

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
des Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle

**Zelluläre Neoplasien und Fernmetastasen mit der Lokalisation im  
Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich  
- Eine retrospektive Studie -**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von  
Dr. med. Seyed Mohammad AGHA MOHAMMAD ABADI  
aus dem Iran

Hamburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf am: 04.11.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereiches  
Medizin der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. R. Friedrich

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. M. Heiland

Prüfungsausschuss:3. Gutachter/in: Prof. Dr. V. Mautner

gewidmet meinen Kindern  
Abrischam und Borna

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| 1. Einleitung.....   | 5  |
| 1.1 Metastasen im MKG-Bereich:.....                              | 5  |
| 1.2 Pathogenese der Metastasierung.....                          | 6  |
| 1.2.1 Lymphogene Metastasierung.....                             | 8  |
| 1.2.2 Hämatogene Metastasierung.....                             | 9  |
| 1.3 Metastasierung in das Skelettsystem.....                     | 10 |
| 1.4 Sitz des Primärtumors.....                                   | 11 |
| 1.5 Klinische Symptomatik.....                                   | 11 |
| 1.6 Histologischer Befund.....                                   | 12 |
| 1.7 Klinisch-chemischer Befund.....                              | 12 |
| 1.8 Radiologischer Befund.....                                   | 13 |
| 1.9 Klinische und röntgenologische Problematik.....              | 14 |
| 1.10 Differentialdiagnosen.....                                  | 15 |
| 1.11 Das Therapiekonzept.....                                    | 16 |
| 2. Material und Methoden.....                                    | 17 |
| 3. Ergebnisse.....   | 18 |
| 3.1 Geschlecht, Alter, Relation W/M.....                         | 18 |
| 3.2 Lokalisationen des Primärtumors.....                         | 20 |
| 3.3 Lokalisation der Metastasen.....                             | 21 |
| 3.3.1 Ossäre Metastasen.....                                     | 21 |
| 3.3.2 Weichgewebismetastasen.....                                | 23 |
| 3.4 Zweitmetastase.....  | 24 |
| 3.5 Metastasen anderer Lokalisation.....                         | 24 |
| 3.6 Metastasenfreie Zeit.....                                    | 26 |
| 3.7 Klinische Symptomatik.....                                   | 26 |
| 3.8 Die Metastase als Erstdiagnose.....                          | 27 |
| 3.9 CUP-Syndrom (Carcinoma of unknown primary).....              | 27 |
| 3.10 Der röntgenologische Befund.....                            | 28 |
| 3.11 Skelettszintigraphie zur Erfassung von Metastasen.....      | 28 |
| 3.12 Therapiekonzept.....  | 28 |
| 3.13. Überlebenszeit.....  | 30 |
| 4. Diskussion.....   | 36 |
| 4.1 Metastasierung.....  | 36 |
| 4.2 Sitz des Primärtumors.....                                   | 36 |
| 4.3 Metastasenlokalisierung.....                                 | 49 |
| 4.3.1 Ossäre Metastasen.....                                     | 49 |
| 4.3.2 Weichgewebismetastasen.....                                | 50 |
| 4.4 W/M Relation.....  | 52 |
| 4.5 Symptome.....  | 52 |
| 4.6 Röntgenuntersuchung.....                                     | 53 |
| 4.7 Skelettszintigraphie.....                                    | 56 |
| 4.8 Therapieregime.....  | 57 |
| 4.9 Überlebenszeit.....  | 59 |
| 4.10 Die Metastase als Erstdiagnose.....                         | 60 |
| 5. Schlussfolgerung.....   | 61 |
| 1. Abdul-Karim FW, Ayala AG, Chawla SP, Jing BS, Goepfert H..... | 68 |

## 1. Einleitung

### 1.1 Metastasen im MKG-Bereich:

Etwa 5% aller malignen Tumoren des menschlichen Körpers treten in der Mundhöhle und im Gesichtsknochen auf. Diese stellen in 1% bis 8% aller Oropharynxmalignome Metastasen anderer Tumoren dar [138, 192, 14, 43, 105] und infiltrieren zu 90% die Kieferknochen. 70% aller Kiefermetastasen sind in der Mandibula lokalisiert [187]. Häufigster Sitz der Fernmetastasen im Weichgewebe der Mundhöhle sind Zungengrund und Gingiva, seltener betroffen sind Ober- und Unterlippe sowie die palatinale und bukkale Mucosa [13, 146, 187, 224]. Weichgewebismetastasen weisen ein schnelles Wachstum auf und neigen zu Ulcerationen und Blutungen [78].

Die in der Fachliteratur beschriebenen Patienten mit Metastasen des MKG-Bereiches sind Fälle, in denen die Metastasen klinische Symptome zeigten. Asymptomatische Patienten und postmortal diagnostizierte werden nicht reflektiert [168]. Eine adäquate postmortale Untersuchung der intraoralen Weichteile ist sehr schwierig und wird nicht routinemäßig durchgeführt. In vielen Fällen wird allein die Zunge gründlich untersucht. Viele intraorale Läsionen bleiben so bei der postmortalen Untersuchung unentdeckt [187].

Meyer et al [139] beschrieben 1965 in mehr als 2400 Fällen von enoralen Malignomen lediglich 25 Metastasen, von denen 22 im Kiefer und 3 im Weichgewebe lokalisiert waren. Abrams et al. [2] konnten 1950 in einer Studie, in der 1000 an einem Tumor verstorbenen Patienten autopsiert wurden, nur in einem einzigen Fall eine intraorale Weichteilmetastase in der Zunge nachweisen. Brabant et al. [24] untersuchten in einer Metaanalyse bis zum Jahre 1967 332 Patienten mit Mundhöhlenmetastasen. Diese wurden in 296 Fällen im Kiefer und in 36 Fällen im Weichgewebe nachgewiesen. Die Zunge erwies sich dabei als der häufigste intraorale Absiedlungsort, gefolgt von der buccalen Mucosa und den Lippen.

Ossäre Metastasen des Unterkiefers siedeln sich sehr häufig zentral im Bereich des roten Knochenmarks an. Obwohl die Kiefermetastasen selten sind, ist ihre klinische Bedeutung groß[48].

## 1.2 Pathogenese der Metastasierung

Ein maligner Tumor kann sich auf unterschiedliche Weise im Körper ausbreiten. Auf dem direktem Weg ist lokal ein Durch- bzw. Eindringen des benachbarten Gewebes möglich (Penetration, Infiltration, Permeation). Eine embolische Tumorausbreitung erfolgt über Lymph- und Blutgefäße. Dabei bevorzugen Sarkomen die hämatogene und Karzinome die lymphogene Ausbreitung. Während eine lymphogene Ausbreitung einen stufenweisen Transfer des Tumorembolus von einer Lymphdrüse zur nächsten beinhaltet, erfolgt eine hämatogene Tumorausbreitung von Organ zu Organ. Ist einmal der kapilläre Filter eines Organes durchbrochen, setzt sich die Metastasierung im nächsten Organ fort. Eine Metastasierung basiert auf der Invasion der Tumorzellen in das venöse System oder in Lymphgefäße. Es kann aber auch zur hämatogenen Verschleppung von lymphogenen Metastasen kommen, wenn diese in die Blutbahn drainiert werden. Grundsätzlich können Tumorzellen auch durch eine Transplantation übertragen werden. Hier kommt es durch Kontakt der angrenzenden Flächen zur Tumordinfiltration. Auch eine Übertragung durch direkten Kontakt als sogenanntes *kissing cancer* ist möglich. So können z. B. Tumorzellen der Oberlippe auf die Unterlippe oder des planum buccale auf die Gingiva übertragen werden.

Es wurde 1960 in einer Studie festgestellt, dass das Risiko einer metastatischen Ausbreitung mit der Größe des Primärtumors korreliert [203]. Roberts et al. demonstrierten an einer Patientin mit einem Ovarialkarzinom, dass alleine die Palpation des Tumors den Serumspiegel auf 40 Tumorzellen pro Milliliter Blut erhöhen kann. Auch ein chirurgischer Eingriff kann einen Anstieg bis auf 120 Tumorzellen pro Milliliter Blut verursachen [160].

Peyton et al. wiesen bei der Anwendung eines Lokalanästhetikums vor einer Probenbiopsie ein häufigeres Auftreten von Lokalmetastasen im

Vergleich zur Vollnarkose nach. Dieser wurden durch einen Druckanstieg im Gewebe oder auch durch eine versehentliche Nadelpunktion in die unmittelbare Nachbarschaft übertragen [155]. Die meisten Karzinome metastasieren aufgrund ihres venösen und lymphatischen Abflusses in einer bestimmten Reihenfolge.

Für einige Tumoren gilt diese Reihenfolge allerdings nicht. Mamma-Schilddrüsen und Prostatakarzinome metastasieren bevorzugt direkt in das Skelettsystem [201].

### *Phasen der Metastasierung*

In der Invasionsphase lösen sich die Tumorzellen aus dem Verband des Primärtumors und dringen in die Wand der angrenzenden Blut- und Lymphgefäße ein. Die strukturelle Eigenschaft, enzymatische Aktivität sowie Fähigkeit zur Lokomotion des Tumors sind während der Invasionsphase von entscheidender Bedeutung. Die histolytischen Enzyme der Zelloberflächen spielen bei der Zerstörung des umgebenden Gewebes eine wesentliche Rolle. Durch die Histiolyse sind z.B. die Tumorzellen eines Magenkarzinoms in der Lage, die Serosa zu durchbrechen und in die Bauchhöhle zu gelangen [75].

In der Embolisationsphase werden Tumorzellen über das Gefäßsystem an Orte des sekundären Wachstums verschleppt. Die Tumorzellemboli umgeben sich aufgrund eines lokalen Gerinnungsvorganges mit Fibrin und Thrombozyten und können sich so gegen die lytischen Aktivitäten des Blutserums zum Teil schützen [75]. Ein Großteil der intravaskulär transportierten Tumorzellen wird aufgelöst [60]. Die Hämostasefaktoren sowie das Immunsystem des Organismus sind hier von entscheidender Bedeutung [47, 198, 61, 62, 63]. Es werden neben T-Zell-gebundenen Abwehrmechanismen auch die Bedeutung der Natural-Killer-Zellen [112, 80, 81, 82] diskutiert.

In der Implantationsphase siedeln sich die Tumorzellen in dem jeweilig erreichten Organ ab [179]. Die Anheftung von Tumorzellen an der Gefäßinnenwand wird durch Anlagerung von Fibrin und Thrombozyten begünstigt. Durch die Aktivität ihrer destruierenden Oberflächenenzyme invadieren die Tumorzellen durch die Gefäßwand und brechen in das Fremdgewebe ein [76]. Nach der Implantation spielen ähnliche

pathogenetische Faktoren wie während der Tumorzellinvasion eine große Rolle [85]. Der weitere Verlauf hängt von der Proliferationsfähigkeit der implantierten Tumorzellkomplexe ab. In diesem Zusammenhang wird auch u.a. der Einfluss von Angiogenesefaktoren diskutiert [72, 179].

Im Einzelfall lässt sich allerdings der Weg von Geschwulstzellen über Blut- und Lymphbahnen nicht immer rekonstruieren. Die Lunge stellt gleichfalls einen vorgeschalteten Organfilter dar, in der ebenfalls manifeste Tochtergeschwülste zu finden sind. Das Obduktionsgut von St. Georg (Leipzig) wurde im Jahre 1958 von Meyer R. auf Metastasen von 5250 Patienten mit malignen Tumoren untersucht. In 713 Fällen (13.6%) konnten Metastasen der Lunge nachgewiesen werden. Auch ossäre Sekundärintfiltrate der Kalotte wurden in 20% nachgewiesen [138].

### **1.2.1 Lymphogene Metastasierung**

Diese lymphogene Tumormetastasierung ist die häufigste Fernabsiedlung der Karzinome. Dabei gelangen vom Primärtumor abgelöste Zellen mit dem interstitiellen Lymphstrom oder aufgrund ihrer Eigenbeweglichkeit in die regionären Lymphknoten. Das Wachstum erfolgt primär in den Randsinus der Lymphknoten. Dabei kann dieser vollständig mit Tumorzellen durchsetzt werden, welche dann über efferente Lymphknoten-Bahnen in den nächsten Lymphknoten gelangen. Eine Infiltration von ganzen Lymphknotenketten kann so entstehen [76]. Die Lymphangiosis carcinomatosa ist eine lymphogene Metastasierung von Tumorzellen, die sich innerhalb vorgegebener Lymphbahnen ausbreiten. Bei folgenden Metastasen wird von einer primär lymphogenen Tumorzellaussaat ausgegangen:

- Lokalrezidive, z. B in der Resektionsnarbe
- Satellitenmetastasen bis ca. 2 cm um den Primärtumor
- In-transit-Metastasen der Haut oder Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt liegen, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten auftreten.

- Regionäre Lymphknotenmetastasen, die den Ort des Primärtumors drainieren. Eine hämatogene Beteiligung ist hier nicht sicher auszuschließen [95].

### **1.2.2 Hämatogene Metastasierung**

Nach der Kaskadentheorie siedeln sich hämatogen verschleppte Tumorzellen zunächst in einem primären Realisationsort an und werden von hier aus in einem zweiten Schritt ebenfalls auf dem Weg hämatogen in andere Organe verschleppt. Je nach Sitz des Primärtumors und seines venösen Abflussgebietes unterscheidet man bei der hämatogenen Metastasierung den Lungentyp, den Lebertyp, den Kavatyp, den Pfortadertyp und Zisternentyp [197].

Beim Lungentyp (Lungentumoren) erfolgt die Dissemination direkt in die Peripherie und somit auch in das Skelettsystem nach eventueller Aussaat innerhalb der Lunge selbst. Beim Kavatyp (z.B. Mammakarzinom, Urogenitalkarzinom) stellt die Lunge den primären Absiedelungsort dar, sekundär kann u.a. der Knochen infiltriert werden. Beim Pfortadertyp (Tumoren des Magendarmtraktes) erfolgt eine Absiedlung von Tumorzellen im Knochen erst nachdem zunächst die Leber und dann die Lunge befallen wurden [212].

Primärtumoren der Leber (Lebertyp) führen über eine Tumorzellinvasion in Lebervenen zur Verschleppung dieser über die Vena cava inf. und damit primär zu Lungenmetastasen und sekundär zu peripheren Organmetastasen.

Der Zisternentyp wird durch eine Tumorzellverschleppung über den Ductus thoracicus zur Cysterna chyli und weiter bis zum Eintritt von Zellen in die Blutbahn im Bereich des Venenwinkels charakterisiert. Es treten so primär Metastasen in der Lunge auf [212]. Eine weitere hämatogene Metastasierung zervikaler, thorakaler, abdominaler und pelviner Primärtumore zum Kopfbereich ist über den vertebrealen Venenplexus möglich.

Topographisch dehnt sich der Plexus vertebralis von der Schädelbasis bis zum Sakrum aus. Über klappenlose Gefäße innerhalb des Spinalkanals

fließt das Blut von der V. dorsalis der Segmentalvenen zur V. cava superior et inferior.

Über zahlreiche direkte Verbindungen vom vertebralen Venenplexus zu den Sinus und den Venae emissariae des Schädels kann das Blut in die V. subklavia und in die internen und externen Jugularvenen gelangen. Bei intraabdominaler oder intrathorakaler Drucksteigerung kann es aufgrund fehlender Gefäßklappen zur Umkehrung der Strömungsrichtung und Metastasierung in den Schädel-/Hirnbereich kommen und so eine Umgehung der Lungen ermöglichen [75].

### **1.3 Metastasierung in das Skelettsystem**

Die Häufigkeit von Knochenmetastasen exakt anzugeben ist sehr schwierig. Dies ist bedingt durch Größe und Lage der Herde, die den klinischen und radiologischen Nachweismethoden Grenzen setzen. Groß angelegte Sektionsstudien haben zudem gezeigt, dass eine vollständige Durchmusterung aller Knochenbestandteile nicht möglich ist.

Generalisierte skelettale Metastasen sind nicht selten [70]. In 27% von insgesamt 1000 postmortal untersuchten Tumorpatienten finden sich skelettale Metastasen. In zwei Drittel der Fälle sind dies Metastasen eines Mammakarzinoms, in einem Drittel eines Lungenkarzinoms. Ein Viertel aller Nierentumoren führten ebenfalls zur Metastasen in einem oder mehreren Knochen.

Die höchste Knochenmetastasierungsrate weist das Prostatakarzinom auf. Mit absteigender Häufigkeit folgen das Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom sowie Karzinome des Gastrointestinaltraktes. Am häufigsten wird dabei die Wirbelsäule infiltriert, gefolgt von Pelvis, Femur, Schädel, Rippen und Humerus [70].

#### **1.4 Sitz des Primärtumors**

Tumoren, die eine Neigung zur Metastasierung in die Kieferknochen haben, sind in absteigender Häufigkeit das Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, hypernephroides Karzinom, Schilddrüsen- und Prostatakarzinom, Malignome des Gastrointestinaltraktes und der Geschlechtsorgane. Mehr als 50% aller Patienten mit einem Mammakarzinom entwickeln im Laufe der Erkrankung Metastasen. Eine Metastasierung in die Mundhöhle ist somit wahrscheinlich [80, 213]. Metastasen im Os Temporale entstehen am häufigsten auf dem Boden eines Mammakarzinoms, aber auch Metastasen des Sinonasaltraktes und Larynx finden hier ihren Ursprung [56, 59, 144].

#### **1.5 Klinische Symptomatik**

Klinische Symptome von Metastasen des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereiches haben einen unspezifischen Charakter und entstehen aufgrund ihres verdrängenden und infiltrativen Wachstums. Eine lokalisierte Schwellung, Sensibilitätsstörungen und Schmerzen, die von den Patienten als typischer Zahnschmerz beschrieben werden, sind Leitsymptome dieser Erkrankung. Zahnlockerungen, Wundheilungsstörungen nach Zahnextraktionen, Hörstörungen sowie Ohrensausen werden gelegentlich beobachtet. Eine Verwechslung mit entzündlichen Prozessen ist häufig [77]. Metastasen im Bereich des Kieferknochens weisen eine klinische Trias mit Knochenaufreibungen, Weichteilschwellungen und Irritationen des Nervus mentalis auf [226]. Knochenschmerzen werden humoral durch Prostaglandine vermittelt. Ein erhöhter intraossärer Druck, ein Periostreiz, Mikrofrakturen, Stimulation enosaler Schmerzrezeptoren sowie direkte Nerveninfiltration sind als mechanische Schmerzursachen anzusehen.

Eine pathologische Fraktur durch eine osteolytische Läsion begünstigt die Diagnose einer Metastase. Dabei führen lediglich 33% aller Skelettmastasen zu einer pathologischen Fraktur [31, 74].

Des Weiteren können beim Befall des Kiefergelenkes Symptome einer Myoarthropathie mit einer Kieferklemme auftreten [127]. Nieren- und Schilddrüsenkarzinommetastasen können Pulsationen über der aufgetriebenen Region aufweisen und an ein Aneurysma denken lassen [218]. Die hämatogene Metastasierung in den Unterkiefer folgt fast ausschließlich dem mandibulären neurovaskulären Bündel. Spontan auftretende Par- und Hypästhesien im Ausbreitungsgebiet des Nervus alveolaris inferior sind die Folge [32].

## **1.6 Histologischer Befund**

Nicht immer lässt sich aus dem histologischen Befund der Knochen- bzw. Weichteilmetastase auf den Primärtumor schließen und nicht selten kann dieser auch nach einer Obduktion eindeutig bestimmt werden. Die röntgenologische Untersuchung ist zwar für die Aufdeckung enossaler Filiae sehr bedeutungsvoll, aber differentialdiagnostisch wenig ergiebig und kann in frühen Tumorstadien völlig versagen [32]. Deshalb ist eine Probeexzision für die Sicherung der Diagnose von entscheidender Bedeutung. Eine endgültige Diagnose findet sich im Vergleich der feingeweblichen Untersuchungsergebnisse von Läsion und Primärtumor.

## **1.7 Klinisch-chemischer Befund**

Laboruntersuchungen sind sehr unspezifisch und weisen eine hohe Anzahl von falsch negativen und falsch positiven Befunden auf.

Ein erythroleukämisches Blutbild findet man allerdings relativ spezifisch bei ausgedehnten Knochenmetastasen. In zwei Drittel der Fälle wird eine BSG-Erhöhung und in einem Drittel eine Anämie beobachtet [94].

Der Kalziumspiegel, der anorganische Phosphorspiegel sowie die Aktivität der verschiedenen Phosphatasen geben bei deren Bestimmung im Blutserum Aufschluss über den Knochenstoffwechsel. Die im Wesentlichen aus Leber und dem Knochen stammende alkalische Phosphatase reagiert besonders empfindlich auf skelettale Erkrankungen. Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum kann nach Ausschluss einer Lebererkrankung auf das Vorliegen einer Skelettaffektion hinweisen. Ein Rückschluss auf die Dignität ist nicht möglich.

Bei ca. 20% aller Patienten mit einer gutartigen Skelettaffektion kann eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum beobachtet werden. Deutlich mehr Patienten (50%) weisen eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei multiplen malignen Prozessen auf. Bei umschriebenen Malignomen des Skeletts ist eine Erhöhung des Enzyms in 20% der Fälle zu beobachten.

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase hat wenig Aussagekraft bezüglich einer Metastasierung in das Skelettsystem. Die laborchemische Untersuchung dieses Enzyms ist als diagnostische Routinemethode (Tumormarker) bei der Suche nach einer ossären Metastasierung nicht geeignet. Andere Enzyme wie die saure Phosphatase weisen ebenfalls ein unspezifisches Serumverhalten im Blut auf, geben aber bei manchen Tumorerkrankungen wie z. B. Prostata-Ca (Erhöhung in 20- 75%) einen möglichen Hinweis über den Erkrankungsverlauf [101].

## **1.8 Radiologischer Befund**

Die Röntgenuntersuchung ist das klassische Verfahren zur Abklärung von Tumoren und Metastasen des Skelettsystems. Die hohe Strahlenabsorption des Calciums bietet die beste Voraussetzung zur Darstellung feiner Knochenstrukturen. Dichteunterschiede führen zu einer differentiellen Strahlenabsorption und informieren so über morphologische Strukturen des Knochens. Pathologische Veränderungen müssen zunächst ein bestimmtes Ausmaß erreichen, bevor sie durch Strahlenabsorptionsunterschiede im Röntgenbild erscheinen. Aufhellungs-

bzw. Verdichtungszone sind erst als solche zu erkennen, wenn der Mineralgehalt des Knochens um etwa 30% vom Normwert abweicht [164]. Andere Autoren berichten von einer Minderung des Calciumgehalts des Knochens um etwa 50 % bei einem Durchmesser von mehr als 1 cm [94]. Der röntgenologische Befund zeigt variable Erscheinungsbilder und imponiert sowohl als osteolytische als auch osteoplastische Form. Das Prostaglandin E<sub>2</sub> führt aufgrund seiner osteolytischen Aktivität zu einer lokalen Knochenauflösung und wird von manchen Metastasen produziert. Andere hingegen induzieren ein verstärktes lokales Knochenwachstum [73]. Der Röntgenbefund bei Metastasen des Prostatakarzinoms zeigt häufig zentrale Sklerosen mit abnehmender Röntgendichte im Sinne eines osteoplastischen Geschehens. Die meisten Metastasen treten dagegen als osteolytische Läsionen in Erscheinung. Diese zystischen Aufhellungszonen können sowohl unilokulär, scharf begrenzt als auch multilokulär, unscharf begrenzt auftreten. Die primäre Tumorausbreitung erfolgt im Bereich der Markräume des Knochens und Gefäßkanäle, so dass initial gesundes Weichgewebe durch Tumorweichgewebe ersetzt wird. Erst sekundär greift das Tumorwachstum auf den Knochen über. Daher treten im Röntgenbild erkennbare Knochenläsionen erst spät auf. Sie bilden zystische oder narbige Transparenzen, können aber auch als periapikale Radioluzenzen mit extensiven Wurzelresorptionen und Verlust der Lamina dura in Erscheinung treten [34].

### **1.9 Klinische und röntgenologische Problematik**

Aufgrund der unspezifischen Symptome, hervorgerufen von Malignometastasen, sowie variabler röntgenologischer Erscheinungsbilder dieser Tumorausbreitung, ist die Diagnosestellung des verursachenden Primärtumors problematisch [64]. Nicht selten wird die Tumordiagnose erst nach Auftreten einer Metastase gestellt, da der Primärtumor keine Symptome verursacht. Metastasen sind der klinischen Untersuchung und bildgebenden Diagnostik leichter zugänglich und treten

oftmals im Rahmen von Routineuntersuchungen auf. Typisch hierfür ist z.B. das Hypernephrom, das in 80% der Fälle metastasiert.

Die Hälfte dieser Metastasen liegt im Skelettsystem, u.a. auch im Kiefer. Oft werden Karzinometastasen der Kiefer auch verkannt, als Primärtumoren angesehen und entsprechend behandelt [46]. Häufige Einweisungsdiagnosen bei Unterkiefermetastasen sind die Verdachtsdiagnose einer Zyste oder einer zentralen Epulis [119].

### **1.10 Differentialdiagnosen**

Entsprechend der unspezifischen klinischen und röntgenologischen Befunde sind folgende Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen [189]:

- Knocheninfektionen
- Osteomyelitis
- Zysten (dentogene)
- Knochentumore (Riesenzellgranulom, Riesenzelltumor, zentrale Fibrome, Ameloblastome)
- Primär maligne Tumore im MKG-Bereich (osteogenes Sarkom)
- Systemerkrankungen des Knochens (z.B. fibröse Dysplasie, Hystiozytosis X)
- Multiples Myelom
- Morbus Paget

Fernmetastasen der Mandibula können klinisch und radiologisch dem Ameloblastom ähneln. Eine richtige Diagnosestellung ist aufgrund des unterschiedlichen Behandlungskonzeptes von entscheidender Bedeutung. Während Ameloblastome wegen ihres stark expansiven Wachstums eine radikal chirurgische Behandlung benötigen, ist das therapeutische Konzept bei Metastasen im Allgemeinen konservativ oder palliativ.

## 1.11 Das Therapiekonzept

Das Therapiekonzept der Fernmetastasen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich muss in enger Zusammenarbeit mit anderen Fachabteilungen erfolgen. Es ist abhängig von der Prognose der Grunderkrankung, sofern diese diagnostiziert wurde. Weiterhin zählen der Allgemeinzustand des Patienten, der zeitliche Abstand zwischen der Behandlung des Primärtumors und der Diagnosestellung der Metastase, die Tumorart, die Ausdehnung der Metastase sowie die Symptomatik der Fernmetastase im betroffenen Bereich als wichtige Faktoren zur Festlegung der notwendigen Therapie. Der Ausschluss weiterer Metastasen sollte vor jeglicher Therapieplanung erfolgen. Ausmaß und Lage der Metastasen sowie die Möglichkeit zur Exstirpation des Primärtumors nehmen entscheidenden Einfluss auf das operative Vorgehen [134, 161]. Aus chirurgischer Sicht ist im Falle einer Solitärmetastase eine Ro-Resektion als kurative Maßnahme anzusehen. Liegt jedoch eine multiple Metastasierung vor, hat die chirurgische Intervention nur palliativen Charakter zur Linderung lokaler Symptome. Neben den allgemeinen Komplikationen jeder operativen Therapie (Blutung, Wundinfektion) stellt der chirurgische Eingriff ein für den Patienten belastendes Verfahren und dem Risiko der damit verbundenen möglichen Frühletalität dar. Als weitere Therapieoptionen kommen die Bestrahlung, Chemotherapie und Hormontherapie in Betracht. Eine Kombination dieser Behandlungsmaßnahmen ist oft zur Verringerung der Lokalrezidivrate erforderlich. Die Durchführung einer postoperativen Radiatio ist abhängig vom Lymphknotenstatus und richtet sich nach Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors. Sind Patienten bereits voroperiert sowie vorbestrahlt, bleibt oftmals, bei Chemosensibilität des Primärtumors, die Chemotherapie als weitere Therapieoption. Bei stark reduziertem Allgemeinzustand sowie multipler Metastasierung der Tumorerkrankung kann die chirurgische Sanierung des Tumors und / oder der Metastasen eine zu hohe Belastung für den Patienten darstellen und ist in diesem Fall nicht indiziert.

## **2. Material und Methoden**

Die Grundlage dieser Arbeit stellen Daten von 92 Patienten dar, die im Zeitraum von 1974 bis Dezember 2002 in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erfasst und betreut wurden. Unter den Patienten befanden sich 45 Frauen und 47 Männer.

Das Patientenkollektiv mit zellulären Neoplasien bzw. Fernmetastasen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich der MKG-chirurgischen Klinik und des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikum Eppendorf wurde bezüglich der Lokalisation, Diagnosestellung, Symptomatik, Therapie und Verlauf der Erkrankung untersucht.

Informationen über Art und Lokalisation des Primärtumors, seiner Metastasen und deren Therapie sowie über den posttherapeutischen Verlauf wurden den der Klinik vorliegenden Krankenunterlagen entnommen.

Pathologische Gutachten und die Ergebnisse röntgenologischer Kontrolluntersuchungen wurden in ihrem Aussagewert eingearbeitet.

Die Erfassung der Patientendaten bei dieser Arbeit erfolgte durch Auswertung von Daten aus Krankenakten, Ersterhebungsbögen, OP-Berichten, röntgenologischen Befunden, pathologischen Befunden, Arztbriefen auswärtiger Ärzte sowie Entlassungsbriefe anderer Abteilungen.

Der Verlauf der Erkrankung des jeweiligen Patienten wurde zum Teil durch Aktenstudium sowie durch direkte telefonische Nachfrage beim Patienten bzw. bei Angehörigen ermittelt. Bei einem Teil des Patientenkollektives wurde über das Einwohnermeldeamt der aktuelle Status des Patienten ermittelt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Geschlecht, Alter, Relation W/M**

Daten von 92 Patienten, die in dem Zeitraum von 1974 bis Dezember 2002 in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgrund von zellulären Neoplasien bzw. Metastasen im MKG-Bereich behandelt wurden, werden in dieser Studie zusammengefasst.

Die Anzahl der männlichen Patienten beträgt 47 und die der weiblichen 45, somit liegt eine Relation von 1,04:1 (M:W) vor.

Das Durchschnittsalter betrug 61,4 Jahre. Der jüngste Patient war 5 Jahre und der älteste 88 Jahre alt.

Bei dem vorliegenden Patientengut ist das Mammakarzinom mit 40 % der weiblichen Personen am häufigsten vertreten. Der zweithäufigste Primärtumor in dieser Gruppe ist das Lymphom mit 17,8%, gefolgt vom malignen Melanom sowie dem Hypernephrom, die jeweils mit 4 Fällen (8,9%) als dritthäufigste Primärtumoren vorkommen.

Bei den männlichen Patienten ist im Vergleich das Lymphom mit 25,5% der am häufigsten beobachtete Primärtumor. Das Bronchialkarzinom sowie Lymphknotenmetastasen mit unbekanntem Primarius wurden in jeweils 8 Fällen (17%) als die zweithäufigsten Primärtumoren beobachtet. Das Hypernephrom, das in 4 Fällen (8,5%) beobachtet wurde, folgt an dritter Stelle (siehe Tab. 1 und 2).

Tab. 1: Häufigkeit der Primärtumoren bei männlichen Patienten

| Primärtumor         | Fälle (n=47) |
|---------------------|--------------|
| Lymphom             | 12           |
| Bronchialkarzinom   | 8            |
| Primarius unbekannt | 8            |
| Hypernephrom        | 4            |
| Histiozytom         | 4            |
| Rektumkarzinom      | 3            |
| Prostatakarzinom    | 2            |
| Plasmozytom         | 2            |
| Colonkarzinom       | 1            |
| Urothelkarzinom     | 1            |
| Chondrosarkom       | 1            |
| Malignes Melanom    | 1            |

Tab. 2: Häufigkeit der einzelnen Primärtumoren bei weiblichen Patienten

| Primärtumor          | Fälle (n=45) |
|----------------------|--------------|
| Mammakarzinom        | 18           |
| Lymphom              | 8            |
| Malignes Melanom     | 4            |
| Hypernephrom         | 4            |
| Plasmozytom          | 3            |
| Bronchialkarzinom    | 3            |
| Vulvakarzinom        | 1            |
| Schilddrüsenkarzinom | 1            |
| Liposarkom           | 1            |
| Histiozytom          | 1            |
| Chondrosarkom        | 1            |

### 3.2 Lokalisationen des Primärtumors

Das Lymphom ist mit 21,7% (n=20) der führende Primärtumor in dem vorliegenden Patientenkollektiv. Der zweithäufigste Tumor ist das Mammakarzinom mit 19,6% (n=18) vollständig dem weiblichen Kollektiv vorbehalten. An dritter Stelle folgt das Bronchialkarzinom mit 12% (n=11). Alle drei Tumorarten waren bei 53,3% der Patienten (n=49) aus diesem Kollektiv vertreten.

Die restlichen 46,7% bilden in absteigender Reihenfolge das Hypernephrom (n=8), malignes Melanom (n=5), Histiozytom (n=5), Plasmozytom (n=5), Rektumkarzinom (n=3), Prostatakarzinom (n=2), Chondrosarkom (n=2), und sowie jeweils einmal das Liposarkom, Schilddrüsenkarzinom, Colonkarzinom, Urothelkarzinom der Harnblase und Vulvakarzinom.

In 8 Fällen konnte der Primärtumor nicht lokalisiert werden (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Primärtumoren mit Filialisierung im MKG-Bereich

| Primärtumor          | Fälle (n=92) |
|----------------------|--------------|
| Lymphom              | 20           |
| Mammakarzinom        | 18           |
| Bronchialkarzinom    | 11           |
| Hypernephrom         | 8            |
| Primarius unbekannt  | 8            |
| Malignes Melanom     | 5            |
| Histiozytom          | 5            |
| Plasmozytom          | 5            |
| Rektumkarzinom       | 3            |
| Prostatakarzinom     | 2            |
| Chondrosarkom        | 2            |
| Liposarkom           | 1            |
| Schilddrüsenkarzinom | 1            |
| Colonkarzinom        | 1            |
| Urothelkarzinom      | 1            |
| Vulvakarzinom        | 1            |

### **3.3 Lokalisation der Metastasen**

#### **3.3.1 Ossäre Metastasen**

Ossäre Fernmetastasen des Gesichtsschädels wurden bei insgesamt 54 Patienten (58,7%) aus dem vorliegenden Patientenkollektiv diagnostiziert. Das gleichzeitige Vorliegen von zwei oder mehr Metastasen konnte bei 5 Patienten beobachtet werden. Dabei zeigte sich neben Ober- und Unterkiefermetastasen auch Filiae der Schädelkalotte, der Orbitawand, des frontoparietalen Schädelknochens sowie der Keilbeinhöhle. Insgesamt konnten 60 Knochenmetastasen des Gesichtsschädels verzeichnet werden. Der Unterkiefer war mit 39 Filiae mit Abstand der häufigste Sitz von ossären Fernmetastase (siehe Tab. 6). In absteigender Reihenfolge folgt der Oberkiefer mit 9 Filiae, die Schädelkalotte/ Schädelbasis mit 8 Filiae, die Orbitawand mit 2 Filiae, die Keilbeinhöhle und das Jochbein mit je einer Filiae (siehe Tab. 5). Das Mammakarzinom als Primarius war am häufigsten an der Bildung von ossären Metastasen des Gesichtsschädels beteiligt. Weiterhin folgen das Bronchialkarzinom und das Lymphom, Hypernephrom, Plasmozytom, Histiozytom, Rektumkarzinom, Prostatakarzinom, Colonkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, malignes Melanom, Urothelkarzinom der Harnblase sowie das Chondrosarkom mit absteigender Häufigkeit (siehe Tab. 4). In einem Fall war der Sitz des Primärtumors nicht zu lokalisieren. Der histologische Befund entsprach der Metastase eines Adenokarzinoms.

Tab. 4: Primärtumoren mit ossären Metastasen im Gesichtsschädel

| Primärtumor          | Fälle (n=54) |
|----------------------|--------------|
| Mammakarzinom        | 12           |
| Bronchialkarzinom    | 8            |
| Lymphom              | 8            |
| Hypernephrom         | 7            |
| Plasmozytom          | 5            |
| Histiozytom          | 3            |
| Rektumkarzinom       | 3            |
| Prostatakarzinom     | 2            |
| Colonkarzinom        | 1            |
| Schilddrüsenkarzinom | 1            |
| Malignes Melanom     | 1            |
| Urothelkarzinom      | 1            |
| Chondrosarkom        | 1            |
| Primarius unbekannt  | 1            |

Tab. 5: Metastasenlokalisation im Gesichtsschädel

| Lokalisation          | Fälle (n=60) |
|-----------------------|--------------|
| Unterkiefer           | 39           |
| Oberkiefer            | 9            |
| Schädelkalotte/-basis | 8            |
| Orbitawand            | 2            |
| Keilbeinhöhle         | 1            |
| Jochbein              | 1            |

Tab. 6: Lokalisationsort der Unterkiefermetastasen

| Lokalisation                | Fälle (n=39) |
|-----------------------------|--------------|
| Corpus alveolaris           | 27           |
| Ramus                       | 6            |
| Kiefergelenk                | 3            |
| Kieferwinkel /Corpus        | 2            |
| Muskel-                     | 1            |
| Gelenkfortsatz/Kieferwinkel |              |

### 3.3.2 Weichgewebismetastasen

Eine Metastasierung in das kraniofaziale Weichgewebe wurde bei insgesamt 43 Patienten beobachtet. Hierbei wurden die zervikalen Lymphknoten insgesamt am häufigsten infiltriert, aber auch Metastasen der Wangen- und Mundschleimhaut, der Gl. parotis, Gl. submandibularis, der Augenlider sowie der Nasenflügel wurden beobachtet (siehe Tab. 7).

Eine multiple Infiltration von Weich- und Knochengewebe des Gesichtsschädels in Kombination trat 5 mal auf.

Tab. 7: Lokalisation der Metastase im Weichgewebe

| Lokalisation          | Fälle (n=46) |
|-----------------------|--------------|
| Zervikale Lymphknoten | 23           |
| Wangenschleimhaut     | 8            |
| Gl. parotis           | 4            |
| Gl. submandibularis   | 4            |
| Mundschleimhaut       | 3            |
| Augenlider            | 2            |
| Nasenflügel           | 2            |

### 3.4 Zweitmetastase

Bei insgesamt 13 Patienten des vorliegenden Patientenkollektivs lagen gleichzeitig 2 Metastasen im MKG-Bereich vor (siehe Tabl. 8)

Tab. 8: Zweitmetastasen

| Primärtumor       | 1. Metastase             | 2. Metastase          |
|-------------------|--------------------------|-----------------------|
| Mammakarzinom     | Unterkiefer-Ramus        | zervikale Lymphknoten |
| Mammakarzinom     | Unterkiefer-Corpus       | Schädelkalotte        |
| Mammakarzinom     | Unterkiefer-Corpus       | zervikale Lymphknoten |
| Mammakarzinom     | Orbitawand               | Schädelkalotte        |
| Urothelkarzinom   | Unterkiefer-Corpus       | zervikale Lymphknoten |
| Prostatakarzinom  | Unterkieferwinkel/Corpus | Schädelkalotte        |
| Malignes Melanom  | Gl. submandibularis      | zervikale Lymphknoten |
| Chondrosarkom     | Gl. parotis              | Gl. submandibularis   |
| Plasmozytom       | Oberkiefer/Unterkiefer   | Schädelkalotte        |
| Lymphom           | Schädelbasis             | zervikale Lymphknoten |
| Lymphom           | Mundschleimhaut          | zervikale Lymphknoten |
| Histiozytom       | Unterkiefer-Corpus       | Oberkiefer            |
| Bronchialkarzinom | Unterkiefer-Corpus       | zervikale Lymphknoten |

### 3.5 Metastasen anderer Lokalisation

Neben den Metastasen des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereiches wurden bei 34 Patienten aus dem vorliegenden Patientenkollektiv Metastasen anderer Organe diagnostiziert.

Tabelle 9 gibt im Folgenden eine Gesamtübersicht über Primärtumor und Metastasenlokalisierung.

Tab. 9: Fernmetastasierung außerhalb des MKG-Bereiches

| <b>Primärtumor</b>  | <b>Metastase im MKG-Bereich</b>  | <b>Weitere Metastasen</b>  |
|---------------------|--|--|
| Mammakarzinom       | Zervikale Lymphknoten<br>Mundschleimhaut, Wange<br>Unterkiefer, Schädelkalotte | Cerebrum, Leber,<br>Lunge, Wirbelsäule,<br>Femur, Tibia, Pelvis<br>Sternum,<br>Os Occipitale<br>Rippe, |
| Hypernephrom        | Unterkiefer, Gl. parotis,  | Psoas-LK, Lunge,<br>Pelvis, Wirbelsäule  |
| Bronchialkarzinom   | Mundschleimhaut,<br>Unterkiefer, Zervikale<br>Lymphknoten                      | Ovarien, Niere, Tibia,<br>Cerebrum, Lunge<br>Mediastinal-Lymphknoten,<br>Wirbelsäule, Femur            |
| Malignes Melanom    | Unterkiefer, Gl. parotis, Gl.<br>submandibulartus, zervikale<br>Lymphknoten    | Cerebrum, Mediastinal<br>Nebenniere, Tibia,<br>Lunge,  |
| Rektumkarzinom      | Unterkiefer  | Cerebellum, Lunge,<br>Rippe, Pelvis, Wirbel-<br>säule,   |
| Chondrosarkom       | Oberkiefer, Gl. parotis,<br>Gl. submandibularis                                | Lunge, Leber,  |
| Colonkarzinom       | Oberkiefer   | Cerebrum, Mediastinum,<br>Retroperitoneum, Lunge,<br>Leber   |
| Primarius unbekannt | zervikale Lymphknoten,<br>Unterkiefer  | Rippe, Sternum, Femur,<br>Lunge, Scapula   |
| Prostatakarzinom    | Unterkiefer, Schädelbasis  | HWK  |
| Lymphom             | Unterkiefer, Schädelbasis  | HWK  |
| Plasmozytom         | Unterkiefer, Oberkiefer<br>Schädelkalotte                                      | Clavicula, BWK, Rippe<br>Os Sacrum, Humerus,<br>Femur  |

### **3.6 Metastasenfreie Zeit**

Das zeitliche Intervall zwischen Primärdiagnose und dem erstmaligen Auftreten klinisch diagnostizierter Organ- oder Skelettmetastasen wird als metastasenfreie Zeit definiert.

Bei 25 Patienten konnte dieses Intervall nicht bestimmt werden, da hier eine Metastasenbildung ausschlaggebend für die Diagnosestellung der Grunderkrankung war.

Bei weiteren 8 Patienten konnte der Primärtumor nicht lokalisiert werden.

### **3.7 Klinische Symptomatik**

Klinische Symptome von Metastasen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich sind unspezifisch und führen nicht zuletzt aufgrund ihres lokalen Wachstums zur Diagnose.

Oftmals fallen Metastasen in dieser Region als Zufallsbefund auf und zeigen bis zur Diagnosestellung einen asymptomatischen Verlauf.

Häufige Symptome waren: asymptomatische Schwellung, Schwellung mit Schmerzen und Parästhesien. Weiterhin wurden Kiefergelenksbeschwerden mit Einschränkung der Mundöffnung, Schleimhautwucherungen und Ulzerationen der Gingiva und Sehverschlechterung bzw. Doppelbilder sowie Spontanfrakturen beobachtet (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Klinische Symptomatik)

| Symptome der Metastase                            | Fälle (n=92) |
|---|--------------|
| Asymptomatische Schwellung                        | 34           |
| Symptomatische Schwellung                         | 31           |
| Kiefergelenkbeschwerden/Mundöffnungseinschränkung | 5            |
| g   | 5            |
| Asymptomatisch                                    | 4            |
| Parästhesien bzw. Hypästhesie                     | 4            |
| Spontanfrakturen                                  | 4            |
| Schleimhautwucherung/ulzeration                   | 3            |
| Sehver schlechterung/ Doppelbilder                | 2            |
| Schmerzen   |              |

### 3.8 Die Metastase als Erstdiagnose

Bei 25 Patienten aus dem vorliegenden Patientenkollektiv war die Diagnose einer Metastase im MKG-Bereich der erste Hinweis für das Vorliegen einer Tumorerkrankung, die im Rahmen der weiterführenden Diagnostik verifiziert wurde. Bei 5 Patienten konnte ein Bronchial-Ca, bei je 4 Patienten ein Mammakarzinom bzw. ein Lymphom, bei je 3 Patienten ein Hypernephrom, ein Plasmozytom bzw. ein Histiozytom, bei je einem Patienten ein Schilddrüsenkarzinom, ein Rektumkarzinom bzw. ein CUP-Syndrom als Primärtumor nachgewiesen werden.

### 3.9 CUP-Syndrom (Carcinoma of unknown primary)

Bei insgesamt 8 Patienten konnte bei vorliegender Metastase kein Primärtumor lokalisiert werden.

Anhand des histologischen Befundes konnte eine Zuordnung zum Plattenepithelkarzinom (n=7) und Adenokarzinom (n=1) erfolgen.

### **3.10 Der röntgenologische Befund**

Die röntgenologischen Untersuchungen (Panoramaschichtaufnahme, Schädel axial, Schädel p.a.) von insgesamt 48 Patienten mit Metastasen des Gesichtsschädels zeigten in 44 Fällen osteolytische Knochenveränderung.

In einem Fall konnte eine osteoplastische Knochendestruktion im betroffenen Knochen beobachtet werden. Hier handelte es sich um ein Mammakarzinom mit Filialisierung in den Unterkiefer. Eine gemischt osteolytisch-osteoplastische Knochendestruktion zeigte der Röntgen-Befund einer Patientin, ebenfalls mit einem Mammakarzinom.

In 2 Fällen gab es keinen Hinweis auf eine knöchernen Destruktion oder Begleitreaktion.

### **3.11 Skelettszintigraphie zur Erfassung von Metastasen**

In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde in 48 Fällen eine Metastasierung in den Gesichtsschädel diagnostiziert. Eine Skelettszintigraphie zur Verifikation von Metastasen wurde hier nur bei 34 Patienten präoperativ durchgeführt. Mehranreicherung in dem jeweiligen metastatischen Gebiet zeigte sich bei 32 Patienten. In 2 Fällen ergab die skelettszintigraphische Untersuchung keinen Hinweis auf eine Metastasierung, obwohl bereits histologisch ein Tumor nachgewiesen werden konnte.

### **3.12 Therapiekonzept**

Das Therapiekonzept zur Behandlung von Fernmetastasen des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereiches umfasste im Wesentlichen drei Therapieverfahren (chirurgisch, radiologisch, chemotherapeutisch), die allein oder in Kombination zur Anwendung kamen.

In 70,6% der Fälle wurden chirurgische Maßnahmen, zum Teil in Kombination mit radio- oder chemotherapeutischen Verfahren durchgeführt.

Die chirurgische Intervention beinhaltete neben der lokalen Tumorsektion eine Unterkieferkassenresektion, Oberkieferresektion, Kontinuitätsresektion des Unterkiefers, suprahyoidale Ausräumung sowie Neck Dissection. Auch eine lokale Osteoresektion wurde im Bereich der Kalotte und des Jochbeins durchgeführt. Im Einzelfall war auch eine Glandektomie der Gl. submandibularis oder der Gl. parotis notwendig. Die lokalchirurgische Therapie erfolgte in 37 % mit einer suprahyoidalen Ausräumung. In 11 % wurde im gleichen Schritt eine Neck Dissection durchgeführt.

Die alleinige chirurgische Therapie erhielten 41 Patienten der vorliegenden Studie. Eine postoperative Chemotherapie erfolgte bei 12 Patienten und 11 weitere wurden einer postoperativen Strahlenbehandlung zugeführt. Aufgrund des lokal fortschreitenden Tumorstadiums und infauster Prognose, kamen 6 Patienten ohne jegliche Therapieform aus. Eine alleinige Chemotherapie erhielten 11 Patienten. Die radioonkologische Monotherapie sowie eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten jeweils 5 Patienten. Eine postoperativ kombinierte Radiochemotherapie kam nur in einem Fall zur Anwendung (siehe Tab. 11).

Tab. 11: Therapeutische Maßnahmen zur Behandlung der Fernmetastase

| Therapieform                                | Anzahl (n=92) | Häufigkeit (%) |
|---|---------------|----------------|
| Chirurgisch                                 | 41            | 44,5           |
| Chirurgisch-chemotherapeutisch              | 12            | 13             |
| Chirurgisch-radiologisch                    | 11            | 12             |
| Chemotherapeutisch                          | 11            | 12             |
| Ohne Therapie                               | 6             | 6,5            |
| Radiologisch                                | 5             | 5,5            |
| Chemotherapeutisch-radiologisch             | 5             | 5,5            |
| Chirurgisch-chemotherapeutisch-radiologisch | 1             | 1              |

### 3.13. Überlebenszeit

Die Überlebenszeit ist definiert als die verstrichene Zeit zwischen dem Beginn der Metastasentherapie bis zum Zeitpunkt des Todes des Patienten. Patienten, die im Verlauf der postoperativen Nachsorge nicht mehr auffindbar waren, wurden als "lost to follow up" bewertet. In diesem Fall wurde das Datum des letzten Patientenkontaktes verwendet.

#### Patienten mit soliden Tumoren

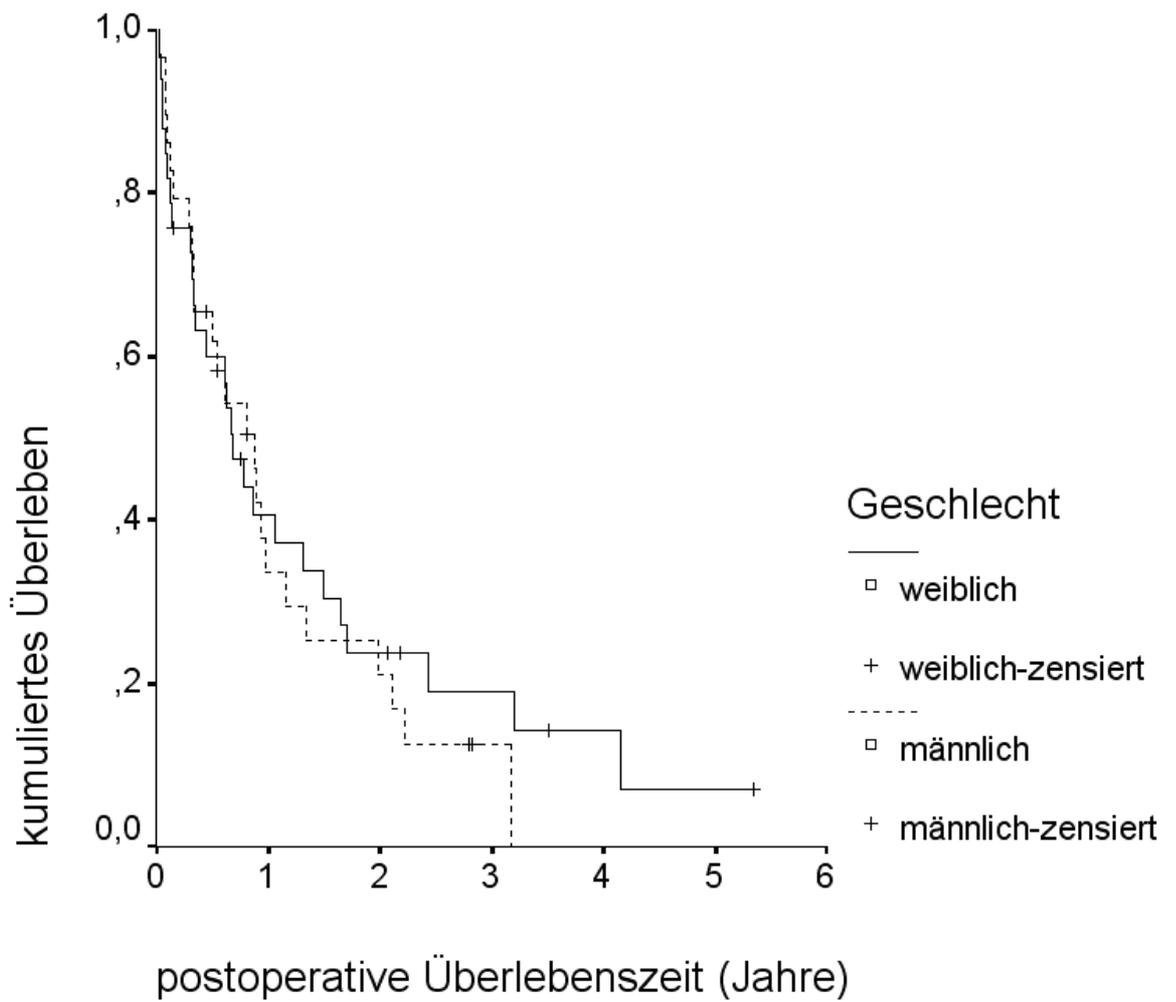
Im Kollektiv der 62 Patienten mit soliden Tumoren verstarben im durchschnittlich  $1,1 \pm 1,1$  Jahre langen Follow up-Zeitraum (0,02 - 5,34 Jahre) insgesamt 51 Patienten. Darunter befanden sich 24 Männer und 27 Frauen, so dass im männlichen Kollektiv die Sterblichkeit insgesamt bei 82,8% und im weiblichen Kollektiv insgesamt bei 81,8% lag.

Die Sterbetafel-Analyse ergibt sich für das männliche Kollektiv bei einem medianen Überleben von 0,76 Jahren eine 3-Jahres-Überlebensrate von 0% (eine 5-Jahres-Überlebensrate war wegen nicht so lange beobachtbarer männlicher Patienten nicht ermittelbar). Im Kollektiv der weiblichen Patienten fand sich bei einem medianen Überleben von 0,84 Jahren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 0%.

Die nachfolgende Tabelle gibt die mittlere und mediane Überlebenszeit für beide Geschlechtergruppen an. Frauen zeigten eine längere mittlere sowie mediane Überlebenszeit, aber der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz (Kaplan-Meier Log-Rank Test:  $p = 0,6561$ ) - vergleiche auch Abbildung 1.

| Geschlecht (Anzahl) | mittlere Überlebenszeit (Jahre)       | mediane Überlebenszeit (Jahre)        |
|---------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| männlich (n=29)     | $1,09 \pm 0,20$ (95%-CI: 0,69 - 1,48) | $0,89 \pm 0,21$ (95%-CI: 0,47 - 1,30) |
| weiblich (n=33)     | $1,40 \pm 0,30$ (95%-CI: 0,82 - 1,98) | $0,69 \pm 0,12$ (95%-CI: 0,46 - 0,92) |

95%-CI = 95% Konfidenzintervall



**Abbildung 1:** Postoperative Überlebenszeit-Analyse (Kaplan-Meier-Test) im Kollektiv der 62 Patienten mit soliden Tumoren; Vergleich der Überlebenszeit zwischen männlichen (n=29) und weiblichen (n=33) Patienten

In der 30 Patienten umfassenden Gruppe mit Metastasen zellulärer Metaplasien waren in einer durchschnittlich  $1,8 \pm 1,9$  Jahre langen Nachbeobachtungsperiode (0,02 - 6,32 Jahre) insgesamt sechs Patienten verstorben. Es waren ein männlicher und fünf weibliche Patienten verstorben, so dass die Sterblichkeitsrate im Kollektiv der Männer bei 5,6% und im Kollektiv der Frauen bei 41,7% lag.

Die Sterbetafel-Analyse ergibt sich für das männliche Kollektiv bei einem medianen Überleben von 5+ Jahren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90,4%. Im Kollektiv der weiblichen Patienten ergibt sich bei einem medianen Überleben von 2,56 Jahren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 0%.

Die nachfolgende Tabelle 13 gibt die mittlere und mediane Überlebenszeit an. Frauen zeigten eine signifikant kürzere mittlere Überlebenszeit (Kaplan-Meier Log-Rank Test:  $p = 0,0219$ ) im Vergleich zu den Männern - vergleiche auch Abbildung 2.

| Tabelle 13: Mittlere und mediane Überlebenszeit (jeweils in Jahren) gemäß Kaplan-Meier-Test für männliche und weibliche Patienten mit Metastasen zellulärer Neoplasien |                                       |                                      |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Geschlecht (Anzahl)  | mittlere Überlebenszeit (Jahre)       | mediane Überlebenszeit (Jahre)       |
| männlich (n=18)  | $5,76 \pm 0,47$ (95%-CI: 4,84 - 6,67) | nicht ermittelbar                    |
| weiblich (n=12)  | $3,20 \pm 1,14$ (95%-CI: 0,97 - 5,43) | $2,16 \pm 0,67$ (95%-CI: 0,85- 3,46) |

95%-CI = 95% Konfidenzintervall

\* wegen zu geringer Fallzahl männlicher Verstorbener (n=1) keine Angaben ermittelbar

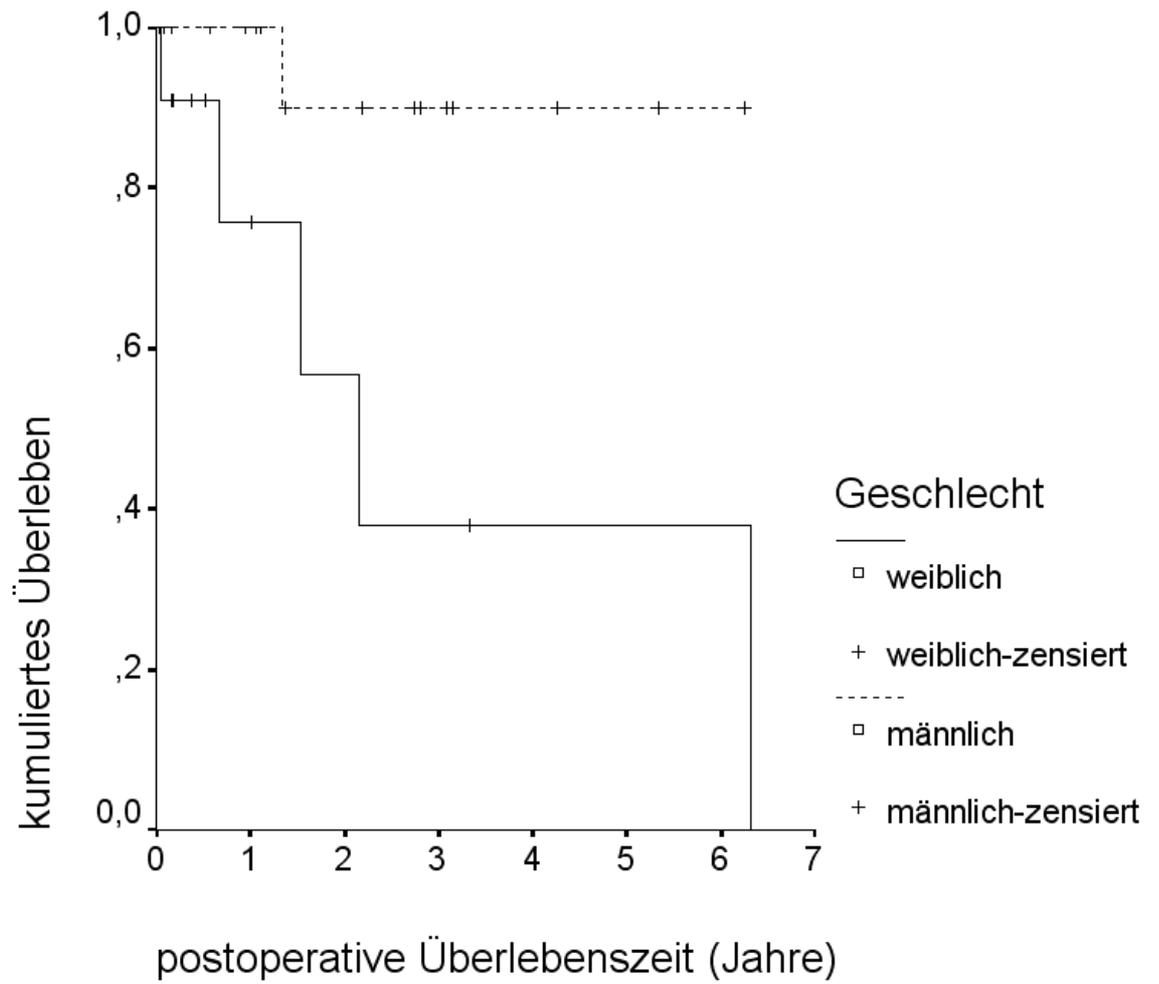


Abbildung 2: Postoperative Überlebenszeit-Analyse (Kaplan-Meier-Test) im Kollektiv der 30 Patienten mit Metastasen zellulärer Neoplasien; Vergleich der Überlebenszeit zwischen männlichen (n=18) und weiblichen (n=12) Patienten

Vergleich von Patienten mit soliden Tumoren und mit Metastasen zellulärer Neoplasien

Es wurde verglichen, ob Patienten mit soliden Tumoren (n=62) eine im Vergleich zu Patienten mit Metastasen zellulärer Neoplasien (n=30) unterschiedliche 5-Jahres-Überlebens-rate sowie eine unterschiedliche Überlebenszeit aufweisen.

Im Rahmen der Sterbetafel-Analyse ergab sich für das Kollektiv der 62 Patienten mit soliden Tumoren bei einem medianen Überleben von 0,80 Jahren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 4,4%, während in der Patientengruppe mit Metastasen zellulärer Neoplasien (medianes Überleben 5+ Jahre) ein 5-Jahres-Überleben von 35,6% ergab.

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab im Kollektiv mit soliden Tumoren (n=62) eine mittlere Überlebenszeit von 1,28 Jahren, welche signifikant (Kaplan-Meier Log-Rank Rest: p = 0,001) niedriger war als die mittleren Überlebenszeit der Patienten mit Metastasen zellulärer Neoplasien (4,85 Jahre) lag. Vergleiche hierzu die nachfolgende Tabelle 14 und Abbildung 3.

| Tabelle 14: Mittlere und mediane Überlebenszeit (jeweils in Jahren) gemäß Kaplan-Meier-Test für Patienten mit soliden Tumoren und Patienten mit Metastasen zellulärer Neoplasien (MZN) |                                   |                                   |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Geschlecht (Anzahl)  | mittlere Überlebenszeit (Jahre)   | mediane Überlebenszeit (Jahre)    |
| solide TU (n=62)   | 1,28 ± 0,20 (95%-CI: 0,90 - 1,67) | 0,78 ± 0,15 (95%-CI: 0,49 - 1,07) |
| MZN (n=30)   | 4,85 ± 0,62 (95%-CI: 3,63 - 6,06) | 6,32 ± 0,0 (95%-CI: 2,0 - 5,98)   |

95%-CI = 95% Konfidenzintervall

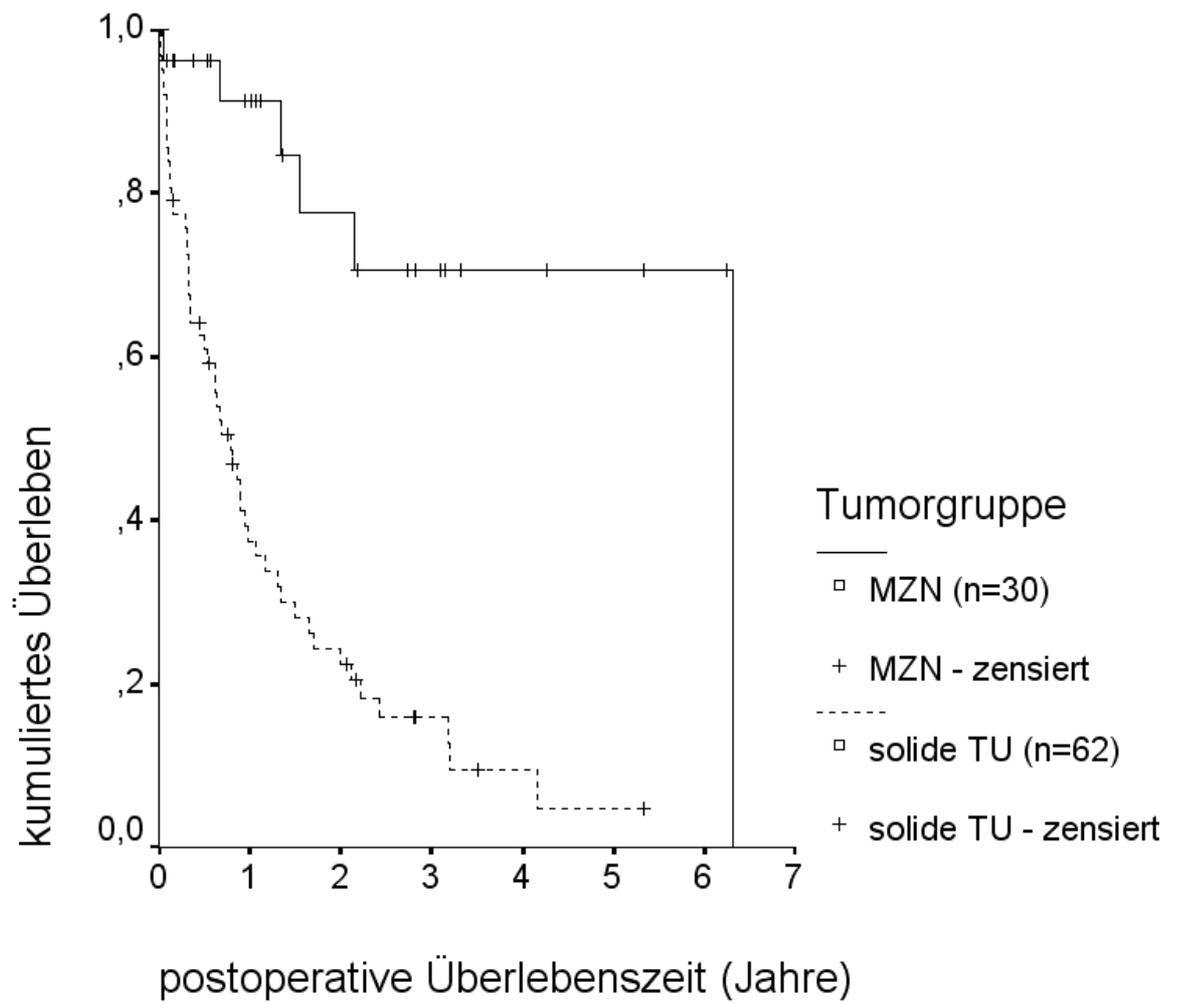


Abbildung 3: Postoperative Überlebenszeit-Analyse (Kaplan-Meier-Test) im Kollektiv der 62 Patienten mit soliden Tumoren und den 30 Patienten mit Metastasen zellulärer Neoplasien (MZN); Vergleich der Überlebenszeit zwischen beiden Patientengruppen

## **4. Diskussion**

### **4.1 Metastasierung**

Eins der typischen Merkmale maligner Tumore ist ihre Metastasierung. Metastasen sind Absiedlungen des Primärtumors in andere Organe, die sich lymphogen, hämatogen oder innerhalb von Körperhöhlen ausbreiten und sich aufgrund ihrer Wachstumsautonomie dort unabhängig vermehren können. Auch die amöboide Eigenbewegung gehört zu den Fähigkeiten der Tumorzellen.

Sie ist zudem auch ein bedeutender Faktor zur Beurteilung der Prognose einer Karzinomkrankung. Die Todesfolge einer Tumorerkrankung ist selten der Primärtumor, sondern fast immer die Folge einer Metastasierung. Die Existenz metastasierungsfähiger Tumorphysikationen scheint die wichtigste Voraussetzung für eine Metastasierung zu sein.

Fidler et al. haben anhand von Tierexperimenten beobachtet, dass bei intravenöser Injektion von Tumorzellen nur etwa 0,1% in der Blutbahn überleben und zur Bildung von Metastasen führen. Die restlichen 99% der Tumorzellen sterben, ohne die Möglichkeit einer Absiedlung frühzeitig ab [60]. Die Selektion der überlebenden Zellen beruht auf besondere Eigenschaften dieser Zellen. Metastatische Subpopulationen existieren bereits im Primärtumor und entstehen nicht erst während der Metastasierung durch Anpassung an lokale Bedingungen des Wirtsorganismus [61, 204]. Die besonderen metastatischen Eigenschaften dieser malignen Subpopulation sind auf Veränderungen der Zelloberflächenglykoproteine zurückzuführen [146].

### **4.2 Sitz des Primärtumors**

Sherry et al. Beschreiben vier besonders osteotrope Primärkarzinome, die bei über 80% der Knochenmetastasen als Primärtumor diagnostiziert

werden. Es sind Karzinome der Mamma, der Prostata, der Lunge und der Niere [183].

Der führende Primärtumor in unserem Patientenkollektiv ist das Lymphom in insgesamt 20 Fällen (21,7%). Der zweithäufigste Tumor ist das weibliche Mammakarzinom in insgesamt 18 Fällen (19,6%), gefolgt vom Bronchialkarzinom in 11 Fällen (12%). Hier waren 8 Männer und 3 Frauen betroffen. Diese Primärtumore wurden insgesamt bei 53,3% der Patienten (n=49) diagnostiziert.

Die restlichen 46,7% repräsentierten in absteigender Reihenfolge das Hypernephrom, malignes Melanom, Histiozytom, Plasmozytom, Rektumkarzinom, Prostatakarzinom, Liposarkom, Schilddrüsenkarzinom, Colonkarzinom, Urothelkarzinom der Harnblase und Vulvakarzinom.

In 8 Fällen wurde kein Primärtumor diagnostiziert.

### *Mammakarzinom*

Das Mammakarzinom ist in den entwickelten Ländern das häufigste Karzinom der Frau. Aufgrund der Zunahme der Lebenserwartung ist zu erwarten, dass jede 8. Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom erkrankt [126].

Die meisten Mammakarzinome werden zwischen dem 40. und 65. Lebensjahr entdeckt. Nach dem 45. Lebensjahr treten etwa 80 %, nach dem 50. Lebensjahr etwa 65% der Erkrankungsfälle auf. Von den malignen Erkrankungen der Frau entfallen 22% auf das Mammakarzinom [9].

Über 50% aller Mammakarzinompatientinnen erleben im Anschluss an die Primärtherapie nach unterschiedlich langem krankheitsfreien Intervall ein Rezidiv und sterben durch Fernmetastasierung [33].

Je nach untersuchtem Kollektiv entwickeln 25-50% der Patienten mit einem Mammakarzinom im Laufe der Zeit Metastasen, davon bis zu 70% Skelettmetastasen, am häufigsten als erste Metastasenlokalisation (40-58 %) [88, 100, 181]. Die Wirbelsäule ist mit etwa 18 % die häufigste Lokalisation der Metastase im Skelettsystem, gefolgt vom Becken mit etwa 11%. Die Gesichtsschädelknochen stehen nach Rippen (4%) und Femur (4%) mit etwa 2% an der fünften Stelle [45].

Es folgen dann organspezifisch die Lunge (12-23%), ZNS (2-16%), Leber (5-8%), oder multiple Metastasen [20, 111, 208]. Bei Diagnosestellung

haben in 5% der Mammakarzinompatientinnen die Tumoren bereits metastasiert [39, 186].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie spiegeln die Angaben der Literatur wider. Von insgesamt 18 Patientinnen mit einem Mammakarzinom wiesen 11 Patientinnen bei Diagnosestellung eine multiple Metastasierung auf. In 12 Fällen lag eine ossäre Metastasierung in den Gesichtsschädelknochen vor.

### *Bronchialkarzinom*

Das Bronchialkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes mit einem Gipfel um das 6. Lebensjahrzehnt. Während um die Jahrhundertwende die Todesursache an Bronchialkarzinomen noch 1% betrug, sind es heute bei Männern über 35%, bei Frauen etwa 7% [76].

Wie kein anderer Tumor kann das Bronchial-Ca Metastasen in verschiedene Organe absiedeln [190].

Bronchialkarzinome metastasieren in erster Linie lymphogen in die Lungenhilusregion, in die paratrachealen Lymphknoten und von hieraus aufsteigend zum Hals und absteigend in die paraaortalen Lymphknoten bis zum diffusen Befall des gesamten lymphatischen Systems [76].

Sowohl zum kleinen als auch zum großen Blutkreislauf steht die Lunge über die Vasa privata und Vasa publica in Verbindung. Die hämatogene Metastasierung bei zentralen Lungenkarzinomen erfolgt vorwiegend über die Venae bronchiales und Venae intercostales. Diese stehen mit dem Vena cava/Vena azygos-System in Verbindung. Über den Plexus spinalis kann eine Ausbreitung zum Kopf und Gehirn erfolgen [199].

Die häufigsten Metastasenlokalisationen des Bronchialkarzinoms sind mit absteigender Häufigkeit: Leber (50%), Knochen (41%), Nebenniere (38%), Gehirn (21%) und Niere (20%) [16].

Als ein weiterer Metastasierungsweg des Bronchialkarzinoms wird die direkte Besiedlung vorbestehender oraler Läsionen wie Zahnextraktionswunden oder peridontale Taschen durch im Sputum enthaltene maligne Zellen diskutiert. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Lungentumoren werden im Sputum Tumorzellen gefunden. So sind

Läsionen der Mundhöhle eine bevorzugte Lokalisation für metastatische Tumorimplantationen und Tumorwachstum [75, 41].

Auch bei 6 der 11 Patienten aus diesem Kollektiv wurde eine solide Metastase im MKG-Bereich, die den Oberkiefer, den Unterkiefer, das Jochbein und die Mundschleimhaut betrafen, gefunden. In den anderen 8 Fällen mit Metastasenlokalisierung im Unterkiefer bzw. in der Mund- und Wangenschleimhaut traten multiple Metastasen des Ober- und Unterschenkelknochens, der Wirbelsäule, der Ovarien, Nieren, Lunge, Mediastinums und des Gehirns auf.

### *Hypernephrom*

Das Hypernephrom ist die häufigste Malignomart der Niere (90%). Etwa 3% aller Malignome im Erwachsenenalter gehören dieser Tumorentität an. Obwohl einem Nierenkarzinom unter 3 cm im Durchmesser ein benigner Charakter zugeschrieben wird, können auch schon sehr kleine Tumoren weitläufig metastasieren [7, 69, 130]. Aufgrund der engen anatomischen Beziehung des tubulären Epithels zu den dünnwandigen Kapillaren bedarf es lediglich des Unterganges weniger Endothelzellen (Blutdruckschwankungen, Sauerstoffmangel, Veränderung des chemischen Milieus), um maligne entartete Tubulusepithelzellen in das Lumen der Gefäße zu transportieren [6, 193, 214].

Die hämatogene Ausbreitung steht bei dieser Tumorentität im Vordergrund [3].

Es werden in allen denkbaren Organen Metastasen beschrieben. Eine Häufung findet sich in der Lunge, dem Skelettsystem, der Leber, dem Gehirn und den regionalen Lymphknoten. In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde das Hypernephrom sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Patienten als zweithäufigster Primärtumor beobachtet. Neben Unterkiefermetastasen traten hierbei auch pulmonale Filiae, ossäre Filiae der HWS und des Beckens, sowie Lymphknotenmetastasen im Psoasbereich auf.

### *Kolorektales Karzinom*

Das kolorektale Karzinom metastasiert sowohl hämatogen als auch lymphogen mit einer Häufigkeitsverteilung von 40 : 60.

Kolorektale Karzinome bevorzugen den portalen Metastasierungsweg. Nachdem Tumorzellen über die Pfortader die Leber als primäres Organfilter erreicht haben, können sie hier zu soliden Metastasen heranwachsen. Eine erneute Aussaat von Tumorzellen dieser Organmetastase erreicht mit dem Lebervenenblut die Lunge als sekundäres Filterorgan. In der Lunge kann es zur Extravasation von Zellen und Ausbildung von weiteren Tumormetastasen kommen. Eine weitere Tumorzellverschleppung und die damit verbundene Ausbreitung über den arteriellen Blutweg im ganzen Körper ist danach möglich.

Der kavale Metastasierungstyp wird überwiegend von tiefsitzenden Rektumkarzinomen bevorzugt. Die Tumorzellen werden über die V. cava inferior transportiert und erreichen unter Umgehung der Leber als primäre Filterstation die Lunge [174].

In der vorliegenden Studie war das kolorektale Karzinom in 4 Fällen vertreten. Es waren 3 Patienten mit einem Rektumkarzinom und ein Patient mit einem Kolonkarzinom betroffen. Neben soliden Oberkiefermetastasen traten ebenfalls Metastasen in Leber, Lunge, Gehirn, Retroperitoneum, Mediastinum sowie Becken, BWS und Rippen auf.

### *Malignes Melanom*

Tumore dieser Entität metastasieren besonders rasch und intensiv.

Über den Pfortaderweg ist die Leber der häufigste Sitz hämatogener Metastasen. Nur etwa 7% der Melanome metastasieren in das Skelettsystem. Einer der wichtigsten Parameter für das Langzeitüberleben von Melanompatienten ist der regionale Lymphknotenbefall. Nicht nur der isolierte Tumorbefall regionaler Lymphknoten, sondern auch die Anzahl tumorös okkupierter Lymphknoten korreliert mit der Prognose [11].

Hirnmetastasen sind mit 20-54% eine der häufigsten Todesursachen dieser Erkrankung. Die durchschnittliche Überlebenschance liegt je nach Ausdehnung der Metastasierung zwischen 2 bis 7 Monaten [221].

In der vorliegenden Studie wurde das maligne Melanom bei 5 Patienten als Primärtumor lokalisiert. Metastasenmanifestationen fanden sich neben den zervikalen Lymphknoten, der Gl. parotis, Gl. submandibularis, und dem Unterkiefer auch in der Tibia sowie den Nebennieren, Gehirn und der Lunge.

### *Sarkome*

Sarkome metastasieren sowohl hämatogen als auch lymphogen [11, 97, 124]. Lymphknotenmetastasen werden allerdings sehr selten beobachtet. Weichteilsarkome metastasieren selten, primäre Knochensarkome dagegen sehr häufig in das Skelettsystem [98].

Das Liposarkom gehört zu den malignen Neoplasien des Bindegewebes. Nur 1-3% aller malignen Neubildungen entstehen im mesenchymalen Weichgewebe, welches rund 80% des menschlichen Körpers ausmacht [53, 67]. Die Häufigkeit der Liposarkome unter den Weichgewebssarkomen wird mit 10-20 % angegeben [157]. Hauptlokalisationsort sind die Extremitäten mit 50-70% und das Retroperitoneum mit 10-25% [26, 53, 78].

Das metastatische Potential des Liposarkoms hängt von Zelltyp, Grading, Größe und der Lokalisation des Primärtumors ab. Die Lunge ist hier der häufigste Metastasierungsort, aber auch Skelettmetastasen werden beobachtet [108].

Diese Tumorentität wurde bei einem Patienten mit einer Wangenmetastase in der vorliegenden Studie nachgewiesen.

Chondrosarkome machen etwa 10- 20% aller primären Knochentumoren aus, davon sind wiederum 10 % mesenchymalen Ursprungs [14, 40, 173]. Ein Großteil entstehen im Bereich des Beckens und des Femurs [14, 40, 53]. Eine Häufung von Lokalisation der Chondrosarkomen im Kopf- und Halsbereich wird mit 1-10% angegeben, wobei die Kiefer den hauptsächlichsten Lokalisationsort darstellen [104, 205].

Eine lymphogene Metastasierung wird sehr selten beobachtet. Entdifferenzierte Formen führen frühzeitig über eine hämatogene Aussaat zu Metastasen der Lunge Leber, Niere und Gehirn [92, 96, 118, 135, 194].

Diese Tumorentität fand sich bei 2 Patienten sowohl im Oberkiefer als auch in der Gl. parotis und submandibularis wieder.

### Prostatakarzinome

Das Prostatakarzinom ist der zweit häufigste Tumor des Mannes. Undifferenzierte Karzinome, Transitionalzell-Karzinome und Plattenepithelkarzinome weisen autoptisch signifikant häufiger Metastasen auf als gewöhnliche Adenokarzinome [166].

Etwa 2% der Prostatakarzinome metastasieren ausschließlich lymphogen [29]. Die lymphogene Metastasierung des Prostatakarzinoms erfolgt am häufigsten in die retroperitonealen bis hin zu den paraaortalen Lymphknoten, gefolgt von den Lymphknoten am Hals und um die Klavikula sowie den Becken- und inguinalen Lymphknoten [209].

Eine hämatogenen Metastasierung erfolgt mit 67-70% bevorzugt in den Knochen [166]. Die Wirbelsäule ist dabei die Prädilektionsstelle für ossäre Metastasen des Prostatakarzinoms. Metastasen der Gesichtsschädelknochen finden sich bei 2% der Patienten. Organmetastasen treten vorwiegend in der Lunge und Leber auf [42, 58]. In dem vorliegenden Patientengut wurden bei 2 Patienten mit einem Prostatakarzinom ausschließlich ossäre Metastasen gefunden (Unterkiefer, Schädelkalotte, HWS).

### Schilddrüsenkarzinom

Nur etwa 0,6% aller bösartigen Neoplasien bei Männern und 1,6% bei Frauen betreffen die Schilddrüse. Bei den malignen Schilddrüsentumoren unterscheidet man ein follikuläres, papilläres, medulläres (C-Zell-Karzinom) und undifferenziertes Karzinom. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist mit 50-80% häufiger als das follikuläre mit 20-40%. Die Häufigkeit des C-Zellkarzinoms liegt bei 4-10 %, die der anaplastischen Karzinome bei ca. 2 %.

3-8 % der papillären Karzinome und 8-35% der follikulären Karzinome neigen zur Fernmetastasierung, die gehäuft in der Lunge und dem Skelettsystem gefunden werden. Auch in Leber, Gehirn und Herz werden Metastasen beobachtet [28, 49, 163, 171].

Über einen Drittel aller Tumorpatienten mit einem papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinom weisen zum Zeitpunkt der Initialtherapie bereits zervikale und auch mediastinale Lymphknotenmetastasen auf [90, 132]. Der Anteil der Fernmetastasen steigt in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall, bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom von 0,9% im Stadium PN<sub>0</sub> auf 19,7% im Stadium PN<sub>1</sub>. Beim follikulären Karzinom wird eine Steigerung von 7,1 % im Stadium PN<sub>0</sub> auf 52,9% im PN<sub>1</sub> beobachtet.

C-Zell-Karzinome der Schilddrüse zeigen frühzeitig lokoregionäre Metastasen. Hämatogene Metastasen finden sich bei diesem Tumor meist in Lunge und Leber, sind aber erst im fortgeschrittenen Tumorstadien typisch. Lymphknotenmetastasen werden bei 40-90 % der Patienten mit einem C-Zell-Karzinom diagnostiziert [211].

Über 50 % der Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom versterben an den Folgen einer pulmonalen Metastasierung [109].

Bei einem Patienten aus dieser Studie konnte bei Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms eine solide Metastase im Unterkiefer verifiziert werden.

#### *Urothelkarzinom der Harnblase*

Über 90% der Tumoren des Nierenhohlsystems und Harnleiters gehen vom Urothel aus und werden als Übergangszellepithelkarzinome oder Urothelkarzinome bezeichnet. Nur etwa 10 % der Karzinome treten im Bereich des Nierenbeckens und der Harnleiter auf. Fast 90% sind Karzinome der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom stellt mit 2% aller malignen Tumoren den zweithäufigsten urologischen Tumor dar. Nach dem Bronchial-, Prostata- und kolorektalen Karzinomen folgt er beim Mann an 4. Stelle und bei Frau an 10. Stelle. Männer sind 3 mal häufiger betroffen als Frauen [86].

Im Verlauf der Erkrankung wachsen Harnblasenkarzinome transmural durch alle Wandschichten der Harnblase und metastasieren sowohl lymphogen als auch hämatogen. Über 50 % der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen auf.

Bei der lymphogenen Metastasierung werden Lymphknoten des kleinen Beckens in der Fosse obturatoria , in der präsakralen und iliacalen Region

infiltriert. Die häufigsten hämatogenen Metastasenlokalisationen sind Lunge, Knochen und Leber [84]. Unterkiefer- sowie zervikale Lymphknotenmetastasen fanden sich bei einem Studienpatienten der vorliegenden Studie.

### *Vulvakarzinom*

Das Vulvakarzinom macht 3-5% aller malignen Genitaltumore des weiblichen Geschlechtes aus. Diese Tumorentität tritt bevorzugt in hohem Alter zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr auf.

Eine ausgeprägte Lymphversorgung der Vulva bildet die Grundlage für eine frühzeitige lymphogene Metastasierung und damit im Allgemeinen eine schlechte Prognose. Bei 35-60 % der primär operablen Tumore sind bereits die inguio-femorale und äußere iliakale Lymphknoten von Metastasen infiltriert [178]. Zwischen den Lymphgefäßnetzen der beiden Vulvahälften existieren zahlreiche Anastomosen, so dass beim einseitigen Primärtumor homolaterale, kontralaterale und beidseitige Metastasierungen möglich sind.

Fernmetastasen sind sehr selten und werden vorwiegend in Lunge und in der Wirbelsäule gefunden [223].

Eine Metastase der linken Gl. submandibularis fand sich bei einer Patientin mit einem Uvulakarzinom der vorliegenden Studie.

### Lymphome

Im Gegensatz zu Hodgkin-Lymphomen, die in ihrer Lokalisation vorwiegend auf Strukturen des lymphatischen Systems beschränkt sind, treten Non-Hodgkin-Lymphome oft auch außerhalb des Lymphgewebes auf. Etwa die Hälfte aller malignen Lymphome sind Non-Hodgkin-Lymphome, von denen 30% eine primär extranodale Manifestation aufweisen [89]. Klinisch wird das primär ossäre Lymphom vom nodalen Lymphom durch ein lokalisiertes und sehr destruktives Wachstum unterschieden [201]. Knochenlymphome repräsentieren 3,1% aller malignen Knochentumoren [55]. Die bevorzugte ossäre Lokalisation ist neben den Diaphysen der langen Röhrenknochen (ca. 50%) die Wirbelsäule. 10% der Non-Hodgkin-Tumore wachsen in der oberen Extremität und in 5% sind die Kiefer mitbetroffen [4]. Weitere bevorzugte

Lokalisationen des extranodalen Non-Hodgkin-Lymphoms sind Magen-Darm-Trakt, Haut, Lunge, zentrales Nervensystem, Speicheldrüsen und Mundhöhle [195, 220].

T-Zell-Lymphome sind unter den Non-Hodgkin-Lymphomen mit 20% seltener als Lymphome der B-Zell-Reihe [121]. Anamnestisch sind bei T-Zell-Lymphomen sowohl Autoaggressionskrankheiten wie das Sjögren-Syndrom, die rheumatoide Arthritis und Sarkoidose als auch andere Non-Hodgkin-Lymphome und entzündliche Darmerkrankungen (Sprue-assoziiertes pleomorphes T-Zell-Lymphom) gehäuft [23, 151, 156].

Aus der Gruppe der Lymphome lassen sich am Gesichtsschädel bisher nur einige Subtypen nachweisen [222]. Neben den B-Zell-Lymphomen sind infiltrierende T-Zell-Lymphome die am häufigsten nachgewiesene Form [99, 120, 131]. Klinisch wachsen die B-Zell-Lymphome vorwiegend im Bereich der Nasennebenhöhlen, die T-Zell-Reihe eher streng mittelständig mit aggressiver Destruktion des Septums und des harten Gaumens [207].

Das Non-Hodgkin-Lymphom manifestiert sich im Kindes- und Jugendalter selten am Skelettsystem [219]. Das klinische Erscheinungsbild ist heterogen und reicht vom solitären Knochenbefall ohne extraskelettale Tumormanifestation bis hin zu multifokalen Skelettläsionen, die klinisch bei dominantem Befall anderer Organsysteme in den Hintergrund treten [162].

Die Diagnosesicherung kann nur durch eine histologische Untersuchung erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass auch bei einem histopathologisch negativen Befund ein Non-Hodgkin-Lymphom noch nicht ausgeschlossen werden kann [161, 196]. Als Ursache dafür wird neben der Maskierung der Tumorzellen durch entzündliche Begleitinfiltrate vor allem die Vulnerabilität der lymphoiden Blasten diskutiert. Deshalb sollte neben einer multilokalen Biopsie grundsätzlich eine schonende Gewebeentnahme erfolgen.

Das klinische Erscheinungsbild der Lymphome ist vielfältig und reicht von der diskreten Wangenschwellung über eine solide Tumorbildung der äußeren Haut bis hin zum exulzerierenden osteolytischen Tumor der Mundschleimhaut [89, 191].

Die Behandlung lokalisierter aggressiver Lymphome besteht aus einer alleinigen Radiatio oder aus der Kombination von Radio-Chemotherapie [123, 145]. Dieses Vorgehen scheint auch bei den Non-Hodgkin-Lymphomen des Mittelgesichts die Überlebensrate langfristig zu verlängern. Hierbei wird eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 45-50 Gy empfohlen [36, 43, 167, 207]. Sowohl eine isolierte chirurgische Intervention als auch deren Kombination mit einer Radiatio und/ oder Chemotherapie kamen in der vorliegenden Studie zur Anwendung.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv waren insgesamt 20 Patienten an einem Lymphom erkrankt. Die Non-Hodgkin-Lymphome waren mit n=16 deutlich häufiger vertreten (5 T-Zell-, 11 B-Zell-Lymphome), gefolgt von 3 Hodgkin- Lymphomen sowie einem Zystadenolymphom.

Bei 15 Patienten lag der extraossäre Manifestationsort der Non-Hodgkin-Lymphome auf der Haut (Nasenflügel, Unterlid), in der Mundschleimhaut (Wangen- und Gaumen) sowie in den cervikalen Lymphknoten lokalisiert.

Eine rein noduläre Manifestation eines Lymphoms im MKG-Bereich wurde in 4 Fällen beobachtet ( 3 Hodgkin-, 1 Non-Hodgkin-Lymphom vom T-Zell-Typ ). Ossäre Lymphknotenmanifestationen des Gesichtschädelknochens gingen alle von Non-Hodgkin-Lymphom aus ( 4 x B-Zell-Typ, 1 x T-Zell-Typ ).

### *Plasmozytom*

Das Plasmozytom ( Multiples Myelom (MM), Morbus Kahler ) ist ein maligner Tumor des Knochenmarks, und wird durch die Proliferation abnormer Plasmazellen charakterisiert. Die klinischen Trias des Plasmozytoms sind eine Plasmozytose des Knochenmarks, lytische Knochenläsionen sowie ein Myelom Gradient im Serum und /oder Urin. Es werden zwei wichtige Varianten unterschieden: das solitäre Plasmozytom des Knochens und das extramedulläre Plasmozytom. Beim solitären Knochenplasmozytom liegen einzelne lytische Knochenläsionen vor, die nicht selten auch im Kiefer- oder Schädelknochen lokalisiert sind [12, 35]. Das extramedulläre Plasmozytom geht normalerweise vom lymphatischen Gewebe aus und ist mit unter 1% ein sehr seltener Tumor im Kopf-Hals-Bereich. Hauptlokalisationsort des extramedullären Plasmozytoms sind

die Nasennebenhöhlen. Es bildet 3% aller dortigen Malignome. Klinisch kommt es in 15% der Fälle zu Veränderungen im Bereich der Mundschleimhäute mit Neigung zur Ulzerationen. Absiedlungen in regionäre Lymphknoten sind in über 10% der Fälle beschrieben worden [68, 148]. Die Ursache für eine regelmäßige Beteiligung der Kieferknochen wird durch die Persistenz von hämatopoetisch aktivem Knochenmark von Erwachsenen erklärt [112, 93]. Die Mandibula ist mit einer Inzidenz von 30% wesentlich häufiger betroffen als die Maxilla [29]. Die bevorzugte Lokalisation im Unterkiefer ist die Prämolaren- und Molarenregion. Schwellung, Schmerzen, Parästhesien, Zahnlockerungen und Zahnwanderungen, Blutungen sowie pathologische Frakturen werden als Symptome beschrieben und finden sich bei bis zu 70% der Patienten [54, 184].

Differentialdiagnostisch müssen insbesondere plasmazellreiche Entzündungen, anaplastische Karzinome und maligne Lymphome differenziert werden. Therapeutisch kommen beim Plasmozytom neben einer funktionserhaltenden chirurgischen Entfernung vor allem eine lokale Radiotherapie und beim systemischen Befall eine Chemotherapie zum Einsatz.

Die Prognose des extramedullären Plasmozytoms bei 5- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit wird mit 65% angegeben, wobei ein Lymphknotenbefall keinen Einfluss auf die Überlebensrate hat. In 25% ist mit einer Generalisierung der Erkrankung zu rechnen [71, 150].

In der vorliegenden Studie wurde bei 5 Patienten ein Plasmozytom mit einer multifokalen Lokalisation diagnostiziert (Unterkiefer- Prä-/Molarenregion n=4, Oberkiefer n=1). Ein Patient wies einen ausgedehnten Befall der Keilbeinhöhle sowie der rechten medialen Orbitawand auf.

### *Histiozytom*

Das maligne fibröse Histiozytome (MFH) ist als eigenständiger maligner mesenchymaler Tumor von den tumorförmigen histiozytären Läsionen abzugrenzen. Das MFH ist eines der häufigsten Weichteilsarkome des höheren Lebensalters. In absteigender Reihenfolge sind Extremitäten,

Abdomen und Retroperitoneum befallen. Selten tritt es primär im Knochen auf (3-10%) [8].

MFH zeichnen sich durch ein aggressives Wachstum aus und führen in einem hohen Prozentsatz zu lokaler Rezidivierung und Fernmetastasierung. Metastasen werden mit ca. 80% am häufigsten in der Lunge beobachtet [159, 217].

Der Anteil maligner Histiozytome des Knochens liegt deutlich unter 1% und betrifft bevorzugt lange Röhrenknochen. Primärgeschwülste der Kiefer sind selten und häufiger im Unterkiefer als im Oberkiefer lokalisiert [21, 91]. Obwohl histologisch nicht von der Weichgewebevariante unterscheidbar, haben primär ossäre oder mit ossären Infiltration einhergehende MFH eine schlechtere Prognose [175].

Die klinische Symptomatik des malignen Histiozytoms ist von dessen Lokalisation abhängig und imponiert als rasch an Größe zunehmende schmerzlose Schwellung der betroffenen Region [1, 8, 128]. Die primäre Behandlungsform des Tumors ist dessen radikalchirurgische Entfernung. Da jedoch eine Rezidivneigung und Metastasierungsrate von über 50% besteht, kommen auch Zytostatika und die Radiotherapie adjuvant zum Einsatz [106].

Es wurden 5 Histiozytome in der vorliegenden Studie diagnostiziert bei denen sowohl die Gesichtshaut (Nasenflügel und Augenbrauen) als auch die Mandibula in einem Fall in Kombination mit Oberkieferbefall betroffen waren.

### *CUP-Syndrom*

Das Auftreten von Metastasen bei unbekanntem Primärtumor ist generell nicht selten (5-10%) und vorwiegend in Lymphknoten, Lunge und Skelett lokalisiert. Der Primärtumor wird dabei in 15-27 % zu Lebzeiten nicht diagnostiziert und erst in 50-60 % bei der Autopsie eruiert. Die häufigste Erstlokalisation von Metastasen bei CUP sind Lymphknoten (37,1%). Es folgen Lunge (18,55%), Knochen (12,6%), Gehirn (9,6%), Dermis (8,95%), Leber (4,65 %), Pleura (2,3%), Magen und Peritoneum (1,3%) [114, 10, 152].

Bei 8 Patienten der vorliegenden Studie konnte ein Primärtumor nicht eruiert werden. Leitsymptom war eine lokalisierte Lymphknoten-

Schwellung, auch die Gl. submandibularis und die Mandibula waren betroffen.

### **4.3 Metastasenlokalisation**

#### **4.3.1 Ossäre Metastasen**

Der Knochen ist nach Leber und Lunge das dritthäufigste Manifestationsorgan für Metastasen. Die Wirbelsäule, bedingt durch den anatomisch vorgegebenen vertebralen Venenplexus, bildet die erste Prädilektionsstelle für eine Absiedlung von Tumorzellen. Nach Femur und Rippen sind Schädelknochen der vierthäufigste Sitz von ossären Metastasen [206]. Neben der hämodynamischen Komponente wirkt sich auch die Gewebeaffinität bestimmter Tumore durch Produktion von osteoklastischen Mediatoren positiv für die Entstehung ossärer Metastasen aus [216]. Skelettmetastasen entstehen fast ausschließlich durch hämatogene Metastasierung [76, 94]. Eine rein lymphogene Metastasierung ist umstritten. Da sich die hämatogene Skelettmetastasierung kaskadenförmig vollzieht, ist die Entstehung solitärer Knochenmetastasen selten (9-15%) [30].

Eine direkte Infiltration von Kortikalis und Spongiosa wird nur bei Primärtumoren des Gesichtsschädels sowie im kleinen Becken beobachtet [76, 94].

Obwohl das Vorkommen von Metastasen im gesamten Skelettsystem mit 70 % angegeben wird, sind Ober- und Unterkiefer in <1% davon betroffen [13, 18, 102, 139].

Die Metastasierung in den Kieferbereich betrifft häufiger den Unterkiefer als den Oberkiefer [37, 3, 108, 125]. Hierfür werden die dünnwandigen, divertikelartig ausgebuchten Kapillaren, muskelfaserfreien und mangelhaft kontraktionsfähigen Venen verantwortlich gemacht. Die Folge sind eine Verlangsamung der Blutströmung und Förderung der Bildung eines

wandständigen Tumorembolus [129]. Der horizontale Ast des Unterkiefers und der Kieferwinkelbereich besitzen bis ins hohe Alter viel rotes Knochenmark und sind daher häufiger involviert.

Seltene Lokalisationen von Metastasen im Kiefer sind Mandibularkanal, Pulpa und Periapex sowie der Befall des Processus articularis und multiple Metastasierungen [136, 140, 177, 185].

In dem vorliegenden Kollektiv wurden insgesamt 60 ossäre Metastasen des Gesichtsschädels diagnostiziert, von denen sich 72,2% (39 Fälle) im Unterkiefer und 16,7% (9 Fälle) im Oberkiefer manifestierten. Das Auftreten von Metastasen in Maxilla und Mandibula steht somit im Verhältnis 1: 4,3.

Der Alveolarfortsatz des Unterkiefers war mit 74,3 % der häufigste Sitz von Metastasen des Gesichtsschädels. Eine Ausdehnung über den Kieferwinkel bis zum Proc. coronoideus und Proc. condylaris wurde beobachtet. Der Ramus Mandibulae folgt mit 15,4% an zweiter Stelle.

#### **4.3.2 Weichgewebismetastasen**

##### *Mund-/Wangenschleimhaut*

Eine primäre Metastase der oralen Mucosa wird sehr selten beobachtet. Häufiger ist hier die direkte Permeation und Infiltration von Tumorzellen aus unmittelbar anliegendem Knochengewebe [52, 172 115]. Isolierte Tumorzellinfiltrate der Mundschleimhaut bzw. Gingiva zeichnen sich durch ein progressives Wachstum aus. In absteigender Reihenfolge sind Gingiva, Zunge, Lippen und Planum buccale betroffen [79]. Differentialdiagnostisch sind pyogene Granulome, periphere Fibrome, Hämangiome, Riesenzellgranulome oder peridontalabszesse vom Tumorzellwachstum abzugrenzen [154, 202].

Häufigster Primärtumor, der zu einer Gingivametastasierung neigt ist ein Karzinom, welches von der Lunge, Leber, Niere oder Mamma ausgeht. Seltener sind Sarkome [51]. Der Metastasierungsweg ist primär hämatogen [139].

In dem Patientengut der vorliegenden Studie finden sich 3 Bronchialkarzinome und 3 Mammakarzinome mit einer Gingiva bzw. Wangenmetastasierung.

### *Speicheldrüsen*

Metastasen der großen Speicheldrüsen werden regelmäßig beobachtet und treten in 80-90% der Fälle in der Gl. parotis auf. Die Gl. submandibularis ist seltener betroffen. Ein Nachweis von Metastasen der Gl. Sublinguales ist bisher nicht bekannt. Der Primärtumor befindet sich oft im Kopf-Hals-Bereich, eine infraklavikuläre Lokalisation wird aber in fast 50% beobachtet [17, 65, 117, 149].

Metastasen können sowohl auf dem lymphogenen als auch auf dem hämatogenen Weg die Glandulae erreichen. Kopf-Hals-Tumore metastasieren dabei überwiegend lymphogen, infraklavikulär gelegene Tumore hingegen hämatogen in die großen Speicheldrüsen [73, 143]. In der Lunge, Niere und Mamma liegen mit absteigender Häufigkeit die infraklavikuläre Primärtumore von Fernmetastasen der großen Speicheldrüsen. Eine Metastasierung von Tumoren des Magen-Darm-Trakts, der Prostata und Haut ist ebenfalls möglich [27, 73, 180, 210, 223]. Sowohl das Drüsenparenchym als auch die intra- oder paraparotidealen Lymphknoten können dabei infiltriert werden [65, 73, 117, 143, 153].

In dem vorliegenden Patientenselektiv wurde bei 7 Patienten eine Metastasierung in die Gl. parotis bzw. in die Gl. submandibularis beobachtet. Ursächlich waren hier das Chondrosarkom, Malignes Melanom, Vulvakarzinom, Mammakarzinom, CUP-Syndrom sowie Hypernephrom. Bei dem Patienten mit dem Chondrosarkom war neben einer pulmonalen Metastasierung auch eine Metastasierung in der Gl. submandibularis et. parotis auf der hemilateralen Seite diagnostiziert.

### *Lymphknoten*

Eine Lymphknotenveränderung liegt bei 20-30% gesunder Männer und Frauen vor, ohne dass eine pathologische Veränderung nachweisbar ist.

Die Dicke der bedeckenden Haut-, Fett- und Muskelschicht kann einen pathologischen Befund vortäuschen oder verschleiern. Ab einem Durchmesser >1 cm bzw. einem Volumen von 0,5-1 cm<sup>3</sup> sind

Lymphknoten sicher tastbar. Ein positiver Tastbefund korreliert dabei nicht mit einem tatsächlichen Tumorbefall. Vergrößerte Lymphknoten können in 13-58% tumorfrei sein, Klinisch unauffälligen Lymphknoten weisen dagegen in 15-75% Metastasen auf [151]. Von den 800-1000 Lymphknoten des menschlichen Körpers entfällt etwa ein Drittel auf den pharyngozerzikalen Raum. Sowohl ein kontinuierlicher Befall von ganzen Lymphknoten-Ketten als auch das Überspringen einzelner Lymphknoten-Stationen (saltatorische Metastasierung) ist möglich [188].

Insgesamt 23 Patienten (25%) mit zervikalen Lymphknotenmetastasen wurden in der vorliegenden Studie diagnostiziert.

Hierbei wurden in 7 Fällen neben einem Lymphknotenbefall weitere Metastasen anderer Lokalisationen beobachtet. Der Ursprung der Tumorzellen war das Lymphom (n=2), Mammakarzinom (n=2), malignes Melanom (n=1), Urothelkarzinom (n=1) sowie CUP-Syndrom (n=).

#### **4.4 W/M Relation**

Das Geschlechterverhältnis im Hinblick auf das Auftreten von Metastasen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich wird unterschiedlich diskutiert und im Allgemeinen im Verhältnis 1:1 (W:M) angegeben [32, 139, 150].

Mit 47 an Metastasen des Gesichtsschädels erkrankten Männern und 45 erkrankten Frauen des vorliegenden Patientenkollektivs ergibt sich ein Geschlechterverhältnis von 1:1,04.

Das Durchschnittsalter beträgt 61 Jahre. Eine Häufung in Altersverteilung zeigt sich bei den Männern und Frauen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

#### **4.5 Symptome**

Metastasen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich verursachen überwiegend unspezifische Symptome, die häufig in Form einer asymptomatischen Schwellung auftreten [147, 150]. Nicht zuletzt führt ein

progredientes Größenwachstum mit Funktionseinschränkung (Kiefergelenkbeschwerden, Mundöffnungseinschränkung) und in seltenen Fällen auch eine lokale Schmerzsymptomatik, Ulceration oder Blutung zur Vorstellung beim Arzt/ Zahnarzt [75, 107, 139, 147, 169].

Eine Nervus-mentalis-Hypästhesie ist auf hämatogene Metastasierung im Unterkiefer zurückzuführen, die fast ausschließlich dem neurovaskulären Bündel folgt und eine Para- und Hypästhesie im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris inferior verursacht [74]. Das Auftreten von pathologischen Spontanfrakturen des Unterkiefers bei einer ossären Metastasierung tritt selten auf und werden quantitativ deutlich variabel in der Literatur angegeben [32, 38, 139, 150].

Kiefergelenkbeschwerden und Mundöffnungseinschränkungen wurden bei Patienten der vorliegenden Studie beobachtet. In 3 Fällen konnte hier eine Kiefergelenkmetastase diagnostiziert werden. Eine pathologische Spontanfraktur, verursacht durch eine ausgedehnte ossäre Infiltration trat in 4 Fällen auf. Auch eine enorale Schleimhautulceration ohne Blutungsneigung konnte bei 2 Patienten nachgewiesen werden. Diese und Andere (Metastasen im Corpus/Winkel-Bereich) können zu einer Schmerzausstrahlung und somit Verlagerung der Schmerzsymptomatik auf z.B. das Kiefergelenk sowie Einschränkung der Mundöffnung führen.

Asymptomatische Unterkiefermetastasen wiesen 5 Patienten des vorliegenden Patientenkollektivs auf. Wegweisend für dessen Diagnosestellung war eine szintigraphische Untersuchung, mit der neben einer UK-Metastasierung gleichzeitig der Nachweis weiterer ossärer Filiae erfolgen konnte.

#### **4.6 Röntgenuntersuchung**

Das frühzeitige Erkennen von Metastasen ist entscheidend für den weiteren Verlauf und die Prognose der Erkrankung. Die Diagnostik einer Metastasierung basiert auf einer klinischen, histologischen, laborchemischen und radiologischen Untersuchung, deren Wertigkeit unterschiedlich sein kann. Die Röntgenuntersuchung liefert wertvolle

Informationen über Lokalisation, Größe, Form, Randkonturen und Struktur ossärer Neoplasien, sowie Hinweise auf infiltrierende Zerstörungen oder reparative Ossifikationen und unilokuläre oder polytope Entwicklung von Geschwulstherden im Skelettsystem [98]. Die Abgrenzung gegen andere pathologische Prozesse ist hier von Bedeutung. Problematisch ist hierbei die Abgrenzung von Metastasen gegen entzündliche Prozesse im Kiefer. Eine Differenzierung zwischen radiologischen Frühzeichen einer Kiefermetastase und entzündlichen Osteolysen ist schwierig und wird oft falsch interpretiert oder gar übersehen. Eine eindeutige Zuordnung bezüglich der Dignität einer Läsion ist radiologisch nicht möglich, da auch gutartige Kiefertumore typische Zeichen einer Malignität aufweisen können [50].

Radiologisch werden osteolytische von osteoblastischen Prozessen unterschieden.

#### *Osteolytische Metastasen*

Diese Form der Metastasen sind häufiger und entstehen meist durch Tumore der Mamma, Niere, Schilddrüse u.a. Eine Differenzierung zu Umbauvorgängen einer Osteomyelitis lässt sich hier anhand der folgenden Kriterien vornehmen [50]:

- 1) Eine embolische Absiedlung in der Spongiosa kann herdförmig mit einer Destruktion der Spongiosabälkchen beginnen.
- 2) Die Ausbreitung schreitet zentrifugal fort und verläuft im Allgemeinen ohne reaktive Knochenneubildung.
- 3) Die Ausdehnung einer Metastase führt peripher zur Zerstörung der Kompakta, eine periostale Reaktion ist selten.

Radiologisch werden zwei Ausbreitungswege einer ossären Metastasierung im Knochen unterschieden:

- 1) Die invasive Form, die durch ein infiltrierendes Wachstum ohne scharfe Begrenzung mit zahlreichen, disseminierten, unregelmäßigen Knochenauflösungen charakterisiert ist und
- 2) die erosive Form, die zu herdförmig ausgestanzten Osteolysen führt.

Die invasive Form muss gegen andere maligne Prozesse abgegrenzt werden. Die erosive Form kann zu Verwechslungen mit zystischen Knochenaufhellungen führen, die keine Kompaktaabgrenzung aufweisen. Charakteristisch für eine maligne Destruktion der Spongiosa sind kleine punkt- oder streifenförmige Auflösungen der normalen Architektur. In der Kompakta können dissezierende Auflösungen Hinweise auf eine maligne Resorption liefern [50].

#### *Osteoblastische Metastasen*

Malignome, die zu einer sklerosierenden (osteoblastischen) Reaktion im Knochen führen können, sind Karzinome, Lymphome oder Leukämien. Bei den Karzinomen kommen osteoblastische Metastasen am häufigsten beim Prostatakarzinom vor, es folgen Karzinome des Magen-Darmtraktes, seltener auch Mammakarzinome und Bronchialkarzinome [98]. Zu Beginn der Absiedlung werden in der Spongiosa kleine, fleckförmige, sklerotische Bezirke nachweisbar, die in eine diffuse Sklerosierung mit vollständigem Verlust der Knochenarchitektur übergehen. Eine Differenzierung zur sklerosierenden Form der Osteomyelitis, dem Morbus Paget und osteoblastisch aktiven Tumoren ist diffizil. Die Feinstruktur der osteoblastischen Metastase kann hierbei auf ein tumoröses Wachstum hinweisen [50].

#### *Osteolytisch-osteoblastische Metastasen*

Bedingt durch die biologische Wachstumsdynamik metastatischer Tumorabsiedlungen, ist ein Nebeneinander von osteolytischen Knochendestruktionen und reaktiven Knochenneubildungen an Grenzflächen von Tumor- und Knochengewebe möglich. Diese Form wird u.a. bei Mammakarzinom, Magenkarzinom und Schilddrüsenkarzinom beobachtet [50].

#### *Indifferente Metastasen*

Metastasen mit Neigung zur diffusen Infiltration und geringem Knochenumbau werden als indifferente Metastasen bezeichnet. Diese treten beim kleinzelligen Bronchialkarzinom auf und lassen sich oft nicht im Szintigramm darstellen [122].

In der vorliegenden Studie wurden bei 44 Patienten ossäre Tumorerläsionen des Gesichtsschädels diagnostiziert, die sich als Osteolyse darstellten. Lediglich eine osteoblastische und osteolytisch-osteoblastische Metastase wurde dargestellt. Bei 2 Patienten gelang der röntgenologische Nachweis der Metastase nicht.

#### **4.7 Skelettszintigraphie**

Die Knochenszintigraphie erlaubt eine regionale Beurteilung des Knochenstoffwechsels und ermöglicht im Gegensatz zu konventionellen Röntgenaufnahmen eine Beurteilung des ganzen Skeletts. Dabei wird eine geringe Menge eines Radiopharmakons ( $^{99m}\text{Tc}$ ) i.v., selten auch s.c. oder oral appliziert und über eine Gammakamera sichtbar gemacht. Eine Anreicherung von  $^{99m}\text{Tc}$  erfolgt vorwiegend in Arealen erhöhter Stoffwechselaktivität. Da ossäre Tumore/Metastasen mit einer erhöhten Vaskularisation und deutlich vermehrter Stoffwechselaktivität einhergehen, ist die Skelett-Szintigraphie die Standardmethode zum Nachweis ossärer Fokale sowie zur Planung einer strahlentherapeutischen Behandlung.

Erfolgt eine sehr rasche Zerstörung des Knochengewebes und bleibt eine reaktive Transformation der Tela ossea aus, können sich Metastasen dem szintigraphischen Nachweis entziehen. Auch bei ruhenden, biologisch nicht mehr aktiven Metastasen ohne ossäre Umbauprozesse oder Appositionen gelingt ein szintigraphischer Nachweis oft nicht [15, 110]. Beim Ausbleiben pathologischer Transformationen mit reaktiver Knochenneubildung und Erreichen eines palliativen Ausheilungszustandes nach einer Therapie sind falsch negative Befunde zu erwarten [98].

Der Einsatz von  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{18}\text{F}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Polyphosphonat hat zu einer wesentlichen Verbesserung des szintigraphischen Nachweises von Knochenmetastasen geführt [66, 100]. Technetium-Phosphat-Komplexe haben eine hohe Affinität zum Knochen und senden Gammastrahlen aus [193]. Sie stellen einen optimalen Kompromiss zwischen geringer Strahlenbelastung, guter extrakorporaler Nachweisbarkeit der Gammastrahlung und hoher Zählratenausbeute im Kammerkristal dar [110].

Bei insgesamt 34 durchgeführten Szintigraphien des vorliegenden Patientenkollektives wurden 32 Läsionen mit einer erhöhten Knochenaktivität in dem jeweiligen Bereich beobachtet. Der histologische Nachweis einer Metastase gelang in allen 32 Fällen. Zwei Untersuchungen ergaben trotz Nachweis einer Metastase eines Hypernephroms und Malignen Melanoms keinen pathologischen Befund.

#### **4.8 Therapieregime**

Aussagen über die Bedeutung von Metastasengröße und -anzahl hinsichtlich der Prognose und Outcome der Tumorerkrankung sind widersprüchlich. Generell scheinen große und multiple Metastasen bei alleiniger chirurgischer Behandlung weniger kurative Ergebnisse zu erbringen als kleine solitäre Tumorabsiedlungen. Neben der Lokalisation des Primärtumors erweist sich der Lokalisationsort der Tumormetastasen als ausschlaggebend für Prognose und Operationsindikation [174].

Beim Hypernephroiden Karzinom und der malignen Struma, sowie z.T. auch dem Mammakarzinom, wirken sich lange Überlebensintervalle und junges Erkrankungsalter günstig auf die Operationsvoraussetzungen aus. Dagegen deutlich schlechtere Voraussetzungen für eine operative Intervention stellen eine rasche Filialisierung und geringe Lebenserwartung dar. Das Vorhandensein einer solitären Metastase stellt die Indikation für eine radikale Exzision und ist als kurative Therapieform zu werten, sofern eine R0-Resektion des Primärtumors möglich ist [174]. Liegt eine multiple Metastasierung oder eine rasche Tumorprogression vor, ist durch eine chirurgische Resektion von Metastasen keine Lebensverlängerung und keine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Das Ziel einer palliativen, chirurgischen Intervention sollte sich auf die Beseitigung und/oder Prophylaxe metastasenbedingter Symptome und Komplikationen sowie eine Verminderung der Tumorlast bei langsam wachsenden Tumoren beschränken.

Skelettmetastasen sind selten die Todesursache, können allerdings erhebliche Schmerzen verursachen. Pathologische Frakturen und

Instabilität des betroffenen Knochens können als lokale Komplikationen auftreten [70]. Pathologische Frakturen sollten auch bei infauster Diagnose osteosynthetisch versorgt werden, auch wenn keine kurative Intervention mehr möglich ist. Bei der Aufstellung des individuellen Therapiekonzeptes sollte die Gesamtsituation des Patienten mit Folgen eines progredienten Tumorleidens und Erhalt der Lebensqualität berücksichtigt werden, sodass eine Reduktion der Tumorlast, Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung der Überlebenszeit erreicht wird [70 ,94].

Die Indikation für einen palliativ-chirurgischen Eingriff im Zusammenhang mit einer adjuvanten, zytostatischen Therapie ist dann gegeben, wenn durch eine Chemotherapie eine Remission oder Stabilisierung des Krankheitsprozesses erreicht werden kann. Eine Verbesserung des Heilungsverlaufes ist auch durch eine präoperative bzw. neoadjuvante Chemotherapie zu erreichen. Durch ein Downstaging durch die zytostatische Therapie können bessere Voraussetzung für eine Tumorsektion und dessen Erfolg erreicht werden.

In der vorliegenden Studie wurden 12 Patienten einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt. Weitere 5 Patienten erhielten eine kombinierte Radio-Chemotherapie (Lymphom, Plasmozytom, CUP, Mammakarzinom).

Inoperable Metastasen mit lokoregionärer Begrenzung werden der Chemotherapie zugeführt. Bei der palliativen Therapie ist neben der zu erreichenden Remissionsrate auch die Verträglichkeit der Chemotherapie und ihr Einfluss auf die Überlebenszeit bedeutend.

Selektionskriterien für eine Chemotherapie sind eine geringe Tumorlast, keine zytostatische Vorbehandlung, kein fortgeschrittenes Alter sowie guter Allgemeinzustand und erhöhen Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine Chemotherapie [182]. Eine primäre Chemotherapie wurden 11 Patienten der vorliegenden Studie zugeführt (Lymphom, Plasmozytom, Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom).

Der Einsatz einer strahlentherapeutischen Behandlung wird durch eine mögliche Schädigung von Nachbarorganen begrenzt. Der Vorteil dieser Therapiemethode liegt in der Miterfassung von Tumorgewebe in

Grenzbereichen. Je nach Proliferationsrate der Tumorzellen zum Zeitpunkt der Strahleneinwirkung werden ein mehr oder weniger großer Teil der Tumorzellen zerstört.

Die Radiotherapie findet in der postoperativen Nachbehandlung von Lymphknotenmetastasen oder von Lokalrezidiven sowie zur Risikominderung von Lokalrezidiven und alleinigen palliativen Therapie ihre Indikation. Auch eine Schmerzbeeinflussung von Knochenmetastasen und eine Recalifizierung von pathologischen oder frakturgefährdeten Läsionen ist durch eine Radiotherapie möglich [158].

In unserem Patientenselektive wurde bei 5 Patienten eine Radiotherapie als Monotherapie durchgeführt. Eine kombinierte chirurgische und anschließend erfolgte Strahlentherapie wurde bei 11 Patienten durchgeführt. Inoperabilität bedeutet in der Regel große Tumormasse, was häufig mit klinisch inaparenter, sekundärer Metastasierung einhergeht.

Bei 6 Patienten aus unserem Selektive hat man von einer Therapie abgesehen. Dies waren 2 Patientinnen mit einem Mammakarzinom, welche bereits Metastasen im Unterkiefer, der Schädelkalotte, multiple Knochenmetastasen und Leberfiliae aufwiesen. Bei 2 weiteren Patienten war ein Hypernephrom mit Metastasen im Unterkiefer diagnostiziert worden. Bei einem anderen Patienten war ein Bronchialkarzinom mit multiplen Knochenmetastasen unter anderem im Unterkiefer gefunden worden. Bei dem Patienten mit einem Prostatakarzinom waren Unterkiefer, Schädelkalotte sowie die Halswirbelknochen befallen.

#### **4.9 Überlebenszeit**

Tumorentität und Krankheitsverlauf (Progress) bestimmen neben Zeitpunkt der Erstdiagnose maßgeblich über die Überlebenswahrscheinlichkeit einer Tumorerkrankung. Die Kenntnisse über das Auftreten von Metastasen sowie deren Ausbreitungswege liefert wichtige Hinweise für eine suffiziente Tumornachsorge.

Um eine frühzeitige Metastasierung/ Rezidivierung zu erkennen, sind engmaschigen Kontrolluntersuchungen in den ersten Jahren nach der Diagnosestellung mittels Sonographie, Röntgen, Knochenszintigraphie und gegebenenfalls Computertomographie notwendig.

Das Auftreten von weiteren Fernmetastasen zusammen mit den Metastasen im MKG-Bereich scheint von wesentlicher prognostischer Bedeutung zu sein. Auch die Primärtumorausdehnung lässt Rückschlüsse auf die Dauer des Krankheitsverlaufs zu.

Im Rahmen der Sterbetafel-Analyse ergab sich für das Kollektiv der 62 Patienten mit soliden Tumoren bei einem medianen Überleben von 0,80 Jahren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 4,4%, während in der Patientengruppe mit Metastasen zellulärer Neoplasien (medianes Überleben 5+ Jahre) ein 5-Jahres-Überleben von 35,6% ergab.

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab im Kollektiv mit soliden Tumoren (n=62) eine mittlere Überlebenszeit von 1,28 Jahren, welche signifikant niedriger war als die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Metastasen zellulärer Neoplasien (4,85 Jahre) lag.

#### **4.10 Die Metastase als Erstdiagnose**

Metastasen des Gesichtsschädels können im Frühstadium einer Tumorerkrankung noch vor dem Primärtumor symptomatisch werden. In 20-38% einer Kiefermetastasierung ist diese wegweisend für die Erstdiagnose einer Tumorerkrankung [38, 139, 147].

Das trifft insbesondere für das kleinzellige Bronchialkarzinom und für das Hypernephrom zu, da diese sich oft der Diagnostik entzieht und früh hämatogen metastasieren (38, 225). Äquivalente Beobachtungen wurden ebenfalls in der vorliegenden Studie erzielt. Das Bronchialkarzinom konnte nachhaltig nach Diagnose einer Kiefermetastase bei 5 Patienten und das Hypernephrom bei 3 Patienten nachgewiesen werden.

## 5. Schlussfolgerung

Das Vorhandensein von rotem Knochenmark stellt eine wichtige Voraussetzung für eine Ansiedlung von Metastasen im Skelettsystem dar. Das Becken, die Wirbelsäule und lange Röhrenknochen werden somit wegen des hohen Anteils an rotem Knochenmark bis ins hohe Alter als Ansiedlungsort der Metastasen bevorzugt. Der horizontale Ast des Unterkiefers und der Kieferwinkelbereich besitzen bis ins hohe Alter viel rotes Knochenmark und sind daher häufiger involviert.

Im Oberkiefer ist die Voraussetzung für eine Metastasierung aufgrund der relativen Armut an rotem Knochenmark ungünstiger als im Unterkiefer. Deshalb werden Fernmetastasen im Oberkiefer nur sehr selten und im Unterkiefer unwesentlich häufiger beobachtet.

Mit Ausnahme des Mammakarzinoms ist eine Bevorzugung des männlichen und weiblichen Geschlechtes nicht festzustellen. Die Metastasen treten überwiegend im Alter zwischen 50-65 Jahren auf, sodass ihre Frequenz dem Tumorkommen in diesem Lebensabschnitt entspricht.

Die am häufigsten als Primärtumor diagnostizierten Neoplasien des vorliegenden Patientenkollektivs sind das Lymphom, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, die zusammen 53 % aller Primärtumoren ausmachen.

Mehr als 50 % der Patienten mit einem Mammakarzinom entwickeln im Laufe der Erkrankung Metastasen. Eine Metastasierung in den Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich ist somit wahrscheinlich.

Auch das Bronchial-Ca besitzt generell eine hohe Tendenz zur Skelettmetastasierung, sodass ein hohes Vorkommen dieser 3 Tumore in unserem Patientenkollektiv der statistischen Wahrscheinlichkeit entspricht und nicht als eine tumorspezifische Affinität zur Metastasierung in Gesichtsschädelknochen anzusehen ist.

Die pathologisch-anatomische Struktur eines metastatisch sekundären Knochentumors erlaubt nicht selten eine Zuordnung zum Primärtumor, gleichwohl jede Geschwulst alle Formationen einer Metastasierung hervorrufen kann.

## Anlage: Patientenübersicht

| Nr. | Geschlecht / NI | Geb.Dat   | Erstdiagnose | Op-Datum | Ereignis   | Ereignisdatum | Primärtumor | Metastase im MKG     | sonstige Metastasen                 |
|-----|-----------------|-----------|--------------|----------|------------|---------------|-------------|----------------------|-------------------------------------|
| 1   | W/K.E           | 04.03.34  | 03.01.01     | 10.01.02 | lebt       | 27.05.02      | Lymphom     | Augenlid             |                                     |
| 2   | W/S.L           | 17.07.19  | 16.12.02     | 19.12.02 | lebt       | 31.12.02      | Lymphom     | Mundschleimhaut, ZLK |                                     |
| 3   | M/S.D           | 10.05.92  | 05.03.96     | 01.07.97 | verstorben | 02.11.98      | Lymphom     | ZLK, Schädelbasis    | Wirbelsäule                         |
| 4   | M/D.G           | 27.07.28  | 03.06.97     | 02.07.97 | lebt       | 05.10.01      | Lymphom     | Orbitawand           |                                     |
| 5   | W/K.I           | 18.03.31  | 12.07.99     | 16.07.99 | unbekannt  | 11.09.99      | Lymphom     | Nasenflügel          |                                     |
| 6   | W/H.A           | 03.01.19  | 16.11.00     | 28.11.00 | unbekannt  | 09.06.01      | Lymphom     | OK                   |                                     |
| 7   | W/J.M           | 01.03.12  | ED=OP        | 01.06.92 | verstorben | 25.09.93      | Lymphom     | ZLK                  |                                     |
| 8   | M/Y.H           | 25.06.43  | 11.01.02     | 24.01.02 | unbekannt  | 20.08.02      | Lymphom     | ZLK                  |                                     |
| 9   | W/H.D           | 01.12.22  | 03.08.96     | 08.08.96 | unbekannt  | 13.08.97      | Lymphom     | OK                   |                                     |
| 10  | M/B.H-J         | 23.02.47  | 05.08.96     | 16.08.96 | lebt       | 11.05.99      | Lymphom     | Wange                |                                     |
| 11  | M/B.A           | 25.06.71  | 09.02.97     | 15.02.97 | lebt       | 18.06.02      | Lymphom     | ZLK                  |                                     |
| 12  | M/A.J           | 14.04.49  | 04.08.00     | 15.11.00 | lebt       | 16.01.01      | Lymphom     | Wange                |                                     |
| 13  | M/H.U           | 21.11.21  | 22.12.99     | 04.02.00 | lebt       | 13.01.01      | Lymphom     | Wange                |                                     |
| 14  | M/L.A           | 19.09.74  | 01.08.95     | 03.10.95 | lebt       | 28.12.01      | Lymphom     | ZLK                  |                                     |
| 15  | M/A.D           | 12.01.43  | 10.06.99     | 17.06.99 | unbekannt  | 28.06.99      | Lymphom     | Schädelbasis         |                                     |
| 16  | W/M.A           | 05.10.11  | ED=OP        | 24.09.98 | verstorben | 12.10.98      | Lymphom     | OK                   |                                     |
| 17  | M/B.J           | 05.11.76  | ED=OP        | 14.06.00 | unbekannt  | 13.07.00      | Lymphom     | OK                   |                                     |
| 18  | W/B.I           | 07.08.51  | ED=OP        | 10.05.00 | unbekannt  | 13.07.00      | Lymphom     | ZLK                  |                                     |
| 19  | M/L.J           | 31.07.96  | 18.06.02     | 21.06.02 | lebt       | 30.06.02      | Lymphom     | UK                   |                                     |
| 20  | M/J.K           | 14.06.61  | 02.03.99     | 16.03.99 | unbekannt  | 26.04.00      | Lymphom     | ZLK                  |                                     |
| 21  | W/P.R           | 24.02.52  | 20.02.00     | 23.02.00 | lebt       | 24.11.00      | Mamma-Ca.   | UK/ ZLK              | Pulmonal, cerebral, hepatisch       |
| 22  | W/M.L           | 16.08.22  | 18.08.95     | 29.08.95 | verstorben | 08.04.96      | Mamma-Ca.   | Wange                | Femur, Wirbelsäule, Becken, Tibia   |
| 23  | W/S.B           | 24.03.42  | 02.01.91     | 07.01.91 | verstorben | 20.10.91      | Mamma-Ca.   | UK/ ZLK              | Sternum, Occipital, Sitzbein, Rippe |
| 24  | W/A.E           | 01.11.35  | 07.11.93     | 09.11.93 | verstorben | 03.03.94      | Mamma-Ca.   | Schädelkalot         | Hepatisch                           |
| 25  | W/M.M           | 20.1.1890 | ED=OP        | 02.05.78 | verstorben | 13.05.78      | Mamma-Ca.   | UK                   | Darmbein                            |
| 26  | W/J.M           | 13.05.17  | 09.04.73     | 15.04.73 | verstorben | 08.05.74      | Mamma-Ca.   | UK                   | Pulmonal                            |
| 27  | W/S.H           | 28.08.43  | 03.01.89     | 11.01.89 | verstorben | 20.09.89      | Mamma-Ca.   | UK/                  | Hepatisch                           |
| 28  | W/L.R           | 05.03.25  | 11.04.92     | 25.04.92 | verstorben | 19.08.92      | Mamma-Ca.   | Schädelkalot         | Hepatisch                           |

| Nr. | Geschlecht / NI | Geb.Dat  | Erstdiagnose | Op-Datum | Ereignis   | Ereignisdatum | Primärtumor  | Metastase im MKG              | sonstige Metastasen    |
|-----|-----------------|----------|--------------|----------|------------|---------------|--------------|-------------------------------|------------------------|
| 30  | W/ N.A-M        | 22.11.29 | ED=OP        | 08.08.77 | unbekannt  | 02.12.82      | Mamma-Ca.    | UK                            |                        |
| 31  | W/ S.A          | 01.09.04 | 04.02.85     | 11.02.85 | verstorben | 11.06.85      | Mamma-Ca.    | Wange                         |                        |
| 32  | W/ S.I          | 25.11.28 | 21.08.89     | 25.08.89 | verstorben | 03.02.90      | Mamma-Ca.    | UK                            | Pulmonal               |
| 33  | W/ W.H          | 19.06.32 | 06.10.99     | 14.10.99 | lebt       | 05.12.01      | Mamma-Ca.    | Gl. parotis                   |                        |
| 34  | W/ F.A          | 03.10.37 | 11.10.99     | 16.10.99 | lebt       | 08.11.01      | Mamma-Ca.    | ZLK                           |                        |
| 35  | W/ C.E          | 04.11.52 | 04.01.02     | 13.01.02 | lebt       | 11.03.02      | Mamma-Ca.    | ZLK                           |                        |
| 36  | W/ L.A-A        | 14.10.41 | ED=OP        | 08.01.98 | lebt       | 04.07.01      | Mamma-Ca.    | ZLK                           |                        |
| 37  | W/ R.H          | 30.12.21 | 20.12.98     | 28.12.98 | verstorben | 22.04.99      | Mamma-Ca.    | Schädelklotter/<br>Orbitawand |                        |
| 38  | W/ S.I          | 19.09.49 | ED=OP        | 07.06.97 | verstorben | 05.11.99      | Mamma-Ca.    | UK                            |                        |
| 39  | M/ H.H-P        | 08.03.51 | ED=OP        | 21.08.97 | verstorben | 22.09.97      | Bronchia-Ca. | Jochbein                      |                        |
| 40  | M/ F.H-W        | 06.12.44 | 15.03.96     | 22.03.96 | verstorben | 28.02.97      | Bronchia-Ca. | Wange                         | Cerebrum, Mediastinum  |
| 41  | W/ O-B;D        | 05.01.37 | 18.09.99     | 23.12.99 | verstorben | 26.01.00      | Bronchia-Ca. | Mundschleimhaut               |                        |
| 42  | M/ H.R          | 17.04.25 | 13.07.92     | 18.07.92 | verstorben | 12.11.92      | Bronchia-Ca. | UK                            | Femur, Wirbelsäule     |
| 43  | M/ J.A          | 28.11.14 | 05.04.82     | 13.04.82 | verstorben | 18.08.82      | Bronchia-Ca. | UK/ ZLK                       |                        |
| 44  | W/ L.A          | 14.07.54 | 26.01.91     | 03.02.91 | verstorben | 13.12.91      | Bronchia-Ca. | Mundschleimhaut               | Ovarien, Nieren, Tibia |
| 45  | W/ W.H          | 26.03.11 | ED=OP        | 05.08.74 | verstorben | 24.11.75      | Bronchia-Ca. | UK                            | Pulmonal               |
| 46  | M/ F.W          | 10.07.01 | 09.02.78     | 18.02.78 | verstorben | 05.01.79      | Bronchia-Ca. | UK                            |                        |
| 47  | M/ K.L          | 05.05.28 | ED=OP        | 19.07.79 | verstorben | 04.09.82      | Bronchia-Ca. | UK                            |                        |
| 48  | M/ H.I          | 01.06.27 | ED=OP        | 12.04.77 | verstorben | 12.05.79      | Bronchia-Ca. | OK                            |                        |
| 49  | M/ K.J          | 01.03.42 | ED=OP        | 03.02.92 | verstorben | 23.04.94      | Bronchia-Ca. | UK                            |                        |
| 50  | W/ L.K          | 07.01.21 | ED=OP        | 19.11.91 | verstorben | 14.07.93      | Hypemepnrom  | UK                            | LK-Psoas               |
| 51  | W/ P.M          | 01.12.21 | 06.07.94     | 11.08.94 | verstorben | 29.08.94      | Hypemepnrom  | UK                            | Pulmonal               |
| 52  | M/ B.K          | 01.03.40 | ED=OP        | 01.09.92 | verstorben | 29.08.94      | Hypemepnrom  | UK                            | Wirbelsäule            |
| 53  | W/ H.O          | 01.03.20 | 21.10.78     | 07.11.78 | verstorben | 15.07.80      | Hypemepnrom  | UK                            |                        |
| 54  | M/ N.H          | 04.08.39 | ED=OP        | 02.12.82 | verstorben | 15.07.83      | Hypemepnrom  | UK                            |                        |
| 55  | W/ B.E          | 24.02.05 | 02.10.84     | 15.10.84 | verstorben | 01.11.84      | Hypemepnrom  | UK                            |                        |
| 56  | M/ Z.L          | 10.03.30 | 01.10.93     | 06.11.93 | verstorben | 26.10.94      | Hypemepnrom  | Gl. parotis                   | Pulmonal, Becken       |
| 57  | M/ M.G          | 17.04.32 | 08.04.01     | 14.04.01 | lebt       | 22.09.01      | Hypemepnrom  | UK                            | Pulmonal               |
| 58  | M/ D.J          | 30.06.44 | 28.01.01     | 29.01.01 | verstorben | 30.07.01      | CUP-Syndrom  | ZLK                           |                        |
| 59  | M/ W.T          | 17.11.60 | 02.12.99     | 04.12.99 | unbekannt  | 20.06.00      | CUP-Syndrom  | ZLK                           | Sternum, Femur, Rippe  |
| 60  | M/ H.P-J        | 07.05.43 | 03.12.00     | 14.12.00 | verstorben | 19.01.01      | CUP-Syndrom  | UK                            | Pulmonal, Scapula      |
| 61  | M/ W.H-D        | 19.09.36 | 05.02.99     | 10.02.99 | unbekannt  | 05.12.99      | CUP-Syndrom  | Gl. submand.                  |                        |

| Nr. | Geschlecht / NI | Geb.Dat  | Erstdiagnose | Op-Datum | Ereignis   | Ereignisdatum | Primärtumor      | Metastase im MKG         | sonstige Metastasen                      |
|-----|-----------------|----------|--------------|----------|------------|---------------|------------------|--------------------------|--|
| 62  | M/L.J           | 09.08.39 | 01.10.98     | 04.10.99 | unbekannt  | 22.10.01      | CUP-Syndrom      | ZLK                      |  |
| 63  | M/H.K           | 04.12.40 | 25.03.98     | 01.04.98 | verstorben | 15.10.98      | CUP-Syndrom      | ZLK                      |  |
| 64  | M/W.L           | 13.07.44 | 24.07.98     | 05.08.98 | lebt       | 30.05.01      | CUP-Syndrom      | ZLK                      |  |
| 65  | M/P.J           | 01.08.39 | ED=OP        | 26.03.96 | verstorben | 11.05.96      | CUP-Syndrom      | ZLK                      |  |
| 66  | M/P.C           | 23.12.34 | 29.01.01     | 06.02.01 | verstorben | 26.05.01      | Malines Melanom  | Gl.submand./ZLK          | Pulmonal                                 |
| 67  | W/P.L           | 24.12.23 | 05.07.97     | 10.07.97 | verstorben | 05.09.01      | Malines Melanom  | ZLK                      |  |
| 68  | W/R-M.M         | 26.04.35 | 25.06.98     | 05.07.98 | verstorben | 14.08.98      | Malines Melanom  | UK                       | Cerebrum, Nebenniere, Tibia              |
| 69  | W/HE            | 13.09.11 | 02.08.91     | 07.08.91 | verstorben | 14.10.94      | Malines Melanom  | Wange                    |  |
| 70  | W/S.I           | 05.07.15 | 03.12.98     | 10.12.98 | verstorben | 01.02.99      | Malines Melanom  | Gl. parotis              | Pulmonal                                 |
| 71  | W/H.I           | 24.03.27 | ED=OP        | 09.01.97 | lebt       | 27.04.00      | Histiozytom      | Nasenflügel              |  |
| 72  | M/S.L           | 03.08.57 | ED=OP        | 03.02.98 | lebt       | 23.02.01      | Histiozytom      | Augenlid                 |  |
| 73  | M/J.O           | 20.07.69 | 29.09.99     | 12.10.99 | lebt       | 21.12.01      | Histiozytom      | UK/OK                    |  |
| 74  | M/A.K           | 05.03.63 | 27.07.99     | 15.08.99 | unbekannt  | 07.09.00      | Histiozytom      | UK                       |  |
| 75  | M/B.O           | 19.04.82 | ED=OP        | 14.07.97 | unbekannt  | 15.08.00      | Histiozytom      | UK                       | Wirbelsäule, Clavicula, Os Sacrum, Rippe |
| 76  | W/L.L           | 10.10.34 | ED=OP        | 06.01.92 | verstorben | 02.09.92      | Plasmozytom      | UK                       |  |
| 77  | M/S.J           | 02.12.28 | ED=OP        | 01.06.00 | lebt       | 25.03.03      | Plasmozytom      | UK                       |  |
| 78  | M/P.W           | 20.09.42 | 23.01.02     | 01.02.02 | unbekannt  | 14.06.03      | Plasmozytom      | UK                       | Wirbelsäule, Rippe, Humerus, Femur       |
| 79  | W/M.E           | 07.10.23 | ED=OP        | 03.05.97 | verstorben | 27.06.99      | Plasmozytom      | Keilbeinhöhle            |  |
| 80  | W/V.A           | 01.11.24 | 02.05.98     | 04.05.98 | verstorben | 17.11.99      | Plasmozytom      | UK, OK, Schädelkalotte   | Femur, Rippe                             |
| 81  | M/S.G           | 01.09.40 | 08.06.89     | 16.06.89 | verstorben | 17.07.89      | Rektum-Ca.       | UK                       | Pulmonal, Cerebellum                     |
| 82  | M/E.W           | 24.04.24 | 04.12.87     | 13.12.87 | verstorben | 07.11.88      | Rektum-Ca.       | UK                       | Rippe, Becken, Wirbelsäule               |
| 83  | M/C-G-F         | 11.12.11 | ED=OP        | 07.01.80 | verstorben | 11.01.80      | Rektum-Ca.       | UK                       |  |
| 84  | M/E.E           | 20.07.08 | 04.08.89     | 11.08.89 | verstorben | 26.09.89      | Prostata-Ca.     | UK                       |  |
| 85  | M/H.H           | 10.08.43 | 29.01.90     | 07.02.90 | verstorben | 03.04.91      | Prostata-Ca.     | UK/Schädelkalotte        | Wirbelsäule                              |
| 86  | W/B.A           | 20.11.31 | 13.05.01     | 17.05.01 | verstorben | 02.01.02      | Chondrosarkom    | OK                       | Pulmonal, Hepatisch                      |
| 87  | M/V.J           | 29.09.20 | 10.05.99     | 15.05.99 | verstorben | 15.09.00      | Chondrosarkom    | Gl. parotis, Gl.submand. | Pulmonal                                 |
| 88  | W/A.B           | 10.04.55 | 19.03.98     | 23.03.98 | verstorben | 31.03.98      | Liposarkom       | Wange                    |  |
| 89  | W/B.S           | 15.02.15 | ED=OP        | 03.08.81 | verstorben | 20.08.81      | Schilddrüsen-Ca. | UK                       |  |
| 90  | M/H.R           | 15.09.24 | 01.04.89     | 12.04.89 | verstorben | 03.02.90      | Urothel-Ca.      | UK/ZLK                   |  |



| Nr. | Geschlecht /<br>NI | Geb.Dat  | Erstdiagnose | Op-Datum | Ereignis   | Ereignisdatum | Primärtumor | Metastase im MKG | sonstige Metastasen   |
|-----|--------------------|----------|--------------|----------|------------|---------------|-------------|------------------|---|
| 91  | M/ L.E             | 11.07.41 | 05.04.00     | 11.04.00 | verstorben | 12.08.00      | Kolon-Ca.   | OK               | Cerebrum, Mediastinum,<br>Retroperitoneum, Pulmonal,<br>Hepatisch |
| 92  | W/ S.E             | 27.10.19 | 03.08.00     | 07.08.00 | verstorben | 02.02.02      | Vulva-Ca.   | Gl.submand.      |   |

UK= Unterkiefer  
 OK= Oberkiefer  
 ZLK= zervikale Lymphknoten  
 Ca.= Karzinom

- 1. Abdul-Karim FW, Ayala AG, Chawla SP, Jing BS, Goepfert H**  
Malignant fibrous histiocytoma of jaws. A clinicopathologic study of 11 cases.  
Cancer 1985; 56: 1590-1594
- 2. Abrams HL, Spiro L, Goldstein N**  
Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases.  
Cancer 1950; 3: 74- 85
- 3. Achar MVR**  
Metastatic hypernephroma occurring in nasal septum.  
Arch Otolaryngol 1955; 62: 644-648
- 4. Adler CP**  
Knochenkrankheiten.  
Thieme Verlag, Stuttgart New York 1983; S. 272-276
- 5. Anavi Y, Hermann GE, Graybill S, MacIntosh RB**  
Malignant fibrous histiocytoma of the mandible.  
Oral Surg 1989; 68: 436-443
- 6. Arkless R**  
Renal carcinoma: how it metastases.  
Radiology 1965; 84: 496
- 7. Atkins RT**  
Metastatic hypernephroma in the nasal septum and accessory sinuses.  
Laryngoscope 1924; 34: 740
- 8. Bailey BMW**  
A rare malignant connective tissue tumor arising in the upper lip.  
Brit J oral Surg 1983; 21: 129-132
- 9. Balaji R, Ramachandran K, Somanathan T, Nair SG, Krishnakumar AS, Venugopal M**  
Breast metastases in an adolescent woman with alveolar rhabdomyosarcoma of the maxillary sinus.  
Breast J 2007; 13: 426-428
- 10. Balana C, Manzano JL, Moreno I**  
A Phase II Study of Cisplatin, etoposide and gemcitabine in an unfavourable group of patients with carcinoma of unknown primary site.  
Ann Oncol 2003; 14: 1425-1429
- 11. Balch Ch M, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM**  
Cutaneous melanoma. Clinical management and treatment results worldwide.  
Semin Surg Oncol 1992; 8: 400-414

**12. Bataille R, Sany J**

Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases.

Cancer 1981; 48: 845-851

**13. Batsakis JK, McBurney TA**

Metastatic neoplasms to the head and neck.

Surg Gynecol Obstet 1971; 133: 673-677

**14. Bayer Kristensen I, Lone Munk S, Jensen M**

Chondrosarcoma.

Acta Pathol Microbiol 1986; 94: 73-77

**15. Becker FO, Schwartz TB**

Normal Fluorine-18 bone scans in metastatic bone disease.

JAMA 1973; 225: 628-629

**16. Berge T, Toremalm N**

Bronchial cancer: a clinical and pathology study.

Scand J Respir Dis 1975; 56: 109-119

**17. Bergersen PJ, Kennedy Pj, Kneale KL**

Metastatic tumors of the parotid region.

Aust N Z J Surg 1987; 57: 23-26

**18. Bhaskar SN**

Oral manifestations of metastatic tumors.

Postgrad Med 1971; 49: 155-158

**19. Bhaskar SN, Levin MP**

Histopathology of human gingiva, study based on 1269 biopsies.

J Periodontol 1973; 44: 3-17

**20. Blanco G, Holli K, Heikkinen M, Kallionieni OP, Taskinen P**

Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationships to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading.

Br J Cancer 1990; 62: 142-146

**21. Blitzer A, Lawson W, Zak FG, Biller HF, Som ML**

Clinico-pathological determinants in prognosis of fibrous histiocytomas of head and neck.

Laryngoscope 1981; 91: 2053-2070

**22. Bocca E**

Surgical management of supraglottic cancer and its lymph node metastases in a conservative perspective.

Ann Otol Rhinol Laryngol 1991; 100: 261-267

- 23. Borowitz MJ, Reichert TA, Brynes RK, Cousar J, Whitcomb CC, Collins RD, Crissman JD, Byrne GE**  
The phenotypic diversity of peripheral T-cell lymphomas.  
Hum Pathol 1986; 17: 467-473
- 24. Brabant H, Demoulin JP**  
Les metastases buccales des cancers extra-oraux : Etude de 332 cas.  
Rev Med Bruxelles 1967; 23: 407-417
- 25. Brandes A, Gehrke G, Bschorer R, Fuhrmann A, Rother U**  
Ossäre Manifestation von Fernmetastasen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich  
Quintessenz 1996; 47: 317-324
- 26. Brasfield RD**  
Liposarcoma.  
CA Cancer J Clin 1970; 20: 3-8
- 27. Brodsky G, Rabson AB**  
Metastasis to the submandibular gland as the initial presentation of small cell lung carcinoma.  
Oral Surg 1984; 58: 76-80
- 28. Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL**  
Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience.  
Brit J Radiol 1984; 57: 323-327
- 29. Bruce KW, Royer RQ**  
Multiple myeloma occurring in the jaws: a study of 17 cases.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1953; 6: 729-744
- 30. Burri c, Betzler M**  
Continuity resection of the distal radius.  
Arch Orthop Trauma Surg 1979; 94: 119-125
- 31. Bünte H, Beck H**  
Pathologische Frakturen in Skelettmetastasen maligner Tumoren.  
Internistische Praxis 1971; 11; 597-604
- 32. Cash CD, Royer RQ, Dahlin DC**  
Metastatic tumors of the jaws.  
Oral Surg 1961; 14: 897-905
- 33. Castiglione M, Schnurch HG, Bender HG, Goldhirsch A**  
Prinzipien der adjuvanten medikamentösen Therapie beim Mammakarzinom.  
Gynäkologie 1994; 27: 49-63
- 34. Cataldo E, Savage M, Shklar G**  
Osteogenic sarcoma of femur metastatic to the mandible.  
J Oral Surg 1965; 19: 86-92

- 35. Chak LY, Cox RS, Bostwick DG, Hoppe RT**  
Solitary plasmocytoma of bone: treatment, progression and survival.  
J Clin Oncol 1987; 5: 1811-1815
- 36. Chen HH, Fong L, Su IJ, Ting LL, Hong RL, Leung HW, Lui LT**  
Experience of radiotherapy in letal midline granuloma with special emphasis on centrofacial T-cell lymphoma: a retrospective analysis covering a 34-year period.  
Radiother Oncol (Ireland) 1996; 38: 1-6
- 37. Ciola B, Yesner R**  
Radiographic manifestations of a lung carcinoma with metastases to the anterior maxilla.  
Oral surg 1977; 44: 811-816
- 38. Clausen F, Poulsen H**  
Metastatic carcinoma to the jaws.  
Path Microbiol Scan 1963; 57: 361-374
- 39. Colemann RE**  
Skeletal complications of malignancy.  
Cancer 1997; 8: 1588-1594
- 40. Dahlin DC, Unni KK**  
Grading of bone tumors.  
Semin Diagn Pathol 1984; 1: 165-172
- 41. de Bree R, Leemans CR, Castelijns JA, Hoekstra OS**  
The detection rate for lung metastases or synchronous lung primary tumors in patients with newly diagnosed head and neck squamous cell carcinoma.  
Head Neck 2006; 28: 280-281
- 42. De La Monte SM, Moore GW, Hutchins GM**  
Metastatic behaviour of prostate cancer. Cluster analysis of pattern with respect to estrogen treatment.  
Cancer 1986; 58: 985-993
- 43. Delfino JJ, wilson TK, Rainero DM**  
Metastatic adenocarcinoma from the colon to the mandible.  
J Oral Maxillofac Surg 1982; 40: 188-190
- 44. Deubel M, Riemenschneider H, Ohnsorge P**  
Fall eines Mittelliniengranuloms bei einem 29 jährigen Patienten.  
HNO 1996; 44: 207-212
- 45. Dib LL, Soares AL, Sandoval RL, Nannmark U**  
Breast metastases around dental implants: a case report.  
Clin Implant Dent Relat Res 2007; 9: 112-115

**46. Dietrich A**

Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie.  
Hirtzel, Stuttgart 1948: S 260

**47. Donati MB, Poggi A**

Malignancy and haemostasis.  
Br J Haematol 1980; 44: 173-182

**48. Doyle JL, Goldman HM**

Primary osteogenetic sarcoma and metastatic renal-cell carcinoma of the mandible. Case reports and necropsy findings.  
Oral Med Oral Pathol 1966; 21: 419-430

**49. Droese M**

Pathologie der papillären Schilddrüsenkarzinome.  
Schattauer, Stuttgart, 1987; 37-47

**50. Düker J, Otten JE, Schilli W**

Differentialdiagnostische Gesichtspunkte zur Beurteilung von Knochenmetastasen im Röntgenbild der Kiefer.  
Dtsch Zahnärztl Z 1981; 36: 755-759

**51. Eckardt A, Nommels R**

Breast carcinoma metastatic to the gingiva.  
J Oral Maxillofac Surg 1986; 44: 902-905

**52. Ellis GL, Jensen JL, Reingold IM, Barr RJ**

Malignant neoplasms metastatic to the gingiva.  
Oral Surg Oral Med Oral Path 1977; 44: 238-245

**53. Enzinger FM, Weiss W, Langloss JM**

Value of S-100 protein in the diagnosis of soft tissue tumors with particular reference to benign and malignant schwann cell tumors.  
Lab Invest 1983; 49: 299-308

**54. Epstein JB, Voss NJS, Stevenson-Moore P**

Maxillofacial manifestations of multiple myeloma.  
Oral Surg 1984; 57: 267-271

**55. Fechner RE, Mills SE**

Tumors of the bones and joints.  
Atlas of tumor pathology; Bethesda, MD 1993; p 221

**56. Feinmesser R, Libson Y, Uziely B, Gay I**

Metastatic carcinoma to the temporal bone.  
Am J Otolaryngol 1986; 7: 119-120

**57. Feldman F, Norman P**

Intra- and extraosseous malignant histiocytoma.  
Radiology 1972; 104: 497-508

- 58. Fell P, O'Connor M, Smith JM**  
Primary lymphoma of prostate presenting as bladder outflow obstruction.  
Urology 1987; 29: 555-559
- 59. Ferlito A, Caruso Gm, Recher G**  
Secondary laryngeal tumors: report of seven cases with review of the literature.  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988; 114: 635-639
- 60. Fidler IJ**  
Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor emboli labelled with 125-I-5-Iodo-2'-deoxyuridine.  
J Natl Cancer Inst 1970; 45: 773-782
- 61. Fidler IJ, Gerstein DM, Kripke ML**  
Influence of immune status on the metastasis of three murine fibrosarcomas of different immunogenicities.  
Cancer Res 1979; 39: 1816-1821
- 62. Fidler IJ, Gerstein DM, Riggs C**  
Relationship of host immune status of tumor cell arrest, distribution and survival in experimental metastasis.  
Cancer 1977; 40: 46-55
- 63. Fidler IJ, Cifone MA**  
Properties of metastatic and non metastatic cloned subpopulations of an ultra violet light induced murine fibrosarcoma of recent origin.  
Am J Path 1979; 97: 633-648
- 64. Finkelstein JZ, Eckert H, Isaak H, Hogging G**  
Bone marrow metastasis in children with solid tumor.  
Am J Dis Child 1970; 119: 49-55
- 65. Franzen A, Pflatz M**  
Parotistumoren nicht glandulären Ursprungs: Nah- und Fernmetastasen in der Ohrspeicheldrüse.  
Laryngorhinootologie 1997; 76: 735-739
- 66. Frey KW, Sonntag A, Scheybani M, Kraus O, Fuchs P**  
Knochenszintigraphie mit Strontium 85.  
Fortschr Röntgenstr 1967; 106: 206-215
- 67. Fuchs R, Westerhausen M, Knieriem HJ, Makoski HB**  
Diagnosis and classification of soft-tissue sarcomas.  
Dtsch Med Wochenschr 1986; 111: 707-709
- 68. Ganzer U, Donath K, Schmelzle R**  
Geschwülste der inneren Nase, der Nasennebenhöhlen, des Ober- und Unterkiefers. in: Naumann HH., Helms J., Herberhold C., Kastenbauer E (Hrsg) Otto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis.1992 Thieme, Stuttgart New York

**69. Garnik MB, Canellos GP, Richie JP**

Treatment and surgical staging of testicular and primary extragonadal germ cell cancer.

JAMA 1983; 250: 1733-1741

**70. Geschikter CF, Copeland MM**

Classification of bone tumors.

Bull Hosp Joint Dis 1951; 12: 498-513

**71. Giles FJ**

Current therapy of refractory multiple myeloma.

Stem Cells 1995; 2: 88-105

**72. Gimbrone MA, Leaparan SB, Contran RS, Folkmann J**

Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularisation.

J exp Med 1972; 136: 261-276

**73. Gnepp DR**

Metastatic disease to the major salivatory glands. Surgical pathology of the salivary glands.

WB Saunders Philadelphia 1991:pp 421-425

**74. Götzfried HF, Eggert JH**

Malignom- speziell Hypernephrommetastasen im Kiefer- und Gesichtsbereich.

Dtsch Z Stomat 1983; 80: 442-450

**75. Grätz KW, Sailer HF, Makek M**

Ossäre Metastasen im Ober- und Unterkiefer.

Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 1990; 14: 122-131

**76. Grundmann E**

Einführung in die allgemeine Pathologie. 8. Auflage

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart New York 1992; S. 129-161

**77. Gyenes V, Csiba A, Inovay J**

Über die im Kiefer vorkommenden Tumor-Metastasen.

ZWR 1982; 91: 56-59

**78. Hajdu SJ**

Pathology of soft tissue tumors.

Lea and Febinger, Philadelphia 1979

**79. Hatziotis CJ, Constantinidou H, Papanayotou PH**

Metastatic tumors of the oral soft tissues.

Oral surg 1973; 36: 544-550

**80. Hall SM, Buzdar AU, Blumenstein GR**

Cranial nerve palsies in metastatic breast cancer due to osseous metastasis without cranial involvement.

Cancer 1983; 52: 180-184

**81. Hanna N**

Expression of metastatic potential of tumor cells in young nude mice is correlated with low levels of natural killer cell- mediated cytotoxicity.  
Int J Cancer 1980; 26: 675-680

**82. Hanna N**

Inhibition of experimental tumor metastasis by selective activation of natural killer cells.  
Cancer Res 1982; 42: 1337-1345

**83. Hanna N, Fidler IJ**

Role of natural killer cells in the destruction of circulating tumor emboli.  
J Nat Cancer Inst 1980; 65: 801-809

**84. Hansen HH, Muggia FM, Selawry OS**

Bone marrow examination in 100 consecutive patients with bronchogenic carcinoma.  
Lancet 1971; 2: 443-445

**85. Hart IR, Fidler IJ**

The implications of tumor heterogeneity for studies on the biology and therapie of cancer metastasis.  
Biochim Biophys Acta 1981; 651: 37-50

**86. Hartmann RE, Huland H, Henke RP**

Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy specimens.  
Urology 2001; 57: 486-490

**87. Harrington KD, Sim FH, Enis JE, Johnston JO, Dick HM, Gristina AG**

Methylmetacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures.  
J Bone Joint Surg Am 1976; 8: 1047-1055

**88. Harvey HA**

Issues concerning the role of chemotherapy and hormonal therapy of bone metastases from breast carcinoma.  
Cancer 1997; 80: 1646-51

**89. Hashimoto N, Kurihara K**

Pathological characteristics of oral lymphomas.  
J Oral Pathol 1982; 11: 214-227

**90. Hay ID, Granz CS, van Heerden JA**

Papillary thyroid microcarcinoma : a study of 535 cases observed in a 50-year period.  
Surgery 1992; 112: 1139-1147

**91. Hayter JP, Williams DM, Cannell H, Hope-Stone H**

Malignant fibrous histiocytoma of the maxilla.  
J Maxillo Fac Surg 1985; 13: 167-171

**92. Healy JH, Lane JM**

Chondrosarcoma.  
Clin Orthop 1986; 204: 119-129

**93. Heiland M, Tietke M, Vesper M, Friedrich R, Schmelzle R**

Röntgenologische Manifestation eines ausgedehnten Plasmozytoms.  
Quintessenz 2000; 11: 1165-1168

**94. Heimpel H, Herfarth C, Schreml W**

Adjuvant intermittent chemoimmunotherapy for primary breast cancer. A prospective study with immunologic follow-up.  
Recent Results Cancer Res 1982; 80: 185-191

**95. Hemberger SC**

Metastasierungswege und prognostische Faktoren bei lokoregionärer Metastasierung kutaner maligner Melanome.  
Dissertationsschrift 2001; Universität Heidelberg

**96. Hendersen DE, Dahlin DC**

Chondrosarcoma of bone: a study of 288 cases.  
J Bone Joint Surg 1963; 45: 1450-1458

**97. Hermanek P**

Klinische Pathologie der Weichteiltumoren.  
Chirurg 1977; 48: 685-691

**98. Heuck F**

Röntgen-Morphologie der sekundären, metastatischen Knochentumoren.  
Radiologie 1978; 18: 287-301

**99. Hirota J, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Ueta E, Hiroi M, Hara H**

Midline malignant B-cell Lymphoma with leukemic transformation.  
Cancer 1992; 70: 2958-2962

**100. Hortobagyi GN**

Bone metastases in breast cancer patients.  
Semin Oncol 1991; 5: 11-15

**101. Hopkins GB, Kristensen KAB, Campbell CG**

Skeletal scintigraphy.  
West J Med 1974; 120: 448-451

**102. Jaffe HL, Rusche CF**

Treatment of bladder and prostatic cancer by combined interstitial isotope radiation and the cobalt bomb.  
J Urol 1958; 79: 474-489

**103. Jakse G**

Nierenbecken- und Harnleiterkarzinom. In H.Rübben (Hrsg):  
Uroonkologie.  
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1997: S. 57-84

**104. Jones HM**

Cartilaginous tumors of head and neck.  
J Laryngol Otol 1973; 87: 135-151

**105. Jordan J, Cieszynska J, Stalke M**

Metastases from distant primary tumors to the head and neck  
Otolaryngol Pol 2004; 58: 459-467

**106. Jungblut JR, Hoppe W**

Malignant histiocytoma. Current status and therapy.  
Fortsch Kiefer Gesichtschir 1988; 33: 34-36

**107. Kaugars GE, Svirsky JA**

Lung malignancies metastatic to the oral cavity.  
Oral Surg 1981; 51: 179-186

**108. Khurana JS, Rosenthal DI, Rosenberg AE, Mankin HJ**

Skeletal metastases in liposarcoma detectable only by magnetic resonance imaging.  
Clin Orth and related research 1989; 243: 204-207

**109. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T**

Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases.  
J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4043-4049

**110. Kober B, Kimmig B**

Skelettszintigraphie in der Onkologie.  
Röntgenpraxis 1981; 34: 156

**111. Kölbl O, Kiricuta IC, Willner J, Flentje M**

Die Skelettmastase beim Mammakarzinom.  
Zentralblatt für Chirurgie 1997; 122: 97-102

**112. Lambertenghi-Deliliers G, Bruno E, Cortelezzi A, Fumagalli L, Morosini A**

Incidence of jaw lesion in 193 patients with multiple myeloma.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988; 65: 533-537

**113. Layton MG, Franks LM**

Heterogeneity in a spontaneous mouse lung carcinoma: selection and characterisation of stable metastatic variants.  
Br J Cancer 1984; 49: 415-421

**114. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, Harvey J, Contesso G, Spielmann M, Rouesse J**

Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation.  
Arch Intern Med 1988; 148: 2035-2039

- 115. Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J**  
Second neoplasm in patients with head and neck cancer.  
Head Neck 1999; 21: 204-210
- 116. Leung CY, Cummings RG, Keith AR, Lowe JE**  
Chondrosarcoma metastatic to the heart.  
Ann Thorac Surg 1988; 45: 245-291
- 117. Li L, Friedrich RE, Schmelzle R., Donath K**  
Metachronous bilateral metastases of renal cell carcinoma to the parotid region.  
J Oral Maxillofac Surg 2001; 59: 434-438
- 118. Lichtenstein L, jaffe HL**  
Chondrosarcoma of bone.  
Am J Pathol 1943; 19: 553-589
- 119. Lindemann A**  
Zur Pathogenese und Klinik der Geschwülste des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereiches.  
Dtsch Zahnärztl Zschr 1948; 3: 781-789
- 120. Lippman SM, Grogan ZM, Spier CM, Koopmann CF, Gall EP, Shimm DS**  
Lethal medline granuloma with a novel T-cell phenotype as found in peripheral T-cell lymphoma.  
Cancer 1987; 64: 936-939
- 121. Lob S, Bergmann L, Müller H, Hoelzer D**  
Pleomorphes T-Zell-Lymphom.  
Dtsch med Wschr 1991; 116: 986-991
- 122. Lodwick GS**  
A probabilistic approach to the diagnosis of bone tumors.  
Radiol Clin North Am 1965; 3: 487-497
- 123. Longo DL, Glatstein E, Duffey PL**  
Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy.  
J Clin Oncol 1989; 7: 1295-1302
- 124. Lotze MT**  
The role of lymph node dissection in the treatment of cancer.  
Lippincott, Philadelphia 1987: pp 223-271
- 125. Lund BA, Soule EH, Moertel CG**  
Hepatocellular carcinoma with metastasis to gingival mucosa: report of case.  
J Oral Surg 1970; 28: 604-607

**126. Maass H**

Mammakarzinom: Epidemiologie.  
Gynäkologie 1994; 27: 3-6

**127. Mace MC**

condylar metastasis from mammary adenocarcinoma.  
Brit J Oral Surg 1978; 15: 227-230

**128. Manni JJ, van den Broek P, van Haelst UJ, Slooff JP, Bruaset I  
Malignant**

Fibrous histiocytoma of the tongue.  
J Maxillofac Surg 1986; 14: 103-107

**129. Mathis H., Kornrumpf E**

Metastasierung in die Kieferknochen und deren Weichteilbedeckung.  
Dtsch Zahnärztl Z 1956; 11: 1374-1378

**130. Matsumoto Y, Yanagihara N**

Renal clear cell carcinoma metastatic to the nose and paranasal sinuses.  
Laryngoscope 1982; 92: 1190-1193

**131. Maxymiw WG, Patterson BJ, Wood RE, Meharchand JM, Munro  
AJ, Gorska- Flipot I**

B-cell lymphoma presenting as a midfacial necrotizing lesion.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 74: 343-347

**132. Mazzaferi EL, Jhiang SM**

Long-term impact of initial surgery and medical therapy on papillary and  
follicular thyroid cancer.  
Am J Med 1994; 97: 418-428

**133. McCarthy PL, Shklar G**

Diseases of the oral mucosa, 2nd. ed.  
Philadelphia, Lea & Febieger 1980: p 519

**134. McDaniel RK, Luna MA, Simpson PG**

Metastatic tumors in the jaws.  
Oral Surg 1971; 31: 380-386

**135. McKenna RJ, Schwinn CP, Soong KJ, Higinbotham NL**

Sarcomata of the osteogenic series: an analysis of 552 cases.  
J Bone Joint Surg 1966; 48: 1-25

**136. McMillan MD, Edwards JL**

Bilateral mandibular metastases.  
Oral Surg 1975; 39: 959-966

**137. Mendoza CB, Moore GE, Grosswhite LH, Sandberg AA, Watne  
AL**

Prognostic significance of tumor cells in the bone marrow.  
Surg Gynecol Obstet 1969; 129: 483-488

**138. Meyer R**

Geschwulstmetastasen in den Lungen bei Männern und Frauen.  
Z Krebsforsch 1958; 62: 356-360

**139. Meyer L, Shklar G**

Malignant tumors metastatic to mouth and jaws.  
Oral Surg 1965; 20: 350-362

**140. Milobsky SA, Milobsky L, Epstein LI**

Metastatic renal adenocarcinoma presenting as periapical pathosis in the maxilla.  
Oral Surg 1975; 39: 30-33

**141. Mostofy F, Murphy GP**

Histologic assessment and clinical prognosis of renal adenoma.  
J Urol 1970; 103: 31-36

**142. Mörtl M**

Prognosefaktoren beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom.  
Dissertationsschrift 1999; Universität Würzburg

**143. Nagao K, Matsuzaki O, Saiga H, Sugano I, Shigematsu H, Kaneko T, Kitamura T**

Histopathologic studies of undifferentiated carcinoma of the parotid gland.  
Cancer 1982; 50: 1572-1579

**144. Nahum AM, Bailey BJ**

Malignant tumors metastatic to the paranasal sinuses: case report and review of the literature.  
Laryngoscope 1963; 73: 942-953

**145. Nathu RM, Mendenhall NP, Almasri NM, Lynch JW**

Non-Hodgkin lymphoma of the head and neck; 30-year experience at the university of Florida.  
Head Neck 1999; 21: 247-254

**146. Nicolson GL,**

Cell surface molecules and tumor metastasis regulation of metastatic phenotypic diversity.  
Exp Cell Res 1984; 150: 3-22

**147. Nishimura Y**

Metastatic tumors of the mouth and jaws. A review of the Japanese literature.  
J Maxillofac Surg 1982; 10: 253-258

**148. Nofsinger YC, Mirza N, Rowan PT, Lanza D, Weinstein G**

Head and neck manifestation of plasma cell neoplasms.  
Laryngoscope 1997; 107: 741-746

- 149. Nuyens M, Schupbach J, Stauffer E, Zbaren P**  
Metastatic disease to the parotid gland.  
Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 135: 844-848
- 150. Oikarinen VJ, Colonius PEB, Saini P**  
Metastatic tumors to the oral region. An analysis of cases in the literature.  
Proc Finn Dent Soc 1975; 71: 58-65
- 151. Ormann W, Hirschmann WD, Alexandrakis E, Bauerle H**  
Sprue-assoziiertes T-Zell-Lymphom.  
Dtsch med Wschr 1989; 114: 1324-1327
- 152. Pavlidis N, Briasoulas E, Hainsworth J, Greco FA**  
Diagnostik and therapeutic management of cancer of an unknown primary.  
Eur J Cancer 2003; 39: 1990-2005
- 153. Perez-Fidalgo JA, Chirivella I, Laforga J, Colio JM, Blanes MD, Baydal R, Rosello S, De-la-Moreno E, Lluch A**  
Parotid gland metastasis of a breast cancer.  
Clin Transl Oncol 2007; 9: 264-265
- 154. Perlmutter S, Buchner A, Smukler H**  
Metastasis to the gingiva: report of a case of metastasis from the breast and review of the literature.  
Oral Surg 1974; 38: 749-754
- 155. Peyton WT**  
Danger in the use of local infiltration in operation upon malignant tumors.  
Ann Surg 1940; 111: 453-458
- 156. Ramsy AD, Smith WJ, Earl HM, Souhami RL, Isaacson PG**  
T-cell lymphomas in adults. Clinicopathological study of 18 cases.  
J Pathol 1987; 152: 63-76
- 157. Reitan JB, Kaalhus O, Brennhovd IO, Sager EM, Stenweg AE, Talle K**  
Prognostic Factors in Liposarcoma.  
Cancer 1985; 55: 2482-2490
- 158. Rieden K, Kober B, Mende U, zum Winkel K**  
Strahlentherapie pathologischer Frakturen und frakturgefährdeter Skelettläsionen.  
Strahlenther Onkol 1986; 162: 742-749
- 159. Rink B**  
Das maligne fibröse Histiocytom im Kiefer-Gesichtsbereich.  
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 1991; 15: 165-169
- 160. Roberts SS, Watne AL, McGrew EA, McGrath RG, Nanos S, Cole WH**  
Cancer cells in the circulating blood.

Surg Forum 1958; 8: 147-153

**161. Robbins KT**

Primary lymphoma of the mandible.  
Head Neck Surg 1986; 8: 192-199

**162. Rosenthal H, Kolb R, Gratz KF, Reiter A, Galanski M**

Skeletal manifestation of non-Hodgkin lymphoma in pediatric patients.  
Radiologie 2000; 40: 737-744

**163. Röher HD, Goretzki PE**

Surgical treatment of distant metastases from differentiated thyroid cancer.  
Progr Surg 1988; 19: 113-132

**164. Rutishauser G, Graber P, Baumann JM**

Comparative evaluation of serum acid phosphatase, conventional x-ray diagnosis, bone biopsy and Sr 85-bone scanning in the diagnosis of osseous metastases in cancer of the prostate.  
Urologe 1971; 10: 60-62

**165. Sachs RL**

Metastatic carcinoma to the jaw bones.  
J Dent Res 1963; 43: 799-805

**166. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T**

Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved.  
Cancer 1984; 54: 3078-3084

**167. Sakata K, Hareyama M, Oouchi A**

Treatment of localized non-Hodgkin lymphomas of the head and neck; focusing on cases of non-lethal midline granuloma.  
Radiat Oncol Investig 1998; 6: 161-169

**168. Saldanha CBR, Benett C, Evans G, Pambakian H**

Metastasis to the temporal bone, secondary to carcinoma of the bladder.  
J Laryngol Otol 1989; 103: 599-601

**169. Salman I, Langel I**

Metastatic tumors of the oral cavity.  
Oral Surg 1954; 7: 1141-1149

**170. Salzer M, Zwerina H**

Operative Möglichkeiten bei Skelettmetastasen.  
Wiener Med Wochenschrift 1972; 29: 422-425

**171. Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, Hill CS, Schulz PN, Haynie TP, Hickey RC, Clark RL, Goepfert H, Ibanez ML, Litton CE**

Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases.  
J clin Endocrinol 1983; 56: 1131-1138

- 172. Sanner J, Ramin JE, Yang CH**  
Carcinoma of the lung metastatic to the gingiva : review of the literature and report of case.  
J Oral Surg 1979; 37: 103-106
- 173. Schajowicz F**  
Tumors and tumorlike lesions of bone and joints.  
Springer, New York 1981: pp 160-204
- 174. Schildberg FW**  
Palliative surgical procedures in advanced colon cancer.  
Chirurg 1988; 59: 625-633
- 175. Schmelzeisen R, Bach-Diesing H, Wittekind C**  
Clinical aspects and histogenesis of malignant fibrous histiocytoma.  
Fortschr Kiefer Gesichtschir 1988; 33: 29-31
- 176. Schmitt E, Threat B**  
Characteristics of breast cancer in an incident cancer population.  
Am J Roentgenol 1984; 143: 403-406
- 177. Schneider D**  
Fernmetastasen im Unterkiefer und ihre klinische Problematik.  
Dtsch Gesundh Wesen 1984; 39: 1854-1867
- 178. Schneider J, Kaulhausen H**  
Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtsmedizin.  
Kohlhammer 1986; S. 141-146
- 179. Seifert G**  
Zur Pathomorphologie der hämatogenen Metastasierung.  
Pathologie 1983; 4: 194-203
- 180. Seifert G, Hennings K, Caselitz J**  
Metastatic Tumors to the Parotid and submandibular Glands.  
Path Res Pract 1986; 181: 684-692
- 181. Shapiro Ch**  
Bisphosphonates in breast cancer patients with skeletal metastases.  
Hematology/Oncology clinics of North America 1994; 8: 153-163
- 182. Shehadeh NJ, Ensley JF, Kucuk O, Black C, Yoo GH, Jacobs J, Lin HS, Heilbrun LK, Smith D, Kim H**  
Benefit of postoperative chemotherapy for patients with unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck.  
Head Neck 2006; 28: 1090-1098
- 183. Sherry HS, Levy RN, Siffert RS**  
Surgical management of metastatic disease of bone at the hip.  
Clin Orthop Relat Res 1982; 162-169

**184. Smith DB**

Multiple myeloma involving the jaws.  
Oral Surg Oral Med Pathol 1957; 10: 910-919

**185. Snyder MB, Cawson RA**

Jaw and pulpal metastasis of an adrenal neuroblastoma.  
Oral Surg 1975; 40: 775-784

**186. Solomayer EF, Diel IJ, Wallwiener D, Bode S, Meyberg G**

Prognostic relevance of urokinase plasminogen activator detection in micrometastatic cells in the bone marrow of patients with primary breast cancer.  
Br J Cancer 1997; 76: 812-818

**187. Solomon MP, Rosen Y, Gormley M, Jarett W**

Metastatic lesions to the oral soft tissues.  
J Oral Surg 1975; 33: 53-56

**188. Som PM**

Lymph nodes of the neck.  
Radiology 1987; 165: 593-600

**189. Sorbera RJ, Taylor RG**

Carcinoma of the prostate metastatic to the oro-facial region and the mandible.  
Br J Oral Surg 1966; 4: 121-126

**190. Spencer H**

Pathology of the lung.  
Pergamon Press London 1977; 2: 847-853

**191. Steg RF, Dahlin DC, Gores FJ**

Malignant lymphoma of the mandible and maxillary region.  
Oral Surg 1959; 12: 128-141

**192. Stypolkowska J, Bartkowski S, Pana M, Zaleska M**

Metastatic tumors to the jaws and oral cavity.  
J Oral Surg 1979; 37: 805-808

**193. Subramanian G, Afee JG**

A new <sup>99m</sup>Tc for skeletal imaging.  
Radiology 1971; 99: 192-196

**194. Taicher S, Mazar A, Hirshberg A, Dayan D**

Metastatic chondrosarcoma of the gingiva mimicking a reactive exophytic lesion.  
J Periodontal 1991; 62: 223-226

**195. Takahashi H, Tezuka F, Fujita S, Okabe H**

Primary extranodal non-Hodgkin's malignant of the oral region: analysis of 11 autopsy cases.

J Oral Pathol 1987; 16: 241-250

**196. Terheyden H, Dunsche A, Wacker HH**  
Das primäre intraossäre Lymphom des Kiefers.  
Dsch Zahnärztl Z 1997; 52: 73-76

**197. Thomas C, Schmitz-Moormann P, Gebert G**  
Allgemeine Pathologie.  
Schattauer, Stuttgart, New York 1994; S. 167-167

**198. Tsubura E, Yamashita T, Sone S**  
Inhibition of the arrest of haematogenously disseminated tumor cells.  
Cancer metastasis Rev 1984, 33; 223-237

**199. Uehlinger E**  
Das Lungenkarzinom: Probleme der histologischen Klassifikation und Metastasierung.  
Thoraxchirurgie 1971; 19: 237-241

**200. Ugar DA, Turker M, Memis L**  
Primary lymphoma of the mandible : report of a case.  
J Oral Maxillofac Surg 1995; 53: 827-829

**201. Van der Kwast WAM, Van der Waal I**  
Jaw metastases.  
Oral Surg 1974; 37: 850-857

**202. Van der Waal RI, Buter J, Van der Waal I**  
Oral metastases: Report of 24 cases.  
Br J Oral Maxillofac Surg 2003; 41: 3-6

**203. Van Dongen JA**  
Hematogenous metastases. Experimental study and literature survey of the factors influencing the origin, localization and development of tumor metastasis.  
Jaarb K Ned Bot Ver 1961; 11: 215-220

**204. Vant`t Veer LJ, Weigelt B**  
Road map to metastasis.  
Nature Med 2003; 9: 999-1000

**205. Vener J, Rice DH, Newman AN**  
Osteosarcoma and chondrosarcoma of head and neck.  
Laryngoskope 1984; 94: 240

**206. Viadana Bross ID, Pickren JW**  
The metastatic spread of cancers of the digestive system in man.  
Oncology 1978; 53: 114-126

**207. Vidal RW, Devaney K, Ferlito A, Rinaldo A, Carbone A**  
Sinonasal malignant lymphomas : a distinct clinicopathological category.  
Ann Otol Rhinol Laryngol 1999; 108: 411-419

**208. Vinholes J**

Effects of bone metastases on bone metabolism : implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment.  
Cancer treatment reviews 1996; 22: 289-331

**209. Voges GE**

Das klinisch organbegrenzte, radikal operierte Adenokarzinom der Prostata: Invasionscharakteristika, Prognosefaktoren sowie ihr Einfluss auf diagnostische und therapeutische Entscheidungen.  
Habilitationsschrift 1992, Johannes Gutenberg Universität Mainz

**210. Vollrath M, Droese M, Hinney B**

Die Parotis als Zielorgan von Nah- und Fernmetastasen.  
Laryng Rhinol 1981; 60: 38-41

**211. Wahl RA, Röher HD**

Surgery of C-cell carcinoma of thyroid.  
Progr Surg 1988; 19: 100-112

**212. Walther HE**

Simultaneous occurrence of malignant tumors and systemic diseases.  
Radiol Clin 1951; 20: 405-412

**213. Warren S, Witham EM**

Studies on tumor metastasis.  
Surg Gynecol Obstet 1933; 57: 81-85

**214. Weber AL**

Malignant tumors of the sinuses.  
Neuroradiology 1978; 16: 443-448

**215. Webster K**

Adenocarcinoma metastatic to the mandibular condyle.  
J Craniomaxillofac Surg 1988; 16: 230-232

**216. Weiss L**

A pathobiologic overview of metastasis.  
Semin Oncol 1977; 4: 5-17

**217. Weiss SW, Enzinger FM**

Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases.  
Cancer 1978; 41: 2250-2266

**218. Willis RA**

Tumor seminar.  
Tex State J Med 1950; 46: 611-638

**219. Wollner N, Lane JM, Marcove RC, Winchester P, Brill P, Mandell L, Fillipa D, Lieberman P, McGowan N**

Primary skeletal non-Hodgkin's lymphoma in the pediatric age group.  
Med Pediatr Oncol 1992; 20: 506-513

- 220. Wolvius eB, Van der Valk P, Van der Wal JE, Van Diest Pj, Huijgens PC, Van Der Waal I, Snow GB**  
Primary extranodal non-Hodgkin-Lymphoma of the oral cavity. An analysis of 34 cases.  
Eur J Cancer B Oral Oncol 1994; 30: 121-125
- 221. wornom IL, Smith JW, Soong SJ, McElvein R, Urist MM, Balch Ch M**  
Surgery as palliative treatment for distant metastases of melanoma.  
Ann Surg 1986; 204: 181-185
- 222. Yamanaka N, Kataura A, Sambe S, Minase T, Ishii Y**  
Midfacial T-cell lymphoma: characterization by monoclonal antibodies.  
Ann Otol Rhinol Laryngol 1985; 94: 207-211
- 223. Yarrington CT**  
Metastatic malignant disease to the parotid gland.  
Laryngoscope 1981; 91: 517-519
- 224. Zachariades N**  
Neoplasms metastatic to the mouth, jaws and surrounding tissue.  
J Craniomaxillofac Surg 1989; 17: 283-290
- 225. Zollinger HU**  
Pathologische Anatomie, 2.Bd.Spezielle Pathologie.  
George Thieme Verlag, Stuttgart 1968; S. 277
- 226. Zöller H., Singer R**  
Metastasen maligner Tumoren im Bereich des Kiefers.  
Dtsch z Mund Kiefer GesichtsChir 1984; 8: 417-431

## **Danksagung**

Für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für die tatkräftige Unterstützung und wissenschaftliche Betreuung bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. R. Friedrich.

Außerdem danke ich Dr. med. A. Herr für die vielen Hilfen auf dem Weg zu dieser Arbeit

Mein liebevoller Dank gilt meinen Eltern Narges und Haschem für die Jahre lange Unterstützung.

Ganz besonders dankbar bin ich meiner lieben Frau Maryam für die unermüdliche Unterstützung und Geduld.

## **Lebenslauf**

Geburtstag/-ort: 21. Februar 1969 Teheran/Iran

Familienstand: Verheiratet seit dem 25. April 2001 mit Maryam Noorian

Kinder: Abrischam (geb. 2001), Borna (geb. 2003)

Eltern: Vater: Seyed Haschem Agha Mohammad Abadi

Mutter: Narges Esfandiari

### **Schulbildung:**

Grundschule 1975 - 1979 Teheran

Realschule 1979 - 1982 Teheran

Gymnasium 1982 - 1986 Teheran

Aufenthalt in Deutschland seit August 1987

Wirtschaftsgymnasium City-Nord Hamburg 1988 – 1992

Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife 06.1992

### **Berufsausbildung:**

1993 – 1994 Krankenpflegerausbildung (Klinikum Nord /Hamburg)

1994 – 2001 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg,  
Ärztliche Approbation

2001 – 2004 Studium der Zahnmedizin an der Universität Hamburg

2004 – 2005 Studium der Zahnmedizin an der Universität Kiel,  
Zahnärztliche Approbation

03.2008 Facharztprüfung und Anerkennung als Facharzt  
für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

2006.2008 Ästhetische Lasermedizin Universität Greifswald  
Diploma in Aesthetic Laser Medicine

### **Ärztliche Tätigkeit:**

07 – 08. 2002 Hospitation in der Abteilung für MKG-Chirurgie, CA Prof.  
Dr. Dr. Kreuzsch, Klinikum Nord, Hamburg

01 – 06. 2003 Hospitation in der Abteilung für MKG- Chirurgie, CA Prof.  
Dr. Dr. Schmelzle Universitätsklinikum Hamburg

08. 03- 03.08 Assistenzarzt in der Abteilung für MKG-Chirurgie, CA  
Prof. Dr. Hellner, Klinikum Braunschweig

Seit 04.2008 Leitender Oberarzt in der Abteilung für MKG-Chirurgie  
Rotes Kreuz Krankenhaus Kassel, CA Prof. Dr. Dr.  
Terheyden

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

---

Dr. med. Seyed Mohammad Agha Mohammad Abadi

