

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. A. Werner

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Zur Bedeutung kutaner Metastasen
bei Plattenepithelkarzinomen des
Kopf- und Halsbereiches**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Max Benjamin Albers

aus Kiel

Marburg 2011

Angenommen vom Fachbereichsrat Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 18.11.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Andreas M. Sesterhenn

1. Korreferent: PD Dr. med. Thomas Wündisch

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Inzidenz, Prognose und Mortalität von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion	5
1.2	Ätiologie von Plattenepithelkarzinomen der Kopf und Halsregion	6
1.3	Inzidenz, Prävalenz und Prognose von Fernmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion	7
1.4	Hautmetastasen von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion	8
1.4.1	Definition, Entstehung und klinischer Aspekt von Hautmetastasen	8
1.4.2	Inzidenz, Therapie und Prognose von Hautmetastasen	10
1.4.3	Lokalisation von Hautmetastasen	11
2.	Fragestellung	12
3.	Patienten und Methoden	13
3.1	Daten und Quellen	13
3.2	Lokalisation der Hautmetastasen	14
3.3	Statistische Auswertung	15
3.4	TNM-System	16
3.5	Grading	17

4. Ergebnisse	19
4.1 Patientenkollektiv	19
4.2 Primärtumor	20
4.3 Staging und UICC-Stadium	21
4.4 Therapie des Primärtumors	22
4.5 Rezidivtherapie vor Auftreten von Hautmetastasen	23
4.6 Auftreten kutaner Metastasen	23
4.7 Lokalisation der Hautmetastasen	24
4.8 Therapie der Hautmetastasen	26
4.9 Überleben nach Manifestation kutaner Metastasen	27
5. Diskussion	29
6. Zusammenfassung	40
6.1 Zusammenfassung	40
6.2 Abstract (englische Zusammenfassung)	43
7. Anhang	46
7.1 Literaturverzeichnis	46
7.2 Abbildungsverzeichnis	52
7.3 Tabellenverzeichnis	53
7.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer	54
7.6 Danksagung	55

1. Einleitung

1.1 Inzidenz, Prognose und Mortalität von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-und Halsregion

Mit der steigenden Lebenserwartung in Deutschland und den Westlichen Industrieländern steigt auch die Inzidenz maligner Erkrankungen. So sind hierzulande Tumorerkrankungen nach den Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems die zweithäufigste Todesursache und bedingen in Mittel- und Westeuropa derzeit 30% aller Todesfälle [89].

Unter den Malignomen des Kopf- und Halsbereiches nehmen die Tumoren der oberen Luft- und Speisewege, insbesondere die Neoplasien ektodermalen Ursprungs eine zentrale Rolle ein. Ein Plattenepithelkarzinom der Kopf- und Halsregion (HNSCC) wird jährlich bei mehr als einer halben Millionen Menschen weltweit diagnostiziert [39], wobei die Inzidenz in Mitteleuropa zu den höchsten der Welt gehört [15, 32, 40]. Die Zahl der Karzinomneuerkrankungen von Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf lag in Deutschland im Jahr 2004 nach Schätzung des Robert Koch-Instituts bei 10615 [72].

Die Überlebenszeitprognose ab Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms des Kopf- und Halsbereiches (HNSCC) ist sehr variabel und hängt wesentlich von TNM-Stadium, Alter, Tumorlokalisation, Komorbidität u.a. ab [4]. Baatenburg de Jong et al. ermittelten in einer Studienpopulation von über 1300 Patienten abhängig von Risikofaktoren 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 0,0 bis 0,9, wobei eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,0 nur bei Patienten mit Fernmetastasen bei Tumorerstdiagnose beobachtet wurde [4].

Die Mortalitätsrate bei Männern in der Europäischen Union ist seit ihrem Höchststand von 6,3 - 6,6/100.000 (Mundhöhle und Pharynx) bzw. 4,3 -

5,1/100.000 (Kehlkopf) in den späten 1980er Jahren rückläufig und betrug im Jahr 2002 nur noch 6,1/100.000 (Mundhöhle und Pharynx) bzw. 3,3/100.000 beim Larynxkarzinom. Die Mortalität bei Frauen ist mit 1,1 - 1,2/100.000 (Mundhöhle und Pharynx) und 0,3 - 0,5/100.000 (Larynx) wesentlich geringer, steigt jedoch seit Beginn der 1990er Jahre kontinuierlich an [15, 55].

1.2 Ätiologie von Plattenepithelkarzinomen der Kopf und Halsregion

Die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion steht in enger Korrelation zur Exposition gegenüber ätiologisch relevanten Faktoren. Der Konsum von Tabak jedweder Form spielt insbesondere in Kombination mit Alkohol als Kofaktor [56] die häufigste Ursache in der Entstehung dieser Neoplasien. Zu den Genussgiften gesellen sich weitere Faktoren in der Kanzerogenese. Die wichtigsten sind die genetische Prädisposition des Patienten sowie virale Infektionen, wie beispielsweise durch Humane Papillom- oder Epstein-Barr-Viren. Insgesamt jedoch beträgt aber der Anteil der durch Alkohol- und Nikotinkonsum verursachten Malignome mehr als 75% [16]. Desweiteren konnten Assoziationen zwischen Ursachen und Lokalisation der Tumoren gefunden werden. So spielt Zigarettenrauch die wichtigste Rolle bei der Entstehung laryngealer Neoplasien [5, 7, 27, 88, 90], während bei Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx in der Mehrzahl der Fälle Humane Papillomviren als Ursache gefunden werden konnten [25, 50]. Bei Tumoren der Mundhöhle wiederum scheinen Kautabak, Pfeifenrauch sowie der Konsum von Betelnusszubereitungen [20] ätiologisch eine wichtige Rolle zu spielen. Der Konsum von Spirituosen und anderen höherprozentigen Getränken wird ebenfalls als ätiologischer Faktor diskutiert, insbesondere als Kofaktor bei gleichzeitigem Tabakkonsum für die Genese von Karzinomen in Mundhöhle und Rachen [56]. Das gehäufte Auftreten von Karzinomen des

Nasopharynx in Asien ist pathogenetisch vermutlich im Zusammenhang mit dem Epstein-Barr-Virus und dem höheren Konsum von Nitrosaminen zu betrachten [17]. Auf molekularer Ebene konnten unterschiedliche Mechanismen der eigentlichen malignen Entartung gefunden werden. Eine wichtige Rolle bei der Kanzerogenität von Tabak und Alkohol spielen hierbei das Tumorsuppressorgene p53 in früheren und p16 in fortgeschritteneren Stadien der Tumorprogression. Bei der Entstehung maligner Neoplasien durch Humane Papillomviren wird den viralen Onkogenen E6 und E7 eine entscheidende Bedeutung beigemessen [39].

1.3 Inzidenz, Prävalenz und Prognose von Fernmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion

Die klinische Inzidenz von Fernmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion ist im Vergleich zu anderen malignen Neoplasien niedrig und steht unter signifikantem Einfluss von der Lokalisation des Primärtumors, dem initialen T- und N-Stadium, sowie der loko-regionären Kontrolle des neoplastischen Geschehens [33]. Patienten mit fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasen haben eine höhere Inzidenz von Fernmetastasen, insbesondere bei Infiltration der Jugularvenen oder ausgedehntem zervikalen Weichteilbefall [42]. Die klinische Inzidenz von Fernmetastasen unter allen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Kopf- und Halsregion wird in der Literatur mit 4,3% bis 24% beziffert [11, 19, 21, 65], die Inzidenz bei Autopsie ist mit 17% bis 57% deutlich höher [36, 63, 66]. Mit fortschreitender Verbesserung der lokalen Kontrolle von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches [46, 92] nimmt auch die Häufigkeit von Fernmetastasen als Todesursache zu [87].

Die häufigste Lokalisation von Fernmetastasen ist mit großer Übereinstimmung in der Literatur die Lunge. Seltener betroffen sind Knochen und Leber. Klinisch diagnostizierte Metastasen befielen bei 57,1% - 85% der

Patienten die Lunge, bei 20% - 60,7% der Patienten die Knochen und bei 5,8% - 23,8% der Patienten die Leber [2, 11-13, 19, 28, 42, 45, 54, 61, 69, 74, 85, 87]. Bei Autopsie betrafen die Metastasen bei 70% - 85,3% der Patienten die Lunge, bei 15% - 34,6% der Patienten die Knochen und bei 26,9% - 42,5% der Patienten die Leber [1, 29, 52, 63-64, 94]. Klinisch wurden nach pulmonalen Metastasen am häufigsten Knochenmetastasen diagnostiziert, autoptisch waren Lebermetastasen häufiger als Knochenmetastasen. Die Metastasierung in andere Organe wie Gehirn oder Haut ist eher selten, auch der Befall mehrerer Organsysteme liegt unter 20% [1, 19, 33, 36, 48, 52, 65, 69, 74, 94].

Die Prognose für Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereiches ist schlecht. Funktionseinbuße und reduzierter Allgemeinzustand führen bei einem Großteil der Patienten zu erheblicher Einschränkung der Lebensqualität [60]. Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt zwischen 4 und 5 Monaten [2, 19]. Weniger als 15% der Patienten überleben ein Jahr nach Erstdiagnose von Fernmetastasen, das Überleben von mehr als zwei Jahren ist selten [19, 33, 81].

1.4 Hautmetastasen von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion

1.4.1 Definition, Entstehung und klinischer Aspekt von Hautmetastasen

Das Wort Metastase entstammt dem griechischem Präfix „meta-“ = „weg“ und dem Wort „stáse“ = „Stelle, Haltung, Ort“. Allgemein bezeichnet es in der Medizin einen als Folge von Verschleppung belebter Materie oder unbelebter Stoffe aus einem primären Krankheitsherd an anderer Stelle im Organismus entstandenen sekundären Krankheitsherd.

Metastasen maligner Tumoren lassen sich nach ihrer Lokalisation oder nach der Art der Ausbreitung einteilen. Die Einteilung nach Lokalisation umfasst

lokale Metastasen (in Umgebung des Primärtumors), regionäre Metastasen (in der nächsten im Lymphabflussgebiet liegenden Lymphknotengruppe) und Fernmetastasen. Die Einteilung nach Art der Ausbreitung umfasst hämatogene Metastasen (Verschleppung von Tumorzellen über die Blutbahn), lymphogene Metastasen (Verschleppung über Lymphgefäße), Abklatschmetastasen (durch Berührung eines Nachbargewebes) und Impfmetastasen (durch Implantation in Stichkanal oder Operationswunde) [70].

Die unterschiedlichen Tumorentitäten und -lokalisationen streuen häufig in spezifische Zielorgane. Zur Erklärung dieses Umstandes gibt es zwei wesentliche Theorien: Die Theorie der „Mechanical Filtration“ besagt, dass sich hämatogen oder lymphogen verbreitete Tumorzellen durch Filtration in engen Kapillaren absiedeln, HNSCC zum Beispiel in der Lunge. Die „Seed and Soil“-Theorie („Samen und Erdboden“) besagt, dass unterschiedliche Tumorzellen sich in für sie speziell geeigneten Geweben ansiedeln, HNSCC zum Beispiel in der Leber [19].

Der Metastasierungsweg bei Hautmetastasen kann hämatogen und lymphogen sein, aber auch Impfmetastasen sind beschrieben worden [38, 62, 79].

Die hämatogene Metastasierung kann über eine Lungenpassage, aber auch über arteriovenöse Shunts und andere venöse Verbindungen wie bestimmte Venenplexus ihren Weg nehmen. Bei der lymphogenen Metastasierung wird eine retrograde Verschleppung angenommen, die durch lymphatische Obstruktion aufgrund von Lymphknotenmetastasen oder Lymphgefäßunterbrechungen nach Chirurgie oder Radiotherapie begünstigt werden könnte [49].

Hautmetastasen manifestieren sich klinisch als subkutane Knoten, die häufig rasch fortschreiten und sich auch über größere Areale der Haut ausbreiten. Sie lassen sich von primären Plattenepithelkarzinomen der Haut

unterscheiden, da sie sich separat von der darüber liegenden Epidermis in der Dermis entwickeln und diese erst im weiteren Progress infiltrieren und zerstören [44]. Es handelt sich um verhornte oder unverhornte Plattenepithelkarzinome, die meist schlecht differenziert sind. Bei unverhornten Karzinomen kann zur Diagnosesicherung eines Plattenepithelkarzinoms immunhistochemisch beispielsweise die Expression der plattenepithelialen Cytokeratine CK5 und CK6 nachgewiesen werden. Eine Unterscheidung zwischen Plattenepithelkarzinomen verschiedenen Ursprungs ist jedoch auch immunhistochemisch nicht möglich [49].

1.4.2 Inzidenz, Therapie und Prognose von Hautmetastasen

Das Auftreten von Hautmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion ist selten und wurde in der Literatur bisher nur in wenigen Studien mit geringer Patientenzahl oder in Fallberichten beschrieben [22, 53, 58, 63, 66, 73-75, 77, 79, 86, 94].

Die größten Studien mit einer Patientenzahl von jeweils n=19 wurden von Karen T. Pitman et al. und Adi Yoskovitch et al. in den Jahren 1999 und 2001 veröffentlicht. Sie ermittelten eine Inzidenz der Hautmetastasen von 0,8% bzw. 2,4% aller Patienten mit HNSCC [68, 91].

Hautmetastasen bedingen weniger als 10% aller Fernmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion [2, 78].

Risikofaktoren für die Entwicklung von Hautmetastasen sind der metastatische Befall von zwei oder mehr Halslymphknoten und extrakapsuläres Wachstum von Lymphknotenmetastasen [68]. Sowohl Studien als auch die allgemeine klinische Erfahrung zeigen, dass das Auftreten von Hautmetastasen in der Regel Ausdruck eines fortgeschrittenen und generalisierten Stadiums der Tumorerkrankung ist und mit einer schlechten Prognose bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufes einhergeht. In der Literatur wird die mittlere Überlebenszeit mit 7 Monaten, die mediane

Überlebenszeit mit 3 Monaten angegeben, diese Zahlen lassen sich auch mit den Ergebnissen kleinerer Studien und Fallberichte vereinbaren [22, 51, 53, 68, 77, 86, 91, 93].

Die aktuellen Therapieoptionen für Patienten mit Hautmetastasen sind in ihrer Effektivität limitiert. Aus palliativmedizinischer Sicht ist derzeit eine operative Therapie zur Lokalkontrolle anzustreben. Cole et al. beobachteten hierdurch gar eine Lebenszeitverlängerung von 20 Monaten [22]. Pitman et al. berichten von einem Patienten mit Totalremission der Tumorerkrankung nach Auftreten von Hautmetastasen durch Behandlung mit Indomethazin [68].

1.4.3 Lokalisation von Hautmetastasen

Die häufigsten Lokalisationen von Hautmetastasen sind in absteigender Reihenfolge die Haut von Hals, Gesicht, Skalp und Brust [68, 91]. Nur in Einzelfällen wurde auch von Hautmetastasen unterhalb des Diaphragmas berichtet [26, 43, 53, 68, 84]. Eine quantitative Analyse der betroffenen Hautareale wurde bisher auf Grund der geringen Patientenzahlen nicht veröffentlicht.

2. Fragestellung

Wissenschaftlicher Ansatz der vorliegenden Dissertationsschrift ist die Erhebung und umfassende retrospektive Analyse sämtlicher Patienten der Marburger Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, die basierend auf einem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Halsregion als Indextumor im Verlauf der Erkrankung eine kutane Metastasierung entwickelten. Berücksichtigt wurde hierbei der Zeitraum von 1998 bis 2009.

Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit kutanen Metastasen bezogen auf die Gesamtzahl der aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Halsregion behandelten Patienten?
2. In welchen Arealen des Körpers treten kutane Metastasen bevorzugt auf?
3. Sind prognostische Aussagen über den weiteren Krankheitsverlauf nach Erstmanifestation kutaner Metastasen zu treffen?
4. Kann eine Therapie signifikant Einfluss auf die Prognose von Patienten mit kutanen Metastasen nehmen?

3. Patienten und Methoden

3.1 Daten und Quellen

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden retrospektiv die Akten von 51 Patienten, davon 44 (86,3%) Männer und 7 (13,7%) Frauen, ausgewertet, die in dem Zeitraum vom 1. April 1998 bis 31. März 2009 in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg behandelt wurden. Bedingung für die Berücksichtigung war der eindeutige histopathologische Nachweis einer kutanen Metastasierung eines Plattenepithelkarzinoms des Kopf- und Halsbereichs. Von Hautmetastasen zu unterscheiden ist ein direkter Tumordurchbruch durch die Haut bzw. ein Wachstum per continuitatem sowie iatrogene Implantation von Tumorzellen in die Haut. Dies wurde sowohl klinisch als auch histopathologisch ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellten primäre Plattenepithelkarzinome der Haut dar.

Die erhobenen Daten stammen aus den Patientenakten der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg sowie den Patientenakten der betreuenden Hausärzte.

Bei jedem Patienten wurden (soweit vorhanden) folgende Daten erhoben:

1. Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten
2. Erstdiagnosedatum des Primärtumors
3. Lokalisation des Primärtumors
4. Histologisches Grading des Primärtumors
5. TNM- Stadium des Primärtumors bei Erstdiagnose
7. Therapie des Primärtumors

8. Auftreten lokoregionärer Rezidive
9. Auftreten von Fernmetastasen
10. Vorhandensein von Zweit-/Drittkarzinomen
11. Rezidivtherapie
12. Erstdiagnosedatum der Hautmetastasierung
13. Lokalisation der Hautmetastase(n)
14. Therapie der Hautmetastase
15. Sterbedatum und Todesursache

Im Einzelnen wurden Erstdiagnosedatum, histologische Entität und Differenzierung des Primärtumors den histopathologischen Gutachten entnommen. Die entsprechenden Befunde der kutanen Metastasen entstammen ausnahmslos dem Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Moll).

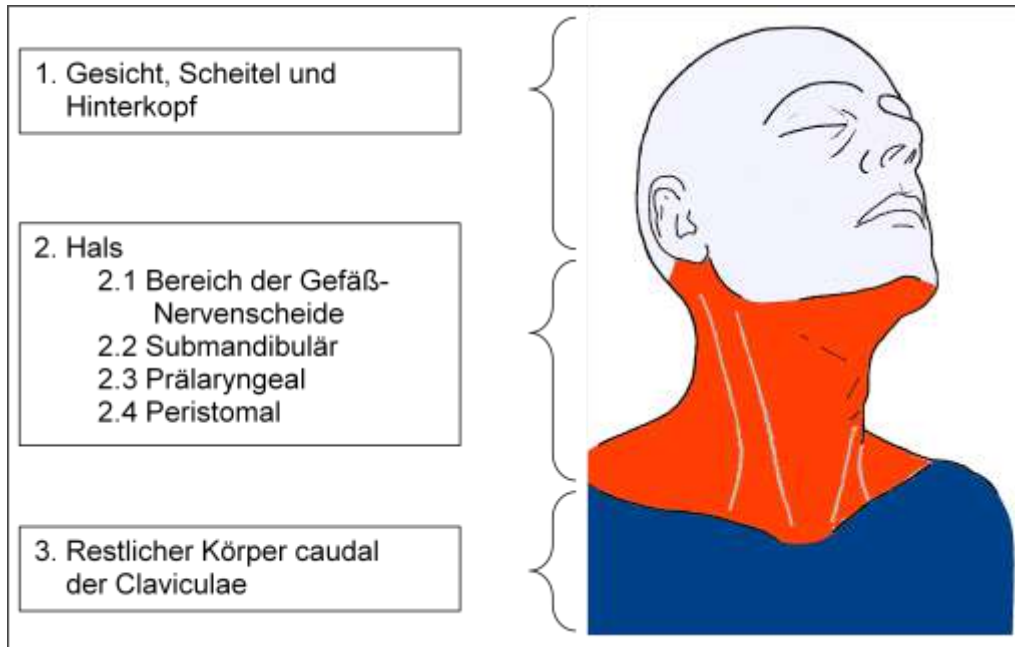
Bei unzureichender Dokumentation aller oben genannten Daten wurden die Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen.

Nach Erfassung wurden die Patientendaten anonymisiert. Die Daten wurden in Form einer Tabelle mit dem Programm SPSS für Windows®, Version 11.5.1, (SPSS Inc., Chicago, USA) gespeichert und deskriptiv analysiert.

3.2 Lokalisation der Hautmetastasen

Um eine sinnvolle statistische Auswertung der Lokalisation der kutanen Metastasen zu gewährleisten, wurde die Körperoberfläche entsprechend der Abb. 3.1 in Areale aufgeteilt.

Abb. 3.1: Aufteilung der Körperoberfläche in Areale



3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte nach intensiver Beratung durch Frau Dr. Nina Timmesfeld (Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg, Direktor: Univ.-Prof. Dr. Helmut Schäfer).

Unter anderem wurden der Exakte Test nach Fisher, die Cox-Regression und Ereigniszeitanalysen nach der Methode von Kaplan-Meier durchgeführt.

Der Exakte Test nach Fisher (Fisher's exact test) ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit in der Kontingenztafel. Er findet seine Anwendung im selben Gebiet wie der Chi-Quadrat-Test, liefert im Gegensatz zu diesem aber auf der Basis bedingter Wahrscheinlichkeiten auch bei einer geringeren Zahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate. Der exakte Test nach Fisher berechnet direkt einen p-Wert [41].

Die Cox-Regression basiert auf dem Konzept der Hazardrate und wird zur Modellierung von Überlebenszeiten benutzt. Ausgehend von einer Baseline-Hazardfunktion können die Einflussvektoren verschiedener äußerer Umstände auf die Überlebensfunktion berechnet werden [23].

Überlebenszeitanalysen nach der Methode von Kaplan-Meier können auf jedes Outcome angewandt werden, das dichotom ist und nur einmal während der Beobachtungsperiode auftritt. Wird ein anderes Ereignis als das Überleben beschrieben, spricht man von einer Ereigniszeitanalyse [35]. Die Berechnung wurde mit der Statistiksoftware SPSS für Windows© 11.5.1 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

3.4 TNM-System

Dieses System wurde erstmals in der Publikation „Uniform Technique for a Clinical Classification by the TNM System“ veröffentlicht. Es wird seit 1953 von der UICC („Union International Contre le Cancer“) überarbeitet und hat sich zu einem weltweit akzeptierten Standard zur Beschreibung des Krankheitsstadiums von malignen Erkrankungen entwickelt [80]. Die Abkürzung TNM steht für Tumor, Nodus, Metastasis und ist die Bezeichnung für ein klinisches Klassifikationssystem für maligne Tumoren. Es bietet die Möglichkeit zusätzliche Erkenntnisse aus histopathologischen und bildgebenden Verfahren zu dokumentieren. Für mehrere in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde relevante Tumorlokalisationen gibt es entsprechende TNM-Einteilungen. Für die hier untersuchten Lokalisationen Epipharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Mundhöhle, Nasenhaupt- und -nebenhöhlen und Larynx existieren jeweils getrennte Definitionen für das T-Stadium. Weiterhin existiert eine gemeinsame Definition für die N-Stadien von Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches.

Dem TNM-System folgend können alle Tumore der oberen Luft- und Speisewege in einheitliche UICC-Stadien I-IV eingeteilt werden [80]. Die Zuordnung von TNM-Stadium zu UICC-Stadium ist Tabelle 3.1 zu entnehmen.

Tabelle 3.1: Definition der UICC-Stadien anhand der TNM-Stadien

UICC-Stadium	T	N	M
I	1	0	0
II	2	0	0
III	1	1	0
	2	1	0
	3	0/1	0
IV a	1-3	2	0
	4a	0-2	0
IV b	jedes	3	0
	4b	jedes	0
IV c	jedes	jedes	1

3.5 Grading

Die Bezeichnung „Grading“ wird zur Beurteilung des Differenzierungsgrades eines mesenchymalen oder ektodermalen Tumors benutzt. Krebszellen und -gewebe werden nach der UICC folgendermaßen eingeteilt:

Grad 1 (G1): gut differenziertes bösartiges Gewebe

Grad 2 (G2): mäßig differenziertes bösartiges Gewebe

Grad 3 (G3): schlecht differenziertes bösartiges Gewebe

Grad 4 (G4): undifferenziertes bösartiges Gewebe

Grad 9 (G9): Differenzierung ist nicht beurteilbar

Im Falle des Plattenepithelkarzinoms des Kopf- und Halsbereiches werden zur Beurteilung des Differenzierungsgrades Interzellularbrücken, Keratinisierung, Kernpleomorphien, Anzahl der Mitosen und die Differenzierung in basale bzw. squamöse Zellen berücksichtigt (s. Tab. 1.2). Nekrosen können in allen Stadien auftreten [37].

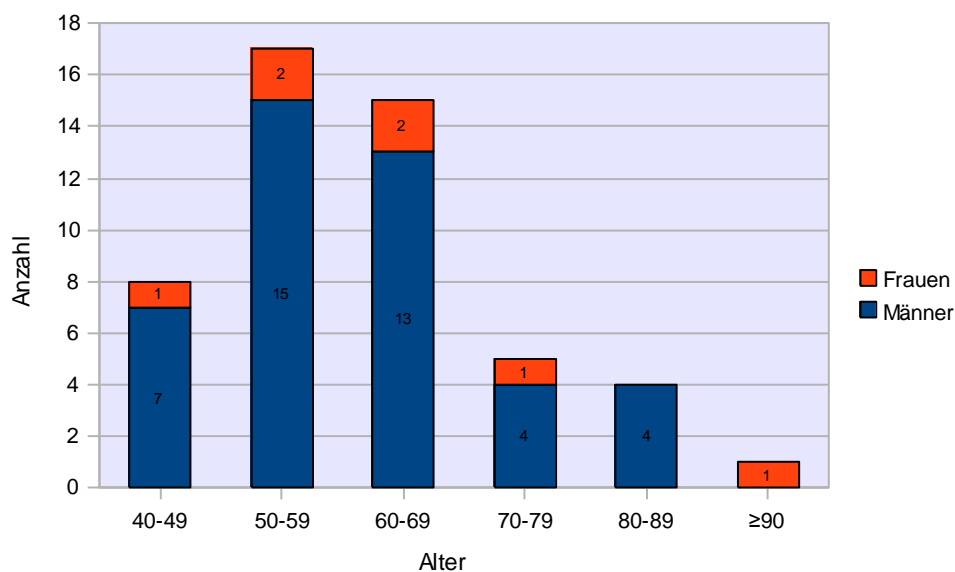
4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Untersuchung wurden sämtliche Patienten berücksichtigt, die im Zeitraum vom 01.04.1998 bis 31.03.2009 in der Marburger Universitätsklinik für Hals- Nasen-Ohrenheilkunde aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms der oberen Luft- und Speisewege behandelt wurden. Von insgesamt 1726 behandelten Tumorpatienten konnten 51 (2,95%) Patienten identifiziert werden, die im Krankheitsverlauf eine histopathologisch gesicherte, echte Hautmetastase eines Plattenepithelkarzinoms entwickelten. Es handelte sich hierbei um 44 (86,3%) Männer und 7 (13,7%) Frauen.

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Indextumors betrug durchschnittlich 58,6 Jahre (Range: 40 - 87 Jahre), das Alter bei Erstdiagnose der ersten Hautmetastase lag im Durchschnitt bei 60,8 Jahren (Range 41 – 91 Jahre).

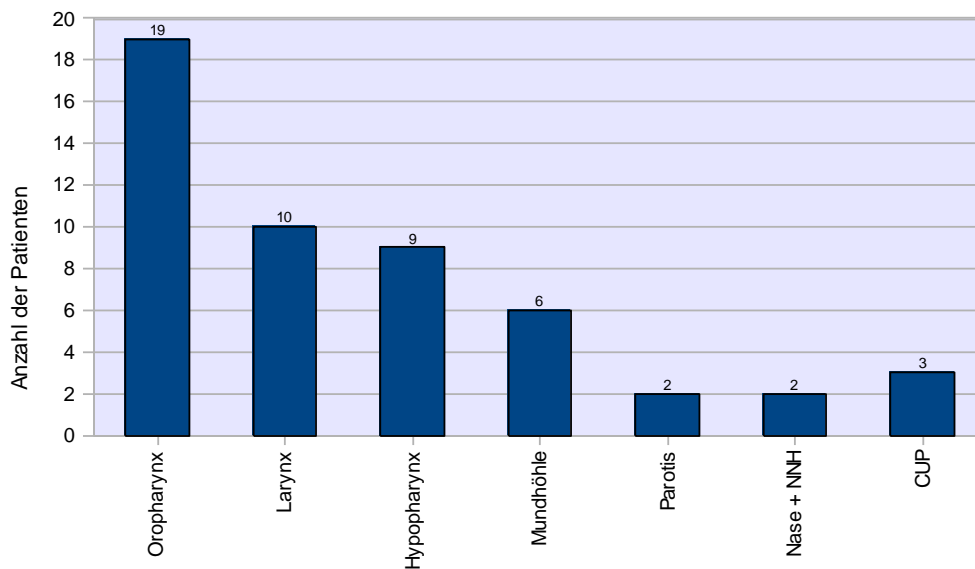
Abb. 4.1: Alter der Patienten bei Erstdiagnose einer Hautmetastase



4.2 Primärtumor

Der Primärtumor befand sich bei 19 (37,3%) Patienten im Bereich des Oropharynx, bei 10 (19,6%) Patienten im Larynx, bei 9 (17,7%) Patienten im Hypopharynx, bei 6 (11,8%) Patienten in der Mundhöhle, bei 2 (3,9%) Patienten in der Parotis und bei 2 (3,9%) Patienten im Bereich der Nase und der Nasennebenhölen. Bei 3 (5,9%) Patienten konnte im Rahmen des Primärstagings die Tumorlokalisation nicht ermittelt werden, sodass es sich hierbei um ein sogenanntes „CUP-Syndrom“ (Cancer of Unknown Primary Tumor) handelt. Im Rahmen der TNM-Klassifikation wird dieser Zustand mit T0 oder Tx bezeichnet.

Abb. 4.2: Lokalisation des Primärtumors



Das histopathologische Grading zeigte in 9 (17,6%) Fällen ein schlecht differenziertes (G3), in 41 (80,4%) Fällen ein mäßig differenziertes (G2) und bei einem (2%) Patienten ein gut differenziertes (G1) Plattenepithelkarzinom.

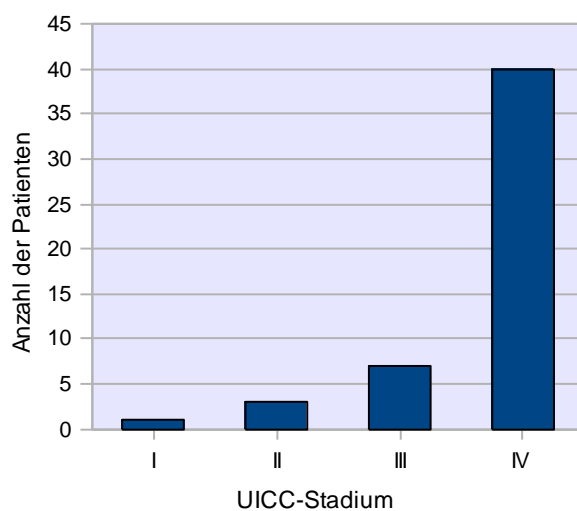
4.3 TNM-Staging und UICC-Stadium

Zum Zeitpunkt der Primärbehandlung wurde bei allen Patienten das Stadium der Tumorerkrankung nach dem TNM-System festgestellt (Tabelle 4.1). Bei zwei Patienten lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vor. Die sich aus dem TNM-System ableitenden Stadien nach der Union International Contre le Cancer (UICC) sind Tabelle 4.2 zu entnehmen

Tabelle 4.1: pTN-Status bei Tumorerstdiagnose

	Tx	T1	T2	T3	T4
N0	0	1	3	2	4
N1	0	2	1	2	3
N2a	0	0	1	1	0
N2b	2	2	8	3	3
N2c	1	1	0	1	6
N3	0	0	2	2	0

Abb. 4.3: UICC-Stadium bei Tumorerstdiagnose



4.4 Therapie des Primärtumors

In Abhängigkeit vom Ausmaß und der Lokalisation des diagnostizierten Plattenepithelkarzinoms sowie dem Allgemeinzustand und dem Wunsch des Patienten wurden individuelle onkologische Therapiekonzepte erstellt.

Bei 37 (72,5%) Patienten erfolgte eine primär chirurgische Therapie. 15 (29,4%) Patienten erhielten eine adjuvante Radio-Chemotherapie. Weitere 15 (29,4%) eine adjuvante Radiotherapie und 2 (3,9%) eine adjuvante Chemotherapie. 5 (9,8%) Patienten erhielten eine isoliert chirurgische Therapie. Bei 12 (23,5%) Patienten wurde eine primäre Radio-Chemotherapie durchgeführt.

Tab. 4.2: Therapie des Primärtumors

Therapieform	Anzahl (n)
Chirurgie (gesamt)	37
adj. Radio-Chemotherapie	15
adj. Radiotherapie	15
adj. Chemotherapie	2
Primäre Radio-Chemotherapie	12

Wie bereits erwähnt lagen bei 2 (3,9%) Patienten bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen vor, in diesen Fällen wurde von einem kurativen Therapieansatz abgesehen.

Die genannten Therapieoptionen führten bei 17 (33,3%) Patienten zu dauerhafter lokaler Remission, bei 27 (52,94%) Patienten kam es im weiteren

Verlauf zu einem Lokalrezidiv, in 7 (13,73%) Fällen verblieb trotz Therapie ein Tumorresiduum.

Lokalrezidive traten zwischen 2 und 75 Monaten, im Mittel nach 18 Monaten nach Primärtherapie auf. Bei drei Patienten konnte das genaue Datum der Rezidivierung nicht ermittelt werden.

4.5 Rezidivtherapie vor Auftreten von Hautmetastasen

Im weiteren Verlauf der malignen Erkrankung, jedoch noch vor dem Auftreten kutaner Metastasen, wurden in palliativer Intention 20 Patienten chemotherapeutisch behandelt, davon 8 mit Methotrexat, 6 mit Platinderivaten in Monotherapie, 5 mit Platinderivaten kombiniert mit 5-Fluorouracil und ein Patient mit Trofosamid.

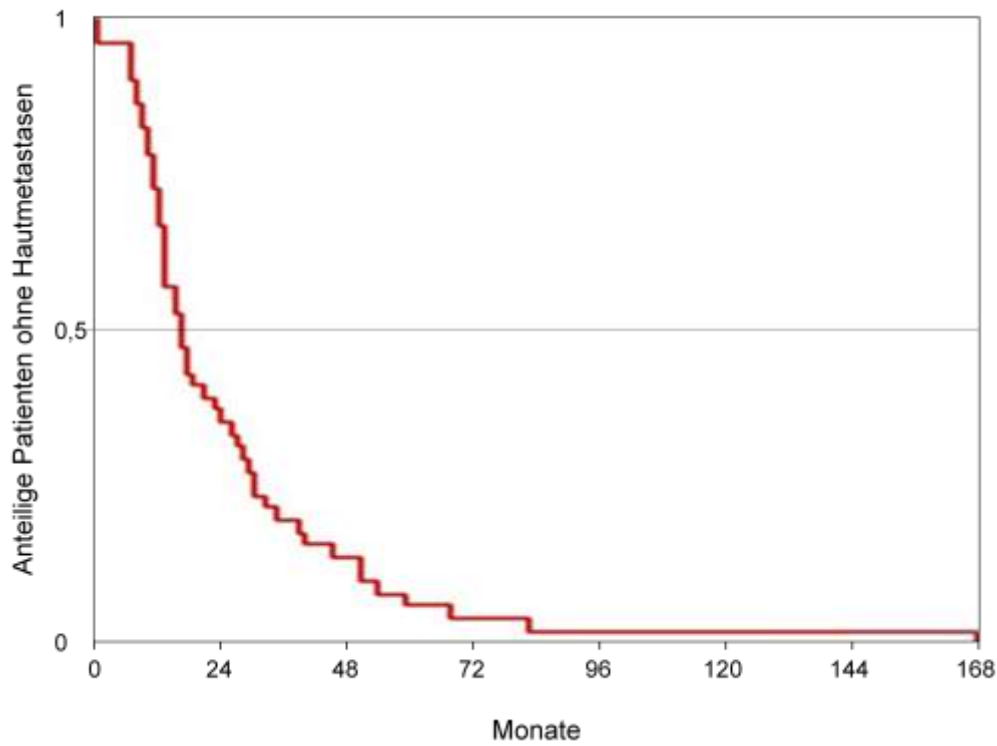
Bei 7 Patienten wurde eine Operation zur Tumorreduktion durchgeführt, 2 weitere erhielten eine Tumorreduktionsoperation in Kombination mit Chemotherapie. Weitere 2 Patienten erhielten eine Strahlentherapie, einer davon mit zusätzlicher Carboplatingabe. Bei 20 Patienten wurde bis zum Auftreten kutaner Metastasen keine weitere Therapie durchgeführt.

4.6 Auftreten kutaner Metastasen

Der Zeitraum zwischen Tumorerstdiagnose und Auftreten von Hautmetastasen lag zwischen 0 und 168 Monaten. 64,7% der Patienten entwickelten die Hautmetastasen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Tumorerstdiagnose, 80,4% innerhalb der ersten drei Jahre.

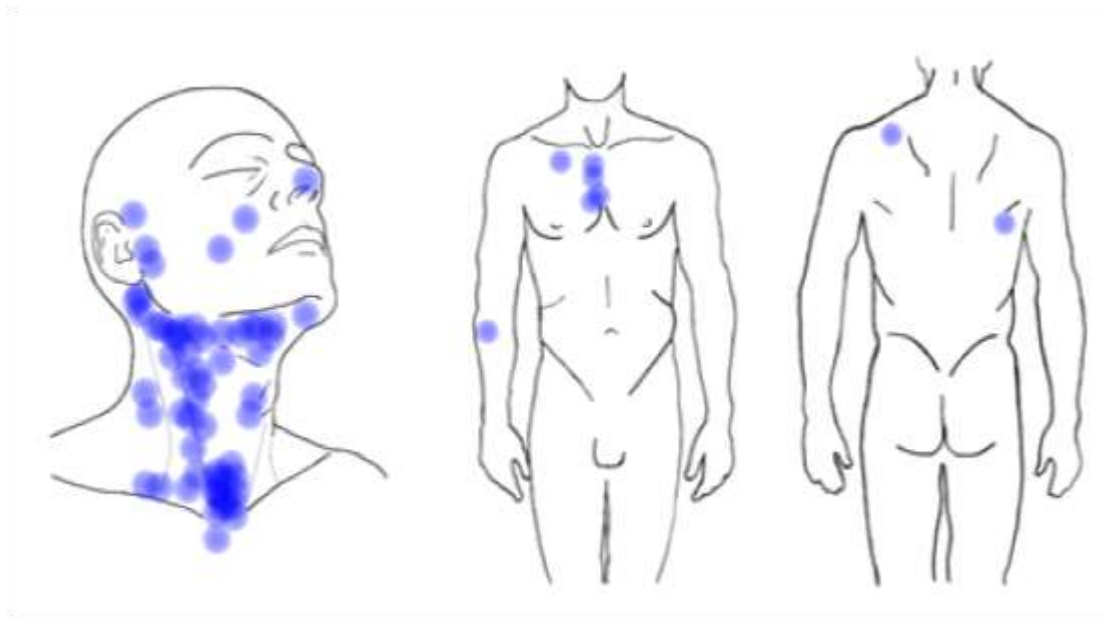
Im Median vergingen 16 Monate zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten kutaner Metastasen

Abb. 4.4: Zeitraum zwischen Tumorerstdiagnose und Auftreten kutaner Metastasen



4.7 Lokalisation der Hautmetastasen

Die Lokalisation der Hautmetastasen umfasste den Kopf-Halsbereich sowie die Rumpfwand und die oberen Extremitäten. Alle Metastasen befanden sich oberhalb des Diaphragmas. Bei 13 (25,5%) der 51 Patienten traten zwei oder mehr unabhängige kutane Metastasen auf, sodass insgesamt 76 einzelne Lokalisationen zu verzeichnen sind. Im Einzelnen lagen 62 (81,6%) kutane Plattenepithelkarzinommetastasen am Hals, 7 (9,2%) im Gesicht, 6 (7,9%) an der thorakalen Rumpfwand und eine (1,3%) am Unterarm.

Abb. 4.5: Lokalisation der Hautmetastasen

*alle Metastasen im Kopf- und Halsbereich wurden auf der rechten Körperseite eingezeichnet

Tab. 4.3: Verteilung der cervical lokalisierten Hautmetastasen

Verteilung der cervical lokalisierten Metastasen	Häufigkeit n (%)
entlang Gefäß-Nervenscheide	34 (54,8%)
Peristomal	16 (25,8%)
Submandibulär	10 (16,1%)
Prälaryngeal	2 (3,2%)

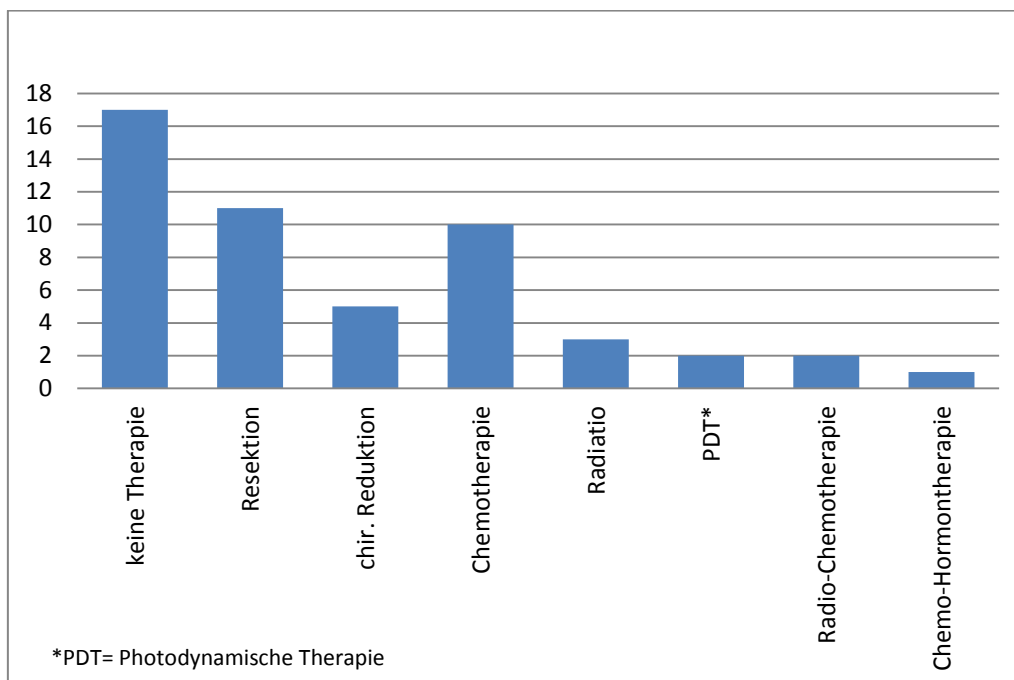
Die Verteilung der cervicalen Hautmetastasen ist Tabelle 4.3 zu entnehmen.

Der Fisher's Exact Test ergab keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,836$) zwischen der Lokalisation des Primärtumors und der Lokalisation der Hautmetastasen (Kopf, Hals, Rumpf und Extremitäten). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation von Hautmetastasen am Rumpf und dem Auftreten weiterer Fernmetastasen im Sinne einer generalisierten Krebserkrankung ergab sich im Fisher's Exact Test ebenfalls nicht ($p=0.6707$).

4.8 Therapie der Hautmetastasen

Die verschiedenen Therapien der Metastasen umfassten chirurgische Excision oder Reduktion, Chemotherapie, Radiatio und Photodynamische Therapie (PDT) oder eine Kombination aus den genannten Optionen.

Bei 17 (33,3%) Patienten wurde die kutane Tumordinfiltration nicht mehr behandelt, bei 11 (21,6%) Patienten konnte die Hautmetastase komplett reseziert werden, bei 5 (9,8%) Patienten wurden die Hautmetastasen chirurgisch reduziert. 10 (19,6%) weitere Patienten erhielten eine Chemotherapie, 3 (5,9%) eine Radiatio und 2 (3,9%) eine photodynamische Therapie. 2 (3,9%) Patienten erhielten eine kombinierte Radio-Chemotherapie, ein Patient (2%) erhielt eine Kombination aus Chemo- und Hormontherapie. Als alleinige Chemotherapie wurde bei 6 Patienten Methotrexat und bei 4 Patienten Carboplatin kombiniert mit 5-Flourouracil angewandt. Letztere wurden auch mit Radiatio kombiniert.

Abb. 4.6: Therapie der Hautmetastasen

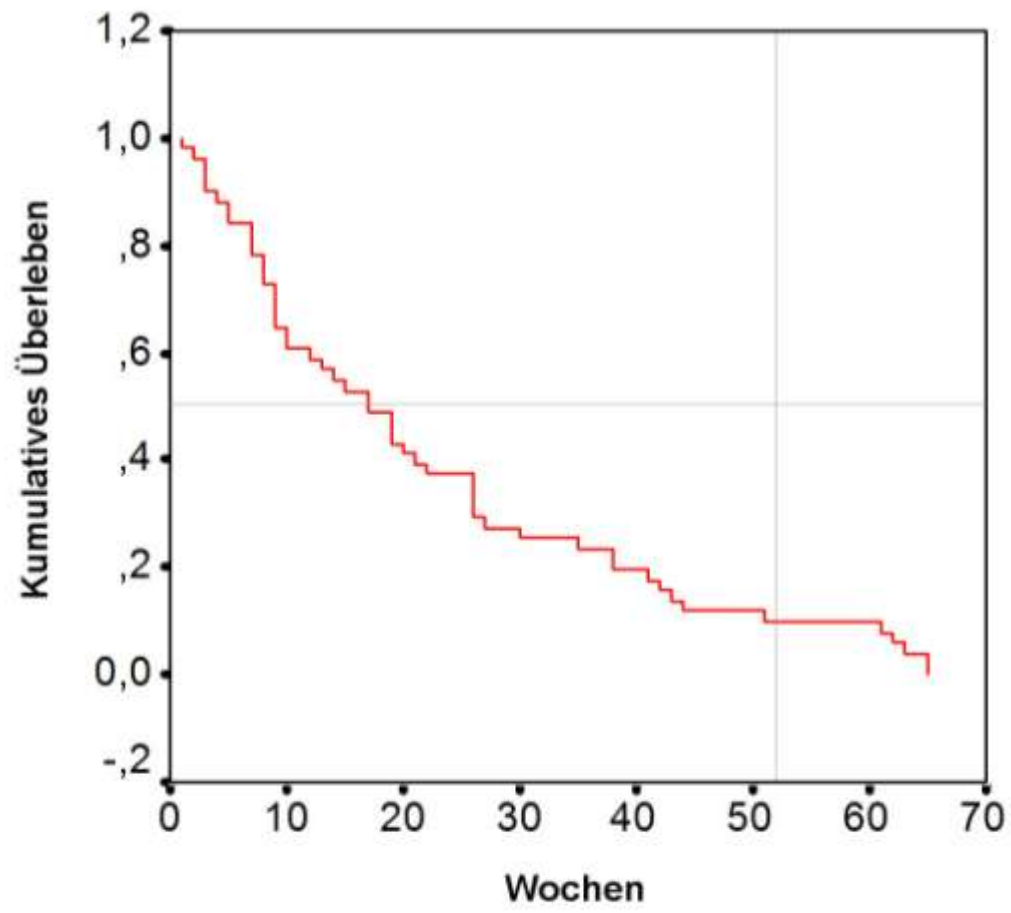
4.9 Überleben nach Manifestation kutaner Metastasen

Die Überlebensdauer nach Manifestation kutaner Metastasen lag zwischen 1 und 65 Wochen, die mittlere Überlebenszeit betrug 22,5 Wochen, das mediane Überleben 17 Wochen. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 9,8%. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Todes lag im Mittel bei 61,2 Jahren (Range: 41 - 87 Jahre).

Bei Abschluss der Datenerhebung (31.03.2009) waren alle berücksichtigten Patienten verstorben.

Der Berechnung einer Cox-Regression zufolge standen Alter des Patienten, Fernmetastasen, Zweitkarzinome sowie Lokalisation und Therapie der Hautmetastase in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit nach Auftreten kutaner Metastasen.

Abb. 4.7: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ab Auftreten der Hautmetastasierung



5 Diskussion

Über Hautmetastasen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches ist bisher wenig bekannt. Insbesondere Informationen zu Häufigkeit, klinischer Manifestation, Krankheitsverlauf und Therapieoptionen haben jedoch erhebliche Relevanz für den Umgang mit dieser Erkrankung.

Bei der Ermittlung der Inzidenz von Hautmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches bedürfen einige Überlegungen besonderer Beachtung. So ist die Differenzierung zwischen hämatogenen, lymphogenen und iatrogenen Metastasen sowie der Tumorausdehnung per continuitatem nach derzeitigem Stand der Wissenschaft insbesondere bei ausgedehnten Metastasen nicht mit letzter Sicherheit möglich. Hinweise können histologische Begutachtung, radiologische und ultrasonographische Bildgebung sowie der klinische Verlauf geben [49]. Es kann jedoch nicht uneingeschränkt davon ausgegangen werden, dass sich insbesondere iatrogen implantierte Metastasen und direkte Tumorausdehnung zur Haut (Wachstum per continuitatem) biologisch gleichermaßen verhalten wie hämatogene oder lymphogene Metastasen. Auch ihr Einfluss auf den Krankheitsverlauf ist nicht gleichzusetzen [68]. Diese Problematik wurde in früheren Untersuchungen unterschiedlich gehandhabt. Einige Studien unterschieden gar nicht zwischen Metastasierung und direkter Tumorausdehnung zur Haut und können daher nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden [58, 75]. Pitman et al. schlossen eine Infiltration der Haut durch direkte Ausdehnung des Primärtumors oder einer Lymphknotenmetastase sowie iatrogene Implantation klinisch und histopathologisch aus. Es wurden nur Hautmetastasen berücksichtigt, welche klinisch vom Primärtumor, chirurgischer Wundinzisionen und lokal befallener Areale abgrenzbar waren und welche histopathologisch in der Subkutis lagen. Sie ermittelten eine Hautmetastaseninzidenz von 0,8% [68]. Yoskovitch et al.

fanden unter Berücksichtigung aller Patienten, bei denen einzelne oder konglomerierte Tumorzellen ohne direkte Kontinuität zu dem Primärtumor oder Lymphknotenmetastasen in der Haut gefunden wurden, Hautmetastasen bei 2,4% der Patienten. Da die Hautmetastasen häufig in der Nähe des Primärtumors und insbesondere auch dessen Lymphabflusswege liegen [91], wurden diese Regionen auch in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigt.

Tab. 5.1: Definitionskriterien für Hautmetastasen zum Einschluss in klinische Untersuchungen

	Einschlusskriterien
Yoskovitch	isolierte oder multiple intradermale Ansammlung von Tumorzellen ohne direkte Kontiguität zum Primärtumor
Pitman	Hautmetastasen, welche klinisch separat von Primärtumor, Operationsnarbe und regionaler Tumorausbreitung liegen, z.B. ein subkutaner Knoten an der Brust oder abseits der Gegend regionaler Rezidive Plattenepithelkarzinomzellen , welche histopathologisch in der tiefen Dermis mit intakter darüberliegender Epidermis liegen
vorliegende Studie	Dermale Ansammlungen von Tumorzellen, welche histopathologisch dem Bild des Primärtumors oder seiner regionalen Metastasen entsprechen, unter klinischem und ggf. histopathologischem Ausschluss von direktem Tumordurchbruch, Wachstum per continuitatem und iatrogenen Implantation

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Hautmetastasen bei ca. 3% der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches auftreten. Die Erfassung der Inzidenz ist jedoch beeinträchtigt. So kann neben der durch die geringe Patientenzahl bedingten möglichen stochastischen Ungenauigkeit die systematische Fehlerquelle nicht ausgeschlossen werden, dass das Patientengut größer und fachlich spezialisierter Kliniken den Anteil schwerer und seltener Krankheitsbilder und Komplikationen unter allen Erkrankten häufig nicht korrekt widerspiegelt. Dies führt durch Verzerrung der

epidemiologischen Ergebnisse zu falsch hohen Werten. Ebenso ist es umgekehrt möglich, dass Komplikationen in fachspezifischen Kliniken weiterbehandelt werden, Hautmetastasen z.B. in der Dermatologie oder anderen chirurgischen Disziplinen.

Es bleibt festzuhalten, dass Hautmetastasen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches mit etwa 2-3% selten sind, jedoch entgegen der häufig vertretenen Meinung nicht ungewöhnlich oder außerordentlich selten auftreten [51, 53, 68, 91].

Die Lokalisation des Primärtumors scheint keinen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten von Hautmetastasen zu haben. Während die Mundhöhle bei Pitman und Yoskovitch mit 47,4% [68] und 52,6% [91] häufigster Ort des Primärtumors war, wurden die Metastasen in der vorliegenden Untersuchung in 37,3% durch Tumoren des Oropharynx bedingt, gefolgt von Tumoren des Larynx (19,6%) und Hypopharynx (17,6%). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle am Universitätsklinikum Marburg häufig durch die Klinik für Mund- Kiefer und Gesichtschirurgie behandelt werden und daher in der vorliegenden Untersuchung eine eher untergeordnete Bedeutung hatten.

Allgemein sind Hautmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen jeder Region der oberen Luft- und Speisewege beschrieben worden, es besteht eine enge Korrelation zwischen den Inzidenzen von Primärtumoren und Hautmetastasen. Eine abschließende Beurteilung ist anhand der aktuell verfügbaren Daten nicht möglich.

Der genaue Mechanismus der Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches ist nicht endgültig geklärt. Frühere klinische Studien legen nahe, dass Hautmetastasen im Kopf- und Halsbereich durch lymphatische, weiter entfernte durch hämatogene Streuung entstehen [18]. Auch eine Ausbreitung entlang der Perineuralscheiden ist möglich [6]. Weitere Untersuchungen zu dieser Thematik lassen vermuten, dass Metastasen organ-

und ortsspezifisch sind und sich Filiae in Geweben bilden, die auf der molekularen Basis wachstumsfördernder und -hemmender Faktoren gute Bedingungen für die Zellproliferation aufweisen [95].

Für die Entstehung von Hautmetastasen sowie deren Wachstum und Einfluss auf den Krankheitsverlauf spielt weiterhin das Immunsystem des Patienten eine Rolle. Eine geschwächte Immunantwort begünstigt die Tumorentstehung und -proliferation und nimmt somit Einfluss auf die Überlebenszeit des Patienten [3]. Der Einfluss des Immunsystems könnte eine gemeinsame Ursache darstellen für das im Vergleich zu anderen Fernmetastasen schnelle Auftreten und den rapiden Progress von Hautmetastasen [68], der kurzen Überlebenszeit sowie der Annahme von Schwartz et al., nach welcher Hautmetastasen häufig als „Metastasen von Metastasen“ auftreten [75]. Erkenntnisse zu prognostisch prädiktiven immunologischen Biomarkern und Immunotherapie bei malignen Erkrankungen sind Gegenstand aktueller Untersuchungen [3, 71, 83].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Hautmetastasen zu einem großen Anteil in räumlicher Nähe zu Primärtumor oder Lymphknotenmetastasen entstehen. Jedoch metastasieren auch Tumoren anderer Organe wie Brust, Lunge und Niere bevorzugt zur Haut von Kopf, Hals und Brust [58, 75]. Die parallel zur Wirbelsäule verlaufenden klappenlosen Venenplexus (Batson'sche Venenplexus) werden als Metastasierungsweg für Tumoren des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes angenommen [8-10, 75]. Dass über 90% der Hautmetastasen in der aktuellen Untersuchung an Hals und Kopf auftraten (s. Abb. 4.5, Tab. 5.1), ist am ehesten durch eine Kombination oben genannter Faktoren zu erklären, der aktuelle wissenschaftliche Stand lässt jedoch keine Präferenz eines der genannten Metastasierungsmechanismen erkennen [73].

Auch im Spiegel der Literatur zeigt sich eine deutliche Häufung der Hautmetastasen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches

in räumlicher Nähe zum primären Tumorgeschehen. Etwa drei Viertel der Metastasen befinden sich am Hals, über 98% an Kopf, Hals oder Brustwand. Kutane Metastasen an den Extremitäten oder am Abdomen sind äußerst selten, bisher sind in der Literatur nur wenige weitere Fälle beschrieben worden [26, 43, 53, 57, 67-68, 84].

Tab. 5.2: Lokalisation der Hautmetastasen

	vorliegende Studie (n=51) % (n)	Yoskovitch et al. (n=19) % (n)	Pitman et al. (n=19) % (n) *	Total (n=89) % (n)
Hals	81,6 (62)	68,4 (13)	56,3 (9)	75,7 (84)
Kopf	9,2 (7)	15,8 (3)	25,0 (4)	12,6 (14)
Thorax	7,9 (6)	15,8 (3)	12,5 (2)	9,9 (11)
Sonstige	1,3 (1)	0	6,3 (1)	1,8 (2)
*multiple Lokalisationen ohne Angabe zum Ort der einzelnen Metastasen wurden nicht berücksichtigt				100 (111)

Tab. 5.3: Lokalisation der Hautmetastasen abseits von Kopf, Hals und Thorax

Autor	Lokalisation der Hautmetastasen
Danic [26]	Abdomen, Arm, Bein
Horiuchi [43]	Abdomen
Krunic [53]	Abdomen
Pitman [68]	Abdomen
Thariat [84]	Abdomen
Lewin [57]	Daumen
Perez [67]	Penis
Vorliegende Untersuchung	Unterarm

Kutane Metastasen treten häufig multipel oder flächenhaft auf, die Angaben zur prozentualen Häufigkeit variieren jedoch zwischen den früheren Studien stark. Während Pitman nur in 15,8% der Fälle multiple Hautmetastasen beobachtete [68], waren es bei ähnlich großen Studien 68% [91] und 75% [51]. Im vorliegenden wesentlich größeren Patientenkollektiv traten mehrere räumlich voneinander unabhängige Hautmetastasen bei 25,5% der Patienten auf.

Es fiel auf, dass die Metastasen zunächst flächenhaft mit knotigem Relief wachsen [58]. Erhabenes oder exulzierendes [58] Wachstum imponierte erst im fortgeschrittenen Verlauf der Tochtergeschwulst. Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Untersuchung konnte eine quantitative Analyse zum Aspekt von Hautmetastasen nicht durchgeführt werden.

Abb. 5.1: Beispiel für multiple teils ulzerierte kutane Metastasen an Hals, Gesicht und Schulter



Abbildung mit freundlicher Genehmigung übernommen aus der Habilitationsschrift von Herrn Prof. Dr. med. Andreas M. Sesterhenn, 2007

Frühere Erhebungen zeigten, dass sich Hautmetastasen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches im Mittel schneller entwickeln als Fernmetastasen zu anderen Organen [68]. Der Zeitraum bis zum Auftreten von Hautmetastasen ist jedoch sehr variabel und betrug in der vorliegenden Untersuchung mit einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv 0 bis 168 Monate ab Tumorerstdiagnose. Dieser Wert ist unter anderem stark davon abhängig, zu welchem Zeitpunkt das primäre Tumorleiden diagnostiziert wird. Bereits bei Erstdiagnose bestehende Hautmetastasen wurden bei zwei der 51 Patienten (3,9%) beobachtet. In beiden Fällen war die Tumorerkrankung bereits initial in fortgeschrittenem Stadium (UICC-Stadium IV). Auch das Auftreten von Hautmetastasen nach mehr als drei Jahren ist selten. Der Mittelwert von 24,9 Monaten ist daher schlecht auf die Individualebene zu übertragen oder mit vorhergehenden Beobachtungen kleinerer Patientenkollektive zu vergleichen, welche einen Mittelwert von 17,7 Monaten angeben [91]. Stabiler gegenüber Ausreißern ist der Median, er liegt zwischen 6 [68] und 16 Monaten.

Calhoun et al. ermittelten in einer großen Beobachtungsstudie ein mittleres Zeitintervall von 11,7 Monaten zwischen Tumorerstdiagnose und der Diagnose von Fernmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion [19]. Dieser Wert suggeriert, dass Hautmetastasen entgegen der Beobachtung von Pitman et al. nicht schneller als andere Fernmetastasen auftreten. Eine endgültige Antwort auf diese Frage könnte eine ausreichend große prospektive Studie liefern.

Die Prognose für Patienten mit Hautmetastasen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches ist schlecht. Die mittlere Überlebenszeit nach Auftreten der Hautmetastasen lag in der vorliegenden Studie mit 22,5 Wochen etwas unterhalb der Angaben in der Literatur von 29 bis 31 Wochen [51, 91]. Aber auch hier eignet sich bei relativ großen Unterschieden in der Überlebenszeit die Angabe des Median für prognostische Aussagen zu einzelnen Patienten besser. Das mediane

Überleben im vorliegenden Patientenkollektiv betrug 17 Wochen, dies entspricht dem Wert von Kmucha et al [51]; Pitman et al. geben den Median unter Ausschluss eines Patienten mit Totalremission mit 3 Monaten an [68].

Tab. 5.4: Überlebenszeit nach Diagnose kutaner Metastasen

	n	mittlere Überlebenszeit (Wo)	mediane Überlebenszeit (Wo)
vorliegende Studie	51	22,5	17
Yoskovitch et al. [91]	19	31	
Pitman et al. * [68]	18		13
Kmucha et al. [51]	12	29	17
Gesamt **	101	25,4	16,1

*Ein Patient mit Totalremission wurde in dieser Statistik nicht berücksichtigt;

**Gewichtung entsprechend der Patientenzahl

Der Einfluss von Alter des Patienten bei Diagnose kutaner Metastasen, sowie der von Therapie und Lokalisation der Hautmetastasen auf die Überlebenszeit war in der vorliegenden Studie mit ausreichend großen Fallzahlen bei Berechnung einer Cox'schen Regression nicht signifikant. Somit kann die Erkenntnis von Cole et al. nicht bestätigt werden, welcher zufolge Hautmetastasen im Gesicht mit einer besseren Prognose einhergehen als die am Hals [22].

Auch Fernmetastasen und Zweitkarzinome nahmen keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit, jedoch waren die Fallzahlen mit 15 bzw. 14 Fällen geringer.

Insgesamt ist bezüglich der Überlebenszeitprognose eine große Übereinstimmung früherer Studien sowohl untereinander als auch mit der vorliegenden Studie zu erkennen. Weniger als 50% der Patienten überlebten 4

Monate nach Diagnose einer oder mehrerer Hautmetastasen, die 1-Jahres-Überlebensrate lag unter 10%. Überleben von mehr als zwei Jahren nach dem Auftreten von Hautmetastasen wurde nur bei einem einzigen Patienten berichtet, welcher nach kompletter Remission der Krebserkrankung nach Auftreten von Hautmetastasen neun Jahre später an anderer Todesursache verstarb [68].

Bei der Festlegung der Therapie für Patienten mit Hautmetastasen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches werden im Wesentlichen zwei Ziele berücksichtigt. Zum einen wird versucht, die Überlebenszeit zu verlängern, zum anderen muss insbesondere angesichts der oftmals infausten Prognose eine bestmögliche Lebensqualität angestrebt werden.

Die derzeit gängigen Therapieformen bestehen im Wesentlichen in Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie und einer Kombination aus den genannten Optionen [39] und gehen mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen einher. Die relevanten chirurgischen Therapieoptionen sind oftmals ästhetisch und funktionell entstellend und bergen für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ein signifikantes Narkoserisiko [24]. Unter den zahlreichen belastenden Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind Xerostomie, Mukositis, Geschmacks- und Geruchsverlust, laryngeale Dysfunktion, Osteonekrosen, Hauterytheme und Hautnekrosen zu nennen [30]. Desweiteren kann bei zuvor bestrahlten Patienten aufgrund der begrenzten Strahlentoleranz des gesunden Gewebes häufig keine ausreichend große Dosis appliziert werden [47].

Somit ist auch der Verzicht auf eine Kausaltherapie der Neoplasie in Betracht zu ziehen und alternativ auf palliative Maßnahmen im Sinne eines „Best supportive Care“ zu fokussieren. Hierbei steht insbesondere eine suffiziente Schmerztherapie im Vordergrund.

Bisherige Studien konnten angesichts geringer Patientenzahlen den Nutzen einzelner Therapien nur mutmaßen. Cole et al. beobachteten durch chirurgische Resektion der Hautmetastasen eine deutliche Verlängerung der Lebenszeit um 20 Monate, jedoch waren in dieser Studie auch Patienten mit direkter Tumorausdehnung in die Haut eingeschlossen [22]. Kmucha et al. vermuteten eine längere Überlebenszeit durch nicht genauer spezifizierte Chemotherapie, diese Beobachtung war jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl statistisch nicht signifikant [51]. In der vorliegenden Studie wurden erstmals annähernd ausreichend große Fallzahlen beobachtet, um vergleichende Aussagen zu chirurgischer Therapie (16 Patienten), Chemotherapie (10 Patienten) bzw. keiner kausalen Therapie (17 Patienten) zu treffen. Im Cox'schen Regressionsmodell zeigte sich kein signifikanter Nutzen von Chirurgie oder Chemotherapie gegenüber dem Best Supportive Care.

Die direkte Gegenüberstellung von Therapie und Überlebenszeit birgt die Gefahr eines Selektionsbias. Patienten in vergleichsweise gutem Allgemeinzustand wünschen und erhalten eher eine invasive und aggressive Therapie als Patienten in schlechtem Allgemeinzustand. Demzufolge wäre es sogar möglich, dass belastende Therapien wie Chirurgie oder Chemotherapie die Überlebenszeit verkürzen.

Man muss davon ausgehen, dass die aktuellen Therapiemöglichkeiten keinen wesentlichen positiven Effekt auf die Überlebenszeit haben. Daher sollte sich die Therapie auf die Wahrung der Lebensqualität konzentrieren. Hierzu zählt neben der oben genannte Palliation auch die lokale Kontrolle des Tumor- und Metastasenwachstums, um Komplikationen wie Blutungen, Atemwegsobstruktion, Foetor oder Besiedlung exulzerierter Tumormassen durch Bakterien oder gar durch Parasiten [76] vorzubeugen. Die lokale Therapie kann in chirurgischer Exzision oder Reduktion, Bestrahlung oder Chemotherapie bestehen.

Kürzlich veröffentlichte Studien zeigten weiterhin gute Therapieerfolge der Photodynamischen Therapie (PDT) bei rezidivierten Plattenepithelkarzinomen der Haut [31] und Schleimhaut [59] der Kopf- und Halsregion unter Verwendung des Photosensitizers Temoporfin (Foscan®). D’Cruz et al. beobachteten den Erfolg der PDT in einem multizentrischen Kollektiv von 128 Patienten mit rezidivierten Karzinomen der Kopf- und Halsregion. Bei oberflächlichen und komplett beleuchtbaren Tumoren erzielte die PDT nach WHO-Kriterien overall tumor response bei 54% und complete tumor response bei 30% der Patienten. 61% profitierten in Form signifikanter Verbesserung der Lebensqualität. Auch die mediane Überlebenszeit konnte bei Therapieansprechen verlängert werden [24].

Auch in der onkologischen Dermatologie hat die PDT bei superfiziellen Plattenepithelkarzinomen und in palliativer Intention einen hohen Stellenwert, insbesondere für multiple über eine große Oberfläche verteilte Tumoren, wie sie sich auch bei Hautmetastasen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches finden [34]. Für Tumoren mit einer Eindringtiefe von bis zu 3mm konnten Heilungsraten erzielt werden, welche sich nicht von denen anderer Therapiemodalitäten unterscheiden [82]. Die PDT als Sonderform der Bestrahlung wurde in der vorliegenden Untersuchung bei Hautmetastasen zweier Patienten durchgeführt.

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung

Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereiches sind eine häufige Tumorerkrankung in Mitteleuropa, deren Prognose hinsichtlich Morbidität und Mortalität äußerst variabel und von zahlreichen Begleitumständen abhängig ist. Ihre Entstehung steht in engem Zusammenhang mit der Exposition gegenüber ätiologisch relevanten Faktoren wie Nikotin, Alkohol und Viren, welche die Funktion des Tumorsuppressorproteins p53 beeinträchtigen. Das Auftreten von Fernmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches geht bei einer großen Vielzahl der Patienten mit einer hohen Morbidität sowie kurzer Überlebenszeit einher. Es ist im Vergleich zu anderen Neoplasien selten, nimmt jedoch analog zur verbesserten lokalen Kontrolle der Tumoren zu und betrifft am häufigsten die Lunge gefolgt von Knochen und Leber. Kutane Metastasen sind ungewöhnlich und wurden bisher nur in wenigen Veröffentlichungen beschrieben. Wissenschaftliches Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, die bislang nur ungenauen Erkenntnisse zu Inzidenz, Lokalisation, Krankheitsverlauf und Therapiemöglichkeiten zu vertiefen und zu erweitern.

Hierzu wurden retrospektiv sämtliche Patienten der Marburger Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde analysiert, welche im Zeitraum von 1998 bis 2009 ausgehend von einem Plattenepithelkarzinom der oberen Luft- und Speisewege kutane Metastasen entwickelten. Hautmetastasen durch iatrogene Implantation sowie Tumorwachstum per continuitatem wurden nicht berücksichtigt. Den Patientenakten des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg, sowie der behandelnden Hausärzte wurden alle relevanten Daten entnommen und unter Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie und

Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg computerunterstützt statistisch ausgewertet.

Unter 1726 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der oberen Luft- und Speisewege konnten 51 ermittelt werden, welche Hautmetastasen entwickelten und den Einschlusskriterien entsprachen. Ihr Alter bei Diagnose kutaner Metastasen betrug im Mittel 60,8 Jahre. Der Primärtumor lag bei über 90% der Patienten in Kehlkopf, Rachen oder Mundhöhle und befand sich häufig bereits bei Erstdiagnose in fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Etwa drei Viertel der Patienten wurden operativ, zumeist mit adjuvanter Radio oder Radio-Chemotherapie, behandelt. Bis zum Auftreten von Hautmetastasen, im Median 16 Monate nach Tumorerstdiagnose, erhielten ca. 60% der Patienten weitere Therapie von Tumorrezidiven oder -residuen. Die Hautmetastasen traten am häufigsten am Hals auf, weniger als 10% lagen jeweils im Gesicht und unterhalb der Claviculae. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und der Hautmetastasen gefunden werden. Die angewandten Therapieoptionen der Hautmetastasen umfassten Operation, Chemotherapie, Strahlentherapie, photodynamische Therapie oder eine Kombination aus diesen. Bei einem Drittel der Patienten wurden die Hautmetastasen nicht behandelt. Trotz teilweise vollständiger Remission des kutanen Befalles konnte durch keine der genannten Therapien die Überlebenszeit der Patienten signifikant verlängert werden. Sie betrug im Median lediglich 17 Wochen, maximal 65 Wochen, und war statistisch nicht signifikant vom Alter des Patienten und der Ausdehnung der malignen Erkrankung abhängig.

Hautmetastasen sind bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege mit 1-3% selten, die Gegenüberstellung der Hautmetastaseninzidenzen bisheriger Untersuchungen ist jedoch angesichts uneinheitlicher Definitionskriterien und geringer Fallzahlen nur bedingt möglich. Die Lokalisation des Primärtumors scheint keinen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten von Hautmetastasen zu haben, weder bezüglich des

Ortes noch der Häufigkeit der Metastasierung. Eine abschließende Beurteilung ist jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Auch der Mechanismus der Metastasierung ist nicht endgültig geklärt, sowohl hämatogene als auch lymphatische Streuung und perineurale Ausbreitung sind möglich, wobei der Ort der Absiedelung durch mechanische Filtration oder gewebespezifisches Tumorwachstum zu erklären ist. Über 98% der Hautmetastasen liegen in räumlicher Nähe zum primären Tumorgeschehen an Hals, Kopf oder Thorax. Der Zeitraum zwischen Tumorerstdiagnose und Auftreten kutaner Metastasen ist äußerst variabel, die Überlebenszeitprognose mit Hautmetastasen hingegen wird übereinstimmend mit im Median 13 bis 17 Wochen angegeben. Der in kleineren Untersuchungen beobachtete lebensverlängernde Effekt verschiedener Therapieformen konnte nicht bestätigt werden. Der Nutzen neuerer Therapieformen wie der photodynamischen Therapie für Hautmetastasen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches bleibt noch zu klären. Hautmetastasen sind als Prädiktor der Terminalphase zu werten. Daher ist aus aktueller Sicht auf belastende und invasive therapeutische Maßnahmen zugunsten des Best Supportive Care zu verzichten.

6.2 Abstract

Squamous cell carcinoma of the head and neck is a common neoplastic disease in central Europe, associated with a very variable prognosis concerning morbidity and mortality depending on numerous parameters. Its etiology is closely related to the exposition to toxins like nicotine, alcohol and viruses. All of these lead to a malfunction of the tumor suppressor protein p53. Development of distant metastasis in head and neck squamous cell carcinoma is in a majority of patients associated with short survival and high morbidity. Compared to other malignancies it is less common, with a rising frequency due to a better local control of the tumors. Distant metastases are most commonly found in the lungs followed by bones and liver. Cutaneous metastases are exceptional with only few cases reported in the literature. Objective of this study is to evaluate incidence, sites and prognostic significance of skin metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck as well as the effect of the most common treatment modalities.

Therefore the data of all patients at the academic hospital for otorhinolaryngology of the Philipps-University of Marburg were retrospectively analyzed who presented with cutaneous metastases of squamous cell carcinoma of the upper aero-digestive tract between 1998 and 2009. Skin metastasis due to iatrogenic implantation or continuous tumor spread was excluded from the study. All relevant data was read from the patient's files of the University of Marburg Academic Hospital and the treating general physicians and statistically analyzed following consultation by the University of Marburg Institute for medical biometry and Epidemiology.

Out of 1726 patients with squamous cell carcinoma of the upper aero digestive tract, 51 were found to have developed cutaneous metastasis other than by iatrogenic implantation or continuous tumor growth. The mean age at the time of diagnosis of skin metastasis was 60.8 years. The site of the primary tumor was larynx, pharynx or mouth in over 90% of the patients. At a mostly

advanced stage of the neoplasm, about three out of four patients were treated surgically, in most cases followed by adjuvant radio or radio-chemotherapy. Skin metastases occurred within a median of 16 months after diagnosis of the primary tumor, in the meantime about 60% of the patients received further therapy of a residual or recurrent lesion. The neck was the most common site of the cutaneous metastasis, less than 20% were found in the face or below the clavicles. There was no statistically significant correlation between the site of the primary and that of the cutaneous tumors. The skin metastases were treated by surgery, chemotherapy, radiotherapy, photodynamic therapy or a combination of the above. One third of the patients did not receive any treatment for the cutaneous lesions. In spite of complete tumor remission in some of the treated patients, none of the treatments could significantly improve the survival time. Median survival was 17 weeks, with a maximum of 65 weeks. It was not significantly influenced by distant metastasis, lymph node metastasis and age of the patient.

Skin metastasis is a rare condition in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck with an incidence of 1-3%. Comparison of the observed incidence rates of the present studies is not always possible due to different definition criteria and small study populations. The site of the primary tumor does not seem to have an impact on site and frequency of skin metastasis, a definite conclusion though is not possible with the present data. Hematogenous, lymphatic and perineural dissemination are possible mechanisms for the spread of tumor cells to the skin. More than 98% of the cutaneous metastases are found spatially close to the primary neoplasm at the neck, head or chest. The time interval between first diagnosis of the malignant disease and skin metastases is variable, whereas the survival time with skin metastases is agreed to be within a median of 13 to 17 weeks. The positive effect of certain treatment modalities on survival time described in the literature could not be validated. The benefit of newer methods like photodynamic therapy for skin metastasis of squamous cell carcinoma of the

head and neck is still to be researched. Skin metastases indicate a terminal phase of the neoplastic disease. From the current point of view invasive and wearing therapy should be abandoned in favor of best supportive palliative care.

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. Abramson, A.L., et al., *Distant metastases from carcinoma of the larynx*. Laryngoscope, 1971. **81**(9): p. 1503-11.
2. Alvi, A. and J.T. Johnson, *Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer*. Head Neck, 1997. **19**(6): p. 500-5.
3. Ambs, S., F.M. Marincola, and M. Thurin, *Profiling of immune response to guide cancer diagnosis, prognosis, and prediction of therapy*. Cancer Res, 2008. **68**(11): p. 4031-3.
4. Baatenburg de Jong, R.J., et al., *Prediction of survival in patients with head and neck cancer*. Head Neck, 2001. **23**(9): p. 718-24.
5. Bagnardi, V., et al., *A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk*. Br J Cancer, 2001. **85**(11): p. 1700-5.
6. Ballantyne, A.J., A.B. McCarten, and M.L. Ibanez, *The Extension of Cancer of the Head and Neck through Peripheral Nerves*. Am J Surg, 1963. **106**: p. 651-67.
7. Barbone, F., et al., *A follow-up study of determinants of second tumor and metastasis among subjects with cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx*. J Clin Epidemiol, 1996. **49**(3): p. 367-72.
8. Batson, O.V., *The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases*. Annals of Surgery, 1940. **112**: p. 138-149.
9. Batson, O.V., *The role of the vertebral veins in metastatic processes*. Annals of Internal Medicine, 1942. **16**(1): p. 38-45.
10. Batson, O.V., *The vertebral vein system as a mechanism for the spread of metastases*. American Journal of Roentgenology and Radium Therapy, 1942. **48**: p. 715-718.
11. Berger, D.S. and G.H. Fletcher, *Distant metastases following local control of squamous-cell carcinoma of the nasopharynx, tonsillar fossa, and base of the tongue*. Radiology, 1971. **100**(1): p. 141-3.
12. Bhatia, R. and S. Bahadur, *Distant metastasis in malignancies of the head and neck*. J Laryngol Otol, 1987. **101**(9): p. 925-8.
13. Black, R.J., J.L. Gluckman, and D.A. Shumrick, *Screening for distant metastases in head and neck cancer patients*. Aust N Z J Surg, 1984. **54**(6): p. 527-30.
14. Blons, H. and P. Laurent-Puig, *TP53 and head and neck neoplasms*. Hum Mutat, 2003. **21**(3): p. 252-7.
15. Bosetti, C., et al., *Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis*. Ann Oncol, 2008. **19**(4): p. 631-40.

16. Boyle, P. and P. Maisonneuve, *Lung cancer and tobacco smoking*. Lung Cancer, 1995. **12**(3): p. 167-81.
17. Brennan, B., *Nasopharyngeal carcinoma*. Orphanet J Rare Dis, 2006. **1**: p. 23.
18. Brownstein, M.H. and E.B. Helwig, *Metastatic tumors of the skin*. Cancer, 1972. **29**(5): p. 1298-307.
19. Calhoun, K.H., et al., *Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas*. Laryngoscope, 1994. **104**(10): p. 1199-205.
20. Carpenter, J.M., M.J. Syms, and J.C. Sniezek, *Oral carcinoma associated with betel nut chewing in the Pacific: an impending crisis?* Pac Health Dialog, 2005. **12**(1): p. 158-62.
21. Castigliano, S.G. and C.J. Rominger, *Distant metastasis from carcinoma of the oral cavity*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1954. **71**(6): p. 997-1006.
22. Cole, R.D. and W.F. McGuirt, *Prognostic significance of skin involvement from mucosal tumors of the head and neck*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1995. **121**(11): p. 1246-8.
23. Cox, D., D. Hand, and A. Herzberg, *Selected Statistical Papers of Sir David Cox*. Vol. 1. 2006, Cambridge: Cambridge University Press.
24. D'Cruz, A.K., M.H. Robinson, and M.A. Biel, *mTHPC-mediated photodynamic therapy in patients with advanced, incurable head and neck cancer: a multicenter study of 128 patients*. Head Neck, 2004. **26**(3): p. 232-40.
25. D'Souza, G., et al., *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. N Engl J Med, 2007. **356**(19): p. 1944-56.
26. Danic, D. and A. Danic, *Head and neck squamous cell carcinoma skin metastases below of the diaphragm*. Acta Dermatovenerol Croat, 2003. **11**(3): p. 153-7.
27. Day, G.L., et al., *Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(2): p. 131-7.
28. de Bree, R., et al., *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer*. Laryngoscope, 2000. **110**(3 Pt 1): p. 397-401.
29. Dennington, M.L., D.R. Carter, and A.D. Meyers, *Distant metastases in head and neck epidermoid carcinoma*. Laryngoscope, 1980. **90**(2): p. 196-201.
30. Dilkes, M.G., et al., *Treatment of primary mucosal head and neck squamous cell carcinoma using photodynamic therapy: results after 25 treated cases*. J Laryngol Otol, 2003. **117**(9): p. 713-7.
31. Farhadi, M., et al., *The efficacy of photodynamic therapy in treatment of recurrent squamous cell and basal cell carcinoma*. J Drugs Dermatol, 2010. **9**(2): p. 122-6.
32. Ferlay, J., D.M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher, *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. Eur J Cancer, 2010. **46**(4): p. 765-81.

33. Ferlito, A., et al., *Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2001. **63**(4): p. 202-7.
34. Fien, S.M. and A.R. Oseroff, *Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer*. J Natl Compr Canc Netw, 2007. **5**(5): p. 531-40.
35. Fletcher, R.H. and S.W. Fletcher, *Klinische Epidemiologie*. Vol. 2. 2007, Bern: Hans Huber Verlag, Hogrefe AG.
36. Gowen, G.F. and G. Desuto-Nagy, *The incidence and sites of distant metastases in head and neck carcinoma*. Surg Gynecol Obstet, 1963. **116**: p. 603-7.
37. Goyanna, R., E.T. Torres, and A.C. Broders, [*Histological grading of malignant tumors; Broder's method.*]. Hospital (Rio J), 1951. **39**(6): p. 791-818.
38. Greene, D., D. Deschler, and M.J. Kaplan, *Dermal metastases of pectoralis major flap donor site from a laryngeal squamous cell carcinoma*. Ear Nose Throat J, 1998. **77**(2): p. 102-4.
39. Haddad, R.I. and D.M. Shin, *Recent advances in head and neck cancer*. N Engl J Med, 2008. **359**(11): p. 1143-54.
40. Hashibe, M., et al., *Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe*. Am J Epidemiol, 2007. **165**(7): p. 814-20.
41. Holland, W.W., R. Detels, and G. Knox, *Oxford Textbook of Public Health*. Vol. 3. 1986, Oxford, New York, Toronto: Oxford University Press.
42. Holsinger, F.C., et al., *Clinicopathologic predictors of distant metastasis in head and neck cancer (Abstract)*. J Clin Oncol, 2009. **27**(15s): p. 6086.
43. Horiuchi, N. and H. Tagami, *Skin metastasis in laryngeal carcinoma*. Clin Exp Dermatol, 1992. **17**(4): p. 282-3.
44. Howe, N.R. and P.G. Lang, Jr., *Squamous cell carcinoma presenting as subcutaneous nodules*. J Dermatol Surg Oncol, 1991. **17**(10): p. 779-83.
45. Jackel, M.C. and H. Rausch, [*Distant metastasis of squamous epithelial carcinomas of the upper aerodigestive tract. The effect of clinical tumor parameters and course of illness*]. HNO, 1999. **47**(1): p. 38-44.
46. Janecka, I.P., et al., *Cranial base surgery: results in 183 patients*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **110**(6): p. 539-46.
47. Johansen, L.V., et al., *Squamous cell carcinoma of the oropharynx: an analysis of 213 consecutive patients scheduled for primary radiotherapy*. Laryngoscope, 1990. **100**(9): p. 985-90.
48. Ju, D.M., *A Study of the Behavior of Cancer of the Head and Neck during Its Late and Terminal Phases*. Am J Surg, 1964. **108**: p. 552-7.
49. Klöppel, G., Kreipe, Remmele, *Pathologie*. Vol. 3. 2009, Berlin: Axel Springer Verlag.
50. Klussmann, J.P., et al., [*HPV-associated tonsillar cancer. An update*]. Hno, 2004. **52**(3): p. 208-18.

51. Kmucha, S.T. and J.M. Troxel, *Dermal metastases in epidermoid carcinoma of the head and neck*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1993. **119**(3): p. 326-30.
52. Kotwall, C., et al., *Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck*. Am J Surg, 1987. **154**(4): p. 439-42.
53. Kronic, A.L., et al., *Laryngeal squamous cell carcinoma with infradiaphragmatic presentation of skin metastases*. Clin Exp Dermatol, 2006. **31**(2): p. 242-4.
54. Leon, X., et al., *Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control*. Head Neck, 2000. **22**(7): p. 680-6.
55. Levi, F., et al., *Cancer mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960*. Int J Cancer, 2004. **110**(2): p. 155-69.
56. Lewin, F., et al., *Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden*. Cancer, 1998. **82**(7): p. 1367-75.
57. Lewin, J.S., K.R. Cleary, and S.A. Eicher, *An unusual metastasis to the thumb in a laryngectomized tracheoesophageal speaker*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1997. **123**(9): p. 1007-9.
58. Lookingbill, D.P., N. Spangler, and K.F. Helm, *Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients*. J Am Acad Dermatol, 1993. **29**(2 Pt 1): p. 228-36.
59. Lorenz, K.J. and H. Maier, *Photodynamic therapy with meta-tetrahydroxyphenylchlorin (Foscan) in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck: experience with 35 patients*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009. **266**(12): p. 1937-44.
60. McLarnon, C., et al., *Quality-of-life considerations in treatment of unresectable, recurrent head and neck cancer*. Expert Rev Anticancer Ther, 2010. **10**(3): p. 345-52.
61. Merino, O.R., R.D. Lindberg, and G.H. Fletcher, *An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts*. Cancer, 1977. **40**(1): p. 145-51.
62. Mincheff, T.V., *Metastatic spread to a percutaneous gastrostomy site from head and neck cancer: case report and literature review*. JSLS, 2005. **9**(4): p. 466-71.
63. Nishijima, W., et al., *Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1993. **119**(1): p. 65-8.
64. O'Brien, P.H., et al., *Distant metastases in epidermoid cell carcinoma of the head and neck*. Cancer, 1971. **27**(2): p. 304-7.
65. Papac, R.J., *Distant metastases from head and neck cancer*. Cancer, 1984. **53**(2): p. 342-5.
66. Peltier, L.F., et al., *The incidence of distant metastases among patients dying with head and neck cancers: an analysis of 200 autopsies*. Surgery, 1951. **30**(5): p. 827-33.

67. Perez, L.M., et al., *Penile metastasis secondary to supraglottic squamous cell carcinoma: review of the literature*. J Urol, 1992. **147**(1): p. 157-60.
68. Pitman, K.T. and J.T. Johnson, *Skin metastases from head and neck squamous cell carcinoma: incidence and impact*. Head Neck, 1999. **21**(6): p. 560-5.
69. Probert, J.C., R.W. Thompson, and M.A. Bagshaw, *Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer*. Cancer, 1974. **33**(1): p. 127-33.
70. Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*. Vol. 261. 2007, Berlin, New York: Walter de Gruyter Verlag.
71. Rammensee, H.G., *Some considerations on the use of peptides and mRNA for therapeutic vaccination against cancer*. Immunol Cell Biol, 2006. **84**(3): p. 290-4.
72. Robert-Koch-Institut, *Datenbank der Dachdokumentation Krebs*; 2010; (Online Database), Robert-Koch-Institut, Berlin; http://www.rki.de/nn_204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Neuerkrankungen/neuerkrankungen_node.html?nn_n=true (accessed 7 January 2010)
73. Rosen, T., *Cutaneous metastases*. Med Clin North Am, 1980. **64**(5): p. 885-900.
74. Rubinfeld, S., G. Kaplan, and A.A. Holder, *Distant metastases from head and neck cancer*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1962. **87**: p. 441-8.
75. Schwartz, R.A., *Cutaneous metastatic disease*. J Am Acad Dermatol, 1995. **33**(2 Pt 1): p. 161-82; quiz 183-6.
76. Sesterhenn, A.M., et al., *Cutaneous manifestation of myiasis in malignant wounds of the head and neck*. Eur J Dermatol, 2009. **19**(1): p. 64-8.
77. Shamsadini, S., et al., *Grouped skin metastases from laryngeal squamous cell carcinoma and overview of similar cases*. Dermatol Online J, 2003. **9**(5): p. 27.
78. Shingaki, S., et al., *Predicting factors for distant metastases in head and neck carcinomas: an analysis of 103 patients with locoregional control*. J Oral Maxillofac Surg, 1996. **54**(7): p. 853-7.
79. Sinclair, J.J., et al., *Metastasis of head and neck carcinoma to the site of percutaneous endoscopic gastrostomy: case report and literature review*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2001. **25**(5): p. 282-5.
80. Sobin, L., M. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours (UICC International Union Against Cancer)*. Vol. 7. 2009, New Jersey, USA: John Wiley & Sons.
81. Stell, P.M., *Survival times in end-stage head and neck cancer*. Eur J Surg Oncol, 1989. **15**(5): p. 407-10.
82. Szeimies, R.M., et al., *Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer*. Acta Derm Venereol, 2005. **85**(6): p. 483-90.

83. Tahara, H., et al., *Emerging concepts in biomarker discovery; the US-Japan Workshop on Immunological Molecular Markers in Oncology*. J Transl Med, 2009. **7**: p. 45.
84. Thariat, J., et al., *Skin metastasis of head and neck carcinoma predictive for dismal outcome*. Dermatol Online J, 2008. **14**(6): p. 8.
85. Troell, R.J. and D.J. Terris, *Detection of metastases from head and neck cancers*. Laryngoscope, 1995. **105**(3 Pt 1): p. 247-50.
86. Veraldi, S., et al., *Cutaneous metastases from laryngeal carcinoma*. J Dermatol Surg Oncol, 1988. **14**(5): p. 562-4.
87. Vikram, B., et al., *Failure at distant sites following multimodality treatment for advanced head and neck cancer*. Head Neck Surg, 1984. **6**(3): p. 730-3.
88. Warnakulasuriya, K.A., D. Robinson, and H. Evans, *Multiple primary tumours following head and neck cancer in southern England during 1961-98*. J Oral Pathol Med, 2003. **32**(8): p. 443-9.
89. WHO, *European Mortality Database*; 2009; (Online Database),WHO Regional Office for Europe, Copenhagen; <http://data.euro.who.int/hfamdb> (accessed 28 June 2009)
90. Wynder, E.L., M.H. Mushinski, and J.C. Spivak, *Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers*. Cancer, 1977. **40**(4 Suppl): p. 1872-8.
91. Yoskovitch, A., et al., *Skin metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **124**(3): p. 248-52.
92. Yumoto, E., H. Okamura, and N. Yanagihara, *Transmandibular transpterygoid approach to the nasopharynx, parapharyngeal space, and skull base*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1992. **101**(5): p. 383-9.
93. Zbaren, P., R. Greiner, and M. Kengelbacher, *Stoma recurrence after laryngectomy: an analysis of risk factors*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1996. **114**(4): p. 569-75.
94. Zbaren, P. and W. Lehmann, *Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. An analysis of 101 cases at autopsy*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1987. **113**(7): p. 762-4.
95. Zetter, B.R., *The cellular basis of site-specific tumor metastasis*. N Engl J Med, 1990. **322**(9): p. 605-12.

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1	Aufteilung der Körperoberfläche in Areale	11
Abbildung 4.1	Alter der Patienten bei Erstdiagnose einer Hautmetastase	15
Abbildung 4.2	Lokalisation des Primärtumors	16
Abbildung 4.3	UICC-Stadium bei Tumorerstdiagnose	17
Abbildung 4.4	Zeitraum zwischen Tumorerstdiagnose und Auftreten kutaner Metastasen	20
Abbildung 4.5	Lokalisation der Hautmetastasen	21
Abbildung 4.6	Therapie der Hautmetastasen	23
Abbildung 4.7	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ab Auftreten der Hautmetastasierung	24
Abbildung 5.1	Beispiel für multiple teils ulzerierte kutane Metastasen an Hals, Gesicht und Schulter	30

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1	Definition der UICC-Stadien anhand der TNM-Stadien	13
Tabelle 4.1	pTN-Status bei Tumorerstdiagnose	17
Tabelle 4.2	Therapie des Primärtumors	18
Tabelle 4.3	Verteilung der cervical lokalisierten Metastasen	21
Tabelle 5.1	Definitionskriterien für Hautmetastasen zum Einschluss in klinische Untersuchungen	26
Tabelle 5.2	Lokalisation der Hautmetastasen	29
Tabelle 5.3	Lokalisation der Hautmetastasen abseits von Kopf, Hals und Thorax	29
Tabelle 5.4	Überlebenszeit nach Diagnose kutaner Metastasen	32

7.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Prof. Dr. Gerhard Aumüller	Prof. Dr. Rainer Moosdorf
Prof. Dr. Peter Barth	Prof. Dr. Ulrich Müller
Prof. Dr. Detlef Bartsch	Prof. Dr. Wolfgang Hermann Oertel
Prof. Dr. Erika Baum	Prof. Dr. Axel Frieder Pagenstecher
Prof. Dr. Thomas Behr	Prof. Dr. Harald Renz
Prof. Dr. Roswitha Berger	Prof. Dr. Gerd Richter
Prof. Dr. Siegfried Bien	Prof. Dr. Frank Rose
Prof. Dr. Frank Czubayko	Prof. Dr. Matthias Rothmund
Prof. Dr. Jürgen Daut	Prof. Dr. Steffen Ruchholtz
Prof. Dr. Rita Engenhardt-Cabillic	Prof. Dr. Helmut Schäfer
Prof. Dr. S. Fuchs-Winkelmann	Prof. Dr. Stephan Schmidt
Prof. Dr. Christian Görg	Prof. Dr. Andreas Sesterhenn
Prof. Dr. Michael Hertl	Prof. Dr. Walter Sekundo
Prof. Dr. Rainer Hofmann	Prof. Dr. Afshin Teymoortash
Prof. Dr. Joachim Hoyer	Prof. Dr. Claus Vogelmeier
Prof. Dr. Volker Klingmüller	Prof. Dr. Uwe Wagner
Prof. Dr. Klaus Jochen Klose	Prof. Dr. Eberhard Weihe
Prof. Dr. Jan Koolman	Prof. Dr. Jochen Werner
Prof. Dr. Roland Lill	Prof. Dr. Hinnerk Wulf
Prof. Dr. Michael Lohoff	
Prof. Dr. Rolf Felix Maier	
Prof. Dr. Bernhard Maisch	
Prof. Dr. Roland Moll	

7.6 Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Andreas M. Sesterhenn für die Überlassung des Themas sowie seine menschlich und wissenschaftlich stets hervorragende Betreuung und Förderung,

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jochen A. Werner für die Bereitstellung des guten Arbeitsumfeldes in der Marburger Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,

meinen Eltern Gudrun und Ulrich Albers für ihre große Liebe und Unterstützung, welche mir alles bisher in meinem Leben Erreichte möglich machte,

meinen Geschwistern Katharina, Christoph und Johanna, deren gutes Vorbild mich stets motivierte und lehrte,

meiner Freundin Julia.