

Dabei haben unsere Daten gezeigt, dass die pleomorphen Adenome des parapharyngealen Raums und die im Hauptparenchym der Parotis gelegenen, scheinbar durch ihre unterschiedliche Lage als verschiedene Phänotypen auftreten, histologisch jedoch zur selben Entität gehören. Unsere Ergebnisse könnten durch die geringere Gewebekompression und den höheren Grad an Expansionsfreiheit im parapharyngealen Raum, dem die in dieser anatomischen Region liegende Tumoren unterliegen, erklärt werden. Obwohl die chirurgische Entfernung von Läsionen in dieser Region vermutlich durch einen geringeren Abstand der Satellitentumoren zur Haupttumormasse etwas erleichtert wird, deuten unsere Daten darauf hin, dass diese Operationen nur von erfahrenen Chirurgen mit ausreichendem Kenntnisstand um das histologische Profil von pleomorphen Adenomen im parapharyngealen Raum durchgeführt werden sollten.

2. Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang

2.1. Anatomische Grundlagen der Parotis

Als größte Speicheldrüse im Kopf-Hals-Bereich, liegt die Glandula parotis paarig angeordnet jeweils in der Fossa retromandibularis. Dabei wird sie nach kranial durch den Arcus zygomaticus und nach kaudal durch den Processus styloideus sowie den Musculus digastricus begrenzt. Nach dorsal liegt das Drüsengewebe dem Meatus acusticus externus und dem Musculus sternocleidomastoideus an. Nach ventral wiederum bildet sowohl die Mandibula als auch der Musculus masseter die Grenze zum umliegenden Gewebe [2]. Der parapharyngeale Anteil bildet sich durch eine Fortsetzung des Parenchyms durch die Fossa retromolaris bis in das Spatium parapharyngeum[3].

Der charakteristische Verlauf des Hauptausführungsganges, der Ductus parotideus, beginnt mit der Überquerung des Musculus masseter, fährt dann mit der Durchbrechung des Musculus buccinator fort, um schließlich in der Mundhöhle, auf Höhe der zweiten Molaren im Oberkiefer, mit der Papilla parotidea zu enden [3].

Das komplette Organ wird von der zweiblättrigen Fascia parotidea und der Fascia masseterica eingehüllt [4]. Die Parotisfaszie bildet hierbei eine Fortsetzung des oberflächlichen Teiles der tiefen Halsfaszie [5]. Die zwei Blätter werden gebildet von der oberflächlichen Lamina superficialis, die sich zwischen Mandibula und Jochbogen aufspannt, und der tiefen Lamina profunda, welche die Ohrspeicheldrüse unten bedeckt und dabei auch das Styloid mitsamt den Musculi styloglossus und stylopharyngeus mit einfasst [6]. Durch diese feste Einkapselung, besitzt die Parotis nur in einem sehr geringen Maße eine Möglichkeit sich auszudehnen. Das erklärt auch die starken Schmerzen, die bei jeglicher Erkrankung die zu einem schnellen Anschwellen der Drüse führt, auftreten [7].

Die arterielle Versorgung bezieht die Parotis aus der Arteria facialis transversalis, die gleichzeitig auch den Musculus masseter versorgt und zuvor der Arteria temporalis superficialis entsprungen ist. Die primäre Versorgung erfolgt demnach über die Arteria carotis externa [8]. Der venöse Abfluss erfolgt in die Venae parotidea über die Vena temporalis superficialis die zusammen mit der Vena maxillaris in die Vena retromandibularis drainiert, welche wiederum in die Vena jugularis externa führt.

Die Hauptaufgabe der Parotis besteht in der Produktion von serösem Speichel, um sowohl die Verdauung der Kohlenhydrate und Fette zu starten, als auch den Nahrungsbrei zu verflüssigen. Zusätzlich werden dadurch der Oropharynx und der Magen beim Weitertransport der Nahrung geschützt.

3. Das pleomorphe Adenom

In der Parotis sind insgesamt 80% der Speicheldrüsentumore lokalisiert [9]. Die malignen Tumore befinden sich jedoch deutlich häufiger in der Glandula sublingualis oder Glandula submandibularis.

Nur etwa 20% der in der Parotis detektierten Tumore sind maligne, darunter fallen vor allem das Mucoepidermoidkarzinom, das adenoidzystische Karzinom, das Adenokarzinom, das Azinuszellkarzinome, die undifferenzierten Plattenepithelkarzinome, das epithelial-myoepitheliale Karzinom und einige sehr seltene Varianten [10].

Zu den gutartigen Läsionen in der Speicheldrüse gehören die eher selten auftretenden Basalzelladenome, das kanalikuläre Adenom und der mit etwa 20% vorkommende Warthin Tumor [10-12]. Mit 60% ist das pleomorphe Adenom die bei weitem häufigste und dementsprechend signifikanteste benigne Läsion in der Parotis [10, 13, 14].

Im Gegensatz zum Warthin Tumor, bei dem die Wahrscheinlichkeit des Entartens bei unter 1% liegt [15], steigt diese bei pleomorphen Adenomen von 1,5% in den ersten fünf Jahren auf 9,5% nach 15 Jahren [16]. Anzeichen einer malignen Entartung sind ein deutliches, schnelles Größenwachstum einer bereits länger bestehenden Schwellung, eine Parese des Nervus facialis oder auch eine Ulzeration der überliegenden Haut. Auch durch lokale Rezidive aufgrund von zurückgebliebenen Tumorresten bei einer Erstoperation wird das Risiko einer malignen Transformation zusätzlich erhöht [17]. Da die Heilungsraten bei maligner Entartung trotz erfolgreicher Operation und adjuvanter Therapie eher gering sind, ist eine operative Entfernung „im Gesunden“ frühzeitig angeraten.

Im klinischen Alltag zeigt sich das pleomorphe Adenom als ein polymorph begrenzter, eher fester und verschieblicher Tumor. Durch sein langsames und indolentes Wachstum, wird er meist erst durch eine deutliche Schwellung entdeckt. Die Lokalisation spielt dementsprechend bei der Entdeckung eine entscheidende Rolle, da eine Vorwölbung des Gaumens beim Wachstum im parapharyngealen Raum von Patienten häufig erst bei eventuell entstehenden Einschränkungen beachtet wird, eine Schwellung im Bereich der lateralen Parotis jedoch schon deutlich früher zu äußerlich sichtbaren Auswirkungen führt, die meist wesentlich schneller abgeklärt werden. Alle Altersgruppen sind von pleomorphen Adenomen betroffen, der Altersgipfel bei

Erstdiagnose liegt jedoch zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr [18]. Zudem ist eine Tendenz zum vermehrten Auftreten bei Frauen zu erkennen, ohne dass es Hinweise auf Risikofaktoren für die Entstehung gibt [19].

4. Diagnostik des pleomorphen Adenoms

Um ein pleomorphes Adenom zu diagnostizieren sollte dementsprechend bei der Inspektion des Patienten vor allem auf Schwellungen im Bereich der Wange und im Rachenraum geachtet werden. Nachfolgend sollte eine bilaterale Palpation der Region kaudal und anterior der Ohrmuschel durchgeführt werden, bei welcher insbesondere auf seitengleiche Verhältnisse geachtet werden sollte. Beim routinemäßigen Abtasten der Lymphknoten gilt es, ein vorliegendes pleomorphes Adenom von einem vergrößerten Knoten zu unterscheiden, da diese besonders beim Vorliegen einer kleinen Läsion leicht zu verwechseln sind.

Zu der Diagnostik bei Veränderungen in der Ohrspeicheldrüse gehören nach der gründlichen klinischen Untersuchung und Befragung des Patienten auch bildgebende Verfahren. Dazu zählt in erster Linie die Ultraschalluntersuchung, da durch die laterale, oberflächennahe Lage der Parotis eine gute Schallbarkeit in großen Teilen des Organs gegeben ist. In diesem Punkt kann man auch einen Nachteil der Sonographie erkennen, da die Eindringtiefe limitiert ist, können tiefliegende Läsionen der Parotis die beispielsweise in den parapharyngealen Raum wachsen nur schwer befundet werden [20].

Eine gesunde Parotis zeigt sich als eine homogene Struktur, mit mittleren Grauwerten, die glatt zum umliegenden Gewebe abgrenzbar ist [21]. Der durch die Parotis ziehende Nervus facialis, sowie der Ductus parotideus sind im physiologischen Zustand nicht vom restlichen Drüsenparenchym zu unterscheiden. [21]

Das pleomorphe Adenom stellt sich als ein homogener, glatt begrenzter, im Vergleich zur Umgebung echoarmer Tumor dar, der dorsal eine Schallverstärkung hat [22]. Da durch eine alleinige Sonographie eine exakte Aussage über die Dignität jedoch eingeschränkt ist und noch dazu stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt, besteht die Möglichkeit zusätzlich eine Feinnadelaspirationszytologie durchzuführen. Bei dieser erfolgt unter Ultraschallkontrolle eine Punktion des Tumors mit einer Nadel mit einer Größe von 21-23 Gauge und anschließend erfolgt die Aspiration einer Zellprobe [23]. Das Aspirat wird anschließend auf einen Objektträger appliziert und durch einen erfahrenen Zytologen ausgewertet. Die Genauigkeit der Feinnadelaspirationszytologie wird mit 87,8% angegeben mit einer Sensitivität von 82,4% und einer Spezifität von 90,4% [24].

Eine zusätzliche Bildgebung mit einem der klassischen Schnittbildverfahren bietet den Vorteil die Ausdehnung der parotidealen Läsion präoperativ genau darstellen zu können. Bei der Computertomographie (CT) zeigt sich das Parenchym der gesunden Glandula parotidea hypodens gegenüber den umliegenden Muskeln und Knochen. Um ein pleomorphes Adenom abgrenzen zu können muss ein nicht-ionisches jodhaltiges Kontrastmittel appliziert werden. Danach imponiert eine glatt begrenzte Läsion mit einer deutlichen Kontrastmittelanhäufung. Eine eindeutige Aussage zur Dignität ist jedoch mit diesem Verfahren nicht möglich. [10]

Um eine bessere Weichgewebstdarstellung zu erreichen wird mittlerweile deutlich häufiger eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Dabei stellt sich das pleomorphe Adenom als glatt begrenzte, das umliegende Gewebe nicht infiltrierende, jedoch lobulierte Neubildung innerhalb der Drüse dar, mit einer Signalschwäche in T1 Aufnahmen. In T2 Bildern zeigen sich wiederum durch die flüssigkeitshaltigen Gewebseinziehungen hohe Signalintensitäten. Zusätzlich kommt es zu starken Kontrastmittelzunahmen [10, 25]. Die Vorteile der Magnetresonanztomographie liegen darin, dass auf ionisierende Strahlung verzichtet werden kann und zudem eine umfassende Tiefendarstellung der zu behandelnden Läsion (z.B. im parapharyngealen Raum) möglich ist. Auch das weitgehende Vermeiden von Metallartefakten durch Zahnfüllungen, welche in der Computertomographie häufig zu minderwertigen Bildqualitäten führen, erleichtern die Befundung [10].

Bei der Diagnostik von Speicheldrüsentumoren in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde spielt das pleomorphe Adenom natürlich durch sein häufiges Vorkommen eine entscheidende Rolle. Nach Probeentnahmen bei pleomorphen Adenomen kommt es durch Zellverschleppungen in das umliegende Gewebe jedoch erfahrungsgemäß zu multilokulären Rezidiven, welche auch mit aggressivem chirurgischem Vorgehen meist nicht mehr zu kontrollieren sind. Das führt dazu, dass eine Biopsie bei tumorösen Veränderungen in der Speicheldrüse, bei der ein pleomorphes Adenom nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann, eher kontraindiziert ist und heutzutage sogar als Kunstfehler gilt [10].

5. Chirurgisches Vorgehen

5.1. Der Nervus facialis als anatomische Kernstruktur in der Parotischirurgie

Beim pleomorphen Adenom ist die Wahl des chirurgischen Vorgehens abhängig von der Lage der Läsion in der Parotis und ihrem Bezug zum Nervus facialis. Demensprechend ist das Wissen um die verschiedenen Verläufe des Nervs innerhalb der Parotis von grundlegender Bedeutung bei jeglichem operativen Eingriff an diesem Organ.

Als siebter Hirnnerv besitzt dieser sowohl motorische Anteile, die dem Nucleus n. facialis entspringen, als auch speziell visceroaferente Elemente aus dem Nucleus tractus solitarii und allgemein visceroefferente Teile aus dem Nucleus salivatorius superior. Zusammen treten diese Anteile im Kleinhirnbrückenwinkel zwischen Pons und Olive aus dem Hirnstamm aus. Durch den Foramen acusticum internum verläuft der Nerv im Felsenbein zum Canalis n. facialis in der er durch Änderung seiner Richtung das äußere Fazialisknie bildet. Daraufhin gehen die ersten Äste ab, dazu gehört der Nervus petrosus major, der Nervus stapedius und die Chorda tympani. [26]

Nach dem Austritt des Hauptteils des Nervus facialis durch das Foramen stylomastoideum aus dem Schädel, gibt dieser zunächst den Nervus auricularis posterior ab. Daraufhin zweigt sich der Ramus digastricus, fakultativ der Ramus styloideus und Ramus communicans zum Nervus glossopharyngeus ab. Der bestehende Rest des Nervus facialis tritt nun in die Parotis ein, bildet dort den Plexus parotideus, wodurch das Organ in zwei Lappen eingeteilt werden kann, und gibt von diesem aus mehrere Äste ab. Die ausgeprägtesten davon sind die Rami temporales und zygomatici. Zusätzlich stammen die Rami buccales, marginales mandibulae sowie der Ramus colli aus dem Plexus parotideus ab. In Ihren Abzweigungsorten gibt es verschiedene Varianten die mit unterschiedlicher Prävalenz in der Bevölkerung vertreten sind. Dieser sollte man sich vor einer Operation in unmittelbarer Nähe zum Nervus facialis klar sein, denn eine der relevantesten Komplikationen dabei ist die iatrogene Facialisparese. [27]

Als wesentliche Ziele in der Parotischirurgie zählen neben dem anatomischen und funktionellen Erhalt des Nervus facialis sowie der benachbarten Strukturen, auch die Entfernung des gesamten Tumormaterials um das Rezidivrisiko zu reduzieren, um die postoperative Lebensqualität bestmöglich zu erhalten. Anhand des Ausmaßes des

entfernten Paoritsanteiles werden die verschiedenen operativen Maßnahmen, die, wie bereits erklärt, bei pleomorphen Adenomen als einzige Therapieoption zählen, eingeteilt.

5.2. Laterale Parotidektomie

Wenn sich die Läsion nur in dem Teil der Drüse befindet, der lateral des Facialisfächers liegt, erfolgt standartmäßig eine laterale Parotidektomie. Bei dieser wird unter zu Hilfenahme einer Lupenbrille das Nervenengeflecht frei präpariert. Bei der Dissektion des N. facialis wird standartmäßig von zentral nach peripher vorgegangen. Daraufhin wird der lateral des Nervus facialis liegende Anteil der Ohrspeicheldrüse zusammen mit dem darin enthaltenen Tumor in seiner Gänze entfernt. Hierbei kann das Gewebe sehr zuverlässig, sogar unter Berücksichtigung der kleineren Äste schonend operiert werden, wodurch die Gefahr einer eintretenden Fazialisparese gesenkt wird. Jegliche Teile der Parotis, die medial des Fazialis liegen, bleiben vollständig erhalten. Aufgrund dieser Eigenschaften wird die laterale Parotidektomie als sichere Variante in vielen Kliniken standartmäßig durchgeführt. [10]

5.3. Komplette Parotidektomie

Wenn die Läsion sich dagegen sowohl im lateralen als auch medialen Bereich der Glandula parotidea gebildet hat, kann für eine vollständige Tumorentfernung eine komplette Parotidektomie notwendig sein. Dabei wird zunächst ebenfalls der Nervus facialis frei präpariert und der laterale Lappen entfernt. Daraufhin wird der Nervenstrang vom medialen Lappen gelöst und mobilisiert, woraufhin dieser Part vollständig ausgeräumt wird. Dieses Vorgehen, das vornehmlich bei malignen Tumoren ohne Nerveninfiltration zum Einsatz kommt, ist bei pleomorphen Adenomen nur anzuwenden, wenn die Lage der Raumforderung einen anderen Zugangsweg ausschließt. Der Substanzdefekt der durch diese Variante entsteht, kann, um die Ästhetik wiederherzustellen, z.B. mit periumbilikalen Fettgewebe aufgefüllt werden. [10]

5.4. Extrakapsuläre Dissektion

Die extrakapsuläre Dissektion gilt als „das chirurgische Minimum“ der Parotischirurgie, bei welchem das pleomorphe Adenom außerhalb der Kapsel mit einem Saum von gesundem Gewebe „im Gesunden“ entfernt wird. Dabei wird nach der chirurgischen Eröffnung des Parotidgewebes, welches der Läsion direkt aufliegt, die Raumforderung mit einem Saum an gesundem Parenchym freigelegt, wobei der Nervus facialis gezielt nicht dargestellt wird. Durch dieses Vorgehen wird einerseits deutlich mehr gesundes Gewebe erhalten, jedoch ist bei dieser chirurgischen Modalität ein intraoperatives Fazialismonitoring aufgrund des Fehlens von Landmarken unverzichtbar, um das Risiko einer Verletzung des Nervus facialis so gering wie möglich zu halten. Der Chirurg muss bei dieser Methode ein hohes Maß an Flexibilität an den Tag legen und auch die weiteren Verfahren beherrschen, um jeder Zeit auf eine invasivere Variante (Darstellung und befundadaptierte Dissektion des N. facialis) zurückgreifen zu können, falls diese notwendig wird. [28]

6. Komplikationen

6.1. Fazialisparese

Die schwerwiegendste Komplikation in der Parotischirurgie stellt die iatrogene Fazialisparese dar, da diese die postoperative Lebensqualität sowohl persönlich als auch sozial nachhaltig einschränkt. Je nach Lokalisation des Nervenschadens gibt es einen Ausfall im gesamten peripheren Anteil des Nervus facialis oder eine partielle Lähmung. Klinisch zeigt sich ersteres durch eine ipsilaterale, halbseitige Lähmung der mimischen Muskulatur, die durch eine Asymmetrie des Gesichtes sichtbar wird. Die medizinisch relevanteste Einschränkung entsteht durch den Verlust der Motorik im Musculus orbicularis oculi, der durch die Rami temporales versorgt wird. Als Folge kann der Lidschluss zum Befeuchten der Kornea nicht mehr vollständig durchgeführt werden. Dieser Lagophthalmus kann zu entzündlichen Veränderungen sowie einer Expositionskeratopathie führen, wodurch es langfristig zu partieller oder totaler Erblindung kommen kann [29]. Zu weiteren unangenehmen Folgen für den Patienten zählt die Beeinträchtigung der Rami buccales die den Musculus orbicularis ori innervieren. Dadurch ist sowohl die Artikulation, als auch die Fähigkeit Nahrung oder Flüssigkeit zu sich zu nehmen eingeschränkt, was eine soziale Integration für den Patienten deutlich erschwert. Hinzu kommen hohe kosmetische Einbußen durch den mangelnden Muskeltonus in der betroffenen Gesichtsregion, die zusätzlich sehr schwer (operativ) zu kompensieren sind. Wenn nur einzelne Äste des Nervus facialis betroffen sind, kommt es nur in den durch diese Äste versorgten Bereich zu einem Ausfall der mimischen Muskulatur. Da die Tumoren häufig am unteren Pol der Parotis liegen, treten im Versorgungsgebiet des Ramus marginalis mandibulae vermehrt solche partiellen Ausfälle auf.

6.2. Frey-Syndrom

Eine weitere postoperative Komplikation stellt das Frey-Syndrom dar, welches auch als „gustatorisches Schwitzen“ bezeichnet wird. In der Literatur wird die Inzidenz mit sehr unterschiedlichen Häufigkeiten angegeben, diese reichen von 1,7 bis 97,6% [30-33]. Das Leitsymptom dieses Syndroms ist eine Schweißproduktion in der Wangenregion durch gustatorische Reize. Dabei kann es in diesem Gebiet auch zu einer Schwellung, Rötung, Pilomotion (Aufrichten der Haare) oder Parästhesien des

N. auriculotemporalis kommen [30, 33]. Der genaue Pathomechanismus dieses Syndroms ist noch nicht eindeutig geklärt, die verbreitetste Hypothese ist jedoch, dass eine Fehlinnervation der Schweißdrüsen durch parasymphatische sekretorische Fasern zustande kommt [30, 33]. Diese Theorie würde auch das Auftreten der Symptomatik nach 6-24 Monaten postoperativ erklären, da sich die Nervenstümpfe zunächst miteinander verbinden müssen. Zu diagnostischen Zwecken wird ein Jod-Stärke-Test nach Minor bei Patienten mit Verdacht auf das Frey-Syndrom durchgeführt. Dabei wird eine Jodlösung auf die betroffene Gesichtshälfte aufgetragen und anschließend mit Stärkepulver bestäubt. Nach dem Anregen des Speichelflusses verfärben sich die betroffenen Stellen lila und sind somit auch objektiv zu identifizieren [33]. Etwa in 23% der Fälle liegt eine Form vor mit klinischen Auswirkungen. Der Goldstandard der Therapie des Frey'schen Syndroms besteht in der Behandlung mit Botulinum, welches die Ausschüttung der Neurotransmitter, welche die Schweißproduktion antreiben, blockiert. Um die Wirkung aufrechterhalten zu können ist in der Regel eine Wiederholung dieser Maßnahme alle 10-18 Monate nötig. [33]

6.3. Speichelfistel

Immer wenn ein Teil des Parenchyms der Glandula parotidea entfernt wird und ein anderer zurückgelassen wird, kann es zu Speichelfistel kommen. Nach partiellen Parotidektomien treten in etwa 15% der Fälle Speichelfisteln auf, wobei sich diese Zahl durch die Anwendung von Scopolamin auf 4% senken lässt [34]. Entsteht durch Parenchym, dessen kleiner oder großer Ausführungsgang durchtrennt ist, jedoch dennoch weiterhin Speichel produziert, der nunmehr in das umliegende Gewebe abgegeben wird anstatt in die Mundhöhle. Nachfolgend kommt es zu Schwellungen und Schmerzen in der betroffenen Region, die in den meisten Fällen durch konservative Behandlung, wie wiederholtes Absaugen oder Druckverbände unter Kontrolle gebracht werden können. In seltenen Fällen ist die Indikation für eine operative Revision gegeben. [35]

6.4. Der Stellenwert der operativen Erfahrung in der Vermeidung von perioperativen Komplikationen

Durch diese unterschiedlichen Komplikationen ist die Parotischirurgie in ihrer Komplexität nicht zu unterschätzen. Dementsprechend liegt die Befürchtung nahe,

dass die Durchführung dieser Operation durch einen erfahrenen Chirurgen deutlich weniger Risiken birgt, als durch einen unerfahrenen. In der Literatur findet sich dazu eine Studie, in der die Chirurgen nach Expertise in drei Gruppen aufgeteilt wurden. Dabei wurden Chirurgen mit über 200 durchgeführten Parotidektomien als sehr erfahren, mit mehr als 25 aber weniger als 200 als erfahren und die restlichen als Anfänger betitelt. Die ersten Ergebnisse legten nahe, dass die Patientenrate ohne Facialispese bei den Chirurgen, die sehr erfahren waren bei 66% lag, wohingegen die Rate derer, bei den durch Anfänger behandelten, mit 54% deutlich niedriger war. Zudem lag der Anteil an schwergradigen Facialispesen mit 10% bei der Anfängergruppe deutlich über dem der Experten. Im weiteren Verlauf stellte sich jedoch heraus, dass es sich zum Großteil nur um temporäre Paresen gehandelt hat, welche sich innerhalb von 6 Monaten komplett zurückgebildet haben. So hat sich die Patientenrate mit einer dauerhaften Pese meistens im Versorgungsbereich des Ramus marginalis mandibulae auf 3% aller behandelten Fälle reduziert. Auch bei den Speichelfisteln und Revisionsoperationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beobachteten Gruppen. Damit kann belegt werden, dass das Risiko einer postoperativen Komplikation nicht signifikant vom Operateur abhängt, solange unerfahrene Chirurgen konsequent angeleitet werden. [10]

7. Histologie der Glandula parotis

In der histologischen Betrachtung einer physiologischen Parotisdrüse ist eine das komplette Organ umgebende Kapsel zu erkennen, deren Fasern auch in das Parenchym ziehen, die dadurch entstehenden Lappen werden durch weitere bindegewebige Septen in Läppchen geteilt. Das dazwischen gelegene Fettgewebe nimmt im Alter stetig zu, was zu einer Verfettung der Drüse führt. Innerhalb der Läppchen sieht man Endstücke in denen der Speichelfluss generiert wird. Das eindeutige Erkennungsmerkmal der Parotis ist, dass sie nur seröse Endstücke besitzt. Die darin enthaltenen Zellen sind für die Produktion von dünnflüssigem enzymreichem Speichel verantwortlich. Dabei liegen mehrere von ihnen beerenförmig organisiert als Azini vor. Im basalen Zellpol liegen runde Zellkerne, wohingegen im apikalen Pol, durch eine Anreicherung von serösem Sekretgranula eine dunklere körnige Optik aufzufinden ist.

Das weitere Ausführungsgangsystem geht von Schaltstücken über zu Sekretrohren, um dann von den interlobulären Gängen in den Hauptausführungsgang zu münden. All diese Abschnitte kann man in einem histologischen Schnitt finden. Dabei sind die Schaltstücke an ihrer Lage im intralobulären Bereich, dem einschichtigen flachen bis kubischen Epithel und dem meist deutlich erkennbaren Lumen zu identifizieren. Umgeben sind die Schaltstücke von Myoepithelzellen, die durch Kontraktion den Speichelfluss/ Sekretfluss erhöhen können. Die größten in den Läppchen zu findenden Strukturen sind die Sekretrohre, die häufig auch als Streifenstücke bezeichnet werden. Ihr Name erklärt sich durch eine unter starker Vergrößerung sichtbare Streifung, welche durch die parallele aneinander Reihung der Mitochondrien in den basalen Falten der Epithelzellen entstehen. Charakteristisch ist außerdem ein weites Lumen, das durch ein einschichtiges Epithel mit kubischen bis zylindrischen Zellen begrenzt ist. Die Zellkerne liegen mittig im Zytoplasma.

Die Sekretrohre münden in die interlobulären Ausführungsgänge die gut in der Übersicht daran erkennbar sind, dass sie zwischen den Lappen liegen und hervorstechend große Lumina besitzen. Zu Beginn liegt bei diesem Abschnitt ebenfalls noch ein einschichtiges und kubisches umliegendes Epithel vor, welches jedoch im weiteren Verlauf, Richtung Hauptausführungsgang zunehmend zweischichtig und zylindrisch wird. Zudem lassen sich vereinzelt Becherzellen auffinden. All diese Gangsysteme drainieren schlussendlich in den Ductus parotideus, den

Hauptausführungsgang der Parotis. Dieser voluminöseste Abschnitt ist mit mehrschichtigem, iso- bis hochprismatischem Epithel ausgekleidet und gibt das Sekret über die Papilla parotidea in die Mundhöhle ab. [36]

8. Histopathologie der pleomorphen Adenome

Bei der mikroskopischen Betrachtung eines pleomorphen Adenoms fällt zunächst die vorhandene Kapsel auf, welche die Läsion umgibt. Dabei handelt es jedoch um das umliegende Bindegewebe („Pseudokapsel“), welches durch das Tumorwachstum verdrängt wird und dadurch das Vorhandensein einer Kapsel nur vortäuscht.

Diese Pseudokapsel kann somit vollständig, unvollständig oder gar nicht vorhanden sein. Auch ihre Schichtstärke ist dabei sehr variabel. Eine weitere Besonderheit ist die Anwesenheit von Pseudopodien in etwa 40% der Fälle [37]. Dabei handelt es sich um sekundäre Läsionen, die zwar innerhalb der „Pseudokapsel“ liegen, jedoch durch eine dünne Schicht fibrösem Gewebe vom Haupttumor getrennt sind.

Daneben ist die Anwesenheit von Satellitentumoren, die ebenfalls in der Nähe des Hauptknotens liegen, sich jedoch nicht in derselben Kapsel befinden, ebenfalls sehr relevant, sie sind bei etwa 13% der Präparate aufzufinden [37]. Der Abstand zwischen den Satellitenknoten und der primären Läsion variiert im Schnitt zwischen 1 und 3 mm. All diese Gegebenheiten erschweren eine vollständige Resektion ohne Freilegung der Tumorzellen stark.

Des Weiteren imponiert das pleomorphe Adenom in der Histologie durch seine morphologische Vielseitigkeit, die auch zu dem Namen „Mischtumor“ geführt hat. Dabei kommen vor allem myxoide, chondroide, chondromyxoide, und fibroide Stromatypen vor [38]. Bezüglich des Ursprungs des Parenchyms und Stromas gibt es verschiedene Vermutungen. Als Herkunft der beiden Einheiten wird in der Literatur zum Teil ein mesenchymaler und epithelialer Ursprung beschrieben und zum anderen Teil ein einzelliger [38-40]. Histologisch können vier Subtypen nach Seifert differenziert werden [1]. Der klassische Typ mit einem Stromaanteil von 30-50% wird als Typ 1 beschrieben, wobei etwa 30% der pleomorphen Adenome zu diesem zählen. Knapp über die Hälfte (55%) gehören zum zweiten Subtyp, der sich durch einen sehr hohen Stromaanteil von 80% auszeichnet, der vor allem aus mucoiden Anteilen besteht. Als Typ 3 zählen stromaarme Läsionen, die einen Anteil von 20-30% und zusätzlich eine vielgestaltete Epitheldifferenzierung besitzen. Durch eine monomorphe Epithelstruktur lässt sich der Subtyp 4 dagegen abgrenzen, wobei diese gewisse Ähnlichkeiten zu monomorphen Adenomen aufweist [41].

9. Fragestellung der Promotionsarbeit

In den Ursprüngen der Parotischirurgie wurden pleomorphe Adenome standardmäßig durch reine Enukleationen entfernt. Durch das alleinige Herausschälen der Tumormasse aus ihrer Kapsel kam es jedoch zu sehr hohen Rezidivraten von 20 – 88,9% [42, 43], weshalb diese Vorgehensweise heutzutage als obsolet gilt. Dem gegenüber steht die Entfernung von so genannten „Eisberg-Tumoren“ aus dem parapharyngealen Raum mittels eines Vorgehens, welches einer „kapsulären Dissektion“ (oder extrakapsuläre Enukleation) im Hauptparenchym der Glandula parotidea entspricht. Dabei wird die Läsion entlang der Kapsel stumpf z.B. mit dem Finger oder einem Stieltupfer aus dem parapharyngealen Raum herauspräpariert und entfernt. Rezidive treten hierbei ähnlich selten auf, wie bei heutzutage gängiger regelhafter Entfernung von Tumoren mit angrenzendem Drüsengewebe im lateralen Drüsenanteil.

Mit der vorliegenden Promotionsarbeit soll dieses lageabhängige unterschiedliche Verhalten bei der chirurgischen Entfernung der gleichen Tumorentität in der Ohrspeicheldrüse untersucht und mögliche Einflussfaktoren und gegebenenfalls Handlungsanweisungen herausgearbeitet werden.



Article

Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland and the Parapharyngeal Space: Two Diametrically Opposing Surgical Philosophies for the Same Histopathologic Entity? †

Benita Hornung¹, Jannis Constantinidis², Vivian Thimsen¹ , Abbas Agaimy³ , Michael Koch^{1,‡} ,
Antoni-Oreste Gostian¹ , Matti Sievert¹, Sarina Katrin Müller¹ , Heinrich Iro^{1,‡} ,
and Konstantinos Mantsopoulos^{1,*}

¹ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), 91054 Erlangen, Germany; benita.hornung@gmx.de (B.H.); vivian.thimsen@uk-erlangen.de (V.T.); michael.koch@uk-erlangen.de (M.K.); antoni-oreste.gostian@uk-erlangen.de (A.-O.G.); matti.sievert@uk-erlangen.de (M.S.); sarina.mueller@uk-erlangen.de (S.K.M.); heinrich.iro@uk-erlangen.de (H.I.)

² 1st Department of ORL, Head & Neck Surgery, Aristotle University of Thessaloniki, 54636 Thessaloniki, Greece; janconst@otenet.gr

³ Institute of Pathology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), 91054 Erlangen, Germany; abbas.agaimy@uk-erlangen.de

* Correspondence: konstantinos.mantsopoulos@uk-erlangen.de; Tel.: +49-(0)9131-8533156; Fax: +49-(0)9131-8533833

† The present article was written by Benita Hornung to fulfil the requirements for obtaining the degree of “Dr. med.” [MD] (Supervisor: Konstantinos Mantsopoulos, MD, PhD).

‡ Salivary Gland and Thyroid Diseases Working Group of the German Society for Otolaryngology, Head and Neck Surgery.



Citation: Hornung, B.; Constantinidis, J.; Thimsen, V.; Agaimy, A.; Koch, M.; Gostian, A.-O.; Sievert, M.; Müller, S.K.; Iro, H.; Mantsopoulos, K. Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland and the Parapharyngeal Space: Two Diametrically Opposing Surgical Philosophies for the Same Histopathologic Entity? *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 142. <https://doi.org/10.3390/jcm11010142>

Academic Editor: Margherita Sisto

Received: 25 November 2021

Accepted: 24 December 2021

Published: 28 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: The aim of this study was to investigate the histopathologic findings in parotid and parapharyngeal pleomorphic adenomas and draw conclusions concerning the surgical strategy. Methods: Retrospective study of medical charts of patients with resected pleomorphic adenomas (PA) between 2005 and 2020 at two tertiary medical referral centers. Histologic specimens were reexamined by an experienced head and neck pathologist. Patients with insufficient/incomplete data were excluded from our study sample. Results: A total of 844 patients formed our study sample (291 men, 553 women, average age 48.9 years); 786 cases had a PA in the parotid gland (PG) (93.1%), and the remaining 58 cases had a PA in the parapharyngeal space (PS) (6.9%). Recurrences were detected in 8/844 cases (7/786 in the PG, 1/58 in the PS, 0.94% in total) with a mean follow-up time of 86.7 months (10–189 months) with no statistically significant differences between the study groups ($p = 0.527$). Our analysis showed that parapharyngeal pleomorphic adenomas are characterized by a lower incidence of an intact anatomical capsule (71.4% vs. 82.6%, $p = 0.035$) and a remarkably more frequent occurrence of satellite nodules (20.7% vs. 7.5%, $p < 0.001$). Conclusions: The more challenging histopathologic profile of parapharyngeal pleomorphic adenomas points towards the fact that parapharyngeal surgery should remain in the hands of experienced surgeons at high-volume centers.

Keywords: pleomorphic adenoma; parotid gland; parapharyngeal space; capsule; satellite; pseudopodium

1. Introduction

Understanding the histologic characteristics of the tumor capsule is fundamental in the management of PA [1]. Various histologic subtypes [2], several degrees of capsular thickness [3] and intactness [4], pseudopodia, and satellite nodules at a variable distance from the main lesion [5] are factors that constitute a challenging surgical profile of this

lesion. Completeness of resection presupposes consideration of all the aforementioned characteristics of the capsule, so that the principle “do not see the capsule wherever possible” seems to summarize the mainstay of surgical treatment [6]. Even though the association of the surgical method and the mechanism of recurrence in pleomorphic adenomas (PA) of the parotid gland (PG) is doubted in the relevant literature, a certain degree of interdependence between the two factors can hardly be dismissed [7–9]. Abandoning the two edges of surgery (enucleation and complete parotidectomy in every case) led to a completely acceptable rate of postoperative complications and a drastic decrease in the long-term (e.g., 20 years’ follow-up) recurrence rate in 5–7% [10].

Currently, there is much controversy in the relevant literature regarding the ideal surgical management of pleomorphic adenomas [11]. Despite the fact that numerous literature reports propose strict adherence to the surgical rule “avoid seeing the tumor capsule wherever possible” in PAs of the PG⁶, the most common approach in the management of PAs in the parapharyngeal space traditionally consists in a transcervical rather blunt dissection along the capsule of the lesion, which is equal to the so-called enucleation in the PG. Remarkably, two diametrically opposing surgical philosophies for the same histopathologic entity seem to share comparable oncologic outcomes [12–16]. This realization gave rise to several questions that are hidden behind the somewhat provocative title of this article: Do PAs of the PG and PS really belong to the same histologic entity? If so, why do different approaches lead to a similar outcome? Is the role of the capsule in the management of PAs perhaps somewhat overestimated? Are we perhaps still far from understanding the actual mechanism of pleomorphic adenoma recurrence?

In trying to find an answer to the aforementioned discrepancy (absence of effect of a completely different surgical philosophy in the management of the same histologic entity in different locations of the same organ) and our observations, we examined both the clinical and the histopathologic records of patients with PAs comparatively at two academic centers. Evidence of potential histopathologic differences in these tumors could thus have significant implications for the surgical method.

2. Materials and Methods

This study was performed at two academic tertiary referral centers specializing in salivary gland diseases (Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Erlangen–Nuremberg, Erlangen, Germany and Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece). For this study, an experienced head and neck pathologist (A.A.) critically reevaluated the histologic slides of the pathologic specimens of all patients who were treated for PAs of the PG and the PS between 2005 and 2020 (inclusion criterion). The exclusion criteria were as follows: patients with insufficient clinical data as well as all cases with PAs, in whom the whole periphery of the tumor was not histologically ascertainable on at least two slides based on the tumor size.

For the purposes of the histopathologic analysis, PAs were divided into 3 histologic subtypes on the basis of the stroma-cell proportion, according to the classification of Seifert et al. [2]: the classic subtype (stroma content of 30% to 50%), the stroma-rich (myxoid) subtype (stroma content of more than 50%), and the cellular subtype (stroma content of 30% or less). Furthermore, we paid special attention to the specific characteristics of the capsule likely to be associated with the potential of recurrence, such as the presence of a complete and intact tumor capsule, surgically induced capsular defects, pseudopodia, and satellite nodules. For the purpose of comparison with the relevant literature, we used the nomenclature proposed by Zbaeren et al. [4]: a complete capsule assumed complete encapsulation of the tumor tissue in an anatomically intact capsule. A pseudopodium assumes a protrusion of the main tumor localized within the main tumor capsule. Finally, satellite nodules are distinct tumor nodules near the main tumor but outside the main tumor capsule, separated from it by salivary or fat tissue without any connection to the main tumor.

The aim of our study was to compare the cases with PAs of the PG and PS in terms of epidemiologic factors (age, gender) as well as the incidence of the aforementioned histopathologic parameters. Moreover, our study cases were compared with regard to several satellite nodule-specific characteristics (number of satellite nodules, distance of satellite nodule from main lesion). Statistical analysis was performed using the t-test for the epidemiologic analysis, the χ^2 test, as well as the t-test for the comparison of histologic parameters with 95% confidence intervals (CIs). The software SPSS version 21 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used for the analysis. A *p*-value of <0.05 was considered statistically significant. The Institutional Review Board (IRB) of the University Hospital of Erlangen approved this study.

3. Results

A total of 844 patients formed our study sample (291 men, 553 women, male to female ratio: 0.53:1). Of these, 786 cases had a PA in the PG (93.1%), and the remaining 58 cases had a PA in the PS (6.9%). Mean age was 48.9 years (± 15.4 , range: 12–87 years). The group of PAs in the PG consisted of 273 men and 513 women with a mean age of 48.7 years (± 15.4 , range: 12–87 years). The group of PAs in the PS consisted of 18 men and 40 women with a mean age of 50.2 years (± 14.0 , range: 25–84 years). No statistically significant differences were detected between the study groups regarding gender (*p* = 0.567) or age (*p* = 0.481). Recurrences were detected in 8/844 cases (7/786 in the PA, 1/58 in the PS, 0.94% in total) with a mean follow-up time of 86.7 months (10–189 months), with no statistically significant differences between our study groups (*p* = 0.527, Table 1). Interestingly, the mean surgical experience of the surgeons who managed the PAs of the PS was 17.1 years (4–32 years). The mean surgical experience of the surgeons who operated on the PG group was 11.2 years (2–32 years). The PAs of the PS were significantly larger (40.5 ± 13.8 mm) in comparison to their parotid counterparts (23.7 ± 10.6 mm, *p* < 0.001). Two cases had a history of radiation exposure in childhood. In three cases of PA in the PG, an additional synchronous (two cases with cystadenolymphoma and in one case basal cell adenoma) was present and in one case of the same group a metachronous tumor (cystadenolymphoma) appeared.

Table 1. Comparative analysis of the demographic and clinical parameters in pleomorphic adenomas of the parotid gland and parapharyngeal space in our study (*p* values in bold: statistically significant).

	Parotid Gland	Parapharyngeal Space	Total	<i>p</i> Value
Number of cases	786 (93.1)	58 (6.9)	844 (100)	-
Age (years)	48.7 (± 15.4 , range: 12–87)	50.2 (± 14.0 , range: 25–84)	48.9 (± 15.4 , range: 12–87)	0.481
Gender (male/female)	273/513	18/40	291/553	0.567
Size (mm)	23.7 (± 10.6 , range: 4–105)	40.5 (± 13.8 , range: 18–75)	24.9 (± 11.6 , range: 4–105)	<0.001
Recurrences (%)	7/786 (0.8)	1/58 (1.7)	8/844 (0.9)	0.527
Average time from diagnosis to recurrence (months)	72.8 (47–97)	138	82.1 (47–138)	-

Our comparative analysis showed that parapharyngeal pleomorphic adenomas are characterized by a lower presence of an intact anatomical capsule and a remarkably more frequent occurrence of satellite nodules (Figure 1, Table 2). Table 3 shows the comparative analysis of several satellite nodule-specific characteristics (number, distance from main lesion) between the two study groups.

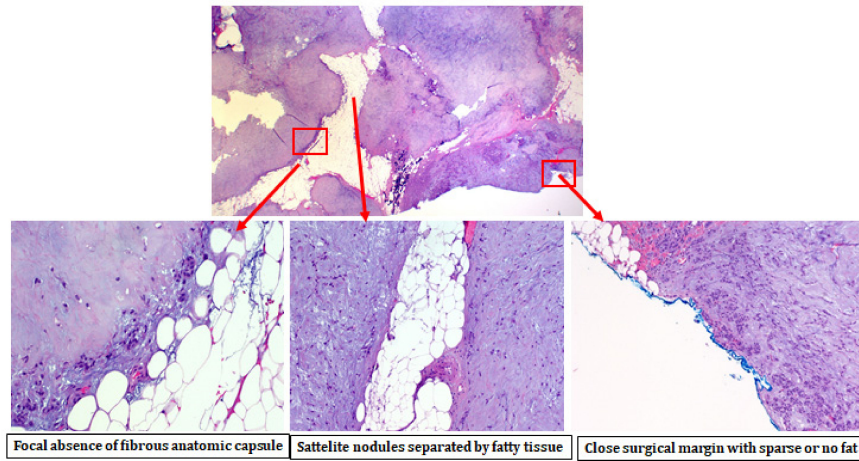


Figure 1. Pleomorphic adenoma of the parapharyngeal space with focal absence of the fibrous capsule, presence of satellite nodules, and a close surgical margin with sparse or no presence of fatty tissue.

Table 2. Comparative analysis of the histopathologic parameters in pleomorphic adenomas of the parotid gland and parapharyngeal space in our study (*p* values in bold: statistically significant).

Histopathologic Features		Parotid Gland (%)	Parapharyngeal Space (%)	Total (%)	<i>p</i>
Histologic subtype [2]	Hypercellular subtype (stroma content < 30%)	189 (24)	14 (24.1)	203	0.972
	Mixed subtype (stroma content 30–50%)	220 (28)	17 (29.3)	237	
	Stroma-rich (myxoid) subtype (stroma content > 50%)	377 (48)	27 (46.6)	404	
	Total	786 (100)	58 (100)		
Integrity of capsule	No capsule at all	32 (4.1)	4 (6.9)	36	0.035
	Partial encapsulation	105 (13.3)	14 (24.1)	119	
	Intact capsule	649 (8.3)	40 (69)	689	
	Total	786 (100)	58 (100)		
Pseudopodia	Presence of pseudopodia	343 (43.6)	22 (37.9)	365	0.397
	No pseudopodia	443 (56.4)	36 (62.1)	479	
	Total	786 (100)	58 (100)		
Satellite nodules	Presence of satellite nodules	59 (8.1)	12 (20.7)	71	<0.001
	Absence of satellite nodules	727 (92.5)	46 (79.3)	773	
	Total	786 (100)	58 (100)		
Surgical invasion of the capsule	Surgical invasion of the capsule	33 (4.2)	5 (8.6)	38	0.117
	No surgical invasion of capsule	753 (95.8)	53 (91.4)	806	
	Total	786 (100)	58 (100)		

Table 3. Comparative analysis of the satellite nodule-specific histopathologic parameters in pleomorphic adenomas of the parotid gland and the parapharyngeal space in our study.

	Parotid Gland	Parapharyngeal Space	<i>p</i>
Number of satellite nodules/lesion (±SD)	1.32 (±0.6)	1 (±0.0)	0.247
Mean distance from the main lesion to the inner periphery of the most distant satellite nodule (mm) (±SD)	1.2 (±1.2)	0.7 (±0.5)	0.412
Mean size of the satellite nodules (mm) (±SD)	1.9 (±2.1)	1.7 (±1.1)	0.817
Mean distance from the main lesion to the outer periphery of the most distant satellite nodule (mm)	3.1 (±2.3)	2.4 (±1.4)	0.516

4. Discussion

For many decades, parotid surgery was dominated by the dogma that only a dissection of the facial nerve in every case without exception could warrant completeness of resection of the PA and sufficient control over the functional integrity of the facial nerve [17]. Every effort towards reducing surgical invasiveness, e.g., avoiding nerve exposure and surgical dissection around the tumor with preservation of a cuff of healthy tissue around it (“extracapsular dissection”, Figure 2), was not received with open arms and encountered skepticism among several working groups [1,17,18]. Remarkably, this otherwise highly controversial surgical modality is accepted as one of the most common and undoubtedly least invasive ways of managing the same lesions in the parapharyngeal space [15,19–22]. In fact, extracapsular dissection in the parapharyngeal space tends to take the form of capsular dissection (or extracapsular enucleation [23]) around a large amount of surface of the PA. The limited accessibility of a tumor hidden behind the mandible at a small distance from the skull base, the adhesion to the pterygoid muscles, and the mandible entail a blunt dissection around (the most part of) the lesion. In this hardly accessible space, transcervical resection can mostly be performed only by means of the surgeon’s finger, a peanut swab holding forceps, or a periosteal elevator, without any possibility of avoiding a broad exposure of the capsule (Figure 3) [15].

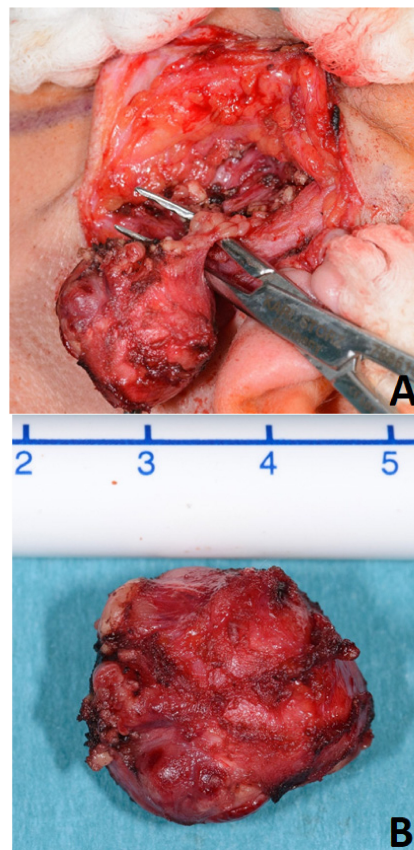


Figure 2. Extracapsular dissection (A) of a pleomorphic adenoma of the parotid gland (B).

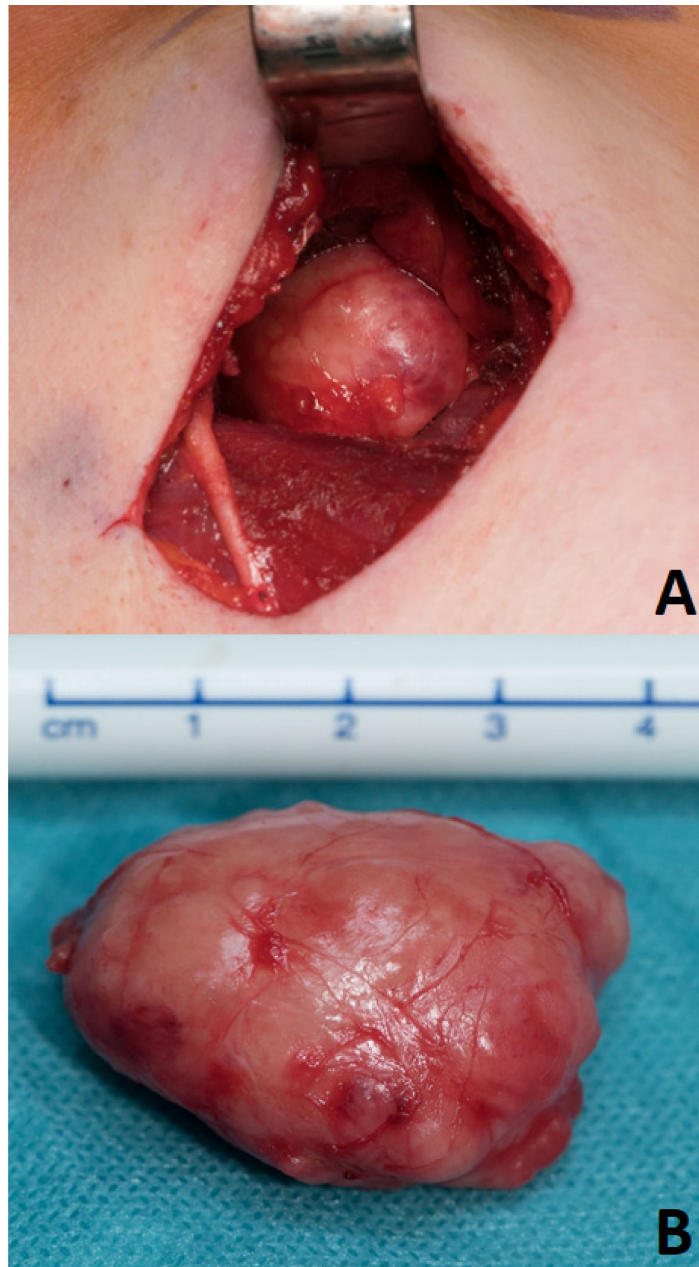


Figure 3. Parapharyngeal space: Transcervical capsular resection (A) of a pleomorphic adenoma (B).

According to the current state of anatomic knowledge, there is no anatomic landmark that formally separates the PG into two lobes, as there is no soft tissue dissection plane

between them. For surgical reasons, the sagittal plane of the facial nerve serves as a fictive border between a superficial and a deep lobe of the PG. The specific topographic anatomy of the deep lobe is responsible for several tumor pathway patterns [16,24]: a PA can grow either in the lateral direction, pushing the facial nerve outwards, or through the “stylomandibular tunnel” (demarcated through the skull base cranially, the stylomandibular ligament medially and the ascending ramus of the mandible laterally, as described by Patey and Thackray [25]) into the parapharyngeal space, in this case taking an “hourglass” or dumbbell-shaped tumor form. Medial to the mandible, the PA seems to follow the path of least resistance and can easily occupy a large portion of the PS.

In trying to explain the significantly higher incidence of incomplete capsule and satellite nodules in parapharyngeal PAs, we should consider the two dominant theories concerning formation of the PA capsule. According to the first, the capsule already exists at the onset of the development of the PA. A more aggressive behavior of the tumor parenchyma against the capsule, with a varying “subtype-dependent” ingrowth of tumor material in the capsule, leads to a thinning of the capsule with the creation of defects as the tumor grows in size [26]. The lack of difference in the distribution of the histologic subtypes between our study groups ($p = 0.991$) weakens the argumentation in favor of this concept. The second theory, presented by Cotran et al. [27], Evans [28], and Eneroth [29], intends the capsule rather to be a product of the host tissue and describes the formation of a thin pseudocapsule (and later on a thicker one) as “reactive” connective tissue around the expanding PA. If we adopt this theory, we have to investigate the properties of the host tissue in the PG and the PS. The PAs of the PG develop in a firm, hardly dilatatable space between rigid structures such as the skin, firm parotid fascia, and the ramus of the mandible inside a non-stretchable parenchyma with multiple fibrous septa. The high local tissue pressure in the glandular parenchyma may lead to the formation of a stronger capsule and generally impede the development of satellite tumors. In contrast to this, the PS contains muscle fibers, lots of loose areolar tissue, as well as fatty tissue and only sparse glandular parenchymal. Medially, the pharyngeal wall does not pose any resistance to further growth and is easily displaced medially, as shown by voluminous lesions with displacement of the lateral oropharyngeal wall. Similarly, the pterygoid muscles are compressible and smooth and allow further growth of these lesions without posing any significant resistance. Acceptance of this potential interaction between the local environment and the tumor could offer sufficient explanation for the more well-defined and stable capsule of PAs in the PG and a less well-defined, rather ill-margined capsular profile in their parapharyngeal counterparts, as shown in our analysis.

A second point of significant difference between our study groups lay in the incidence of satellite nodules. This characteristic presented far more frequently in parapharyngeal lesions and points to an already described potential association between an incomplete capsule and satellite nodules [30]. In contrast, no differences could be detected between our study groups in the incidence of pseudopodia or specific characteristics of the satellite nodules. In a previous literature report of the same working group, it was postulated that, over the course of time, tumor material builds a projection still inside the capsule (onset of pseudopodium), separates itself from the parenchyma with fibrous tissue still remaining enclosed within the capsule (“mature” pseudopodium), slowly penetrates the capsule of the PA, and leaves the tumor taking a part of the capsule with it (satellite nodule), leaving a capsular defect behind in the main lesion [30]. If we accept the pseudopodium as a precursor of a satellite nodule, our findings lead to the conclusion that the majority of PAs of the PS could have apparently reached a “mature” situation by occupying a huge part of the parapharyngeal space at initial presentation without an ongoing formation of satellite nodules.

A thorough examination of the relevant literature revealed only one article dealing with an association between localization within the PG and capsular characteristics: Eighteen years ago, Harney et al. examined 31 pleomorphic adenomas and found a thicker capsule with fewer defects in deep lobe compared to superficial lobe lesions [3]. In this

article, the word “parapharyngeal” does not appear at all, so that possibly only PAs from the portion of the deep lobe lateral to the mandible were examined. Accordingly, the rigid, hardly expandable space between the mandible and the hardly stretchable facial nerve could explain the better-developed capsules in the “deep lobe”. Based on this, Harney suggested that deep lobe tumors (as defined in this article) could be removed by means of enucleation, without the risk of opening of the tumor and spillage of material in the surgical wound [3]. Under the aforementioned precondition, this report supports our explanation for the different capsular profiles of PA in the PG and the PS.

A further part of our analysis showed that the mean size of PAs of the PS was larger by 41.2% than that of their parotid counterparts. This finding could be easily explained by the common experience that parapharyngeal lesions are characterized by an asymptomatic growth and are mostly diagnosed in an imaging examination for other reasons [21,22]. In another literature report of the same working group, a positive correlation between PA size and the incidence of satellite nodules could be detected [5]. The question arising from the combination of these findings would be to what extent the higher incidence of satellite nodules in the parapharyngeal PS could be attributed to their larger size itself and not to the specific tissue conditions of each anatomic space. In trying to investigate this issue, we compared the subgroups of PAs with a size > 25 mm (mean size of all study cases, see Table 1) for incidence of incomplete capsule and satellite nodules in both localizations. In the subgroup of these larger lesions, parapharyngeal PAs preserved their superiority regarding incidence for both examined histologic parameters ($p < 0.001$ and $p = 0.018$ respectively). This finding strengthens the role of the tissue environment specific conditions over the effect of lesion size on the histologic profile of the PAs. Considering further potential explanations for our findings, we reviewed the relevant literature for information on the molecular characteristics and microenvironment of PA. The elucidation of the molecular landscape of PAs has been rather inadequate up to now. Fusion genes, such as PLAG1 and HMGA2, are supposed to be involved in the pathogenesis of this lesion [31,32]. Regarding a potential effect of the PA microenvironment on the biologic behavior of the lesion, a series of reports deal with the remodeling of the cytoskeleton of the tumor leading to complex patterns of microscopic intralesional differentiation (cellular adaptation) [33] without any phenotypic changes in the periphery of the lesion. Concerning immune microenvironment, this is rather relevant to the malignant transformation of this entity and does not seem to affect the biologic behavior of the PA [34].

For the sake of correctness, the retrospective nature of the study, the variable number of histological slides per case (based on tumor size) as well as the moderate duration of follow-up (particularly for pleomorphic adenomas) should be regarded as potential limitations of the present study. Additionally, the limited follow-up of the study (86.7 months) could affect the number of recurrences in the study cohort. Moreover, the difference in the number of patients diagnosed with PA of the PG and PS, although it reflects the clinical reality, should be characterized as a further drawback of this study

5. Conclusions

The aim of our study was to examine the behavior of parotid pleomorphic adenoma lesions in two completely different environments (in terms of rigidity of the surrounding tissue elements) and to draw conclusions concerning the implications of surgical treatment. In contrast to the general conviction that a thicker and more stable capsule of the parapharyngeal lesions makes spillage significantly less likely to occur and allows pronounced dissecting manipulations around the tumor³, our study could not offer any data to support this. Our findings could be explained by the lower rigidity and higher grade of freedom for expansion in the PS and point towards the fact that parapharyngeal surgery should be performed only by experienced, high-volume surgeons with awareness of the demanding histologic profile of PAs in this localization. It seems that PAs of the PG and PS are two different phenotypes of the same histologic entity. Capsular dissection in the parapharyngeal space seems to be somewhat facilitated through the limited number of satellite lesions

and their limited distance to the main lesion. A thorough review of the relevant literature concerning a potential effect of the molecular landscape and tumor microenvironment could not reveal any association between these parameters and the capsular phenotype as well as the biologic behavior of the PA in different anatomic sites. The lack of such information on the clinical relevance of these factors at present and necessitates further experimental studies for elucidation of potential molecular pathogenetic pathways.

Author Contributions: Conceptualization, B.H. and K.M.; methodology, B.H., K.M., M.S., A.-O.G.; software, M.S., S.K.M., K.M.; validation, B.H., V.T., M.K., J.C., K.M.; formal analysis, B.H., V.T., M.K., J.C., K.M.; B.H., V.T., M.K., J.C., K.M.; resources, B.H., K.M.; data curation, B.H., V.T., M.K., J.C., K.M.; writing—original draft preparation, B.H., V.T., M.K., J.C., A.A., M.S., H.I., K.M.; writing—review and editing, B.H., V.T., M.K., J.C., A.A., A.-O.G., M.S., H.I., K.M.; visualization, B.H., V.T., M.K., J.C., A.A., A.-O.G., M.S., H.I., K.M.; supervision, B.H., K.M.; project administration, B.H., J.C., H.I., K.M.; funding acquisition, K.M. and H.I. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: The authors thank Petra G uthlein for her valuable assistance in the collection of the data.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Dulguerov, P.; Todic, J.; Pusztaszeri, M.; Alotaibi, N.H. Why Do Parotid Pleomorphic Adenomas Recur? A Systematic Review of Pathological and Surgical Variables. *Front. Surg.* **2017**, *4*, 26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Seifert, G.; Langrock, I.; Donath, K. A pathological classification of pleomorphic adenoma of the salivary glands (author's transl). *HNO* **1976**, *24*, 415–426. [[PubMed](#)]
- Harney, M.S.; Murphy, C.; Hone, S.; Toner, M.; Timon, C.V. A histological comparison of deep and superficial lobe pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Head Neck* **2003**, *25*, 649–653. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Zbaren, P.; Stauffer, E. Pleomorphic adenoma of the parotid gland: Histopathologic analysis of the capsular characteristics of 218 tumors. *Head Neck* **2007**, *29*, 751–757. [[CrossRef](#)]
- Iro, A.K.; Agaimy, A.; Muller, S.K.; Sievert, M.; Iro, H.; Mantsopoulos, K. Satellite nodules in pleomorphic adenomas of the parotid gland: A nightmare for less invasive parotid surgery? *Oral Oncol.* **2021**, *115*, 105218. [[CrossRef](#)]
- Mantsopoulos, K.; Iro, A.K.; Sievert, M.; Muller, S.K.; Agaimy, A.; Schapher, M.; Koch, M.; Iro, H. Is extracapsular dissection for pleomorphic adenoma rather a euphemism for enucleation that jeopardises the intactness of the capsule? *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2021**. [[CrossRef](#)]
- Mantsopoulos, K.; Sievert, M.; Iro, A.K.; Muller, S.K.; Koch, M.; Schapher, M.; Agaimy, A.; Iro, H. Histopathological comparison of pleomorphic adenomas of the parotid and submandibular gland. *Oral Dis.* **2021**. [[CrossRef](#)]
- Mantsopoulos, K.; Iro, H. Tumour spillage of the pleomorphic adenoma of the parotid gland: A proposal for intraoperative measures. *Oral Oncol.* **2021**, *112*, 104986. [[CrossRef](#)]
- Buchta, P.; Thimsen, V.; Iro, A.K.; Agaimy, A.; Iro, H.; Mantsopoulos, K. The influence of the capsular defect as a risk factor for recurrence in pleomorphic adenoma. *Laryngo Rhino Otol.* **2021**. [[CrossRef](#)]
- Valstar, M.H.; Andreasen, S.; Bhairosing, P.A.; McGurk, M. Natural history of recurrent pleomorphic adenoma: Implications on management. *Head Neck* **2020**, *42*, 2058–2066. [[CrossRef](#)]
- Carlson, R.E.; Ord, R.A. *Salivary Gland Pathology, Diagnosis and Management*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2021; pp. 238–241.
- Yang, T.L.; Hsiao, T.Y.; Wang, C.P.; Lou, P.J.; Ko, J.Y. Extracapsular dissection for minimal resection of benign parapharyngeal tumor. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2012**, *269*, 2097–2102. [[CrossRef](#)]
- Horowitz, G.; Ben-Ari, O.; Wasserzug, O.; Weizman, N.; Yehuda, M.; Fliss, D.M. The transcervical approach for parapharyngeal space pleomorphic adenomas: Indications and technique. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e90210. [[CrossRef](#)]
- Lopes, M.L.; Barroso, K.M.; Henriques, A.C.; Dos Santos, J.N.; Martins, M.D.; de Souza, L.B. Pleomorphic adenomas of the salivary glands: Retrospective multicentric study of 130 cases with emphasis on histopathological features. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2017**, *274*, 543–551. [[CrossRef](#)]

15. Mantsopoulos, K.; Muller, S.; Agaimy, A.; Goncalves, M.; Koch, M.; Wust, W.; Bohr, C.; Iro, H. Extracapsular dissection in the parapharyngeal space: Benefits and potential pitfalls. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2017**, *55*, 709–713. [\[CrossRef\]](#)
16. Mendelsohn, A.H.; Bhuta, S.; Calcaterra, T.C.; Shih, H.B.; Abemayor, E.; St John, M.A. Parapharyngeal space pleomorphic adenoma: A 30-year review. *Laryngoscope* **2009**, *119*, 2170–2174. [\[CrossRef\]](#)
17. Guntinas-Lichius, O.; Klussmann, J.P.; Wittekandt, C.; Stennert, E. Parotidectomy for benign parotid disease at a university teaching hospital: Outcome of 963 operations. *Laryngoscope* **2006**, *116*, 534–540. [\[CrossRef\]](#)
18. Piekarski, J.; Nejc, D.; Szymczak, W.; Wronski, K.; Jeziorski, A. Results of extracapsular dissection of pleomorphic adenoma of parotid gland. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **2004**, *62*, 1198–1202. [\[CrossRef\]](#)
19. Lombardi, D.; Ferrari, M.; Paderno, A.; Taboni, S.; Rampinelli, V.; Barbara, F.; Schreiber, A.; Mattavelli, D.; Tomasoni, M.; Farina, D.; et al. Selection of the surgical approach for lesions with parapharyngeal space involvement: A single-center experience on 153 cases. *Oral Oncol.* **2020**, *109*, 104872. [\[CrossRef\]](#)
20. Paderno, A.; Piazza, C.; Nicolai, P. Recent advances in surgical management of parapharyngeal space tumors. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2015**, *23*, 83–90. [\[CrossRef\]](#)
21. Fermi, M.; Serafini, E.; Ferri, G.; Alicandri-Ciufelli, M.; Presutti, L.; Mattioli, F. Management of parapharyngeal space tumors with transparotid-transcervical approach: Analysis of prognostic factors related with disease-control and functional outcomes. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2021**. [\[CrossRef\]](#)
22. Riffat, F.; Dwivedi, R.C.; Palme, C.; Fish, B.; Jani, P. A systematic review of 1143 parapharyngeal space tumors reported over 20 years. *Oral Oncol.* **2014**, *50*, 421–430. [\[CrossRef\]](#)
23. Zbaren, P.; Vander Poorten, V.; Witt, R.L.; Woolgar, J.A.; Shaha, A.R.; Triantafyllou, A.; Takes, R.P.; Rinaldo, A.; Ferlito, A. Pleomorphic adenoma of the parotid: Formal parotidectomy or limited surgery? *Am. J. Surg.* **2013**, *205*, 109–118. [\[CrossRef\]](#)
24. Grant, J. *An Atlas of Anatomy*, 6th ed.; Williams & Wilkins: Baltimore, MD, USA, 1972.
25. Patey, D.H.; Thackray, A.C. The pathological anatomy and treatment of parotid tumours with retropharyngeal extension (dumb-bell tumours); with a report of 4 personal cases. *Br. J. Surg.* **1957**, *44*, 352–358. [\[CrossRef\]](#)
26. Stennert, E.; Guntinas-Lichius, O.; Klussmann, J.P.; Arnold, G. Histopathology of pleomorphic adenoma in the parotid gland: A prospective unselected series of 100 cases. *Laryngoscope* **2001**, *111*, 2195–2200. [\[CrossRef\]](#)
27. Cotran, R.S.; Kumar, V.; Collins, T. Neoplasia. In *Robbins' Pathologic Basis of Disease*, 6th ed.; Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T., Eds.; Saunders: Philadelphia, PA, USA, 1998.
28. Evans, R.W.; Cruickshanks, A.H. *Epithelial Tumours of the Salivary Glands*; Saunders: Philadelphia, PA, USA, 1970.
29. Eneroth, C.M. Mixed tumors of major salivary glands: Prognostic role of capsular structure. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **1965**, *74*, 944–953. [\[CrossRef\]](#)
30. Mantsopoulos, K.; Thimsen, V.; Gostian, A.O.; Muller, S.K.; Sievert, M.; Iro, A.K.; Agaimy, A.; Iro, H. Histopathology of Parotid Pleomorphic Adenomas: A “Pleomorphic Approach” to a Demanding Lesion. *Laryngoscope* **2022**, *132*, 73–77. [\[CrossRef\]](#)
31. Kandasamy, J.; Smith, A.; Diaz, S.; Rose, B.; O'Brien, C. Heterogeneity of PLAG1 gene rearrangements in pleomorphic adenoma. *Cancer Genet. Cytogenet* **2007**, *177*, 1–5. [\[CrossRef\]](#)
32. Agaimy, A.; Ihrler, S.; Baneckova, M.; Costes Martineau, V.; Mantsopoulos, K.; Hartmann, A.; Iro, H.; Stoehr, R.; Skalova, A. HMGA2-WIF1 Rearrangements Characterize a Distinctive Subset of Salivary Pleomorphic Adenomas With Prominent Trabecular (Canalicular Adenoma-like) Morphology. *Am. J. Surg. Pathol.* **2021**. [\[CrossRef\]](#)
33. Triantafyllou, A.; Thompson, L.D.; Devaney, K.O.; Bell, D.; Hunt, J.L.; Rinaldo, A.; Vander Poorten, V.; Ferlito, A. Functional Histology of Salivary Gland Pleomorphic Adenoma: An Appraisal. *Head Neck Pathol.* **2015**, *9*, 387–404. [\[CrossRef\]](#)
34. Linxweiler, M.; Wang, J.; Morris, L.G.T. The role of immune surveillance in malignant transformation of benign salivary gland tumors. *Oncotarget* **2021**, *12*, 592–595. [\[CrossRef\]](#)

11. Literaturverzeichnis

1. Seifert, G., I. Langrock, and K. Donath, [A pathological classification of pleomorphic adenoma of the salivary glands (author's transl)]. HNO, 1976. **24**(12): p. 415-26.
2. Chason, H.M. and B.W. Downs, *Anatomy, Head and Neck, Parotid Gland*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
3. Seifert, G., *Oralpathologie I: Pathologie der Speicheldrüsen*. 2013: Springer-Verlag.
4. Bialek, E.J., et al., *US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls*. Radiographics, 2006. **26**(3): p. 745-63.
5. Tamplen, M., et al., *Controversies in Parotid Defect Reconstruction*. Facial Plast Surg Clin North Am, 2016. **24**(3): p. 235-43.
6. Hinganu, D., et al., *The anatomical and functional characteristics of parotid fascia*. Rom J Morphol Embryol, 2017. **58**(4): p. 1327-1331.
7. Waschke, J.B., Tobias; Paulsen, Friedrich, *Sobotta Lehrbuch Anatomie*. 2019, Elsevier Health Sciences. 550.
8. Carlson, G.W., *The salivary glands. Embryology, anatomy, and surgical applications*. Surg Clin North Am, 2000. **80**(1): p. 261-73, xii.
9. Bourier, M., *Benigne Speicheldrüsentumoren Eine retrospektive Analyse über 15 Jahre aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität München im Vergleich zur aktuellen Literatur*. 2021, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.
10. E. Stennert, M.J.I., *Chirurgie der Glandula parotis einschließüch rekonstruktiver Fazialis-Chirurgie: Standard und Qualitätssicherung*. Laryngo-Rhino-Otologie, 2001: p. 156-197.
11. Haubrich, J. and A. Miehke, *Therapy of parotid tumors*. Chirurg, 1978. **49**(2): p. 114-6.
12. Yoo, G.H., et al., *Warthin's tumor: a 40-year experience at The Johns Hopkins Hospital*. Laryngoscope, 1994. **104**(7): p. 799-803.
13. Eveson, J.W. and R.A. Cawson, *Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution*. J Pathol, 1985. **146**(1): p. 51-8.
14. Spiro, R.H., *Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients*. Head Neck Surg, 1986. **8**(3): p. 177-84.
15. Zahran, M., et al., *The Role of FNAC in the Diagnosis and Management of Warthin Tumour: Analysis of 74 Cases*. Int Arch Otorhinolaryngol, 2021. **25**(3): p. e379-e382.
16. Bokhari, M.R. and J. Greene, *Pleomorphic Adenoma*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
17. Jardel, P., et al., [Radiation therapy for pleomorphic adenoma of the parotid]. Cancer Radiother, 2014. **18**(1): p. 68-76.
18. Chilla, R., [Diagnosis and therapy of salivary gland tumors. I]. HNO, 1995. **43**(10): p. 627-33.
19. Zernial, O., et al., *Long-term recurrence rate of pleomorphic adenoma and postoperative facial nerve paresis (in parotid surgery)*. J Craniomaxillofac Surg, 2007. **35**(3): p. 189-92.
20. Baker, S. and K.C. Ossoinig, *Ultrasonic evaluation of salivary glands*. Trans Sect Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1977. **84**(4 Pt 1): p. ORL-750-62.
21. Pirschel, J., *Ultraschall im Kopf-Hals-Bereich*. 1984: Springer, Berlin, Heidelberg. 53-61.
22. Behrbohm, H.B., Heiko; Behrbohm, Gabriele; , *Erkrankungen der Speicheldrüsen – die Tumoren*.
23. Bradley, J., Patrick; Guntinas-Lichius, Orlando, *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*, in *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. 2011, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York. p. 66-69.
24. Eytan, D.F., et al., *Utility of preoperative fine needle aspiration in parotid lesions*. Laryngoscope, 2018. **128**(2): p. 398-402.
25. Krombach, *Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax*. 2015.
26. Schulte, E.S., Udo; Schünke, Michael;, *PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2018: Thieme.

27. Krmpotic-Nemanic, J.D., W.; Helms, J., *Chirurgische Anatomie des Kopf-Hals-Bereiches*, in *Chirurgische Anatomie des Kopf-Hals-Bereiches*. 1985, Springer, Berlin, Heidelberg. p. 99-106.
28. Mantsopoulos, K., et al., *Is extracapsular dissection for pleomorphic adenoma rather a euphemism for enucleation that jeopardises the intactness of the capsule?* Br J Oral Maxillofac Surg, 2021.
29. Heckmann, J.G.e.a., *S2k-Leitlinie Therapie der idiopathischen Fazialisparese (Bell's palsy)*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017.
30. Neumann, A., et al., *[The incidence of Frey syndrome following parotidectomy: results of a survey and follow-up]*. HNO, 2011. **59**(2): p. 173-8.
31. Rustemeyer, J., H. Eufinger, and A. Bremerich, *The incidence of Frey's syndrome*. J Craniomaxillofac Surg, 2008. **36**(1): p. 34-7.
32. Motz, K.M. and Y.J. Kim, *Auriculotemporal Syndrome (Frey Syndrome)*. Otolaryngol Clin North Am, 2016. **49**(2): p. 501-9.
33. Reiß, M., *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 2009: Springer Berlin Heidelberg. 552-558.
34. Mantsopoulos, K., M. Goncalves, and H. Iro, *Transdermal scopolamine for the prevention of a salivary fistula after parotidectomy*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2018. **56**(3): p. 212-215.
35. Chilla, R., *[Revision of the parotid--assessing the risk and indications status for re-parotidectomy]*. HNO, 1990. **38**(1): p. 33-7.
36. Welsch, U.K., Wolfgang; Deller, Thomas, *Histologie - Das Lehrbuch*, in *Histologie - Das Lehrbuch*. 2018, Urban; Fischer: in Elsevier.
37. Zbaren, P. and E. Stauffer, *Pleomorphic adenoma of the parotid gland: histopathologic analysis of the capsular characteristics of 218 tumors*. Head Neck, 2007. **29**(8): p. 751-7.
38. Enescu, A.S., et al., *Histopathological study of pleomorphic adenoma of salivary glands*. Rom J Morphol Embryol, 2014. **55**(3 Suppl): p. 1149-53.
39. Dardick, I., et al., *Salivary gland myoepithelioma variants. Histological, ultrastructural, and immunocytological features*. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1989. **416**(1): p. 25-42.
40. Noguchi, S., et al., *Demonstration of monoclonal origin of human parotid gland pleomorphic adenoma*. Cancer, 1996. **77**(3): p. 431-5.
41. Seifert, G. and K. Donath, *[Morphology of salivary gland diseases]*. Arch Otorhinolaryngol, 1976. **213**(1): p. 111-208.
42. Gehrking, I., *STELLENWERT DER PRÄOPERATIVEN ASPIRATIONSZYTOLOGIE BEI DER CHIRURGIE DER GLANDULA PAROTIDEA UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER GUTARTIGEN SPEICHELDRÜSENTUMORE*, in *Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde*. 2006, Universität zu Lübeck.
43. Causevic Vucak, M. and T. Masic, *The incidence of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland in relation to the choice of surgical procedure*. Med Glas (Zenica), 2014. **11**(1): p. 66-71.

12. Danksagung

Mein großer und herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Konstantinos Mantsopoulos für seine stets freundliche, schnelle Hilfe und seine Unterstützung, die mir zu jeder Zeit Ansporn als auch Rückhalt war.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Heinrich Iro, Klinikdirektor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kopf- und Halschirurgie für die Möglichkeit der Promotion danken.

Ich danke Professor Dr. med. Jannis Constantinidis von der Aristoteles-Universität Thessaloniki für die Bereitstellung weiterführender Daten. Für die erneute sorgfältige Auswertung der histologischen Schnitte, die Voraussetzung für diese Studie waren, möchte ich Herr Professor Dr. med. Abbas Agaimy danken.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Robert Hättich, der mir mit Ratschlägen und Kritik zur Seite stand.

Schließlich möchte ich meinen Eltern, die mich in Allem unterstützen, was mir wichtig ist meine tiefe Dankbarkeit ausdrücken.