

G. Seifert · Institut für Pathologie der Universität Hamburg

# Karzinome in vorbestehenden Warthin-Tumoren (Zystadenolymphomen) der Parotis

## Klassifikation, Pathogenese und Differentialdiagnose

### Zusammenfassung

Eine maligne Transformation vorbestehender Warthin-Tumoren der Parotis in Karzinome ist – verglichen mit der Entwicklung von Karzinomen in vorbestehenden pleomorphen Adenomen – sehr selten. In 5 Fällen, welche von 1965 bis 1996 im Speicheldrüsen-Register Hamburg beobachtet wurden, handelte es sich um 2 Mukoepidermoidkarzinome und um je 1 onkozytäres Karzinom, Plattenepithelkarzinom und Azinuszellkarzinom. In der Pathogenese werden die benignen onkozytären Epithelverbände durch maligne neoplastische Epithelbildungen zunächst an der Oberfläche der Tumorzysten des Warthin-Tumors ersetzt, wobei sich auch Übergänge von Plattenepithel- und Becherzellmetaplasien zu malignen Zellformen beobachten lassen. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer infiltrativen Ausbreitung des Karzinoms in das lymphoide Stroma des Warthin-Tumors, mitunter auch zur Infiltration des angrenzenden Gewebes und seltener zu Lymphknotenmetastasen. Die eigenen Befunde werden im Hinblick auf die Klassifikation der Karzinome und die Differentialdiagnose mit den bisher im Schrifttum mitgeteilten Beobachtungen analysiert.

### Schlüsselwörter

Warthin-Tumor · Karzinom · Pathogenese · Klassifikation · Differentialdiagnose

Die maligne Transformation primär benigner Speicheldrüsentumoren ist bisher vorwiegend bei Karzinomen beschrieben worden, die sich auf dem Boden vorbestehender pleomorpher Adenome entwickelt haben. Die Häufigkeit des Vorkommens von Karzinomen in pleomorphen Adenomen wird in größeren Sammelstatistiken mit 3–4% angegeben [40]. Im Gegensatz hierzu ist die Entwicklung von Karzinomen in vorbestehenden Warthin-Tumoren der Parotis außerordentlich selten [5, 13, 14, 40, 48]. Vereinzelt liegen auch Beobachtungen über Karzinome in Basalzellenadenomen, insbesondere vom membranösen Typ („dermal anlage type“; [25, 40]) und über eine maligne Transformation von myoepithelialen Adenomen [40] vor.

Die Diagnose eines Karzinoms in einem Warthin-Tumor darf nur gestellt werden, wenn mehrere diagnostische Kriterien exakt erfüllt sind. Hierzu gehören der eindeutige Nachweis des vorbestehenden Warthin-Tumors, die maligne Transformation des primär onkozytären Epithels in maligne epitheliale Zellen und die infiltrative Ausbreitung des Karzinoms innerhalb des Warthin-Tumors, zusätzlich je nach Tumorart auch das Einwachsen des Karzinoms ins angrenzende Gewebe oder die Ausbildung von Metastasen. Fehlen diese

exakten Kriterien, so muß differentialdiagnostisch ein außerhalb des Warthin-Tumors lokalisierter Primärtumor mit Metastasen in das lymphoide Stroma des Warthin-Tumors angenommen werden.

Im Material des Speicheldrüsen-Registers Hamburg konnten von 1965 bis 1996 bisher 5 Karzinome in Warthin-Tumoren beobachtet werden. Diese 5 Fälle sollen morphologisch und pathogenetisch analysiert und im Hinblick auf die Klassifikation und Differentialdiagnose mit den bisherigen Mitteilungen des Schrifttums verglichen werden.

### Material und Methodik

Bei einem Gesamtkollektiv von über 18000 Speicheldrüsen, welche von 1965 bis 1996 im Speicheldrüsen-Register Hamburg registriert wurden, entfielen fast 900 Fälle auf die Gruppe der Warthin-Tumoren. Bezogen auf die Gesamtzahl der Adenome, sind die Warthin-Tumoren mit einem Anteil von über 20% nach den pleomorphen Adenomen die zweithäufigste Adenom-

---

Prof. Dr. G. Seifert  
Institut für Pathologie der Universität,  
Martinistraße 52 UKE, D-20246 Hamburg

G. Seifert

## Carcinomas in pre-existing Warthin tumours (cystadenolymphomas) of the parotid gland – Classification, pathogenesis, differential diagnosis

### Summary

Malignant transformation of pre-existing Warthin tumours of the parotid gland in carcinomas is very rare compared with the development of carcinomas in pre-existing pleomorphic adenomas. Five cases examined in the Salivary Gland Register of Hamburg 1965–1996 were classified in 2 cases as mucoepidermoid carcinoma and in each of one case as oncocytic carcinoma, squamous cell carcinoma and acinic cell carcinoma. In the pathogenesis the benign oncocytic epithelial formations at the surface of the cystic spaces are restricted by malignant neoplastic epithelial cells in the course of which transitions of squamous cell metaplasia or goblet cell metaplasia can be observed. In the further course an infiltrating spread of the carcinoma takes place into the lymphoid stromal component of the Warthin tumour, sometimes also an infiltration of the surrounding tissue and rarely to cervical lymph node metastases. The own findings are analysed concerning the classification of the carcinomas and the differential diagnosis under consideration of the until now reported cases of the literature.

### Key words

Warthin tumour · Carcinoma · Pathogenesis · Classification · Differential diagnosis

## Übersicht

form der Speicheldrüsen [40]. In lediglich 5 Fällen konnte ein Karzinom in einem vorbestehenden Adenom klassifiziert werden. Dies entspricht einer Häufigkeit des Vorkommens von Karzinomen in Warthin-Tumoren von ca. 0,5%. Von den in Paraffin eingebetteten Schnittpräparaten wurden folgende Standardfärbungen durchgeführt: Hämatoxylin-Eosin, PAS-Reaktion und Astrablau. Zusätzlich wurden immunhistologische Untersuchungen nach der APAAP-Methode vorgenommen. Folgende Antikörper wurden verwendet: Zytokeratin (CKMNF DAKO Diagnostika Hamburg) Vimentin (PROGEN Biotechnik Heidelberg), S-100, EMA und CEA (DAKO Diagnostika Hamburg). Als Negativkontrolle wurde normales Kaninchenserum des primären Antikörpers verwendet.

Für die Überlassung der klinischen Daten und Gewebpräparate danken wir den einsendenden Kliniken und Pathologen.

### Beschreibung der Befunde

#### Fall 1

54 Jahre alte Frau mit einem 4 cm im Durchmesser großen, teilweise zystischen Tumorknoten am unteren linken Parotispol. Die partielle Parotidektomie ergab kein weiteres Geschwulstgewebe außerhalb des Tumorknotens. Weitere Details sind in einer früheren kasuistischen Mitteilung enthalten [42].

Histologisch fand sich ein Warthin-Tumor innerhalb eines an die Parotis angrenzenden Lymphknotens. Stellenweise war das onkozytäre Epithel durch Plattenepithelmetaplasien ersetzt. In zahlreichen Arealen des Warthin-Tumors fand sich eine Transformation der benignen onkozytären Zellverbände (Abb. 1) in atypische drüsige-papilläre und azinäre Formationen, welche unregelmäßig angeordnet waren und aus vielschichtigen Zellformationen bestanden. Diese wuchsen teils in die Lichtung der vorbestehenden Zysten, teils auch infiltrativ in das tiefer gelegene lymphoide Stroma (Abb. 2). Die Zellen an der Oberfläche der papillären Projektionen wiesen eine deutliche Polymorphie auf. Ein Durchbruch durch die Tumorkapsel oder ein Übergreifen auf das angrenzende Parotisgewebe lag nicht vor. Aus dem postoperativen Verlauf ergab sich kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv oder eine Metastasierung.

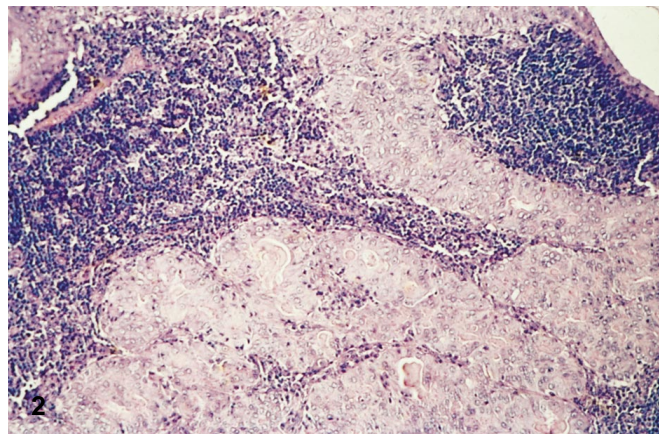
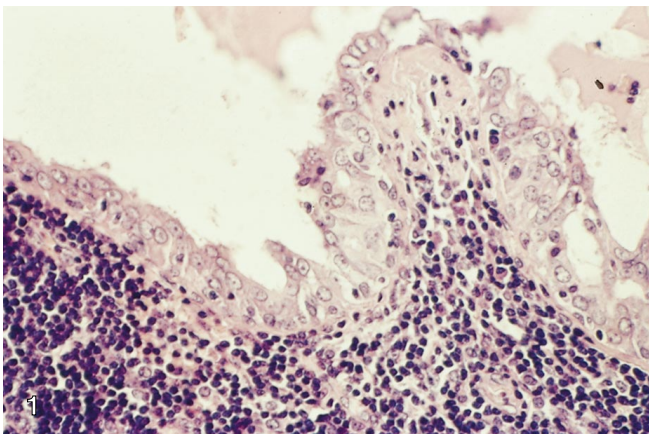
*Diagnose:* Azinuszellkarzinom in einem vorbestehenden Warthin-Tumor der Parotis.

#### Fall 2

Ein 62 Jahre alter Mann mit einem 2 cm im Durchmesser großen abgekapselten Tumorknoten am unteren Pol der rechten Parotis. Auf der Tumorschnittfläche fanden sich multiple kleine Zysten mit gelatinösem Inhalt. Die Aufarbeitung des 3,5 cm großen partiellen Parotidektomiepräparates

Abb. 1 ▼ Fall 1: Warthin-Tumor mit Zystenbegrenzung durch onkozytäres Epithel und fokale Epithelproliferation. Hämatoxylin-Eosin (Vergr. 250:1)

Abb. 2 ▼ Fall 1: Tumorinfiltration des lymphoiden Stromas des Warthin-Tumors durch Nester eines Azinuszellkarzinoms. Hämatoxylin-Eosin (Vergr. 100:1)





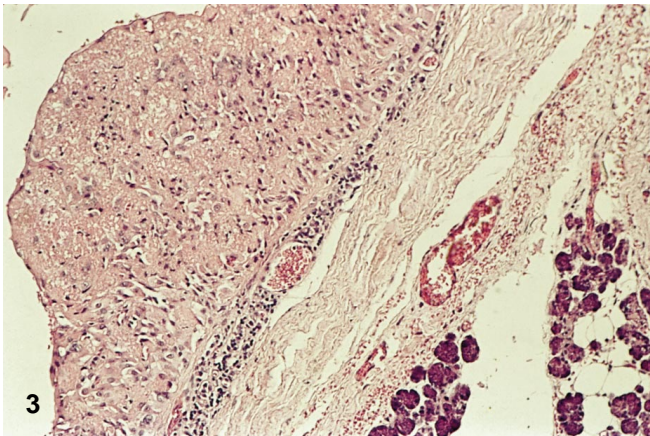


Abb. 3 ▲ Fall 2: Warthin-Tumor mit fokaler onkozytärer Epithelproliferation; außerhalb des Warthin-Tumors angrenzendes Drüsengewebe der Parotis. Hämatoxylin-Eosin (Vergr. 100:1)

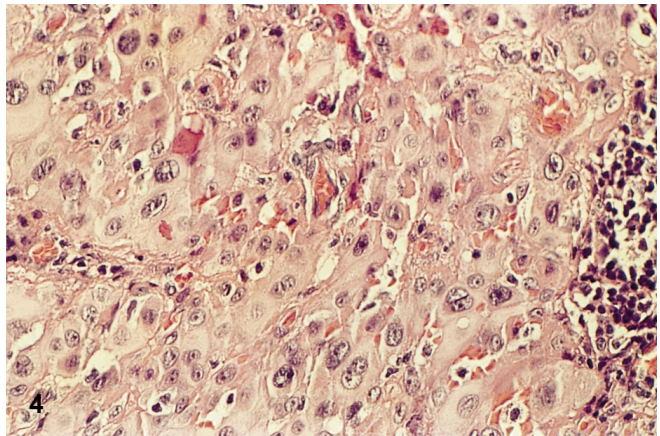


Abb. 4 ▲ Fall 2: Infiltration des lymphoiden Stromas durch atypische onkozytäre Zellnester mit azidophilem granulärem Zytoplasma. Hämatoxylin-Eosin (Vergr. 250:1)

ergab kein weiteres Geschwulstgewebe außerhalb des makroskopisch erkennbaren Knotens.

Histologisch handelte es sich um einen Warthin-Tumor, in welchem neben onkozytären typischen Epithelverbänden auch regressive Veränderungen und zahlreiche Plattenepithelmetaplasien vorlagen. Zusätzlich fanden sich Einschlüsse von Cholesterinkristallen und fokale Fremdkörperreaktionen in Bezirken mit Sekretaustritten in das Interstitium. Im Bereich der Karzinomentwicklung lag eine Transformation der doppelreihigen onkozytären Zellformationen in mehrschichtige atypische onkozytäre Drüsenverbände vor (Abb. 3). Die malignen onkozytären Zellen waren durch unregelmäßig große chromatinreichere Zellkerne, vermehrte Mitosen und ein unregelmäßig breites azidophiles Zytoplasma gekennzeichnet. Von der Oberfläche der Zysten drangen die malignen Zellen infiltrativ in das darunter gelegene lymphoide Stroma vor (Abb. 4). Eine Infiltration in das an den Warthin-Tumor angrenzende Gewebe lag nicht vor. Metastasen oder Rezidive wurden im weiteren klinischen Verlauf nicht beobachtet.

*Diagnose:* Onkozytäres Karzinom in einem metaplastischen Warthin-Tumor der Parotis.

### Fall 3

Ein 70 Jahre alter Mann mit einem 4,5 cm großen, teilweise zystischen abgegrenzten Tumor am unteren Parotis-

pol. Die Parotidektomie ergab kein weiteres Geschwulstgewebe in der restlichen Parotis. Innerhalb des sonst typisch aufgebauten Warthin-Tumors ließen sich fokale Plattenepithelmetaplasien und stellenweise auch kristalloide Ablagerungen beobachten. Im Bereich der malignen Transformation wurde das benigne onkozytäre Epithel durch solide mehrschichtige epidermoide Zellverbände ersetzt, welche invasiv in das lymphoide Stroma des Warthin-Tumors einwuchsen (Abb. 5). Die epidermoiden Zellen enthielten polymorphe Zellkerne mit atypischen Mitosen. Eine Infiltration der Kapsel des Warthin-Tumors lag nicht vor. Desgleichen traten weder Metastasen noch Rezidive nach dem operativen Eingriff auf.

*Diagnose:* Nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom in einem Warthin-Tumor der Parotis.

### Fall 4

78 Jahre alte Frau mit einem abgegrenzten Geschwulstknoten am unteren Parotispol. Der weitere Verlauf nach der Parotisoperation ergab weder Hinweise auf Metastasen noch Rezidive. Das übrige Parotisdgewebe war tumorfrei.

Histologisch fand sich ein typischer Warthin-Tumor mit doppelreihig angeordneten onkozytären Zellen (Abb. 6). In den Zonen der malignen Transformation war ein biphasisch differenzierter maligner Tumor ent-

wickelt mit soliden epidermoiden Formationen und schleimbildenden Becherzellen sowie schleimgefüllten Mikrozysten. Das Tumorgewebe hatte das lymphoide Stroma des vorbestehenden Warthin-Tumors infiltriert (Abb. 7). Die bindegewebige Kapsel des Warthin-Tumors war dagegen nicht durchwachsen.

*Diagnose:* Mukoepidermoidkarzinom in einem Warthin-Tumor der Parotis.

### Fall 5

73 Jahre alter Mann mit einem 5 cm im Durchmesser großen abgegrenzten Tumorknoten der rechten Parotis. Auf der graubräunlichen Tumorschnittfläche

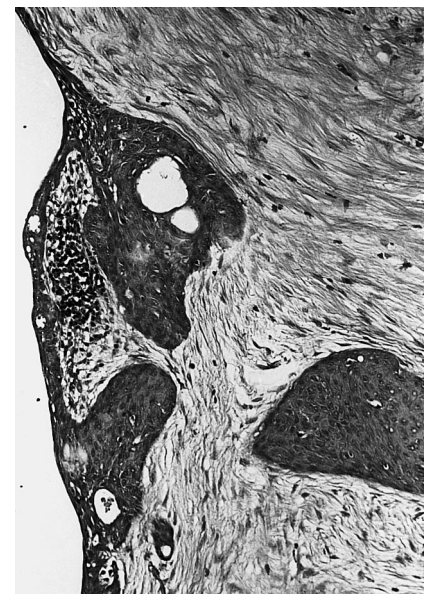


Abb. 5 ▲ Fall 3: Metaplastischer Warthin-Tumor mit Übergang der Plattenepithelmetaplasie in ein invasives Plattenepithelkarzinom; hyaline Stromaumwandlung des Warthin-Tumors. Hämatoxylin-Eosin (Vergr. 100:1)



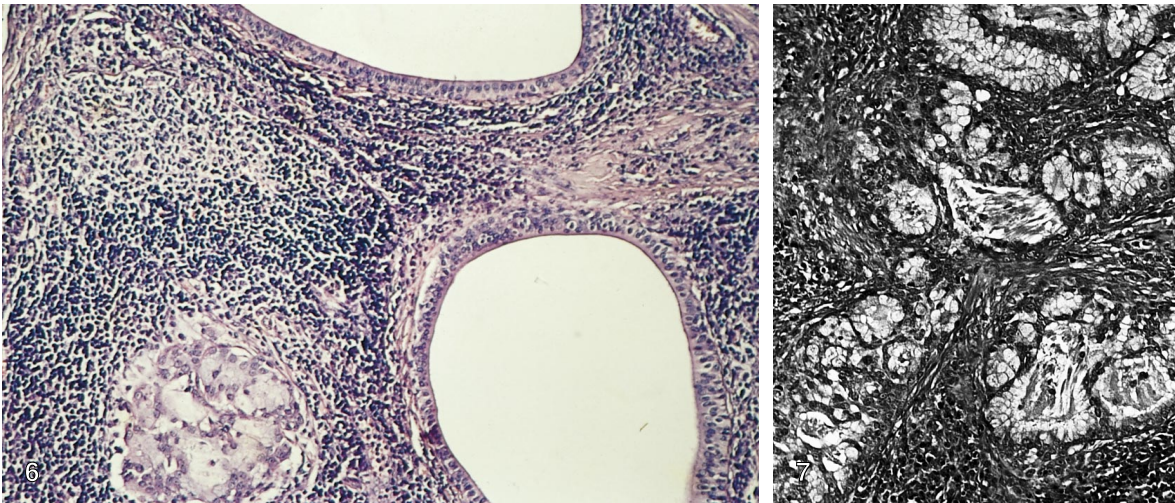


Abb. 6 ▲ Fall 4: Warthin-Tumor mit einzelnen erhaltenen, onkozytär begrenzten Zysten und Infiltration des lymphoiden Stromas durch Nester eines Mukoepithelkarzinoms. Hämatoxylin-Eosin (Vergr. 100:1)

Abb. 7 ▲ Fall 4: Mukoepithelkarzinom mit Infiltration des lymphoiden Stromas des Warthin-Tumors. Hämatoxylin-Eosin (Vergr. 100:1)

fanden sich kleine schleimgefüllte Zysten und einzelne, mehr solide grauweiße Areale. Einige Monate später wurde ein 4 cm im Durchmesser großer abgekapselter Tumor der linken Parotis mit analogem makroskopischen Befund entfernt. Innerhalb des restlichen Parotisgewebes konnte kein weiteres Tumorgewebe nachgewiesen werden. Metastasen oder Rezidive wurden bisher nicht beobachtet.

Histologisch fanden sich in beiden Operationspräparaten analog auf-

gebaute Warthin-Tumoren mit onkozytär ausgekleideten Zysten und papillären Projektionen. In zahlreichen Arealen waren Plattenepithelmetaplasien und auch Einschlüsse von Becher-

zellen nachweisbar. In den Übergangszonen zur malignen Transformation wurde das onkozytäre Epithel durch ein vielschichtiges Epithel mit lokaler Invasion ins lymphoide Stroma des Warthin-Tumors ersetzt (Abb. 8). Die malignen Tumorareale bestanden beiderseits aus biphasisch differenzierten Karzinomen mit epidermoiden Zellverbänden und Becherzellkomplexen (Abb. 9) sowie Mikrozysten, welche schleimiges Sekret enthielten. Wäh-

Abb. 8 ▼ Fall 5: Warthin-Tumor mit Übergang des onkozytären Epithels in ein Mukoepithelkarzinom. Expression von Zytokeratin. APAAP-Methode (Vergr. 100:1)

Abb. 9 ▼ Fall 5: Mukoepithelkarzinom mit Begrenzung von Tumorzysten durch epidermoide Zellen und schleimbildende Becherzellen unter Einschluss von Mikrozysten. PAS-Reaktion (Vergr. 100:1)

Abb. 10 ▼ Fall 5: Mukoepithelkarzinom (hellzellige Variante) mit Infiltration hyalin transformierter Stromaareale. PAS-Reaktion (Vergr. 100:1)

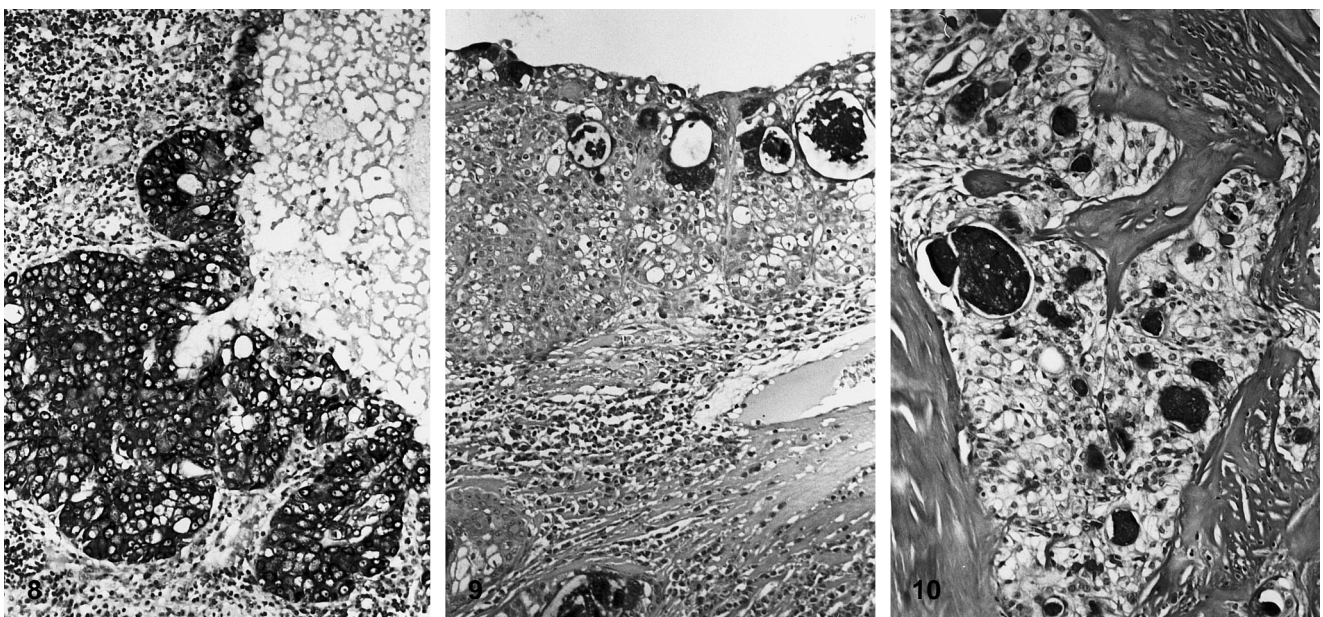


Tabelle 1

**Exakt dokumentierte Fälle von Karzinomen in Warthin-Tumoren<sup>a</sup>**

**Plattenepithelkarzinome**

- Lederman (1943):  
66 Jahre alter Mann; 3×2 cm großer derber gelappter Tumorknoten der linken Parotis und multiple tastbare submandibuläre Lymphknoten. Diagnose eines wenig differenzierten Plattenepithelkarzinoms in einem vorbestehenden Warthin-Tumor. Nach der Operation des Tumors intensive Strahlentherapie. Multiple lokale Tumorrezidive und zervikale Lymphknotenmetastasen. 19 Jahre nach der ersten Operation Tod des Patienten am Tumorleiden
- Baker et al. (1980):  
62 Jahre alter Mann; 2 cm großer Tumor der linken Parotis. Nach Biopsie mit Diagnose eines Warthin-Tumors oberflächliche Parotidektomie. Kein Rezidiv, keine Metastasen. Warthin-Tumor mit ausgedehnten Plattenepithelmetaplasien und Übergang in ein Plattenepithelkarzinom mit zellulärer Atypie und Infiltration des Warthin-Tumors.
- McClatchey et al. (1982):  
50 Jahre alter Mann. Tumor der linken Parotis (keine Größenangabe). Oberflächliche Parotidektomie und Neck dissection. Kein Rezidiv, keine Metastasen. Typischer Warthin-Tumor mit Übergang in ein Plattenepithelkarzinom und Infiltration des angrenzenden oberflächlichen Parotislappens
- Uchibori et al. (1983):  
57 Jahre alter Mann. Zystischer abgekapselter Tumor der linken Parotis (keine Größenangabe). Nach Operation Diagnose eines Warthin-Tumors mit Amyloidablagerungen im lymphoiden Stroma und Infiltration durch ein Plattenepithelkarzinom. Nach 4 Monaten Rezidivtumor (10×5×3) und einzelne zervikale Lymphknotenmetastasen
- Morrison u. Shaw (1988):  
62 Jahre alter Mann. Tumor der rechten Parotis (ohne Größenangabe). Parotidektomie und Strahlentherapie. Kein Rezidiv, keine Metastasen. Warthin-Tumor mit Plattenepithelmetaplasien und Übergang in ein Plattenepithelkarzinom
- Skálová et al. (1994):  
80 Jahre alte Frau; 2×2×4 cm großer, teilweise zystischer Tumor der rechten Parotis. Parotidektomie und lokale Strahlentherapie. Kein Rezidiv, keine Metastasen. Elektronenmikroskopie: epidermoide Tumorzelldifferenzierung (Tonofilamente, Desmosomen, keine Mikrovilli), außerdem einzelne Tumorzellen mit reichlich Mitochondrien (analog onkozytären Zellen)

**Onkozytäre Karzinome:**

- Caldwell et al. (1979):  
33 Jahre alter Mann; seit 10 Jahren ein etwas fluktuierender Tumor der rechten Parotis mit allmählicher Größenzunahme auf 8×6 cm. Nach Parotidektomie kein Rezidiv, keine Metastasen, keine Strahlentherapie. Elektronenmikroskopie: wenig differenziertes onkozytäres Karzinom mit zahlreichen, z.T. dilatierten Mitochondrien und einzelnen lysosomalen Einschlüssen im Zytoplasma der Tumorzellen
- Moosavi et al. (1980):  
33 Jahre alte Frau; 6×4,5×5 cm großer Tumor der rechten Parotis. Kein Rezidiv, keine Metastasen. Elektronenmikroskopie: Übergänge von benignen zu malignen onkozytären Tumorzellen mit reichlich Mitochondrien und einzelnen lysosomalen Einschlüssen
- Nakashima et al. (1983):  
73 Jahre alter Mann; 8×10×5 cm großer, teilweise zystischer Tumor der linken Parotis. Kein Rezidiv, keine Metastasen. Elektronenmikroskopie: maligne onkozytäre Zellen mit zahlreichen großen Mitochondrien
- Krogdahl u. Bretlau (1983):  
75 Jahre alter Mann; 9×7×5 cm großes Operationspräparat mit Einschluß der Parotis und Neck-dissection mit multiplen Lymphknoten. Metastasen in den submandibulären Lymphknoten. Exitus durch Myokardinfarkt. Kein weiteres Geschwulstgewebe
- Brown u. Aparicio (1984):  
68 Jahre alte Frau; 1,8×2,2×1,5 cm großer, teilweise zystischer Tumor der linken Parotis. Metastasen in den zervikalen Lymphknoten. Lokale Radiotherapie. Tod durch Herzinfarkt. Kein weiteres Geschwulstgewebe. Elektronenmikroskopie: onkozytäre Tumorzellen mit zahlreichen Mitochondrien variabler Größe; Übergänge von benignen zu malignen onkozytären Zellen
- Bengoechea et al. (1989):  
67 Jahre alter Mann; 5 cm großer Tumorknoten am rechten Kieferwinkel mit Infiltration des angrenzenden Gewebes unter Einschluß der Parotis. Lokale Radiotherapie. Weitere Tumorausbreitung zur Haut und zum temporalen Lappen des Gehirns. Exitus 5 Monate nach der Operation. Keine Autopsie
- Therkildsen et al. (1992):  
69 Jahre alter Mann; 4,8 cm großer Tumor der linken Parotis. Kein weiteres Geschwulstgewebe, keine Metastasen, kein Tumorrezidiv. Elektronenmikroskopie: Übergang von benignen zu malignen onkozytären Tumorzellen mit zahlreichen Mitochondrien

**Mukoepidermoidkarzinome**

- Gadiant u. Kalfayan (1975):  
60 Jahre alter Mann. 1,8×1,6 cm großer Tumor der linken Parotis. Keine Metastasen, kein Tumorrezidiv

**Sonstige Adenokarzinome**

- Ruebner u. Bramhall (1965):  
67 Jahre alter Mann; 8×5×5 cm großer zystischer Tumor der rechten Parotis. Papillär wachsendes Adenokarzinom mit lokal infiltrativem Wachstum und zervikalen Lymphknotenmetastasen. Lokale Radiotherapie. Tod 3 Jahre nach der Operation wegen Lungeninfarkt und Pneumonie. Lediglich lokale Lymphknotenmetastasen. Kein weiteres Tumorgewebe
- Kessler et al. (1977):  
63 Jahr alter Mann; 2×1,5×1 cm großer Tumor der rechten Parotis. Niedrig differenziertes Adenokarzinom mit tubulären Strukturen. Lokale Lymphknotenmetastasen. Radio- und Chemotherapie. Tod 3 Jahre nach der Operation. Multiple Metastasen in den zervikalen Lymphknoten, in der Haut, der Lunge und Leber



Tabelle 1 Fortsetzung

- Onder et al. (1990):  
77 Jahre alter Mann; 3×1,5 großer Tumor der linken Parotis. Oberflächliche Parotidektomie und Neck dissection. Postoperative Strahlentherapie. Kein Rezidiv, jedoch Lymphknotenmetastasen innerhalb von Parotislymphknoten. Typischer Warthin-Tumor mit Infiltration durch ein gering differenziertes Adenokarzinom. Übergänge des benignen onkozytären Epithels zum Adenokarzinom
- Podlesák et al. (1992):  
79 Jahre alter Mann; Parotidektomie und Neck dissection mit operativer Entfernung von je einem 2×4 cm und 1,5×3,5 cm großen Gewebstück mit Einschluß der rechten Parotis. Lokale Radiotherapie. Kein Tumorrezidiv. Tubulopapilläres Adenokarzinom mit Einschluß onkozytärer Zellformen; lokal invasives Wachstum

### Undifferenzierte Karzinome

- Döbrössy et al. (1972):  
49 Jahre alte Frau; 3×2×2 cm großer abgekapselter zystischer Tumor der rechten Parotis. Typischer Warthin-Tumor. In den folgenden drei Jahren multiple Tumorrezidive in der Nachbarschaft der ersten Exzision mit einer terminalen Tumorgöße von 6×8×4 cm. Strahlen- und Chemotherapie. Exitus im Coma hepaticum nach einer Hepatitis. Warthin-Tumor mit allmählichem Übergang in ein anaplastisches Karzinom mit epidermoiden und großen zylindrischen Zellen mit breitem Zytoplasma und Einschluß einzelner PAS-positiver Substanzen. Metastasen in den regionären Lymphknoten, sonst kein weiteres Geschwulstgewebe

<sup>a</sup> 5 weitere Fälle des Armed Forces Institute of Pathology in Washington (Warnock 1991) wurden nicht aufgeführt, da außer der Tumordiagnose (2mal Plattenepithelkarzinom, je einmal Mukoepidermoidkarzinom, Adenokarzinom und undifferenziertes Karzinom) keine weiteren Details mitgeteilt wurden

rend der Tumor der rechten Seite auf den Bereich des Warthin-Tumors beschränkt blieb, ergab sich auf der linken Seite eine Infiltration des angrenzenden Weichteilgewebes (Abb. 10) mit Einschluß vorwiegend hellzelliger epidermoider Zellen (hellzellige Variante eines Mukoepidermoidkarzinoms).

**Diagnose:** Bilaterales Mukoepidermoidkarzinom in bilateralen metaplastischen Warthin-Tumoren.

Die immunhistologischen Untersuchungen ergaben in allen Fällen übereinstimmend eine deutliche Zytokeratinyexpression sowohl in den onkozytären Epithelien der Warthin-Tumoren als auch in den Karzinomzellen. Die Expression von Vimentin war negativ.

### Diskussion

Warthin-Tumoren sind meist in Parotislymphknoten am unteren Parotispol entwickelt. Ihre Entstehung wird auf Parenchymeinschlüsse in den Parotislymphknoten zurückgeführt. Analog mit Befunden im normalen Parotisgewebe finden sich innerhalb von Warthin-Tumoren fokale Ausbildungen von Plattenepithelmetaplasien oder auch Einschlüsse von Becherzellen [41]. Warthin-Tumoren mit besonders ausgeprägter Plattenepithelmetaplasie werden als „metaplastische“ Warthin-Tumoren klassifiziert. Ihr prozentualer Anteil an der Gesamt-

zahl der Warthin-Tumoren beträgt 7,5%.

In der Pathogenese der malignen Transformation eines Warthin-Tumors in ein Karzinom lassen sich verschiedene Stadien unterscheiden. Initial finden sich gehäuft Übergänge von onkozytären Zellkomplexen zu metaplastischen Plattenepithelverbänden und singulären oder gruppiert angeordneten schleimbildenden Becherzellen. Im weiteren Verlauf wird das onkozytäre Epithel durch vielschichtig ausgebildete atypische Zellen ersetzt, welche zunächst die Lichtung der Zysten auskleiden oder papilläre Projektionen in das Zystenlumen entwickeln. Im Anschluß daran kommt es zu einer Invasion des angrenzenden lymphoiden Stromas durch das Karzinom. In der Mehrzahl der mitgeteilten Fälle bleibt das Karzinom auf den Bereich des Warthin-Tumors beschränkt. Seltener sind Lymphknoten-Metastasen beobachtet worden [7, 12, 20–22, 34, 39, 47] und nur einmal hämatogene Metastasen in Lunge und Leber [20].

In der Mehrzahl der mitgeteilten Fälle handelte es sich um Plattenepithelkarzinome oder onkozytäre Karzinome (s. Tabelle 1 und 2). Seltener sind Mukoepidermoidkarzinome, undifferenzierte Karzinome, Azinuszellkarzinome oder sonstige Adenokarzinome.

Die diagnostischen Kriterien für die Klassifikation als Karzinom in einem vorbestehenden Warthin-Tumor

sind: exakter Nachweis eines vorbestehenden Warthin-Tumors, kontinuierlicher Übergang des benignen doppelreihigen onkozytären Epithels in ein eindeutig malignes mehrschichtiges Epithel, infiltrative Ausbreitung des Karzinoms in das lymphoide Stroma

Tabelle 2  
**Statistische Analyse von 24 Fällen des Schrifttums (s. Tabelle 1) sowie der 5 eigenen Fälle**

- Durchschnittsalter  
50 Jahre (33–80 Jahre)
- Geschlechtsverteilung  
(5 Fälle ohne Angaben)  
18 Männer, 6 Frauen
- Karzinomformen  
8mal onkozytäres Karzinom  
9mal Plattenepithelkarzinom  
5mal Adenokarzinom  
4mal Mukoepidermoidkarzinom  
1mal Azinuszellkarzinom  
2mal anaplastisches Karzinom
- Lokal infiltratives Wachstum  
3 Fälle
- Zervikale Lymphknotenmetastasen  
8 Fälle
- Letaler Ausgang durch den Tumor  
1mal Fernmetastasen (Lunge, Leber)  
1mal lokale Ausbreitung zur Haut bis zur Schädelbasis und zum Schläfenlappen  
1mal lokale Ausbreitung zur Tonsillenregion und multiple zervikale Lymphknotenmetastasen

Tabelle 3

**Dokumentierte Fälle von malignen Lymphomen in Warthin-Tumoren<sup>a</sup>****Maligne Non-Hodgkin-Lymphome (insbesondere B-Zelllymphome)**

- Rekers (1952):  
65 Jahre alter Mann mit einer 6 cm großen Schwellung im Bereich der rechten Parotis. Außerdem generalisierte Lymphknotenschwellungen sowie eine Spleno- und Hepatomegalie. Infiltration des Warthin-Tumors durch ein „lymphocytic lymphoblastoma“ sowie analoge Infiltrate in den übrigen Organen einschließlich des Knochenmarkes (Kiel-Klassifikation; B-lymphozytisches Lymphom, CLL)
- Reiner et al. (1979):  
56 Jahre alter Mann mit schmerzhafter Schwellung der rechten Parotis. Klinisch Sjögren-Symptomatik (Xerostomie, Keratokonjunktivitis, antinukleäre Antikörper). Biopsie: Warthin-Tumor mit Infiltration durch ein diffuses immunoblastisches Lymphom; „large atypical lymphoid cells with basophilic cytoplasm and irregular nuclei interspersed with small lymphocytic cells“. Chemotherapie. Tod an fulminanter Lungenembolie. Autopsie: generalisierte Lymphome vom immunoblastischen Typ in den zervikalen, axillären, paraaortalen und inguinalen Lymphknoten sowie Lymphominfiltrate in Tonsillen, Milz, Lunge, Nebenniere, Prostata, Leptomenix und zerebralen Basalganglien (Kiel-Klassifikation: Zentroblastisches Lymphom, diffuser Typ)
- Seifert et al. (1980):  
71 Jahre alter Mann mit einem zentrozytischen Lymphom der Parotis. Im Drüsengewebe der Parotis zusätzlich eine chronische myoepitheliale Sialadenitis (Sjögren-Syndrom) und ein zweiter 0,5 cm großer Warthin-Tumor (Kiel-Klassifikation: zentrozytisches Lymphom)
- Miller et al. (1982):  
49 Jahre alter Mann mit einem 3,2×2,1×1,8 cm großen Knoten der rechten Parotis. 6 Monate später ein zweiter Lymphknoten von 2×3 cm Größe. „Small cleaved follicular centre lymphomas, partially follicular“ (Kiel-Klassifikation: zentrozytisches Lymphom)
- Banik et al. (1985):  
75 Jahre alte Frau mit einem 2,7 cm großen, umschriebenen Knoten am Rande der linken Parotis. Diffuse Infiltration mit kleinen lymphoiden und zentroblasten-artigen Zellen (immunohistochemisch IgM lambda positiv).  
76 Jahre alter Mann mit einem 5 cm großen Knoten der rechten Parotis. Diffuse Infiltration mit kleinen lymphoiden Zellen und Zentroblasten; stellenweise auch follikuläre Strukturen. Analoge Lymphome in den angrenzenden zervikalen Lymphknoten. In beiden Fällen in der Parotis myoepitheliale Zellinseln wie beim Sjögren-Syndrom. Einordnung als „centrocytic-centroblastic (diffuse and follicular) follicle centre malignant lymphoma“. Ähnlich wie MALT-Lymphome (Kiel-Klassifikation: zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom)
- Hall et al. (1985):  
61 Jahre alter Mann mit einem 2×3 cm großen Knoten der rechten Parotis. Follikuläres B-Zell-Lymphom (ohne Ig). 1 Jahr später ein submentaler Lymphknoten mit einem diffusen malignen Lymphom mit gemischter Zellularität (kleine Lymphozyten, große Immunoblasten und intermediäre Zellen). Malignes Lymphom „follicular centre cell type without Ig“ (Kiel-Klassifikation: zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom)
- Griesser et al. (1986):  
64 Jahre alte Frau mit einem Warthin-Tumor am Gaumen. 1 cm große Biopsie mit einem zentroblastisch-zentrozytischen Lymphom innerhalb des Warthin-Tumors.  
82 Jahre alter Mann mit einem Warthin-Tumor der linken Submandibularis. Hochgradig malignes Lymphom vom zentroblastischen Typ in einem Warthin-Tumor (Kiel-Klassifikation: zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom)
- Franco et al. (1986):  
64 Jahre alter Mann mit einer seit 10 Jahren bestehenden Schwellung der rechten Parotis. In letzter Zeit Zunahme der Schwellung auf „Apfelsinengröße“. Schwellungen auch im Bereich der Tonsillen und zervikalen Lymphknoten. „Lennert's lymphoma (Kiel-Klassifikation: lymphoepitheloides T-Zonenlymphom)
- Bunker u. Locker (1989):  
63 Jahre alte Frau. Ein 3,2 cm großer umschriebener Knoten in der linken Parotis. Parotidektomie. Warthin-Tumor mit Infiltration durch ein malignes Lymphom; „small lymphocytic type without follicle; monomorphic lymphocytes with small round nuclei and scant cytoplasm; presence of monoclonal Ig heavy chain gene rearrangement“ (Kiel-Klassifikation: B-lymphozytisches Lymphom, CLL)
- Medeiros et al. (1990):  
71 Jahre alter Mann mit einem 2,5×2,0×2,0 cm großen Knoten der linken Parotis. Malignes Lymphom „follicular and diffuse, mixed small cleaved and large cell type; Ig negative and B-lineage (CD19, CD20) positive“. Genarrangement „Ig heavy and kappa light chain genes“. Desgleichen bcl-2-Genarrangement und Translokation von t(14:18) (q32;q21) analog wie in follikulären Lymphomen (Kiel-Klassifikation: zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom, follikular/diffus)
- Giardini u. Mastore (1990):  
57 Jahre alter Mann. Bilaterale Parotisschwellung seit 8 Jahren. Zwei jeweils 8 cm große umschriebene Knoten. Bilaterale Warthin-Tumoren mit Infiltration des Stromas durch ein zentroblastisch-zentrozytisches follikuläres Lymphom. Analoge Lymphome in den angrenzenden Lymphknoten. „Follicular malignant lymphoma, predominantly small cleaved cell type; no Ig in the malignant lymphoid cells“. Chemotherapie. Kein Rezidiv (Kiel-Klassifikation: zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom, follikular)

**Hodgkin-Lymphome**

- Melato et al. (1986):  
69 Jahre alter Mann. Warthin-Tumor mit Infiltration durch ein Hodgkin-Lymphom vom Mischtyp. In einigen Halslymphknoten ebenfalls Hodgkin-Lymphome vom lymphozytenarmen Typ. Strahlen- und Chemotherapie. Exitus mit Hodgkin-Infiltraten in Leber, Milz, Nieren, Lymphknoten und Knochenmark
- Morente et al. (1989):  
74 Jahre alter Mann. Warthin-Tumor der Parotis mit Infiltration durch ein Hodgkin-Lymphom vom Mischtyp. In weiteren zervikalen Lymphknoten Hodgkin-Lymphome vom lymphozytenarmen Typ
- Badve et al. (1993):<sup>b</sup>  
76 Jahre alter Mann. 4,5×3×2,5 cm großes Operationspräparat der linken Parotis mit Einschluß eines 2,2×1,7×1,5 cm großen Knotens. In unmittelbarer Nachbarschaft des Warthin-Tumors ein intraglandulärer Lymphknoten der Parotis mit Infiltration durch ein typisches Hodgkin-Lymphom.

<sup>a</sup> Bei der schwierigen retrospektiven Zuordnung der Lymphome mitunter Angaben über die Einordnung in englisch, „ und zusätzliche Angabe der modifizierten Kiel-Klassifikation

<sup>b</sup> Koexistenz des Hodgkin-Lymphoms mit einem getrennt liegenden Warthin-Tumor (keine Lymphominfiltration innerhalb des Warthin-Tumors)

des Warthin-Tumors, zusätzlich je nach Tumorart auch eine infiltrative Ausbreitung in das angrenzende Gewebe oder die Entwicklung von Metastasen in den zervikalen Lymphknoten. Bei einer Reihe von Mitteilungen des Schrifttums sind diese Kriterien nicht erfüllt. Hierzu gehören Fälle, in denen das Karzinom nicht innerhalb des Warthin-Tumors, sondern räumlich getrennt davon in seiner Umgebung entwickelt war [24, 45]. Nicht genügend gesichert sind auch Beobachtungen, in denen durch das zusätzliche Vorkommen von anderen Karzinomen eine Metastase im Warthin-Tumor nicht auszuschließen ist [1, 11, 23, 35]. Desgleichen ist in einigen Fällen die maligne Transformation nicht ausreichend histologisch dokumentiert [10].

Karzinommetastasen innerhalb vorbestehender Warthin-Tumoren liegen dann vor, wenn der exakt nachgewiesene Primärtumor und die Metastase im Warthin-Tumor einen gleichartigen histologischen Aufbau aufweisen, so insbesondere bei Bronchialkarzinomen mit Metastasen in Warthin-Tumoren [44]. Bei der Differentialdiagnose muß auch die Möglichkeit erwogen werden, daß sich im lymphoiden Stroma des Warthin-Tumors ein malignes Lymphom entwickelt hat. Bei den Mitteilungen des Schrifttums handelt es sich in 80% um Non-Hodgkin-Lymphome und nur in 20% um Hodgkin-Lymphome (s. Tabelle 3). Insbesondere bei den älteren Mitteilungen des Schrifttums ist eine exakte histologische Zuordnung der Lymphome im Hinblick auf die Lymphomklassifikation schwierig. Überwiegend liegen zentroblastisch-zentrozytische Lymphome teils vom diffusen, teils vom folliculären Typ im Warthin-Tumor vor, teilweise in Assoziation mit weiteren Lymphomen in den zervikalen Lymphknoten [4, 19, 29] oder mit einer myoepithelialen Sialadenitis der Parotis [4, 41]. Bei den Hodgkin-Lymphomen vom Mischtyp fanden sich meist weitere Lymphome in den zervikalen Lymphknoten von lymphozytenarmen Typ oder eine systemische Ausbreitung [28].

## Fazit für die Praxis

Karzinome in vorbestehenden Warthin-Tumoren sind sehr selten. Die exakte Diagnose muß auf folgenden Kriterien beruhen: eindeutiger histologischer Nachweis des vorbestehenden Warthin-Tumors, pathogenetische Entwicklung des Karzinoms durch maligne Transformation des benignen doppelreihigen onkozytären Epithels in ein mehrschichtiges malignes Epithel mit infiltrativer Ausbreitung in das lymphoide Stroma des Warthin-Tumors. Fehlen diese diagnostischen Kriterien, so muß differentialdiagnostisch ein anderer Primärtumor außerhalb des Warthin-Tumors mit Metastasierung in das lymphoide Stroma des Warthin-Tumors abgeklärt werden. Desgleich müssen maligne Lymphome mit Entwicklung im lymphoiden Stroma des Warthin-Tumors von Karzinomen abgegrenzt werden.

Mit dankenswerter Unterstützung der Hamburger Stiftung zur Förderung der Krebsbekämpfung.

## Literatur

- Assor D (1974) **Bilateral carcinoma of the parotid, one cancer arising in a Warthin's tumor.** Am J Clin Pathol 61: 270–274
- Badve S, Evans G, Mady S, Coppen M, Sloane J (1993) **A case of Warthin's tumour with co-existent Hodgkin's disease.** Histopathology 22: 280–281
- Baker M, Yuzon D, Baker BH (1980) **Squamous cell carcinoma arising in benign adenolymphoma (Warthin's tumor) of the parotid gland.** J Surg Oncol 15: 7–10
- Banik S, Howell JS, Wright DH (1985) **Non-Hodgkin's lymphoma arising in adenolymphoma. – A report of two cases.** J Pathol 146: 167–177
- Batsakis JG (1987) **Carcinoma ex papillary cystadenoma lymphomatosum. Malignant Warthin's tumor.** Ann Otol Rhinol Laryngol 96: 234–235
- Bengoechea O, Sánchez F, Larrinaga B, Martínez-Penuela JM (1989) **Oncocytic adenocarcinoma arising in Warthin's tumor.** Pathol Res Pract 185: 907–911
- Brown LJR, Aparicio SR (1984) **Malignant Warthin's tumour: an ultrastructural study.** J Clin Pathol 37: 170–175
- Bunker ML, Locker J (1989) **Warthin's tumor with malignant lymphomas. DNA-analysis of paraffin-embedded tissue.** Am J Clin Pathol 91: 341–344
- Caldwell EH, Armiger WG, McDonald HM (1979) **Malignant transformation of a Warthin's tumor: a case report, review of the literature and discussion of pathology.** Ann Plast Surg 3: 177–181
- Chomette G, Auriol M, Vidal J-M, Soudant J (1989) **Epithélioma indifférencié de la parotide et cystadéno-lymphome. A propos d'une observation.** Rev Stomatol Chir Maxillofac 90: 293–296
- Damjanov I, Sneff EM, Delorme AN (1983) **Squamous cell carcinoma arising in Warthin's tumor of the parotid gland. A light, electron microscopic, and immunohistochemical study.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol 55: 286–290
- Döbrössy L, Rónay P, Molnár L (1972) **Malignant papillary cystadenoma lymphomatosum.** Oncology 26: 457–465
- Dardick I (1996) **Color atlas/text of salivary gland tumor pathology.** Igaku-Shoin, New York, p 73
- Ellis GL, Auclair PL (1996) **Tumors of the salivary glands. Atlas of tumor pathology, third series fascicle 17.** Armed Forces Institute of Pathology, Washington, pp 74–77
- Franco V, Aragona F, Manzella G (1986) **Linfoma di Lennert insorto su cistadenolinfoma.** Pathologica 78: 263–268
- Gadient StE, Kalfayan B (1975) **Mucoepidermoid carcinoma arising within a Warthin's tumor.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol 40: 391–398
- Giardini R, Mastore M (1990) **Follicular non-Hodgkin's lymphoma in adenolymphoma: report of a case.** Tumori 76: 212–215
- Griesser GH, Hansmann ML, Bogman MJT, Pielsticker K, Lennert K (1986) **Germinal center derived malignant lymphoma in cystadenolymphoma.** Virchows Archiv [A] 408: 491–496
- Hall G, Tesluk H, Baron S (1985) **Lymphoma arising in an adenolymphoma.** Hum Pathol 16: 424–427
- Kessler E, Koznizky IL, Schindel J (1977) **Malignant Warthin's tumor.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol 43: 111–115
- Krogdahl A, Bretlau P (1983) **Malignant transformation of adenolymphomas.** Ann Otol Rhinol Laryngol 92: 49–52
- Lederman M (1943) **Adenolymphoma of the parotid salivary gland.** Br J Radiol 16: 383–385
- Little JW, Rickles NH (1965) **Malignant papillary cystadenoma lymphomatosum. Report of a case with a review of the literature.** Cancer 18: 851–856
- Lumerman H, Freedman P, Caracciolo P, Remigio PS (1975) **Synchronous malignant mucoepidermoid tumor of the parotid gland and Warthin's tumor in adjacent lymph node.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol 39: 953–958
- Luna MA, Batsakis JG, Tortoledo ME, del Junco GW (1989) **Carcinomas ex monomorphic adenoma of salivary glands.** J Laryngol Otol 103: 756–759
- McClatchey KD, Appelblatt NH, Langin JL (1982) **Carcinoma in papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin's tumor).** Laryngoscope 92: 98–99



27. Medeiros LJ, Rizzi R, Lardelli P, Jaffe ES (1990) **Malignant lymphoma involving a Warthin's tumor. A case with immunophenotyping and gene rearrangement analysis.** *Hum Pathol* 21: 974–977
28. Melato M, Falconieri G, Fanin R, Baccarani M (1986) **Hodgkin's disease occurring in a Warthin's tumor. First case report.** *Pathol Res Pract* 181: 615–618
29. Miller R, Yanagihara ET, Dubrow AA, Lukes RJ (1982) **Malignant lymphoma in a Warthin's tumor. Report of a case.** *Cancer* 50: 2948–2950
30. Moosavi H, Ryan CK, Schwartz St, Donnelly JA (1980) **Malignant adenolymphoma.** *Hum Pathol* 11: 80–83
31. Morente M, Piris MA, Sanchez Fdez-de-la Vegax J (1989) **Hodgkin's disease presumably arising in parotid cystadenolymphoma.** *Pathol Res Pract* 185: 107–108
32. Morrison GAJ, Shaw HJ (1988) **Squamous carcinoma arising within a Warthin's tumour of the parotid gland.** *J Laryngol Otol* 102: 1189–1191
33. Nakashima N, Goto K, Takeuchi J (1983) **Malignant papillary cystadenoma lymphomatosum. Light and electron microscopic study.** *Virchows Archiv [A]* 399: 207–219
34. Onder T, Tiwari RM, van der Waal I, Snow GB (1990) **Malignant adenolymphoma of the parotid gland. Report of carcinomatous transformation.** *J Laryngol Otol* 104: 656–661
35. Pava S de la, Knutson GH, Mukhtar F, Pickren JW (1965) **Squamous cell carcinoma arising in Warthin's tumor of the parotid gland. First case report.** *Cancer* 18: 790–794
36. Podlesák T, Dolecková V, Sibl O (1992) **Malignancy of a cystadenolymphoma of the parotid gland.** *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249: 233–235
37. Reiner M, Goldhirsch A, Luscieti PR, Pedrinis E, Kaplan E, Cavalli F (1979) **Warthin's tumor with Sjögren's syndrome and non-Hodgkin's lymphoma.** *Ear Nose Throat J* 58: 345–350
38. Rekers PE (1952) **Papillary cystadenoma lymphomatosum of the parotid gland, associated with chronic lymphocytic lymphoblastoma.** *Ann West Med Surg* 6: 226–228
39. Ruebner B, Bramhall JL (1960) **Malignant papillary cystadenoma lymphomatosum. Review of a case, with a brief review of the literature.** *Arch Pathol* 69: 110–117
40. Seifert G (1996) **Oralpathologie I. Pathologie der Speicheldrüsen.** Springer, Berlin Heidelberg New York, S 686–692
41. Seifert G, Bull HG, Donath K (1980) **Histologic subclassification of the cystadenolymphoma of the parotid gland. Analysis of 275 cases.** *Virchows Archiv [A]* 388: 13–38
42. Seifert G, Heckmayr M, Donath K (1977) **Carcinome in papillären Cystadenolymphomen der Parotis. Definition und Differentialdiagnose.** *Z Krebsforsch* 90: 25–36
43. Skálová A, Michal M, Nathansky Z (1994) **Epidermoid carcinoma arising in Warthin's tumours. A case study.** *J Oral Pathol Med* 23: 330–333
44. Smith JF, Fesmire FM (1969) **The benign papillary cystadenoma lymphomatosum.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 27: 95–102
45. Tanaka N, Chen WC (1953) **A case of bilateral papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin's tumor) of the parotid gland complicated with a mucoepidermoid tumor.** *Gann* 44: 229–231
46. Therkildsen MH, Christensen N, Andersen LJ, Larsen S, Katholm M (1992) **Malignant Warthin's tumour. A case study.** *Histopathology* 21: 167–171
47. Uchibori N, Yoshizaki S, Shamoto M, Takeuchi J (1983) **Epidermoid carcinoma arising in parotid adenolymphomatous lesion with microdeposits of amyloid substance.** *Acta Pathol Jpn* 33: 141–146
48. Warnock GR (1991) **Papillary cystadenoma lymphomatosu (Warthin's tumor).** In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR (eds) *Surgical pathology of the salivary glands.* Saunders, Philadelphia, pp 187–201