

**Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

Direktor: Prof. Dr. Dr. Alexander Kübler

**Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle -
eine retrospektive Analyse der
Heilungsergebnisse
von Patienten mit N 1,2,3- Karzinomen
aus den Jahren 1981- 1997**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Zahnmedizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**Vorgelegt von
Maryam Pezeshgi-Khorasgani
aus Dortmund**

Würzburg Oktober 2007

Referent: Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Josip S. Bill

Korreferent: Prof. Dr. med. dent. Angelika Stellzig-Eisenhauer

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 09.05.08

Die Promovendin ist Zahnärztin.

**Der erste Schluck aus dem Becher der Natur führt zum Atheismus,
aber auf dem Grund wartet Gott.**

(Werner Heisenberg)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Einführung | 1 |
| 1.2. Zielsetzung..... | 3 |
| 1.3. Die Therapie von malignen Tumoren der Mundhöhle | 3 |
| 1.3.1. Ätiologie und Diagnostik | 3 |
| 1.3.2. Operative Therapie..... | 7 |
| 1.3.3. Neck Dissection | 8 |
| 1.3.4. Strahlen- und Chemotherapie..... | 13 |
| 1.3.5. Postoperative Bestrahlung..... | 15 |
| 1.3.6. Weichgewebs- und knöcherne Rekonstruktion..... | 15 |
| 1.3.7. Rezidive und Metastasen..... | 17 |
| 1.3.8. Tumornachsorge..... | 17 |
| 2. Material und Methode | 19 |
| 3. Ergebnisse | 20 |
| 3.1. Darstellung des Patientengutes | 20 |
| 3.1.1. Alter und Geschlecht..... | 20 |
| 3.1.2. Tumorart..... | 23 |
| 3.1.3. Lokalisation..... | 23 |
| 3.1.4. Prätherapeutischer TNM-Status | 25 |
| 3.1.4.1. T-Klassifikation..... | 25 |
| 3.1.4.2. N-Klassifikation | 25 |
| 3.1.4.3. M-Klassifikation..... | 26 |
| 3.1.5. Pathologisch-anatomischer Befund..... | 27 |
| 3.2. Therapie | 28 |
| 3.2.1. Radio- und/oder Chemotherapie als alleiniges Therapiekonzept..... | 28 |
| 3.2.2. Operative Therapie in Kombination mit Radio- und/oder Chemotherapie | 30 |
| 3.2.3. Operative Therapie als alleiniges Behandlungskonzept..... | 31 |
| 3.2.4. Neck Dissection | 31 |
| 3.2.5. Unterkieferresection..... | 32 |
| 3.2.6. Rekonstruktion | 32 |
| 3.2.7. Postoperative Bestrahlung..... | 34 |
| 3.3. Rezidive und Metastasen | 34 |
| 3.3.1. Auftreten | 34 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.3.2. | Lokalisation..... | 36 |
| 3.3.3. | Therapie | 38 |
| 3.3.4. | Zusammenhang mit prätherapeutischen Tumoreigenschaften | 38 |
| 4. | Diskussion..... | 40 |
| 4.1. | Alter und Geschlecht | 41 |
| 4.2. | Tumorart | 44 |
| 4.3. | Lokalisation | 45 |
| 4.4. | TNM-Klassifikation..... | 46 |
| 4.4.1. | Tumorausdehnung..... | 46 |
| 4.4.2. | Lymphknotenbefall | 47 |
| 4.4.3. | Metastasierung | 48 |
| 4.5. | Pathologisch-anatomischer Befund | 49 |
| 4.6. | Radikale Resektion und/oder präoperative kombinierte Radio-Chemotherapie..... | 49 |
| 4.7. | Rekonstruktion..... | 53 |
| 4.8. | Rezidive | 54 |
| 5. | Zusammenfassung | 60 |
| 6. | Literatur | 62 |

1. Einleitung

1.1. Einführung

Maligne Tumore der Mund-, Kiefer- und Gesichtsregion wurden in den letzten Jahren immer häufiger dokumentiert. Die häufigsten malignen Neubildungen mit über 90% sind die Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle (Reichart et al. 2002).

Epidemiologischen Schätzungen zufolge ist für die Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx zusammen weltweit mit einer Neuerkrankungsrate von 220,000 Fällen pro Jahr bei der männlichen Population (5% aller Krebserkrankungen) und 90,000 Neuerkrankungen innerhalb der weiblichen Population (2% aller Krebserkrankungen) zu rechnen (Parkin et al. 1997).

In einer offiziellen Arbeit der Weltgesundheitsorganisation WHO (Parkin et al. 1984), im Jahr 1975 wurde festgestellt, dass weltweit 340,000 Mundhöhlen- und Pharynxkarzinom-Neuerkrankungen auftraten. Allein in China und Indien wurden 175,000 Neuerkrankungen beobachtet. Weiter wurden im Jahr 1996 ca. 575,000 Neuerkrankungen von der WHO diagnostiziert (Kübler et al. 1998, Zöller et al. 2000).

Jährlich erkranken in Deutschland über 340,000 Menschen an Krebs, mehr als 210,000 von ihnen sterben an diesem Leiden (Howaldt et al. 2002). Laut DÖSAK, dem Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich, besitzen die Mundhöhlenkarzinome von allen Neoplasien mit Abstand die größte Bedeutung für das Fachgebiet der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Howaldt et al. 2000). Deswegen hat die frühzeitige Diagnose und Behandlung dieser Tumore große Bedeutung für die Heilung und ist eine besondere Herausforderung für den Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen.

In den USA macht das Mundhöhlenkarzinom etwa 2-4% der Malignome aus, in einigen asiatischen Ländern bis zu 50% (Howaldt et al. 2000). Nach vielen Jahren der Abnahme ist die Inzidenz und/oder Mortalität für Karzinome der Mundhöhle und des Oropharynx in den letzten 2-3 Jahrzehnten in vielen industriellen Ländern, insbesondere in Süd- und Osteuropa (La Vecchia et al. 1992), angestiegen, nicht jedoch beispielsweise bei der weiblichen Population in den USA (Blot et al. 1994).

Diese ansteigenden Inzidenzraten sind im Wesentlichen dem steigenden Tabak- und Alkoholkonsum zuzuschreiben (Johnson et al. 1996, La Vecchia et al. 1997, Reichart

2000), obwohl der Pathomechanismus noch nicht eindeutig geklärt ist. Andere Faktoren wie z.B. Diät (La Vecchia et al. 1992), oder chronische Infektionen mit humanem Papillomvirus (Franceschi et al. 1996) können auch diese beeinflussen.

Die Früherkennung von Karzinomen der Mundhöhle ist weiterhin unzureichend. Präkanzerosen können unbehandelt in ein Karzinom übergehen. Dies kann histologisch nachgewiesen werden, wobei der Entstehungsmechanismus nicht völlig geklärt werden kann. Die Leukoplakie ist die häufigste prämaligne Veränderung der Mundschleimhaut (Johnson et al. 1993). Die Prävalenzrate für Deutschland (35 bis 44 Jahre) beträgt 2,3% bei Männern und 0,9% bei Frauen (Reichart 1999). Leukoplakien treten bei Rauchern sechsmal häufiger auf als bei Nichtrauchern (Johnson et al. 1993, Reichart 2000). Taucht die Leukoplakie bei Nichtrauchern auf, liegt ein deutlich höheres Risiko zur malignen Transformation vor (Reichart et al. 2002).

Bis zur 8% der Mundhöhlenkarzinome können aus normal erscheinender Mukosa hervorgehen (Scheifele et al. 1998). In fortgeschrittenen Tumorstadien können die Symptome allgemein auftreten, wobei sie in frühen Erkrankungsstadien eher uncharakteristisch sind.

Symptome eines Karzinoms können allgemein u.a. ein abnormer Gewichtsverlust sein. Lokal spezifisch kann ein starker Foetor ex ore, z.B. durch einen nekrotischen Tumorerfall, oder Anzeichen einer Metastasierung in die regionären Halslymphknoten, was einen der wichtigsten prognostischen Faktoren beim Mundhöhlenkarzinom darstellt, auftreten.

Als lymphogene Metastasierung bezeichnet man den Vorgang, bei dem Tumorzellen nach Einbruch in das Lymphgefäßsystem auf dem Lymphweg verschleppt werden und zu Metastasen heranwachsen. Haben sich Tumorzellen aus dem Randgebiet eines Tumors losgelöst, brechen sie in Lymphgefäße ein, da diese im Gegensatz zu Blutgefäßen keine Basalmembran besitzen. Tumorzellen haben die Fähigkeit, die Lymphgefäßwand wie Granulozyten innerhalb von 24 Stunden zu durchwandern. Weitaus häufiger werden die Tumorzellen aber zum nächsten Lymphknoten verschleppt. Dort kommt es zunächst zu einer Absiedelung in den subkapsulären Randsinus. Nachdem diese Kapsel durchbrochen wurde, durchwuchert das Tumorgewebe den Lymphknoten und kann sich dann auch außerhalb des Lymphknotens ausbreiten (lymphonoduläre Metastasierung) (Reichart et al. 2002).

Um sowohl die Lebensqualität der Patienten zu verbessern als auch die sozialen und psychischen Verhältnisse auszugleichen, wird eine sofortige Behandlung und falls nötig, eine funktionserhaltende Operationstechnik und langfristige Nachsorge angestrebt.

1.2. Zielsetzung

In der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg haben sich in den Jahren 1981 bis 1997 insgesamt 180 Patienten mit N1,2,3-Tumoren der Mundhöhle einer Therapie unterzogen. Diese 180 Patienten wurden in der vorliegenden retrospektiven Studie erfasst und in Relation zu 239 Patienten mit N0-Tumoren gestellt, die in demselben Zeitraum behandelt wurden. Dies ergibt eine Gesamttumorrate von 419 Patienten.

Ziel der Nachuntersuchung ist es, im Rahmen einer differenzierenden Analyse die Bewertung der Ergebnisse der Tumortherapie bei den Patienten, die sich mit der Diagnose eines N1,2,3-Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg in Behandlung befanden, aufzuzeigen und das Rezidivverhalten zu beleuchten.

1.3. Die Therapie von malignen Tumoren der Mundhöhle

1.3.1. Ätiologie und Diagnostik

Der programmierte Selbsttod der Zellen (Apoptose) und kontinuierlicher Ersatz absterbender Zellen durch neue ist notwendig. Diese Vorgänge werden durch Mediatoren geregelt, damit unkontrollierte Wachstums- und Differenzierungsvorgänge verhindert werden. Wenn diese Mechanismen versagen, beginnen die Zellen sich unabhängig von der übergeordneten Steuerung zu teilen und wachsen autonom.

Gutartige Tumore wachsen langsam und haben eine geringe Zellteilungsrate. Sie zeigen immer eine Ähnlichkeit mit ihrem Ursprungsgewebe. Benigne Tumore besitzen häufig eine aus Bindegewebe bestehende Kapsel, die sie von benachbartem Gewebe trennt. Somit infiltrieren und destruieren sie das umliegende Gewebe nicht. Bösartige oder maligne Tumore dagegen wachsen schneller und haben die Fähigkeit zu metastasieren. Sie

besitzen keine Kapsel und wachsen infiltrierend und destruierend in das benachbarte Gewebe (Schwenzer et al. 2002).

Für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms verdeutlicht sich immer mehr ein multifaktorielles exogenes Geschehen. Wie erwähnt, sind die wichtigsten Risikofaktoren vor allem anhaltend erhöhter Alkohol- und Tabakkonsum bzw. Inhalation von Chemikalien (Nikotin, Arsen) (Lagergren et al. 2000), wobei beim Tabakkonsum Hinweise darauf bestehen, dass der Gebrauch von reinem Tabak, zum Beispiel Kautabak oder Schnupftabak, ein besonders hohes Risiko bedeutet (Dammer et al. 1998). Bei Mundhöhlenkarzinom besteht ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (Maier et al. 1994).

Alkohol als exogener Risikofaktor trägt durch verschiedene Mechanismen zur Karzinomentstehung bei (Keller 1981). Zwar stellt Alkohol selbst kein Karzinogen dar, aber durch chronischen Alkoholkonsum wird die Permeabilität der Mundschleimhaut verändert, zum Beispiel entfällt die protektive Wirkung des Speichels. So können insbesondere tabakassoziierte Nitrosamine und polyzyklische Kohlenwasserstoffe vermehrt in die Mukosa eintreten und dort eine maligne Transformation hervorrufen (Squier et al. 1999, Reichart et al. 2000).

Der kombinierte Genuss von Alkohol und Rauchen stellt einen erhöhten Risikofaktor dar, während der moderate Genuss von entweder nur Alkohol oder Rauchen ziemlich vernachlässigbar ist (Castellsauge et al. 1999).

Weitere Faktoren stellen die Behandlung mit ionisierenden Strahlen (Doppelstrangbrüche, Basenzerstörung führen durch Mutation zur Transformation), Vitaminmangel, chronische Prothesenreize und Tätigkeiten in der Holz- und Nickelindustrie, UV-Licht und Viren (Einschleusung vitaler Onkogene durch RNA und DNA-Viren), dar. Von Bedeutung sind auch chronische Entzündungen, gestörte Immunabwehr und genetische Disposition (gehäufte Spontanmutationen im wachstumsregulierenden Genom, mangelnde Steuerungs- oder Reparaturmechanismen).

Unter Tumorstaging versteht man Parameter, welche eine Tumorerkrankung beschreiben. Dazu gehören:

- Tumorgröße
- topographische Lage
- Nachweis regionaler Lymphknotenmetastasen

- Nachweis von Fernmetastasen
- die Histologie des Tumors

Um diese Parameter zu bestimmen, sind verschiedene Untersuchungen nötig. Als erstes wird immer eine klinische Untersuchung durchgeführt. Dabei werden zusätzlich zu Größe und Lokalisation Informationen über Farbe, Abgrenzbarkeit, Konsistenz und Verschieblichkeit erhoben.

Die Tumordiagnostik sollte mittels Anamnese, was wichtige Hinweise auf das Vorhandensein und die Progression einer Tumorerkrankung liefert, klinische Untersuchung, bildgebende Untersuchungen und Biopsie durchgeführt werden. Biopsie ist für sichere Diagnosestellung und Therapieplanung unabdingbar.

Tumore, die aufgrund ihrer Lage oder ihrer Größe dem inspizierenden Auge nicht vollständig zugänglich sind, werden mit modernen bildgebenden Untersuchungen dargestellt. Standardverfahren sind:

- konventionelle Röntgenuntersuchung*
- Computertomographie (CT)*
- Kernspintomographie
- Ultraschalluntersuchung (Sonographie)*
- Szintigraphie (z.B. Skelettszintigraphie)*
- Endoskopie (Stützendoskopie)
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
- Angiographie

*(In Würzburg bis 2006 Standard-Tumorstaging (Kochel 2004))

Für den deutschsprachigen Raum gilt die Tumorklassifikation der International Union Against Cancer, das TNM-System. Eine abgestufte Diagnostik und Therapie analog des TNM-Systems von malignen Tumoren ist prinzipiell sinnvoll, weil es die einzige, weltweit akzeptierte Klassifizierung von Tumoren beinhaltet. Das TNM-System zur Klassifikation maligner Tumore wurde von Pierre Denoix aus Frankreich in den Jahren 1943-1952 entwickelt (Denoix 1945, Hoffmann 2002). Dieses System wurde im Jahre 1950 von der Union International Contre le Cancer (UICC) übernommen (Fries 1992). Es hat zum Ziel, bei der Behandlungsplanung zu helfen, Hinweise auf die Prognose zu geben, die Auswertung von Behandlungsergebnissen zu erleichtern und klinische Befunde und

Erfahrungen definiert mitzuteilen. Ungeachtet dessen sind Unzulänglichkeiten der TNM-Klassifikation bekannt, sodass beispielsweise sehr kleine knocheninfiltrierende Tumore als T4 klassifiziert werden. Die für die verschiedenen Tumorentitäten in Abhängigkeit von TNM vorgesehene Therapie kann deshalb in einzelnen Fällen nicht eingehalten werden (Howaldt et al. 2002). Das TNM-System beschreibt die Ausdehnung einer Erkrankung mit Hilfe von drei Hauptfaktoren:

T (Größe des Primärtumors):

- TX: Primärtumor nicht zu beurteilen
- T0: Kein Hinweis auf einen Primärtumor
- Tis: Carcinoma in Situ
- T1: Tumordurchmesser < 2 cm
- T2: Tumordurchmesser 2-4 cm
- T3: Tumordurchmesser > 4 cm
- T4: Tumor infiltriert Nachbarstrukturen

N (Befund der regionären Lymphknoten):

- NX: Regionäre Lymphknoten nicht zu beurteilen
- N0: Kein Hinweis auf regionäre Lymphknotenmetastase
- N1: Lymphknotenmetastasen in einem regionären Lymphknoten bis 3 cm Durchmesser auf der ipsilateralen Seite (Tumorseite)
- N2a: Lymphknotenmetastase in einem regionären Lymphknoten zwischen 3 und 6 cm
- N2b: Lymphknotenmetastase in mehreren regionären Lymphknoten bis 6 cm Durchmesser auf der ipsilateralen Seite
- N2c: Lymphknotenmetastase in einem oder mehreren regionären Lymphknoten bis 6 cm Durchmesser auf der kontralateralen Seite oder Bilateral
- N3: Lymphknotenmetastase in einem oder mehreren regionären Lymphknoten über 6 cm Durchmesser

M (Befund von Fernmetastasen):

- MX: Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

- M0: Keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen

Zu beachten ist das häufige Auftreten einer perineuralen Invasion, mit Fortwachsen der epithelialen Karzinomstränge entlang der Nerven in die Tiefe (Soyer 1997). Sie kann nur histologisch diagnostiziert werden; in Einzelfällen ist eine ergänzende immunhistologische Untersuchung zwingend angezeigt. Zu erwähnen ist, dass die Eindringtiefe mit der Tumorgröße und vor allem mit den Tumordicken in wechselseitiger Beziehung steht (Breuninger 1998).

Man unterscheidet zwischen präoperativer Einteilung (klinisch; cTNM) und postoperativer Klassifikation (histopathologisch; pTNM). Die Einteilung der Tumore der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx sowie der Lymphknotenklassifikation erfolgte anhand des TNM-Atlas der Union International Contre le Cancer (Spiessl et al. 1985). Die Festlegung der TNM-Kategorien vor Beginn jeglicher Therapiemaßnahmen, also prätherapeutisch, ist von der UICC vorgeschrieben (Hausamen 2000, Howaldt et al. 2000). Unter „Stadienzuordnung“ versteht man die Einteilung von Krebsfällen in bestimmte Kategorien. Das Ziel ist, die Fälle mit gewissen Gemeinsamkeiten in Gruppen mit ähnlicher Prognose oder in Gruppen, die ähnliche Behandlung erfordern, zusammenzustellen. Diese wichtige prognostische Bedeutung der Therapie wird von der TNM-Klassifikation bzw. der UICC-Stadieneinteilung nicht berücksichtigt (Platz et al. 1983/1989, Mohr 1997). Ein verbessertes Klassifikationsschema brachte der Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich, DÖSAK. Dieser klassifizierte prognostisch homogenes Patientenkollektiv gemeinsam, was eine unabdingbare Voraussetzung für die Krebsforschung darstellt, da nur so eine zuverlässige Basis bei intra- und interdisziplinären Vergleichen und Erfolgsstudien gegeben ist. Dieses Klassifikationsschema wurde von der UICC übernommen (Howaldt et al. 2000).

Das im Einzelfall konkret definierte Stadium als Funktion von TNM wird in abgekürzter Form in einer sogenannten Tumorformel dokumentiert.

1.3.2. Operative Therapie

Das Ausmaß der Therapie der bösartigen N1,2,3-Tumore hängt von der Biologie, der Lokalisation und der Ausdehnung des Tumors ab. Das Vorgehen einer chirurgischen

Therapie basiert auf dem präoperativen Tumorstaging und auf einer klinischen Untersuchung durch Inspektion und Palpation und wird in der Regel durch Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Sonographie ergänzt und schließlich durch eine Probebiopsie verifiziert. Eine sichere Diagnose kann immer erst nach histologischer Untersuchung gestellt werden (Reichart et al. 2002).

Zur chirurgischen Therapie des Mundhöhlenkarzinoms mit Befall der Lymphknoten existieren zwei Konzepte. Die Behandlung ist entweder kurativ intendiert und hat die dauerhafte Heilung des Patienten zum Ziel, oder sie ist aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes des Patienten oder einer Metastasierung palliativ intendiert und hat von vornherein nicht die Zielsetzung einer Tumorheilung, sondern das Tumorleiden und die damit verbundenen Folgen wie Funktionseinschränkung und Schmerzen für die Patienten erträglicher zu machen, z.B. durch Tumorverkleinerung (Metelmann et al. 1992).

Die dauerhafte Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms ist nur durch vollständige Entfernung der Tumormasse mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm in allen drei Ebenen möglich (Hausamen 2000), was man mit dem Begriff „radikale Operation“ bezeichnet. Das Hauptziel der chirurgischen Behandlung besteht in der Radikaloperation des Primärtumors und der regionären Lymphabflusswege am Hals (Hausamen 1994). Verschiedene Autoren (Crile 1906, Martin 1940, Kremen 1951, Slaughter 1952) haben die entsprechenden operationstechnischen Grundzüge festgelegt, was im folgenden Kapitel genauer dargestellt wird.

Eine große Rolle spielt bei der Tumorthherapie nicht nur die chirurgische Entfernung und Ausräumung zervikaler Lymphabflusswege, sondern auch die Wiederherstellung der Form und Funktion, sowie die Verhinderung eines Rezidivs bei Erhalt oder gar Verbesserung der Lebensqualität.

1.3.3. Neck Dissection

Bei der Therapie der N1,2,3-Karzinome der Mundhöhle besitzt die operative Behandlung mit der radikalen Tumorentfernung und der En-Bloc-Resektion des Primärtumors und der ableitenden Lymphbahnen in Anlehnung an die Empfehlungen des DÖSAK seit Jahren Priorität. Dieses En-Bloc-Prinzip hat sich frühzeitig entwickelt und ist zwischen-

zeitlich als chirurgisches Standardtherapieverfahren etabliert (Rehrmann 1951, Conley 1952, DÖSAK 1982).

Die Neck Dissection oder zervikale Lymphadenektomie ist das gängige chirurgische Verfahren, um Metastase erreichende Karzinome am Hals zu behandeln. Die Operation des Primärtumors wird in aller Regel von einer Ausräumung verschiedener Halslymphknotengruppen begleitet, da die Plattenepithelkarzinome überwiegend in die regionären Lymphknoten metastasieren, während hämatogene Metastasen seltener auftreten. Fernmetastasen ohne vorherige zervikale Lymphknotenmetastasen werden nur selten beobachtet (Oestreicher 2003).

Die prophylaktische oder elektive Neck Dissection wird bei hoher Wahrscheinlichkeit für das Bestehen von Lymphknotenmetastasen durchgeführt. Dieser Begriff ist dann korrekt, wenn in dem Histopräparat vom Hals keinerlei Tumorabsiedlungen nachweisbar sind. Liegt bereits vor der Operation begründeter Verdacht oder Gewissheit auf Lymphknotenmetastasen, erfolgt eine therapeutische oder kurative Neck Dissection.

Diese beiden Begriffe sind nicht klar voneinander trennbar, da bei der Tumorbehandlung eine Ausräumung von im Nachhinein nicht befallenen Lymphbahnen fester Bestandteil ist (Schwenzer 2002).

Die heute international akzeptierte Terminologie und Klassifizierung der Halslymphknoten und der Neck Dissection-Verfahren der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery beruhen auf der Unterteilung der Halslymphknoten in sechs Gruppen (Einteilung in Level I-VI nach Robbins (Robbins et al. 1991/2001)):

- submental /submandibuläre Lymphknotengruppe (Level I)
- tiefe kräniojuguläre Lymphknotengruppe (Level II)
- tiefe mediojuguläre Lymphknotengruppe (Level III)
- tiefe kaudojuguläre Lymphknotengruppe (Level IV)
- Lymphknotengruppe des posterioren Halsdreiecks, „Akzessoriusgruppe,, Level (V)
- Lymphknotengruppe parapharyngeal, retropharyngeal; prätracheales, „vorderes Kompartiment,, (Level VI)

Die klassische radikale Neck Dissection (RND), von Crile (1906) erstmalig beschrieben, war für viele Jahrzehnte das unwidersprochene operative Verfahren der Wahl. Hierbei werden neben der Ausräumung der Halslymphknotenregion I-V auch eine Resektion der Vena jugularis interna, des Musculus sternocleidomastoideus und des Nervus accessorius durchgeführt.

Seit dem ersten Bericht einer konservierenden Technik der Neck Dissection durch Suárez (1962) und deren ausführlichen Untersuchung durch Bocca et al. (1984) hat sich diese Form der Neck Dissection als modifizierte radikale Neck Dissection (MRND) etabliert. Sie wird ebenfalls zur Ausräumung der Regionen I-V durchgeführt. Bei dieser Form werden allerdings im Vergleich zur klassischen radikalen Neck Dissection die nichtlymphatischen Strukturen (N.accessorius, V.jugularis, M.sternocleidomastoideus) geschont.

Insbesondere das Konzept der selektiven Neck Dissection, ausgehend von der Beobachtung, dass die unterschiedlich lokalisierten Primärtumore des oberen Aerodigestivtraktes deutlich unterschiedliche Metastasierungsrichtungen aufweisen (Lindberg 1972), hat seit den 80er-Jahren zu einer Vielzahl von neuen Neck Dissection-Formen geführt. Die sehr stark differierende und unsystematische Terminologie dieser unterschiedlichen operativen Verfahren zwingt daher zu einer einheitlichen, systematischen und standardisierten Klassifizierung der Neck Dissection.

Neben radikaler und modifiziert radikaler (synonym: funktionelle bzw. konservierende) gibt es die selektive Neck Dissection. Die selektive Neck Dissection (SND) bedeutet die Resektion von mindestens zwei, aber weniger als fünf Lymphknotengruppen und den Erhalt von mindestens einer nichtlymphatischen Struktur. Die am häufigsten durchgeführten selektiven Neck Dissection-Formen wurden nach der Klassifikation nach Werner (1997) bezeichnet als supraomohyoidale Neck Dissection (Ausräumung der Regionen I-III), als laterale Neck Dissection (Region II-IV), als anterolaterale Neck Dissection (Region I-IV) und als posterolaterale Neck Dissection (Region II-V).

Die folgende Tabelle zeigt die Klassifikation der Neck Dissection nach Robbins (Robbins et al.1991):

| Art der Neck Dissection | | Ausgeräumte LK Region | Erhaltene Strukturen |
|---|--------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Komplette Neck Dissection | Radikal | I-V | |
| | Modifiziert radikal Typ I | I-V | |
| | Modifiziert radikal Typ II | I-V | NXI, VJI |
| | Modifiziert radikal Typ III | I-V | NXI, VJI, MS |
| Selektive Neck Dissection | Supraomohyoidale | I- III | NXI, VJI, MS |
| | Anterolateral | I- IV | NXI, VJI, MS |
| | Lateral | II- IV | NXI, VJI, MS |
| | Posterolateral | II- V | NXI, VJI, MS |
| Sonderformen im Sinne einer begrenzten selektiven Neck Dissection | Anteriore Ausräumung | VI | NXI, VJI, MS |
| | Submental | I | NXI, VJI, MS |
| | Suprahyoidal | I- II | NXI, VJI, MS |
| | Limitiert Lateral | II-III | NXI, VJI, MS |

(LK Lymphknoten, NXI N.accessorius, VJI V.jugularis interna, MS M.sternocleidomastoideus)

Bei der modifizierten Art unterscheidet man in Abhängigkeit von der Anzahl der erhaltenen Strukturen eine MRND Typ I-III. Hierbei wurde unter der MRND Typ I die Ausräumung der Regionen I-V unter Erhalt des N.accessorius verstanden. Die MRND Typ II umfasst die Ausräumung der Regionen I-V unter Erhalt des N.accessorius und der V.jugularis interna, wohingegen unter einer MRND Typ III eine Ausräumung der Regionen I-V verstanden wurde, unter Erhalt von N.accessorius, V.jugularis interna und

M.sternocleidomastoideus. In dieser Klassifikation existieren auch Sonderformen im Sinne einer begrenzten selektiven Neck Dissection, wie die anteriore Neck Dissection.

Gegenüber der alten Klassifikation im Jahr 1991 hat Robbins im Jahr 2000 eine aktualisierte Klassifikation herausgegeben. Diese beinhaltet die erweiterte radikale Neck Dissection, ERND. Das bedeutet die Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen (z.B. intraparotidale Lymphknoten) oder nichtlymphatischer Strukturen (z.B. Gl.parotis, Schilddrüse).

Es ist wichtig zu erwähnen, dass die funktionelle bzw. konservierende Neck Dissection keinesfalls eine simple Modifikation der radikalen Neck Dissection ist, da es sich bei der funktionellen Neck Dissection um eine Operation handelt, die auf spezifischen anatomischen Konzepten hinsichtlich der Beziehungen zwischen den lymphatischen Strukturen und dem Faziensystem des Halses basiert.

Der auf Suárez zurückgehende Terminus "funktionelle Neck Dissection" beschreibt in seiner ursprünglichen und immer noch korrekten Bedeutung eine Ausräumung der Regionen I-V, wobei Bocca bei seiner ursprünglichen Beschreibung für das Larynxkarzinom die Region II-V nannte.

Der Streit um den besseren Terminus "modifizierte radikale Neck Dissection" oder funktionelle Neck Dissection sollte der Vergangenheit angehören, sofern vorausgesetzt werden kann, dass die Bedeutung des jeweiligen Begriffs bekannt ist.

In Deutschland werden heute zumeist drei Formen der Halslymphknotenausräumung unterschieden (Reichart et al. 2002):

1. Die submandibuläre oder suprahyoidale Ausräumung, die eine Entfernung aller Lymphknoten und des Fettgewebes aus dem submandibulären Dreieck einschließlich der Gl.submandibularis, des lingualen Periost des Unterkiefers und des unteren Pols der Gl.parotis beinhaltet. Entsprechend der Lokalisation des intraoralen Tumors wird der vordere oder hintere Bauch des M.digastricus in die Resektion mit einbezogen.
2. Die konservierende Neck Dissection, die zusätzlich die Entfernung aller Lymphknoten des lateralen Halsdreiecks und der Region des M.sternocleidomastoideus von der Clavikula bis zur Schädelbasis unter Erhalt

des Muskels, des Platysmas, der V.jugularis interna und des N.accessorius einschließt.

3. Die radikale Neck Dissection, bei der die gesamten Strukturen der Halsregion oberhalb der Fascia cervicalis profunda mit Ausnahme von A.carotis communis und A.carotis interna sowie der Haut entfernt werden.

1.3.4. Strahlen- und Chemotherapie

Das Ziel der Strahlentherapie besteht in der Zerstörung der Tumorzellen. Dabei sollen gesundes Gewebe und Organe geschont werden. Verschiedene Faktoren wie z.B. Tumorgöße und die Histologie der Tumorzellen bestimmen die Höhe der Strahlendosis. Wenn die Tumorvernichtungsdosis kleiner als die Dosis ist, die zur Schädigung von gesundem Gewebe führt, wäre das Ziel erreicht, was aber normalerweise nicht der Fall ist.

Die Radiotherapie wird entweder als Monotherapie oder in Kombination mit operativen Maßnahmen, entweder prä- oder postoperativ eingesetzt. Die neoadjuvante kombinierte Radio-Chemotherapie ist bei Tumorkrankheiten der Mundhöhle in Würzburg Therapie der Wahl.

Bei der Therapieplanung berücksichtigt man den Allgemeinzustand des Patienten. Im Fall einer palliativen Therapie kann eine Tumorverkleinerung (down staging) mit Hilfe der neoadjuvanten Chemo- und/oder Radiotherapie erzielt werden (Mohr et al. 1992).

Bei der konventionellen alleinigen Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren wird der Primärtumor in der Regel 5 mal wöchentlich mit einer Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gy täglich je nach Zielsetzung bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 66 bis 74 Gy bestrahlt. Die Bestrahlungsdosis im Bereich der lokoregionären Lymphknotenstationen liegt zwischen 46 und 60 Gy. Bei anderer, zum Beispiel hyperfraktionierter Bestrahlung, wird bei unveränderter Gesamtbehandlungszeit die Zahl der Fraktionen pro Tag erhöht. Das Ziel besteht dabei in der Nutzung sämtlicher Reparaturmechanismen des Normalgewebes bei höherer Gesamtstrahlendosis. Bei akzelerierter Bestrahlung ist die Gesamtbehandlungszeit kurz und dabei wird die tägliche Einzeldosis erhöht, dadurch haben die Tumorzellen wenig Zeit, sich zu proliferieren.

Die Strahlentherapie von Tumoren der Mund-, Kiefer- und Gesichtsregion hat unangenehme Nebenwirkungen. Dazu zählt man unter anderem die Mukositis, Candidiasis und

Schmerzen. Chronisch zeigen sich auch Xerostomie, Geschmacksverlust, Narbenbildung, Kieferklemme und Osteoradionekrose.

In Ergänzung zur Strahlentherapie kann die Chemotherapie simultan oder sequentiell erfolgen. Aufgrund einer geringen Ansprechrate wird heutzutage die Chemotherapie in ein multimodales Therapiekonzept integriert.

Bei kombinierter Radio-Chemotherapie sind die Ergebnisse im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie verbessert. Mit der Feststellung, dass die Tumorheilungsrate der alleinigen Strahlentherapie unter 30%, etwa 70% der Primärtumoren chemosensibel sind und die Häufigkeit von Fernmetastasen für alle Kopf-Hals-Tumore in Teilgruppen mit hohem T-Stadium bei ca. 10%, aber bei multiplem Lymphknotenbefall bei bis 40% liegt, bevorzugt man die kombinierte Radio-Chemotherapie (Reichart et al. 2002). Diese Therapie führt nicht nur zur Verbesserung im Überleben, sondern ist möglicherweise auch im Rahmen einer organerhaltenden Therapie effektiver.

Eine deutliche Verbesserung der Heilungsrate bewirken zytostatische Substanzen wie 5-FU, Cisplatin und Carboplat in Kombination mit Radiotherapie.

Das „Bitter-Schema,“ (unter Anwendung der Zytostatika Vincristin, Methotrexat, Bleomycin und Leucovorin) wurde 1985 in der Würzburger Universität für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in der therapeutischen Praxis abgelöst (Weber et al. 1991). An seine Stelle trat im Rahmen einer Kombinationstherapie präoperativ die zytostatische Behandlung mit Platinexderivaten über 5 Tage mit einer Dosis von zunächst 20, später 12,5 mg/m² Cis-Platin. Nachteile der Platin-Verbindungen sind schnelle Zerstörung der proliferierenden gesunden Zellen sowie pathologisch veränderter Zellen und das mögliche Auftreten von Herzrhythmusstörungen. Schließlich wurde auch das Cisplatin durch das nebenwirkungsärmere Carboplat abgelöst, welches vergleichbar antineoplastisch und strahlenverstärkend wirkt (Samek et al. 1991). Dadurch ließ sich das Ausmaß und die Rate der Nebenwirkungen deutlich reduzieren. Parallel dazu erhält der Patient eine fraktionierte Strahlentherapie von 20 Fraktionen à 2 Gy pro Tag, also eine Gesamtstrahlendosis von 40 Gy über 4 Wochen.

Dabei gilt die Bestimmung der Körperoberfläche des Patienten als Voraussetzung für die exakte Bemessung der erforderlichen zytostatischen Gesamtdosis. Nach Du Bois berechnet sie sich aus der Größe und dem Gewicht des Betroffenen und nach der Formel $\text{Oberfläche (in cm}^2\text{)} = \text{Gewicht (in Kg)}^{0,425} \times \text{Größe (in cm)}^{0,725} \times 71,84$ (Pichotka 1976).

Nach Therapieabschluss werden die Patienten in regelmäßige Tumornachsorge entlassen.

1.3.5. Postoperative Bestrahlung

Eine postoperative Bestrahlung für den Abschluss der Therapie ist in Abhängigkeit vom Tumorstadium und/oder Lymphknotenbefall häufig indiziert.

Postoperativ sollte bei Resektion in sano (mikroskopischer und makroskopischer Rest), wenn keine Möglichkeit zur kurativen Operation besteht, bestrahlt werden (Breuninger 1997) und/oder bei Lymphknotenmetastasen N2, N3, Lymphangiosis carcinomatosa, T4-Tumoren und Durchbruch einer Metastase durch die Lymphknotenkapsel. Im Stadium N1 kann in Abhängigkeit vom Tumorsitz und den Lymphknotenmetastasen ggf. auf die postoperative Bestrahlung verzichtet werden.

Die Strahlendosis im Tumorsitz und Lymphabfluss ist gemäß der Ausgangsbedingungen zu modifizieren, im Tumoralter sollten jedoch mindestens 70 Gy erreicht werden bei konventioneller Fraktionierung. Wurde ein lokales regionäres Rezidiv operativ reseziert, so soll bei nicht vorbestrahlten Patienten bestrahlt werden. Ist der Patient bereits bestrahlt, so muss im Einzelfall geprüft werden, ob eine nochmalige Bestrahlung indiziert und möglich ist (Gellrich et al. 2004).

1.3.6. Weichgewebs- und knöcherne Rekonstruktion

Jede Therapie ausgedehnter Malignome hat Nebenwirkungen. Insbesondere nach radikaler Chirurgie treten häufig funktionelle Sprech- und Kaustörungen auf, was durch die Primärrekonstruktion funktionell möglichst reduziert werden soll.

Die Rekonstruktion orientiert sich am Ausmaß des Defektes, der möglichen Beeinträchtigungen durch die Transplantatgewinnung, der Operationstechnik und am Allgemeinzustand des Patienten.

Kleinere Defekte werden primär verschlossen oder mit lokaler Mundschleimhaut abgedeckt, die aus Gaumen, Zunge und Wange gewonnen wird.

Bei größeren Defekten kommen zur intra- und extraoralen Defektdeckung mikrochirurgisch reanastomosierte Haut- und Weichgewebstransplantate, sowie freie mikrovaskuläre oder gestielte Transplantate in Frage.

Beim freien Gewebetransfer dominieren fasziokutane Transplantate (Arteria radialis-Transplantat, laterales Oberarmtransplantat), myokutane Transplantate (Musculus latissimus-dorsi-Transplantat, Skapular-/Paraskapularlappen), osteo-kutane Transplantate (Fibula, Skapula, Beckenkamm). Dies gilt prinzipiell für alle Kopf-Hals-Tumore (Gellrich et al. 2004).

An der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg erfolgt der Ersatz der Schleimhaut unter anderem durch mikrovaskulär reanastomosierte autologe Transplantate aus dem Jejunum. Das Dünndarmtransplantat hat aufgrund seiner Konsistenz und geringer Dicke eine gute Anpassungsfähigkeit an die orale Mundschleimhaut.

Die knöcherne Rekonstruktion des Unterkiefers wird kontrovers diskutiert, d.h. neben der knöchernen Primärrekonstruktion (autologe Knochenverpflanzung) ist auch eine sekundäre Rekonstruktion mit zunächst Durchführung einer Überbrückungsosteosynthese, zum Erhalt der Kontur und der ursprünglichen Knochenposition, mit späterer Insertion eines Knochentransplantats gerechtfertigt. Letzteres hat den Vorteil, dass eine endgültige Histologie der Resektionsränder vor dem Zeitpunkt der knöchernen Rekonstruktion vorliegt (Gellrich et al. 2004).

Primär erfolgt die Rekonstruktion des Unterkiefers mittels einer Rekonstruktionsplatte und eines Refobacain-Palacos-Interponats (Michel et al. 1994).

Im Gegensatz zu früher steht heute die primäre Rekonstruktion im Rahmen der Erstoperation im Zentrum der Bemühungen. Sie ermöglicht eine wesentlich günstigere funktionelle und ästhetische Rehabilitation.

Zur sekundären Rekonstruktion des Unterkiefers wird nach etwa zweijähriger Rezidivfreiheit das Kunststofftransplantat durch ein Knochentransplantat ersetzt. Hierzu werden freie mikrochirurgisch revaskularisierte Transplantate vom Beckenkamm, der Skapula oder der Fibula verwendet.

Die Auswahl eines geeigneten Transplantats wird letztlich durch die Qualität und Quantität des erforderlichen Knochens und durch die Notwendigkeit eines kombinierten Knochen- und Weichteiltransfers bestimmt.

1.3.7. Rezidive und Metastasen

Unter einem Primärtumor versteht man einen Tumor, der erstmalig an einem definierten Ort im Körper auftritt. Ein Zweittumor ist entsprechend ein zweiter Tumor bei einem Patienten, dessen Auftreten in keinem direkten Zusammenhang mit dem Primärtumor steht.

Unter einem Rezidivtumor versteht man hingegen ein Wiederauftreten des Tumors am selben Ort nach Abschluss der Behandlung.

Metastasen entstehen, wenn sich Zellen eines malignen Tumors in den Organismus absiedeln und an anderer Stelle zu wachsen beginnen. Unter lymphogener Metastasierung wird eine Absiedelung von Tumorzellen über das Lymphgefäß-Lymphknoten-System verstanden. Bei weiterem Tumorwachstum in den Lymphknoten entstehen die sog. Lymphknotenmetastasen.

Durch das Auftreten von Metastasen oder Rezidiven nach Tumorresektion haben die Mundhöhlenkarzinome weitaus deutlich schlechtere Heilungsaussichten, und somit Überlebensprognosen, als Karzinome ohne Metastasen und Rezidiven.

1.3.8. Tumornachsorge

Unter Tumornachsorge versteht man ein Nachuntersuchungsprogramm, in dessen Rahmen Tumorrezidive, Zweittumore sowie Metastasen möglichst frühzeitig entdeckt werden sollen, sodass sinnvoll therapeutisch interveniert werden kann.

Sie umfasst vier Aspekte: Frühzeitige Erkennung von Tumorrezidiven und Zweittumoren, Kontrolle und ggf. Einleitung von Maßnahmen zur Verbesserung der Organfunktion, Hilfestellung bei der Reintegration in das soziale und berufliche Umfeld sowie gegebenenfalls die Palliativtherapie einschließlich der Schmerztherapie.

Abhängig von der Art und der Malignität des Tumors, seinem Sitz, seiner Ausdehnung und somit dem Rezidivrisiko werden bestimmte Nachuntersuchungsintervalle gewählt. Für Patienten mit geringem Risiko werden meist für das erste und zweite Jahr ein- bis dreimonatige Abstände, später sechsmonatige Abstände und ab dem fünften Jahr jährliche Abstände empfohlen. Bei Tumoren mit höherem Risiko ist das Schema insbesondere in den ersten Monaten und Jahren engmaschiger zu fassen, um frühzeitig auf entsprechende Symptome und Befunde therapeutisch reagieren zu können. Im Fall eines Rezi-

divs oder bei positiv histologischem Nachweis des Lymphknotenfundes wird nachreseziert und/oder es schließt sich eine postoperative Radiatio an (Schwenzer et al. 2002). Die postoperative Rehabilitation beinhaltet vor allem eine psychosoziale Stützung, ggf. neben einer physiotherapeutischen und logopädischen Betreuung. Neben der erschweren sozialen Reintegration ist auch die Reintegration in den Beruf problematisch. Die meisten Patienten sind nach der Behandlung eines Kopf- Hals-Tumors nicht mehr berufsfähig.

2. Material und Methode

Grundlage der retrospektiven Untersuchung sind insgesamt 419 Patienten, die in den Jahren 1981-1997 mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle erkrankt und in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg behandelt worden sind. Hiervon wurden die Patienten mit einem N1-3-Tumor (180 Patienten), jenen mit N0-Tumor (239 Patienten) gegenübergestellt.

Diese Studie umfasst auch die Patienten, die aufgrund von Tumorrezidiven oder eines Zweitumors behandelt worden sind und deren Primärtumor nicht an der Würzburger Klinik therapiert wurde.

Die Behandlungsdaten sind der Patientenakte entnommen. Sämtliche Patientendaten sind mittels eines Datenbankprogramms archiviert.

Ermittelt wurden Patientenzahl, Name, Alter, Geschlechtsverteilung, Erstvorstellungsdatum der Patienten, Tumorbefunde wie Lokalisation, histologische Diagnostik, Größe und TNM-Status, Therapiekonzept, Operationstechnik, Form der Neck Dissection, Radio- und/oder Chemotherapie, Zytostatika, knöcherne Resektion, Weichgewebs- und knöcherne Rekonstruktion und der postoperative Verlauf anhand der vorliegenden Krankenakten.

Beim Auftreten eines Rezidivs oder weiterer Rezidive wird der Zeitpunkt des Auftretens, die Art des Rezidivs, seine Lokalisation und das Therapieschema erfasst.

Die Daten der Patienten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel für Windows 2000 ausgewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Darstellung des Patientengutes

3.1.1. Alter und Geschlecht

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 419 Patienten, davon 180 mit N1-3-Tumoren (43%) und 239 mit N0-Tumoren (57%). Im Folgenden wird nur auf das Patientengut mit N1-3-Tumoren eingegangen und wo erforderlich mit dem Patientengut mit N0-Tumoren als Vergleichskollektiv verglichen. Eine Aufarbeitung des Patientengutes mit N0-Tumoren ist in einer gesonderten Studie dargestellt (Bese 2007).

Zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose bei N1-3-Tumoren war der jüngste erkrankte Patient 35 Jahre alt. Der älteste Patient war 80 Jahre alt.

Die jüngste erkrankte Patientin war 24 Jahre alt und die älteste Patientin war 76 Jahre alt. Das Durchschnittsalter aller Tumorpatienten beträgt 55,5 Jahre.

Von 180 Patienten mit N1-3-Tumoren waren 154 Patienten männlichen (85,5%) und 26 Patienten weiblichen Geschlechts (14,5%). Das Verhältnis entspricht 5,9:1.

In Tabelle 1 und Abbildung 1 ist das Patientenkollektiv in verschiedenen Altersgruppen dargestellt.

| Altergruppen | N1-3-Tumore (Häufigkeit) | % | N0-Tumore (Häufigkeit) | % |
|---------------|-----------------------------|-----|---------------------------|------|
| 40 und jünger | 18 | 10 | 14 | 5,9 |
| 41-50 | 37 | 21 | 40 | 16,7 |
| 51-60 | 64 | 35 | 83 | 34,7 |
| 61-70 | 39 | 22 | 65 | 27,2 |
| älter als 70 | 22 | 12 | 37 | 15,5 |
| Gesamt | 180 | 100 | 239 | 100 |

Tabelle 1: Altersverteilung bei Primärtumordiagnose

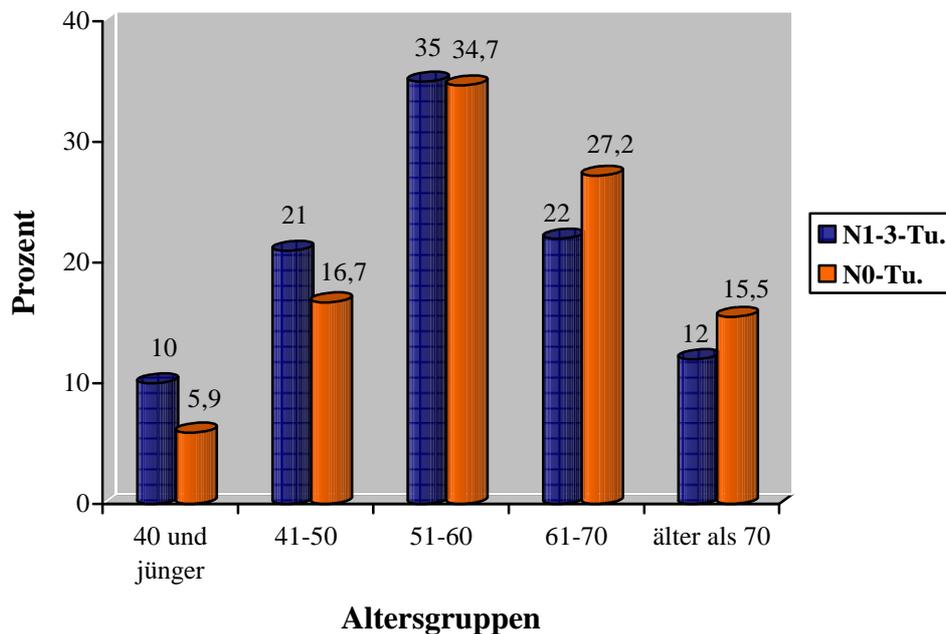


Abbildung 1: Altersverteilung bei Primärtumordiagnose

Bei N1-3-Tumoren (180 Pat.) gehörten zu der Patientengruppe unter und beim Erreichen von 40 Jahren, 18 Patienten (10%). Zu der Altersgruppe ab dem 41. Lebensjahr bis zum vollendeten 50. Lebensjahr gehörten 37 Patienten (21%). Die Patientengruppe von 51-60 Jahren machte mit 64 Patienten einen Anteil von 35% aus. 39 Patienten waren zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr (22%). Älter als 70 Jahre waren noch 22 Patienten (12%).

Wie sich das Auftreten von Karzinomen auf die Geschlechter verteilt, wird in Tabelle 2 und Abbildung 2 dargestellt.

| Geschlecht | N1-3-Tumore (Häufigkeit) | % | N0-Tumore (Häufigkeit) | % |
|------------|--------------------------|------|------------------------|------|
| männlich | 154 | 85,5 | 181 | 75,7 |
| weiblich | 26 | 14,5 | 58 | 24,3 |
| Gesamt | 180 | 100 | 239 | 100 |

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung

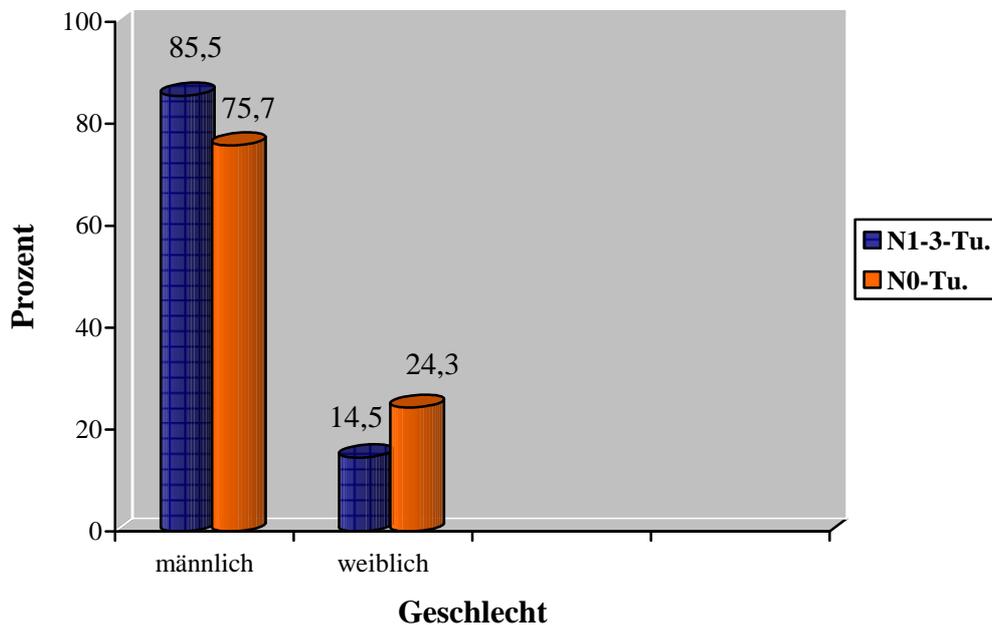


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung

Macht man nun bei den N1-3-Tumoren, zusätzlich zur Unterteilung in verschiedene Altersgruppen, noch eine Unterscheidung bezüglich des Geschlechts, ergibt sich Abbildung 3.

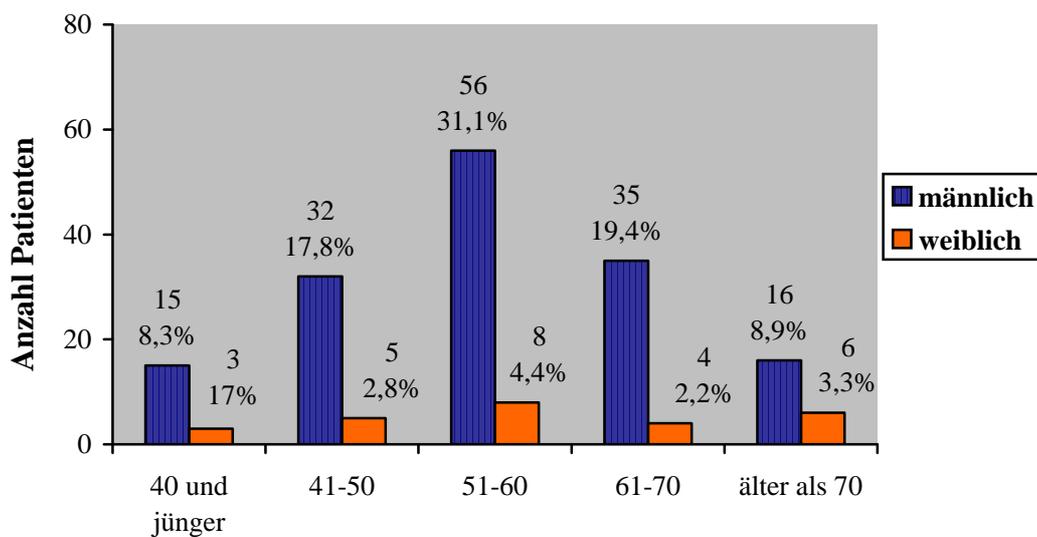


Abbildung 3: Verteilung des Patientengutes nach Alter und Geschlecht (n=180)

Wenn man bei N1-3-Tumoren die Altersgruppen zum Behandlungszeitpunkt nach dem Geschlecht analysiert, so gehörten im Bereich des männlichen Patientengutes der Altersgruppe bis 40 Jahre 15 Patienten (8,3%) an, der Altersgruppe bis zum 50. Lebensjahr 32 Patienten (17,8%), der Altersgruppe bis zum 60. Lebensjahr 56 Patienten (31,1%), der bis zum 70. Lebensjahr 35 Patienten (19,4%) und letztlich der Altersgruppe älter als 70 Jahre, 16 Patienten an (8,9%).

Die weiblichen Patientengruppen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres machten mit 3 Patienten einen Anteil von 1,7% aus. Die Zahl der Patienten bis zu dem 50. Lebensjahr betrug 5 (2,8%), bis zum 60. Lebensjahr 8 (4,4%), bis zum 70. Lebensjahr 4 (2,2%) und über dem 70. Lebensjahr 6 (3,3%).

3.1.2. Tumorart

In Tabelle 3 ist Häufigkeitsverteilung nach Tumorart dargestellt.

| Tumorart | N1-3-Tumore (Häufigkeit) | % | N0-Tumore (Häufigkeit) | % |
|------------------------|-----------------------------|------|---------------------------|------|
| Primärtumor | 114 | 55,3 | 178 | 74,5 |
| Rezidiv (lokoregiöner) | 51 | 24,8 | 34 | 14,2 |
| Zweitumor | 6 | 2,9 | 16 | 6,7 |
| Metastase | 35 | 17 | 11 | 4,6 |
| Gesamt | 206 | 100 | 239 | 100 |

Tabelle 3: Tumorart (Hier ist die Häufigkeit der verschiedenen Tumorarten berücksichtigt, nicht die Anzahl der Patienten)

Für die hier vorliegende Untersuchung ergibt sich in einem Überblick nach der Häufigkeit in insgesamt 92 Fällen das Auftreten von Tumorrezidiven, Zweitumoren und Metastasen.

3.1.3. Lokalisation

In Tabelle 4 sind die Tumorlokalisationen dargestellt.

| Lokalisation | N1-3-Tumore (Anzahl der Pat.) | % | N0-Tumore (Anzahl der Pat.) | % |
|---|----------------------------------|------|--------------------------------|------|
| Zunge | 44 | 24,4 | 49 | 20,5 |
| Mundboden | 69 | 38,3 | 78 | 32,6 |
| UK-Alveolarfortsatz | 18 | 10 | 41 | 17,2 |
| OK-Gaumen | 12 | 6,7 | 24 | 10 |
| Lippe | 6 | 3,3 | 34 | 14,2 |
| Oropharynx | 12 | 6,7 | 2 | 0,8 |
| Mundschleimhaut versch. Lokalisation | 19 | 10,6 | 11 | 4,6 |
| Gesamt | 180 | 100 | 239 | 100 |

Tabelle 4: Lokalisation der Tumore

Die Zahl der Plattenepithelkarzinome überwog im Bereich des Mundbodens (38,3%) und in der Zunge (24,4%) und macht somit fast 2/3 aller Mundhöhlenkarzinome unseres Patientengutes aus (Abbildung 4).

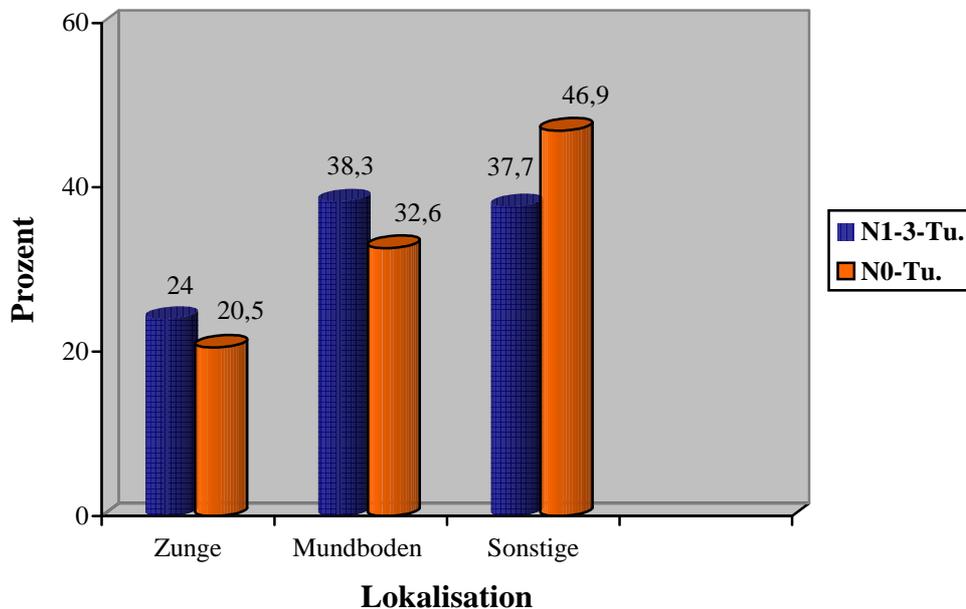


Abbildung 4: Häufigkeit des Befalls von Mundboden und Zunge

3.1.4. Prätherapeutischer TNM-Status

3.1.4.1. T-Klassifikation

In Abbildung 5 ist das T-Stadium des Gesamtpatientengutes aufgezeigt.

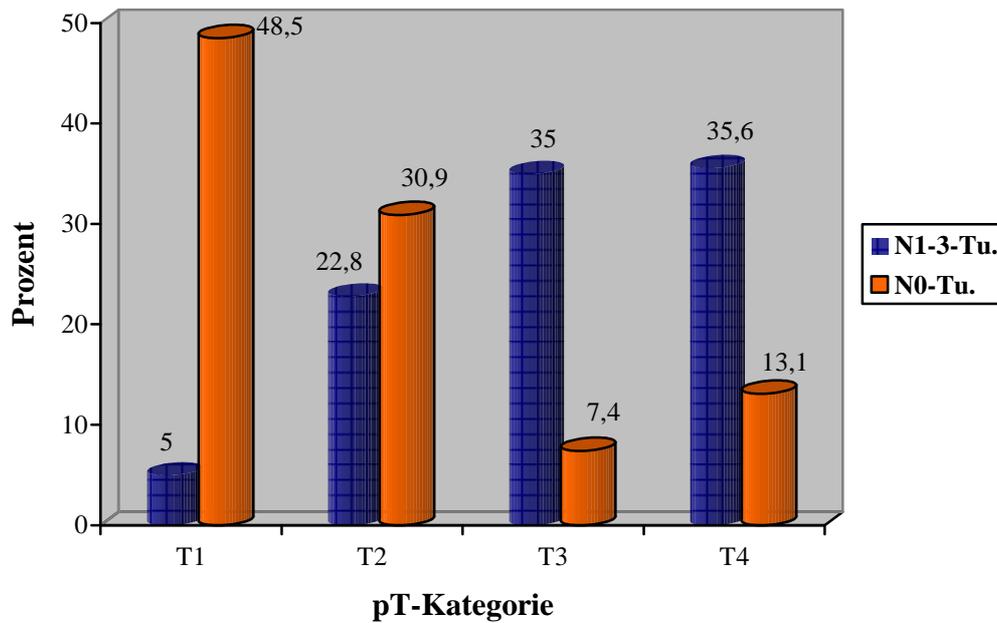


Abbildung 5: T-Klassifikation

In der vorliegenden Untersuchung machten die Patienten mit Stadium T1 mit 9 Patienten einen Anteil von 5%, die Patienten mit Stadium T2 mit 41 Patienten einen Anteil von 22,8% aus. 63 Patienten (35%) hatten Status T3 und 64 Patienten (35,6%) T4. Bei 3 von 180 Patienten war kein TNM-Status dokumentiert (1,7%).

3.1.4.2. N-Klassifikation

Tabelle 5 zeigt die 180 Patienten der Studie mit ihrem jeweiligen N-Status, wobei bei 3 Patienten keine N-Klassifizierung möglich war.

| N-Status | Anzahl (Patienten) | % |
|-----------------------|--------------------|------|
| N0 | 239 | 57 |
| N1,2,3 | 180 | 43 |
| Gesamt | 419 | 100 |
| N1 | 55 | 30,5 |
| N2a | 2 | 1,1 |
| N2b | 38 | 21,1 |
| N2c | 42 | 23,3 |
| N2 ohne nähere Angabe | 22 | 12,2 |
| N3 | 18 | 10 |
| N nicht beurteilbar | 3 | 1,6 |
| Gesamt | 180 | 100 |

Tabelle 5: N-Klassifikation

Die Tabelle zeigt, dass 55 von 180 Patienten (30,5%) zum N1-Status gehörten. 104 Patienten gehörten zu dem N2-Status (57,5%), unter denen gehörten nur 2 Patienten zu dem N2a-Status (1,1%), 38 Patienten zu dem N2b-Status (21,1%) und 42 Patienten zu dem N2c (23,3%). Bei 22 Patienten (12,2%) war der N2-Status ohne nähere Klassifikation angegeben.

18 Patienten hatten mit einem Anteil von 10% Status N3. Von 180 Patienten in dieser Studie waren 3 Fälle unklar.

3.1.4.3. M-Klassifikation

Abbildung 6 stellt die Häufigkeit der M-Kategorie dar.

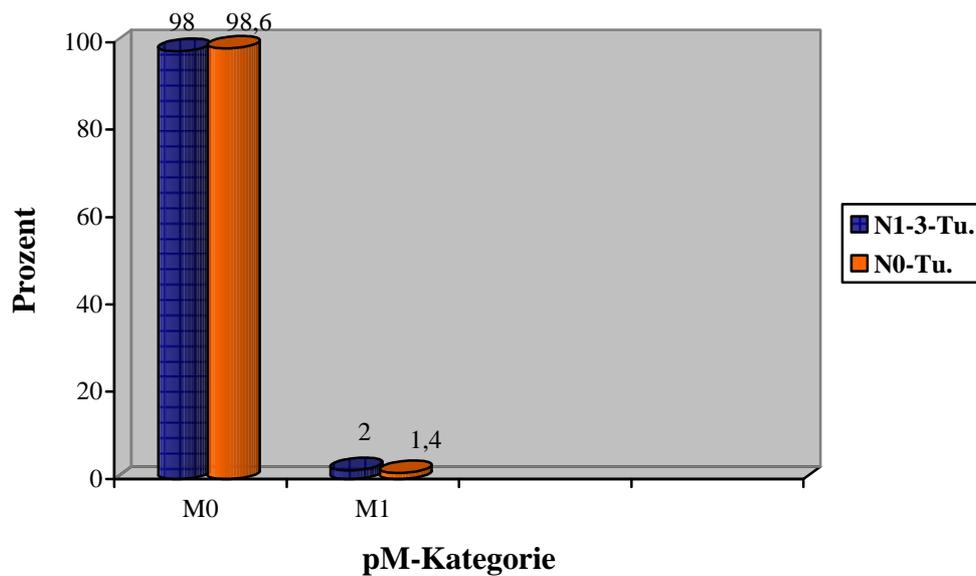


Abbildung 6: M-Klassifikation

In der vorliegenden Untersuchung gehörte die größte Zahl mit 177 Patienten zu der M0-Klassifikation (98%) und 3 Patienten mit Fernmetastasen haben einen Anteil von 2%. Von diesen 3 Patienten mit Fernmetastasen wurden alle 3 operiert. Bei 2 Patienten wurde nur eine Operation durchgeführt und beim dritten Operation und zusätzliche Radio-Chemotherapie.

3.1.5. Pathologisch-anatomischer Befund

Die Patientendaten sind nach endgültiger Diagnose aufgenommen, wobei bei 9 Patienten keine gesicherte Abschlussdiagnose erstellt werden konnte. Diese Patienten wurden entweder aufgrund der Diagnose „inoperabel“ nicht operiert oder haben eine operative Therapie verweigert.

In Tabelle 6 sind die endgültigen Diagnosen nach der radikalen Resektion des Tumors aufgelistet.

| endgültige Diagnose | N1-3-Tu. (Anzahl Pat.) | % | N0-Tu. (Anzahl Pat.) | % |
|--------------------------------------|---------------------------|------|-------------------------|------|
| Plattenepithel-Ca, verhornend | 105 | 58,3 | 112 | 46,9 |
| Plattenepithel-Ca, nicht verhornend | 27 | 15 | 107 | 44,8 |
| Plattenepithel-Ca ohne nähere Angabe | 44 | 24,4 | 4 | 1,7 |
| Plattenepithel-Ca, Metastase | 1 | 0,55 | - | - |
| Plattenepithel-Ca, spindelzellig | 2 | 1,1 | - | - |
| Plattenepithel-Ca, in situ | 1 | 0,55 | - | - |
| Adenozyst. Ca | - | - | 14 | 5,8 |
| Mukoepid. Ca | - | - | 2 | 0,8 |
| Gesamt | 180 | 100 | 239 | 100 |

Tabelle 6: Histologisch gesicherte Abschlussdiagnose

Es wurden bei 105 Patienten (58,3%) von N1-3-Tumoren verhornende Plattenepithelkarzinome diagnostiziert, bei 27 Patienten (15%) nicht verhornende Plattenepithelkarzinome und bei 44 Patienten (24,4%) Plattenepithelkarzinome ohne nähere Angaben.

Ein Patient hat (mit einem Anteil von 0,55%) Metastasen gezeigt. Bei 2 Patienten wurde die Diagnose Plattenepithelkarzinom spindelzellig gestellt (1,1%) und ein Patient mit Plattenepithelkarzinom in situ einen Anteil von 0,55% aus.

3.2. Therapie

3.2.1. Radio- und/oder Chemotherapie als alleiniges Therapiekonzept

In der vorliegenden Studie wurden von insgesamt 180 Patienten 22 Patienten (12,2%) nicht chirurgisch behandelt. Davon haben 2 Patienten die geplante Operation abgelehnt, es wurde also nur eine Radio-Chemotherapie durchgeführt. Ein Patient wurde aufgrund seines sehr schlechten Allgemeinzustandes zur palliativen Therapie aufgenommen. Es wurde weder eine Operation noch Radio-Chemotherapie bei ihm eingeplant.

In Tabelle 7 sind die Therapieformen aufgelistet.

| Therapieform | N1-3-Tu. (Anzahl Pat.) | % | N0-Tu. (Anzahl Pat.) | % |
|---|------------------------------|------|----------------------------|------|
| alleinige Radiotherapie | 2 | 1,1 | 2 | 0,8 |
| alleinige Chemotherapie | - | - | - | - |
| kombinierte Radio-Chemotherapie | 19 | 10,5 | 2 | 0,8 |
| kombinierte Operation+ Präop. Radiotherapie | 9 | 5 | 7 | 3 |
| kombinierte Operation+ Präop. Chemotherapie | 15 | 8,3 | 11 | 4,6 |
| kombinierte Operation+ Präop. R/Ch | 94 | 52,2 | 82 | 34,7 |
| alleinige Operation | 40 | 22,2 | 118 | 50 |
| Sonstige | 1 | 0,55 | - | - |

Tabelle 7: Häufigkeit der Patienten durch verschiedene Therapieformen

Anhand der Tabelle kann man feststellen, dass mit 52,2% die größte Zahl der Patienten der N1-3-Gruppe an der Klinik und Poliklinik Würzburg durch eine kombinierte Radio-Chemotherapie und chirurgisch therapiert wurde.

15 Patienten (8,3%) wurden mit kombinierter Operation und Chemotherapie und 9 Patienten (5%) mit kombinierter Operation und Radiotherapie behandelt. Die Zahl der Patienten, die durch kombinierte Radio- und Chemotherapie behandelt wurden, betrug 19 (10,5%), davon waren 2 Patienten für eine chirurgische Tumorentfernung eingeplant. Diese haben sich aber einer chirurgischen Therapie verweigert. Die durch alleinige Operation therapierten 40 Patienten machten einen Anteil von 22,2% aus. Eine alleinige Radiotherapie als Behandlungskonzept wurde nur in 2 Fällen angewandt (1,1%). Bei keinem der 180 Patienten wurde eine alleinige Chemotherapie durchgeführt.

Bei einem Patienten (0,55%) wurde aufgrund des sehr schlechten Allgemeinzustandes weder eine Operation noch eine Radio- und/oder Chemotherapie angewandt. Er wurde palliativ behandelt.

Um einen besseren Überblick zu schaffen, ist in Abbildung 7 die Aufteilung der Patienten, die als inoperabel eingestuft wurden, nach Behandlungsart aufgezeigt.

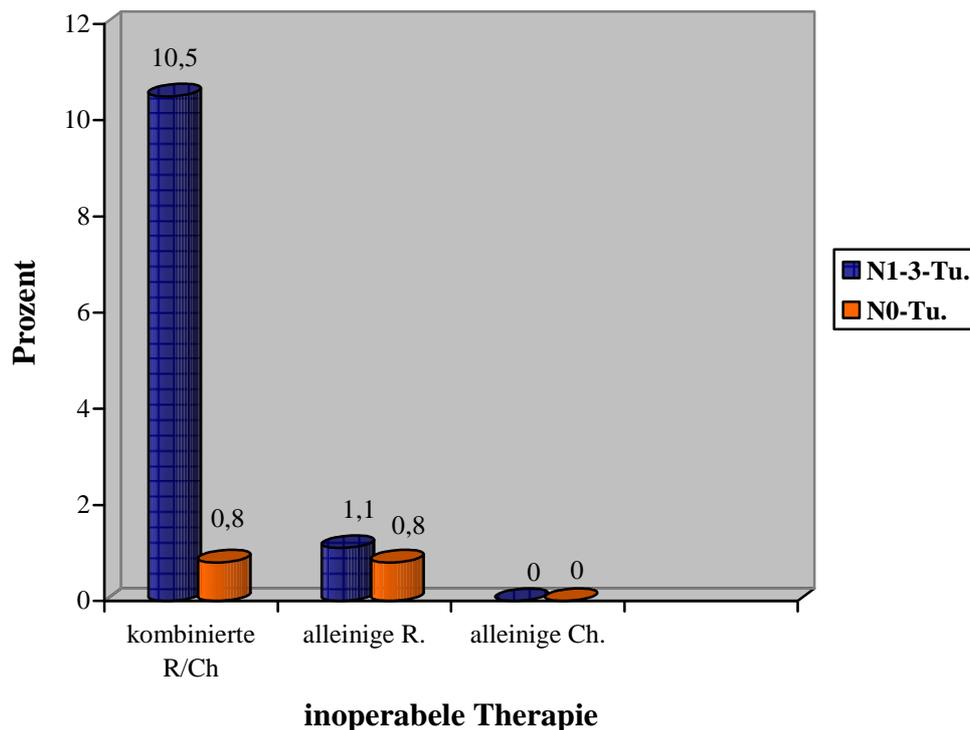


Abbildung 7: Häufigkeit der allein durch Radio- und/oder Chemotherapie Behandelten

In der vorliegenden Untersuchung wurden 2 Patienten durch alleinige Radiatio mit einer Gesamtstrahlendosis von 60-72 Gy behandelt.

3.2.2. Operative Therapie in Kombination mit Radio- und/oder Chemotherapie

158 der 180 Patienten in dieser Studie wurden operativ behandelt (87,7%). Von den 158 Patienten wurden 118 (75%) operativ in Kombination mit Radiotherapie (5,6%) oder Chemotherapie (9,4%) oder mit beidem (59,4%) behandelt.

Tabelle 8 stellt die Zahl der angewandten Zytostatika in Kombination zur Bestrahlungsdosis bei Patienten dar, die durch kombinierte Operation und Radio-Chemotherapie behandelt wurden.

| | 20-29 Gy | 30-49 Gy | 50-59 Gy | 60-79 Gy | Gesamt |
|--------------|----------|----------|----------|----------|--------|
| Bitterschema | | 7 | | 1 | 8 |
| Carboplat | | 24 | | | 24 |
| Cisplatin | 1 | 47 | | 4 | 52 |
| Platinex | | 10 | | | 10 |
| Gesamt | 1 | 88 | | 5 | 94 |

Tabelle 8: Bestrahlungsdosis in Gy in Kombination mit Zytostatika (n=94)

3.2.3. Operative Therapie als alleiniges Behandlungskonzept

Abbildung 8 stellt das Verhältnis der Therapiekonzepte bei N1-3 und N0 dar.

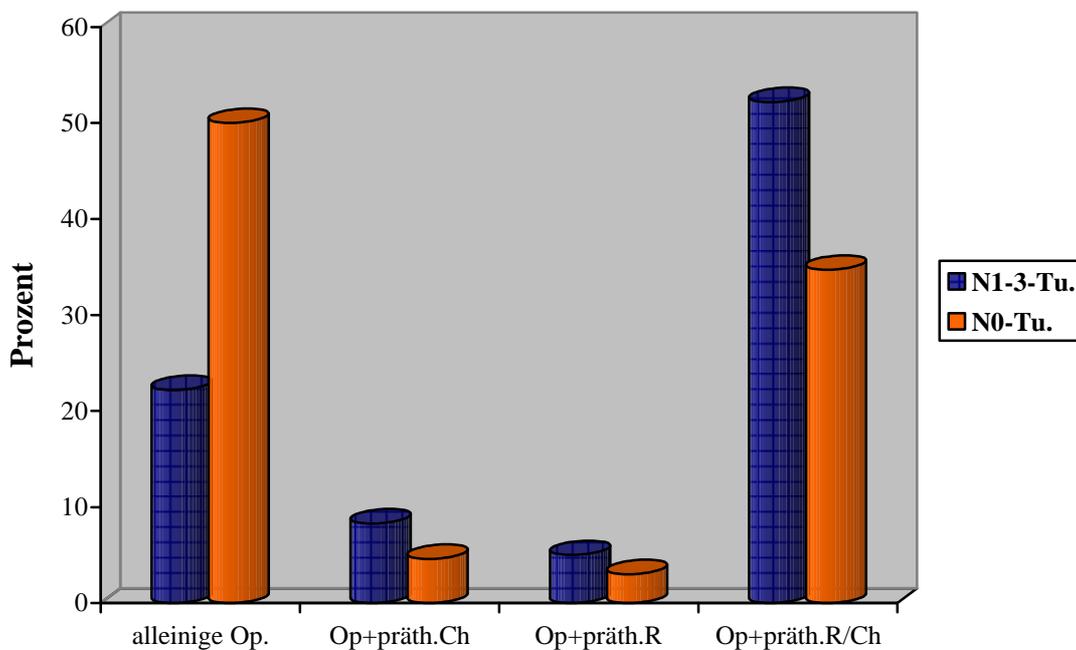


Abbildung 8: Verhältnis der Therapiekonzepte

3.2.4. Neck Dissection

In der vorliegenden Studie an der Universität Würzburg wurde die chirurgische Operation mit Neck Dissection bei 135 Patienten durchgeführt. Das machte einen Anteil von 85,4% der 158 Patienten aus, welche operiert wurden.

Bei 57 (42,2%) von 135 Patienten mit Neck Dissection wurde zusätzlich eine suprahyoidale Ausräumung durchgeführt. Von ihnen bekamen 39 Patienten (28,8%) eine suprahyoidale Ausräumung auf der Gegenseite und 18 Patienten (13,3%) beidseitig. Die alleinige suprahyoidale Ausräumung ohne Neck Dissection wurde bei noch 9 von 158 Patienten (5,6%) durchgeführt. Davon 4 Patienten (2,5%) mit einseitiger suprahyoidaler Ausräumung und 5 Patienten (3,1%) mit beidseitiger.

In Abbildung 9 sind die unterschiedlichen Formen der Neck Dissection, ohne Berücksichtigung der suprahyoidalen Ausräumung, in Bezug auf Gesamtzahl der Patienten, bei denen eine Neck Dissection durchgeführt wurde, dargestellt.

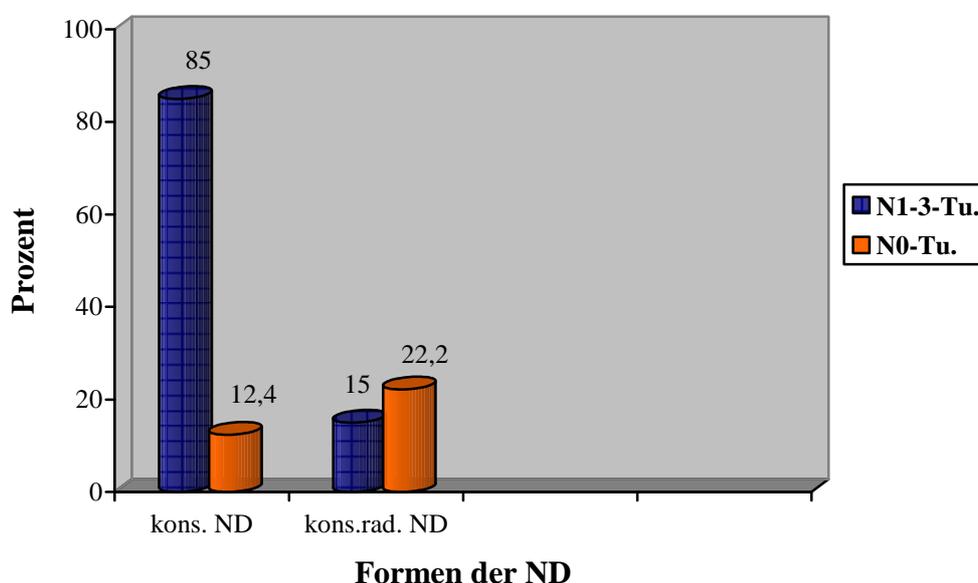


Abbildung 9: Formen der Neck Dissection

3.2.5. Unterkieferresektion

Insgesamt wurden 112 von 180 Patienten einer Unterkieferresektion unterzogen, was eine Prozentzahl von 62,2% ausmachte.

3.2.6. Rekonstruktion

Die chirurgische Tumorresektion im Kiefer- und Gesichtsbereich erfordert die Rekonstruktion des oberen Aerodigestivtraktes.

Mit dem Ziel der Wiederherstellung der Form und Funktion und auch der Defektdeckung mit ihren ästhetischen und sozialisierenden Faktoren, verschafft man den Patienten Lebenshoffnung und Lebensqualität.

In Tabelle 9 sind die intraoralen Rekonstruktionstechniken des vorliegenden Patientengutes dargestellt.

| Rekonstruktion | Patientenzahl | % |
|----------------------------------|---------------|------|
| lokale Mundschleimhaut | 32 | 20,2 |
| Dünndarmtransplantat | 102 | 64,5 |
| Myokutanlappen: Pectoralis-major | 15 | 9,4 |
| Latissimus-dorsi | 1 | 0,6 |
| Acromiopectoralis | 5 | 3,2 |
| Radialis | 1 | 0,6 |
| Resektionsprothese (Obturator) | 2 | 1,3 |
| Gesamt | 158 | 100 |

Tabelle 9: Intraorale Weichgeweberekonstruktion (n=158)

Von insgesamt 158 Patienten haben 102 ein Dünndarmtransplantat erhalten (64,5%). Von 112 Patienten mit Unterkieferresektion haben insgesamt 91 (81,2%) eine Defektdeckung mittels Dünndarmtransplantat (DDT) erhalten (in Bezug auf Gesamtzahl 50%).

Zur Rekonstruktion des Unterkiefers nach Unterkieferresektion stehen verschiedene knöcherne Transplantate zur Verfügung.

In Tabelle 10 sind diese Transplantate dargestellt.

| Transplantat | Anzahl | % |
|----------------------|--------|------|
| Beckenkamm | 32 | 20,2 |
| Skapula | 6 | 3,8 |
| Fibula | 2 | 1,3 |
| Gesamt (sek.Rekons.) | 40 | 25,3 |
| Gesamt | 158 | 100 |

Tabelle 10: Sekundärrekonstruktion des Unterkiefers und deren Anzahl (n=158)

3.2.7. Postoperative Bestrahlung

Von 180 Patienten dieser Studie wurden 14 postoperativ nachbestrahlt (7,7%). Aus dieser Gruppe wurden 5 Patienten auch präoperativ mit kombinierter Radio-Chemotherapie (2,7%) und ein Patient mit alleiniger Radiotherapie behandelt (0,5%). Die restlichen 8 Patienten (4,4%) wurden nicht mit einer Radio- und/oder Chemotherapie vortherapiert. Diese unterzogen sich einer alleinigen operativen Resektion des Tumors.

3.3. Rezidive und Metastasen

3.3.1. Auftreten

In der vorliegenden Studie von 1981 bis 1997 bei N1-3-Tumoren waren 66 von 180 Patienten von Tumorrezidiven, Zweitumoren oder von Metastasen betroffen (36,6%). Bei 48 Patienten (26,6%) war das Auftreten nur jeweils eines Rezidivs, eines Zweitumors oder einer Metastase zu beobachten. Bei den restlichen 18 Patienten (10%) fanden sich mehr als ein Rezidiv oder eine Metastase.

Das Gesamtvorkommen der Rezidive, Zweitumore, Lymphknoten- und Fernmetastasen betrug bei 92 Fällen. Insgesamt kamen 57 mal Tumorrezidive und Zweitumore vor (62%) und 35 mal Metastasen in verschiedenen Lokalisationen (38%). In welchem Zeitraum nach der Operation des Primärtumors das erste Rezidiv auftrat, ist aus Abbildung 10 ersichtlich. Hier sind Rezidive, Zweitumore und Metastasen der Einfachheit halber unter dem Begriff Rezidiv zusammengefasst.

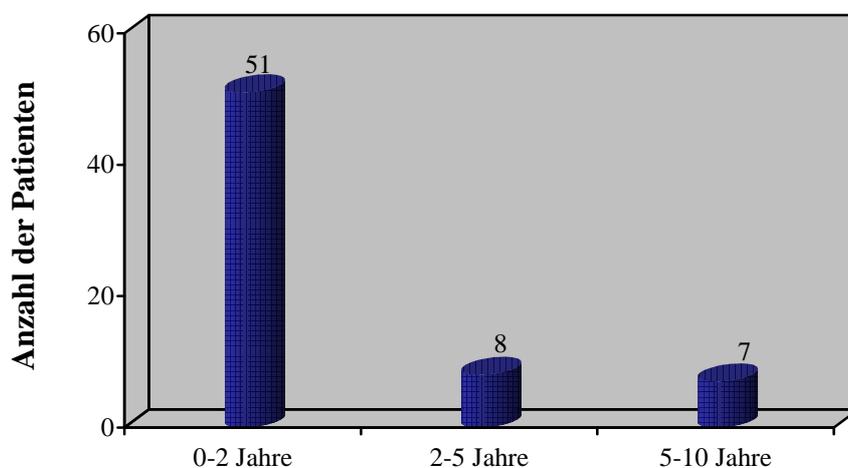


Abbildung 10: Zeitpunkt des ersten Rezidivbefalls in Jahren (n=66)

In der retrospektiven Untersuchung der N0-Tumoren von 1981 bis 1997 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg war es leider nicht möglich, über die Zeit zwischen der Primärdiagnose der Tumoren und des Auftretens der Lokalrezidive einen verwertbaren Zusammenhang zu erstellen, da in nur drei Fällen der Zeitpunkt des Auftretens der Lokalrezidive bekannt war (Bese 2007).

Abbildung 11 zeigt die Art der Rezidive, Zweitkarzinome und Metastasen.

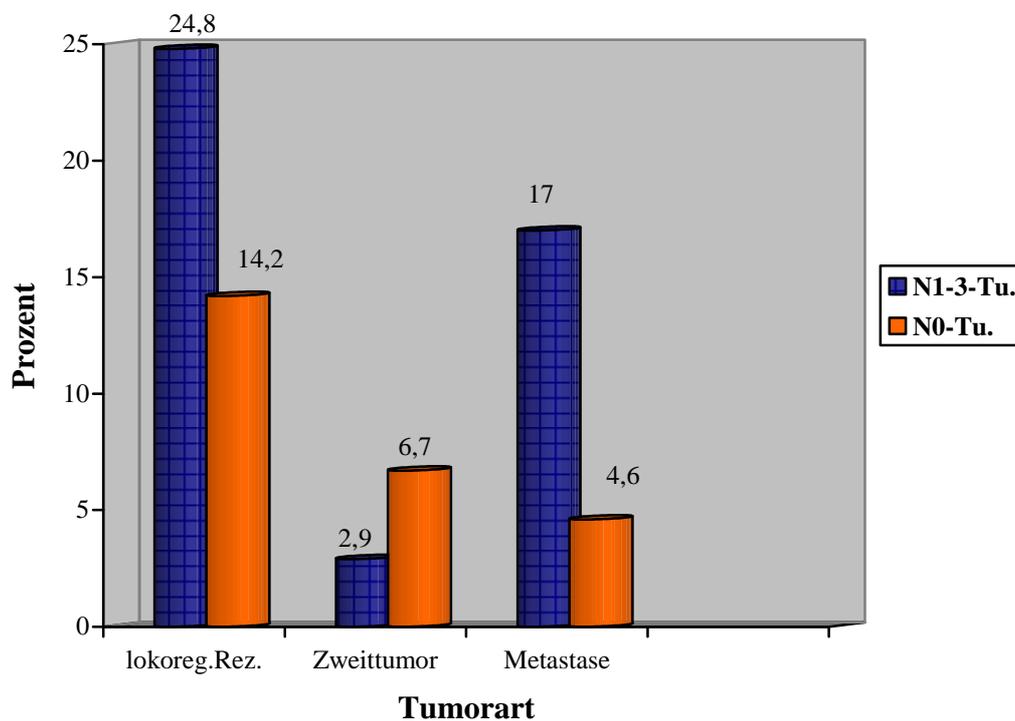


Abbildung 11: Tumorart

Abbildung 12 zeigt die Art der Rezidive von Patienten der vorliegenden Studie in Bezug auf das Gesamtvorkommen.

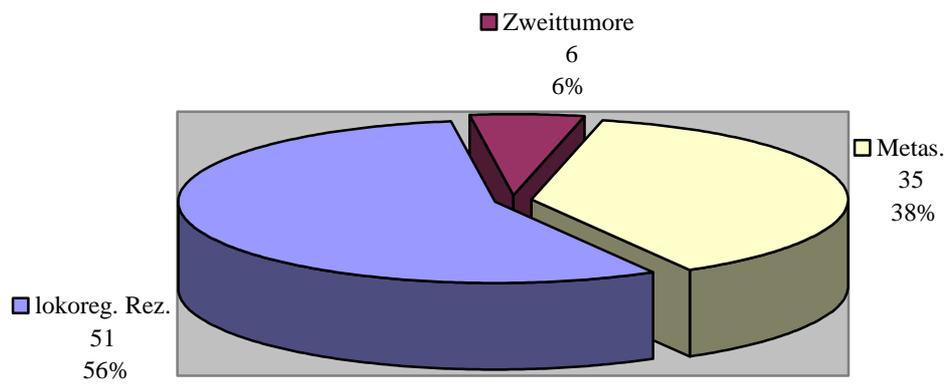


Abbildung 12: Gesamtvorkommen der Rezidive, Zweittumore, Lymphknoten und Fernmetastasen (n=92)

3.3.2. Lokalisation

In den Tabelle 11 und 12 sind die Lokalisationen von Rezidiven, Zweittumoren und Metastasen dargestellt.

| Lokalisation der Rezidive und ZT | N1-3-Tu. (Häufigkeit) | % | N0-Tu. (Häufigkeit) | % |
|---|--------------------------|------|------------------------|------|
| Zunge | 13 | 14,1 | 4 | 6,5 |
| Mundboden | 15 | 16,3 | 10 | 16,4 |
| Oropharynx | 10 | 11 | 8 | 13,1 |
| UK-Alveolarfortsatz | 10 | 11 | 6 | 9,8 |
| OK-Gaumen/KH | 4 | 4,3 | 3 | 5 |
| Lippe | 1 | 1 | - | - |
| Wangenschleimhaut | 3 | 3,2 | 1 | 1,6 |
| Lunge | 1 | 1 | - | - |
| Ohne nähere Angabe | - | - | 18 | 29,5 |
| Gesamtzahl der Rezidive/ZT | 57 | 62 | 50 | 82 |
| Gesamtzahl der Rezidive/ZT und Metastasen | 92 | 100 | 61 | 100 |

Tabelle 11: Lokalisation der Rezidive/ ZT

| Lokalisation der Metastasen | N1-3-Tu. (Häufigkeit) | % | N0-Tu. (Häufigkeit) | % |
|-----------------------------|--------------------------|------|------------------------|-----|
| lymphatisches Gewebe | 24 | 26 | - | - |
| KW u. submandibulär | 2 | 2,2 | 3 | 5 |
| Ösophagus | 1 | 1 | 2 | 3,2 |
| Thoraxbereich | 2 | 2,2 | 2 | 3,2 |
| Wirbelsäule u. Skelett | 1 | 1 | 1 | 1,6 |
| Haut | 4 | 4,3 | - | - |
| Hirnschädel | 1 | 1 | - | - |
| Ohne nähere Angabe | - | - | 3 | 5 |
| Gesamtzahl der Metastasen | 35 | 38,0 | 11 | 18 |
| Gesamtzahl der Rez.&Metas. | 92 | 100 | 61 | 100 |

Tabelle 12: Lokalisation der Metastasen

Anhand der Tabellen stellt man fest, dass in der vorliegenden Untersuchung die Rezidive am häufigsten im Bereich der Zunge (14,1%), des Mundbodens (16,3%), der Mandi-

bula und der Halses (11%) diagnostiziert wurden. Seltener traten Tumorrezidive im Bereich des Gaumens (4,3%) und der Wange (3,2%), noch seltener im Bereich der Lippen und Lunge (1%) auf.

Metastasen wurden am häufigsten im lymphatischen Gewebe (26%) diagnostiziert, am zweithäufigsten an der Haut (4,3%), im Thoraxbereich (2,2%) und selten im Bereich der Rippen und im Hirnschädel (1%).

3.3.3. Therapie

In Tabelle 13 ist die Rezidivtherapie in der vorliegenden Untersuchung dargestellt.

(Die Rezidive und Metastasen sind unter einem Oberbegriff zusammengefasst)

| Art und Ziel der Behandlung | Patienten (Anzahl) | % |
|-----------------------------|--------------------|------|
| Kurativ kombiniert | 10 | 15,1 |
| Kurativ chirurgisch | 21 | 31,8 |
| Kurativ Radiatio | 6 | 9 |
| Palliativ chirurgisch | 8 | 12,1 |
| Palliativ Radiatio | 10 | 15,1 |
| Immuntherapie | 5 | 7,5 |
| unbekannte Therapie | 5 | 7,5 |
| keine Therapie | 1 | 1,5 |
| Gesamt | 66 | 100 |

Tabelle 13: Therapie der Rezidive (n=66)

3.3.4. Zusammenhang mit prätherapeutischen Tumoreigenschaften

In Tabelle 14 wird die Korrelation zwischen T-Status und Rezidiven bzw. Metastasen dargestellt.

(Die Rezidive und Metastasen sind der Einfachheit halber unter einem Oberbegriff zusammengefasst)

| T-Status | Gesamtzahl präoperativ | Davon Rezidivbildung | % |
|----------|------------------------|----------------------|------|
| T1 | 9 | 3 | 4,5 |
| T2 | 41 | 15 | 22,7 |
| T3/T4 | 127 | 48 | 72,7 |
| Unklar | 3 | - | - |
| Gesamt | 180 | 66 | 100 |

Tabelle 14: Rezidivbildung in Bezug auf T-Status (n=180)

Somit ist davon auszugehen, dass das Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase mit der prätherapeutischen Größe des Primärtumors zusammenhängt.

Wenn man die Rezidivbildung in Zusammenhang mit dem N-Status bringt, wird auffällig, dass bei Patienten mit präoperativem N2-Status am häufigsten Rezidive auftraten.

In Tabelle 15 ist das Verhältnis zwischen Rezidiv und N-Status dargestellt.

| N-Status | Gesamtzahl | davon an Rezidiv Erkrankter | % |
|-------------------|------------|-----------------------------|------|
| N1 | 55 | 13 | 19,6 |
| N2 | 104 | 45 | 68 |
| N3 | 18 | 7 | 10,6 |
| nicht beurteilbar | 3 | 1 | 1,5 |
| Gesamt | 180 | 66 | 100 |

Tabelle 15: Rezidivbildung in Bezug auf N-Status (n=180)

4. Diskussion

Das Plattenepithelkarzinom steht als der häufigste bösartige Tumor des Kiefer- und Gesichtsbereiches der Mundhöhle mit weltweit 7,9% bei Männern und 3,9% bei Frauen an vierter bzw. achter Stelle der Tumormanifestationen (Horch et al. 1991).

In den letzten 30 Jahren konnte eine kontinuierliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit und eine Verschiebung des Altersgipfels von der 7. in die 6. Lebensdekade beobachtet werden. Außerdem sind immer häufiger auch sehr junge Menschen von einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle betroffen (Horch et al. 1991).

In Mitteleuropa sind ca. 2 bis 4% aller bösartigen Erkrankungen Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx. Bei einer Fünfjahres-Heilungsrate von unter 50% ergeben sich dabei jährliche Mortalitätsraten von 4,0 Männern und 1,3 Frauen pro 100,000 Einwohner (Howaldt 1992).

Untersuchungen aus neuerer Zeit geben Hinweise auf eine steigende Tendenz der Mortalitätsrate. Der prozentuale Anteil von oralen Karzinomen an der Gesamtheit aller Malignome ist jedoch schon innerhalb Europas sehr unterschiedlich. In Frankreich, Italien und in Irland sind diese Tumore drei- bis viermal so häufig anzutreffen wie in Deutschland (Howaldt 1992).

Weltweit ist diese Tumorgruppe besonders in Asien sehr häufig anzutreffen. In Indien machen Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome fast die Hälfte aller bösartigen Erkrankungen aus und stellen dort die größte Gruppe der Malignome dar (Howaldt 1992).

Das Fehlen bzw. das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen hat einen großen Einfluss auf die Überlebenschancen des Patienten, daher ist die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen im Rahmen des Tumorstaging ein wichtiger Punkt. Das Ergebnis dieser Untersuchungen hat unmittelbaren Einfluss auf die Therapie. Von ihr hängt es ab, ob und in welchem Rahmen eine Lymphknotenausräumung stattfindet (Stoll 2006). Leider sind in 20%, trotz klinisch und bildgebend unauffälliger Befunde, histologisch Lymphknotenmetastasen auszumachen. In knapp 10% handelt es sich dabei um Mikro-metastasen (Hoffmann 2002).

Mundhöhlenkarzinome werden, obwohl sie bereits sehr früh sichtbar sind, erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Eine Erklärung mag dafür eine häufig unspezifische bzw. missgedeutete Begleitsymptomatik sein. Häufig liegen zu diesem Zeitpunkt schon Lymphknotenmetastasen vor (Stoll 2006).

Auch in der Diskussion wird nur auf das Patientengut mit N1-3-Tumoren eingegangen und wo erforderlich mit dem Patientengut mit N0-Tumoren als Vergleichskollektiv verglichen. Eine Aufarbeitung des Patientengutes mit N0-Tumoren ist in einer gesonderten Studie dargestellt (Bese 2007).

4.1. Alter und Geschlecht

In der vorliegenden Studie beträgt das Durchschnittsalter aller Tumorpatienten 55,5 Jahre, davon das der männlichen 54 und das der weiblichen Erkrankten 58 Jahre.

Der Altersgipfel wird mit 64 Patienten zwischen dem 51. bis 60. Lebensjahr, das sind 35% des Patientengutes, erreicht.

Im Vergleich zu vorhergehenden statistischen Studien an der Universität Würzburg liegt das Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie etwas in den früheren Jahren (Durchschnittsalter: 56,5 (Rauch 2001); 58,9 (Bese 2007)). Fast ähnlich sind die Feststellungen von Krifka et al. (1991), Ordnung (1992) und von Schacherer (2002).

Im Vergleich zu früherer Literatur kommen ähnliche Ergebnisse vor bei Schwager et al. (2000) mit einem Durchschnittsalter von 55,2 und bei Keller (1981) mit einem Durchschnittsalter von 55,9 im Zeitraum 1966 bis 1977 bei einem Patientenkollektiv mit 220 Personen.

Höhere Angaben fanden sich bei Ulrich (2003) mit einem Durchschnittsalter von 58,1 Jahren, bei Matthias (2000) mit durchschnittlich 61 Jahren, bei Wangerin und Schow (1992) mit dem Durchschnitt von 61,9 Jahren und bei Taniguchi (2003) mit 62 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung. Fries et al. (1979) benennen in den Jahren 1970 bis 1979 einen Altersgipfel im 7. Lebensjahrzehnt.

Laut der DÖSAK-Studie zwischen den Jahren 1977 und 1982 liegt der Häufigkeitsgipfel in dieser Studie zwischen 51 und 60 Jahren. Für Männer beträgt das festgestellte Durchschnittsalter 60 Jahre und für Frauen 66,5 Jahre (Platz et al. 1988). Ähnlich ist die Arbeit von Ulrich (2003). Er stellte einen Durchschnitt von 58,5 Jahren bei Männern und 68,7 bei Frauen fest.

Bei der Auswertung des DÖSAK-Tumorregisters im November 1998 wurde ein Altersgipfel von 50 bis 60 Jahren bei Männern und von 50 bis 75 Jahren bei Frauen ermittelt (Howaldt et al. 2000). Bei genauerer Betrachtung ergibt sich, dass die Verteilungskurve der Frauen gegenüber jener der Männer deutlich ins höhere Lebensalter verschoben ist,

d.h., dass der Anteil der Männer mit zunehmendem Alter stetig abnimmt, der Anteil der Frauen dagegen mit zunehmendem Alter zunimmt.

In der statistischen Auswertung der Mundhöhlenkarzinome in Österreich in den Jahren 1984-1986 findet sich ein Gipfel in der 5-Jahres-Gruppe von 55 bis 60 Jahren bei den Männern, wohingegen bei den Frauen ab dem 45. Lebensjahr eine Inzidenzrate um 3 ziemlich konstant bleibt (Vinzenz et al. 1992).

Die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Studie beträgt 5,9:1 männlichen zu weiblichen Patienten. Dieses Verhältnis liegt zwischen den Ergebnissen anderer Studien an der Würzburger Klinik (Verhältnis Männer zu Frauen 4,8:1 (Mahlendorff 1995); 6:1 (Vellguth 1997); 4,8:1 (Rauch 2001); 4:1 (Schacherer 2002)). Das Ergebnis der retrospektiven Untersuchung für die Patienten der N0-Gruppe aus den Jahren 1981 bis 1997 an der Würzburger Klinik liegt im Vergleich zu der vorliegenden Untersuchung etwas niedriger (3,1:1 (Bese 2007)).

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden im Jahr 1958 bestand bei Mundhöhlenkarzinomen in Deutschland bei Männern eine Differenz von 2,2 im Jahre 1952 zu 2,6 im Jahre 1967 und bei Frauen von 0,8 (1952) zu 0,91 (1967) auf je 100,000 Personen (Pape 1972).

Bei steigender Tendenz in der Mortalitätsstatistik ergaben sich in den Jahren 1976 bis 1978 Mortalitätsraten von 4,0 bei Männern und 1,3 bei Frauen auf 100,000 Einwohner (Howaldt 1992).

Zwischen den Jahren 1977 und 1982 beträgt laut einer DÖSAK-Studie von 1485 Patienten aus 28 Kliniken für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie das Verhältnis Männer zu Frauen 3,84:1 (Platz et al. 1988).

Im Untersuchungszeitraum 1983-1989 sind in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Frankfurt insgesamt 603 maligne Karzinome behandelt worden. Der Anteil der Männer lag mit 68,8% deutlich höher als der der Frauen (Howaldt 1992).

Die Literatur bestätigt das Geschlechtermissverhältnis bei Krebserkrankten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich zu Ungunsten der Männer:

Die Geschlechtsverteilung von 5,9:1 Männern zu Frauen bei vorliegender Studie ist vergleichbar mit einem Verhältnis von 5:1 bei Samek et al. (1991) und Mohr et al. (1992). Ein ähnliches Verhältnis von 5,8:1 Männern zu Frauen liegt in dem Studienzeit-

raum von 1994-1997 an der Universität in Berlin vor (Matthias 2000). Etwas darunter liegen die Verhältnisse 3,2:1 Männer zu Frauen bei Wangerin und Schow (1992) und 3,5:1 bei Benninger (1992). Wangerin und Schow fanden beispielsweise 76,2% Männer und 23,8% Frauen in einem Kollektiv mit einem primären Plattenepithelkarzinom im Kiefer- und Gesichtsbereich und im oberen Aerodigestivtrakt.

Benninger et al. (1992) berichteten von 78% Männern und 22% Frauen in ihrer Untersuchung bei bekannten Kopf-Hals-Tumoren. In einer Studie an der Universität von Osaka machte der Anteil von Männern 66% und jener der von Frauen 34% aus (Taniguchi 2003).

Bei der Auswertung des DÖSAK-Tumorregisters im November 1998 wurden die Daten von 8678 Patienten mit primären Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle analysiert. Insgesamt erkrankten 3,5 mal so viele Männer wie Frauen an einem solchen Tumor (Howaldt et al. 2000).

Durchschnittlich findet man Verhältnisse von 4,5:1 (Keller 1981); 4,1:1 (Dammer 1999) und 4,7:1 (Ulrich 2003).

Diese Werte zeigen eine deutliche Häufigkeit männlicher Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Die Gründe dafür sind bei den Risikofaktoren und der Ätiologie der Karzinome zu finden. So gilt der Tabak als wichtigster ätiologischer Faktor für die Entstehung des Mundhöhlenkarzinoms und der oralen Leukoplakie (Johnson et al. 1993, Winn 1997, Ord et al. 2001). Einigkeit besteht auch darüber, dass der übermäßige Genuss von Tabak und Alkohol die Frequenz von Mehrfachkarzinomen wesentlich steigert und beides bei gleichzeitigem Konsum überadditiv wirkt (Parkin 1984).

Schwager et al. (2000) berichten in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2000, dass der negative Effekt des Konsums von Tabak größer ist als der von Alkohol. Statistisch kontrollierte Tabakstudien lassen auf einen unabhängigen Effekt des Alkohols schließen, und er korreliert mehr mit den oralen und oropharyngealen Tumoren als das Rauchen. Speziell in der Mundhöhle und im Oropharynx können auch systemische Effekte des Alkohols wie Mangelernährung, Leberschäden und Immunschwäche eine Rolle spielen. Nach Atkins et al. (1984) sind mehr als 90% der an Plattenepithelkarzinom erkrankten Patienten Raucher und trinken regelmäßig Alkohol.

Der Anteil der Frauen, die regelmäßig und in großer Menge Alkohol und Zigaretten konsumieren, ist unter der Bevölkerung niedriger als der der Männer. Das männliche Geschlecht weist eine viermal höhere Affinität zu Alkohol und Zigaretten auf. Dies kann ein Grund sein, weshalb Männer früher an Krebs erkranken (Ulrich 2003).

Nach genaueren Beobachtungen kommt man zu dem Schluss, dass sich der Altersgipfel im Laufe der Jahre auf jüngere Betroffene vorgeschoben hat und mittlerweile seinen Kulminationspunkt bereits knapp nach Vollendung des 50. Lebensjahres erreicht. Dies wird auch in der Literatur deutlich (Jones et al. 1989).

Aufgrund des hohen Nikotin- und Alkoholkonsums bei jüngeren Patienten und deshalb aggressivem Krankheitsverlauf sieht man schlechtere Überlebenschancen bei solchen Patienten (Ordung 1992).

Somit sind die Patientendaten der vorliegenden Untersuchung vergleichbar mit der Literatur.

4.2. Tumorart

In der vorliegenden Studie wurde bei 114 Patienten (63,3%) bei Erstaufnahme ein Primärtumor diagnostiziert. Bei 48 Patienten entstanden einmal Rezidive, Zweittumore und Metastasen (26,6%) und bei 18 Patienten fanden sich jene mehrmals (10%).

Der Anteil von Primärtumoren in der vorliegenden Studie ähnelt dem Ergebnis (66,5%) des Zentralen Tumorregisters (DÖSAK) im Jahr 1992 (Howaldt et al. 1991) und weicht von den vorhergehenden Studien an der Universität Würzburg ab (Anteil der Patienten mit Primärtumor: 91,4% (Rauch 2001); 88,5% (Schacherer 2002); 89% (Müller 2004); 74,5% (Bese 2007)). Der Unterschied liegt daran dass bei den letztgenannten Untersuchungen auch die Patienten mit Tumorstatus N0 einbezogen wurden.

Laut der Ergebnisse einer Literaturübersicht entwickelten sich mehr als die Hälfte der aufgetretenen Zweittumore innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Behandlung des Primärtumors (Baumann et al. 1996). Das entspricht dem Ergebnis der vorliegenden Studie.

4.3. Lokalisation

Am häufigsten lagen in vorliegender Untersuchung Karzinome des vorderen Mundbodens vor, gefolgt von jenen an der Zunge. Dieses Verhältnis trifft für die Patienten der N1-3-Gruppe und der N0-Gruppe (Bese 2007) zu. Bei 69 Patienten befanden sich die Karzinome im Bereich des Mundbodens (38,3%) und bei 44 Patienten im Bereich der Zunge (24,4%). Karzinome des Unterkiefers und der Lippen fanden sich jeweils in 10% und 3,3% bei je 18 und 6 Patienten. Diesen Ergebnissen entsprechen die Literaturangaben (Krifka 1991, Reich et al. 1991, Samek et al. 1991, Hausamen 2000, Howaldt et al. 2000).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung entsprechen jenen vorhergehender Würzburger Studien. Dabei liegt der Anteil der Mundbodenkarzinome im Bereich 31% bis 39% und der der Zungenkarzinome im Bereich 17% bis 22% (Weber et al. 1991, Mahlendorff 1995, Rauch 2001, Schacherer 2002, Müller 2004, Bese 2007) und unterscheiden sich auch nicht von Untersuchungen anderer Zentren (Ulrich 2003).

Der Mundboden und die Zunge sind nicht nur die häufigsten Bereiche, die befallen werden, sondern die Leukoplakien in diesen Bereichen tragen auch ein hohes Risiko der Malignität und haben eine schlechte Prognose (Bschorer et al. 1992, Eufinger et al. 1992). Besonders mittel- und hochgradige Dysplasien sind an der Zunge anzutreffen, mit einer höheren Tendenz zur malignen Transformation (Silverman et al. 1984, Bschorer et al. 1992). Die Entartungswahrscheinlichkeit der Zungenleukoplakie wird zwischen 17% und 38,8% angegeben (Silverman et al. 1984).

Karzinomatöse Entartungen der Leukoplakie finden besonders am Mundboden statt. Die Mundbodenleukoplakien haben die größte Entartungswahrscheinlichkeit aller oralen Leukoplakien und werden dementsprechend als Hochrisikolokalisation eingestuft (Silverman et al. 1984, Bschorer et al. 1992, Frerich et al. 1992).

In der Mundhöhle sind die bevorzugtesten Stellen der Mundboden und die Zunge. Lokalisationen finden sich aber auch im Bereich des Unterkiefers und der Lippen.

4.4. TNM-Klassifikation

4.4.1. Tumorausdehnung

In der vorliegenden Studie lag der Anteil der T1-Kategorie mit 9 Patienten bei 5%, der T2-Kategorie mit 41 Patienten bei 22,8%, der T3-Kategorie mit 63 Patienten bei 35% und der T4-Kategorie mit 64 Patienten bei 35,6%. Im Vergleich zu den Patienten der N0-Gruppe in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg aus den Jahren 1981-1997 (Bese 2007), stellt man fest, dass in der vorliegenden Untersuchung der Anteil der Patienten mit der zunehmenden Tumorgöße ansteigt, wobei der bei N0-Tumoren weiter abnimmt. Dies lässt den Schluss zu, dass die Metastasierungsfrequenz und -progredienz von der Tumorgöße abhängt und mit steigender Tumorgöße zunimmt (Keller 1981).

Der Anteil der T1-Tumore der vorliegenden Studie weicht von den vorhergehenden Studien in Würzburg ab (Anteil der T1-Tumore 18,5% (Rauch 2001); 25% (Schacherer 2002); 27% (Müller 2004); 48,5% (Bese 2007)). Der große Unterschied liegt daran dass bei den beiden letztgenannten Untersuchungen auch die Patienten mit Tumorstatus N0 einbezogen wurden.

Umfassenden Literaturangaben zufolge lassen sich der T1-Kategorie zwischen 21 und 26% aller Tumore zuordnen. Howaldt und Warzecha geben einen Anteil der T1-Tumore von 25% an (Howaldt et al. 2000, Warzecha 2002). Höher liegt die Angabe von Fries et al. (1979) bei einem Anteil von 36%.

Die Angabe der T1-Tumore in dieser Studie kommt der Angabe von 91 Patienten bei Byers et al. (1998) etwas näher. Dabei wiesen 9 Patienten ein T1-Stadium auf.

22,8% der Karzinome dieser Studie wurden als T2 klassifiziert, was mit den Angaben anderer Studien übereinstimmt, die sich zwischen 19% und 30% bewegen (Der Anteil der T2-Tumore 23% (Byers et al. 1997); 27% (Howaldt et al. 2000); 21% (Rauch 2001); 26% (Schacherer 2002); 25% (Müller 2004); 30,9% (Bese 2007)).

Im Patientengut von Hicks et al. (1997) hatten 43% der Patienten ein frühes Stadium (Stadium T1 oder T2). Etwas höher liegen die Werte im Patientengut von Taniguchi et al. (2003). In ihrer Studie hatten 60% der Patienten ein frühes Stadium.

T3-Tumore wurden in dieser Studie mit 35% und T4-Tumore mit 35,6% beziffert. Der T3 Anteil liegt im Vergleich zu den Angaben der anderen Studien an der Universität Würzburg höher, was denselben Grund wie bei den T1-Tumoren hat.

Die T4-Tumore bewegen sich wiederum im Rahmen der in der Literatur gefundenen Zahlen (Reich et al. 1991, Howaldt et al. 2000, Rauch 2001, Schacherer 2002, Müller 2004).

4.4.2. Lymphknotenbefall

Der N1-Kategorie dieser Studie wurden 55 Patienten zugeordnet (30,5%), der gesamten N2-Kategorie 104 Patienten (57,7%) und der N3-Kategorie 18 Patienten (10%).

Wenn man die Zahlen nur an sich betrachtet, unterscheiden sie sich von den anderen Studien an der Universität Würzburg (Rauch 2001, Schacherer 2002, Ulrich 2003, Müller 2004), denn bei den beiden letztgenannten Untersuchungen wurden auch die Patienten mit Tumorstatus N0 einbezogen. Wenn man die Prozentzahlen der vorhergehenden Studien im Verhältnis zu den N+ Patienten errechnet, ergeben sich vergleichbare Zahlen wie in der vorliegenden Studie. Dabei liegt der Anteil der N1-Tumore im Bereich 27 bis 35%, jener der N2-Tumore im Bereich 56 bis 64% und letztlich der N3-Tumore im Bereich 5 bis 10%.

Im DÖSAK-Tumorregister wurden 27% dem N1-Stadium und 38% dem N2-Stadium zugeordnet. Das N3-Stadium wurde mit 1% registriert (Howaldt et al. 1991). In einer retrospektiven Untersuchung in den Jahren 1990 bis 2000 wiesen 35 Patienten von 94 Gesamtpatientengut (37%) einen Befall der Lymphknoten (N1-3) auf (Bornstein et al. 2005).

Keller (1981) berichtet von einem TNM-Klassifizierungsschema nach UICC bei insgesamt 215 Patienten. Unter Ausschluss der N0-Patienten, fallen 49% der Patienten in die N1-Kategorie, 34,4% in die N2-Kategorie und 14% in die N3-Kategorie. Es ist zu erwähnen, dass man bei dieser Auswertung aufgrund der mangelnden Angaben einige metastasenverdächtige Fälle unberücksichtigt lassen musste. Dabei ergeben sich:

- Je größer der N-Befund bei T1 und T2, desto geringer die Patientenzahl, d.h. bei kleinen Tumoren besteht ein weniger weit fortgeschrittener Metastasenverdacht
- Zunahme von N2-Patienten mit steigender Tumorgröße
- Deutlich vermehrtes Auftreten von N3 bei T3

Dies lässt den Schluss zu, dass die Metastasierungsfrequenz und -progredienz von der Tumorgröße abhängt und mit steigender Tumorgröße zunimmt. Die vorsichtige Schlussfolgerung aus derselben Auswertung ist, dass eine zusätzliche Beziehung zwischen der Metastasierungsfrequenz und -progredienz und der Tumorlokalisation besteht (Keller 1981).

Die unterschiedlich rasche Metastasierung oraler Karzinome hängt auch mit der regional verschiedenen Lymphgefäßdichte zusammen. Im Vergleich zur Mukosa des zahnlosen Alveolarkamms besitzen Mundboden und Zunge eines normal Bezahnten ein reich ausgebildetes Lymphgefäßnetz. Während Karzinome der Zungenspitze primär in die submentalen und mittleren jugulären Lymphknoten streuen, erfolgt die Ausbreitung von solchen im Bereich der Zungenmitte und am Zungenrand direkt in die inneren zervikal-jugulären Lymphknoten. Die am weichen Gaumen, an Zungenspitze und am Zungenrand besonders ausgeprägter Tendenz zum überkreuzenden Lymphabfluss erklärt, warum dort gelegene Tumore besonders früh auch kontralaterale Lymphknotenmetastasen (N2c, N3) setzen (Hornstein et al. 1996).

Nach übereinstimmender klinischer Erfahrung hat die Metastasierung beim Mundhöhlenkarzinom in die regionären Lymphknoten eine Verschlechterung der Prognose zur Folge. In vorangegangenen Würzburger Studien konnte gezeigt werden, dass die Fünfjahres-Überlebensrate bei einer N1-Klassifikation deutlich niedriger ist als bei einem prätherapeutisch festgelegten N0-Status. Diese sinkt bei N2- und N3-Klassifikation (Fünfjahres-Überlebensrate: N0:59%, N2c:51%, N3:19% (Rauch 2001); N0:68%, N1:57%, N2:43-54%, N3:30% (Müller 2004)). Daher muss das für die Mundhöhle regionäre Lymphabflussgebiet der Halsregion in die Therapie mit einbezogen werden (Crile 1906).

4.4.3. Metastasierung

In der vorliegenden Studie sind der M0-Kategorie mit 177 Patienten 98% und der M1-Kategorie mit 3 Patienten 2% zugeordnet. Dieses Verhältnis trifft für Patienten der N1-3-Gruppe und der N0-Gruppe zu und bewegt sich im Rahmen der Literatur (Rauch 2001, Schacherer 2002, Ulrich 2003, Bese 2007).

Somit liegen die Patienten der vorliegenden Untersuchung in vergleichbarer TNM-Klassifikation zu den meisten verfügbaren Veröffentlichungen.

4.5. Pathologisch-anatomischer Befund

In der vorliegenden Untersuchung liegt der Anteil des verhornenden Plattenepithelkarzinoms mit 105 Patienten bei 58,3%. Das stimmt mit den Angaben anderer Würzburger Studien überein (Rauch 2001, Schacherer 2002, Müller 2004, Bese 2007). Etwas höher liegt der Anteil bei Burkhardt mit 85% (1980).

Größtenteils handelt es sich um ein verhornendes Plattenepithelkarzinom, ein in der Regel zunächst langsam wachsendes und gut ausdifferenzierendes Malignom. Die morphologischen Varianten des nicht verhornenden und des soliden Plattenepithelkarzinoms werden seltener beobachtet (Langanke et al. 1991).

4.6. Radikale Resektion und/oder präoperative kombinierte Radio-Chemotherapie

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte bei einem Gesamtpatientengut von 180 Patienten bei 158 (87,7%) eine Tumoroperation. Von ihnen wurden 40 Patienten (22,2%) durch alleinige Operation behandelt und 94 Patienten (52,2%) durch eine Kombination aus präoperativer Radio-Chemotherapie und Operation. 21 Patienten (11,6%) wurden durch alleinige Radiotherapie oder kombinierte Radio-Chemotherapie behandelt. Bei einem Patienten wurde aufgrund eines sehr schlechten Allgemeinzustandes weder eine Operation noch Radio-Chemotherapie durchgeführt (0,5%). Diese Angaben entsprechen den Ergebnissen vorhergehender Studien (Rauch 2001, Schacherer 2002, Warzecha 2002). Bei 50% der Patienten mit N0-Status (Bese 2007) wurde eine alleinige Operation durchgeführt, was im Vergleich zu der vorliegenden Untersuchung eine höhere Zahl darstellt. Im Gegenteil lag der Anteil der Patienten mit kombinierter präoperativer Radio-Chemotherapie und Operation in der vorliegenden Untersuchung deutlich höher als bei Patienten mit N0-Status (34,7%). Eine präoperative Behandlung wird in der Literatur besonders im Zusammenhang mit sehr großen Tumoren erwähnt (Mohr et al. 1990, Krifka et al. 1991). In Frühstadien (T1 und T2, N0) ist die alleinige Operation die adäquate Behandlung, wohingegen in fortgeschrittenen Stadien mit einer kombinierten

Therapieform vorgegangen wird (Hamann 1989). Dies entspricht zusammengefasst auch der bisherigen Vorgehensweise in der Würzburger Klinik.

In der vorliegenden Studie wurde bei 135 von insgesamt 158 Patienten eine Neck Dissection durchgeführt (85,4%). Bei 115 (85%) von 135 Patienten wurde eine konservierende Neck Dissection durchgeführt, bei 20 Patienten (15%) wurde eine konservierend radikale Neck Dissection durchgeführt. Der Anteil der mit Neck Dissection operierten Patienten in der vorliegenden Studie deckt sich mit der von Kowalski (1998) mit 87%, unterscheidet sich aber von der Studie von Hiratsuka et al. (1997) mit einem Anteil von 15%. Die Angaben über die konservierend radikale Form der Neck Dissection in der vorliegenden Studie ist vergleichbar mit den Angaben von Hiratsuka et al. (1997) mit 15% und unterscheidet sich von Kowalski (1998) mit 62%, Adam (2003) mit 4,7% und Bese (2007) mit 22,2% bei ipsilateraler- und 5,1% bei kontralateraler Neck Dissection (Eine Aufarbeitung des Patientengutes mit N0-Tumoren der Würzburger Klinik ist in einer gesonderten Studie dargestellt (Bese 2007)).

Bei 57 (42,2%) von 135 Patienten mit Neck Dissection wurde zusätzlich eine suprahyoidale Ausräumung durchgeführt. Von ihnen wurde bei 39 Patienten (28,8%) eine suprahyoidale Ausräumung auf der Gegenseite und 18 Patienten (13,3%) beidseitig durchgeführt. Die alleinige suprahyoidale Ausräumung ohne Neck Dissection wurde bei 9 Patienten (5,6%) durchgeführt, von ihnen 4 Patienten (2,5%) mit einseitiger suprahyoidale Ausräumung und 5 Patienten (3,1%) beidseitig. Der Anteil der Patienten mit nur suprahyoidaler Ausräumung in dieser Studie beträgt im Vergleich zu Kowalski (1998) mit 9% etwa die Hälfte.

Im Vordergrund der davon ausgehenden Diskussion stehen die Ergebnisse weiterer Studien mit vergleichbaren Daten:

Bei einem Patientenkollektiv von 808 unbehandelten Patienten aus dem Zeitraum 1953-1990 in Sao Paulo lagen bei 603 Patienten fortgeschrittene, nicht resektable Karzinome vor. Der Überlebenszeitraum von 797 Patienten betrug 1 Tag bis 53,8 Monate mit einem medianen Überleben von 3,8 Monaten. Die Einjahres-Überlebensrate des vorgestellten Kollektivs betrug 4,9%. Die Rate unbehandelter Kopf-Hals-Karzinome betrug 1950 noch ca. 30%. 1980 waren es nur noch 8,6%. Diese Annahme ist besonders der

häufigen Anwendung kombinierter Behandlungskonzepte mit Chirurgie und Radio-Chemotherapie zuzurechnen. Die kombinierte Radio-Chemotherapie kann signifikant das Überleben von Patienten mit Tumorstadien IV gegenüber unbehandelten Patienten verbessern (Eckardt 2000).

Bei einem Patientengut von 449 Patienten in Zeitraum 1989-1993, die in die DÖSAK-Studie (10-Jahres-Ergebnisse) aufgenommen wurden, waren insgesamt 406 Patienten auswertbar. Dabei wurden 180 Patienten ohne vorausgegangene und 194 Patienten nach präoperativer Radio-Chemotherapie operiert, 32 Patienten wurden alleinig bestrahlt, 274 Patienten waren innerhalb des Nachsorgeintervalls (bis 1999) verstorben. Die statistische Aufarbeitung der Ergebnisse zeigte auch nach 10 Jahren einen statistisch signifikanten Einfluss des Lymphknotenstatus ($p < 0,08$), des histologischen Gradings ($p < 0,02$), der Vitalität der Lymphknotenmetastasen ($p < 0,01$), des Nachweises vitaler Tumorzellen ($p < 0,01$), der Tumorgröße ($p < 0,05$), der Tumordinfiltration ($p < 0,02$) sowie der Therapieform ($p < 0,05$). In der multivariablen Analyse hat lediglich der Tumordurchmesser ($p < 0,001$) sowie die Therapieform ($p < 0,05$) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Der Überlebensvergleich zwischen kombinierter Radio-Chemotherapie versus alleiniger radikaler Chirurgie zeigte nach 5 Jahren einen Überlebensvorteil vorbehandelter Patienten von 7%, im Zeitraum von 5-9 Jahren von 8% und nach 10 Jahren eine Differenz von 20% (Kling 2000).

Im Zeitraum 1998-1999 wurden bei fortgeschrittenen Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen (Stadien III/IV) 35 Patienten durch präoperative Radio-Chemotherapie mit Taxol /Carboplatin therapiert. Die Rate an Komplettremissionen der fortgeschrittenen Tumorstadien beträgt 59% (CR) mit einer pathologischen (histologisch verifizierten) Komplettremission von 53% (pCR). Die Einjahres-Überlebensrate beträgt 88% (Eckardt 2000).

In der Studie von Ulrich (2003) unterzog sich knapp die Hälfte der Patienten einer Operation. Meist wurde auch eine selektive Neck Dissection durchgeführt. 9,7% der Patienten unterzogen sich einer Radio- und/oder Chemotherapie, da der Tumor inoperabel war oder sie willigten der Operation nicht ein. 35,7% der Erkrankten erhielten eine Kombinationstherapie aus Operation und adjuvanter Strahlentherapie. Bei 7,1% der Patienten wurde keine Therapie durchgeführt. Zu vergleichbaren Ergebnissen führte auch eine Untersuchung von Mc Ham et al. (2003).

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung liegt in der Darstellung der verschiedenen Therapieformen und der Prognose bei unterschiedlichem Lymphknotenbefall. Unter den verschiedenen Behandlungsstrategien stellt die chirurgische Behandlung von Primärtumor und dessen Lymphabfluss bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich das wichtigste Therapiekonzept dar, das häufig mit einer Radio-Chemotherapie kombiniert wird (Werner 2002). Durch alleinige präoperative Radio-Chemotherapie ist keine kurativ intendierte Behandlung zu erzielen. Die präoperative Radio-Chemotherapie kann jedoch der palliativ intendierten Behandlung dienen und als adjuvante Maßnahme die Überlebensraten und Heilungsaussichten verbessern (Metelmann 2000). Eine generelle Empfehlung für das Vorgehen bei fixierten Lymphknotenmetastasen –gleichbedeutend mit Kapseldurchbruch– fällt eindeutig aus und sie gilt, im Falle einer Operation, seit Jahren unverändert der radikalen Neck Dissection (Hemprich 1987, Schlums 1992), weil sie die Nachbarstrukturen der Lymphbahnen grundsätzlich miterfasst. Ansonsten ist die konservierende Neck Dissection vorzuziehen, weil dabei die nichtlymphatischen Strukturen geschont werden. Bei Patienten mit klinisch beweglichen Lymphknotenmetastasen (N1, N2-Hals) wird die konservierende Neck Dissection heute bereits als allgemein akzeptiert angesehen (Robbins 1998). Diese Ansicht stützt sich auf eine Vielzahl klassischer Vergleichstudien konservierende Neck Dissection versus radikale Neck Dissection (Bier et al. 1993).

Die Prognose von solchen Patienten konnte mit zunehmender operativer Radikalität, dem vermehrten chemotherapeutischen Einsatz und der Radiotherapie nicht zufriedenstellend verbessert werden. Zunehmend tritt daher die Frage der Lebensqualität für die betroffenen Patienten in den Vordergrund (Bier et al. 1992). Die Individualisierung der Tumorthherapie stellt eine Möglichkeit zur Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten dar.

Es ist bekannt, dass der Status der Halslymphknoten den wichtigsten prognostischen Faktor darstellt. Sind nämlich Metastasen vorhanden, sinken die Heilungsraten um 50% (Parson et al. 1994). Shah (1990) fand bei klinischen N0-Hälsen in bis zu 33% der Fälle Mikrometastasen in den Halslymphknoten, also ist es folglich richtig, dass bei kleinen Tumoren am Hals auch eine begrenzte Lymphknotenoperation vorgenommen wird. Werden hier jedoch befallene Lymphknoten im Rahmen der pathoanatomischen Unter-

suchung festgestellt, so muss bei einer optimalen Therapie die Neck Dissection nachgeholt werden.

4.7. Rekonstruktion

Betrachtet man die 91 Patienten dieser Studie, die bei primärer Unterkieferresektion ein Dünndarmtransplantat zur Rekonstruktion erhielten, so liegt deren Anteil bei den N1-Tumoren bei 27 Patienten (30%), bei N2-Tumoren bei 52 Patienten (57%) und bei N3-Tumoren bei 12 Patienten (13%).

Wenn man das Verhältnis zwischen den oben genannten Zahlen und Gesamtzahl der Patienten vergleicht, so liegt der Anteil der Patienten, die nach einer Unterkieferresektion ein Dünndarmtransplantat erhielten bei N1-Tumoren 27 von insgesamt 55 Patienten (49%), bei N2-Tumoren 52 von insgesamt 104 Patienten (50%) und bei N3-Tumoren 12 von insgesamt 18 Patienten (67%).

Von 91 Patienten der vorliegenden Untersuchung, die nach einer primären Unterkieferresektion ein Dünndarmtransplantat erhielten, liegt der Anteil bei den T1-Tumoren bei 3 Patienten (3%), bei den T2-Tumoren bei 22 Patienten (24%), bei den T3-Tumoren bei 35 (39%) Patienten und bei den T4-Tumoren bei 31 Patienten (34%).

Alle diese Zahlen verdeutlichen die große Bedeutung des autologen Dünndarmtransplantats an der Würzburger Klinik. Während für die Deckung von Weichgewebdefekten hauptsächlich das Dünndarmtransplantat im vorliegenden Patientenkollektiv verwendet wurde, wurden die durch die Operation entstandenen Hartschubstanzdefekte in sekundärer Rekonstruktion vorwiegend mit freien Beckenkammtransplantaten (32 Patienten; 20,2%) und Skapula (6 Patienten; 3,8%) versorgt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei Betrachtung der Perspektiven der Tumorbehandlung bei den Patienten mit Lymphknotenbefall die Tumorchirurgie nicht isoliert gesehen werden kann, sondern eng mit der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie verknüpft. Die entscheidende Weiterentwicklung der Tumorchirurgie in den vergangenen zwei Jahrzehnten liegt im Wandel der rekonstruktiven Techniken. In den nächsten Jahren können sich Fortschritte durch die weitere Entwicklung auf dem Gebiet der Transplantation ergeben, deren Vorteile nicht nur in der Reduzierung der Anzahl operativer Eingriffe und in der deutlich günstigeren ästhetischen und funktionellen Rehabili-

tation, sondern auch in positiven Auswirkungen auf die psychosoziale Situation der Tumorpatienten liegen.

4.8. Rezidive

Im vorliegenden Patientenkollektiv entwickelten 36,6% aller Patienten Rezidive, Zweitumore oder Metastasen. Dies stellt eine höhere Zahl im Vergleich zu vergangenen Würzburger Studien dar. So waren es bei Mahlendorff (1995) noch 31%, bei Rauch (2001) 24%, bei Schacherer (2002) 20,6%, bei Müller (2004) 20% und bei Bese (2007) 25,5%.

In einem Überblick ergibt sich an erster Stelle das Auftreten von lokoregionären Rezidiven zu 24,8% (5,1% (Rauch 2001); 6,6% (Schacherer 2002); 14,2% (Bese 2007)). An zweiter Stelle folgt mit 17% das Auftreten von Metastasen (0,6% (Rauch 2001); 1,3% (Schacherer 2002); 4,6 (Bese 2007)). Zweitumore mit 2,9% in dieser Studie entsprechen den Angaben der vergangenen Studien.

Entsprechend der Angabe in Würzburg betrug auch in dieser Studie das Auftreten der Rezidive (Rezidive+ Metastasen+ Zweitumore) innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre 77%. Ab dem zweiten Jahr sank die Anzahl der betroffenen Patienten auf 3 (4,5%), ab dem dritten Jahr auf 4 (6,06%) und schließlich unter 10 betroffene Patienten in den folgenden Jahren.

In der statistischen Arbeit von Ulrich (2003) wurden insgesamt 22 Zweitumore bei 20 Patienten entdeckt. Bei Warzecha (2002) macht das bei einem Gesamtpool von 154 Probanden eine Inzidenz von insgesamt 13%.

Brandau und Glanz (1989) kamen zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zu Einfachkarzinompatienten, die Patienten mit Mehrfachtumoren beim Auftreten des Primärtumors jünger sind und eine schlechte Prognose haben.

Nach Popella et al. (1999) beläuft sich die Fünfjahresrate bei Doppeltumoren mit Primärtumor in der Mundhöhle in der Literatur auf 58%. Für Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen ohne Zweitumore dagegen wird eine Überlebensrate von 60-70% zuerkannt. Sie fanden auch heraus, dass Geschlecht, Grading und Kanzerisierungsart keinen Einfluss auf die Überlebenszeit haben. Hingegen hat das Tumorstadium des Primärtumors einen ganz deutlichen Einfluss auf die Überlebenszeit. Ein höheres klinisches Tumorstadium bedingt ein fünffach höheres Risiko für eine geringere Überlebenszeit.

Die operative Behandlung von Rezidivtumoren ist meist schwieriger als die des Ersttumors, vor allem bei bereits bestrahlten Patienten. Da die Prognose beim Rezidivtumor allgemein als relativ ungünstig eingestuft wird, muss die Indikation v. a. zu radikal chirurgischen Eingriffen kritisch abgewogen werden (Howaldt et al 2002).

Bei Patienten mit N1,2,3-Tumoren der Kopf-Hals-Region stellen Rezidive, Metastasen oder Zweitumore ein schwerwiegendes und zunehmendes Problem dar. Vergleicht man die Veröffentlichungen der vergangenen drei Jahrzehnte, wird festgestellt, dass sich in dieser Zeit die Überlebensraten trotz enormer Fortschritte der chirurgischen Techniken und der onkologischen Therapiemöglichkeiten nicht signifikant verändert haben. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Obwohl die Mundhöhle einer Inspektion sehr gut zugänglich und somit eine Früherkennung möglich ist, stellen sich viele Patienten erst in einem sehr fortgeschrittenen Tumorstadium in der Klinik vor (Eckardt 2004).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lokalrezidiven bzw. für das Fortschreiten der Tumorerkrankung trotz adäquater Erstbehandlung wird durch prognostisch relevante Faktoren bestimmt. Hierunter sind tumorassoziierte Befunde zu verstehen, die aufgrund statistischer Überprüfungen, einen nachweisbaren Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Derartige Faktoren sind beispielsweise der maximale Tumordurchmesser, die Tumordinfiltrationstiefe, der Lymphknotenbefund und zusätzliche Erkrankungen wie zum Beispiel Leberzirrhose oder andere mit dem Alkoholismus assoziierte Erkrankungen sowie eine Fehl- und Mangelernährung (Horch et al. 1991).

Die Metastasierung der Mundhöhlenkarzinome erfolgt primär in die regionären Lymphknoten, Fernmetastasen treten nur selten auf. Für die regionären Halslymphknoten werden bei klinisch negativem prätherapeutischem Befund unterschiedliche Angaben über histologische postoperative positive Befunde gemacht. Sie reichen von 7,8-43% (Horch et al. 1991).

In der prospektiven DÖSAK-Studie wurden 8,8% positive Lymphknoten bei klinisch negativem Hals beobachtet (Platz et al. 1988). Bei klinisch positiven prätherapeutischen Befunden schwanken die Angaben zwischen 18 und 45% (Simon 1975, Horch et al. 1991). In der prospektiven DÖSAK-Studie wurden 42% negative Lymphknotenbefunde bei klinisch positivem prätherapeutischem Befund nachgewiesen. Bei der Erstuntersuchung wurden in der prospektiven DÖSAK-Studie 2% Fernmetastasen diagnostiziert

(Platz et al. 1988). Je nach klinischem oder autoptischem Befund schwanken die Angaben zwischen 7,5 und 49% (Papac 1984, Wolfensberger 1986).

Zweitumore bei Mundhöhlenkarzinomen werden mit 4,3% und 30% angegeben (Höwaldt 2004). Die überwiegende Mehrzahl dieser Zweitumore tritt im selben Organ oder Organsystem auf, d.h. im Bereich des oberen Respirations- und Verdauungstraktes.

Nach der Untersuchung von Eckardt (2004) wurden aus einem Kollektiv von 845 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region bei 8% der Patienten Zweitkarzinome diagnostiziert; immerhin befielen 88% dieser Zweitumore den oberen Respirations- und Verdauungstrakt. Zweitumore haben eine besonders schlechte Prognose; dies liegt nicht zuletzt daran, dass sie häufig in therapeutisch schwer zugänglichen Regionen wie Lunge und Ösophagus lokalisiert sind. Das Problem dieser Zweitumore ist seit langem bekannt, bereits Billroth hat 1879 darauf hingewiesen. Doch gerade in den letzten Jahren ist dieses Problem in den Brennpunkt des klinischen Interesses geraten. Verbesserungen der rekonstruktiven Operationstechniken erlauben ausgedehnte Tumoresektionen und führen durch Kombination mit postoperativer Strahlentherapie zu einer zunehmend besseren lokalen und regionalen Beherrschung des Tumorleidens. Dies gilt auch für Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen. Je weniger Patienten an den Folgen eines nicht beherrschbaren Primärtumors versterben, desto mehr werden dem Risiko, an einem Zweitumor zu erkranken, ausgesetzt (Eckardt 2004).

In der Literatur wird über eine Verschlechterung der Heilungsprognose nach Auftreten eines Zweitkarzinoms, Rezidivs oder einer Fernmetastase vor allem bei N1,2,3-Tumoren berichtet (Schumann et al. 1992, Weber et al. 1992). Reich et al. (1992) zeigten an Patienten einer retrospektiven Zehnjahres-Studie von 1979 bis 1989, dass das Auftreten eines Rezidivs oder von Metastasen die Prognose auch bei entsprechender Therapie drastisch verschlechtert: 80% dieser Patienten verstarben innerhalb von zwei Jahren.

Jones et al. (1998) hatten anhand eines großen Patientengutes festgestellt, dass im Zeitraum von 1963 bis 1989 15% der von ihnen ausgewerteten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Lymphknotenmetastasen im Bereich des Halses entwickelt haben, seit 1990 waren es nur noch 12%. Kowalski et al. (1993) fanden bei den von ihnen untersuchten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren 6,1% Hals-Lymphknotenmetastasen und 2,4%

Fernmetastasen. Allerdings waren diese Patienten nur mit einer suprahyoidalen Ausräumung behandelt worden, was eine Vorauswahl an nicht so schweren Karzinomfällen mit sich bringt.

Brugere et al. (1996) stellten bei ihrem Patientengut 10% Lymphknotenrezidive im Bereich des Halses fest. Allerdings waren das Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, bei welchem (wenn sie einen N+ Befund aufwiesen) keine Kapselruptur vorlag, was auch eine Vorauswahl bedeutet. Grau et al. (1997) fanden ein Hals-Lymphknotenrezidiv bei 15% ihrer Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

In der vorliegenden Untersuchung nimmt die Rezidivbildungsrate mit steigendem T-Status, zu. Dabei entwickelten vor allem 72,7% (48) der Patienten mit T3/T4-Status ein Rezidiv, Zweittumor oder Metastase. Bei der N-Kategorie entwickelten an erster Stelle N2-Tumore mit 68% (45), an zweiter Stelle N1-Tumore mit 19,6% (13), gefolgt von ihnen N3-Tumore mit 10,6% (7) ein Rezidiv, Zweittumor oder Metastase. In einer retrospektiven Studie von Riedel (2001) stieg die Metastasierungswahrscheinlichkeit mit zunehmender N-Kategorie statistisch signifikant an. Die N+ Kategorie zeigte eine größere Metastasierungswahrscheinlichkeit als die N0-Kategorie. Shah et al. (1976) fanden einen signifikanten Anstieg der Rezidivwahrscheinlichkeit mit zunehmendem Primärtumorstadium. Wendt (1999) erkannte nach einer Erhebung von Daten aus der Literatur, dass die Metastasierungswahrscheinlichkeit vom T-Stadium abhängt.

Die Metastasierungswahrscheinlichkeit ist statistisch abhängig von der Art der Primärtumortherapie (unter Berücksichtigung von Tumorresektion, präoperativer Radiochemotherapie und postoperativer Radiatio). Brugere et al. (1996) kommen zu dem Schluss, dass die postoperative Radiatio auf Patienten mit N+ Befund mit extrakapsulärem Befall beschränkt werden kann. Kowalski et al. (1993) fanden keinen Unterschied im Rezidivverhalten zwischen Patienten, die postoperativ bestrahlt worden sind und solchen, die nur chirurgisch behandelt wurden. Platz et al. (1983) stellten fest, dass durch radikale Neck Dissection eine signifikante Verschlechterung der Prognose neutralisiert werden kann. Bocca et al. (1984) stellten nach Neck Dissection (Erhalt des N.accessorius, der V.jugularis int. und des M.sternocleidomastoideus) bei N0-Patienten 2,4% Halsmetastasen, bei N1- und N2-Patienten 30,4% Metastasen innerhalb von 5 Jahren fest, weshalb er diese Form der Lymphknotenausräumung nur für N0-Patienten rät.

Shah et al. (1994/1995) kommen in einer Literaturübersicht zu dem Schluss, dass bei klinisch positivem N-Befund eine radikale Neck Dissection unter Erhaltung des N.accessorius (falls dieser nicht in das Tumorgeschehen involviert ist) durchzuführen ist. Lingemann et al. (1977) fanden nach Durchführung einer Neck Dissection unter Erhalt allein des N.accessorius bei N1-Patienten ähnlich gute Resultate wie nach radikaler Neck Dissection. Andersen et al. (1994) fanden bei Patienten mit N+ Befunden, bei denen eine Neck Dissection mit Erhalt des N.accessorius durchgeführt worden war, eine Lymphknotenrezidivrate von nur 12,1%. O'Brien (1994) dagegen kam zu dem Schluss, dass die modifizierte Neck Dissection mit Durchführung einer postoperativen Bestrahlung sicher und effektiv ist, dass aber einige Patienten mit besonders aggressiven Tumoren trotz radikaler Lymphknotenausräumung Metastasen entwickeln würden.

Um Rezidive bei N1,2,3-Tumoren frühzeitig zu erkennen, wird gehäuft auf die Panendoskopie zurückgegriffen. Zum Einsatz dieser Untersuchung gibt es verschiedene Meinungen. Einer Studie der Universität Tübingen zufolge wird die Panendoskopie als Routine-Stagingmethode bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich empfohlen. Skinner und Timon (2000), auch Ulrich (2003), empfahlen diese Methode, da sie ein komplettes Staging erlaubt. Letztendlich sei es auch kosteneffektiv, wenn ein zusätzlicher Tumor bei der Erstuntersuchung gefunden wird.

Beim Vergleich der verschiedenen Quellen kommt man zu dem Schluss, dass mit zunehmender N-Kategorie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rezidiven und Metastasen zunimmt. Auch die Art der Primärtumorthherapie beeinflusst die Metastasierungswahrscheinlichkeit.

Während die meisten umschriebenen, gutartigen Veränderungen sehr gut in der zahnärztlich-chirurgisch ausgerichteten Praxis therapiert werden können, liegt bei malignen Erkrankungen die chirurgische Intervention in der Praxis höchstens auf der Seite der Diagnostik. Die Ergebnisse einer aktuellen multizentrischen Untersuchung zeigen, dass die meisten Mundhöhlenkarzinome vom Zahnarzt diagnostiziert werden (Gellrich et al. 2004). Allerdings können viele der pathologischen Schleimhautbefunde erst durch eine sorgfältige Inspektion der Mundhöhle identifiziert und damit der adäquaten Therapie zugeführt werden. Besteht der Verdacht auf einen malignen Schleimhautprozess, sollte der Patient prinzipiell in eine klinische Einrichtung überwiesen werden, welche die wei-

tere Therapie des Patienten übernehmen kann. Zu fordern ist die regelmäßige, systematische Untersuchung aller Bezirke der Mundhöhle (Reichert 2004). Die Nachsorgeintervalle hängen insbesondere von der Art und der Malignität des Tumors ab (Schwenzer 2002). Aus der vorliegenden Untersuchung kann geschlossen werden, dass bei Patienten mit N1-3-Tumoren eine kombinierte Therapieform mit konservierender Neck Dissection als indiziert angesehen werden muss.

5. Zusammenfassung

Von 1981 bis 1997 wurde an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg bei 180 Patienten ein Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle mit positivem N-Status diagnostiziert und therapiert. In der vorliegenden Untersuchung wurde das Patientengut mit N1-3-Tumoren jenen mit N0-Tumoren gegenübergestellt. Diese Studie umfasst auch die Patienten, die aufgrund von Tumorrezidiven oder eines Zweittumors behandelt worden sind und deren Primärtumor nicht an der Würzburger Klinik therapiert wurde. Eine Aufarbeitung des Patientengutes mit N0-Tumoren ist in einer gesonderten Studie dargestellt (Bese 2007).

Die Geschlechtsverteilung entsprach 5,9:1 Männer zu Frauen. Den größten Anteil machten 64 Patienten im Alter von 51-60 Jahren aus (35%). Das Gesamtdurchschnittsalter betrug 55,5 Jahre (männlich 54, weiblich 58, jüngste Patientin 24, ältester Patient 80 Jahre).

Die häufigsten Lokalisationen waren der Mundboden (38,3%) und die Zunge (24,4%).

Die TNM-Klassifikation betreffend, machten die Tumore mit T1-Kategorie (9 Pat.) 5%, T2 (41 Pat.) 22,8%, T3 (63 Pat.) 35% und T4 (64 Pat.) 35,6% aus. Die Tumore mit N1-Kategorie machten (55 Pat.) 30,5%, N2 (104 Pat.) 57,7% und N3 (18 Pat.) 10%, die Tumore mit M0-Kategorie (177 Pat.) 98% und die mit M1-Kategorie (3 Pat.) 2% aus.

Bei 105 Patienten wurden die Tumore histologisch als verhornendes Plattenepithelkarzinom beschrieben (58,3%).

158 Patienten (87,7%) wurden operativ behandelt, davon 94 mit präoperativer Radio-Chemotherapie (52,2%). 15 Patienten (8,3%) wurden durch Operation+ prätherapeutische Chemotherapie, 9 Patienten (5%) durch Operation+ prätherapeutische Radiotherapie, 19 Patienten (10,5%) durch kombinierte Radio-Chemotherapie und 2 Patienten (1,1%) durch alleinige Radiatio behandelt. Einem Patienten musste sich aufgrund eines sehr schlechten Allgemeinzustandes einer Stationstherapie unterziehen lassen.

In der vorliegenden Studie wurde bei 135 von insgesamt 158 Patienten, bei denen eine Operation durchgeführt wurde, eine Neck Dissection durchgeführt (85,4%), bei 115 Patienten erfolgte eine konservierende Neck Dissection (85%) und bei 20 Patienten eine konservierend radikale Neck Dissection (15%).

Insgesamt wurde bei 112 Patienten eine UK-Teilresektion durchgeführt (62,2%).

Bei 158 operativ behandelten erfolgte die Weichgewebsrekonstruktion bei größeren Defekten mittels eines mikrovaskulär reanastomosierten autologen Transplantats aus dem Jejunum (102 Patienten; 64,5%). Zur sekundären Rekonstruktion des Unterkiefers wurde im überwiegenden Teil der Fälle das freie Beckenkammtransplantat (32 Patienten; 20,2%), Skapula (6 Patienten; 3,8%) und Fibula (2 Patienten; 1,3%) eingesetzt.

66 Patienten (36,6%) waren von Tumorrezidiven, Zweittumoren und Metastasen betroffen. Davon entstanden bei 48 Patienten (26,6%) einmal Rezidive, Zweittumore und Metastasen und bei 18 Patienten (10%) fanden sich jene mehrmals. In Bezug auf das Gesamtvorkommen der Rezidive ergab sich an erster Stelle das Auftreten von lokoregionären Rezidiven (24,8%), an zweiter Stelle folgte das Auftreten von Metastasen (17%). Der Anteil der Zweittumore machte 2,9% aus.

Aus der vorliegenden Untersuchung kann geschlossen werden, dass bei Patienten mit N1-3-Tumoren eine kombinierte Therapieform mit konservierender Neck Dissection als indiziert angesehen werden muss.

6. Literatur

1. Adam C:

Tumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich unter spezieller Berücksichtigung von Plattenepithelkarzinomen.

Med Diss Stuttgart (2003)

2. Andersen PE, Shah JP, Cambroner C, Spiro RH:

The role of comprehensive neck dissection with preservation of the spinal accessory nerve in the clinically positive neck.

Am J Surg 168 (1994) 499-502

3. Atkins JP Jr, Keane WM, Young KA, Rowe LD:

Value of panendoscopy in determination of second primary cancer.

Arch Otolaryngol 110 (1984) 533-534

4. Baumann I, Plinkert PK:

Die Panendoskopie, sinnvolle Routinemethode beim Staging der Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes.

HNO 44 (1996) 489-491

5. Benninger MS:

Presentation and evaluation of patients with epidermoid head and neck cancer.

Henry Ford Hosp Med J 40 (1992) 144-148

6. Bese S:

Langzeitergebnisse nach Therapie von N0-Karzinomen der Mundhöhle.

Med Diss Würzburg (2007)

- 7. Bier J, Howaldt HP, Pitz H:**
IV. DÖSAK-Therapie-Studie. Prospektive, randomisierte, klinische Studie für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle: Radikale Neck dissection versus „konservative Neck dissection“.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie Jahrbuch XXXVII
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1992) 108-110
- 8. Bier J, Schlums D, Metelmann H, Howaldt HP:**
A comparison of radical and conservative neck dissection.
Int J Oral Maxillofac Surg 22 (1993) 102-107
- 9. Blot WJ, Devesa SS, Mc Laughlin JK:**
Oral and pharyngeal cancers.
Cancer Surveys 19/20 (1994) 23-42, Laryngoscope 94 (1994) 942-945
- 10. Bocca E, Pignataro O, Oldini C, Cappa C:**
Functional neck dissection: An evaluation and review of 843 cases.
Laryngoscope 94 (1984) 942-945
- 11. Bornstein M, Lys O, Altermatt HJ, Stauffer E, Buser D:**
Primärdiagnose beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, eine retrospektive Untersuchung der Patientendaten von 1990-2002.
Schweiz Monatsschr Zahnmed 115 (2005) 542-548
- 12. Brandau P, Glanz H:**
Multizentrische Kanzerisierung in der Mundhöhle und im Oropharynx.
HNO 37 (1989) 485-489

- 13. Breuninger H:**
Die operative Therapie des Plattenepithels der Haut.
In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg.):
Dermatologische Onkologie.
Springer Verlag Berlin Heidelberg (1997) 203-204
- 14. Breuninger H:**
Leitlinien für Diagnostik und Therapie epithelialer Tumoren der Haut.
In: Garbe C, Rassner G (Hrsg.):
Dermatologie: Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie.
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1998) 317-325
- 15. Brugere JM, Mosseri VF, Mamelle G:**
Nodal failures in patients with N0/ N+ oral squamous cell carcinoma without capsular rupture.
Head and Neck 18 (1996) 133-137
- 16. Bschorer R, Frerich B, Gehrke G, Sachse R, Gärtner H, Schwenzer N:**
Orale Leukoplakien- eine histologische und retrospektive Studie.
Dtsch Z Mund-Kieferheilkunde 80 (1992) 347-350
- 17. Burkhardt A:**
Der Mundhöhlenkrebs und seine Vorstadien, orale Cancer und Paracancer.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart New York (1980) 110-111
- 18. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NHA, Sample D, Hankins P, Smith TL, Wolf PJ:**
Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue.
Head and Neck 20 (1998) 138-144

- 19. Castellsague X, Munox N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA, Quintana MJ:**
Independent and joint effects of tabacco smoking and alcohol drinking on the risk of oesophageal cancer in men and women.
Int J Cancer 82 (5) (1999) 657-664
- 20. Conley JJ:**
Treatment of tumors of the inferior alveolus and the mandible.
Am ORL 61 (1952) 62-71
- 21. Crile G:**
Excision of cancer of the head and neck with special reference to the plan of dissection, based on one hundred and thirty-two operations.
J Am Med Ass 47 (1906) 1780-1791
- 22. Dammer R, Bonkowski V, Kutz R, Friesenecker J, Schüsselbauer T:**
Die Früherkennung von Mehrfachtumoren bei der Primärdiagnostik oraler Karzinome mit Hilfe der Panendoskopie.
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie 3 (1999) 61-66
- 23. Dammer R, Niederdellman H, Friesenecker J, Fleischmann H, Hermann J, Kreft M:**
Suchtherapie alkohol- und nikotinkranker Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich, Luxus oder Notwendigkeit?
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 2 (1998) 78-84
- 24. Denoix P:**
Sur l'Organisation d'une Statistique Permanente du cancer.
Bull Int Nat Hyg Paris (1944/ 45) 52-82

- 25. DÖSAK:**
Definition zum radikalchirurgischen Vorgehen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 6 (1982) 369-372
- 26. DÖSAK:**
Ein Mundhöhlenkarzinom fällt meist irgendwann beim Zähneputzen auf.
www.aerztezeitung.de
Ärzte Zeitung-Online von 20.02.1998
- 27. Eckardt A:**
Leitlinien in der Tumorthherapie- 30.Jahrestagung des DÖSAK in der Justus-Liebig-Universität Giessen.
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Springer Berlin Heidelberg 4 (2000) 253-255
- 28. Eckardt A:**
Therapie des Mundhöhlenkarzinoms.
In: MKG-Hannover (Hrsg.):
Entstehung des Mundhöhlenkarzinoms -allgemeine Therapiekonzepte- Therapieergebnisse, Zweittumoren, kurative Therapiekonzepte, palliative Tumorthherapie (2004).
www.99.mh-hannover.de
- 29. Eufinger H, Bremerich A, Zahn W:**
Leukoplakische Veränderungen der Mundschleimhaut.
Dtsch Zahnärztl Z 47 (1992) 865-867
- 30. Franceschi S, Munoz N, Bosch XF, Snijders PJ, Walboomers JMM:**
Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence.
Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 5 (1996) 567-575

- 31. Frerich B, Bschorer R, Gehrke G, Gärtner HV, Schwenger N:**
Maligne Transformation oraler Leukoplakien.
Dtsch Zahnärztl Z 47 (1992) 836-839
- 32. Fries R:**
Die Bedeutung der klinischen Betrachtungsstudien des DÖSAK für die Onkologie des Mundhöhlenkarzinoms.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Jahrbuch XXXVII
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1992) 3-4
- 33. Fries R, Platz H, Wagner RP, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler G, Kriens O, Leijhanec J, Mehnert H, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhart E, Wepner F, Zisser G:**
Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von Geschlecht und Alter der Patienten.
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 3 (1979) 127-132
- 34. Gellrich NC, Gutwald R, Winterer J, Henne K, Digel W, Maier W, Schipper J, Henss H:**
Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
In: Tumorzentrum-Freiburg (Hrsg.):
Kopf-Hals-Tumoren.
www.tumorzentrum-freiburg.de
Medienhaus Denzlingen (2004) 5-30
- 35. Grau JJ, Cuchi A, Traserra J, Firvida JL, Arias C, Blanch J, Estape J:**
Follow-up study in head and neck cancer: Cure rate according to tumor location and stage.
Onc 54 (1997) 38-42

- 36. Hamann D, Sonnenburg M, Oll U:**
Therapy of carcinoma of the oral cavity and the mesopharynx.
Radiobiol Radiother 30 (3) (1989) 221-226
- 37. Hausamen JE:**
Tumorchirurgie.
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 4 (2000) 142-154
- 38. Hausamen JE, Eckardt A, Schmelzeisen R:**
Entwicklung, gegenwärtiger Stand und Perspektiven der Tumorthherapie in
der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie- Eine Standortbestimmung.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Band 39.
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1994) 5-12
- 39. Hemprich A:**
15 Jahre radikale Neck dissektion an der Kieferklinik der Universität Müns-
ter.
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 11 (1987) 341-346
- 40. Hicks WL, Loree TR, Garcia RI, Maamoun S, Marshall D, Orner JB,
Bakamjian VY, Shedd DP:**
Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20- year review.
Head and Neck 19 (1997) 400-405
- 41. Hiratsuka H, Miyakawa A, Nakamori K, Kido Y, Sunakawa H,
Kohama GI:**
Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognosis indica-
tor for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity.
Cancer 80 (1997) 351-356

42. **Hoffmann J, Reinert S:**
Das Plattenepithelkarzinom im Kiefer- und Gesichtsbereich.
Zahnärzteblatt Baden-Württemberg 4 (2002) 16-20, 120-124
43. **Horch HH, Austermann KH, Bier J, Bruckhardt A, Jessberger B,
Machtens E, Maerker, Prein J, Remagen W, Reuther J:**
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie II.
Urbahn und Schwarzenberg München Wien Baltimore (1991) 271-296
44. **Hornstein OP, Eckstein A, Hirschfelder U, Iro H, Morenberg T, Müssig
HD, Pelka M, Petschelt A, Plattig KH, Spitzer WJ, Wigand:**
Erkrankung des Mundes.
Kohlhammer Stuttgart Berlin Köln (1996) 518-522
45. **Howaldt HP:**
Tumor-Dokumentation im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Aufbau und Ergebnisse als Grundlage für ein überregionales Register.
Carl Hanser Verlag (1992) 16-79
46. **Howaldt HP, Bootz F:**
Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes.
In: Dt. Krebsgesellschaft (Hrsg.):
Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien 2000.
AWMF-Online 032/ 031 (2002)
47. **Howaldt HP, Kainz M:**
Anleitung zur Dokumentation mit den ADT-Bögen für Malignome des Mundes, des Kiefers und des Gesichts (Version III) im zentralen Tumorrregister des DÖSAK.
www.med.uni-giessen.de
(2000) 1-54

- 48. Howaldt HP, Pitz H, Frenz M:**
Zwei Jahre klinische Dokumentation von Kopf-Hals-Tumoren im zentralen Tumorregister des DÖSAK.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Band 37.
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1991) 8-10
- 49. Howaldt HP, Reicherts M, Blecher C:**
Mundhöhlenkarzinom-Ergebnisse zu Befundung und Therapie im DÖSAK-Tumorregister im Auftrag des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK).
Der Onkologe 6 (2000) 573-583, 4 (2000) 216-225
- 50. Howaldt HP, Reichert M, Blecher C:**
Mundhöhlenkarzinom-Ergebnisse zu Befundung und Therapie im DÖSAK-Tumorregister im Auftrag des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK).
Springer Berlin Heidelberg (2004) 573-583
- 51. Johnson NW, Ranasinghe AW, Warnakulasuriya KA:**
Potentially malignant lesions and conditions of the mouth and oropharynx:
Natural history- cellular and molecular markers of risk.
Eur J Cancer Prev 2 (1993) 31-51
- 52. Johnson NW, Warnakulasuriya S, Tavassoli M:**
Hereditary and environmental risk factors; clinical and laboratory risk markers for head and neck, especially oral, cancer and precancer.
Eur J Cancer Prev 5 (1996) 5-17
- 53. Jones AS, Houghton DJ, Beasley NJ, Husband DJ:**
Improved survival in patients with head and neck cancer in the 1990s.
Clin Otolaryngol 23 (1998) 319-325

- 54. Jones JB, Lampe HB, Cheung HW:**
Carcinoma of the tongue in young patients.
J Otolaryngol 18 (1989) 105-108
- 55. Keller U:**
Untersuchungen zur Klassifikation und Therapie bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle im Hinblick auf die Lymphknotenmetastasierung und ihren Prognostischen Wert.
Med Diss Nürnberg (1981)
- 56. Kling R:**
10-Jahres-Ergebnisse des DÖSAK.
In: Eckardt A (Hrsg.):
Leitlinien in der Tumorthherapie- 30.Jahrestagung des DÖSAK in der Justus-Liebig-Universität Giessen.
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Springer Berlin Heidelberg 4 (2000) 253-255
- 57. Kochel M, Kübler N:**
Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich.
OP II- Seminar, Julius-Maximilians Universität Würzburg (2004) 1-10
- 58. Kowalski LP, Magrin J, Waksam G, Santo GFE:**
Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors.
Survival results in 212 cases.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119 (1993) 958-963
- 59. Kowalski LP, Medina JE:**
Nodal metastasis, Predictive Factors.
Otolaryngol Clin North 31 (1998) 621-637

- 60. Kremen AJ:**
Cancer of the tongue: A surgical technique for a primary combined en bloc resection of tongue, floor of the mouth and cervical Lymphatics.
Surgery 30 (1951) 227-240
- 61. Krifka FJ, Drommer RB, Kristen K, Horthorn L, Zöller L:**
Vergleichbare Untersuchungen zweier Patientengruppen mit primären Mundhöhlenkarzinomen aus dem Zeitraum 1981-1989.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Band 37.
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1991) 40-43
- 62. Kübler A, Ziegler C, Barth T, Zöller J:**
Plattenepithelkarzinom bei einer 27-jährigen Patientin mit zellulärem Immunodefekt.
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie 2 (1998) 58-61
- 63. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O:**
The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia.
Int J Cancer 85 (3) (2000) 340-346
- 64. Langanke B, Bethmann W, Bienengräber A:**
Spezielle Onkologie.
In: Hochstein H J (Hrsg.):
Rosenthals spezifische Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.
J A Barth Verlag Heidelberg Leipzig 4 (1991) 404-464
- 65. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F:**
Trend of cancer mortality in Europe, 1955-1989: I. Digestive sites.
Eur J Cancer 28 (1992) 132-235

- 66. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E:**
Epidemiology and prevention of oral cancer.
Eur J Cancer 33 (1997) 302-312
- 67. Lindberg R:**
Distribution of cervical lymphnode metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts.
Cancer 29 (1972) 1446-1449
- 68. Lingemann RE, Helmus C, Stephens R, Ulm J:**
Neck dissection: radical or conservative.
Ann Otolaryngol 86 (1977) 737-744
- 69. Mahlendorff K:**
Eine retrospektive Studie der Heilungsergebnisse und Überlebensraten von Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx aus den Jahren 1981-1991.
Med Diss Würzburg (1995)
- 70. Maier H, Sennewald E:**
Ergebnisse der Fallkontrollstudie Mundhöhlenkrebs, Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich.
HVBG Sankt Augustin (1994) 70-98
- 71. Martin HE:**
The history of lingual cancer.
Am J Surgery 48 (1940) 703-716

- 72. Matthias C:**
Untersuchungen zum Einfluss genetischer Wirtsfaktoren auf das Erkrankungsrisiko und den Krankheitsverlauf von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.
Habilitation Berlin (2000) 30-47
- 73. Mc Ham Scott A, Adelstein DJ, Carroll MA:**
Who merits a neck dissection after definitive chemotherapy for N2, N3 squamous cell head and neck cancer?
Wiley InterScience (2003) 791-798
- 74. Metelmann HR:**
Chemotherapie und Radiochemotherapie bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 4 (2000) 155-159
- 75. Metelmann HR, Stellmach R, Fröhlich M, Seela W:**
Über die Behandlung kurativ inoperabler Mundhöhlenkarzinome.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Jahrbuch XXXVII
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1992) 71-72
- 76. Michel C, Reuther J, Meier J, Eckstein T:**
Die Differentialindikation mikrochirurgischer und freier autogener Knochentransplantate zur Rekonstruktion des Unterkiefers.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Jahrbuch XXXIX
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1994) 96-99
- 77. Mohr C:**
Bericht über die 27. Jahrestagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK).
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie 1 (1997) 125-126

- 78. Mohr C, Bohndorf W, Gremmel H, Härle F, Hausamen JE, Hirche H, Molls M, Renner KH, Reuther J, Sack H, Schettler D, Scheunemann H, Thelen M:**
Präoperative Radio-Chemotherapie und radikale Operation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome. 4-Jahresergebnisse einer prospektiven Therapiestudie des DÖSAK.
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 14 (1990) 242-249
- 79. Mohr C, Bohndorf W, Gremmel H, Härle F, Hausamen JE, Hirche H, Molls M, Renner KH, Reuther J, Sack H, Schettler D, Scheunemann H, Thelen M:**
Präoperative Radio-Chemotherapie und radikale Operation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome- Abschlussergebnisse einer prospektiven Therapiestudie des DÖSAK.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Jahrbuch XXXVII
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1992) 13-17
- 80. Müller S:**
Heilungsergebnisse und Überlebensraten von Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx, retrospektive Studie 1981-2001.
Med Diss Würzburg (2004)
- 81. O'Brien Ch J:**
A selective approach to neck dissection for mucosal squamous cell carcinoma.
Aust N Z J Surg 64 (1994) 236-241
- 82. Oestreicher E, Bonkowsky V:**
Neck Dissektion.
In: Tumorzentrum München (Hrsg.):
Kopf-Hals-Malignome.
W. Zuckschwerdt Verlag München (2003) 34-40

- 83. Ord RA, Blanchaert JR:**
Current management of oral cancer. A multidisciplinary approach.
J Am Dent Assoc (2001) 132 Sup 1: 19-23
- 84. Ordnung R:**
Der Einfluss des Alters auf das Überleben von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, Ergebnisse aus den Jahren 1981-1991.
Med Diss Würzburg (1992)
- 85. Ordnung R, Reuther J, Weber W, Michel C:**
Beobachtungen zum Überleben von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen in Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Jahrbuch XXXVII
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1992) 59-61
- 86. Papac RJ:**
Distant metastases from head and neck cancer.
Cancer 53(2) (1984) 63, 342-345
- 87. Pape HD:**
Die Früherkennung der malignen Mundschleimhauttumoren unter besonderer Berücksichtigung der exfoliativen Cytologie.
Carl Hanser Verlag München (1972) 9
- 88. Parkin DM, Stjernwrd J, Muir CS:**
Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers.
Bull WHO 62 (2) (1984) 163-182
- 89. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J:**
Cancer incidence in five continents vol VII.
IARCpress Lyon (1997) 246-254

- 90. Parson JT, Million RR, Mendenhall MW:**
Regional lymph node irradiation.
In: Pape HD, Ganzer U, Schmitt G (Hrsg.):
Carcinoma of the oral cavity.
Springer Berlin (1994) 81-87
- 91. Pichotka J:**
Stoffwechsel der Organismen.
In: Keidel WD (Hrsg.):
Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie.
Thieme Verlag Stuttgart (1976) 147-148
- 92. Platz H, Fries R, Hudec M:**
Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Therapie-
abhängiger Prognoseindex TPI.
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 7 (1983) 287-296
- 93. Platz H, Fries R, Hudec M:**
Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Die prog-
nostische Relevanz verschiedener Faktoren unter Berücksichtigung der The-
rapie.
Österr Z Stomatol 80 (1983) 216-227
- 94. Platz H, Fries R, Hudec M:**
Einführung in die „Prospektive DÖSAK-Studie der Plattenepithelkarzinome
der Lippe, der Mundhöhle und des Oropharynx“.
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 12 (1988) 293-302

- 95. Platz H, Fries R, Hudec M:**
Kritische Validierung des Therapieabhängigen Prognoseindex TPI anhand der >> Prospektiven DÖSAK-Studie über Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx <<.
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 13 (1989) 329-337
- 96. Platz H, Fries R, Hudec M, Bier J, Bitter K, Esser E:**
Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Ergebnisse und Konsequenzen.
Onkologie 6 (1983) 320-328
- 97. Popella C, Bödeker R, Glanz H, Kohl S:**
Mehrfachkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt: Mundhöhle und Oropharynx.
Laryngo Rhino Otol 78 (1999) 671-678
- 98. Rauch K:**
Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle- eine retrospektive Analyse der Jahre 1981-1996.
Med Diss Würzburg (2001)
- 99. Rehrmann A:**
Unterkieferresektion und Lymphknotenausräumung.
Dtsch Zahnärztl Z 6 (1951) 1173-1179
- 100. Reich RH, Wegener G, Hausamen JE, Knobbe H:**
10-Jahres-Studie zum Rezidivverhalten und Überleben nach ablativer Chirurgie von nicht vorbehandelten Mundhöhlenkarzinomen.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Band 37.
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1991) 30-33

- 101. Reich RH, Wegener G, Hausamen JE, Knobbe H:**
10-Jahres-Studie zum Rezidivverhalten und Überleben nach ablativer Chirurgie von nicht vorbehandelten Mundhöhlenkarzinomen.
In: Schwenzer N (Hrsg.):
Therapie des Mundhöhlenkarzinoms.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Jahrbuch XXXVII
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1992) 30-33
- 102. Reichart PA:**
Mundschleimhautveränderungen bei den Erwachsenen.
In: Micheelis W, Reich E (Hrsg.):
Dritte deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III) Band 21.
Deutsche Ärzte-Verlag Köln (1999) 330-427
- 103. Reichart PA:**
Tabak and Mundgesundheit.
Dtsch Zahnärztl Z 55 (2000) 223-229
- 104. Reichart A, Hausamen JE, Becker J, Neukam FW, Schliephake H, Schmelzeisen R:**
Curriculum Zahn-Mund-Kieferkrankheiten Band 3.
Quintessenz-Verlag-GmbH (2002) 339-475
- 105. Reichart PA, Kirchheim A, Löchte KH:**
Tabak und Mundgesundheit.
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie 4 (2000) 45-49
- 106. Reichert TE, Buch RSR:**
Chirurgische Interventionen bei Schleimhautveränderungen
Fortbildungsteil 1.
ZM 9 (2004) 34

- 107. Riedel WK:**
Metastasierungsverhalten von Mundhöhlenkarzinomen in Abhängigkeit vom Therapieregime.
Med Diss Würzburg (2001)
- 108. Robbins KT:**
Classification of neck dissection.
Brit J Cancer 77 (1998) 18
- 109. Robbins KT, Atkinson JLD, Byerrs RM, Cohen JI, Lavertu P, Pellitterie P:**
The use and misuse of neck dissection for head and neck cancer.
J Am Coll Surg 193 (2001) 91-102
- 110. Robbins KT, Denys D:**
The American head and neck society's revised classification for neck dissection.
In: Johnson JT, Shaha AR (Hrsg.):
Proceedings of the 5-th, International conference in head and neck cancer.
Omnipress Madison (2000) 365-370
- 111. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW:**
Standardizing neck dissection terminology.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117 (1991) 601-605

- 112. Samek M, Staar S, Pape HD, Müller RP, Hadjianghelou O, Gerlach KL:**
 Kombinierte Radio-Chemotherapie mit Cis-DDP und radikaler Resektion bei Patienten mit operablen Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, Behandlungsergebnisse aus 4 Jahren mit 132 Patienten.
 Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie Band 37.
 Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1991) 23-25
- 113. Schacherer D:**
 Eine retrospektive Studie der Heilungsergebnisse und Überlebensraten von Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle und des oropharynx aus den Jahren 1981-1991.
 Med Diss Würzburg (2002)
- 114. Scheifele C, Reichart PA:**
 Orale Leukoplakien bei manifestem Plattenepithelkarzinom. Eine klinisch prospektive Studie an 101 Patienten.
 Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie 2 (1998) 326
- 115. Schlums D, Zlowodzki J, Bier J:**
 Radikale Neck Dissektion versus konservative Neck Dissektion, Eine statistische Auswertung der Literaturdaten.
 Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie Jahrbuch XXXVII
 Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1992) 104-108
- 116. Schumann D, Hyckel P, Müller P, Mansel B:**
 Onkochirurgische Radikalität, Rezidivverhalten und Wiederherstellung am Krankengut der Jenaer Klinik 1968-1989.
 In: Schwenzer N (Hrsg.):
 Therapie des Mundhöhlenkarzinoms.
 Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie Jahrbuch XXXVII
 Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1992) 37-39

- 117. Schwager K, Nebel A, Baier G, Hoppe F:**
Das Auftreten von Zweitkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt bei unterschiedlicher Tumorlokalisation und Altersgruppen.
Laryngo Rhino Otol 79 (2000) 711-718
- 118. Schwenzer N, Ehrenfeld M:**
Spezielle Chirurgie, Zahn-Mund-Kieferheilkunde Band II.
Georg Thieme Verlag (2002) 99-118
- 119. Shah JP:**
Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract.
Am J Surg 160 (1990) 405-409
- 120. Shah JP, Andersen PE:**
Educational review: The impact of patterns of nodal metastasis on modification of neck dissection.
Ann Sur Onc 1 (1994) 521-532
- 121. Shah JP, Andersen PE:**
Review Article: Evolving role of modification in neck dissection for oral squamous carcinoma.
Britt J Oral Maxilloface Surg 33 (1995) 3-8
- 122. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW:**
Carcinoma of the oral cavity. Factors affecting treatment failure at the primary site and neck.
Am J Surg 132 (1976) 504-507

- 123. Silverman S, Gorsky M, Lozada F:**
Orale leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients.
Cancer 53 (1984) 563-568
- 124. Simon H:**
Regionäre Halslymphknoten und Primärtumor. Erste Mitteilung: Der metastatische Halslymphknotenbefall.
Laryng Rhinol (1975) 54, 997
- 125. Skinner LJ, Timon CI:**
Panendoscopy and bronchial washings: role and efficacy in detection of simultaneous primary head and neck cancer.
J Laryngol Otol 114 (2000) 690-693
- 126. Slaughter DP:**
En bloc resection of cancer of the mouth and cervical lymphatics with preservation of the mandible.
Ann Surg 136 (1952) 957
- 127. Soyer HP:**
Das Plattenepithelkarzinom- Klinik und Histologie.
In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg.):
Dermatologische Onkologie.
Springer Berlin Heidelberg (1997) 190
- 128. Spiessl B, Hermanek P, Scheibe O:**
TNM-Atlas: Illustrierter Leitfaden zur TNM/ pTNM Klassifikation maligner Tumoren.
Springer Berlin Heidelberg New York (1985) 1-269

- 129. Squier C, Cox P, Hall B:**
Enhanced penetration of nitrosornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol.
J Oral Pathol 15 (1999) 276-279
- 130. Stoll C:**
Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, eine retrospektive Studie zur Tumordokumentation mit Hilfe der ADT-Bögen (Version III)
Med Diss Tübingen (2006)
- 131. Suárez O:**
Le probleme chirurgical du cancer du larynx.
Ann Otolaryngol 79 (1962) 22-34
- 132. Taniguchi Y, Masaya Orkura, PhD:**
Prognostic significance of perioperative blood transfusion in oral cavity squamous cell carcinoma.
Wiley InterScience (2003) 931-936
- 133. Ulrich BCF:**
Die Bedeutung der Panendoskopie für die Tumorausbreitungsdiagnostik bei Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich.
Med Diss Tübingen (2003)
- 134. Vellguth K:**
Der Effekt einer präoperativen Radiochemotherapie auf Primärtumor und regionale Lymphknotenstationen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.
Med Diss Würzburg (1997)

- 135. Vinzenz K, Waclawiczek HW:**
Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen.
Springer Verlag (1992) 5
- 136. Wangerin K, Schow J:**
Multiple primäre maligne Tumoren in Kiefer, Gesichtsbereich und oberem
Aerodigestivtrakt.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie Jahrbuch XXXVII
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1992) 65-68
- 137. Warzecha A:**
Stellenwert des präoperativen Tumorstagings beim Mundhöhlenkarzinom
für die Erfassung simultaner Tumoren und therapierelevanter Befunde.
Med Diss Bochum (2002)
- 138. Weber W, Reuther J, Mühling J, Ordnung R, Michel C:**
Statistische Erhebungen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der
Mundhöhle, Krankengut 1981-1990.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie Band 37.
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1991) 33-36
- 139. Weber W, Reuther J, Mühling J, Ordnung R, Michel C:**
Statistische Erhebungen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der
Mundhöhle, Krankengut 1981-1990.
In: Schwenzer N (Hrsg.):
Therapie des Mundhöhlenkarzinoms.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie Jahrbuch XXXVII
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1992) 33-36

- 140. Wendt TG:**
Radiotherapy in the management of orofacial cancer.
In: Booth PW, Schendel SA, Hausamen JE. (Hrsg.):
Maxillofacial Surgery, Volume 1.
Churchill Livingstone Harcourt Brace & Co Ltd London (1999) 341-344
- 141. Werner JA:**
Aktueller Stand der Versorgung des Lymphabflusses maligner Kopf-Hals-Tumoren.
Eur Arch Otorhinolaryngol (1997) 1-85
- 142. Werner JA:**
Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich, Onkologie und Differenzialdiagnostik.
Springer Verlag (2002) Kap. 8: 187
- 143. Winn DM:**
Epidemiology of cancer and other systemic effects associated with the use of smokeless tobacco.
Adv Dent Res 11 (3) (1997) 313-321
- 144. Wolfensberger ML, Krause M:**
Zur Bedeutung von Fernmetastasen als Todesursache bei Patienten mit HNO-Karzinom.
HNO (1986) 34, 296
- 145. Zöller JE, Scheer M:**
Stand und Perspektiven der Chemoprävention bei oralen Plattenepithelkarzinomen und deren Vorläuferläsionen.
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie 4 (2000) 160-167

Danksagung

Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Josip S. Bill danke ich für die Überlassung des Themas, Betreuung meiner Dissertation und Übernahme des Referates.

Frau Professor Dr. med. dent. Angelika Stellzig-Eisenhauer danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dipl. Ing. Reiner Lichtenecker danke ich für die mehrfache Prüfung der Rechtschreibung.

Die großzügige und liebevolle Unterstützung während meines Studiums durch meine Schwester, Frau Dr. Mitra Pezeshgi-Khorasgani, meine Eltern und meinen Mann, Herr Behzad Rabiei, war Voraussetzung für diese Arbeit. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Lebenslauf

Name: Maryam Pezeshgi-Khorasgani

08.02.1977 geboren in Esfahan/ Iran

1983 – 1991 Grundschule und Mittelschule in Esfahan/ Iran

1991 – 1995 Gymnasium in Esfahan/ Iran

06/ 1995 Abitur

1995 – 1997 Sprachkurs „Deutsch+Englisch,, und freiberufliche Tätigkeiten als private Lehrerin im Bereich Naturwissenschaft

08/ 1997 Ausreise aus dem Iran und Einreise in Deutschland

02/ 1998 – 08/ 1998 Sprachintensivkurs „Deutsch,, in Dortmund

08/ 1998 – 12/ 1999 Staatliches Studienkolleg an der westfälischen Wilhelms-Universität Münster

12/ 1999 Abschluss: Feststellungsprüfung

05/ 2000 – 06/ 2005 Studium der Zahnheilkunde an der Julius-Maximilians Universität Würzburg

02/ 2005 – 06/ 2005 Staatsexamen

07/ 2005 Approbation als Zahnärztin

seit 01/ 2006 Vorbereitungsassistentin in Hamm (westf.)

Dortmund, Oktober 2007, Maryam Pezeshgi-Kh.