

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Jochen A. Werner  
des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum  
Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

---

# Klinische Bedeutung parotidealer Metastasen von Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut

Eine retrospektive Untersuchung am Patientengut  
der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der  
Philipps-Universität Marburg

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jochen Heinis  
aus Bünde

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 29.4.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. A. Teymoortash

1. Korreferent: Prof. Dr. med. T. M. Behr

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung .....	1
2	Patienten und Methoden.....	3
3	Ergebnisse.....	7
3.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	7
3.2	Allgemeine Anamnese .....	7
3.3	Plattenepithelkarzinom der Kopfhaut.....	8
3.4	Parotideale Metastasen.....	10
3.5	Zervikale Lymphknotenmetastasen.....	13
3.6	Fernmetastasen .....	16
3.7	Therapie .....	16
3.8	Nachsorge und Prognose.....	17
4	Diskussion .....	21
4.1	Anatomie und Physiologie der Glandula parotis.....	21
4.2	Anatomie der parotidealen und zervikalen Lymphknoten.....	24
4.3	Lymphogene Metastasierung .....	27
4.4	Plattenepithelkarzinome der Haut .....	28
4.5	Diagnostische Verfahren .....	32
4.5.1	HNO-ärztliche Untersuchung der Glandula parotis und der zervikalen Lymphknoten .....	32
4.5.2	Sonographie.....	33
4.5.3	Schnittbildverfahren .....	35
4.6	Therapeutische Verfahren.....	36
4.6.1	Therapie des Primärkarzinoms .....	36
4.6.2	Parotidektomie und Neck dissection .....	37
4.6.3	Strahlentherapie.....	39
4.7	Risikofaktoren für die lymphogene Metastasierung.....	40

4.8	Prognose.....	44
4.9	Tumornachsorge .....	48
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung .....	51
6	Summary and Conclusion.....	54
7	Literaturverzeichnis.....	56
8	Anhang .....	66
8.1	Abkürzungsverzeichnis .....	66
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	67
8.2.1	Abbildungen .....	67
8.2.2	Tabellen .....	67
8.2.3	Diagramme .....	68
8.3	Erhebungsbogen .....	69
8.4	Tabellarischer Lebenslauf .....	74
8.5	Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	75
8.6	Danksagung .....	76
8.7	Ehrenwörtliche Erklärung .....	77

# 1 Einleitung und Fragestellung

Plattenepithelkarzinome stellen nach den Basalzellkarzinomen die zweithäufigste maligne Hauterkrankung dar. Sie umfassen ca. 15-20% der kutanen Malignome. Die treten meist an chronisch sonnenexponierten Hautarealen des Kopfes auf. Epidemiologische Daten zur Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Haut aus Europa sind unzureichend. Aktuell existiert keine systematische Erfassung dieser Karzinome. Angenommen wird jedoch eine Inzidenz von ca. 20 - 30 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner in Mitteleuropa mit steigender Tendenz. Die Erkrankten sind durchschnittlich zwischen 60 und 70 Jahren alt. Männer sind häufiger als Frauen betroffen. Zwischen der Inzidenz der kutanen Plattenepithelkarzinome, dem geografischen Breitengrad des Wohnortes und der kumulativen Lebenszeitexposition für UV-B-Strahlung besteht ein signifikanter Zusammenhang. Plattenepithelkarzinome der Haut treten in 90% der Fälle im Gesicht auf (Breuninger et al., 2005).

Plattenepithelkarzinome der Kopfhaut zeigen in Langzeitbeobachtungen eine Metastasierungsrate von bis zu 5%, während Plattenepithelkarzinome der Ohrmuschel zu einer höheren Metastasierungsrate von bis zu 10% führen können (Katz et al., 1957; Rowe et al., 1992). In der Literatur angegebene Metastasierungsraten gelten in der Regel für immunkompetente Patienten mit zuvor unbehandelten Karzinomen, welche bei der Erstdiagnose meist kleiner als 2 Zentimeter im größten Durchmesser sind. Diese relativ geringe Inzidenz für lokoregionäre Metastasen steht der deutlich höheren Metastasierungsrate der sogenannten High-risk-Karzinome gegenüber. Die Inzidenz der Metastasen bei dieser kleineren Gruppe der Patienten mit Hautkarzinomen wird deutlich unterschätzt.

Plattenepithelkarzinome der Gesichtshaut, insbesondere aus dem Gebiet der Stirn, Schläfe, Augenlider, Wange und Ohrmuschel metastasieren bevorzugt in die Lymphknoten der Gl. parotis. Die überwiegende Mehrheit parotidealer Metastasen wird durch diese Karzinome verursacht (Conley, Hamaker, 1975; Batsakis, Bautina, 1990).

Der metastatische Befall der parotidealen Lymphknoten und deren eng in Kontakt stehenden zervikalen Lymphknoten hat für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut eine hohe prognostische Bedeutung (Pope, Lehmann, 1967; Bergersen et al., 1987). So zeigen Patienten mit lokoregionär metastasierten Plattenepithelkarzinomen der Haut eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 25-50% (Rowe et al., 1992), während die 5-Jahresüberlebensrate bei Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut ohne Metastasierung bei über 80% liegt (Andruchow et al., 2006).

Die hohe prognostische Bedeutung lokoregionärer Metastasen für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Haut erfordert die rechtzeitige Identifikation der Risikopatienten, um deren Diagnose und optimale Therapie bereits im direkten Anschluss an die Diagnosestellung des Hautkarzinoms einleiten zu können.

So ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Erfassung der Patienten, die an der Marburger Universitäts-HNO-Klinik mit parotidealen Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms der Kopfhaut behandelt wurden und die Auswertung insbesondere der klinischen, radiologischen und histologischen Patientendaten. Bereits etablierte Modelle zur Risikoeinschätzung sollen in ihrer Bedeutung und Aussagekraft überprüft werden. Das vorliegende Patientengut wird insbesondere hinsichtlich der Prognose unter Berücksichtigung der Primärbehandlung und der Behandlung der Metastasen ausgewertet.

## 2 Patienten und Methoden

Im Zeitraum von April 1998 bis Mai 2009 wurden an der Universitäts-HNO-Klinik in Marburg bei insgesamt 31 Patienten eine oder mehrere parotideale Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms der Kopfhaut diagnostiziert und behandelt. Sämtliche Fälle wurden anhand eines zuvor ausgearbeiteten Erhebungsbogens (siehe 8.3 Erhebungsbogen, Seite 69) analysiert und die Patientendaten, nach anamnestischen, klinischen, radiologischen und histologischen Befunden im Hinblick auf den Primärtumor, die parotidealen und zervikalen Metastasen, sowie die Therapie und den Krankheitsverlauf ausgewertet.

Sämtliche Primärtumore wurden zuvor chirurgisch behandelt. Eine Resektion erfolgte in der überwiegenden Zahl der Fälle bei einem Dermatologen. Die Diagnose des Plattenepithelkarzinoms der Haut wurde durch histologische Aufarbeitung in allen Fällen gesichert. Bukkale oder präaurikuläre Hautkarzinome mit direkter Infiltration der Glandula parotis wurden nicht berücksichtigt. Ebenso wurden keine Patienten mit parotidealen Metastasen von anderen Hautmalignomen (z. B. Melanomen) eingeschlossen.

Diese Auswertung erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakte der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik und unter Zuhilfenahme des elektronischen Klinikinformationssystems ORBIS®. Falls notwendig, wurde darüber hinaus auf externe Befunde zurückgegriffen. In einzelnen Fällen mussten fehlende Informationen durch telefonische Nachfragen bei den Patienten selbst, deren Hausärzten, behandelnden niedergelassenen Fachärzten oder durch die Angaben der Angehörigen ergänzt werden.

In der Anamnese wurde nach weiteren relevanten Erkrankungen gesucht. Es handelte sich hierbei vor allem um andere maligne Erkrankungen und deren Therapie, wie Bestrahlung oder Chemotherapie, sowie die Einnahme immunsupprimierender Medikamente oder der Zustand nach Organtransplantation, welcher in der Regel ebenfalls mit der Einnahme immunhemmender Pharmaka einherging.



Die spezielle Anamnese wurde ausgewertet im Hinblick auf die Vorgeschichte des primären Hautkarzinoms, dessen Lokalisation und Therapie, den größten Durchmesser und die Tiefenausdehnung des Karzinoms, sowie den Differenzierungsgrad und den Residualstatus. Es erfolgte eine Einordnung in die etablierte Klassifikation des TNM-Systems, welche in Tabelle 8 auf Seite 29 aufgeführt und erläutert wird. Der zeitliche Abstand der Therapie des Hautkarzinoms vom Zeitpunkt der Diagnose der parotidealen Metastase wurde festgehalten.

Im hier untersuchten Patientenkollektiv beinhaltete die Staginguntersuchung in allen Fällen die HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung unter besonderer Einbeziehung der großen Speicheldrüsen und der Inspektion der Kopfhaut. Weiterhin erfolgte bei allen 31 Patienten die sonographische Untersuchung der Glandula parotis und des Halses, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer sonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion zur Gewinnung eines zytopathologischen Ergebnisses. Das Staging wurde nach Ausschluss von Kontraindikationen durch Schnittbildverfahren der Glandula parotis, des Halses und des Thorax komplettiert. Dabei kamen im Bereich des Halses und der Glandula parotis eine Magnetresonanztomographie und zum Ausschluss von pulmonalen Absiedlungen eine Computertomographie zum Einsatz.

Es wurden das Erstsymptom und die Beschwerdedauer parotidealer und zervikaler Metastasen erhoben. Zusätzlich wurden eine Schmerzhaftigkeit im Bereich der Ohrspeicheldrüse, die Verschieblichkeit der Metastase, der klinische Verdacht auf eine Hautinfiltration, eine Hautrötung oder Ulzeration überprüft, sowie die Fazialisfunktion dokumentiert.

Die Ergebnisse der Sonographie wurden hinsichtlich der Lage und Anzahl der Metastasen, ihrer Größe, dem Echomuster und der Abgrenzbarkeit ausgewertet. Ebenso wurde das Ergebnis der Magnetresonanztomographie der Gl. parotis ausgewertet. Hier wurde besonderer Wert auf die Infiltration benachbarter Strukturen gelegt.

Die Analyse der histologischen Befunde beinhaltete den Residualstatus, das Grading, sowie das Vorhandensein einer perinodalen oder perineuralen Infiltration.

Aufgrund des hohen Stellenwerts der parotidealen Metastasen in dieser Arbeit wurde neben der gängigen TNM-Klassifikation auch die Klassifikation der parotidealen und zervikalen Lymphknotenmetastasen nach O'Brien et al. (2002) berücksichtigt, welche im Kapitel 4.4 beschrieben wird. So erfolgte bei jedem Patienten eine Einordnung in die P-Klassifikation und die N-Klassifikation nach O'Brien. Aufgrund der Einschlusskriterien konnte zwangsläufig kein Patient in der Gruppe P0 zugeordnet werden. Die Gruppierung erfolgte anhand des histologischen Befundes und radiologischer Kriterien.

Analog der parotidealen Metastasierung wurden die klinischen Daten eventuell vorhandener Halslymphknotenmetastasen erhoben. Zunächst Erstsymptom und Beschwerdedauer, die betroffene Seite, sowie das zervikale Palpationsergebnis. Zusätzlich wurde in den bildgebenden Verfahren der Sonographie und der Schnittbildverfahren das Vorliegen metastasensuspекter zervikaler Befunde und einer gegebenenfalls vorhandenen extranodalen Ausbreitung erfasst. In den histopathologischen Befunden wurden die betroffene Seite, sowie die befallenen Lymphknotenregionen nach Robbins et al. (2000) dokumentiert und das Vorhandensein einer Hämangiosis carcinomatosa, einer perinodalen oder perineuralen Infiltration oder von Mikrometastasen erhoben. Der Nachweis von pulmonalen Fernmetastasen wurde anhand des Computertomogramms des Thorax geführt.

Ein weiterer Aspekt der Analyse betraf die Therapie der parotidealen Metastasen und der ipsilateralen zervikalen Lymphknoten. Sofern die Patienten operationsfähig waren und in die Operation einwilligten, wurde eine Parotidektomie durchgeführt, gegebenenfalls ergänzt durch eine Resektion des Nervus facialis. Die befallenen, beziehungsweise infiltrierten Hautareale wurden exzidiert und durch eine Verschiebe-Rotationslappenplastik gedeckt. Im Falle eines klinischen oder radiologischen Verdachts auf zervikale Lymphknotenmetastasen wurde eine modifiziert radikale Neck dissection durchgeführt. Bei Fehlen von zervikalen Lymphknotenmetastasen in den

klinischen und radiologischen Verfahren fand eine selektive Neck dissection statt. In der Erhebung wurden Seite und Umfang einer Parotidektomie, Seite und Umfang einer Neck dissection, sowie die resezierten Lymphknotenlevel nach Robbins et al. (2000) erfasst.

Neben den operativen Therapien wurde die Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie, die applizierte Herddosis und die Vollständigkeit der Radiatio in den Erhebungsbogen aufgenommen, sowie ggf. die Durchführung einer Chemotherapie erfasst. Diese Therapien wurden sowohl bei den primär inoperablen Patienten dokumentiert, als auch bei operierten Patienten, bei denen diese Therapien in adjuvanter Intention durchgeführt wurden.

In dem Nachsorgeprogramm der HNO-Klinik erfolgt eine regelmäßige Vorstellung der betroffenen Patienten in zuvor festgelegten Intervallen, abhängig von der Grunderkrankung und dem zeitlichen Abstand zur Diagnose. Zur zeitnahen Evaluation des Zustandes der Patienten, sowie des Krankheitsverlaufs erfolgte eine persönliche Befragung des Patienten im Rahmen der oben beschriebenen Nachsorge oder andernfalls eine telefonische Nachfrage. In einzelnen Fällen wurden fehlende Informationen durch Nachfragen bei den behandelnden hausärztlichen Kollegen ergänzt.

Die Daten sämtlicher Patienten wurden am 3.1.2010 aktualisiert. Basierend auf vorliegenden anamnestischen, klinischen, radiologischen sowie histologischen Befunden, wurden die lokale Tumorkontrolle sowie die Kontrolle der lokoregionären Lymphabflusswege, basierend auf den Zeitintervallen nach der Diagnose einer parotidealen Metastase, beziehungsweise deren Therapie überprüft. Mögliche Rezidive und ggf. ein letaler Ausgang wurde einbezogen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Einschlusskriterien wurden von 31 Patienten erfüllt. Davon waren 22 männlichen (71%) und 9 weiblichen Geschlechts (29%). Das Alter der Patienten bei der Diagnose der parotidealen Metastase betrug im Durchschnitt 79 (62-89) Jahre. Die männlichen Patienten waren durchschnittlich 78 Jahre alt (67-89), das Alter der Patientinnen lag durchschnittlich bei 82 Jahre (62-89).

### 3.2 Allgemeine Anamnese

Bei den untersuchten Patienten fielen folgende, relevante Nebenerkrankungen auf: In fünf Fällen lag ein Diabetes mellitus Typ 2 vor, davon einmal insulinpflichtig. Weiterhin zeigte sich bei dieser Patientengruppe anamnestisch eine langjährige chronische Niereninsuffizienz bei 19 Patienten (61%), davon in einem Fall dialysepflichtig, bei den übrigen 18 Patienten im Stadium der kompensierten Retention. In der Anamnese eines Patienten fand sich eine erfolgreiche Nierentransplantation ohne Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnose der parotidealen Metastase. Die begleitende Medikation nach Transplantation erfolgte mit Immunsuppressiva.

Abseits der Plattenepithelkarzinome der Kopfhaut konnten bei 14 Probanden vorausgegangene bösartige Erkrankungen (45%) beschrieben werden, davon bei 5 Patienten (16%) eine chronische lymphatische Leukämie, bei weiteren 4 Patienten (13%) ein Non-Hodgkin-Lymphom. Bei 5 weiteren Patienten fanden sich Malignome anderer Organe in der Krankengeschichte: Jeweils einmal handelte es sich um ein Nierenzell-, Bronchial-, Prostata- und Urothelkarzinom, sowie ein Uterusmalignom.

Im Rahmen der Therapie dieser malignen Vorerkrankungen hatten alle Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, ein Patient mit chronisch lymphatischer Leukämie und die Patienten mit Bronchial- und Urothelkarzinom

eine Chemotherapie (22%) erhalten. Eine immunsuppressive Therapie bestand unabhängig davon in 5 Fällen (16%).

### 3.3 Plattenepithelkarzinom der Kopfhaut

Die Hautkarzinome fanden sich in 9 Fällen (29%) an der Haut der Ohrmuschel, fünfmal an der Wange, in 7 Fällen (23%) periaurikulär (prä-, infra- oder retroaurikulär), jeweils 3 Karzinome (10%) wurden im Bereich der Schläfe und der Stirn diagnostiziert, sowie bei zwei Patienten (6%) am Oberlid. Zwei Fälle (6%) zeigten ein synchrones, multilokuläres Erscheinungsbild an Stirn, Wange, der Schläfe und periaurikulär, so dass hier der Ursprung der Metastase keinem einzelnen Herd zugeschrieben werden konnte. Die Verteilung der primären Hautkarzinome veranschaulicht die folgende Abbildung 1.

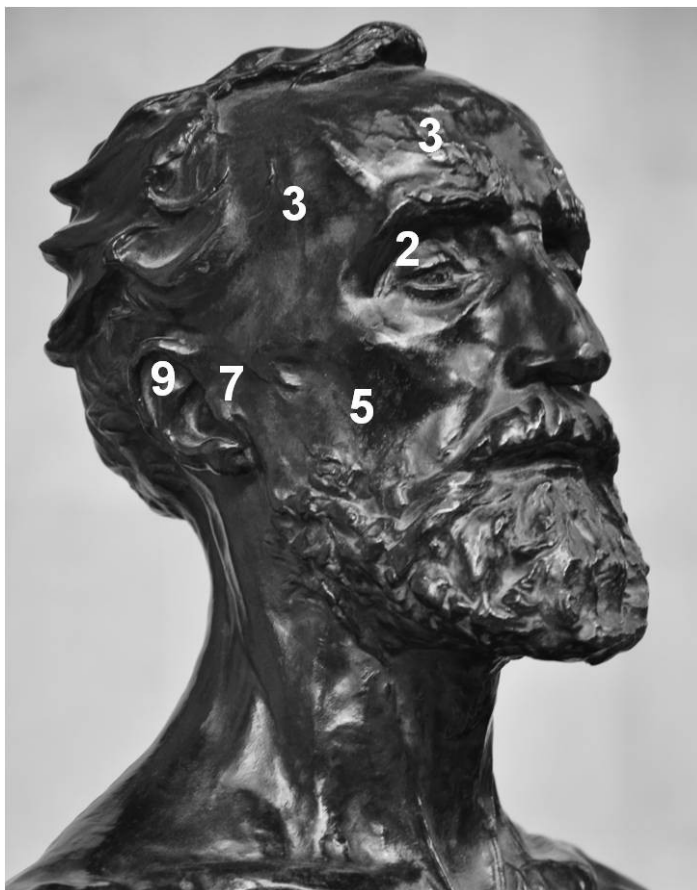


Abbildung 1: Häufigkeit der primären Hautkarzinome und deren Verteilung auf verschiedene Bereiche der Kopfhaut.

Die klinischen Daten des primären Hautkarzinoms wurden in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst: Durchschnittlich maßen die Primärkarzinome im maximalen Durchmesser 24,9 mm (7-52 mm). Zwölf Hautkarzinome hatten eine Größe von bis zu 2 cm und wurden damit im TNM-System als T1 klassifiziert. Ebenfalls zwölf Hautkarzinome erreichten die Klassifikation T2 (Tumor mehr als 2 cm nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung), und 1 Karzinom übertraf einen maximalen Durchmesser von 5 cm (T3). Eine definitive Größe konnte in 8 Fällen aufgrund fehlender oder ungenauer Angaben nicht bestimmt werden.

Bei den T1-Karzinomen (Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung) betrug der maximale Durchmesser des Primärkarzinoms nur bei einem Tumor weniger als 1 cm (7 mm) und nur einmal 11 mm. Die restlichen T1-Tumore waren mit einem maximalen Durchmesser von 15 bis 20 mm große bis grenzwertig große T1-Karzinome, wobei 6 Tumore einen Maximaldurchmesser von 20 mm zeigten.

<b>Größe der primären Hautkarzinome</b>	<b>Anzahl</b>
0-5 mm	0
6-10 mm	1
11-15 mm	4
16-20 mm	6
21-25 mm	4
26-30 mm	3
31-35 mm	2
36-40 mm	1
41-50 mm	1
>50 mm	1
keine Angaben / lediglich Angabe des T-Stadiums	8
insgesamt	31

Tabelle 1: Größenverteilung der primären Hautkarzinome

Die Tumordicke war retrospektiv nur bei 13 Patienten (42%) ermittelbar. Sie betrug durchschnittlich 6,5 mm. Die größte Tumordicke betrug 15 mm bei einem

periauriculären Tumor, die geringste dokumentierte Tumordicke betrug 1 mm bei einem Karzinom der Ohrmuschel.

Der Differenzierungsgrad der primären Hauttumore wurde von den befundenden Pathologen bei 5 Karzinomen als hochdifferenziert (G1), bei 8 als gut differenziert (G2), bei 4 als niedrig differenziert (G3) und bei 4 Karzinomen als undifferenziert (G4) eingeordnet. Bei 10 histopathologischen Befunden war ein Grading nicht angegeben.

Bei der chirurgischen Therapie der Hautkarzinome konnte in 22 Fällen eine mikroskopisch nachweisbare Resektion im Gesunden erreicht werden (R0). Bei 3 Patienten lag makroskopisch kein Tumorrest vor, die histopathologische Aufarbeitung zeigte jedoch initial eine Tumorausbreitung über die Schnittränder hinaus (R1). Zweimal konnte initial der Tumor makroskopisch nicht vollständig entfernt werden (R2). Bei diesen Patienten handelte es sich um extern resezierte Patienten, bei denen keine Nachresektion erfolgte. In vier Fällen konnte der Residualstatus retrospektiv nicht bestimmt werden.

### 3.4 Parotideale Metastasen

Die Metastasen in der Ohrspeicheldrüse wurden durchschnittlich 11,8 Monate nach der Diagnose des Hautmalignoms erkannt (0-49 Monate). Bei 18 Patienten (67%) wurde die Diagnose der Metastase innerhalb des ersten Jahres nach Entdeckung des Plattenepithelkarzinoms gestellt, bei 23 Patienten (85%) innerhalb von 2 Jahren.

Bei der Erstvorstellung in der HNO-Klinik berichteten 20 Patienten (65%) über eine schmerzlose Raumforderung im Bereich der Glandula parotis, die seit durchschnittlich 6,9 Wochen bestand (0-34 Wochen). In 3 Fällen (10%) war Schmerz im Bereich der Gl. parotis das erste Symptom, welches die Patienten durchschnittlich 5,3 Wochen lang erduldeten (4-8 Wochen), bevor ein Arzt aufgesucht wurde. Acht Patienten (26%) gaben keine parotidealen Beschwerden an.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren 7 betroffene Ohrspeicheldrüsen druckschmerzhaft (23%), in 3 Fällen war es zu einer Exulzeration gekommen (10%). Die Verschieblichkeit war lediglich noch bei neun Metastasen (29%) gegeben, in einem Fall bestand eine Fazialisparese (3%). Eine Hautinfiltration zeichnete sich bei 58% der Patienten (n=18) ab.

Die folgende Tabelle 2 fasst die erhobenen Befunde bei Erstdiagnose der parotidealen Metastasen zusammen.

<b>Symptom</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil in %</b>
tastbare Raumforderung	20	65
lokale Schmerzhaftigkeit	7	23
Hautinfiltration	18	58
eingeschränkte Verschieblichkeit	9	29
lokale Hautrötung	8	26
lokale Hautulzeration	3	10
Fazialisparese	1	3

Tabelle 2: Symptome der Parotismetastasen bei Erstdiagnose

Bei allen 31 Patienten wurde eine Sonographie der Ohrspeicheldrüsen durchgeführt. Der durchschnittliche sonographische Durchmesser der parotidealen Metastase maß bei der Erstdiagnose 25 mm (9-57 mm). Die Größenverteilung der Metastasen ist in der Tabelle 3 dargestellt.

Die P-Klassifikation nach O'Brien et al. (2002) ordnete 18 Patienten als P1 (kleiner als 3 cm), und 12 als P2 (größer als 3 cm und kleiner als 6 cm oder multiple Metastasen) ein. 1 Patient konnte aufgrund der Infiltration des N. facialis als P3 klassifiziert werden. Das klinische Stagingssystem für lokoregionäre Metastasen kutaner Plattenepithelkarzinome nach O'Brien et al. (2002) wird auf Seite 32 dargestellt (Tabelle 12). Die Größenverteilung der Parotismetastasen und die Klassifikation fassen die folgenden Tabelle 3 und Tabelle 4 zusammen.



<b>Größe</b>	<b>Anteil in %</b>
0-10 mm	7
11-20 mm	31
21-30 mm	41
31-40 mm	14
41-50 mm	4
>50 mm	3

Tabelle 3: Größenverteilung der Parotismetastasen (Maximaldurchmesser nach sonographischer Messung)

<b>P-Klassifikation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil in %</b>
P1	18	58
P2	12	39
P3	1	3

Tabelle 4: Verteilung der parotidealen Metastasen entsprechend der P-Klassifikation (O'Brien et al., 2002)

Die Metastasen konnten zum Teil verschiedenen Regionen der Glandula parotis zugeordnet werden, zum Teil zeigten sie ein übergreifendes Wachstum. 11 Metastasen waren im lateralen Pol der Glandula parotis lokalisiert, 5 erreichten den kaudalen Anteil, 1 konnte dem kranialen Areal zugeordnet werden, im laterokaudal Anteil fanden sich 3 Metastasen und 1 lag laterokranial. In 9 Fällen waren die Metastasen aufgrund ihrer Größe von über 3 cm keinem einzelnen Abschnitt der Ohrspeicheldrüse zuzuordnen und wurden als übergreifend bezeichnet. Ein einheitliches sonographisches Binnenreflexmuster parotidealer Metastasen wurde nicht gefunden. Das Echomuster der Metastasen wurde bei 26 Patienten (84%) als inhomogen, bei 4 (13%) als echoarm und einmal (3%) als echoreich beschrieben. Die Begrenzung der Parotismetastase war in 27 Fällen (87%) unscharf, 4 Metastasen (13%) waren sonomorphologisch scharf begrenzt.

Eine Feinnadelpunktion wurde bei 22 Patienten durchgeführt (71%). Ein suffizientes Ergebnis konnte in 17 von 22 Fällen erzielt werden (77%), im Einzelnen gliedern sich die Ergebnisse wie folgt: Die zytologische

Untersuchung ergab in 12 Fällen (55%) ein Plattenepithelkarzinom, zweimal (9%) ein nicht näher bestimmbares Malignom, ebenso häufig (9%) den Verdacht auf ein Malignom und einmal (5%) wurde der Verdacht auf einen benignen Tumor diagnostiziert.

Die Schnittbildgebung der Glandula parotis in Form der Magnetresonanztomographie wurde insbesondere auf die Infiltration benachbarter Strukturen ausgewertet. Hiervon waren in 3 Fällen die äußere Haut, in 4 Fällen der Musculus sternocleidomastoideus, in 2 Fällen der Musculus pterygoideus, und jeweils einmal der Nervus facialis, die Schädelbasis, die Ohrmuschel, die Vena jugularis interna und der äußeren Gehörgang betroffen.

Die Therapie der parotidealen Metastasen wird gesondert in Kapitel 3.7 beschrieben. Die weit überwiegende Mehrheit aller parotidealen Metastasen wurde vollständig reseziert. Lediglich eine parotideale Metastase konnte aufgrund weitreichender Infiltration lokaler Strukturen nicht vollständig entfernt werden (R2). Diese Patientin mit einem ausgedehnten Befund verstarb noch während der adjuvanten Strahlentherapie. Bei 2 Patienten beruhte der histologische Befund auf Biopsien, da sie nicht operationsfähig waren und daher eine Parotidektomie mit vollständiger Entfernung der Metastase nicht möglich war. Histologisch zeigte sich bei 18 Metastasen (69%) ein perinodales Wachstum, bei 4 Metastasen (15%) eine perineurale Infiltration. Eine Lymphangiosis carcinomatosa im Bereich der parotidealen Metastasen fand sich nicht. Der Differenzierungsgrad wurde in 59% als hoch oder gut differenziert (G1-G2) und in 41% als schlecht oder undifferenzierten (G3-G4) klassifiziert. Somit zeigt sich kein Überwiegen eines geminderten Differenzierungsgrades.

### 3.5 Zervikale Lymphknotenmetastasen

Ausgehend von der klinischen Situation der Patienten, in welche die HNO-ärztliche Untersuchung und Symptomatik der Patienten, die sonographische Untersuchung und die Schnittbildverfahren einbezogen wurden, konnte in 19

Fällen der klinische Verdacht einer Halslymphknotenmetastasierung gestellt werden (61%). Bei 12 Patienten ergab sich kein Hinweis auf eine Halslymphknotenmetastasierung (39%). Das onkologische Konzept sah in den Fällen eines klinisch positiven Halslymphknotenstatus eine modifiziert radikale oder radikale Neck dissection vor, in allen anderen Fällen eine selektive Neck dissection. War keine Operationsfähigkeit gegeben, so wurde die histologische Sicherung mittels einer Stanzbiopsie oder einer Feinnadelpunktion erreicht.

19 Patienten wurden der Gruppe des klinisch positiven Halslymphknotenstatus zugeordnet. Von diesen erhielten 13 Patienten eine modifiziert radikale Neck dissection (68%) und 1 Patient eine radikale Neck dissection (5%). 5 Patienten (26%) waren nicht operationsfähig, so dass hier eine Sicherung mittels Stanzbiopsie oder einer Feinnadelpunktion erfolgte.

Die zweite Gruppe von 12 Patienten konnte als klinisch halslymphknotennegativ eingeordnet werden. Hier erfolgte in 10 Fällen (77%) eine selektive Neck dissection. Zwei Patienten lehnten ein operatives Vorgehen ab. Kein Patient, der eine selektive Neck dissection erhielt, zeigte Halslymphknotenmetastasen.

Insgesamt wurde unabhängig von der klinischen Eingruppierung bei 24 Patienten eine Neck dissection durchgeführt. Bei 19 Patienten bestand der klinische Verdacht auf eine Halslymphknotenmetastasierung. Davon wurden 14 Patienten mit einer Neck dissection versorgt und bei 12 dieser 14 Patienten wurde eine Metastasierung histologisch nachgewiesen. Bei 5 Patienten, die nicht einer Operation zugeführt werden konnten, wurde mittels Feinnadelaspirationszytologie oder Stanzbiopsie der Beweis einer Metastasierung versucht. Hierdurch wurde in weiteren 4 Fällen Halslymphknotenmetastasen belegt. Insgesamt wurden damit in 16 Fällen (67%) histologisch Halslymphknotenmetastasen gesichert. In der Analyse der histologischen Aufarbeitungen dieser Neck dissection-Präparate konnte in 8 Fällen ein perinodales Wachstum gesichert werden. Es wurde weder eine Hämangiosis carcinomatosa, noch eine perineurale Infiltration gefunden. Insgesamt wurden 26 Lymphknotenmetastasen histologisch gesichert. Die befallenen Lymphknoten fanden sich dabei überwiegend (53%) in den Leveln 2 und 3, 19% lagen in Level 4 und 15% in Level 5. Das submandibuläre

Halslymphknotenlevel 1 war nur in 12% betroffen. Die Verteilung der histologisch gesicherten, zervikalen Lymphknotenmetastasen veranschaulicht die folgende Abbildung 2.

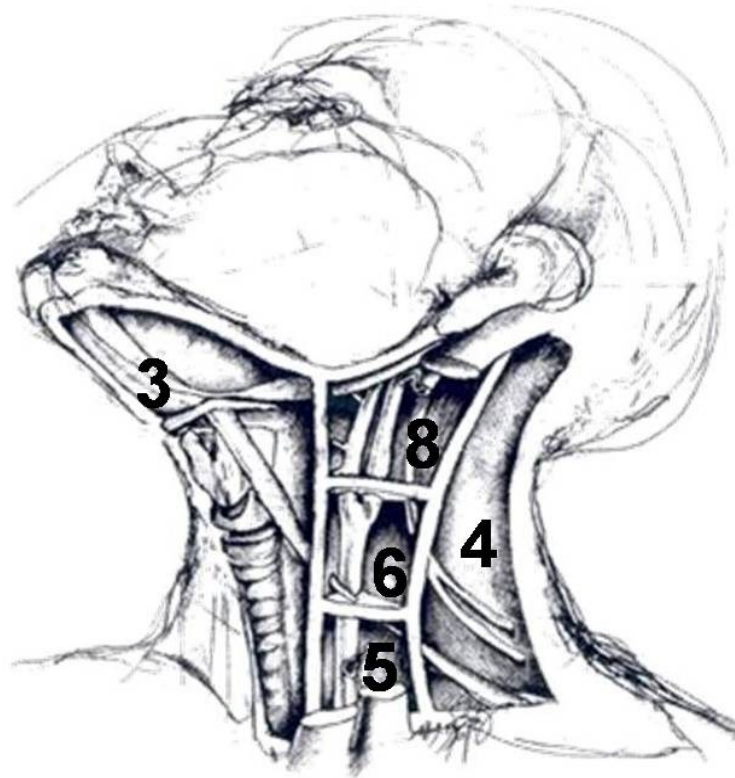


Abbildung 2: Verteilung der histologisch gesicherten zervikalen Lymphknotenmetastasen auf die Regionen nach Robbins et al. (2000).

Unter den untersuchten Patienten fand sich kein Fall, bei dem klinisch oder in den bildgebenden Verfahren eine isolierte Metastasierung in die Level 1 oder 5 bestand. Histologisch fand sich letztlich einmalig eine isolierte Metastase in Level 1, hier wurde in der Bildgebung zusätzlich Level 3 als suspekt beurteilt, was nicht bestätigt werden konnte. Dieser Patient ist damit im untersuchten Kollektiv der einzige mit einer isolierten Metastase in den Leveln 1 oder 5.

In der N-Klassifikation nach O'Brien et al. (2002) wurden 15 Fälle aufgrund des Fehlens von Halslymphknotenmetastasen als N0 eingeordnet, 6 Patienten zeigten einen N1- und 10 Patienten einen N2-Befund nach O'Brien. (Tabelle 12, Seite 32). Die Verteilung der Patienten in der N-Klassifikation gibt die folgende Tabelle 5 wieder.

	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil in %</b>
N0	15	48,4
N1	6	19,4
N2	10	32,2

Tabelle 5: Verteilung der Patienten entsprechend der N-Klassifikation (O'Brien et al., 2002)

### 3.6 Fernmetastasen

7 Patienten (23%) wiesen Fernmetastasen auf. Dies betraf fünfmal die Lunge, dreimal das Mediastinum und jeweils zweimal die axillären Lymphknoten oder die Leber. Ein Nachweis ossärer Metastasen gelang in keinem Fall. Die Tabelle 6 differenziert diese Ergebnisse näher.

<b>Lokalisation der Fernmetastasen</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil an den Untersuchten (%)</b>	<b>Anteil an Patienten mit Fernmetastasen (%)</b>
Pulmonal	5	16	71
Mediastinal	3	10	43
Axillär	2	6,5	29
Leber	2	6,5	29
Knochen	0	0	0

Tabelle 6: Verteilung der Fernmetastasen

Nur bei einem Patienten mit einer 35 mm messenden parotidealen Metastase zeigten sich im histologischen Befund nach der Neck dissection keine pathologischen zervikalen Lymphknoten. Die übrigen 6 Patienten wiesen unter anderen Halslymphknotenmetastasen in den kaudalen Leveln 4 oder 5 auf.

### 3.7 Therapie

Eine chirurgische Therapie der parotidealen Metastase erhielten 24 der 31 Patienten (77%). Alle diese Patienten wurden ebenfalls mit einer Neck dissection versorgt. Die 7 weiteren Patienten konnten in 5 Fällen von

anästhesiologischer Seite nicht für eine Operation freigegeben werden. Zwei Patienten stimmten einer Operation nicht zu.

In der Differenzierung der Patienten, die eine Parotidektomie erhielten, wurde in 8 Fällen mit einer lateralen (33%), bei 10 Patienten (42%) mit einer subtotalen oder bei sechs mit einer totalen Parotidektomie (25%) behandelt. Die dazugehörige Neck dissection wurde in 7 Fällen als eine selektive Neck dissection (29%), in 16 Fällen als eine modifiziert radikale Neck dissection (67%) und in einem Fall als radikale Neck dissection (4%) klassifiziert.

Eine primäre oder adjuvante Radiatio erhielten 27 Patienten, 2 Patienten lehnten eine Strahlentherapie ab, 2 Patienten konnten aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht bestrahlt werden. Die Strahlentherapie wurde in 20 Fällen in adjuvanter und in 7 Fällen in primärer Intention durchgeführt. 21 Patienten schlossen die Radiatio nach vollständiger Applikation von durchschnittlich 52,1 Gy ab. 6 Patienten mussten wegen eines Progresses unter der Therapie die Bestrahlung vorzeitig abbrechen.

Chemotherapeutika kamen bei vier Patienten aufgrund eines Progresses oder eines sehr ausgedehnten Befundes in palliativer Intention zum Einsatz. Hier wurden zweimal Cisplatin und jeweils einmal Carboplatin, bzw. Vinorelbin eingesetzt.

### 3.8 Nachsorge und Prognose

Alle Patienten wurden im Rahmen der Tumornachsorge weiter beobachtet. Die Dauer des Follow-Up betrug durchschnittlich 22,6 Monate, maximal 90 Monate. Diese Zeitspanne begann mit der Diagnose der Parotismetastase und endete am Ende des Erhebungszeitraumes im Dezember 2009 oder mit dem Tod des Patienten. Bei jenen Patienten, die ihre übliche Tumornachsorge nicht in der HNO-Klinik, sondern z. B. heimatnah durchführen ließen, wurden Informationen zum weiteren Verlauf bei den allgemeinmedizinisch tätigen Kollegen eingeholt. Die minimale Nachsorgezeitspanne betrug 1 Monat, da der Patient verstarb.

Am Ende des Erhebungszeitraumes lag die Rate verstorbener Patienten bei 64,5% (n=20/31). Die Patienten verstarben durchschnittlich 17,8 Monate nach Diagnose der Parotismetastase. Ein Patient verstarb bereits nach 1 Monat, ein Patient nach 83 Monaten.

Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung verstarben 11 der 31 Patienten (35%), innerhalb der ersten 24 Monate verstarben 16 Patienten (52%). Das mittlere Überleben betrug insgesamt 23 Monate. Die in Diagramm 1 folgende Kaplan-Meier-Kurve gibt das prozentuale Überleben aller Patienten in Abhängigkeit der Zeit an.

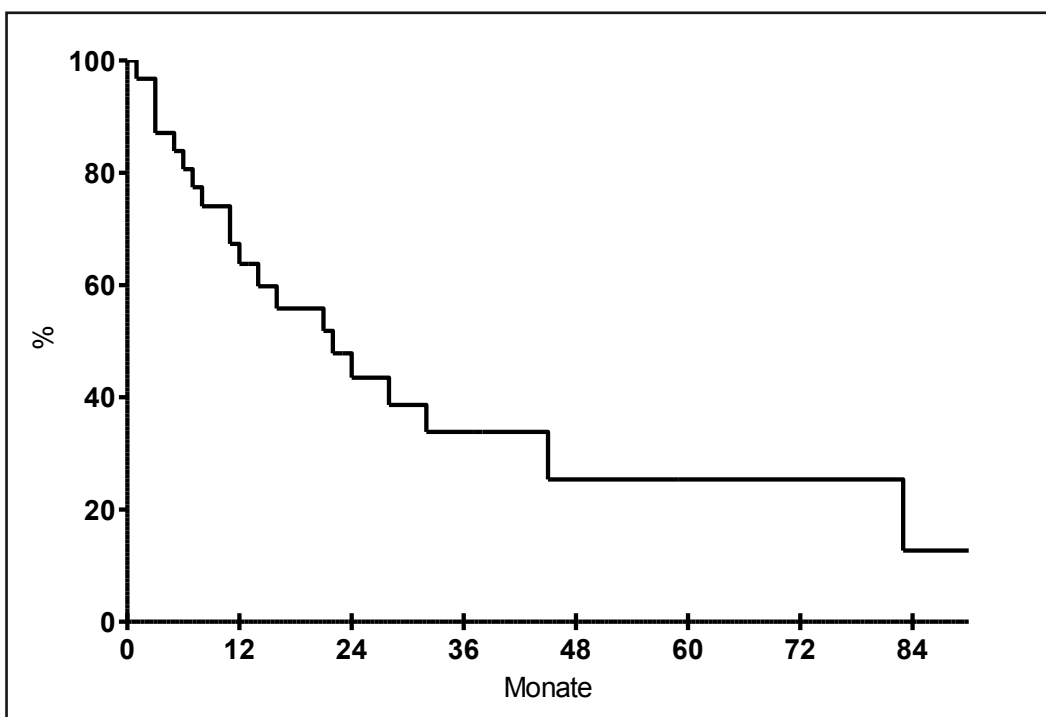


Diagramm 1: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate aller untersuchten Patienten

Werden die Patienten nach dem Vorhandensein zervikaler Lymphknotenmetastasen aufgeteilt, so ergibt sich die folgend abgebildete Kaplan-Meier-Kurven (Diagramm 2). Die Patienten ohne zervikale Lymphknotenmetastasen (N0) zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 32 Monaten (n=15), bei jenen mit zervikalen Lymphknotenmetastasen (N+) betrug die mittlere Überlebenszeit 14 Monate (n=16). Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven ist mit einem P-Wert von 0,05 signifikant.

Nach erfolgter Parotidektomie und Neck dissection bei 24 Patienten wurde bei 16 dieser Patienten (67%) eine adjuvante perkutane Strahlentherapie vollständig durchgeführt. Die übrigen 8 Patienten (33%) lehnten die Strahlentherapie entweder bereits vor Beginn ab, oder beendeten die Radiatio vorzeitig. Diese Gruppen unterschieden sich in ihrer Überlebenszeit hoch signifikant. Diejenigen Patienten, die nach der chirurgischen Therapie bis zum Erreichen der Zieldosis nachbestrahlt wurden, zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 45 Monaten, diejenigen ohne vollständige Radiatio eine mittlere Überlebenszeit von 8 Monaten. Die Unterschiede sind hoch signifikant mit einem P-Wert von 0,004. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigt Diagramm 3 auf Seite 20.

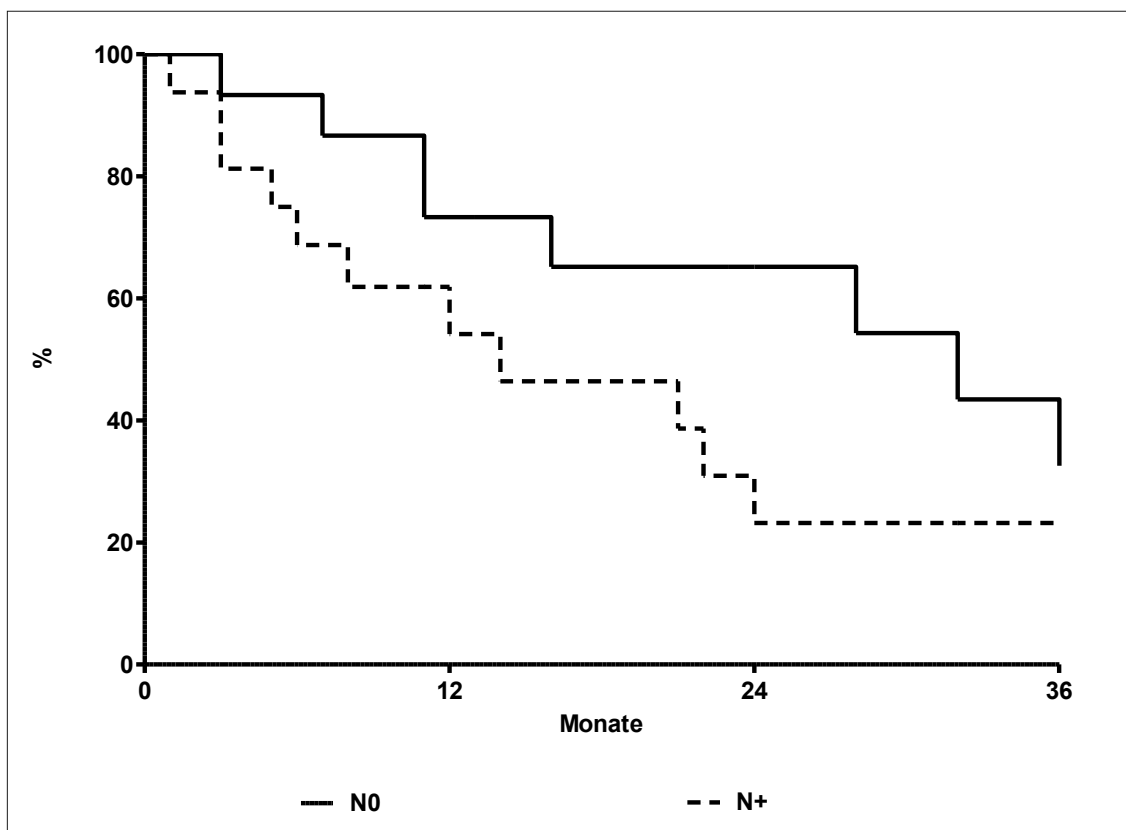


Diagramm 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten ohne (N0) und mit N+) zervikalen Lymphknotenmetastasen (P-Wert: 0,05)



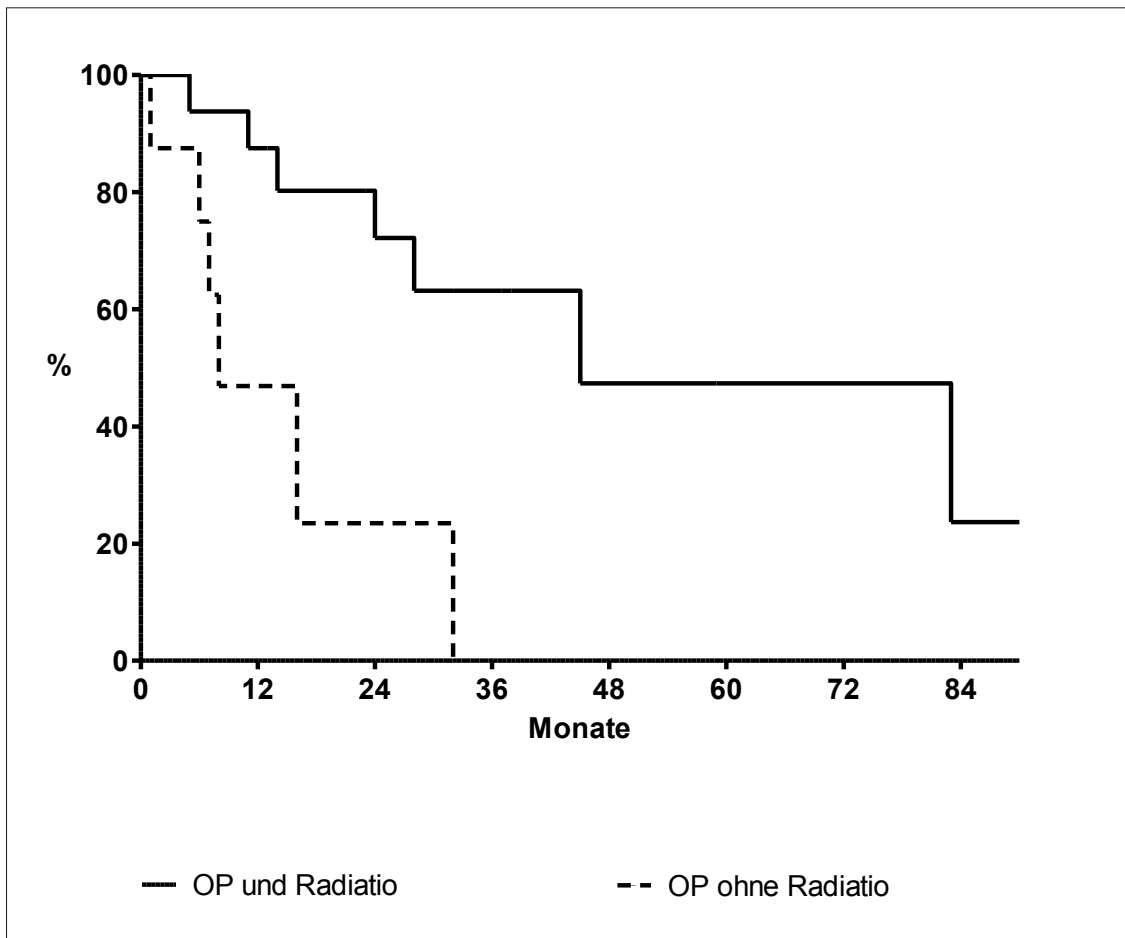


Diagramm 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit erfolgter Parotidektomie und Neck dissection aufgeteilt in Patienten mit und ohne vollständige adjuvante Strahlentherapie (P-Wert: 0,004)

## 4 Diskussion

### 4.1 Anatomie und Physiologie der Glandula parotis

Die embryonale Entwicklung der Glandula parotis beginnt als Ausstülpung des oralen Ektoderms in das umgebende Mesoderm (Witt, 2006), hierbei wird ein lymphozytenreiches Gewebe durchwandert, welches das spätere Auftreten der 20-30 Lymphknoten erklärt. Die embryonale Entwicklung lässt sich in drei Stadien aufteilen: Zunächst erfolgt die Anlage von verzweigten Gangknospen, hierbei können endoluminal epitheliale, ziliare Zellen und außen gelegene myoepitheliale Zellen gefunden werden. Im zweiten Stadium zeigen sich erste lobuläre Formationen und die Kanalisation der Gänge. Wiederum lassen sich myoepitheliale Zellen um primitive Azini und dem distalen Gangsegment darstellen. Im siebten Embryonalmonat werden diese funktionellen Einheiten mit endoplasmatischem Retikulum und Golgi-Zonen abgeschlossen. Im letzten Schritt erfolgt die weitere Differenzierung der Azinus-Zellen und der Schaltstücke. Hierbei reduziert sich das interstitielle Gewebe. Die funktionelle parotideale Reifung ist mit der 21. Schwangerschaftswoche abgeschlossen (Gibson, 1983; Witt, 2006).

Die makroskopischen Eigenschaften der Glandula parotis stellen sich als etwa 15–30 g schwerer Drüsenkörper in pyramidaler Form von gelappter Struktur dar. Die Spitze dieser Pyramide wird durch den oberflächlichen Anteil der Ohrspeicheldrüse gebildet. Sie liegt im lateralen Anteil des Gesichtes, der Tragus bildet dabei die anteriore und der Jochbogen die kraniale Begrenzung. Der variable kaudale Anteil reicht vom Proc. mastoideus mit seinen umgebenden Muskeln und Ligamenten, bis zum Vorderrand des M. sternocleidomastoideus und der Gefäß-Nervenscheide. Medial liegen der M. masseter, der hintere Anteil des Ramus mandibularis und der M. pterygoideus. Es lässt sich der oberflächliche Anteil vom tiefen Anteil trennen. Grenzstruktur ist der N. facialis (Strutz, Mann, 2001), eine strenge Trennung ist hier jedoch nicht gegeben. Die Speicheldrüse ist von einer Faszie umgeben, die je nach Lokalisation verschiedene Dicken aufweist und mit der Faszie des M.

sternocleidomastoideus in Verbindung steht. Die Gefäßversorgung der Glandula parotis wird durch die Äste der A. carotis externa gewährleistet, insbesondere über die A. temporalis superficialis und die A. auricularis posterior, die ableitenden Strukturen bilden die V. retromandibularis und die V. facialis (Strutz, Mann, 2001). Eine besondere Rolle in der anatomischen Struktur spielt der N. facialis. Nach Verlassen des intrakraniellen Anteils am Foramen stylomastoideum und nach Abgabe von Ästen zum M. digastricus, M. stylohyoideus, und dem M. auricularis kommt es nach etwa 1-3 cm zum Aufspalten des Nerven im Pes anserinus, hieraus bilden sich im oberen Anteil der temporale, zygomatiche und buccale Ast aus, im unteren Teil werden der Ramus marginalis und die zervikalen Anteile generiert. Eine klare Form des Verlaufes der Äste ist nicht gegeben, verschiedene Typen können identifiziert werden (Davis et al., 1956; Miehlke et al., 1979).

Die Glandula parotis ist die einzige Speicheldrüse, die über intraglanduläre Lymphknoten verfügt. Mehr als 90% dieser Lymphknoten sind in den superfiziellen Anteilen gelegen. Die Lymphknoten korrespondieren und versorgen gemeinsam ihre lokoregionären Anteile. Drainiert wird in diese Lymphknoten vor allem aus den umgebenden oberflächlichen kutanen Bereichen der Stirn, Schläfe, Augenlider, Wange und Ohrmuschel. So können die parotidealen Lymphknoten im Rahmen einer lymphogenen Metastasierung bei Karzinomen der genannten Region befallen werden. Die Lymphe der Gl. parotis wird weit überwiegend in die Lnn. parotidei profundi und superficiales drainiert (Werner, 2002).

Alle Lymphknotenmetastasen dieser Untersuchung hatten ihr Primärtumorgebiet in einem der oben genannten Bereiche der Kopfhaut. Sie lagen mit einer Häufigkeit von über 65% im lateralen und oder kaudalen superfizialen Bereich der Drüse. Die übrigen parotidealen Metastasen zeigten bis auf einen Fall ein übergreifendes Wachstum, diese Metastase lag im kranialen Anteil der Drüse. Ein abgegrenztes Wachstum innerhalb des tiefen Anteils der Glandula parotis konnte nicht gezeigt werden.

Speicheldrüsen bestehen mikroskopisch aus drei Einheiten: Drüsenazini, Speichelgängen und interstitiellem Bereich. Unter den großen Speicheldrüsen

sezerniert lediglich die Glandula parotis rein serös, hieraus leitet sich der anatomische Aufbau der Drüse ab.

Die Azini sind kugelförmiger Gestalt. Die pyramidale Struktur ihrer Zellen weist mit der Spitze zum innen liegenden Lumen hin. In diesen Zellen können, je nach Aktivität der Zelle, eine unterschiedliche Anzahl Sekretgranula, saure Phosphatasen, Esterasen und Glucoronidasen nachgewiesen werden. An Zellstrukturmaterial stellen sich ein raues endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien und der Golgi-Apparat dar. Lumenseitig findet man Mikrovilli. Kontraktile Aufgaben werden übernommen durch die myoepithelialen Zellen, die interzellulär und im Bereich der basalen Membran zu finden sind. Die Schaltstücke sind die kleinsten Ganganteile und gehen in Streifenstücke über. Diese Zellen verfügen über eine hohe Zahl an Mitochondrien. Bei beiden Gangtypen handelt es sich um sekretorische Ganganteile. Speichel wird modifiziert und transportiert. Das interlobuläre Gangsystem ist alleinig für den Transport verantwortlich. Die Anzahl vorhandener Fettzellen steigt mit höherem Lebensalter an. Die Mikrostruktur der intra- und periglandulären Lymphknoten zeichnet sich durch das Vorhandensein von anatomischen Strukturen des Gangsystems aus (Seifert et al., 1986).

Die Glandula parotis übernimmt etwa 40% der täglichen Speichelproduktion von 500-900 ml. Aufgrund des enzymatischen Reichtums des parotideal generierten Speichels findet die Sekretion hauptsächlich im Rahmen reflektorischer Speichelproduktion statt, außerhalb der Ruheproduktion. Im Gegensatz zu vielen anderen sezernierenden Drüsen wird die Steuerung der Glandula parotis vom vegetativen Nervensystem übernommen. Die Regulation des Speichelflusses ist ebenfalls abhängig von olfaktorischen, visuellen und psychischen Faktoren. Eine reflektorische Steigerung der Sezernierung findet auch bei Kontakt von Speise mit der Mundschleimhaut statt (Schmidt, Thews, 1995). Der Primärspeichel ist isoton und wird durch Rückresorption an einem Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter an der basalen Membran aufgenommen und anschließend über einen luminalen Chlorid-Transporter ausgeschieden. Wasser und Natrium folgen passiv. Im Ausführungsgang werden Natrium und Chlorid aus dem Lumen resorbiert und Kalium und Hydrogencarbonat

sezerniert, so dass der Speichel hypoton wird. Speichel besteht zu 99% aus Wasser, die Dichte beträgt 1,01 g/ml bis 1,02 g/ml (Schmidt, Thews, 1995). Die Elektrolytzusammensetzung ändert sich mit der Sekretionsrate. Es werden Makromoleküle, wie Amylasen, Glykoproteine, Mukopolysaccharide, Lysozyme und Immunglobuline ausgeschieden. Im Bereich der Glandula parotis ist insbesondere  $\alpha$ -Amylase von funktioneller Bedeutung. Hierüber wird die Verdauung eingeleitet (Humphrey, Williamson, 2001).

## 4.2 Anatomie der parotidealen und zervikalen Lymphknoten

Nach Beginn des Aufbaus des Gefäßsystems bilden sich sechs primäre Lymphsäckchen. Bereits zu diesem Zeitpunkt ist ein Anschluss an das venöse Gefäßsystem gegeben. Die peripheren Lymphgefäße bilden sich von hier ausgehend, venös begleitet. Der Kopf- und Halsbereich entsteht aus dem jugulären Lymphsack. Lymphknoten bilden sich ebenfalls aus diesen Lymphsäckchen. Die Entwicklung erfolgt geburtsnah durch Einwanderung von Mesenchymzellen an den großen Lymphgefäßen entlang, die eigentlichen Lymphozyten generieren sich aus Thymus und Knochenmark (Rohen, Lütjen-Drecoll, 1990).

Die Lymphe wird in der Peripherie in den Lymphkapillaren oder Lymphsinus gesammelt. Über den primären Kollektor mit dem ersten Lymphknoten findet der weitere Transport über die Ductus lymphatici statt, es folgt zervikal der Ductus lymphaticus dexter und sinister und anschließend gelangt die Lymphe über den Truncus lymphaticus jugularis in das venöse Blutgefäßsystem am Zusammenfluss von V. jugularis interna und V. subclavia.

Die Lymphknoten gliedern sich makroskopisch in die Kapsel, das zu- und das abführende Gefäß, sowie einen Rand-, Rinden- und Marksinus, umgeben von interstitiellem fibrösem Gewebe. Im Bereich der Rindenzone finden sich hauptsächlich B-Lymphozyten deren Aufgaben in der humoralen Abwehr liegen. T-Lymphozyten liegen meist paracortikal und dienen der zellvermittelten Abwehr. Die Phagozytose findet innenliegend in Marksinus und Marksträngen statt. Die eigentliche Immunreaktion teilt sich auf in die Antigenpräsentation

über T-Helferzellen und Makrophagen mit resultierender Lymphozytenaktivierung in der Mantelzone, eine Immunoblastenwanderung durch aktivierte B-Zellen und dem Einwandern der terminalen Plasmazellen in das Mark mit anschließendem Ausschwemmen der Antikörper.

Im Bereich von Kopf und Hals sind circa 300 Lymphknoten lokalisiert. Davon finden sich im Bereich der Glandula parotis 20-30 Lymphknoten, die Mehrzahl lateral des N. facialis (McKean et al., 1985). Man unterscheidet eine oberflächliche supraaponeurotische, der V. jugularis externa anliegende Gruppe, von der superfiziellen subaponeurotischen und der tiefen intraparenchymalen Lymphknotengruppe.

Der Lymphabfluss aus der Kopfhaut stellt sich im Einzelnen wie folgt dar: Im Bereich der Stirn wird die Lymphe in die Lnn. praeauricularis, den Lnn. infraauricularis und die tiefen parotidealen Lymphknoten geleitet. Die parietalen Kopfbereiche drainieren ebenfalls in die Lnn. praeauricularis und die Lnn. infraauricularis, sowie die Lnn. jugularis interni. Die Lymphe aus der Wangenregion sammelt sich in den parotidealen Lymphknoten. Der Transport aus den Augenlidern erfolgt kutan und konjunktival in parotideale und, im Bereich der Unterlider, in submandibulär lokalisierte Lymphknoten. Die Drainage der Ohrmuschel ist vor Erreichen der Lnn. jugulares interni differenziert zu betrachten. Die Gefäße aus Lobulus, Antitragus und der kaudalen Concha münden in die Lnn. infraauricularis, die medialen Bereiche der Concha, unter Einschluss von Tragus und dem präauricularem Bereich münden in die Lnn. präauriculares und parotidei profundi. Die hinteren Abschnitte leiten in die Lnn. retroauriculares und infraauriculares ab.

Eine zusammenfassende Darstellung der Bereiche der Kopfhaut mit Drainage in die parotidealen Lymphknoten zeigt Abbildung 3 auf Seite 26.

Innerhalb der Glandula parotis wird die Lymphe in die eigenen Lymphknoten in den tiefen und oberflächlichen Anteilen transportiert, von hier aus erfolgt der weitere Abfluss in die kranialen Anteile der Lnn. jugulares interni, die in Verbindung zu den Lnn. accessorii stehen. Aus diesem Modell erklärt sich die

enge topographische Beziehung der parotidealen und der zervikalen Lymphknoten (Werner, 2002).



Abbildung 3: Markierte Areale der Kopfhaut zeigen einen Lymphabfluss zu den Lymphknoten der Ohrspeicheldrüse

Die Lymphknoten des Halses bilden definierte Gruppierungen, aus welcher eine anatomisch-funktionelle Gliederung in den oberen, mittleren und unteren Bereich entstanden ist. Die aktuell gebräuchlichste Einteilung der Halslymphknotentopographie wurde zuerst 1981 von Shah und seinen Mitarbeitern vorgenommen und seither mehrfach geringgradig modifiziert (Shah et al., 1981; Robbins et al., 2000). Hiernach werden sieben Regionen differenziert, die in der nachfolgenden Tabelle 7 aufgeführt sind.

Region I	submandibulär und submental
Region II	kraniojugulär
Region III	mediojugulär
Region IV	kaudojugulär
Region V	posteriores Dreieck
Region VI	anteriores Kompartiment
Region VII	tracheoösophageale und obere mediastinale Anteile

Tabelle 7: Halslymphknotenregionen nach Robbins et al. (2000).

### 4.3 Lymphogene Metastasierung

Plattenepithelkarzinome der Haut metastasieren weit überwiegend lymphogen. Die Entstehung von Lymphknotenmetastasen setzt ein infiltratives Karzinom voraus, welches die Lymphbahn infiltriert. Über den Lymphstrom gelangen die Zellen in den Lymphknoten und bilden Zellemboli. Wenige, so in den Lymphknoten gelangende Tumorzellen proliferieren und bilden einen größeren Zellverband. Bis zu einem maximalen Durchmesser von 3 mm spricht man von einer Mikrometastase. Als nächste Schritte folgen die Angiogeneese und die Bildung von mesenchymalen Tumorstroma (Toker, 1963).

Im Lymphknoteninneren zeigen sich im Rahmen der Größenzunahme histologisch schon früh strukturelle Veränderungen. So imponieren eine Lymphozytenexpansion mit Verbreiterung der kortikalen Bereiche und eine Zunahme der Makrophagen in der Markzone. Tumorantigene werden vermehrt präsentiert und so B-Lymphozyten aktiviert (Carr, 1983). Neben der durch die T-Lymphozyten vermittelten Zytokinproduktion, kommt es so zur Antikörperproduktion, die aufgrund ihrer Unspezifität meist nicht effektiv ist. Insgesamt weisen Plattenepithelkarzinome eine hohe Invasivität auf. Kriterien hierfür sind der histologische Malignitätsgrad, der Grad der Lymphangiosis carcinomatosa und der Perineuralscheideninfiltration (Werner, 1997).

Das histopathologische Erscheinungsbild entspricht dem des Primärtumors, allerdings können einzelne Faktoren wie zum Beispiel der Differenzierungsgrad wechseln. Es stellen sich Verbände atypischen Plattenepithels mit oder ohne



Verhornung dar, die Erkennbarkeit kann bei geringen Differenzierungsgraden erschwert sein.

Bei fortgeschrittenem Tumorwachstum kommt es zur Ruptur der Lymphknotenkapsel mit extrakapsulärem Tumorwachstum. Dies kann nach zunächst mikroskopischer und folgender makroskopischer Tumorausbreitung zu einer Verschmelzung benachbarter Metastasen oder einer Infiltration benachbarter Strukturen wie der Haut, der Glandula parotis und den Muskeln führen (Toker, 1963; Woolgar, 1997).

#### 4.4 Plattenepithelkarzinome der Haut

Zum Plattenepithelkarzinom der Haut liegt eine interdisziplinäre AWMF-Leitlinie vor (Breuninger et al., 2005). Das Plattenepithelkarzinom der Haut folgt dem Basalzellkarzinom in der weißen Bevölkerung in der Rangliste der Hauttumoren. Sie gehören damit zu den häufigsten Karzinomen überhaupt in den Industriestaaten. Die Inzidenz liegt bei 20-30 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner, weit überdurchschnittlich ist das Gesicht betroffen. Das Durchschnittsalter liegt bei 70 Jahren, wobei Männer häufiger betroffen sind. Eine Metastasierungsrate wird mit ca. 5% angegeben. Im Falle einer Metastasierung sinkt die 5-Jahresüberlebensrate dramatisch auf 25-50% (Rowe et al., 1992).

Die mikroskopische Charakteristik ist geprägt von einem vollständigen Umbau aller Epidermisschichten durch atypische, teils verhornende Tumorzellverbände. Nach der oben genannten AWMF-Leitlinie wird ab einer Tumordicke von über 2 mm eine sonographische Untersuchung der lokoregionären Lymphabflusswege und Lymphknoten zum Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung angeraten. Die Therapie der Wahl des Primärtumors ist die vollständige Exzision mit histologischer Schnitttrandkontrolle (3D-Histologie). Je nach Größe und Operabilität des Befundes können in Einzelfällen auch eine Radiatio oder eine Chemotherapie in Frage kommen (Breuninger et al., 2005).

Die TNM-Klassifikation der Plattenepithelkarzinome der Haut und die Stadieneinteilung nach UICC sind in den folgenden Tabellen 9 und 10 dargestellt.

<b>TNM</b>	<b>Tumormerkmale</b>
Tcis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor infiltriert tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Muskulatur oder Knochen
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 8: TNM-Klassifikation der Plattenepithelkarzinome der Haut (UICC 2002)

<b>Stadium</b>	<b>Primärtumor</b>	<b>Lymphknoten</b>	<b>Fernmetastasen</b>
0	Tcis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III	T4	N0	M0
	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 9: Stadieneinteilung der Plattenepithelkarzinome der Haut (UICC 2002)

Im Folgenden werden neuere und insbesondere detailliertere Einteilungen skizziert. Das von Dinehart und Peterson (2005) etablierte Stagingssystem berücksichtigt sowohl Eigenschaften des Primärtumors (Tabelle 10), als auch eine Lymphknotenmetastasierung, Fernmetastasierung und gesondert einen Befall der parotidealen Lymphknoten (Tabelle 11).

<b>T-Stadium</b>	<b>Tumormerkmale</b>
Tcis	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1a	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b	Tumordicke kleiner als 2 mm oder innerhalb der Dermis
T1c	Tumordicke mehr als 5 mm oder infiltriert Periost, Perichondrium oder Muskel
T1d	perineurales Wachstum
T2	Tumor mehr als 1 cm, nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T2a	Tumordicke kleiner als 2 mm oder innerhalb der Dermis
T2b	Tumordicke mehr als 2 mm, nicht mehr als 5 mm oder infiltriert subkutanes Fett
T2c	Tumordicke mehr als 5 mm oder infiltriert Periost, Perichondrium oder Muskel
T2d	perineurales Wachstum
T3	Tumor mehr als 2 cm, nicht mehr als 3 cm in größter Ausdehnung
T3a	Tumordicke kleiner als 2 mm oder innerhalb der Dermis
T3b	Tumordicke mehr als 2 mm, nicht mehr als 5 mm oder infiltriert subkutanes Fett
T3c	Tumordicke mehr als 5 mm oder infiltriert Periost, Perichondrium oder Muskel
T3d	perineurales Wachstum
T4	Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumordicke kleiner als 2 mm oder innerhalb der Dermis
T4b	Tumordicke mehr als 2 mm, nicht mehr als 5 mm oder infiltriert subkutanes Fett
T4c	Tumordicke mehr als 5 mm oder infiltriert Periost, Perichondrium oder Muskel
T4d	perineurales Wachstum

Tabelle 10: Neu vorgeschlagene Klassifikation der Primärtumoreigenschaften von Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut (Dinehart und Peterson, 2005)

	<b>Merkmale der Metastasierung</b>
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	eine ipsilaterale Lymphknotenmetastase kleiner als 3 cm in größter Ausdehnung
N2a	multiple ipsilaterale Lymphknotenmetastasen, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2b	bilaterale oder kontralaterale Lymphknotenmetastase, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2c	intralymphatische regionale Metastase (In-Transit- oder Satellit-Metastase)
N2d	Lymphknotenmetastase größer als 6 cm, Infiltration des N. facialis oder der Schädelbasis
P	parotideale Metastase
p	parotideale und zervikale Metastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 11: Neu vorgeschlagene Klassifikation der parotidealen und zervikalen Lymphknotenmetastasen, der Fernmetastasen von Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut unter Berücksichtigung der wichtigsten Risikofaktoren (Dinehart und Peterson, 2005)

O'Brien et al. (2002) teilt die parotidealen Metastasen in die Stadien P0 bis P3 ein und unterscheidet die zervikalen Lymphknotenmetastasen in den Kategorien N0 bis N3 (Tabelle 12). Das Stadium P1 und P2 berücksichtigt die Größe der parotidealen Metastase mit dem o.g. Grenzwert von 3 cm und einer maximalen Ausdehnung von 6 cm.

<b>Gl. Parotis</b>	<b>Merkmal</b>
P0	kein Anhalt für Befall der Gl. Parotis
P1	parotideale Metastase 3 cm oder kleiner in größter Ausdehnung
P2	parotideale Metastase größer 3 cm, nicht größer als 6 cm oder multiple Metastasen
P3	parotideale Metastase größer 6 cm oder Infiltration des N. facialis oder Schädelbasis
<b>Hals</b>	
N0	kein Anhalt für Befall der zervikalen Lymphknoten
N1	isolierte zervikale Metastase 3 cm oder kleiner in größter Ausdehnung
N2	isolierte zervikale Metastase größer 3 cm, multiple Metastasen oder kontralaterale Metastase

Tabelle 12: Klinisches Stagingssystem für lokoregionäre Metastasierung kutaner Plattenepithelkarzinome nach O'Brien et al. (2002)

## 4.5 Diagnostische Verfahren

### 4.5.1 HNO-ärztliche Untersuchung der Glandula parotis und der zervikalen Lymphknoten

Die hno-ärztliche Untersuchung beginnt mit der Inspektion und Palpation der Glandula parotis und der zervikalen Lymphknoten. Dabei ist besonders auf Lymphknoten in den oben genannten Bereichen und auf die Verschieblichkeit eventuell zu tastender Raumforderungen zu achten (Strutz, Mann, 2001). Im nächsten Schritt wird die Funktion des N. facialis über Veränderungen der mimischen Muskulatur getestet. Die Inspektion der Haut des Kopfes, des Gesichts und des Halses zur Detektion malignomverdächtiger Veränderungen ist von hoher Bedeutung (Nichols et al., 1980; Batsakis et al., 1990). Betroffen sind in erster Linie sonnenexponierte Areale oder vorgeschädigte Hautareale wie zum Beispiel Keratosen (Rassner, 1997). Weiterhin geben Narben als Residuen vorausgegangener operativer Interventionen einen Hinweis. Im Umkehrschluss muss jedoch bei einer unklaren und insbesondere malignitätsverdächtigen Raumforderung der Glandula parotis eine genaue

Inspektion der drainierenden Bereiche zum Ausschluss eines aktuellen oder stattgehabten Hautmalignoms erfolgen.

Die Palpation des äußeren Halses und der Gl. Parotis erfolgt vergleichend bimanuell. Neben den bekannten malignitätsverdächtigen Veränderungen sind insbesondere eine Verhärtung und fehlende Verschieblichkeit hinweisend, jedoch nicht pathognomonisch.

Im Rahmen der initialen Untersuchung der betroffenen Patienten fiel in 65% der Fälle eine sichtbare parotideale Raumforderungen auf, so dass dies als Leitsymptom und initiales Zeichen einer Metastasierung gelten kann, in 3 Fällen (10%) kam es bereits zur Exulzeration. Weiterhin konnte der Verdacht auf ein malignes Geschehen durch das Fehlen der Verschieblichkeit bei 81% der palpablen Raumforderung erhärtet werden. Das Symptom einer Fazialisparese trat im fortgeschrittenen Krankheitsstadium parotidealer Metastasen bei Infiltration des N. facialis auf, sollte jedoch immer Teil des Untersuchungsablaufs sein. Im hier untersuchten Kollektiv lag eine Fazialisparese nur bei einem Patienten mit ausgedehnter Metastasierung vor. Der hohen Zahl an bereits sichtbaren parotidealen Metastasen steht die völlige Symptombefreiheit der Patienten in Bezug auf die zervikalen Metastasen gegenüber. Die palpatorische Untersuchung wies in 6 Fällen (19%) einen suspekten Befund auf, obwohl histologisch in 52% aller Patienten Halslymphknotenmetastasen nachweisbar waren.

In den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass die klinische Untersuchung Hinweise auf das Vorliegen einer Metastasierung im parotidealen und zervikalen Bereich ergeben kann. Das Verfahren unterliegt jedoch einer hohen Varianz und ist stark abhängig von dem Fortschritt der Erkrankung. Insbesondere in frühen Erkrankungsstadien sind apparative Methoden, insbesondere die Sonographie, von wesentlicher Bedeutung.

#### 4.5.2 Sonographie

Die oberflächliche Lage der großen Speicheldrüsen ermöglicht eine gute Darstellung jedoch mit einer Einschränkung, da tiefe Anteile der Glandula parotis sonomorphologisch nicht darstellbar sind. Im sonographischen Bild

erscheint sie homogen als trianguläre Struktur. Lediglich retromandibulär und in dem tiefen Anteil ist die Ohrspeicheldrüse sonographisch meist nicht einsehbar. (Gallipoli et al., 2005). Wie auch im Bereich der Halsweichteile gibt der Quotient des kleinsten und des größten Durchmessers der Seitenlängen Aufschluss über eine mögliche pathologische Veränderung der intraglandulären Lymphknoten. Etwa 60% der Lymphknoten zeigen im Regelfall einen Quotienten von größer 0,5 (Bialek et al., 2006). Die parotidealen Lymphknoten zeigen oft eine rundliche Form, vergrößerte Lymphknoten im Bereich der Glandula parotis sind in der Regel darstellbar.

Das sonographische Bild von parotidealen Metastasen zeigt aufgrund ihrer möglichen heterogenen Genese kein einheitliches Bild (Pisani et al., 1998; Raut et al., 2004). Dies konnte auch in der Sonographie der vorliegenden Patienten gut bestätigt werden. Die Differentialdiagnose zu entzündlichen und granulomatösen Speicheldrüsenerkrankungen kann erschwert sein.

In der sonographischen Diagnostik von Halslymphknotenmetastasen werden verschiedene Faktoren als malignitätsverdächtig angesehen, hierzu gehört unter anderem ein veränderter Quotient der Seitenlängen, eine rundliche oder unregelmäßige Berandung, ein axialer Durchmesser von mehr als 6 mm, ein eher echoarmes Binnenreflexmuster, Nekrosen, die solitäre Anordnung im drainierenden Gebiet des Primarius, sowie ein peripheres Perfusionsmuster mit irregulären Gefäßverläufen (Mann et al., 1994).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Bedeutung der Sonographie der Speicheldrüsen und der Halsweichteile. Alle Patienten erhielten die Untersuchung und bei jedem Patient konnte eine suspekta Veränderung im Bereich der Glandula parotis sonographisch dargestellt werden. Die sonographischen Malignitätskriterien der deutlichen Vergrößerung (parotideal durchschnittlich 2,5 cm), sowie der unscharfen Randbegrenzung (87%) fielen auch bei den hier untersuchten Patienten auf. Ein einheitliches Echomuster zeigte sich nicht. Unter anderem kann dies auf die verschiedenen Stadien der Metastasenmorphologie wie zum Beispiel bei einer zentralen Nekrose oder in der Proliferationsphase zurückgeführt werden.

Die sonographische Detektion der Halslymphknoten ergab eine hohe diagnostische Sicherheit, da von 16 sonomorphologisch-suspekten Halslymphknoten 14 histologisch als Metastasen bestätigt werden konnten.

#### 4.5.3 Schnittbildverfahren

Die Schnittbildgebung ermöglicht Aussagen in Bezug auf die Ausdehnung und den infiltrativen Charakter, sowie über die Differentialdiagnostik malignitätsverdächtiger Befunde (Vogl et al., 1997; Swartz et al., 1998). Das Schnittbildverfahren der Wahl ist bei der Darstellung der Glandula parotis die Magnetresonanztomographie, eine Computertomographie ist ebenfalls möglich. Der wesentliche Vorteil dieser Verfahren ist im Vergleich zur Sonographie die Darstellbarkeit des tiefen Anteils der Glandula parotis und des retropharyngealen Raumes (Morrissey et al., 2000). Die Sensitivität der Schnittbildverfahren übertrifft die der Palpation deutlich. Die Magnetresonanztomographie ist im parotidealen Segment neben der Sonographie die diagnostische Methode der Wahl. Dies ist begründet durch das optimierte Weichteilkontrastverhalten (Freyschmidt, Vogl, 2001). Mit Kontrastmittel kann hier eine Umgebungsinfiltration, insbesondere in umgebendes Muskelgewebe beurteilt werden. Verschiedene Wichtungen, sowie fettsignalunterdrückte Sequenzen finden Anwendung.

Die Diagnostik der zervikalen Metastasen erfolgt nach der Sonographie routinemäßig mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie. Beide Verfahren zeigen eine vergleichbare Genauigkeit (Langmann et al., 1989). Die Malignitätskriterien entsprechen im Überblick denen der Sonographie. Allerdings wird auch die Meinung vertreten, dass das zur Beurteilung des Primärgebietes genutzte Verfahren auch zum lokoregionalen Staging herangezogen werden kann (van den Brekel et al., 1990).

Die Schnittbildverfahren kommen zur Identifikation einer Umgebungsinfiltration der parotidealen und zervikalen Metastasen zum Einsatz. Im Bereich der Glandula parotis konnte in 14 Fällen die Infiltration einer oder mehrerer umgebender Struktur dargestellt werden.



Aus der AWMF-Leitlinie Plattenepithelkarzinome der Haut ist zu entnehmen, dass bei Verdacht auf eine Fernmetastasierung eine individualisierte Bildgebung in Abhängigkeit der Zielregion zum Einsatz kommen sollte (Breuninger et al., 2005). Im Bereich der thorakalen Metastasen ist heute das Spiral-CT der Röntgen-Thorax Untersuchung vorzuziehen (McLeod et al., 2009). Bei 5 Patienten der vorliegenden Untersuchung konnten pulmonale Metastasen (16%) festgestellt werden. Die Detektion von Fernmetastasen, übergeordnet zu einem Organbezug ist heute auch mittels FDG-PET/CT möglich. Dieses Verfahren hat das Potential, Rezidive und Fernmetastasen besser zu detektieren als herkömmliche Methoden, da es die hochauflösende morphologische Darstellung des durch Kontrastmittel unterstützten Computertomogramms mit den funktionellen Informationen des Glukosestoffwechsels kombiniert (Abgral et al., 2009; Gourin et al., 2009). Diese Methode wurde bei Patienten der vorliegenden Untersuchung nicht eingesetzt.

## 4.6 Therapeutische Verfahren

### 4.6.1 Therapie des Primärkarzinoms

Nach Empfehlung der AWMF-Leitlinie Plattenepithelkarzinom der Haut ist die chirurgische Resektion des Hautkarzinoms die Therapie der Wahl (Breuninger et al., 2005). Die Ziele der Resektion sind die vollständige Entfernung, der Funktionserhalt und ein kosmetisch gutes Ergebnis (Ge et al., 2009). Die überwiegende Mehrheit der Läsionen kann primär chirurgisch behandelt werden, die Heilungsrate liegt bei 90-98%. Bei Einsatz von mikroskopisch kontrollierter Chirurgie ist die Heilungsrate mit über 95% angegeben (Hruza, 1990; Shriner et al., 1998). Der empfohlene freie Resektionsrand für eine sichere Resektion ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Karzinome mit einer Größe von kleiner 2 cm erreichen bei einem freiem Resektionsrand von 0,4 cm eine komplette Resektionsrate von 95%, bei Karzinomen über 2 cm sollte zum Erreichen einer entsprechenden Heilungsrate ein Sicherheitsabstand von 0,6 cm eingehalten werden (Brodland, Zitelli, 1992).

Eine initial vollständige Resektion des Primärkarzinoms konnte in 71% aller untersuchten Fälle nachgewiesen werden. Die Angaben zur Breite des Resektionsrandes fehlten in den vorliegenden histopathologischen Befunden überwiegend.

#### 4.6.2 Parotidektomie und Neck dissection

Bei Parotismetastasen ähnlich den high-grade Malignomen der Glandula parotis ist eine totale oder subtotale Parotidektomie indiziert. Ist der N. facialis infiltriert, so wird das Verfahren erweiter durch eine Nervenresektion, ggf. ergänzt durch die rekonstruktive Fazialchirurgie.

Eine chirurgische Therapie der parotidealen Metastasen erhielten 24 der 31 Patienten (77%). Die Patienten, die nicht operiert wurden, konnten entweder von anästhesiologischer Seite nicht freigegeben werden, oder stimmten einer Operation nicht zu. Eine totale oder subtotale Parotidektomie kam überwiegend (16 Fälle / 67%) zum Einsatz. Die übrigen Patienten wurden mit einer lateralen Parotidektomie versorgt. Ausschlaggebend für die Wahl des operativen Verfahrens sind die Lage der parotidealen Metastase und deren Ausdehnung. Im Vergleich der Resektionsform mit der Größe der parotidealen Metastase zeichnet sich überwiegend ab, dass ausgedehntere Metastasen umfangreicher operiert wurden, jedoch konnte auch bei zwei der größten Metastasen eine laterale Parotidektomie mit vollständiger Resektion (R0) vorgenommen werden.

Die Neck dissection ist eine etablierte Methode zur Entfernung von zervikalen Lymphknoten. Sie geht zurück auf George W. Crile, der im Jahr 1906 seine Erfahrung an 132 Patienten beschrieb (Crile, 1906; Werner, 2001). Die aktuelle Klassifikation entstand im Jahr 2000 durch die American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. Bei der radikalen Neck dissection erfolgt die Ausräumung aller Halslymphknotenlevel unter Mitnahme von drei wesentlichen funktionellen Strukturen: N. accessorius, V. jugularis interna und dem M. sternocleidomastoideus. Einige zervikale randbildende Areale wie der parotideale, retropharyngeale und paratracheale Abschnitt werden ausgespart. In der Variante der modifiziert radikalen Neck dissection bleibt mindestens eine der drei oben genannten funktionellen Strukturen erhalten, es erfolgt die vollständige Ausräumung der Regionen I-V. Die Besonderheit dieses

Verfahrens besteht, neben dem Funktionserhalt, in der Orientierung am zervikalen Faszien-system. Die selektive Neck dissection kommt als umschriebeneres Verfahren in Frage. Vorteil dieser Methode ist eine geringere Morbidität und eine Aufrechterhaltung des immunkompetenten, nicht befallenen Gewebes. Der übliche operative Zugang zur Neck dissection kann gut mit dem operativen Standardzugang zur Parotidektomie verbunden werden. Bei der selektiven Neck dissection kann je nach Ausdehnung ggf. eine Anpassung der Schnittführung notwendig werden (Werner, 2002).

Aufgrund der Aggressivität des Malignoms sollte ebenfalls eine Neck dissection bei Vorliegen parotidealer Metastasen erfolgen, auch wenn die klinische Ausbreitung allein auf die Glandula parotis beschränkt erscheint (Vauterin et al., 2006). O'Brien untersuchte 73 Patienten und stellte fest, dass bei Diagnose einer parotidealen Metastase in 26% der Fälle eine zervikale Metastasierung vorliegt (O'Brien et al., 2001). Bei klinisch negativen Hals wurden bei 35% aller Patienten dieser Gruppe okkulte zervikale Filiae detektiert. Dieses Ergebnis wurde von Moore et al. (2005) bestätigt, der bei 42% der Patienten okkulte zervikale Lymphknotenmetastasen nachweisen konnte. In der Zusammenschau der Literatur ist bei positivem parotidealem Befund insgesamt mit einer zervikalen Metastasierungsrate von über 50% zu rechnen (Teymoortash, 2007). Dieses Ergebnis kann durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. Hier konnten bei 52% der Patienten zervikale Halslymphknotenmetastasen detektiert werden. Zur operativen Sanierung wurde alle Formen der Neck dissection angewendet. Von den untersuchten Patienten, die eine Neck dissection erhielten, entfielen auf 4% eine radikale Neck dissection, 67% eine modifiziert radikale Neck dissection und 29% eine selektive Neck dissection. Aus der vorliegenden Literatur kann bei Vorliegen parotidealer Metastasen keine klare Empfehlung für die auszuräumenden Lymphknotenbereiche gegeben werden. Auch nach den erhobenen Ergebnissen dieser Arbeit sind die Lymphknotenmetastasen nicht klar einer Region der Halslymphknoten zuzuordnen, es zeigt sich eine überwiegende Beteiligung der Level 2 und 3 (53%) und eine Unterrepräsentation der Level 1 und 5 (27%). Bei klinischem N0-Hals sollte bei Verdacht auf parotideale Metastasen eine selektive Neck

dissection der Level I, II, III und Va erfolgen (Teymoortash, Werner, 2002, Teymoortash, 2007).

Okkulte Metastasen wurden in dieser Untersuchung definiert als histologisch nachgewiesene Metastasen nach Neck dissection, bei unauffälligen Befunden in der hno-ärztlichen Untersuchung, bei der Sonographie und den angewandten radiologischen Schnittbildverfahren. In diesem Kollektiv wiesen 12 Patienten präoperativ keinen Hinweis auf eine zervikale Metastasierung auf. Bei 10 dieser Patienten wurde eine selektive Neck dissection durchgeführt. Dieses Vorgehen führte jedoch bei keinem Patienten zum Nachweis von okkulten Lymphknotenmetastasen.

#### 4.6.3 Strahlentherapie

Die primäre Strahlentherapie des Primärtumors wird lediglich bei Feldkanzerisierung oder fehlender Operationsfähigkeit der Patienten empfohlen (Breuninger et al., 2005). Für Metastasen im Bereich der Gl. Parotis berichten einige Autoren über ein verbessertes Überleben, sowie eine verbesserte Rezidiv-Kontrollrate (Veness et al., 2005; Chen et al., 2007), so dass nach erfolgter Parotidektomie eine postoperative Radiatio der Regio parotidea zu empfehlen ist. Eine weitere Indikation nach erfolgter chirurgischer Behandlung zervikaler Lymphknoten ist das Vorliegen multipler zervikaler Lymphknotenmetastasen oder ein Kapseldurchbruch einzelner Lymphknoten

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Strahlentherapie bei 20 von 27 Patienten (74%) in adjuvanter Therapieabsicht angeschlossen und bei den übrigen 7 (26%) als primäre Therapie aufgrund fehlender Operationsfähigkeit durchgeführt. Bei 26% der Patienten konnten die angestrebte Herddosis nicht erreicht werden. Im Kapitel 5.4. wird ausgeführt werden, dass eine fehlende Durchführung oder ein Abbruch der Strahlentherapie einen hoch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten beinhaltet.

Die Bedeutung der Chemotherapie als adjuvante oder kombinierte Behandlungsoption ist bisher unklar (Teymoortash, 2007).

## 4.7 Risikofaktoren für die lymphogene Metastasierung

Lediglich ein geringer Prozentsatz aller Plattenepithelkarzinome der Haut metastasiert. In einer umfangreichen prospektiven Studie mit 615 Patienten lag die Metastasierungsrate in die lokoregionären Lymphknoten bei 4% (26/615) (Brantsch et al., 2008). Aus vorausgegangenen Studien konnten Metastasierungsraten zwischen 0,1 - 9,9% definiert werden, wobei die Mehrzahl der Studien eine Rate von bis zu 5% definiert (Czarnecki et al., 1994; Tavin, Persky, 1996).

Wie bereits erläutert, drainieren primär die Bereiche Stirn, Lider, Schläfe, Wange und Ohrmuschel in die Glandula parotis, daraus geht zwingend hervor, dass Karzinome aus diesem Bereich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur parotidealen Metastasierung und folgenden zervikalen Metastasierung ergeben (Moore et al., 2005). Ein besonders erhöhtes Metastasierungsrisiko von bis zu 10% wurde für die Lokalisation am äußeren Ohr und in der periauriculären Region diskutiert (Afzelius et al., 1990; Lee et al., 1996). Bei den untersuchten Patienten in der vorliegenden Untersuchung sind die periauriculären und die aurikulären Bereiche deutlich überrepräsentiert und machen eine Zahl von 52% aller Karzinome aus.

Die Tumorgöße des Primärkarzinoms ist proportional zur Rate an lokoregionalen Karzinomen und dem Überleben der Patienten. Der Grenzwert einer kritischen Tumorausdehnung wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Viele Studien legen für die lokoregionale Metastasierung eine Grenze von etwa 2 cm fest (Griffiths et al., 2002; Rodolico et al., 2004). Rowe et al. (1992) gaben für Karzinome mit einer Größe von mehr als 2 cm ein etwa dreifach höheres Metastasierungsrisiko an. Weitere Studien, die nur Karzinompatienten mit Metastasen untersuchten, stellten fest, dass in ihren Untersuchungen nur Patienten mit einer Tumorgöße von mehr als 1,5 cm vorkamen (Veness et al., 2007). Allerdings existieren auch einige Studien, die keine Korrelation zwischen der Tumorgöße und der Metastasierungsrate ergaben, unter anderen auch eine umfangreiche Studie mit 653 Patienten (Brantsch et al., 2008). Bei einer Studie mit 210 Patienten konnte die Überlebensrate bei einer Grenze von 4 cm hochsignifikant festgelegt werden (Clayman et al., 2005).

Die Primärkarzinome in dieser Erhebung zeigten nur in 13 Fällen eine Ausdehnung von mehr als 2 cm. Die 12 T1-Karzinome lagen dabei im oberen Größenbereich der T1-Definition, wobei nur 2 der Tumore kleiner als 1,5 cm waren. Sechs der T1-Tumore lagen mit einem maximalen Durchmesser von 20 Millimetern sogar an der Grenze zu T2. Bei acht Patienten war retrospektiv der größte Durchmesser des Primärkarzinoms nicht feststellbar. Aufgrund der kleinen Fallzahlen der Subgruppen ergeben sich hinsichtlich des Überlebens der Patienten keine signifikanten Unterschiede. Aus Sicht der hier erhobenen Daten ist also eher eine Mindestgrenze von 1,5 cm als von 2 cm als Risikofaktor anzunehmen.

In den Literaturangaben zum Einfluss der Tumordicke auf die Metastasierungswahrscheinlichkeit wird auf die Wichtigkeit dieses Faktors hingewiesen (Brantsch et al., 2008). Oftmals fehlt jedoch diese Angabe in den Befundberichten. In der Übersicht findet sich häufig ein Grenzwert von mehr als 4-5 mm (Stein, Tahan, 1994). In der Studie von Kraus et al. (1998) lag die Metastasierungsrate bei Karzinomen mit einer Infiltrationstiefe kleiner als 4 mm bei 17% versus 83% bei mehr als 4 mm. Patienten mit einer Infiltrationstiefe von weniger als 3-4 mm Dicke haben eine geringe Wahrscheinlichkeit zu metastasieren (Onerci et al., 2000; Griffiths et al., 2002). Eine aktuelle Studie von Brantsch et al. (2008) sieht ein signifikantes Metastasierungsrisiko bei einer Infiltrationstiefe von mehr als 2 mm und ein hohes Risiko ab einer Tiefe von 6 mm. Diesen Wert von 6-10 mm bestätigen auch einige andere Studien (Friedman et al., 1985; Daniele et al., 1998). Breuninger et al. (1990) gaben an, in ihrer Studie mit 594 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Haut lediglich bei 2,9% aller metastasierten Patienten eine Tumordicke von weniger als 5 mm Dicke gefunden zu haben. Kein Patient mit einer Tumordicke von weniger als 2 mm metastasierte. Auch die vom malignen Melanom bekannten Clark-Level scheinen einen signifikanten Einfluss zu haben. Hier wird das Clark-Level 3 als Grenzwert definiert (Day et al., 2005). In diesem Zusammenhang wird auf die Bedeutung der absoluten Dicke des subkutanen Gewebes und ihrem Zusammenhang zur lokoregionalen Metastasierung verwiesen. Hierzu passend war das Karzinom mit der geringsten Tiefeninfiltration (1 mm), welches an der Ohrmuschel lokalisiert war. Mit einer durchschnittlichen Tumordicke von

6,5 mm lagen die Primärtumoren weit über den oben definierten Grenzwerten und damit im Hochrisikobereich einer Metastasierung. Die unzureichende Dokumentation der Tumordicke in den histologischen Befunden kann auch aus den ermittelten Angaben dieser Arbeit bestätigt werden, da die Tumordicke retrospektiv nur bei 13 Patienten (42%) eruierbar war.

Das histopathologische Grading eines Plattenepithelkarzinoms der Haut wird im Hinblick auf die Erhöhung des Metastasierungsrisikos in der Literatur nicht einheitlich bewertet. Einige Arbeiten gehen von einer erhöhten Metastasierungsrate bei schlechter differenzierten Karzinomen aus (Talmi et al., 1999) Im Gegensatz hierzu beschreiben einige Autoren, dass unter den metastasierten Karzinomen eine hohe Zahl gut differenzierter Karzinome vorhanden waren (Ridenhour, Spratt, 1966). In diesem Kollektiv konnte bei Patienten mit einem niedriger differenzierten Hauttumor (G3 und G4) im Vergleich zu denen mit höherer Differenzierung (G1 und G2) keine reduzierte mittlere Überlebensdauer festgestellt werden.

Ein Karzinomrezidiv im Primärtumorbereich ist mit einer höheren Inzidenz von Metastasen vergesellschaftet. So konnten in Übersichtsarbeiten im Falle einer Metastasierung bei 30-50% ein Rezidivgeschehen bei primären Hautkarzinomen festgestellt werden (Tavin, Persky, 1996). Auch ist ein Einfluss auf andere Risikofaktoren beschrieben. So neigen Rezidivkarzinome zu einer höheren Rate an perineuraler oder lymphovasculärer Infiltration und einer mehr subkutanen Infiltration. Dies lässt auf ihre höhere Aggressivität schließen (Clayman et al., 2005). Ein Einfluss auf die Ausdehnung oder Infiltrationsreichweite konnte nicht nachgewiesen werden. Die Gesamtzahl aller Patienten mit einem Rezidivgeschehen im Primärtumorgebiet lag mit 6 Patienten (19%) unter den oben angegebenen Werten.

Bei nicht im Gesunden resezierten Karzinomen ist die Metastasierungsrate deutlich erhöht. Lediglich in 22 von 31 Fällen (71%) dieser Untersuchung wurde initial eine vollständige Resektion vorgenommen wurde. 10% zeigten ein R1-Stadium, 6% der Patienten (2 Fälle) wiesen ein makroskopisch sichtbares Restkarzinom (R2) auf, bei 4 Patienten war der Resektionsrand nicht zu erheben.

Patienten mit einer endo- oder exogenen Immunsuppression zeigen ein erhöhtes Risiko maligner Erkrankungen. So konnte auch in Publikationen eine erhöhte Rate an Hautkarzinomen mit einer Risikosteigerung in Bezug auf die Metastasierung gesichert werden. Bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms der Haut wird eine Verdoppelung der Metastasierungsrate angenommen (Breuninger et al., 1990). Ebenso erhöht ist umgekehrt die Rate an immunsupprimierten Patienten unter allen metastasierten Patienten auf 11-23% (Khurana et al., 1995; Kraus et al., 1998).

Weiterhin ist eine erhöhte Inzidenz unter Organtransplantierten bekannt. Das Risiko, an einem Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom zu erkranken ist etwa dreifach erhöht (Adamson et al., 1998; Ong et al., 1999). Das Risiko innerhalb von 24 Jahren nach Transplantation ein Hautmalignom zu entwickeln liegt bei 24% (Sheil et al., 1993). Eine norwegische Studie gab innerhalb der Gruppe der transplantierten Patienten ein nochmals dreifach erhöhtes Risiko für herztransplantierte Patienten im Vergleich zu nierentransplantierten Patienten an (Jensen et al., 1999). Als Hauptgrund für dieses erhöhte Risiko wird die deutliche iatrogene Immunsuppression und unerwünschte Nebenwirkung der entsprechenden Medikamente diskutiert (Euvrard et al., 1995). Einige Autoren sahen einen Zusammenhang zwischen der Dosierungsmenge immunsuppressiver Medikamente und die aus dem Lebensalter hervorgehende natürliche Immunsuppression (Dantal et al., 1998; Hampton, 2005). Weiterhin erwähnt wird in der Diskussion eine stattgehabte Therapie mit Chemotherapeutika in der Vorgeschichte der Patienten. Hier spielt neben dem immunsuppressiven Faktor der direkte kanzerogene Effekt dieser Medikamente eine Rolle (Hojo et al., 1999; Meyer et al., 2003).

Höheres Lebensalter sollte auch als ein Risikofaktor für die lokoregionäre Metastasierung von Hautkarzinomen der Kopfhaut in die Parotis angesehen werden. Dies zeigt sich darin, dass in den meisten Studien der überwiegende Anteil der Patienten älter als 70 Jahre war. Im Rahmen dieser Untersuchung fand sich ein durchschnittliches Alter der Patienten bei Diagnosestellung der Parotismetastase von 79 Jahren. In der gesamten Gruppe waren nur 3 Patienten jünger als 70 Jahre alt (62, 67, 68 Jahre).



Keiner der vorgenannten klinischen und pathologischen Faktoren kann isoliert als ein unabhängiges prädiktives Tumormerkmal angesehen werden. Die Kombination verschiedener Tumoreigenschaften unter Berücksichtigung der patienteneigenen Merkmale sollte zur Bestimmung der Risikopatienten beitragen.

## 4.8 Prognose

Ohne Vorliegen einer Metastasierung ist die Prognose bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms der Haut mit einer 5-Jahresüberlebensrate von mehr als 90% relativ gut. Die jährliche krankheitsspezifische Mortalitätsrate liegt je nach Dokumentationssystem und Land zwischen 1-3% (Joseph et al., 1992; Weinstock, 1994). Bei Auftreten einer lokoregionären oder Fernmetastasierung kommt es zu einem relevanten Anstieg des Mortalitätsrisikos und zu einem Absinken der 5-Jahresüberlebensrate auf 25-30% (Kwa et al., 1992; Kraus et al., 1998). Die 10-Jahresüberlebensrate liegt bei weniger als 10%. Bei gesicherten Fernmetastasen sinkt bereits die 5-Jahresüberlebensrate auf weniger als 10% (Alam, Ratner, 2001). In der vorliegenden Arbeit konnte nicht bei allen Patienten eine vollständige Beobachtungszeit von 5 Jahren erreicht werden. Ausgehend von einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 31,5 Monaten bei den überlebenden Patienten betrug die Überlebensrate 35%. Hieraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die in der Literatur angegebenen Überlebensraten bestätigt werden können, und nach einer vollständigen Nachbeobachtungszeit von fünf oder zehn Jahren die angegebenen Daten möglicherweise sogar noch unterschritten werden.

Das nach Kaplan-Meier berechnete mittlere Überleben bei Patienten der vorliegenden Untersuchung liegt bei 22 Monaten. Daraus folgt, dass bei Vorliegen einer parotideal Metastase ungeachtet aller Begleitumstände von einem Überleben von weniger als 2 Jahren ausgegangen wird.

Die Klassifikation nach dem TNM-Stadium des Primärtumors und die gültige UICC-Klassifikation bildet nach Meinung verschiedener Autoren weder die Prognose der Patienten, noch die Prädiktoren von Hochrisikokarzinomen, oder

eine bereits gesicherte Metastasierung adäquat ab. Das einzige Kriterium, das berücksichtigt wird, ist die Tumorgröße. Lediglich das letzte Tumorstadium 4 wird durch den Einbruch des Tumors in extradermale Strukturen wie Muskeln, Knorpel oder Knochen bestimmt (siehe Tabelle 8). Unter Berücksichtigung der oben genannten Fakten ist eine adäquate Einschätzung der Prognose der Plattenepithelkarzinome der Haut nach der aktuellen TNM-Klassifikation (UICC 2002) nicht möglich. Das mittlere Überleben der Patienten im Tumorstadium T1 dieser vorliegenden Arbeit beträgt größer 28 Monate, zum Abschluss der Erhebung überlebten mehr als 50% der Patienten. T2-eingestufte Patienten zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 21 Monaten. Der einzige Patient mit einem initial als T3 eingestuftem Karzinom verstarb nach 45 Monaten. Aus diesen Angaben können keine Ableitungen auf eine Überlebenswahrscheinlichkeit getroffen werden. Mit dem von Dinehart und Peterson (2005) vorgeschlagenen neuen Staging-System für kutane Plattenepithelkarzinome finden die bisher diskutierten relevanten Risikofaktoren Berücksichtigung (siehe Tabelle 10, Tabelle 11 ). Im Unterschied zur O'Brien-Klassifikation fließt der Primärtumor hier ein. Es wird zwischen der Tumordicke, der Tiefeninfiltration in Millimetern und einer lokoregionären Infiltration, bzw. perineuralen Infiltration differenziert. Im N-Stadium wird zwischen der Metastasengröße, dem Vorliegen isolierter oder multipler Metastasen, der betroffenen Seite, dem Vorkommen von In-Transit-Metastasen und der lokalen Infiltration unterschieden. Eine weitere Unterscheidung erfolgt zwischen p und P, dies betrifft entweder isoliert parotideale oder parotideale und zervikale Metastasen. Angeschlossen wird noch die Angabe des M-Stadiums, hier wird das Vorliegen von Fernmetastasen klassifiziert. Dieses Staging-Modell beschreibt sehr differenziert die Ausbreitung und lässt so auch Rückschlüsse auf die Prognose zu. Alle Kriterien des TNM-Systems werden eingeschlossen und weiterhin wird zwischen parotidealen und zervikalen Metastasen unterschieden. Mit insgesamt 30 Subklassifikationen, die zum Teil ein Tumorstadium in vier Kategorien aufsplittern, ist dieses System für den klinischen Gebrauch relativ unübersichtlich. Die Vorteile dieses Systems und dessen Etablierung müssen in weiteren Studien überprüft werden. Zu einer validen Differenzierung der Überlebenszeit im Hinblick auf die Subklassifikation

nach Dinehart und Peterson (2005) ist ein größeres Kollektiv als das Vorhandene notwendig. Dies könnte ein Ziel zukünftiger Erhebungen sein.

In der Differenzierung der P-Stadien nach O'Brien et al. (2002) kann kein Überlebensvorteil niedrig eingestufte Patienten gefunden werden. Allerdings gibt das Studiendesign das Fehlen von Patienten mit P0 vor. Daher kann hier keine Abwägung getroffen werden. Auch hier kommt die geringe Stichprobengröße zum Tragen, die nach einer Differenzierung in drei Untergruppen deutlich verstärkt wird. In einer multizentrischen Studie konnte ein Grenzwert der lokalen Ausdehnung der Metastase bei 3 cm festgelegt werden (Andruchow et al., 2006). Diesen Grenzwert von 3 cm benutzt auch O'Brien in seiner Klassifikation, die Stadien P1 und P2 werden hier getrennt. Dies zeigt die prognostische Orientierung dieser Klassifikation. Der zweite, von O'Brien et al. genannte Faktor zur Prognoseeinschätzung, die lokoregionäre Infiltration der parotidealen Metastase wird neben der Größe von mehr als 6 cm in der Klassifikation P3 wiedergegeben (O'Brien et al., 2002).

Anschließend erfolgt über die Klassifikation N0-N2 eine Einstufung der zervikalen Situation. Im Stadium N0 liegen keine zervikalen Metastasen vor, das Stadium N1 und N2 differenziert zum einen zwischen der Metastasengröße ( $\pm 3$  cm) und dem Vorliegen isolierter oder multipler Metastasen der betroffenen Seite. Kontralaterale Metastasen münden in jeder Form in die Kategorie N2. Ohne Vorliegen von zervikalen Metastasen oder bei singulären Metastasen kleiner als 3 cm beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 65-70% (O'Brien, 2005). Eine deutliche, signifikante Erhöhung der Mortalität tritt bei multiplen oder großen Metastasen (größer als 3 cm) ein, was dem Stadium N2 nach O'Brien entspricht. Die Überlebensrate sinkt demnach auf 30% ab (O'Brien et al., 2002). Auch hier steht damit eine prognoserelevante Klassifikation nach den aktuellen Ergebnissen der Literatur im Vordergrund. Somit ist diese, sowohl nach diagnostischen, als auch nach histopathologischen Kriterien anzuwendende Klassifikation im klinischen Alltag sehr praktikabel und bietet im Hinblick auf die von O'Brien et al. erarbeiteten Faktoren eine adäquate Prognoseeinschätzung.

Bei einem metastasierten Hautkarzinom wird in den meisten Fällen eine kurative Therapie angestrebt, dennoch liegt das Risiko eines

Therapieversagens trotz aggressiver, multimodaler Therapie bei 20-25%. Der limitierende Faktor ist häufig ein inkurables Lokalrezidiv mit hohem Risiko einer Fernmetastasierung (Dona et al., 2003). Als Indikatoren für Therapieversagen soll für die vorliegende Untersuchung das Auftreten von Rezidivmetastasen, das Auftreten von Fernmetastasen oder das tumorbedingte Versterben gewertet werden. Diese Kennzahlen betreffen 23 von 31 Patienten (74%).

Die Überlebenskurven (graphische Darstellung des Kaplan-Meier-Schätzers) der Patienten mit versus ohne Halslymphknotenmetastasen stellt das Diagramm 2 dar. Es zeigt sich ein Unterschied der Graphen. Die mittlere Überlebenszeit beträgt für die Patienten ohne zervikale Filiae 32 Monate, während die mittlere Überlebensrate der Patienten mit Halslymphknotenmetastasen auf 14 Monate reduziert ist. Die statistische Signifikanz dieser Berechnung liegt bei  $P=0,05$ . Bei Vorliegen einer parotidealen Metastase ist die Überlebenszeit bereits drastisch gemindert und sinkt nochmals signifikant, wenn eine weitere Ausbreitung der Metastasierung nach kaudal in die Halslymphknoten vorliegt. Aus diesem Grund ist ein enges sonographisches Management der high-risk-Karzinome indiziert. Dies sollte nicht nur die Glandula parotis einschließen, sondern auch den zervikalen Bereich. Bereits ein suspektes Ergebnis in diesen Bereichen sollte suffizient diagnostiziert, histologisch gesichert und umfangreich behandelt werden, da eine falsche oder unvollständige Therapie wiederum einen hochsignifikanten Einbruch der Überlebenszeit zur Folge haben kann. Auf diesen Punkt wird im Folgenden noch eingegangen werden.

In den hier erhobenen Daten zeigt sich, dass ein Therapiekonzept bestehend aus operativer Resektion und folgender, vollständiger Radiotherapie ein weitaus besseres Überleben sichert, als eine operative Sanierung mit partieller oder fehlender Radiatio, oder eine alleinige Radiatio. Die Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers aus dem Diagramm 3 verdeutlichen diesen Sachverhalt. Bei einer durchgeführten Parotidektomie und Neck dissection und nachfolgender vollständiger Radiatio ist das Überleben signifikant besser als bei Parotidektomie, Neck dissection und unvollständiger Radiatio. Dieser Vergleich ist hochsignifikant mit einem P-Wert von 0,004. Bei vollständigem Abschluss

einer Radiatio lag die mittlere Überlebenszeit bei fast vier Jahren (45 Monate), im Vergleich zu einer Überlebenszeit bei fehlender oder unvollständiger Radiatio von 8 Monaten. Dies stellt die Wichtigkeit einer vollständigen, kombinierten Therapie aus chirurgischer Sanierung und adjuvanter Strahlentherapie in den Mittelpunkt des Therapiekonzeptes beim Vorliegen parotideal Metastasen dar.

## 4.9 Tumornachsorge

Die überwiegende Mehrheit der parotideal Metastasen entsteht innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Diagnose des Hautkarzinoms (Lee et al., 1985; Mendenhall et al., 1985). Dieses Zeitintervall betraf auch die Patienten der vorliegenden Untersuchung. Deshalb ist eine engmaschige sonographische Untersuchung der parotideal und zervikalen Lymphknoten bei Risikopatienten in den ersten zwei Jahren nach Diagnose des Hautkarzinoms zur rechtzeitigen Diagnose der lokoregionären Metastasen erforderlich. Daher sollte eine sonographische Untersuchung der parotideal und zervikalen Lymphknoten bei der Diagnosestellung des Hautkarzinoms, sowie nach den ersten 3 und 6 Monaten und anschließenden halbjährlichen Kontrollen in der Tumornachsorge erfolgen (Teymoortash, 2007).

Nach der AWMF-Leitlinie für Plattenepithelkarzinome der Haut werden bei Tumoren mit hohem Metastasierungsrisiko insbesondere in den ersten zwei Jahren regelmäßige klinische Untersuchungen empfohlen, gegebenenfalls ergänzt durch eine Sonographie der regionären Lymphknoten (Breuninger et al., 2005). Die Sonographie gilt zweifellos als Methode der Wahl zum Staging der parotideal und zervikalen Lymphknoten. Die klinische Untersuchung durch Palpation ist zum Staging und zur rechtzeitigen Diagnose der Lymphknotenmetastasen dieser Regionen ungeeignet. Deshalb wird die sonographische Untersuchung aller Risikopatienten in den genannten Zeitintervallen empfohlen (Rossi et al., 1997; Ulrich, Voit, 2001). Bei sonographischem Verdacht auf das Vorliegen parotideal und zervikaler Metastasen sollte die Staging-Untersuchung durch eine Feinnadelzytologie der

suspekten Lymphknoten, eine Computertomographie von Hals und Thorax sowie eine Magnetresonanztomographie der Glandula parotis ergänzt werden.

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einem Hautkarzinom nicht an den Institutionen behandelt wird, die über die Möglichkeit der Untersuchung lokoregionärer Lymphknoten verfügen, oder dass Risikopatienten nicht an die entsprechenden Zentren zur Nachsorgeuntersuchung überwiesen werden. So findet bei einem nicht geringen Anteil der betroffenen Risikopatienten keine adäquate Nachsorge statt.

Neben der adäquaten und zeitgerechten Tumornachsorge von Risikopatienten ist primär das Erkennen der mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko behafteten Patientengruppe für die Nachsorgeuntersuchung von großer Bedeutung. In den meisten publizierten Studien fehlen vollständige Angaben zu den Risikofaktoren des Hautkarzinoms, da die Patienten initial überwiegend in Institutionen behandelt wurden, welche keine detaillierte dermatohistopathologische Untersuchung zur Bestimmung des Risikoprofils durchgeführt haben. So fehlen nicht selten Angaben zur Tumortiefe und perineuralen Infiltration, zum Differenzierungsgrad und zum tumorfreien Resektionsabstand (Teymoortash, 2007).

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird zur Verbesserung der tumorfreien Fünf-Jahres-Überlebenszeit in der Behandlung der kutanen Melanome eingesetzt. Dem gegenüber liegen nur einige wenige Berichte zum Stellenwert der Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut vor. Diese Arbeiten zeigen jedoch, dass dieses Verfahren auch zur Diagnostik der okkulten Lymphknotenmetastasen mit geringen falsch-negativen Ergebnissen und geringer Morbidität der betroffenen Patienten eingesetzt werden kann (Ross, Schmults, 2006).

Zurzeit liegen keine randomisierten Daten zur Verbesserung der Überlebensrate der Patienten mit einem High-risk-Karzinom durch elektive Behandlung der parotidealen und zervikalen Lymphknoten vor. Für künftige Untersuchungen ist es von Bedeutung, zu ermitteln, ob bei High-risk-Tumoren

die Sentinel-Lymphknotenbiopsie, elektive Neck dissection oder laterale Parotidektomie die tumorfreie oder Gesamtüberlebensrate der betroffenen Patienten verbessern kann.

## 5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Plattenepithelkarzinome der Gesichtshaut metastasieren bevorzugt in die im Bereich der Glandula parotis lokalisierten Lymphknoten. Bei einem kleinen Anteil der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Kopfhaut kommt es zur lokoregionären Metastasierung. In Langzeitbeobachtungen wurde eine Metastasierungsrate von bis zu 5% angegeben, während für Plattenepithelkarzinome der Ohrmuschel eine höhere Metastasierungsrate von bis zu 10% festgestellt wurde. Diese Zahlen gelten insbesondere für immunkompetente Patienten mit kleinen und zuvor unbehandelten Karzinomen. Dem gegenüber steht eine deutlich höhere Metastasierungsrate der sogenannten High-risk-Karzinome. Der metastatische Befall der parotidealen Lymphknoten und deren eng in Kontakt stehenden zervikalen Lymphknoten hat eine hohe prognostische Bedeutung mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 25-50% für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Kopfhaut.

Im Zeitraum von April 1998 bis Mai 2009 wurden an der Universitäts-HNO-Klinik in Marburg bei 31 Patienten parotideale Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms der Kopfhaut diagnostiziert und behandelt. Sämtliche Fälle wurden retrospektiv anhand eines Erhebungsbogen analysiert und die Patientendaten nach anamnestischen, klinischen, bildgebenden und histologischen Befunden im Hinblick auf den Primärtumor, die parotidealen und zervikalen Metastasen, sowie die Therapie und den Krankheitsverlauf ausgewertet. Sämtliche Primärtumore wurden zuvor chirurgisch behandelt und die Diagnose histologisch gesichert. Die Erstdiagnose der Metastasen im Bereich der Glandula parotis erfolgte durchschnittlich 11,8 Monate nach der Diagnose des Hautmalignoms. Insgesamt lagen zervikale Metastasen bei 16 Patienten (52%) vor. Eine Fernmetastasierung konnte bereits bei 7 Patienten (23%) nachgewiesen werden.

In der Diskussion um mögliche Risikofaktoren für eine Metastasierung konnten in der vorliegenden Arbeit neben der Karzinomlokalisierung, die Tumorgröße von mehr als 1,5 cm und eine initial unvollständige Resektion des Primärtumors bei



immunsupprimierten Patienten im hohen Lebensalter als Hauptrisiken zur Entwicklung parotidealer Metastasen identifiziert werden.

Bei den parotidealen Metastasen der Plattenepithelkarzinome der Kopfhaut handelt es sich um sehr aggressive Tumoren mit einem infiltrativen Wachstum und einer häufig extraparotidealen Ausdehnung. Aufgrund der engen topographischen Beziehung zu den kraniotemporal lokalisierten Lymphknoten besteht ein hohes Risiko für die Beteiligung der zervikalen Lymphknoten, die bei 52% aller untersuchten Patienten nachgewiesen werden konnte.

Die Prognose der Patienten mit einer parotidealen Metastase eines Plattenepithelkarzinoms der Haut hing nach Angaben der Literatur neben der Größe der parotidealen Metastase (größer 3 cm) maßgeblich von der Ausdehnung der zervikalen Metastasierung ab. In der vorliegenden Untersuchung konnte eine signifikante Verkürzung der mittleren Überlebenszeit auf 14 Monate durch das Vorliegen zervikaler Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Die Patienten ohne zervikale Lymphknotenmetastasen erreichten hingegen eine mittlere Überlebenszeit von 32 Monaten. Das mittlere Überleben der untersuchten Patienten betrug insgesamt 23 Monate.

Zurzeit liegen keine randomisierten Daten zur Verbesserung der Überlebensrate der Patienten mit einem High-risk-Karzinom durch elektive Behandlung der parotidealen und zervikalen Lymphknoten vor. Für künftige Untersuchungen ist es von Bedeutung, zu ermitteln, ob bei High-risk-Tumoren für lokoregionäre Metastasierung die Sentinel-Lymphknotenbiopsie, elektive Neck dissection oder laterale Parotidektomie die tumorfreie oder Gesamtüberlebensrate der betroffenen Patienten verbessern kann.

Nach Angaben der Literatur könnte die rechtzeitige Diagnostik der parotidealen Metastasen in einem frühen Stadium die Prognose dieser Patienten signifikant verbessern. Auf die bessere Prognose der Patienten mit kleinen parotidealen Metastasen ohne zervikale Metastasierung wurde bereits hingewiesen. So kommt der Tumornachsorge der Risikopatienten hohe klinische und prognostische Relevanz zu. Bei Risikopatienten ist eine engmaschige sonographische Untersuchung der Lymphknoten im Bereich der Glandula

parotis und der Halsweichteile zur rechtzeitigen Diagnose solcher Metastasen insbesondere in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung des Hautkarzinoms erforderlich.

Bei Vorliegen einer parotidealen Metastase eines Plattenepithelkarzinoms der Kopfhaut entscheidet ein Therapiekonzept bestehend aus operativer Sanierung der Glandula parotis, ergänzt durch die Ausräumung der Halslymphknoten und vollständiger adjuvanter Bestrahlung über den Therapieerfolg. Die Bedeutung der postoperativen Bestrahlung wurde durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstrichen.

## 6 Summary and Conclusion

Squamous cell carcinomas of the facial skin metastasize preferably into the lymph nodes located in the area of the parotid gland. In a small part of the patients suffering from squamous cell carcinomas of the scalp loco-regional metastatic spread is observed. In long-term investigations their metastatic rate is given with up to 5% while squamous cell carcinomas of the auricle lead to a higher metastasis of up to 10%. Those rates are valid for immuno-competent patients suffering from untreated and non-advanced carcinomas. In comparison so-called high-risk carcinomas show a significantly higher metastatic rate. The metastatic affection of the parotid lymph nodes and their close contact to the cervical lymph nodes has a high prognostic relevance with a 5-year survival rate of only 25-50%.

From April 1998 to May 2009, 31 patients were diagnosed and treated for parotid metastasis of squamous cell carcinomas of the scalp at the Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery, of the University of Marburg, Germany. All cases were analysed retrospectively by means of a data entry form and they were evaluated with regard to anamnestic, clinical, imaging, and histologic findings concerning the primary tumor, the parotid and cervical metastases, therapy, and the course of the disease. All primary tumors were treated surgically and the diagnosis was histologically confirmed. The first diagnosis of the metastases in the area of the parotid gland occurred at an average of 11.8 months after diagnosis of the skin malignoma. Cervical metastases were found in 16 patients (52%). Distant metastasis could be confirmed in 7 patients (23%).

In the discussion of possible risk factors for metastatic spread, several factors could be revealed in the present study. The location of the carcinoma, its size of more than 1.5 cm, initially incomplete resection of the primary tumor, high age of the patient, and immuno-suppression were identified to be the main risk factors for development of parotid metastases.

Regarding the parotid metastases of squamous cell carcinomas of the scalp, they result from very aggressive tumors with early infiltrative growth and

frequently extraparotid extent. Because of the close topographic relation to the cranio-jugular lymph nodes there is a high risk of involvement of the cervical lymph nodes which could be identified in 52% of the evaluated patients.

According to the data given in the literature, beside the size of the parotid metastasis (> 3 cm) the prognosis of patients with a parotid metastasis of a squamous cell carcinoma of the skin depends mainly on the extent of cervical metastatic spread. In the present study, a significant reduction of the mean survival rate to 14 months was due to the presence of cervical lymph node metastases. Patients without cervical lymph node metastases achieved a mean survival of 32 months. The mean survival of all evaluated patients amounted to 23 months.

Currently there are no randomized data on the improvement of the survival rate of patients suffering from high-risk carcinomas achieved by elective therapy of the parotid and cervical lymph nodes. For future investigations it is of high importance to analyse with regard to loco-regional metastasis if sentinel lymph node biopsy, elective neck dissection, or lateral parotidectomy may improve the tumor-free or total survival rate of patients with high-risk tumors.

According to the literature, the early diagnosis of parotid metastases in an early stage may significantly improve the prognosis of patients. The better prognosis of patients with small parotid metastases without cervical metastatic spread has already been mentioned. So the follow-up of high-risk patients has a high clinical and prognostic relevance. In high-risk patients ultrasound in narrow intervals is required for examination of the lymph nodes in the area of the parotid gland and the neck in order to early detect such metastases, especially during the first two years after initial diagnosis of the cutaneous carcinoma.

If parotid metastasis of a squamous cell carcinoma of the scalp is confirmed, the therapeutic concept including surgical resection of the parotid gland completed by cervical lymph node dissection and complete adjuvant irradiation is decisive for the therapeutic success. The importance of postoperative radiation could be confirmed by the results of the present study.

## 7 Literaturverzeichnis

**Abgral R**, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Pennec A, Marianovski R, Pradier O, Bizais Y, Kraeber-Bodéré F, Salaun PY. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med* 2009; 50:24-9.

**Adamson R**, Obispo E, Dychter S, Dembitsky W, Moreno-Cabral R, Jaski B, Gordon J, Hoagland P, Moore K, King J, Andrews J, Rich M, Daily PO. High incidence and clinical course of aggressive skin cancer in heart transplant patients: a single-center study. *Transplant Proc* 1998; 30:1124-6.

**Afzelius LE**, Gunnarsson M, Nordgren H. Guidelines for prophylactic radical lymph node dissection in cases of carcinoma of the external ear. *Head Neck Surg* 1990; 2:361-5.

**Alam M**, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344:975-83.

**Andruchow JL**, Veness MJ, Morgan GJ, Gao K, Clifford A, Shannon KF, Poulsen M, Kenny L, Palme CE, Gullane P, Morris C, Mendenhall WM, Patel KN, Shah JP, O'Brien CJ. Implications for clinical staging of metastatic cutaneous squamous carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes. *Cancer* 2006; 106:1078-83.

**Batsakis JG**, Bautina E. Metastases to major salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:501-3.

**Bergersen PJ**, Kennedy PJ, Kneale KL. Metastatic tumors of the parotid region. *Aust N Z J Surg* 1987; 57:23-6.

**Bialek EJ**, Jakubowski W, Zajkowski P, Szopinski KT, Osmolski A. US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls. *Radiographics* 2006; 26:745-63.

**Brantsch KD**, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, Breuninger H. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9:713-20.

**Breuninger H**, Black B, Rassner G. Brief scientific statement: microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:624-7.

**Breuninger H**, Sebastian G, Kortmann RD, Wolff KD, Bootz F, Garbe C. Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider. In: Garbe C (Hrsg.) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2005; 12-22.

**Brodland DG**, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:241-8.

**Carr I**. Lymphatic metastasis. *Cancer Metast Rev* 1983; 2:307-17.

**Chen AM**, Grekin, RC, Garcia J, Bucci MK, Margolis LW. Radiation Therapy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Involving the Parotid Area Lymph Nodes: Dose and Volume Considerations. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007; 69:1377-80.

**Clayman GL**, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, Prieto VG, Altamirano E, Tucker SL, Strom SS, Kripke ML, Lippman SM. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:759-65.

**Conley J**, Hamaker RC. Prognosis of malignant tumors of the parotid gland with facial paralysis. *Arch Otolaryngol* 1975; 101:39-41.

**Crile GW**. Excision of cancer of the head and neck with a special reference to the plan of dissection based upon one hundred thirty-two operations. *JAMA* 1906; 47:1780-6.

**Czarnecki D**, Staples M, Mar A, Giles G, Meehan C. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin in southern Australia. *Dermatology* 1994; 189:52-4.

**Daniele E**, Rodolico V, Leonardi V, Tralongo V. Prognosis in lower lip squamous cell carcinoma: assessment of tumor factors. *Pathol Res Pract* 1998; 194:319-24.

**Dantal J**, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, Souillou JP. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomized comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351:623-8.

**Davis RA**, Anson BJ, Budinger JM, Kurth LR. Surgical anatomy of the facial nerve and parotid gland based upon a study of 350 cervicofacial halves. *Surg Gynecol Obstet* 1956; 102:385-412.

**Day TA**, Hornig JD, Sharma AK, Brescia F, Gillespie MB, Lathers D. Melanoma of the head and neck. *Curr Treat Opt Oncol* 2005; 6:19-30.

**Dinehart SM**, Peterson S. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma and proposal of a new staging system. *Dermatol Surg* 2005; 31:1379-84.

**Dona E**, Veness MJ, Cakir B, Morgan GJ. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid: the role of surgery and adjuvant radiotherapy to achieve best outcome. *ANZ J Surg* 2003; 73:692-6.

**Euvrard S**, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M, Claudy A, Thivolet J. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:22-9.

**Freyschmidt J**, Vogl T. *Handbuch diagnostische Radiologie Bd. 3. Kopf-Hals*. Springer Berlin Heidelberg New York 2001; 294-326.

**Friedman HI**, Cooper PH, Wanebo HJ. Prognostic and therapeutic use of microstaging of cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremities. *Cancer* 1985; 56:1099-105.

**Gallipoli A**, Manganella G, De Lutiodi di Castelguidone E, Mastro A, Ionna F, Pezzulo L, Vallone P. Ultrasound contrast media in the study of salivary gland tumors. *Anticancer Res* 2005; 25:2477-82.

**Ge NN**, McGuire JF, Dyson S, Chark D. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck II: surgical treatment and reconstruction. *Am J Otolaryngol* 2009; 30:181-92.

**Gibson MH**. The prenatal human submandibular gland: a histological, histochemical and ultrastructural study. *Anat Anz* 1983; 153:91-105.

**Gourin CG**, Watts T, Williams HT, Patel VS, Bilodeau PA, Coleman TA. Identification of distant metastases with PET-CT in patients with suspected recurrent head and neck cancer. *Laryngoscope* 2009; 119:703-6.

**Griffiths RW**, Feeley K, Suvarna SK. Audit of histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg* 2002; 55:287-92.

**Hampton T**. Skin cancer's ranks rise. Immunosuppression to blame. *JAMA* 2005; 294:1476-80.

**Hojo M**, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, Shimbo T, Suthanthiran M. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397:530-4.

**Hruza GJ**. Mohs micrographic surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23:845-64.

**Humphrey SP**, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 2001; 85:162-9.

**Jensen P**, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, Fauchald P, Simonsen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:177-86.



**Joseph MG**, Zulueta WP, Kennedy PJ. Squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and limbs: the incidence of metastases and their outcome. *Aust N Z J Surg* 1992; 62:697-701.

**Katz AD**, Urbach F, Lilienfeld AM. The frequency and risk of metastases in squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1957; 10:1162-6.

**Khurana VG**, Mentis DH, O'Brien CJ, Hurst TL, Stevens GN, Packham NA. Parotid and neck metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1995; 170:446-50.

**Kraus DH**, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1998; 124:582-7.

**Kwa RE**, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:1-26.

**Langmann AW**, Kaplan MJ, Dillon WP, Gooding GA. Radiologic assessment of tumor and carotid artery; Correlation of magnetic resonance imaging, ultrasound and computed tomography with surgical findings. *Head Neck* 1989; 11:443-9.

**Lee D**, Nash M, Har-El G. Regional spread of auricular and preauricular cutaneous malignancies. *Laryngoscope* 1996; 106:998-1001.

**Lee K**, McKean ME, McGregor IA. Metastatic patterns of squamous carcinoma in the parotid lymph nodes. *Br J Plast Surg* 1985; 38:6-10.

**Mann WJ**, Beck A, Schreiber J, Maurer J, Amedee RG, Gluckmann JL. Ultrasonography for evaluation of the carotid artery in head and neck cancer. *Laryngoscope* 1994; 104:885-8.

**McKean E**, Lee K, McGregor IA. The distribution of lymph nodes in and around the parotid gland: an anatomical study. *Br J Plast Surg* 1985; 38:1-5.

**McLeod NM**, Jess A, Anand R, Tilley E, Higgins B, Brennan PA. Role of chest CT in staging of oropharyngeal cancer: a systematic review. *Head Neck* 2009; 31:548-55.

**Mendenhall NP**, Million RR, Cassisi NJ. Parotid area lymph node metastases from carcinoma of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:707-14.

**Meyer T**, Arndt R, Nindl I, Ulrich C, Christophers E, Stockfleth E. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transplant Int* 2003; 16:146-53.

**Miehlke A**, Stennert E, Chilla R. New aspects in facial nerve surgery. *Clin Plast Surg* 1979; 6:451-70.

**Moore BA**, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, Lee JJ, Lippman S, Clayman GL. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005; 115:1561-7.

**Morrissey DD**, Talbot M, Cohen JI, Wax MK, Andersen PE. Accuracy of computed tomography in determining the presence and absence of metastatic retropharyngeal adenopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 116:1190-3.

**Nichols RD**, Pinnock LA, Szymanowski RT. Metastases to parotid nodes. *Laryngoscope* 1980; 90:1324-8.

**O'Brien CJ**, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 2002; 24:417-22.

**O'Brien CJ**, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS. Incidence of cervical node involvement in metastatic cutaneous malignancy involving the parotid gland. *Head Neck* 2001; 23:744-8.

**O'Brien CJ**. The parotid gland as a metastatic basin for cutaneous cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:551-5.

**Onerci M**, Yilmaz T, Gedikoglu G. Tumor thickness as a predictor of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:139-42.

**Ong CS**, Keogh AM, Kossard S, Macdonald PS, Spratt PM. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:27-34.

**Pisani P**, Krenkli M, Ramponi A, Guglielmetti R, Pia F. Metastases to parotid gland from cancers of the upper airway and digestive tract. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36:54-57.

**Pope TH Jr**, Lehmann WB. Regional metastasis to parotid nodes. *Arch Otolaryngol* 1967; 86:673-5.

**Rassner G**. *Dermatologie: Lehrbuch und Atlas*. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1997.

**Raut V**, Sinnathuray AR, Primrose WJ. Aggressive treatment of metastasis to the parotid. *Ulster Med J* 2004; 73:85-8.

**Ridenhour CE**, Spratt JS. Epidermoid carcinoma of the skin involving the parotid gland. *Am J Surg* 1966; 112:504-7.

**Robbins KT**, Denys D and the Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. The American head and neck society's revised classification for neck dissection. In: Johnson JT, Shaha AR, eds. *Proceedings of the 5th International Conference in Head and Neck Cancer*. Madison: Omnipress 2000; 365-71.

**Rodolico V**, Barresi E, Di Lorenzo R, Napoli P, Rappa F, Di Bernardo C. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27kip1 protein expression. *Oral Oncol* 2004; 40:92-8.

**Rohen JW**, Lütjen-Drecoll E. *Funktionelle Histologie*. Schattauer, Stuttgart 1990; 226-32.

**Ross AS**, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg* 2006; 32: 309-321.

**Rossi CR**, Seno A, Vecchiato A, Foletto M, Tregnaghi A, De Candia A, Rubaltelli L, Montesco C, Lise M. The impact of ultrasound scanning in the staging and follow-up of patients with clinical stage I cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 1997; 33:200-3.

**Rowe DE**, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:976-90.

**Schmidt RF**, Thews G. *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1995; 26. Auflage.

**Seifert G**, Hennings SK, Caselitz J. Metastatic tumors to the parotid and submandibular glands - analysis and differential diagnosis of 108 cases. *Pathol Res Pract* 1986; 181:684-94.

**Shah JP**, Strong E, Spiro RH, Vikram B. Surgical grand rounds. Neck dissection: Current status and future possibilities. *Clin Bull* 1981; 11:25-30.

**Sheil AG**, Disney AP, Mathew TH, Amiss N. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25:1383-4.

**Shriner DL**, McCoy DK, Goldberg DJ. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:79-97.

**Stein AL**, Tahan SR. Histologic correlates of metastasis in primary invasive squamous cell carcinoma of the lip. *J Cutan Pathol* 1994; 16-21.

**Strutz J**, Mann W *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. Georg-Thieme-Verlag 2001.

**Swartz JD**, Rothmann MI, Marlowe FI, Berger AS. MR Imaging of parotid mass lesions: Attempts at histopathologic differentiation. *J Comput Assist Tomogr* 1989, 13:789-96.

**Talmi YP**, Horowitz Z, Wolf M, Kronenberg. Delayed metastases in skin cancer of the head and neck: the case of the "known primary". J. Ann Plast Surg 1999; 42:289-92.

**Tavin E**, Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. Laryngoscope 1996; 106:156-8.

**Teymoortash A**, Dünne AA, Werner JA. Parotideal lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. Eur J Dermatol. 2002; Jul-Aug;12:376-80.

**Teymoortash A**, Schultz ES, Werner JA. Klinische Bedeutung parotidaler Metastasen von Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut. Hautarzt 2007; 58:323-7.

**Teymoortash A**, Werner JA. Value of neck dissection in patients with cancer of the parotid gland and a clinical N0 neck. Onkologie 2002; 25:122-6.

**Teymoortash A**. Glandula parotis als Hauptmetastasierungsort der Plattenepithelkarzinome der Kopfhaut. Laryngorhinootologie 2007; 86:699-704.

**Toker C**. Some observations on the deposition of metastatic carcinoma within cervical lymph nodes. Cancer 1963; 16:364-74.

**Ulrich J**, Voit C. Ultrasound in dermatology. Part II. Ultrasound of regional lymph node basins and subcutaneous tumors. Eur J Dermatol 2001; 11:73-9.

**van den Brekel MW**, Castelijns JA, Stel HV, Valk J, Croll GA, Golding RP, Luth WJ, Meyer CJ, Snow GB. Detection and characterization of metastatic cervical adenopathy by MR imaging: comparison of different MR techniques. J Comput Assist Tomogr 1990; 14:581-9.

**Vauterin TJ**, Veness MJ, Morgan GJ. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2006; 28:785-91.

**Veness MJ**, Morgan GJ, Palme CE. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005; 115:870-5.

**Veness MJ**, Morgan GJ, Sathiyaseelan Y, Gebiski V. Anterior tongue cancer and the incidence of cervical lymph node metastases with increasing tumour thickness: should elective treatment to the neck be standard practice in all patients? *ANZ J Surg* 2005; 75:101-5.

**Veness MJ**, Porceddu S, Palme CE, Morgan GJ. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck* 2007; 29 621-31.

**Vogl T**, Balzer J, Mack M, Steger W. Radiologische Differentialdiagnostik in der Kopf-Hals-Region. Thieme New York Stuttgart 1997; 237-53.

**Weinstock MA**. Epidemiologic investigation of nonmelanoma skin cancer mortality: the Rhode Island Follow-Back Study. *J Invest Dermatol* 1994; 102:6-9.

**Werner JA**. Aktueller Stand der Versorgung des Lymphabflusses maligner Kopf-Hals-Tumore. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 1:47-85.

**Werner JA**. Historischer Abriss zur Nomenklatur der Halslymphknoten als Grundlage für die Klassifikation der Neck-dissection. *Laryngorhinootologie* 2001; 80:400-9.

**Werner JA**. Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differentialdiagnostik. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2002; 125-38.

**Witt RL**. Salivary Gland Diseases and Disorders. Thieme New York Stuttgart 2006.

**Woolgar JA**. Detailed topography of cervical lymph-node metastases from oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26:3-9.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
FDG	2-18-Fluor-2-Deoxyglukose
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
Gl.	Glandula
Gll.	Glandulae
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
HNO-Klinik	Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Marburg
LK	Lymphknoten
Ln.	Nodus lymphaticus
Lnn.	Noduli lymphatici
M.	Musculus
mm	Millimeter
Mm.	Musculi
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Musculus sternocleidomastoideus
N.	Nervus

NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NXI	Nervus accessorius
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
Proc.	Processus
SND	Selektive Neck dissection
Tab.	Tabelle
UICC	Union internationale contre cancer
V.	Vena
VJI	Vena jugularis interna
Vv.	Venae
z. B.	zum Beispiel

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

### 8.2.1 Abbildungen

Abbildung 1: Häufigkeit der primären Hautkarzinome und deren Verteilung auf verschiedene Bereiche der Kopfhaut. ....	8
Abbildung 2: Verteilung der histologisch gesicherten zervikalen Lymphknotenmetastasen auf die Regionen nach Robbins et al. (2000). ....	15
Abbildung 3: Markierte Areale der Kopfhaut zeigen einen Lymphabfluss zu den Lymphknoten der Ohrspeicheldrüse. ....	26

### 8.2.2 Tabellen

Tabelle 1: Größenverteilung der primären Hautkarzinome. ....	9
Tabelle 2: Symptome der Parotismetastasen bei Erstdiagnose. ....	11
Tabelle 3: Größenverteilung der Parotismetastasen (Maximaldurchmesser nach sonographischer Messung). ....	12
Tabelle 4: Verteilung der parotidealen Metastasen entsprechend der P-Klassifikation (O'Brien et al., 2002). ....	12
Tabelle 5: Verteilung der Patienten entsprechend der N-Klassifikation (O'Brien et al., 2002). ....	16
Tabelle 6: Verteilung der Fernmetastasen. ....	16



Tabelle 7: Halslymphknotenregionen nach Robbins et al. (2000). .....	27
Tabelle 8: TNM-Klassifikation der Plattenepithelkarzinome der Haut (UICC 2002).....	29
Tabelle 9: Stadieneinteilung der Plattenepithelkarzinome der Haut (UICC 2002) .....	29
Tabelle 10: Neu vorgeschlagene Klassifikation der Primärtumoreigenschaften von Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut (Dinehart und Peterson, 2005).....	30
Tabelle 11: Neu vorgeschlagene Klassifikation der parotideal und zervikalen Lymphknotenmetastasen, der Fernmetastasen von Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut unter Berücksichtigung der wichtigsten Risikofaktoren (Dinehart und Peterson, 2005) .....	31
Tabelle 12: Klinisches Stagingssystem für lokoregionäre Metastasierung kutaner Plattenepithelkarzinome nach O'Brien et al. (2002) .....	32

### 8.2.3 Diagramme

Diagramm 1: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate aller untersuchten Patienten .....	18
Diagramm 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten ohne (N0) und mit N+) zervikalen Lymphknotenmetastasen (P-Wert: 0,05).....	19
Diagramm 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit erfolgter Parotidektomie und Neck dissection aufgeteilt in Patienten mit und ohne vollständige adjuvante Strahlentherapie (P-Wert: 0,004) ...	20

## 8.3 Erhebungsbogen

### 1. Epidemiologische Daten:

Name: PID:  
Vorname: Geburtsdatum:  
Alter:  
Geschlecht:

---

### 2. Anamnestische Daten:

Hautmalignome:  
Immunsuppressive Medikamente:  
Diabetes mellitus:  nein  Typ1  Typ2  insulinabhängig  
Niereninsuffizienz:  nein  kompensiert  dialysepflichtig  
Andere Malignome:  nein  ja Jahr: Welche:  
Lymphome/Leukämien:  nein  ja Jahr:  
Z. n. Radiation:  nein  ja Jahr:  
Z. n. Chemotherapie:  nein  ja Jahr:  
Organtransplantation:  nein  ja Organ:

---

### 3. Plattenepithelkarzinome der Kopfhaut:

Anzahl:  
1. Lokalisation:  
Intervall zu Parotismetastase (m): Grading:  1  2  3  4  
Rezidiv:  nein  ja Jahr: R-Status:  0  1  2  
Therapie: TNM-Status:  
Tumorausdehnung (mm x mm): Tumordicke (mm):  
Max. Durchmesser (mm):  
Behandlung:  Dermatologie der Universitätsklinik  im Hause  
 niedergelassener Dermatologe  andere:  
2. Lokalisation:  
Intervall zu Parotismetastase (m): Grading:  1  2  3  4  
Rezidiv:  nein  ja Jahr: R-Status:  0  1  2  
Therapie: TNM-Status:

Tumorausdehnung (mm x mm):

Tumordicke (mm):

Behandlung:  Dermatologie der Universitätsklinik

im Hause

niedergelassener Dermatologe

andere:

Ggf. weitere auf 2. Bogen erfassen

---

## 4. Parotismetastasen:

### 4.1 Klinische Daten:

Erstsymptom:

Beschwerdedauer:

Seite:  re.  li.  bds.

Schmerzhaftigkeit:  ja  nein

Hautrötung:  ja  nein

Hautinfiltration:  ja  nein

Exulzeration:  ja  nein

Verschieblichkeit:  ja  nein

Fazialisparese:  ja  nein

Mundast

Augenast

Stirnast

### 4.2 Sonographie:

#### 1. Befund:

Größe (mm x mm x mm):

max. Durchmesser (mm):

Lage:  lateral  kaudal  kranial  zentral  medial

übergreifend

Begrenzung:  scharf  unscharf

Echomuster:  echoarm  echoreich  homogen  inhomogen

andere:

#### 2. Befund:

Größe (mm):

Seite:  re.  li.

Lage:  lateral  kaudal  kranial  zentral  medial

übergreifend

Begrenzung:  scharf  unscharf

Echomuster:  echoarm  echoreich  homogen  inhomogen

andere:

### **4.3 Zytologie**

- Ergebnis:  nicht auswertbar/Parotisgewebe  
 benigner Tumor  V. a. benignen Tumor  
 V. a. malignen Tumor  maligner Tumor  
 Plattenepithelkarzinom  andere:

### **4.4 MRT**

Infiltration umgebender Strukturen:  nein:  ja Struktur:

Weitere Befunde:

### **4.5 Histologie**

Anzahl:

1. Befund:

- R-Status:  R0  R1  R2  
Grading:  1  2  3  4  
Perinodale Infiltration:  nein  ja  
Perineurale Infiltration:  nein  ja

2. Befund:

- R-Status:  R0  R1  R2  
Grading:  1  2  3  4  
Perinodale Infiltration:  nein  ja  
Perineurale Infiltration:  nein  ja

Ggf. weitere auf 2. Bogen erfassen

### **4.6 P-Klassifikation nach O'Brien**

- P0: kein Anhalt für Befall der Gl. parotis  
 P1: parotideale Metastase 3 cm oder kleiner in größter Ausdehnung  
 P2: parotideale Metastase größer 3 cm, nicht größer als 6 cm oder multiple Metastasen  
 P3: parotideale Metastase größer 6 cm, nicht größer als 6 cm oder Infiltration des N. facialis oder Schädelbasis
-

## 5. Halsmetastasen

### 5.1 Klinische Daten:

Erstsymptom: \_\_\_\_\_ Beschwerdedauer: \_\_\_\_\_

Seite:  re.  li.  bds.

Palpationsbefund:  suspekt  nicht suspekt

### 5.2 Sonographie bei Erstdiagnose:

Befund:  suspekt  nicht suspekt

Level:  I  II  III  IV  V  VI

Extranodales Wachstum:  nein:  ja

### 5.3 CT-Hals / MRT-Hals

Befund:  suspekt  nicht suspekt

Befund in Level:  I  II  III  IV  V  VI

Extranodales Wachstum:  ja:  nein

### 5.4 Histologie

Anzahl: \_\_\_\_\_ Seite:  re.  li.  bds.

Lymphknotenmetastase in Level:  I  II  III  IV  V  VI

Hämangiosis carcinomatosa:  ja  nein

Perinodale Infiltration:  ja  nein

Perineurale Infiltration:  ja  nein

Mikrometastasen:  ja  nein

### 5.5 N-Klassifikation nach O'Brien

N<sub>0</sub>: kein Anhalt für zervikale Metastasen

N<sub>1</sub>: isolierte zervikale Metastase 3 cm oder kleiner in größter Ausdehnung

N<sub>2</sub>: isolierte zervikale Metastase größer als 3 cm, multiple Metastasen oder kontralaterale Metastasen

---

## 6. Fernmetastasen

vorhanden:  nein  ja

Lokalisation:  pulmonal  mediastinal  ossär

andere: \_\_\_\_\_

---

## 7. Therapie

### 7.1 Parotidektomie

Seite:  re.  li.  bds.

lateral  subtotal  total  radikal

### 7.2 Neck dissection

rechts:  SND Level:  I  II  III  IV  V  VI  
 MRND  RND

links:  SND Level:  I  II  III  IV  V  VI  
 MRND  RND

### 7.3 Radiatio

erfolgt:  nein  ja:

Herddosis (Gy):

vollständig durchgeführt  vorzeitig beendet

### 7.4 Chemotherapie

erfolgt:  nein  ja

Wirkstoff:

Grund für Chemotherapie:

---

## 8. Follow Up

Dauer (m):

8.1 Rezidiv:  nein  ja:

Parotis  Hals

Intervall nach Ende der Therapie (m):

Therapie:

8.2 Exitus:  nein  ja

Datum:

Todesursache:

PEK-Metastasen bedingt:  nein  ja

Überlebenszeit nach Erstdiagnose Parotismetastase (m):

Überlebenszeit nach Erstdiagnose Fernmetastase (m):

---

## 8.4 Tabellarischer Lebenslauf

Diese Seite enthält persönliche Daten des Verfassers, sie ist deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung

## 8.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Behr, Bertalanffy, Beyer, Bien, Bolm, Christiansen, Czubayko, Daut, Doss, Engel, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Garrel v., Geus, Görg, Gotzen, Griss, Gröne, Grzeschik, Habermehl, Happle, Heeg, Hellinger, Hesse, Hofmann, Joseph, Jungclas, Kern, Klenk, Klose, Koolman, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lang, Lennartz, Lippert, Löffler, Lorenz, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Petermann, Reichardt, Renschmidt, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schnabel, Schüffel, Schulz, Schulze, Seyberth, Siegel, Slenczka, Steininger, Vohland, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wichert v., Wolf, Zeiler, Zielke.



## 8.6 Danksagung

Ich möchte dem Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen und Marburg, Standort Marburg **Herrn Prof. Dr. J. A. Werner** danken, in dessen Klinik ich diese Arbeit anfertigen durfte, für die Bereitstellung der Patientenunterlagen und die nie nachlassende Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Dank sagen möchte ich auch meinem Chef, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Giessen und Marburg, Standort Marburg **Herrn Prof. Dr. T. M. Behr**, der mir großen Rückhalt bot und auf dessen freundlichen Rat ich jederzeit zählen konnte.

Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater, Herrn **Prof. Dr. A. Teymoortash**, stellvertretender Direktor an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen und Marburg, Standort Marburg, der mir dieses Thema zur Verfügung stellte und zu jeder Zeit ein sehr engagierter Betreuer war. Ich danke ihm für die Einführung in die HNO-Onkologie, die Hilfestellung bei der Auswertung der Daten und die Korrekturarbeit. Während der gesamten Arbeit konnte ich auf seine professionellen und konstruktiven Ratschläge bauen.

Meiner Frau, **Dr. Sylvia Heinis** gilt meine tiefste Dankbarkeit. Geduldig und hilfsbereit stand sie mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite und wusste mich immer wieder zu motivieren.

Noch einmal geht mein besonderer Dank an meine Eltern, **Maria Luise Heinis** und **Manfred Heinis**, die mir das Studium der Humanmedizin und damit diese Arbeit erst ermöglichten und an meine **Großeltern**, die ebenfalls sehr viel dazu beigetragen haben.

Ich danke Frau **Susanne Zapf** für die Unterstützung bei der englischen Übersetzung.

Ich danke den Mitarbeitern der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen und Marburg, Standort Marburg, die mich stets freundlich aufnahmen und ohne deren Untersuchungen diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

## 8.7 Ehrenwörtliche Erklärung

„Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: „Klinische Bedeutung parotidealer Metastasen von Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut – Eine retrospektive Untersuchung am Patientengut der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg“ unter Leitung und Unterstützung von Prof. Dr. A. Teymoortash in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen und Marburg, Standort Marburg unter der Leitung von Prof. Dr. J. A. Werner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde bisher in keinem Publikationsorgan veröffentlicht.“

Marburg, den 26.04.2010

Jochen Heinis