

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

Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Jürgen Reuther

**Heilungsergebnisse und Überlebensraten von Patienten mit Karzinomen der
Mundhöhle und des Oropharynx -
Retrospektive Studie 1981 -2001**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius - Maximilians - Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Sandra Müller
aus Hambach

Würzburg, Mai 2004

Referent: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Jürgen Reuther
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Josip S. Bill
Dekan: Professor Dr. med. Stefan Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2004

Die Promovendin ist Zahnärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Geschichte	2
1.1.1 Grundlagen	2
1.1.2 Geschichte der Chirurgie von Kopf-Hals-Tumoren	3
1.1.3 Geschichte der wiederherstellenden Kopf-Hals-Chirurgie	6
1.1.4 Geschichte der Strahlentherapie	11
1.1.5 Geschichte der Chemotherapie	13
1.2 Stand der Klinik und Wissenschaft	14
1.2.1 Grundlagen	14
1.2.2 Chirurgie und Rekonstruktion	15
1.2.3 Chemotherapie und Strahlentherapie	22
1.2.4 Das Würzburger Therapiekonzept	25
2 Material und statistische Methoden	27
2.1 Überblick über die verwendeten Verfahren	30
2.2 Testverfahren zur Bestimmung der statistischen Signifikanz	30
2.3 Hinweise zur statistischen Symbolik	31
3 Ergebnisse	32
3.1 Geschlechts- und Altersverteilung	32
3.2 Tumorbefunde	37
3.2.1 Tumorart	37
3.2.2 Lokalisation	37

3.2.3 Tumorausdehnung	39
3.2.4 Prätherapeutischer TNM – Status	41
3.2.4.1 T – Klassifikation	41
3.2.4.2 N – Klassifikation	43
3.2.4.3 M – Klassifikation	45
3.2.5 Pathologisch - anatomischer Befund	46
3.3 Therapie	47
3.3.1 Radio- und/oder Chemotherapie als alleiniges Behandlungskonzept	49
3.3.2 Operative Therapie in Kombination mit einer Strahlen- und/oder Chemotherapie	54
3.3.3 Operative Therapie	56
3.3.3.1 Unterkieferresection in Korrelation zu T – Stadium und Tumorausdehnung	56
3.3.3.2 Rekonstruktionen	62
3.3.4 Nachbestrahlung	65
3.4 Rezidive	66
3.4.1 Auftreten nach Operation	66
3.4.2 Lokalisation der Rezidive	68
3.4.3 Therapie der Rezidive	69
3.4.4 Statistische Korrelation prognostischer Faktoren	70
3.5 Überlebensstatistik	77
3.5.1 Überlebensdauer nach Ausgangsdiagnose	77
3.5.2 Überlebensdauer nach Tumorausdehnung	80
3.5.3 Überlebensdauer nach Tumorlokalisierung	82
3.5.4 Überlebensdauer nach T-Stadium	84
3.5.5 Überlebensdauer nach präoperativem Lymphknotenbefall	85
3.5.6 Überlebensdauer nach Therapie	88
3.5.6.1 Überlebensdauer bei alleiniger Strahlentherapie	88
3.5.6.2 Überlebensdauer bei alleiniger Chemotherapie	90

3.5.6.3 Überlebensdauer bei kombinierter Strahlen- und/oder Chemotherapie und Operation	90
3.5.6.4 Überlebensdauer bei Nachbestrahlung	91
3.5.7 Überlebensdauer nach Rezidiv	92
4 Diskussion	96
4.1 Geschlecht und Alter	97
4.2 Tumorart	99
4.3 Lokalisation	100
4.4 Tumorausdehnung.....	101
4.5 TNM – Klassifikation	102
4.6 Pathologisch – anatomischer Befund	104
4.7 Präoperative Therapie	105
4.8 Operative Therapie	108
4.9 Rekonstruktion	110
4.10 Rezidive	112
4.11 Zukunftsaussichten der Tumorthherapie	114
5 Zusammenfassung	115
6 Literatur	118

1 Einleitung

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle stellt eine relativ kleine Tumorentität dar. Mit einem Anteil von 1-2% aller malignen Tumoren in Deutschland und Europa (HAUSAMEN, 2000) gehört es jedoch zu den 10 häufigsten Tumoren (REICHART, 2000). Der 1997 veröffentlichte World Health Report der Weltgesundheitsorganisation WHO ergab weltweit 575.000 maligne Neuerkrankungen des oberen Aerodigestivtrakts im Jahre 1996, was einem Anteil von 5,6% an allen Tumorneuerkrankungen entspricht. Das Plattenepithelkarzinom stellte mit 95% den größten Anteil (ZÖLLER und SCHEER, 2000).

Jeder dritte Deutsche sieht sich heutzutage konfrontiert mit der Diagnose "Krebs", was für ihn eine enorme physische und psychische Belastung darstellt. Die Angst, unter der Therapie entstellt zu werden und nicht mehr gesellschaftsfähig zu sein ist auch heute noch vorherrschend. Ein wesentlicher Bestandteil der Therapie sollte deswegen neben der Verbesserung der Überlebensrate auch die Erhaltung und Wiederherstellung der Funktion und Ästhetik der exponierten Gesichtsregion sein (HAUSAMEN, 2000). Somit besitzt die Forderung von K.H. Bauer, in seinem Standardwerk „Das Krebsproblem“ auch heute noch Gültigkeit: "Die Würdigung des postoperativen Zustandes über die technische Perfektionierung hinaus muss eine bestimmende Voraussetzung für jede Operationsanzeige sein" (BAUER, 1963).

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie soll die Entwicklung der Heilungsergebnisse und der Überlebensraten der Würzburger Patienten mit einem Karzinom der Mundhöhle und des Oropharynx aus den Jahren 1981-2001 dargestellt werden. Des Weiteren werden begleitende Befundkonstellationen mit Einfluss auf Prognose und Überleben analysiert.

1.1 Geschichte

1.1.1 Grundlagen

Bis weit in das 18. Jahrhundert hinein dachte man, dass die Krebsgeschwulst aus dem Rückstand der schwarzen Galle, des melancholischen Saftes, der atra bilis entstände. Von der galenischen Säftelehre trennte man sich erst an der Wende zum 19. Jahrhundert, als der Pariser Anatom Xavier Bichat den Ursprung aller Tumor im Gewebe, speziell im Bindegewebe, sah (BICHAT, 1823). 1838 erkannte der Berliner Anatom Johannes Müller das Tumorwachstum als zelluläre Entwicklung, ähnlich der physiologischen embryonalen Zellteilung (HOFFMANN-AXTHELM, 1995). Auch Rudolf Virchow griff diesen Gedanken in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts auf und differenzierte die Krebsformen in bindegewebige, epitheliale und teratoide (VIRCHOW, 1858).

Ab der Mitte des 19. Jahrhunderts glaubte man dann, dass die Krebserkrankungen auch parasitärer Natur (Koccidien) sein könnten. Den plötzlichen Anstieg der Krebsleiden in bestimmten Jahrgängen und Gebieten konnte man sich zu diesem Zeitpunkt nicht durch etwaige genetische Defekte, chronische Entzündungen oder Traumen erklären, weshalb man versucht war, im Trinkwasser den Karzinomerreger zu suchen (BEHLA, 1898).

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts verwarf man auch die inzwischen aufgekommene Meinung des bazillären Ursprungs. Als die treibende Kraft für die Entstehung des Krebses sah man nun die Überernährung des Epithels, z. B. durch chronische Reizzustände oder Traumen, welche eine Verringerung des physiologischen Widerstandes und der physiologischen Reaktionsfähigkeit hervorrufen konnten (SCHÜTZ, 1900).

1.1.2 Geschichte der Chirurgie von Kopf-Hals-Tumoren

Gleich zu Beginn des 19. Jahrhunderts erfolgte ein wegweisender chirurgischer Eingriff durch den Pariser Chefchirurgen Guillaume Dupuytren am Hôtel Dieu. Als erster führte er die Resektion eines als karzinomatös angesehenen Unterkiefers an einem vierzigjährigen Kutscher durch. Die Geschwulst, die in den Jahren vor der Operation regelmäßig gekautert wurde (der Patient litt bereits 15 Jahre an diesem Tumor) erstreckte sich 1812 vom 2. Molaren der rechten Unterkieferseite bis zum linken aufsteigenden Unterkieferast. Während der Operation traten heftige Blutungen auf, die mit weißglühendem Kauter gestillt wurden (DUPUYTREN, 1834). Allerdings ist es fraglich, ob es sich tatsächlich um ein Karzinom im heutigen Sinne gehandelt hat. Doch ändert dies nichts daran, dass dieser Eingriff Dupuytren den Ruhm der ersten amputation de la machoire inférieure eingebracht hat (HOFFMANN-AXTHELM, 1995).

Im Jahre 1821 wagte sich der deutsche Chirurg Carl Ferdinand Graefe in Berlin auch an diesen Eingriff, der in der damaligen vorantiseptischen Ära mit großen Gefahren einherging (GRAEFE, 1822). Zur gleichen Zeit führte der New Yorker Chirurg Valentine Mott Unterkieferresektionen bei Vorliegen eines Osteosarkoms durch (WAGNER, 1822).

Joseph Gensoul, Chirurg in Lyon, führte 1827 die erste Totalexstirpation einer Oberkieferhälfte durch. Die Schnittführung verlief vom inneren Augenwinkel senkrecht zur Eckzahnregion durch die Oberlippe, ein 2. waagerechter Schnitt begann am Ohrläppchen, ein 3. zog vom äußerem Augenwinkel, den Nervus facialis durchtrennend, zum Beginn des waagerechten Schnittes am Ohrläppchen (VIDAL, 1856). Die Nachteile der klassischen Oberkieferresektion neben der Durchtrennung des Nervus facialis waren die starke Verstümmelung, Unterlidödeme mit unschöner Narbenziehung und das Absinken des Bulbus durch Verlust des Orbitabodens (SCHRÖDER, 1968).

Geschwülste der Unterlippe exzedierte man auch damals schon keilförmig. Größere Defekte wurden entweder durch viereckige Lappen, die bis zum Schildknorpel reichten

(CHOPART, zitiert nach VELPEAU, 1842), oder durch Dreieckslappen nach bogenförmiger Exzision des Tumors mit anschließender Verlängerung des Schnittes bis zum Kehlkopf, wie von J.N. Roux 1823 in Marseille durchgeführt, verschlossen (ROUX, 1828).

Der Nachfolger Graefes, Johann Friedrich Dieffenbach, entwickelte 1838, unter Schonung des Nervus facialis und Ductus parotideus, eine neue Schnittführung zur Oberkieferexstirpation (DIEFFENBACH, 1845). 1866 modifizierte der Heidelberger Chirurg Karl Otto Weber diese Schnittführung zur heute allgemein gültigen Variante, bei der der Schnitt im inneren Augenwinkel beginnend um den Nasenflügel herum zur Mitte der Oberlippe geführt wird (WEBER, 1866).

Mitte des 19. Jahrhunderts revolutionierten zwei Neuerungen die Chirurgie. Die Anästhesie und die Aseptik. Bereits 1799 hatte Sir Humphrey Davy durch Selbstversuche festgestellt, dass Lachgas nicht nur eine euphorisierende, sondern auch analgetische Wirkung besitzt. Diese neue Möglichkeit kam allerdings erst 1845 durch Crawford Long zum Einsatz, als er bei operativen Eingriffen Äthernarkosen verabreichte (SANDBLOM, 1972).

Weitere Meilensteine waren die erstmals 1884 von dem amerikanischen Chirurgen William Halsted angewandte Leitungsanästhesie und die 1892 von Carl Schleich vor dem Deutschen Chirurgenkongress vorgeführte Infiltrationsanästhesie (SANDBLOM, 1972).

Zur gleichen Zeit erkannte man, dass mikroskopisch kleine Mikroorganismen für die Entstehung der Wundinfektion verantwortlich waren. In Amerika wich man vom Karbolspray ab und begann die Instrumente zu kochen. In Deutschland erreichte man das Abtöten der Bakterien durch das Erhitzen von Dampf, wie es auch heute noch in der Dampfsterilisation angewendet wird. 1890 führte William Halsted den Gebrauch steriler Gummihandschuhe ein, um die Chirurgenhände möglichst keimfrei zu halten (SANDBLOM, 1972).

Ein weiterer Fortschritt ergab sich 1929 durch die Einführung des Penicillins, entdeckt durch Alexander Fleming, nachdem Theodor Billroth bereits zuvor die bakteriostatische Wirkung von Schimmelpilzen erkannte (SANDBLOM, 1972). Die Entwicklung der Antibiotika ermöglichte somit eine adäquate Infektionsbehandlung.

Bis in das 19. Jahrhundert hinein gab es nur wenige Chirurgen, die sich aufgrund der starken Blutung an die Exzision des Zungenkrebses wagten. Meist wurde die Behandlung mit Ätzmitteln wie Phenol, Trichloressigsäure, Carnoysche Lösung, oder mit dem Brenneisen vorgezogen. Bei tiefliegenden Tumoren griff man auf das Umstechen oder das Abschnüren des Tumorgewebes zurück, um eine Nekrose zu erzielen. Aufgrund der starken Schmerzen die dadurch entstanden, befürwortete Dieffenbach 1845 die blutigere Operation mit Unterbindung der beiden Zungenarterien (DIEFFENBACH, 1845). Die Zungenexstirpation erfolgte meist nach Resektion des Mittelstückes des Unterkiefers wie es Billroth 1862 durchführte (BILLROTH, 1874), oder nach seitlicher Kieferspaltung nach einer Methode von Langenbeck im Jahre 1875 (BENARY, 1876).

Die Rezidivrate konnte erst nach Bekanntwerden der Metastasierungswege gesenkt werden. Bei der operativen Entfernung der ableitenden Lymphwege konzentrierte man sich zunächst nur auf die palpablen Lymphknoten, später weitete man das Gebiet auch auf nichttastbare Lymphknoten aus. Erst durch die Methode der Lymphknotenausräumung von George Crile 1898 entstand die auch heute noch gebräuchliche Operation der Neck dissection (CRILE, 1906, Nachdruck 1987).

Die häufigste Todesursache bei radikalen Tumoroperationen war die Aspirationspneumonie. Erste Lösungsansätze ergaben sich durch Narkotika, die durch Tracheotomiekanülen eingeleitet wurden welche mundwärts durch aufblasbare Ballons abgedichtet waren. Die „perorale Intubation“ wurde 1903 durch Franz Kuhn eingeführt (KUHN, 1911). Die intratracheale Narkose im geschlossenen System hatte sich in Deutschland allerdings erst nach dem 2. Weltkrieg durchgesetzt und nahm die führende Rolle bei aufwendigen Operationen im Mundbereich ein.

1.1.3 Geschichte der wiederherstellenden Kopf-Hals-Chirurgie

Aufgrund der Übersichtlichkeit beginnt die Beschreibung in der Neuzeit und verzichtet bewusst auf die Darstellung antiker Texte.

Die Geschichte der Lippenrekonstruktion ist verbunden mit den Namen Branca und Tagliacozzi. Der ältere Branca, ein Wundarzt in Catania auf Sizilien, beschäftigte sich in der ersten Hälfte des 15. Jahrhunderts in erster Linie mit der Rekonstruktion von Nasen, wobei er das Ersatzmaterial aus dem Gesicht bezog. Sein Sohn Antonius weitete diese Maßnahmen auch auf Ohren- und Lippendefekte aus und entnahm die fehlende Haut bereits dem Oberarm (HOFFMANN-AXTHELM, 1995). Gaspare Tagliacozzi, Professor der Anatomie und Medizin in Bologna, bildete in der 2. Hälfte des 16. Jahrhunderts bereits Ober- und Unterlippen aus Armhaut (TAGLIACOZZI, 1597).

Im 19. Jahrhundert bewährte sich hauptsächlich die Nahlappenplastik. Die gestielten Lappen von Arm, Bauch oder Rücken waren kompliziert und aufwendig, und von Kolorit und Textur meist unbefriedigend. Johann Friedrich Dieffenbach brachte den entscheidenden Durchbruch für die Lippenplastik. Die von ihm 1834 entwickelte Technik der Blepharoplastik durch seitliche Verschiebelappen wurde modifiziert und konnte somit auch zur Rekonstruktion der Lippen verwendet werden. Durch die Rekonstruktion mit Verschiebelappen wandelte Dieffenbach eine keilförmigen Unterlippendefekt in eine Herzform um, wobei der Verschluss durch kaudal gestielte Verschiebelappen aus der angrenzenden Wange erfolgte, die in der Mitte durch eine Naht vereinigt wurden (DIEFFENBACH, 1845).

Bei keilförmigen Unterlippendefekten wurde das Spendermaterial auch aus der gegenüberliegenden Lippe mittels eines breitgestielten dreieckigen Lappens entnommen (ESTLANDER, 1872). Weitere Verschiebeplastiken gehen auf BERNARD (1852) und BRUNS (1859) zurück, die auch heute noch ihre Gültigkeit besitzen. Ausgedehnte Defekte, die als Folge des 1. und 2. Weltkrieges entstanden, machten den Einsatz von Fernlappen erforderlich. Dabei handelte es sich um Rundstiel-Fernlappen-Plastiken, bei denen die Gefäßversorgung aus der Entnahmeregion über den Transplantatstiel erhalten

bleibt. Der führende Chirurg auf diesem Gebiet war neben dem Russen FILATOW (1917, zitiert aus FILATOW, 1922), dem Deutschen GANZER (1917) und dem Briten GILLIES (1920) im ersten Weltkrieg, auch der Deutsche Karl Schuchardt, der im zweiten Weltkrieg in einem Berliner Reservelazarett die Rundstieltechnik erfolgreich fortentwickelte (SCHUCHARDT, 1944). Auch MILTON (1969) führte diese Technik fort.

Die Geschichte der Wangenplastik beginnt im 16. Jahrhundert, als der Südfranzose Pierre Franco 1561 eine derartige Operation durchführte (FRANCO, 1561). In Deutschland führte Carl Ferdinand Graefe am 1.12.1819 als Erster eine Wangenplastik mit gestielten Stirnlappen durch (GRAEFE, 1821). Während für die Deckung kleinerer Defekte Nahlappen relativ unkompliziert waren, mussten für die Deckung größerer Defekte gestielte Hautpartien aus Wange und Stirn entnommen werden (KASTENBAUER, 1981). Zur totalen Wagenrekonstruktion wurde der Defekt vom Hals aus verschlossen. Hierfür wurden Transpositionsflappen mit gewissem rotatorischen Effekt von der Halsregion in den Wangenbereich verlagert, wobei man auf eine möglichst breite Lappenbasis achten musste, um keine Hautnekrosen zu riskieren.

1872 führte James Israel eine Wangenplastik durch, indem er einen unterhalb des Ohrs gestielten Halshautlappen so in den Wangendefekt einrotierte, dass seine Oberfläche innen lag. Als man nach dem Einheilen des Lappens die Ernährungsbrücke durchtrennte, verwandte Israel diese zur Rekonstruktion der äußeren Wangenfläche (HOFFMANN-AXTHELM, 1995). Andere namhafte Chirurgen verwendeten am Kieferwinkel gestielte Doppellappen (CZERNY, 1871), am Ohr gestielte Kopfhautlappen (SCHIMMELBUSCH, 1892), geteilte Kopfhautlappen (LEXER, 1909), einem von Ohr zu Ohr reichenden Brückenkopflappen zum Ersatz beider Wangen, der Nasenhaut und Schleimhaut, der Oberlippe und des Unterlides (JOSEPH, 1918).

Der Niederländer J.F.S. Esser beschrieb 1916 in Berlin einen Wangendefektverschluss mittels Rotationslappenplastik der eine weitreichende Bedeutung erlangen sollte und auch heute noch eine Standardmethode auf dem Gebiet der Wangenrekonstruktion

darstellt. Er umschneidet einen Hautlappen bis hinab in die Halsregion und rotierte diesen in den Wangendefekt ein. Der Defekt ließ sich lückenlos und spannungsfrei verschließen. Als ernährendes Gefäß muss die Arteria facialis intakt bleiben (HOFFMANN-AXTHELM, 1995).

In den darauffolgenden Jahren wurde die Rekonstruktion der Wange durch Rundstiellappen und freie Hauttransplantate weiterentwickelt, wobei ebenfalls der Ersatz der Mundschleimhaut eine Rolle spielte.

Mit der Zeit wurden auch Schultergürtel und Brustregion als Entnahmestellen interessant, wobei der Siegeszug der Haut-Fett-Lappen und Haut-Fett-Muskellappen erst in der Zeit zwischen 1970 und 1980 begann. Zur Auswahl stehen seit dieser Zeit der Akromiopektorallappen, der 1965 durch BAKAMJIAN eingeführt wurde (für Defekte der Hals-, Submandibular- und Kinnregion), aber auch Myokutanlappen vom M. latissimus dorsi, M. trapezius und M. pectoralis major (für größere Defekte, auch mit Perforation). Diese Lappen können sowohl als Schwenk- oder Insellappen verlagert, als auch frei transplantiert und mikrovaskulär angeschlossen werden. Auch Axillarlappen, Skapulalappen, Gracilis-Myokutanlappen und Unterarm-lappen fanden ihre Anwendung. Latissimus-dorsi-, Dorsalis-Pedis- und Delto-Pektorallappen werden auch heute noch zur Deckung von großen Mundbodendefekten verwendet, wobei seit 1979 auch die mikrovaskulär gestielte Dünndarmschleimhaut als Rekonstruktion immer mehr an Bedeutung gewinnt, da das Jejunum-Transplantat seine typischen Schleimhauteigenschaften beibehält (REUTHER und STEINAU, 1980). Auch der osteomyokutane Leistenlappen 1978 durch G. Ian Taylor aus Melbourne eingeführt, brachte einen enormen Fortschritt für die Rekonstruktion im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Mit diesem Lappen konnten, durch mikrochirurgischen Gefäßanschluss, gleichzeitig Haut und Knochen oder auch Kieferknochen alleine ersetzt werden (HOFFMANN-AXTHELM, 1995).

Die Entwicklung dieser vielfältigen Rekonstruktionsmöglichkeiten stand unmittelbar im Zusammenhang mit der Einführung der Mikrogefäßchirurgie und der Osteosynthese und deren Weiterentwicklung.

1816 wurde von Travers der erste chirurgische Eingriff an einer Vene durchgeführt und 1897 führte Murphy die erste End-zu-End-Anastomose beim Menschen durch (DONAGHY, 1969). Es waren jedoch CARREL und GUTHRIE (1906), die durch ihre Forschung auf dem Gebiet der Gefäßwiederherstellung die Wegbereiter der modernen Gefäßchirurgie wurden. Der entscheidende Durchbruch für die Naht kleinster Gefäße ergab sich jedoch erst nach dem 2. Weltkrieg. 1960 führten Jacobson und Suarez das Operationsmikroskop und spezielles Instrumentarium ein, was die Operationen wesentlich erleichterte (JACOBSON und SUAREZ, 1960, 1962). Letztendlich waren es auch die Weiterentwicklungen der Nadeln, des Nahtmaterials und die Verbesserung der Gefäßklemmen, die der Mikrogefäßchirurgie zu ihrer heutigen Stellung verholfen haben (REUTHER, 1990).

Einer der ersten, der sich mit dem Problem der freien Knochenüberpflanzung auseinandergesetzt hat, war 1860 Leopold Ollier, Chirurg in Lyon. Er erkannte bereits die überaus wichtige Funktion des Periosts und war der Ansicht, dass nur lebensfrischer und periostgedeckter Knochen des gleichen Patienten im Transplantatbett überleben konnte (OLLIER, 1891). Arthur Barth kam in den Jahren 1893 und 1896 durch sein mikroskopischen Untersuchungen zu gänzlich anderen Ergebnissen. Er war der Meinung, dass auch der periostgedeckte Knochen abstirbt, dann aber aus dem ossifikationsfähigen Bindegewebe der Umgebung Blutgefäße in den toten Knochen einsprossen, was zu einer neuen Knochenbildung führt (BARTH, 1893, 1894, 1896). Georg Axhausen stellte 1908 fest, dass transplantierte Knochen zwar zum Teil abstirbt, jedoch gewisse Bereiche des Knochenmarks und des Periosts vital bleiben, welche wiederum sehr bald durch ihre osteogenetische Fähigkeit für eine neue Knochenbildung sorgen (AXHAUSEN, 1908, 1909).

Nachdem man Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts Unterkieferdefekte lediglich mit Haut-Periost-Lappen (BARDENHEUER, 1892), oder Schleimhaut-Knochen-Lappen vom unteren Rand des benachbarten Kieferteils (WILDT, 1896) überbrückte, führte bereits 1900 der Chirurg W. SYKOW in Moskau die erste wirklich freie Osteosynthese am Unterkiefer eines Noma-Patienten durch, der seine Kinnpartie verloren hatte. Den Spenderknochen entnahm er aus der fazialen Fläche des

Unterkieferkörpers der gesunden Kieferseite und schob ihn in eine bereits vorpräparierte Vertiefung der geschädigten Seite. Später bevorzugte man für diese Eingriffe neben der Rippe als autoplastischen Kieferersatz, auch den Tibiaspan (LEXER, 1908) und den Beckenkamm (KLAPP, 1916; LINDEMANN, 1916). Besonders während des 1. Weltkrieges stellte sich der Beckenkamm (Crista iliaca) als ideales autologes Transplantat dar. Die Befestigung erfolgte damals entweder durch Einlagerung in vorgebildete Periosttaschen an den Außenflächen der Stümpfe (LEXER, 1920), durch Verkeilung des angespitzten Transplantats mit Bohrlöchern im Querschnitt (KLAPP UND SCHRÖDER, 1917) oder durch Fixierung mit einem Catgutfaden (GANZER, 1917). Ganzer lehnte die Verdrahtung des Spans und dessen starre Fixierung ab, und war für eine funktionelle Nachbehandlung. In den folgenden Jahren führten auch Hans Pichler, Martin Waßmund, Karl Schuchardt, Alfred Rehrmann und Georg Axhausen freie Osteoplastiken nach diesen Grundprinzipien durch und modifizierten sie entsprechend ihrer Vorstellungen (HOFFMANN-AXTHELM, 1995).

Die Technik der freien Knochenüberpflanzung hat sich im letzten halben Jahrhundert kaum geändert, anders aber die Art der Befestigung des transplantierten Knochens. Die heute zum größten Teil verwendete Plattenosteosynthese geht auf den Chirurgen Carl Hansmann zurück, der 1886 seine Erfahrungen mit diesem Plattensystem der deutschen Gesellschaft für Chirurgie in Berlin vorstellte (HANSMANN, 1886). Wesentliche Vorteile dieser Platten waren die dreidimensionale Rekonstruktion des knöchernen Gesichtsschädels und der Verzicht auf die früher übliche intermaxilläre Immobilisation der Kiefer durch dentale Schienenverbände. Das 1949 durch den belgischen Chirurgen Robert DANIS eingeführte Prinzip der axialen Kompression, fand in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie erst 1968 durch die selbstspannende Kompressionsplatte von Luhr (mit exzentrischen Plattenlöchern und Schrauben mit konischem Kopf) Anwendung (LUHR, 1968). Vorteile waren der Verzicht auf postoperative Immobilisation, freie Unterkieferbeweglichkeit, ungehinderte Schluck- und Sprechfunktion, und die Aufnahme von weicher Nahrung.

In den 60er Jahren erfolgte die Entwicklung der monokortikalen Miniplatten durch Michelet, Moll und Champy, die auch zur Osteosynthese von Unterkiefer- und

Mittelgesichtsfrakturen geeignet waren (MICHELET und MOLL, 1971; CHAMPY et al., 1978).

Die zukünftige Entwicklung geht in Richtung der resorbierbaren Platten-Schrauben-Systeme (LUHR, 2000).

1.1.4 Geschichte der Strahlentherapie

Wilhelm Conrad Röntgen entdeckte am 30. November 1895 in Würzburg die Röntgenstrahlen. Der Wiener Dermatologe Leopold Freund lieferte den wissenschaftlichen Nachweis über die biologische Effektivität dieser Strahlen, und führte gleichzeitig die erste erfolgreiche Behandlung mit Röntgenstrahlen an einem 5-jährigen Mädchen mit einem Naevus pigmentosus piliferus durch (FREUND, 1897). Am 24. November 1896 begannen seine historischen 3 Bestrahlungsreihen, die das Ergebnis des gewünschten Haarausfalls zwar erzielten, jedoch die Entstehung eines schweren Ulkus zur Folge hatten (KOGELNICK, 1998).

Aufgrund der durch die Strahlentherapie entstandenen Dermatosen und der deletären Folgen für Patient und Behandler entwickelte Guido Holzkecht 1902 sein „Chromodosimeter“ (HOLZKNECHT, 1902). Dessen photochemisches Messprinzip beruhte auf einer dosisabhängigen Farbveränderung eines Salzgemisches, welches auf die Haut des Patienten aufgetragen wurde. Der Farbton wurde anschließend auf einer kalorimetrischen Skala abgelesen. Holzkecht propagierte die für eine Krankheit wirksame Strahlendosis in einer Sitzung zu verabreichen, er wurde deshalb auch als Begründer der sog. einzeitigen Bestrahlungsmethode angesehen.

Allmählich erkannte man, dass die Röntgenstrahlung bei Tumoren nicht nur oberflächlich, sondern auch in der Tiefe wirkten. Man erlernte den Umgang mit Filtern und das Beherrschen der Streustrahlung (HOFFMANN-AXTHELM, 1995).

Neben verschiedenen anderen Behandlungsmodalitäten, wie z. B. der lokalen Applikation von Radium (1898 vom Ehepaar Curie entdeckt) oder der Dauerbestrahlung nach SCHWARZ (1931), blieb die Einzelbestrahlung trotz schwerer

Allgemeinreaktionen über zwei Jahrzehnte in Deutschland führend. Bei frühen Fraktionierungsversuchen dehnte man dann die Bestrahlung auf mehrere Tage aus und erhöhte den Fokus-Haut-Abstand (WILLERS et al., 1998).

Durch den 1. Weltkrieg geriet die Forschung auf dem Gebiet der Strahlentherapie in den Hintergrund. Nach dem Krieg entwickelte Henri Coutard am Pariser Radium-Institut eine besondere Form der Röntgentiefentherapie, die protrahiert-fraktionierte Bestrahlung (COUTARD, 1930). Signifikant waren eine möglichst starke Tiefenwirkung, eine zeitliche Dosisverteilung, das Anstreben starker Haut- und Schleimhautreaktionen (welches ein Indikator für das Erreichen einer tumorzerstörenden Dosis war), und eine individuelle Behandlung aller Patienten. Im Jahr 1929 führte Holthusen diese Therapieform auch in Deutschland, im Allgemeinen Krankenhaus St. Georg in Hamburg, ein. Ein typisches damaliges Kopf-Hals-Feld lieferte folgende Daten: Herddosis pro Tag zwischen 190-200rd (rd = Rad = Radiation absorbed dose; 1rd = 0,01Gy), 6 Bestrahlungstage pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 4500rd (HOLTHUSEN, 1933).

Bis auf einige wenige Versuche mit einer Superfraktionierung lagen die Teildosen bei der fraktionierten Strahlentherapie meist im heute als Standard angesehenen Dosisbereich von umgerechnet etwa 2Gy. Nach Ende des 2. Weltkrieges, der große Einbußen für die Radioonkologie zur Folge hatte, folgte man weiter dem Prinzip der fraktionierten Bestrahlung. Dieser grundlegende Gedanke, kleine Dosen fortlaufend zu applizieren bis der gewünschte Bestrahlungseffekt eintritt, blieb bestehen.

Somit ist die heutzutage gebräuchliche Standardfraktionierung (in kurativer Intention: 1,8-2Gy pro Fraktion, 5 Fraktionen pro Woche über 6-7 Wochen) auf die protrahiert-fraktionierte Bestrahlungsform von Coutard und davon abgeleiteten Weiterentwicklungen und Modifikationen zurückzuführen.

1.1.5 Geschichte der Chemotherapie

Seit Anfang des 20. Jahrhunderts war es Ziel wissenschaftlicher Untersuchungen, maligne Erkrankungen mit chemischen Substanzen zu heilen. Maßgeblich beteiligt an der Entwicklung der Chemotherapie waren die Gedanken Paul Ehrlichs, der 1898 mit dem Äthylenimin eine alkylierende Substanz entdeckt hat und ihre Wirkung auf die Zelle untersuchte. Bis 1945 waren von dieser „Therapia magna sterilians“ Ehrlichscher Konzeption in den Kliniken nur wenige Ansätze zu erkennen (GROSS, 1971). Man versuchte durch chemische Mittel die Strahlenwirkung auf die Reduplikation menschlicher Zellen nachzuahmen, meist handelte es sich dabei um Metaphasenblocker oder Spindelgifte wie das Colchicin und seine Nebenalkaloide. Andere therapeutische Konzepte zu Anfang des 20. Jahrhunderts befassten sich mit der Rückbildung von Tumoren durch Virusinfektionen (onkolytische Viren des Enzephalitisstammes), Parasiten oder Bakterien (*Clostridium histolyticum*). Diese Hypothesen wurden jedoch aufgrund ihrer lebensbedrohlichen Wirkung beim Menschen relativ schnell wieder verworfen (GROSS, 1971). Große Bemühungen galten auch der Immuntherapie der Tumoren, z.B. durch Mycobakterien, oder der aktiven Immunisierung mit vorgeschädigten Tumorzellen.

Ab Mitte des 20. Jahrhunderts gewannen N-Lost Verbindungen, die die Fähigkeit besitzen, mit Karboxyl-, Phosphat-, Hydroxyl- und Sulfhydrylgruppen von Proteinen des Zellaufbaus zu reagieren und Antimetabolite (kompetitive Antagonisten des Zellstoffwechsels wie Purin-, Pyrimidin- oder Folsäure- Antagonisten, z.B. Methotrexat), zunehmend an Bedeutung. Neben der herkömmlichen intravenösen Chemotherapie wurden auch Versuche zur intraarteriellen Chemotherapie, z.B. die intraarterielle Stickstoff-Lost-Gabe im Ausbreitungsgebiet der A. carotis externa, gemacht. Durch diese Technik konnte man in Tumorgewebe Reaktionen hervorrufen, die intravenös nur durch supraletale Dosen erreichbar waren (SULLIVAN et al., 1953). Später gelang es ihnen, die bis zu diesem Zeitpunkt als chemoresistent eingestuften Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle durch Methotrexatgabe zu beeinflussen. Auch die unerwünschten Nebenwirkungen der Zytostatika konnte man zur damaligen Zeit bereits erkennen, so z.B. die Wirkungen auf blutbildende Organe, auf das Nervensystem

(akute Intoxikation bei den ersten N-Lost-Derivaten), auf die Keimdrüsen, und ihre kanzerogene Wirkung (SCHEUNEMANN, 1968).

Seit 1960 werden auch Kombinationen wie die Polychemotherapie angewandt. Ziel war es, die Wirkung der einzelnen Substanzen auf proliferierende Zellen zu addieren, nicht aber ihre Nebenwirkungen.

1.2 Stand der Klinik und Wissenschaft

1.2.1 Grundlagen

Die wichtigsten primären ätiologischen Faktoren für die Entstehung des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Leukoplakien sind Tabak und Alkohol. Tabak erfreut sich weltweiter Beliebtheit und wird geraucht, geschnupft oder gekaut. Er enthält mehr als 3050 verschiedene Verbindungen von denen die meisten karzinogene (aromatische Kohlenwasserstoffe, tabakspezifische N-Nitrosamine) und toxische Eigenschaften besitzen. In Deutschland rauchen ca. 37% der Männer und 22% der Frauen, weltweit betrachtet lassen sich große geographische Unterschiede feststellen (REICHART, 2000).

Alkohol ist der zweitwichtigste Faktor der oralen Karzinogenese, wobei Alkohol selbst keine karzinogene Wirkung besitzt. Alkohol und Tabak wirken jedoch synergistisch. Raucher, die keinen Alkohol trinken, haben ein 2-4fach erhöhtes Risiko ein Mundhöhlenkarzinom zu entwickeln, im Vergleich zu Nichtrauchern und Nichttrinkern. Raucher, die gleichzeitig stark trinken, haben ein 5-16 mal größeres Risiko als Nichtraucher und Nichttrinker (VAN DER WAAL, 1998). Durch chronischen Alkoholabusus wird die Permeabilität der Mundschleimhaut verändert, insbesondere die für protozyklische Kohlenwasserstoffe und tabakassoziierte Nitrosamine (REICHART, 2000).

Neben Tabak und Alkohol können auch *Candida albicans* (erhöhtes Transformationsrisiko für candidabesiedelte orale Leukoplakien), humane Papillomviren (z.T. onkogene Wirkung) und Immunsuppression nach Organtransplantation die Inzidenz von Krebs erhöhen. Mangelnde Mundhygiene und Fehlernährung werden als Begleitfaktoren angesehen (REICHART, 2000; SCUBBIA, 2001; SCULLY, 2002).

1.2.2 Chirurgie und Rekonstruktion

Die Chirurgie, und hier möglichst die in sano Resektion des Tumors, bleibt innerhalb des Therapiekonzeptes die Behandlung der 1. Wahl (BIER, 1982). Das von George Crile 1906 aufgestellte Prinzip für die chirurgische Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms, nämlich die „ausreichend weite Resektion des Primärtumors im Gesunden und radikale Ausräumung der regionären Halslymphknoten im Block“ besitzt auch heute noch allgemeine Gültigkeit (CRILE, 1906, Nachdruck 1987). Von ihm stammt auch der Begriff der „block dissection“.

Um Rezidive zu vermeiden ist eine Tumorentfernung in sano unerlässlich. Ein Rezidiv ist eine erneute klinische Manifestation eines bösartigen Tumors nach operativer Entfernung als Folge einer unvollständigen Tumorsektion oder einer multizentrischen Entstehung der Neubildung (KOSLOWSKI, 1988). Man unterscheidet lokale Rezidive, welche in der direkten Umgebung des Primärtumors (ein Tumor, der erstmals an einem bestimmten Ort im Körper auftritt) liegen, und regionäre Rezidive, welche in der nächsten im Lymphabflussgebiet liegenden Lymphknotengruppe entstehen (SCHWENZER, 2002).

Im Gegensatz dazu entstehen Metastasen durch Verschleppung von Krankheitserregern (Tumorzellen, Bakterien) aus dem ursprünglichen Krankheitsherd. Man unterscheidet lokale Metastasen von Fernmetastasen. Maligne Tumoren können sich lokal kontinuierlich oder diskontinuierlich in Form von Satelliten (bis 3 mm große Tumoreale in der Umgebung des Primärtumors) ausbreiten und Tumor-, Organkapsel oder benachbarte Strukturen infiltrieren. Sind benachbarte Organe befallen spricht man

von einer direkten Metastasierung. Eine Sonderform der lokalen Metastasierung ist die fortgeleitete Metastasierung (per continuitatem) entlang von Hohlorganen und in Gewebespalten, wie Pleura, Perikard oder Peritoneum (Serosametastasierung) (SCHWENZER, 2002).

Fernmetastasen entstehen in der Regel hämatogen. Nach lokaler Invasion einer Venole breitet sich der Tumor auf dem Blutwege aus. Die Lokalisation hämatogener Metastasen wird in erster Linie von der Lokalisation des Primärtumors und seinem venösem Abfluss bestimmt. Man unterscheidet 4 Typen: Hohlvenen-, Pfortader-, arterieller Lungen- oder Wirbelvenentyp. Die Metastasierung kann jedoch auch lymphogen oder durch Implantation (intrakavitär, intraluminal, iatrogen) erfolgen (SIEWERT, 1998).

In Deutschland war es hauptsächlich der Verdienst von REHRMANN (1951) und REHRMANN et al. (1968), dass die Entfernung des Primärtumors in sano und en bloc mit dem Lymphapparat des Halses als therapeutisches Prinzip weiterentwickelt wurde. Das chirurgische Konzept ist abhängig von Lokalisation, Ausdehnung des Tumors und Tumorbiologie, und basiert auf dem präoperativen Tumor-Staging, das sich nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) orientiert. Die Abkürzung T steht für Tumor, N für Nodus (Lymphknoten) und M für Metastasen. Es basiert auf einer klinischen Untersuchung durch Inspektion und Palpation und wird meist durch CT, MRT, Sonographie, sowie ggf. durch Positronenemissionstomographie ergänzt und schließlich durch eine Probebiopsie verifiziert (HAUSAMEN, 2000).

Die Klassifikation eines Tumors ist wichtig, um seine Individualität zu erfassen und zu beschreiben. Die Grundelemente der heutigen Tumorklassifikation, wie sie international durch WHO und UICC festgelegt sind, sind vor der Therapie die Festlegung des histologischen Typs (Typing), des Differenzierungsgrades (Grading) und der anatomischen Ausbreitung (TNM - Klassifikation, Staging) und nach der Primärtherapie die Festlegung der R - Klassifikation (Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors).

Diese Klassifikation hat mehrere Aufgaben, so schafft sie die Grundlage für die Planung und Durchführung der Therapie, liefert wichtige Daten für die Abschätzung der individuellen Prognose, schafft Voraussetzungen für eine aussagekräftige Beurteilung

von Behandlungsergebnissen und ermöglicht den Vergleich diagnostischer und therapeutischer Leistungen unterschiedlicher Behandlungszentren (SIEWERT, 1998).

Um sicherzustellen, dass der Tumor in sano reseziert wird, muss für infiltrierend und destruierend wachsende Tumoren ein Sicherheitsabstand von mindestens 10 mm eingehalten werden. Kleine intraorale Tumoren können leicht über einen transoralen Zugang erreicht werden. Bei größeren Tumoren, die die Zunge oder den Mundboden infiltrieren, wird meist der bilaterale submandibuläre Zugang mit einer Pull-through-Operation gewählt, der eine gute Übersicht gewährt. Größere Tumoren im Bereich des oberen Pharynx werden allgemein über einen transmandibulären Zugang mit temporärer Durchtrennung der Lippe und Osteotomie des Unterkiefers reseziert (HAUSAMEN, 2000).

Im Bereich der Zunge ist die funktionelle Wiederherstellung von großer Bedeutung. Kleinere Tumoren werden sagittal, ovalär oder transversal keilförmig reseziert.

Für die Halslymphknotenmetastasen galt lange Zeit als absolutes Behandlungsprinzip die radikale Neck dissection, die 1906 von Crile eingeführt wurde. Bei der radikalen Neck dissection enthält das Blockpräparat laut des DÖSAK (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich) folgende Strukturen (DÖSAK, 1982) :

- 1.) Platysma, M. sternocleidomastoideus, M. omohyoideus, M. stylohyoideus und den hinteren Biventerbauch;
- 2.) Fascia colli superficialis, media und profunda;
- 3.) N. accessorius, Ramus descendens N. hypoglossi, sowie Äste des Plexus cervicalis;
- 4.) V. cervicalis superficialis, V. jugularis superficialis ventralis und dorsalis und V. jugularis interna;
- 5.) Fettgewebe der Fossa supraclavicularis und Fettgewebe zwischen M. trapezius und tiefer Halsmuskulatur;
- 6.) Gl. submandibularis und den unteren Parotispol;

Die Nachteile einer radikalen Neck dissection sind eine Verschmächigung der denervierten Anteile des M. trapezius, der Tiefstand der Schulter, eine kaudale Rotation der Clavicula, eine Rotation der Skapula nach außen unten in die sogenannte „Schaukelstellung“, die muskulär nicht mehr stabilisiert ist (GODT et al., 1981). Dies führt zu einem Abduktionsdefizit des Oberarms über die Horizontale hinaus und zur Kompression des N. suprascapularis mit Ausbildung eines schmerzhaften Zervikobrachialsyndroms (MIZUNO et al., 1990).

Aufgrund dieser funktionellen Störungen wurde die routinemäßige Opferung des N. accessorius in Frage gestellt. Die 1963 von SUAREZ erstmals beschriebene, und von BOCCA (1966) weiterentwickelte funktionelle Neck dissection gewann ab Mitte der 80er Jahre zunehmend an Popularität. In diesem Zusammenhang wurde 1987 die 4. DÖSAK-Therapie-Studie eine prospektive, randomisierte klinische Studie “radikale Neck dissection versus konservative Neck dissection“ ins Leben gerufen. Bis zum heutigen Zeitpunkt lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen erkennen (HAUSAMEN, 2000).

Daneben besteht noch die suprahyoidale Lymphknotenausräumung. Sie umfasst die Entfernung aller Lymphknoten und des Fettgewebes aus dem submandibulären Dreieck mit der Gl. submandibularis, des Periosts der Innenfläche des Unterkiefers und des unteren Pols der Gl. Parotis, sowie die Entfernung des vorderen oder hinteren Bauchs des M. digastricus (HAUSAMEN, 2000).

In einer prospektive Studie von KLIGERMANN et al. 1994, ausschließlich von T1 und T2 Tumoren des Mundbodens und der Zunge, konnte gezeigt werden, dass in 21% der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden waren. Diese Angaben decken sich mit den Untersuchungen von DiNARDO (1998) und McGUIRT et al. (1995), sowie mit denen von BOYLE und SHAH (1999) und SHAH (1990), welche bei Patienten mit klinischen N0-Befund in bis zu 33% der Fälle Mikrometastasen in den Halslymphknoten fanden. Die Forderung eine routinemäßige Neck dissection auch bei kleineren Tumoren mit N0-Befund am Hals durchzuführen, ist somit verständlich.

Unterschiedliche Meinungen gibt es heute noch in Bezug auf die Frage der Kasten- oder Kontinuitätsresektion des Unterkiefers beim Übergreifen des Tumors auf den Knochen. Beim bezahnten und nicht bestrahlten Unterkiefer soll die Infiltration über die Alveole entlang des Desmodonts erfolgen. Beim zahnlosen Oberkiefer erfolgt die Invasion meist über okklusale Defekte an der Oberfläche der Maxilla. Ist der Unterkiefer vorbestrahlt, sollen diese normalen Infiltrationswege nicht gelten und es ist eine direkte Invasion allseitig im Bereich der Tumoradhärenz möglich. Als mögliche Ursache wird der Verlust der Barrierefunktion des Periosts nach einer Strahlentherapie diskutiert (McGREGOR und MacDONALD, 1988; HAUSAMEN, 2000).

Nachdem 1992 eine prospektive, randomisierte Studie des DÖSAK zur Klärung der Frage Spangenresektion versus Kontinuitätsresektion aufgrund mangelnder Patienteneingabe geschlossen werden musste, machten BOYLE und SHAH 1999 eigene Empfehlungen für die Chirurgie am Unterkiefer auf der Basis des Infiltrationsverhaltens der Karzinome.

Im Bereich der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie kann die Tumorchirurgie nicht isoliert betrachtet werden, sie ist stets im Zusammenhang mit der rekonstruktiven Chirurgie zu sehen. Durch den operativen Eingriff entstehen meist ausgedehnte Weich- und Hartgewebsdefekte, die auch den zahntragenden Alveolarkamm mit einschließen. Wie bereits in der Geschichte der Rekonstruktion erwähnt, wurden Weichgewebsdefekte bis in die 60er Jahre hinein hauptsächlich mit lokalem Gewebe gedeckt mit Ausnahme der Rundstiel-Fernlappen-Plastiken (FILATOW, 1917, zitiert nach FILATOW, 1922; GANZER, 1917; GILLIES, 1920; SCHUCHARDT, 1944; MILTON, 1969). Heute gibt es eine Vielzahl mikrochirurgisch reanastomosierbarer Kutan-, Myokutan- und Osteomyokutanlappen. Die mikrochirurgisch reanastomosierten Transplantate haben bei gleicher Zuverlässigkeit wie die gestielten Transplantate den Vorteil der einzeitigen Rekonstruktion von Weichgewebs- und Hartgewebsdefekten. Die Entnahmemorbidität ist wesentlich geringer und Umfang, Farbe und Textur des Transplantates können entsprechen der individuellen Gegebenheiten des Patienten berücksichtigt werden.

Gestielte Transplantate zum Weichgewebsersatz (nach REUTHER, 1991):

- 1.) Akromiopektorallappen (BAKAMJIAN, 1965) zur Rekonstruktion von Hals- und Wangendefekten
- 2.) Latissimus dorsi-Myokutanlappen (TANSINI, 1896; OLIVARI, 1976) zur Rekonstruktion von Hals, unteres Gesichtsdrittel und Hinterhaupt
- 3.) Medianer-/ paramedianer Stirnlappen (KAZANJIAN, 1946) für den totalen Nasenersatz
- 4.) Musculus-pectoralis-major Myokutanlappen (HUESTON und McCONCHIE, 1968; ARIYAN, 1977) zur Rekonstruktion von Hals- und Wangendefekten
- 5.) Stirnlappen (¹McGREGOR, 1963; ²CONVERSE, 1942) zur Rekonstruktion von ¹Pharynx und Mundboden bzw. ²Nase
- 6.) Temporalis-Muskellappen (BAKAMJIAN, 1963) zur Rekonstruktion von hartem und weichem Gaumen und Hypopharynx

Mikrochirurgische Transplantate zum Hart- und Weichgewebsersatz (nach BETZ, 1998):

- 1.) Beckenkamm: ¹McGREGOR und JACKSON, 1972; ²TAYLOR et al., 1975
Gewebe: ¹Haut und ²Knochen
- 2.) Dünndarm: CARREL, 1906; SEIDENBERG et al., 1959; REUTHER und STEINAU, 1980
Gewebe: Schleimhaut
- 3.) Fibula: UEBA, 1973; O'BRIEN, 1973; TAYLOR und WATSON, 1978
Gewebe: Haut und Knochen
- 4.) Fußrückenlappen: O'BRIEN und SHANMUGAN, 1973
Gewebe: Haut

- 5.) Latissimus dorsi: MAXWELL et al., 1978
Gewebe: Haut und Muskel
- 6.) M. rectus abdominis: DREVER, 1977
Gewebe: Haut und Muskel
- 7.) Rippe: McKEE, 1978
Gewebe: Knochen
- 8.) Skapula: ¹SAIJO, 1978; ¹GILBERT, 1979; ¹DOS SANTOS, 1980;
²NASSIF, 1982; ³TEOT et al., 1981
Gewebe: ¹Skapula- / ²Paraskapula-Fasziokutan-Lappen, ³Knochen
- 9.) Unterarmlappen: YANG et al., 1981; MÜHLBAUER et al., 1982;
LOVIE et al., 1984
Gewebe: Haut und Knochen

Bei Resektion kleinerer Tumoren der Zunge oder des Gaumens werden die entstandenen Defekte mit Gewebe aus der Umgebung gedeckt. Unilaterale Defekte, die bis zu 1/3 des Zungenvolumens betragen, können ebenfalls lokal gedeckt werden. Größere Defekte müssen mit gestielten Myokutanlappen, mikrovaskulär anastomosierten kutanen oder myokutanen Transplantaten gedeckt werden (HAUSAMEN, 2000). Eine weitere Möglichkeit zur Rekonstruktion der Zunge stellt das Dünndarmtransplantat dar, welches auch zur Wiederherstellung des Mundbodens, des Gaumens und der Wange verwendet werden kann. Somit kann die orale Schleimhaut durch funktionell gleichwertiges Gewebe ersetzt werden. In den ersten zwei Wochen nach Transplantation passt sich die zunächst starke intestinale Schleimproduktion an das orale Milieu an und die autonome Peristaltik erliegt. Die Krypten und Zotten flachen innerhalb der nachfolgenden Wochen ab. Die wesentlichen Vorteile des Dünndarmtransplantates sind die fehlende narbige Schrumpfung, die rasche Rehabilitation und die gute Vaskularisation. Darüber hinaus steht es in großem Rahmen zur Verfügung und ist universell formbar (REUTHER, 1980).

Die jahrelange Diskussion über eine primäre oder sekundäre Rekonstruktion, ist heute zugunsten der primären Wiederherstellung im Rahmen der Erstoperation abgeschlossen.

Der Vorteil ist nicht nur eine Reduzierung der operativen Eingriffe, sondern eine wesentlich bessere funktionelle und ästhetische Rehabilitation (HAUSAMEN, 2000) durch Erhaltung der vitalen Funktionen des Kauorgans. Ein weiterer Vorteil der primären Rekonstruktion ist, aufgrund der frühzeitigen Rehabilitation, die rasche Reintegration der Patienten in ihren Beruf und ihre Familie.

1.2.3 Chemotherapie und Strahlentherapie

Für die Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle gilt nach wie vor die chirurgische Resektion in sano als Therapie erster Wahl. Viele Patienten leiden jedoch an Malignomen die inoperabel sind, oder für die eine alleinige chirurgische Therapie nicht ausreichen ist. In solchen Fällen kommen alternative oder multimodale Therapiekonzepte zum Einsatz, die auch die Chemotherapie bzw. Radiotherapie mit einschließen. Die zytostatische Chemotherapie alleine, z.B. mit Cisplatin, Carboplatin, Methotrexat, Bleomycin, Paclitaxel, ist für kurative Behandlungen nicht geeignet, kann jedoch aus palliativer Intention und zur zeitweiligen Begrenzung von Tumormanifestationen sinnvoll eingesetzt werden (METELMANN, 2000). So kann man unter Chemotherapie eine Tumorverkleinerung (partielle oder komplette Remission) und eine Verlängerung der Überlebenszeit feststellen, ebenso wie einen Rückgang der Beeinträchtigung beim Sprechen, Schlucken und Atmen, oder eine Linderung der Schmerzen.

Neben den positiven Eigenschaften gibt es jedoch auch gravierende Nebenwirkungen der modernen Chemotherapeutika. Nephrotoxizität (speziell bei Cisplatin), Lungenfibrose (speziell bei Bleomycin), Neurotoxizität, Myelosuppression, Teratogenität und Schleimhautulzerationen sind nur einige davon (METELMANN, 2000).

Heutzutage gibt es verschiedene Behandlungskonzepte, die die Chemotherapie mit einschließen. Die Rolle der adjuvanten Chemotherapie wurde im Rahmen einer prospektiv randomisierten multizentrischen Therapiestudie des DÖSAK untersucht. Man konnte nachweisen, dass eine präoperative zytostatische Chemotherapie (5 mal

12,5 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche) in Kombination mit einer Strahlentherapie (36 Gy konventionelle Fraktionierung) die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, verglichen mit einer alleinigen Radikaloperation, statistisch signifikant verbessert (MOHR et al., 1992). Hier waren bei 30% der Patienten nach Vorbehandlung im Resektat keine vitalen Tumorzellen mehr nachweisbar mit signifikant längerer Überlebenszeit (MOHR, 1994).

Den wesentlichen Ansatz für die intraarterielle Chemotherapie lieferte Scheunemann 1964 in seiner Habilitationsschrift über den Entwicklungsstand der Chemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren. Er war der Meinung, dass Chemotherapeutika am Patienten wesentlich wirksamer wären, wenn sie in höheren Konzentrationen ins Tumorgewebe gelangen könnten. So empfahl er eine intraarterielle Applikation und Kurzzeitinfusion von Methotrexat (SCHEUNEMANN, 1966).

Von den, früher sehr zahlreich, angewandten Monotherapieschemata zählt heutzutage nur noch die intramurale Bleomycinapplikation in einer Öl-Wasser-Emulsion als viel versprechend, jedoch auch nur in palliativer Intention bei inoperablen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Die große Hoffnung der 60er Jahre war die Polychemotherapie, und seit dieser Zeit ist eine Vielzahl von Pharmakokombinationen beschrieben worden. Auch heute noch sehr viel versprechend werden in den meisten Kliniken die Kombinationen Methotrexat-Bleomycin-Cisplatin und 5-Fluorouracil-Cisplatin angewandt.

Immer häufiger finden Kombinationsbehandlungen einzelner Zytostatika mit Radiotherapie Anwendung, da die zytostatischen Wirkstoffe die zytotoxische Wirkung ionisierender Strahlen verstärken können, so z.B. das Zytostaseschema nach BITTER (1977), bestehend aus der intraarteriellen Applikation der Zytostatika Bleomycin und Methotrexat in Kombination mit der Telekobalt 60-Therapie. Es bewährte sich auch die kombinierte Radiotherapie mit Cis- oder Carboplatin (ZAMBOGLOU et al., 1989). In einer retrospektiven Analyse erhielten 111 Patienten eine primäre Strahlentherapie mit 1,8-2 Gy, 5 mal wöchentlich bis zu einer Zielvolumendosis von 39,6 bis 40 Gy. Simultan erfolgte an den ersten 5 Tagen eine Applizierung von Cisplatin (Dosierung: 20mg/m² Körperoberfläche). 67% der Patienten zeigten nach Beendigung der Therapie

eine komplette und 27% eine partielle Remission. Die Ergebnisse dieser Studie belegten die Effektivität der primären Strahlen-Cisplatin-Therapie. Das Platinanalogon Carboplatin zeigte in der gleichen Studie eine vergleichbare antitumorale Wirkung wie Cisplatin, es hat jedoch eine niedrigere Nephro- und Neurotoxizität (ZAMBOGLOU et al., 1989).

Der Wirkmechanismus beider Platinderivate beruht auf einer Platinierung, in deren Folge es zu einer Quervernetzung der DNS kommt. Es folgt eine Störung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese und schließlich der Zelltod. Da Cisplatin und Carboplatin eine verstärkte Wirkung im hypoxischen Milieu haben, wird mit diesen beiden Derivaten eine höhergradige Strahlensensibilisierung im Tumor als im intakten Umgebungsgewebe erzielt. Somit können die Strahlendosis und damit auch die Schäden am umliegenden gesunden Gewebe reduziert werden (VELLGUTH, 1997).

Auch die alleinige Strahlentherapie ermöglicht heute eine gezielte Vernichtung von Tumorgewebe unter größtmöglicher Schonung des umliegenden gesunden Gewebes. Dabei beruht der therapeutische Effekt der Bestrahlung auf dem im Vergleich zur Peripherie in der Regel sauerstoffärmeren Zellen im Zentrum des Tumors (VELLGUTH, 1997). Daraus ergibt sich eine erhöhte Strahlensensibilität, die letztendlich zur Devitalisierung der Tumorzellen und somit zur Verkleinerung des Tumors führt. Darüber hinaus wird die Ausbreitung von bereits abgesiedelten Tumorzellen über das Lymphsystem verhindert.

Da die Strahlentherapie hauptsächlich auf schnell teilende Zellen wirkt, finden sich an Haut und Schleimhaut Strahlennebenerscheinungen wie Erytheme, Epitheliolyse, Enantheme, Mucositis, Ulzerationen und Blutungen (OLIVIERI-HAAS et al., 2000). Auch Xerostomie und Schluckbeschwerden sind meist reversible Folgen der Strahlentherapie.

Heutige Entwicklungsperspektiven gehen in die Richtung, bekannte Substanzen zu modifizieren oder sie durch Kombination mit anderen Wirkstoffen zu ergänzen. Auch die In-vitro-Vortestung wirkungsversprechender Substanzen auf Tumorexplantate eines

Patienten werden in Zukunft die virtuelle Therapieplanung einer Chemotherapie verbessern.

1.2.4 Das Würzburger Therapiekonzept

Das Würzburger Therapiekonzept zur Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen beinhaltet eine präoperative Radio-Chemo-Therapie mit anschließender radikaler Tumoroperation (VELLGUTH, 1997). Als Zytostatika dienen hauptsächlich Platinderivate wie Cisplatin und Carboplatin. Der Therapieplan eines Tumorpatienten in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Würzburg stellt sich wie folgt dar:

- 1.) 1.Woche: - Strahlentherapie: 5 Einzeldosen à 1,7-2Gy Herddosis
- Chemotherapie: An den ersten 5 Bestragungstagen
zusätzlich 75 mg Cis- oder Carboplatin/m²
Körperoberfläche
- 1.) In den nächsten 3 Wochen erfolgt die Strahlentherapie mit jeweils 5 Einzeldosen à 1,7-2 Gy Herddosis bis zu einer Gesamtherddosis von 34-40 Gy. Als Strahlenquelle dient Telekobalt oder ein Linearbeschleuniger mit 5 MeV Photonen, welche auf den Tumor und die zervikalen Lymphabflusswege appliziert werden.
- 2.) Nach Beendigung der Radio-Chemo-Therapie erfolgt über 2-3 Wochen die ambulante Betreuung des Patienten bis zum weitgehenden Abklingen der lokalen Strahlenreaktion.
- 3.) Anschließend erfolgt die kurativ intendierte Tumorresektion mit Ausräumung der regionalen Lymphabflusswege und die primäre Rekonstruktion.

-
- 4.) Wurde der Tumor nicht im Gesunden reseziert, ist im pathohistologischen Befund eine Lymphangiosis carcinomatosa, ein Lymphknotenkapseldurchbruch von Lymphknotenmetastasen nachweisbar, oder liegen bereits Metastasen vor, erfolgt eine Nachbestrahlung bis zu einer maximalen Herddosis von 70 Gy.

In der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Würzburg wird zur intraoralen mikrovaskulären Rekonstruktion von Mundboden, Wange und Zunge vornehmlich das Jejunumtransplantat verwendet (REUTHER und STEINAU, 1980; REUTHER und MÜHLING, 1990). Als Knochenersatzmaterialien haben sich mikrochirurgisch reanastomosierte Transplantate von Skapula und Fibula bewährt (PISTNER et al., 1990; PISTNER et al., 1994; BILL, 1995).

2 Material und statistische Methoden

In der Vergangenheit existierte in der Bundesrepublik Deutschland kein zentrales Register, in welches neu auftretende Krankheiten aufgenommen wurden. Dies galt auch für Tumorerkrankungen. Lediglich im Saarland und in Hamburg wurden freiwillige Erfassungsregister eingerichtet. In der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik existierte zu diesem Zeitpunkt bereits ein zentrales Tumorregister, jedoch konnte man aufgrund der zu verschiedenen Lebensumstände in beiden Teilen Deutschlands diese Daten nicht ohne weiteres auf die Bundesrepublik Deutschland übertragen (SCHWENZER, 2002).

Aus diesem Grund wurde im Jahre 1969 auf die Initiative von R. Fries (Linz), H. Scheunemann (Mainz) und B. Spiessl (Basel) hin der Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich (DÖSAK) gegründet. Eines seiner Hauptziele liegt auch heute noch darin, Probleme der prognostischen Klassifizierung von Mundhöhlenkarzinomen an einem ausreichend großen und genau dokumentierten Krankengut zu bearbeiten (PLATZ et al., 1988).

Seit der Gründung des Tumorregisters 1989 sind die Daten von über 16.000 Patienten von insgesamt 71 Kliniken erfasst, mit einer jährlichen Rekrutierungsrate von ca. 1600 Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (HOWALDT et al., 2000). Somit liegt es nahe, dass sich ein weiteres Hauptinteresse des DÖSAK auf Überlebensanalysen erstreckt und den Einfluss der dokumentierten Parameter auf die Lebenserwartung.

Im Zeitraum von Mai 1981 bis Dezember 2001 wurden insgesamt 1106 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx oder der Lippe an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg behandelt. Bei allen Patienten wurde eine Maximaltherapie angestrebt, möglichst in Form einer präoperativen Radio-Chemo-Therapie und einer folgenden radikalen Resektion des Karzinoms im Gesunden, gegebenenfalls unter Einbeziehung der ableitenden Lymphwege. Fanden sich bei der pathologischen Untersuchung des

Resektionspräparates vitale Tumorzellen am Resektionsrand, so wurde der Patient einer Nachresektion und/oder einer postoperativen Bestrahlung unterzogen.

Zum Abschluss der vorliegenden Untersuchung, wurde der Status der Würzburger Patienten bzw. deren Todeszeitpunkt ermittelt. Die Dokumentation des Patientengutes erfolgte retrospektiv über Informationen aus den Tumordokumentationsbögen (II. Version) der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT). Die ADT-Tumorbögen erfassen 139 Tumorparameter auf den Gebieten der Anamnese, Befunderhebung, Prätherapeutik, Therapie und Follow-Up. Die weitere Dokumentation erfolgte auf der Basis der klinischer Untersuchungen, Patientendokumentationen, OP-Buch und OP- Berichten. Die Patienten wurden nach Abschluss der Therapie in ein ambulantes Tumornachsorgeprogramm aufgenommen, dass Beobachtungszeiträume bis zu 20 Jahren postoperativ erreicht wurden. Darüber hinaus gaben die abgelegten Karteikarten im Archiv Aufschluss über bereits verstorbene Patienten.

Da auf diesem Wege nur ein geringer Teil der Patienten erfasst werden konnte, wurden die gesetzlichen Krankenkassen mit einem Registerformular des DÖSAK angeschrieben. In manchen Fällen verweigerten die Krankenkassen aus angeblich datenschutzrechtlichen Gründen die Auskunft oder konnten aufgrund eines Wechsels zu einer anderen Krankenkasse keine Auskunft geben. In diesen Fällen wurde eine Anfrage bei den örtlichen Einwohnermeldeämtern gemacht, die durch den auf den Patientenkarten angegebenen Wohnort ermittelt wurden. Andere Patienten wurden direkt durch Telefonate über ihr derzeitiges Wohlergehen befragt.

Bei einem Teil der verstorbenen Patienten war es nicht möglich herauszufinden, woran der Betroffene letztendlich verstarb oder falls er noch lebte, in welchem Allgemeinzustand er sich befand. In diesen Fällen wurde die Rubrik „dead??“ oder „alive (ohne nähere Angaben)“ in der Datenbank angegeben.

5 Patienten dieser Untersuchung sind ins Ausland verzogen und waren trotz größter Bemühungen nicht mehr auffindbar. Weitere 2 Patienten wurden während der Therapie in andere Krankenhäuser verlegt und konnten nicht nachverfolgt werden. Bei weiteren 18 Patienten war deren Status nicht eruierbar.

Somit konnten insgesamt 25 Patienten nicht in die Überlebensstatistik mit aufgenommen werden. Diese umfasst somit 1081 Patienten.

In Kapitel 3 erfolgt zunächst eine allgemeine Darstellung des Patientengutes. Insgesamt wurden die Daten von 1106 Patienten statistisch ausgewertet, deren Daten im Rahmen der Untersuchung verfügbar waren. Grafiken und Tabellen geben einen Überblick über Alters- und Geschlechtsverteilung, Tumorbefunde, histologische Befunde, Therapien, Rezidivhäufigkeiten, Zweitumoren und Fernmetastasen. Die Einteilung der Patienten erfolgte prätherapeutisch nach der TNM - Klassifikation der UICC von 1987.

Im Anschluss daran erfolgt in Kapitel 4 die graphische und statistische Darstellung der Überlebensraten des Würzburger Patientenkollektives. Um die Daten besser handhaben zu können, wurde eine relationale Datenbank verwendet (Microsoft ACCESS 2002, während die Rohdaten über ODBC- Treiber in die Statistik-Software eingelesen wurden).

Die statistischen Berechnungen wurden mittels SPSS 9.0.1. sowie alternativ mittels SAS Version 8 durchgeführt, während die Auswertung der Daten in WINWORD erstellt ist. Die Überlebensberechnungen wurden nach der Produkt-Limit-Methode nach KAPLAN und MEIER durchgeführt. Die so erhaltenen Werte wurden nach gängigen Testverfahren (COX, 1972, 1984) auf Unterschiede und deren Signifikanz geprüft. Die verschiedenen Befundkonstellationen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test (SACHS, 1992) verglichen.

2.1 Überblick über die verwendeten Verfahren

Im Rahmen der vorliegenden Analyse wurden je nach Fragestellung folgende Kennwerte gegeben:

- bei Häufigkeitsdaten waren dies absolute und relative Häufigkeiten (%-Werte)
- bei metrischen Daten waren dies arithmetische Mittel, als Maß für die Variabilität die Standardabweichung, das Minimum und Maximum, die Fallzahl, sowie die Perzentile. Die Perzentile, zu denen auch der Median zählt, können als Eckpunkte einer Werteverteilung bezeichnet werden.

2.2 Testverfahren zur Bestimmung der statistischen Signifikanz

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verwendeten statistischen Rechenverfahren. Ohne Ausnahme werden alle statistischen Tests rein explorativ eingesetzt. Insofern haben alle Befunde keinen beweisenden oder konfirmativen Charakter.

Tabelle 1: Überblick über die explorativ verwendeten statistischen Verfahren

Test	Zielsetzung
Mann-Whitney-U-Test (SACHS, 1992)	Vergleich und Bewertung von Unterschieden zweier Gruppen in Parametern, die stetige Daten enthalten
χ^2 -Test, Fisher-Yates-Test (BORTZ et al., 1990)	Prüfung von Unterschieden bei Häufigkeitsdaten (z.B. Prüfung, ob Unterschiede in Prozentwerten bestehen)
Log-Rank-Test (KALBFLEISCH und PRENTICE, 1980)	Test zur Frage, ob sich zwei Risikokurven signifikant unterscheiden. Die Risikokurven werden graphisch als Verlauf von Hazards (ODDS-Ratios) dargestellt.
Methode nach Kaplan und Meier (KAPLAN und MEIER, 1958)	Verfahren zur Analyse von Latenzen eines Ereignisses (Tod, Progression) und Beschreibung des Ereignisverlaufes. Das Ereignis kann nur zusammen mit dem zeitlichen Aspekt (der Auftretenslatenz des Ereignisses) interpretiert werden.
Regression nach Cox (COX, 1984)	Multivariates Verfahren zur Prädiktion eines Risikos aus mehreren Parametern, wobei zeitliche Auftretenslatenzen berücksichtigt werden. Aus einer Liste von Parametern können prädiktive Parameter extrahiert werden.

2.3 Hinweise zur statistischen Symbolik

Explorativ berechnete statistische Signifikanzen werden stets im Mittel der p-Werte¹ gekennzeichnet. Tabelle 2 zeigt einen Bewertungsmaßstab für die p-Werte. Tabelle 3 listet die Abkürzungen auf.

Tabelle 2: Kennzeichnung der explorativen Signifikanzen

Symbol	Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung
n.s.	$p > 0.05$	nichtsignifikanter Unterschied zwischen Gruppen
n.s.	p von 0.05 bis 0.10	nichtsignifikanter Unterschied; die Signifikanzschwelle wurde nur geringfügig verfehlt (insgesamt liefert dies einen starken Hinweis auf einen möglichen Unterschied, siehe SACHS 1992)
*	$p \leq 0.05$	signifikanter Unterschied
**	$p \leq 0.01$	hochsignifikanter Unterschied
***	$p \leq 0.001$	hochsignifikanter Unterschied (gleiche Formulierung wie bei $p \leq 0.01$)

Tabelle 3: Liste der Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
n.s.	statistisch nicht signifikant
*	$p \leq 0.05$, ein Hinweis auf einen statistisch signifikanten Unterschied je nach Fragestellung, z.B. Unterschied zweier Mediane, Mittelwerte oder Prozentwerte
SD	Standardabweichung (standard deviation), ein Maß für die Variabilität von Daten
SE oder SEM	Standardfehler (standard error of the mean), ein Maß für die Variabilität des Mittelwertes
CI	Konfidenzintervall (confidence interval), ein Maß für die mögliche Schwankungsbreite des Mittelwertes (meist zur Sicherheit von 95%) angegeben
SPSS	ein Softwarepaket zur statistischen Datenanalyse („Statistical package for the social sciences“)
SAS	ein Softwarepaket zur statistischen Datenanalyse („Statistical Analysis System“)

¹ Das „p“ steht für „probability“. Der p-Wert bezieht sich auf die Nullhypothese (z.B. „kein Zusammenhang“ oder „kein Unterschied“). Diese vermutet man vorerst als wahr. Geringe p-Werte führen zur Ablehnung der Nullhypothese und machen eine Alternative („signifikanter Zusammenhang“, „signifikanter Unterschied“) plausibel.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum von Mai 1981 bis Dezember 2001 wurden insgesamt 1106 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx oder der Lippe an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg behandelt.

3.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Das Patientengut umfasst insgesamt 1106 Patienten, wobei der männliche Anteil mit 886 (80%) deutlich über dem weiblichen Anteil mit 220 (20%) Fällen lag. Dies entspricht einem Verhältnis von 4:1 (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Deskriptive Statistiken zur Geschlechtsverteilung (n=1106),
Prozentwerte ganzzahlig gerundet.**

Geschlecht	n	%
Männer	886	80%
Frauen	220	20%
Gesamt	1106	100%

Abbildung 1 teilt das Patientenkollektiv in verschiedene Altersgruppen ein.

Der jüngste in Würzburg behandelte Patient war zum Zeitpunkt der Erstaufnahme 15 Jahre alt, die älteste Patientin war 92 Jahre alt.

Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 59 Jahren (Standardabweichung 12 Jahre).

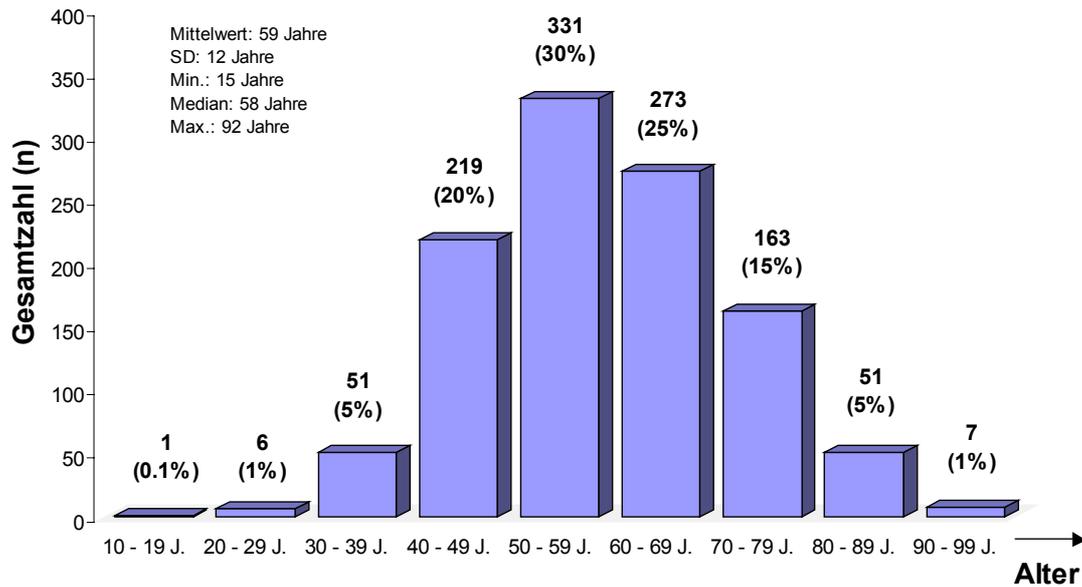


Abbildung 1: Verteilung des Patientenalters (n=1106)

Der Schwerpunkt der Altersverteilung der 1106 Patienten lag im Bereich von 50 bis 69 Jahren mit einem Gipfel im Intervall von 50 bis 59 Jahren.

Den kleinsten Teil machte die Patientengruppe unter 40 Jahren aus, mit insgesamt 58 Patienten, was einem Anteil von 6% entspricht. In der Altersgruppe der 40 bis 49-jährigen waren es 219 Patienten (20%).

Den größten Anteil in dieser Untersuchung machte die Altersgruppe der 50 bis 59-jährigen aus, mit insgesamt 331 Patienten (30%). Ab dem 60. bis zum 69. Lebensjahr sinkt die Patientenzahl wieder deutlich auf 273 (25%) ab. In der Altersgruppe der 70-jährigen und älter waren es immerhin noch 221 Patienten (21%).

Einen Vergleich von Männern und Frauen hinsichtlich des Alters bei Diagnosestellung gibt Abbildung 2.

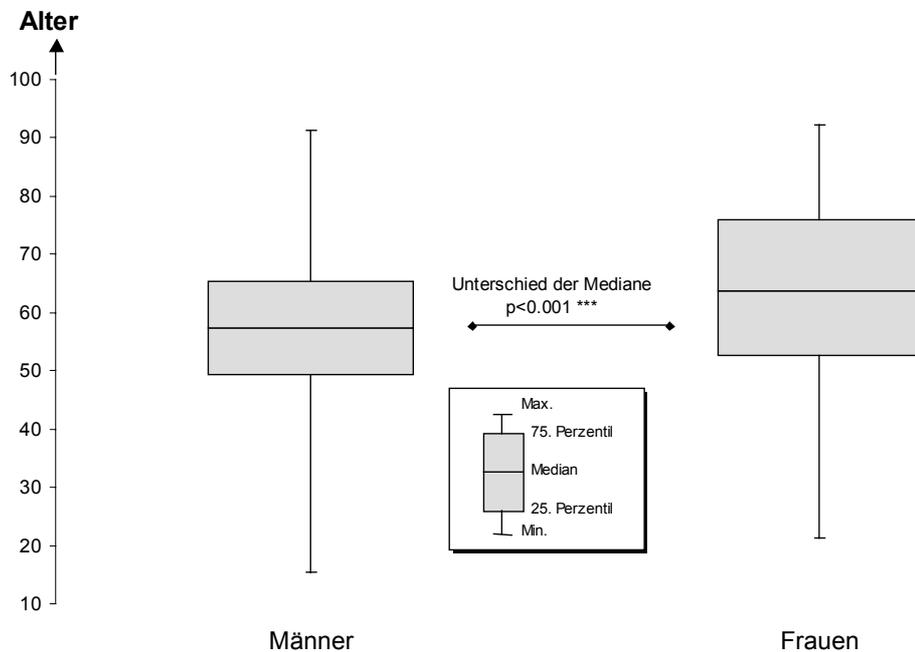


Abbildung 2: Vergleich der Altersdifferenz. Statistische Prüfung auf Unterschied mittels Mann-Whitney-U-Test (Bortz, 1992). p-Werte < 0.05 weisen auf explorativ signifikant unterschiedliche Werte hin. n.s. = nicht signifikant, * : $p<0.05$, ** : $p<0.01$, *** $p<0.001$.

Es zeigte sich, dass Männer bei der Stellung der Erstdiagnose signifikant jünger sind ($p<0,001^{***}$) als Frauen. Der Altersunterschied beträgt im Median 6,3 Jahre (Tabelle 5).

Tabelle 5: Deskriptive Statistiken zum Vergleich von Männern und Frauen hinsichtlich des Alters bei Diagnosestellung (n=1002)

Geschlecht	Alter							n
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
Männer	58	12	15	49	57.4	65	91	884
Frauen	63	15	21	53	63.7	76	92	218
Gesamt	59	12	15	50	58.4	67	92	1102

Ein Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich des Alters (in Dekaden) ergibt sich aus Abbildung 3 und Tabelle 6.

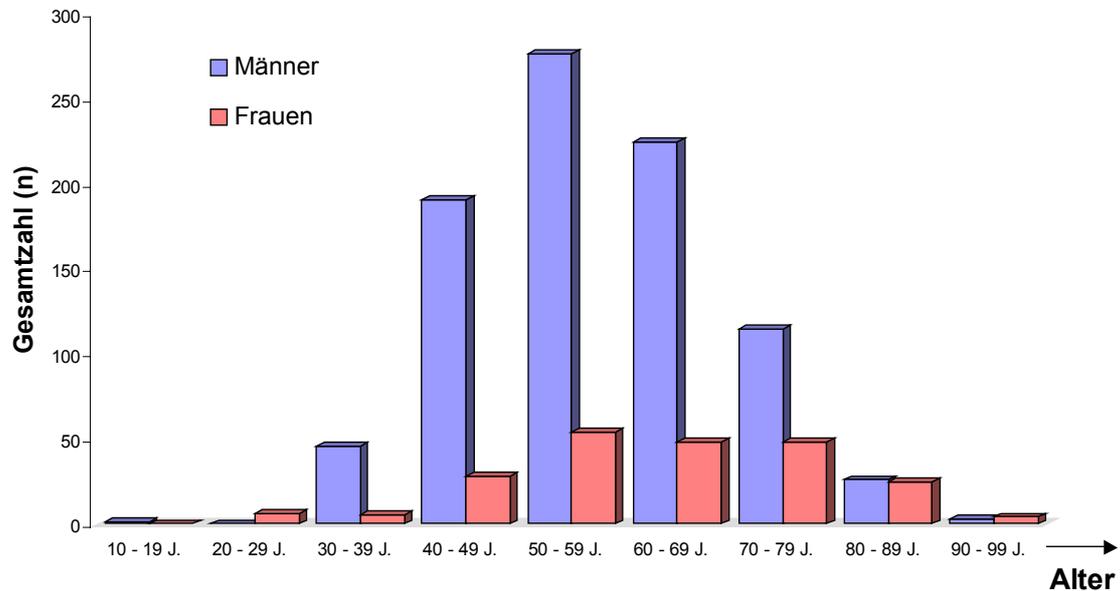


Abbildung 3: Verteilung der Altersdaten bei Männern und Frauen

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken über die Verteilung der Altersdaten bei Männern und Frauen (n=1002), Prozentwerte ganzzahlig gerundet

Alter der Patienten	Männer	%	Frauen	%	n
10 - 19 J.	1	0%	0	0%	1
20 - 29 J.	0	0%	6	3%	6
30 - 39 J.	46	5%	5	2%	51
40 - 49 J.	191	22%	28	13%	219
50 - 59 J.	277	31%	54	25%	331
60 - 69 J.	225	25%	48	22%	273
70 - 79 J.	115	13%	48	22%	163
80 - 89 J.	26	3%	25	11%	51
90 - 99 J.	3	0%	4	2%	7
Gesamt	884	100%	218	100%	1102

Es zeigen sich die deutlich gegeneinander verschobenen Altersschwerpunkte. Während der Schwerpunkt bei den Männern 277 Patienten (31%) zwischen 50 und 59 Jahren liegt, verteilt sich der Schwerpunkt der Frauen im Altersabschnitt zwischen 50 und 79

Jahren auf 3 Dekaden, wobei jede Dekade zwischen 48 und 54 Patientinnen enthält (22% und 25%).

In der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren fällt die Anzahl der Männer auf 225 ab (25%) und sinkt in der Gruppe der 70 bis 79- jährigen weiter auf 115 (13%). In der Gruppe von 80 bis 89 Jahren sind es letztendlich nur noch 26 Patienten (3%). Im Vergleich dazu fällt die Anzahl der Frauen erst in der Altersgruppe der 80 bis 89- jährigen ab, nämlich auf 25 Patientinnen (11%).

Betrachtet man die Gesamtzahlen der Altersgruppen in Abhängigkeit vom Geschlecht, so machen die Männer in der Gruppe von 30 bis 39 Jahren mit 90,2% den größten Anteil aus, bei den über 70- jährigen war der Anteil der Männer mit 65,2% am niedrigsten.

Die Frauen wiederum waren in der Altersgruppe der über 70- jährigen mit 34,8% am stärksten vertreten, in der Gruppe von 30 bis 39 Jahren dagegen mit 9,8% am schwächsten.

In Tabelle 7 werden die Hauptaltersgruppen in zusammengefasster Form dargestellt.

Tabelle 7: Deskriptive Statistiken über die Verteilung der Altersdaten bei Männern und Frauen (n=1002), Prozentwerte ganzzahlig gerundet

Alter der Patienten	Männer	%	Frauen	%	n
< 40 J.	47	81%	11	19%	58
40 - 49 J.	191	87%	28	13%	219
50 - 59 J.	277	84%	54	16%	331
60 - 69 J.	225	82%	48	18%	273
ab 70 J.	144	65%	77	35%	221
Gesamt	884	80%	218	20%	1102

In der vorliegenden Untersuchung ergibt sich somit die Schlussfolgerung, dass die Anzahl der Männer mit zunehmendem Alter geringer wurde, während der Anteil der Frauen mit zunehmendem Alter anstieg.

3.2 Tumorbefunde

3.2.1 Tumorart

Beim dominierenden Anteil (976 Patienten, 89%), wurde bei Erstaufnahme die Diagnose Primärtumor gestellt. Daneben waren lediglich die lokalen Rezidive hinsichtlich ihres Auftretens bei 59 Patienten (5,4%) bedeutsam. Bei 21 Patienten (1,9%) konnte ein lokaler Zweittumor diagnostiziert werden. Jeweils 14 Patienten (je 1,3%) waren entweder an einem fernen Zweittumor oder an einem regionären Rezidiv erkrankt. Weitere 14 Patienten (1,3%) wiesen Metastasen auf .

Bei 8 Patienten war eine deutliche Zuordnung zu einer der genannten Tumorarten nicht möglich.

Tabelle 8 gibt eine zusammenfassende Auflistung.

Tabelle 8: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der Tumordiagnosen (n=1098)

Tumor	n	%
Primärtumor	976	88.9%
Rezidiv lokal	59	5.4%
Zweittumor lokal	21	1.9%
Zweittumor fern	14	1.3%
Rezidiv regionär	14	1.3%
Metastase	14	1.3%
Gesamt	1098	100.0%

3.2.2 Lokalisation

Im Rahmen der prätherapeutischen Tumoruntersuchung in Narkose wurde die genaue Tumorlokalisierung mit anschließender Tuschemarkierung festgelegt.

Da es bei größeren Tumoren zu Problemen bei der Beurteilung des Ursprungsortes und dessen Einteilung in das Lokalisationsschemata kam, wurde daher der Mittelpunkt des Primärtumors als Ursprungsort des Karzinoms festgelegt (FRIES et al., 1977).

Tabelle 9 gibt eine Darstellung der prätherapeutischen Tumorlokalisierungen.

Tabelle 9: Deskriptive Statistiken zur Tumorlokalisation (n=1006)

Lokalisation	n	%
Mundboden	338	30.6%
Zunge	191	17.3%
Unterkiefer	190	17.2%
Lippe	160	14.5%
Oberkiefer	56	5.1%
Pharynx	31	2.8%
Gaumen	43	3.9%
Wangenschleimhaut	31	2.8%
Mundschleimhaut versch. Lokalisation	20	1.8%
lymphatisches Gewebe	24	2.2%
Gl. parotis/ Gl. submandibularis	8	0.7%
Planum buccale	8	0.7%
supraclaviculäre Region	4	0.4%
keine Diagnose möglich	2	0.2%
Gesamt	1106	100.0%

Mit 30,6% stellten die Karzinome des Mundbodens den weitaus größten Anteil dar, gefolgt von den Karzinomen der Zunge (17,3%), des Unterkiefers (17,2%) und der Lippe (14,5%). Eine genauere Aufschlüsselung sonstiger Lokalisationen kann der Tabelle 9 entnommen werden.

Die in der Literatur oft beschriebene Häufung der Karzinome in der unteren Etage der Mundhöhle wird somit auch hier bestätigt (FRIES et al., 1977, 1978). Bevorzugte Lokalisationen an der Zunge sind der Zungenrand und der Zungengrund. Im Bereich des Mundbodens sind es besonders der seitliche und vordere Mundboden.

In Abbildung 4 sind die 4 häufigsten Lokalisationen gesondert dargestellt.

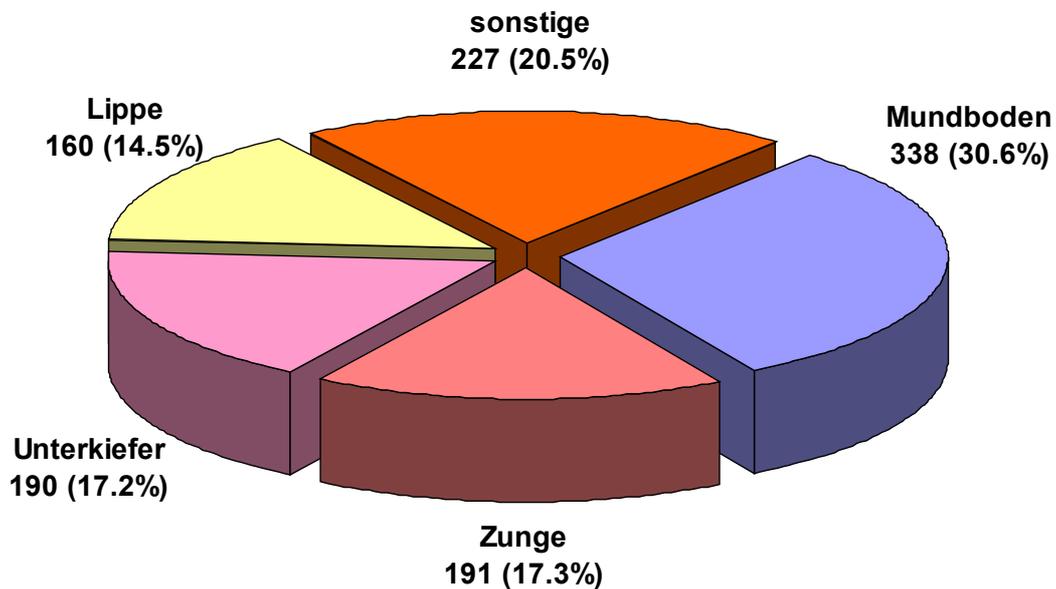


Abbildung 4: Verteilung der Tumorlokalisationen

3.2.3 Tumorausdehnung

Die Tumorausdehnung ist neben dem Infiltrationsgrad, dem histologischen Differenzierungsgrad und der Organlokalisation des Primärtumors eines der entscheidenden Kriterien für die Überlebensprognose. Eine wichtige Rolle spielen auch der klinische Aspekt, Fixationsgrad der regionären Lymphknoten und tumorspezifisch das Alter der Patienten (PLATZ et al., 1982). Die durchschnittliche Überlebenszeit eines Tumorpatienten nimmt mit zunehmender Größe des Tumors signifikant ab (FRIES et al., 1979).

Zur Darstellung der Tumorausdehnung wurde in dieser Untersuchung eine Einteilung in 10 mm-Schritten gewählt. Da in 10 Fällen eine Größenbestimmung nicht möglich war, gingen lediglich 1096 Patienten in die Verteilung der Tumorausdehnung ein (Abbildung 5, Tabelle 10).

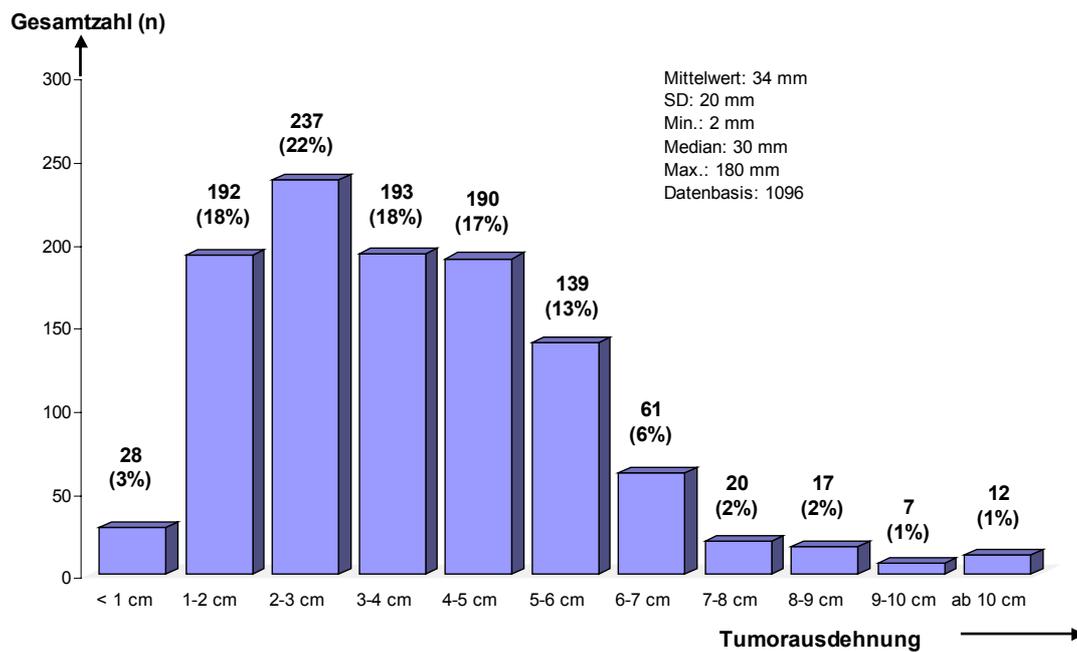


Abbildung 5: Verteilung der Tumorausdehnung

Tabelle 10: Deskriptive Statistiken zur Tumorausdehnung (n=1096), Prozentwerte ganzzahlig gerundet

Tumorgröße in 1-cm Schritten	n	%
< 1 cm	28	3%
1-2 cm	192	18%
2-3 cm	237	22%
3-4 cm	193	18%
4-5 cm	190	17%
5-6 cm	139	13%
6-7 cm	61	6%
7-8 cm	20	2%
8-9 cm	17	2%
9-10 cm	7	1%
ab 10 cm	12	1%
Gesamt	1096	100%

Die diagnostizierten Karzinome reichten im Durchmesser von 2 mm bis hin zu 180 mm Größe. Die durchschnittliche Größe lag bei 34 mm (Standardabweichung 20 mm). Der Schwerpunkt der Größenverhältnisse mit insgesamt 951 Patienten (88%) lag im Bereich von 10 bis 60 mm mit einem Gipfel bei 20 bis 30 mm mit 237 Patienten (22%). Einen großen Anteil machten auch die Gruppen von 10 bis 20 mm und 30 bis

40 mm mit 192 bzw. 193 Patienten aus (jeweils 18%), knapp gefolgt von der Gruppe von 40 bis 50 mm mit 190 Patienten (17%). Die Gruppe von 50 bis 60 mm umfasste 139 Patienten (13%).

Die Daten zeigen auch, dass 6% der Patienten bei der Tumorersterkennung bereits einen Tumordurchmesser von mindestens 70 mm hatten, da die Karzinome häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden.

3.2.4 Prätherapeutischer TNM – Status

Die Beschreibung der anatomischen Tumorausbreitung erfolgt heute allgemein nach der internationalen Vereinbarung nach dem TNM – System. Dieses wurde in den Jahren 1942 bis 1952 von Denoix entwickelt, von der UICC allmählich ausgebaut und ist seit der 4. Auflage (1987) von allen nationalen TNM – Komitees akzeptiert und weltweit gültig (SIEWERT, 1998).

In diesem Schema werden Infiltrationsverhalten und Größe des Primärtumors, lokoregionäre Lymphknotenmetastasierungen und das Vorliegen von Fernmetastasen erfasst. Die Abkürzung T steht für Tumor, N für Nodus (Lymphknoten) und M für Metastasen. Die TNM – Klassifikation ist tumor- und lokalisationsbezogen und für Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx und der Lippen identisch (SCHWENZER, 2002).

In dieser Untersuchung wurde vom prätherapeutischen und klinisch ermittelten TNM – Status ausgegangen.

3.2.4.1 T – Klassifikation

Im Rahmen der TNM – Klassifikation beschreibt T die Ausdehnung des Primärtumors. Tx bedeutet, dass der Primärtumor nicht bestimmbar ist, Tis beschreibt das Vorliegen eines Carcinomas in situ. Bei T0 liegt kein Hinweis auf einen Primärtumor vor. T1 kennzeichnet einen Primärtumor mit einem maximalen Durchmesser von 2,0 cm, T2

von größer als 2,0 cm und kleiner gleich 4,0 cm. T3 bedeutet, dass der Primärtumor größer als 4,0 cm im maximalen Durchmesser beträgt. Hat der Tumor bereits mit der Invasion in Nachbarorgane (Knochen, Haut, Zungenmuskulatur) begonnen, liegt ein T4- Stadium vor.

In Abbildung 6 und Tabelle 11 wird ein Überblick über die Verteilung der T – Klassifikationen gegeben. Da in 11 Fällen der Primärtumor nicht beurteilt werden konnte, gehen lediglich 1095 Patienten in die Verteilung ein. Die 11 genannten Patienten fallen in die Gruppe Tx.

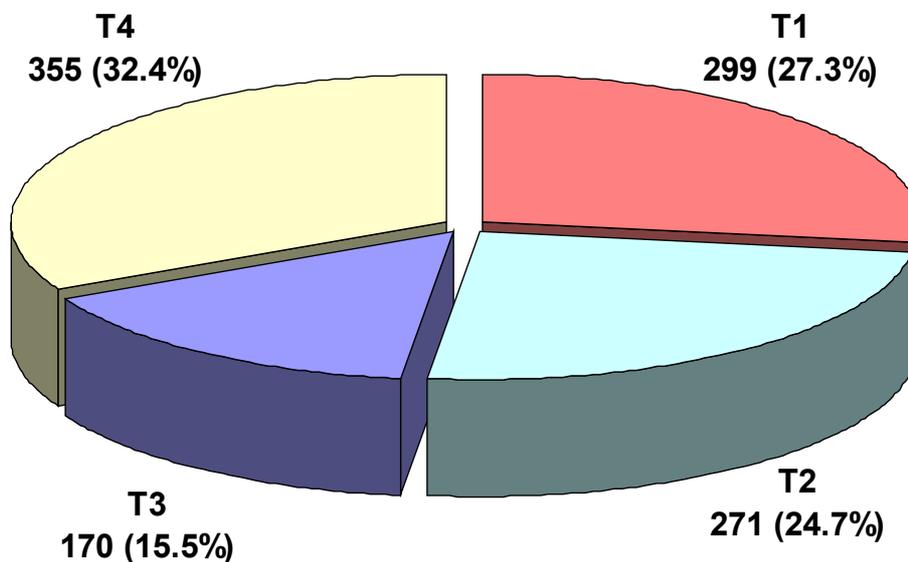


Abbildung 6: Verteilung der T-Klassifikation

Tabelle 11: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der T-Klassifikation (n=1095),
Prozentwerte ganzzahlig gerundet

T-Klassifikation	n	%
T1	299	27%
T2	271	25%
T3	170	16%
T4	355	32%
Gesamt	1095	100%

In der vorliegenden Untersuchung stellt sich ein deutliches Übergewicht der T4 – Gruppe mit 355 Patienten (32%) dar. Die Patienten mit Stadium T1 sind mit 299 Patienten (27%) vertreten, diejenigen mit Stadium T2, insgesamt 271 Patienten (25%), stellen eine fast gleich große Gruppe dar.

Die auffallend kleinste Gruppe machen die Patienten mit T3 – Status aus, insgesamt 170 Patienten (16%).

3.2.4.2 N – Klassifikation

Die N–Klassifikation erfasst das Vorliegen von lokoregionären Lymphknotenmetastasierungen.

Nx bedeutet, dass lokoregionäre Lymphknoten bezüglich des Vorliegens von Metastasen nicht beurteilt werden können. N0 bedeutet, dass keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar sind. N1 kennzeichnet Metastasen in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten mit einem Durchmesser von bis zu 3 cm. N2 wird unterteilt in N2a, N2b und N2c: N2a beschreibt Metastasen in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten mit einem Durchmesser größer als 3cm und kleiner gleich 6 cm. N2b kennzeichnet Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, welche kleiner gleich 6 cm im maximalen Durchmesser sind. Liegen Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten vor mit einem maximalen Durchmesser von kleiner gleich 6 cm, handelt es sich um das N2c- Stadium. N3 bedeutet, dass eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen vorliegen, mit einer Größe von über 6 cm.

Abbildung 7 und Tabelle 12 stellen die N – Klassifizierung dar, wobei bei 9 Patienten der N – Status nicht eruiert werden konnte.

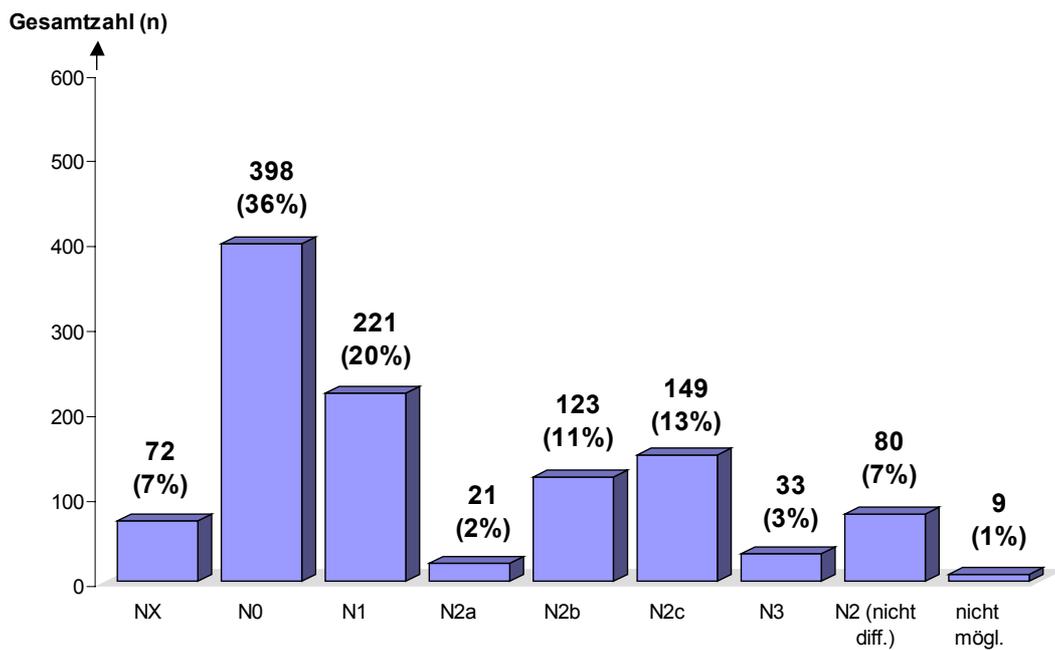


Abbildung 7: Verteilung der N-Klassifikation

Tabelle 12: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der N-Klassifikation (n=1106),
Prozenzwerte ganzzahlig gerundet

N-Klassifikation	n	%
NX	72	7%
N0	398	36%
N1	221	20%
N2a	21	2%
N2b	123	11%
N2c	149	13%
N3	33	3%
N2 (nicht diff.)	80	7%
nicht mögl.	9	1%
Gesamt	1106	100%

Bei der Mehrheit der Patienten (398, 36%) konnten prätherapeutisch keine regionären Lymphknotenmetastasen diagnostiziert werden. Somit machten die Patienten mit einem N0 – Status den größten Anteil in dieser Untersuchung aus. Einen fast gleich großen Anteil erhält man, wenn man die N2 – Klassifikationen zusammenfasst (373 Patienten, 33%). Etwas weniger dagegen machten die 221 Patienten (20%) mit N1– Status aus. Die Daten zu den einzelnen N – Klassifikationen können gesondert aus der Tabelle 12 entnommen werden. Hier ist auffällig, dass die Patienten mit dem Status N2c, insgesamt

149 (13%), knapp vor den 123 Patienten (11%) mit N2b – Status lagen. Verschwindend gering war der Anteil der 21 Patienten (2%) mit N2a – Status und derjenigen mit N3 – Status, die ebenfalls nur noch 33 Patienten (3%) ausmachten.

3.2.4.3 M – Klassifikation

Im Rahmen der M – Klassifikation wird das Vorliegen von Fernmetastasen beschrieben. Mx bedeutet, dass das Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen nicht beurteilt werden kann. M0 heißt, dass kein Nachweis auf Fernmetastasen vorliegt und M1, dass diese nachgewiesen werden konnten.

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Verteilung der M – Klassifikation. Bei 10 Patienten war keine M – Klassifizierung möglich.

Tabelle 13: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der M-Klassifikation (n=1096)

Fernmetastasen	n	%
M0	663	60.5%
M1	14	1.3%
MX	419	38.2%
Gesamt	1096	100.0%

Aus Tabelle 13 geht hervor, dass der Großteil der Patienten keine Fernmetastasen aufwiesen, nämlich 663 Patienten (60,5%). Bei 419 Patienten (38,2%) konnte das Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilt werden, während bei 14 Patienten (1,3%) Fernmetastasen gesichert diagnostiziert wurden.

3.2.5 Pathologisch – anatomischer Befund

Der prätherapeutischen Probeexzision kommt eine wichtige Bedeutung für die Stellung einer vorläufigen Diagnose zu. Nach erfolgter Therapie konnte anhand der Resektionspräparate eine endgültige histologische Diagnose gestellt werden, die allerdings nicht immer mit der vorläufigen Diagnose übereinstimmte.

In der Tabelle 14 erfolgt ein Vergleich der vorläufig gestellten und endgültigen histologischen Diagnosen. Bei 72 Patienten war es nicht möglich eine gesicherte endgültige Diagnose durch abschließende histologische Untersuchungen zu stellen. Mögliche Gründe hierfür waren, dass sie aufgrund der Diagnose „inoperabel“ keiner OP unterzogen wurden, sie die OP verweigert hatten, oder zur eigentlichen OP andere Kliniken aufsuchten. Da in diesen Fällen das vorläufige Ergebnis der Probeexzision galt, wurden alle 72 Patienten in dieser Untersuchung mit berücksichtigt.

**Tabelle 14: Überblick über die Diagnose nach PE (n=1106),
Prozentwerte ganzzahlig gerundet**

Lokalisation	Diagnose nach PE		Diagnose nach Tumorresektion	
	n	%	n	%
Plattenepithel-Ca, verhornend	564	51%	670	61%
Plattenepithel-Ca	363	33%	203	18%
Plattenepithel-Ca, nicht verhornend	104	9%	128	12%
keine Diagnose möglich	46	4%	72	7%
Plattenepithel-Ca, spindelzellig	11	1%	6	1%
Plattenepithel-Ca, in situ	10	1%	13	1%
andere Karzinome	5	0%	0	0%
Plattenepithel-Ca, Metastase	3	0%	14	1%
Gesamt	1106	100%	1106	100%

Die weitaus größte Gruppe stellten Patienten mit einem endgültig histologisch gesicherten verhornenden Plattenepithelkarzinomen dar (670 Patienten, 61%).

Einen wesentlich geringeren Anteil hatten die 203 Patienten (18%) mit einem Plattenepithelkarzinom ohne nähere Angaben, gefolgt von denjenigen 128 Patienten (12%), die ein nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom hatten.

Bei weiteren 13 Patienten (1%) wurde die Diagnose Plattenepithelkarzinom in situ gestellt und bei 6 Patienten (1%) die eines spindelzelligen Plattenepithelkarzinoms.

3.3 Therapie

Die radikale Operation nimmt im Würzburger Therapiekonzept einen hohen Stellenwert ein, vorausgesetzt der Allgemeinzustand des Patienten lässt die Operation zu. Dieses trifft sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung (Tabelle 15).

**Tabelle 15: Deskriptive Statistiken zur Operationshäufigkeit (n=1106),
Prozentwerte ganzzahlig gerundet**

Operation	n	%
Operation	917	83%
keine Operation	189	17%
Gesamt	1106	100%

Die Tabelle 15 zeigt, dass von den insgesamt 1106 Patienten dieser Untersuchung 917 (83%) Patienten einer chirurgischen Therapie unterzogen wurden, 189 Patienten (17%) sind aus verschiedenen Gründen nicht operiert worden.

Abbildung 8 und Tabelle 16 geben einen Überblick über die Verteilung der verschiedenen Therapieformen.

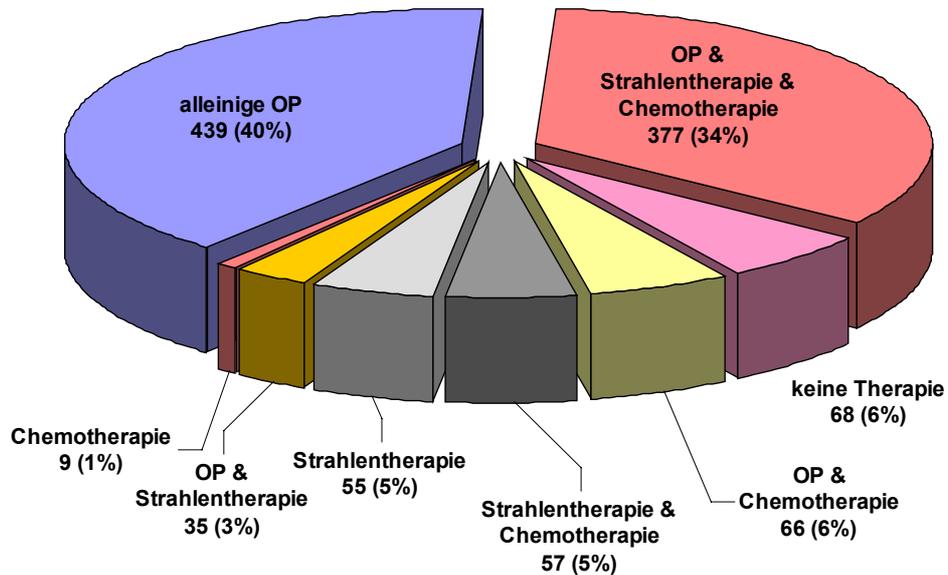


Abbildung 8: Verteilung der Therapieformen

Tabelle 16: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der Therapieformen (n=1106), Prozentwerte ganzzahlig gerundet

Therapieform	n	%
OP & Strahlentherapie & Chemotherapie	377	34%
alleinige OP	439	40%
OP & Strahlentherapie & Chemotherapie	377	34%
keine Therapie	68	6%
OP & Chemotherapie	66	6%
Strahlentherapie & Chemotherapie	57	5%
Strahlentherapie	55	5%
OP & Strahlentherapie	35	3%
Chemotherapie	9	1%
Gesamt	1106	100%

439 Patienten (40%) des Kollektives wurden ausschließlich operiert. Eine Dreifachkombination aus Operation, präoperativer Strahlen- und Chemotherapie erhielten 377 Patienten (34%). Bei weiteren 68 Patienten (6%) war aus verschiedenen Gründen keine Therapie möglich. 66 Patienten (6%) unterzogen sich der Kombination aus Operation und Chemotherapie und 35 Patienten (3%) einer Kombination aus Operation und Strahlentherapie. Eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie

wurde bei 57 Patienten (5%) angewendet. Die alleinige Strahlentherapie erfolgte bei 55 Patienten (5%), die alleinige Chemotherapie bei 9 Patienten (9%).

3.3.1 Radio- und/oder Chemotherapie als alleiniges Behandlungskonzept

Kann aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten keine Operation durchgeführt werden, verweigert der Patient die Operation, oder ist der Tumor zu groß, so dass eine Operation nicht durchgeführt werden kann, kommt als alternatives Therapiekonzept eine alleinige Strahlen- und/oder Chemotherapie in Frage.

Von 189 Patienten die keiner chirurgischen Therapie unterzogen wurden, erfolgte bei 48 Patienten aufgrund einer mangelnden Operations- oder Narkosefähigkeit im Allgemeinbefund, die Einstufung als inoperabel. Diese Patienten wurden auch keiner weiteren Therapie zugeführt. 14 Patienten verweigerten sämtliche therapeutische Maßnahmen und 2 Patienten die Operation. Bei 4 Patienten erfolgte keine weitere Therapiemaßnahme, da sie sich für eine Therapie anderenorts entschieden.

Somit verbleiben 121 Patienten, die mit alleiniger Strahlen- und/oder Chemotherapie behandelt wurden, wie in Abbildung 9 und Tabelle 17 dargestellt ist.

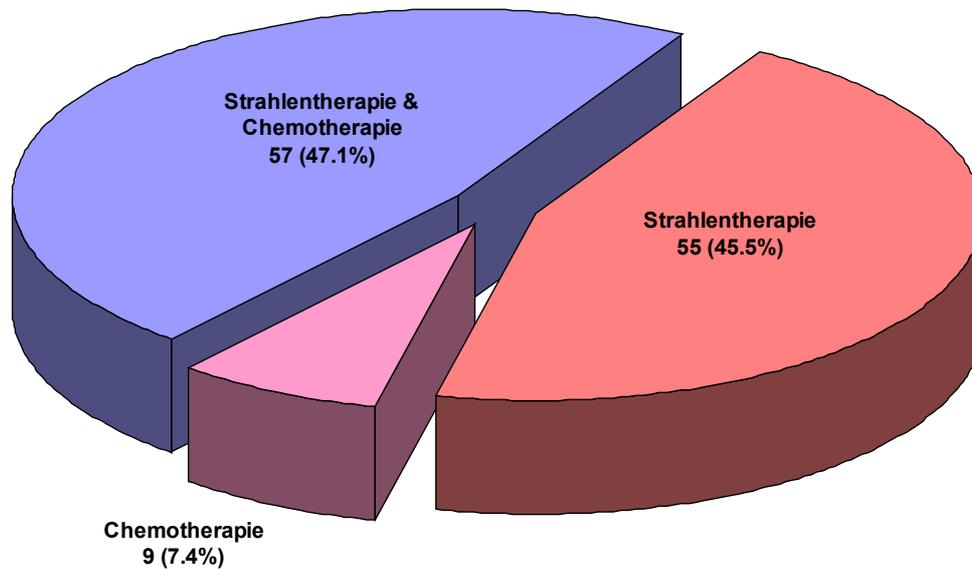


Abbildung 9: Therapiekonzepte bei nicht-operierten Patienten

Tabelle 17: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der Therapiekonzepte bei nicht-operierten Patienten (Chemo und/oder Strahlentherapie) (n=121)

OP & Strahlentherapie & Chemotherapie	n	%
Strahlentherapie & Chemotherapie	57	47.1%
Strahlentherapie	55	45.5%
Chemotherapie	9	7.4%

In der Gruppe der 121 Patienten, die nicht operiert wurden, aber jedoch einer weiterführenden Therapie unterzogen wurden, machten die 57 Patienten (47,1%) mit der kombinierten Radio-Chemo-Therapie den größten Anteil aus. Die Patientengruppe, die mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt wurde, lag mit einer Anzahl von 55 Patienten (45,5%) knapp dahinter.

Die kleinste Gruppe wurde von den 9 Patienten (7,4%) mit alleiniger Chemotherapie gebildet.

Abbildung 10 und Tabelle 18 geben einen Überblick über die Behandlungsarten der 189 nicht operierten Patienten unter Einbeziehung der Gründe für einen Eingriff.

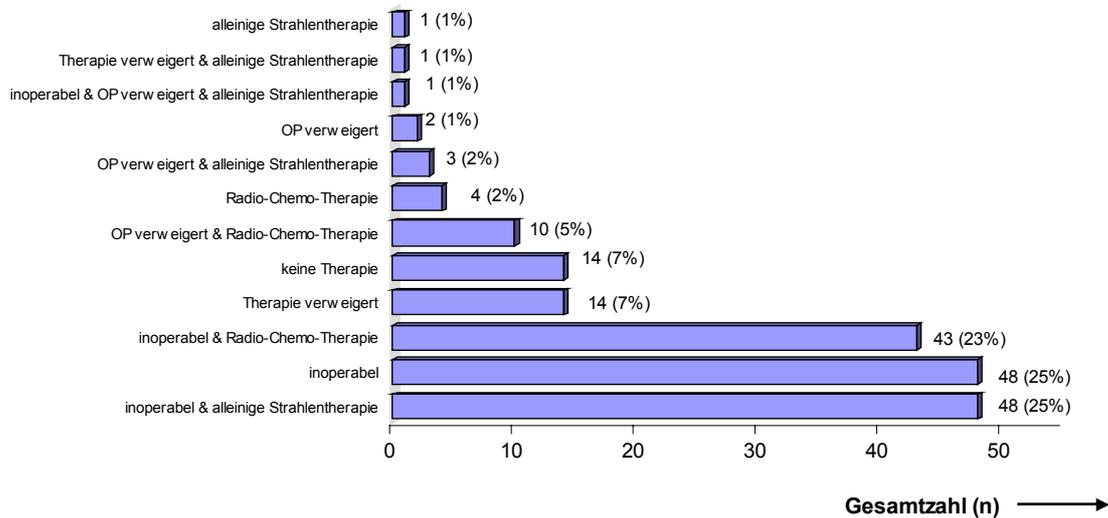


Abbildung 10: Behandlung nicht-operierter Patienten

Tabelle 18: Deskriptive Statistiken zur Behandlung nicht-operierter Patienten (n=189), Prozentwerte ganzzahlig gerundet

	n	%
inoperabel & alleinige Strahlentherapie	48	25%
inoperabel	48	25%
inoperabel & Radio-Chemo-Therapie	43	23%
Therapie verweigert	14	7%
keine Therapie	14	7%
OP verweigert & Radio-Chemo-Therapie	10	5%
Radio-Chemo-Therapie	4	2%
OP verweigert & alleinige Strahlentherapie	3	2%
OP verweigert	2	1%
inoperabel & OP verweigert & alleinige Strahlentherapie	1	1%
Therapie verweigert & alleinige Strahlentherapie	1	1%
alleinige Strahlentherapie	1	1%
Gesamt	189	100%

Aus Tabelle 19 geht die Strahlendosis der alleinig mittels Strahlentherapie behandelten Patienten hervor.

Tabelle 19: Gesamtherddosis bei Patienten mit ausschließlicher Bestrahlung (n=55), Prozentwerte ganzzahlig gerundet

Gesamtherddosis (Gy)	n	%
70 - 79 Gy	35	64%
40 - 49 Gy	8	15%
60 - 69 Gy	7	13%
50 - 59 Gy	4	7%
90 - 99 Gy	1	2%
Gesamt	55	100%

Der überwiegende Teil (35 Patienten, 64%) wurde mit einer Dosis von 70 bis 79 Gy bestrahlt. 7 Patienten (13%) erhielten eine Dosis von 60 bis 69 Gy und 4 Patienten (7%) eine Dosis von 50 bis 59 Gy. Die Minimaldosis mit der die Patienten bestrahlt wurden betrug 40 Gy (8 Patienten, 15%).

Lediglich 1 Patient wurde mit einer Dosis von 90 bis 99 Gy bestrahlt.

57 Patienten (47,1%) wurden einer kombinierten Radio-Chemo-Therapie unterzogen.

In Tabelle 20 und 21 wird die Gesamtherddosis (Gy) in Relation zum verwendeten Zytostatikum gesetzt.

Tabelle 20: Gesamtherddosis und Zytostatikum bei nicht- operierten Patienten (n=57)

Zytostatikum	30 - 39 Gy	40 - 49 Gy	50 - 59 Gy	60 - 69 Gy	70 - 79 Gy	n
Carboplatin	0	10	0	0	16	26
Cisplatin 20	3	5	0	2	4	14
Cisplatin 12	0	2	0	2	4	8
Platinex	2	2	0	0	2	6
Bitter – Schema	0	0	1	0	2	3
Gesamt	5	19	1	4	28	57

Tabelle 21: Weitere Kennwerte zur Bestrahlung bei nicht- operierten Patienten: Gy-Mittelwerte (\pm SD) und Medianwerte je Zytostatikum (n=57)

Zytostatikum	Gesamtherddosis (Gy)					n
	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.	
Carboplatin	59	15	40	70	74	26
Cisplatin 20	51	16	32	40	70	14
Cisplatin 12	61	14	40	65	72	8
Platinex	48	18	32	40	72	6
Bitter – Schema	63	12	50	70	70	3
Gesamt	56	16	32	69.9	74	57

Aus Tabelle 20 und 21 geht hervor, dass der Großteil der Patienten mit Carboplatin therapiert wurde, (26 Patienten, 45,6%). Diese wurden im Median mit einer Dosis von 70 Gy bestrahlt. 14 Patienten (24,6%) wurden mit Cisplatin 20 therapiert und im Median mit einer Dosis von 40 Gy bestrahlt.

Andere Chemotherapeutika kamen wesentlich seltener zum Einsatz.

3.3.2 Operative Therapie in Kombination mit einer Strahlen- und oder Chemotherapie

917 Patienten der vorliegenden Untersuchung wurden einer chirurgischen Therapie unterzogen. Das Therapiekonzept ist in Abbildung 11 und Tabelle 22 dargestellt.

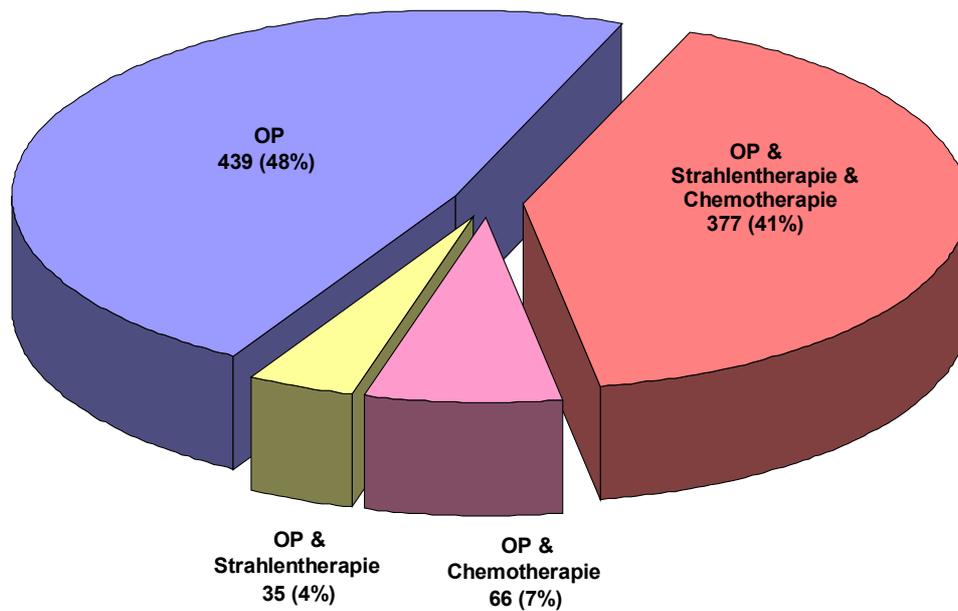


Abbildung 11: Therapiekonzepte bei operierten Patienten

Tabelle 22: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der Therapiekonzepte bei operierten Patienten (OP mit Chemo und/oder Strahlentherapie) (n=917), Prozentwerte ganzzahlig gerundet

Therapiekonzept	n	%
OP & Strahlentherapie & Chemotherapie	377	41%
OP	439	48%
OP & Strahlentherapie & Chemotherapie	377	41%
OP & Chemotherapie	66	7%
OP & Strahlentherapie	35	4%
Gesamt	917	100%

439 der operierten Patienten (48%) erhielten präoperativ weder eine Strahlen- noch eine Chemotherapie und machten somit die größte Gruppe aus. 377 Patienten (41%) unterzogen sich einer präoperativen kombinierten Radio- Chemo-Therapie. 35 Patienten

(4%) erhielten eine alleinige präoperative Strahlentherapie und 66 Patienten (7%) eine präoperative Chemotherapie.

Die Strahlendosis der 35 präoperativ bestrahlten Patienten geht aus Tabelle 23 hervor.

Tabelle 23: Bestrahlungsdosis bei Patienten mit Bestrahlung und OP (n=35), Prozentwerte ganzzahlig gerundet

Gesamtherddosis (Gy)	n	%
40 - 49 Gy	13	37%
60 - 69 Gy	8	23%
70 - 79 Gy	7	20%
50 - 59 Gy	3	9%
30 - 39 Gy	3	9%
80 - 89 Gy	1	3%
Gesamt	35	100%

Die Minimaldosis der Bestrahlung lag bei den operierten Patienten im Gegensatz zu den nicht operierten Patienten mit 30 Gy etwas niedriger. Diese Minimaldosis erhielten 3 Patienten (9%). Der Großteil der operierten Patienten (37%) wurde ebenfalls mit einer Dosis von 40 bis 49 Gy bestrahlt. 8 Patienten (23%) erhielten eine präoperative Bestrahlung von 60 bis 69 Gy, 7 Patienten (20%) eine von 70 bis 79 Gy. Weitere 3 Patienten (9%) wurden mit einer Dosis von 50 bis 59 Gy bestrahlt.

Lediglich 1 Patient erhielt eine höhere Dosis von 80 bis 89 Gy.

Geht man auf die zweitgrößte Patientengruppe ein, jene die 377 Patienten mit präoperativer Radio-Chemo-Therapie, knüpfen Tabelle 24 und 25 einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Herddosis (Gy) und der Art des Zytostatikums.

Tabelle 24: Bestrahlungsdosis im Zusammenhang mit dem Zytostatikum bei operierten Patienten (n=377)

Zytostatikum	20 - 29 Gy	30 - 39 Gy	40 - 49 Gy	50 - 59 Gy	60 - 69 Gy	70 - 79 Gy	n
Carboplatin	1	2	158	4	1	2	168
Cisplatin 20	0	9	89	3	0	2	103
Cisplatin 12	1	5	50	1	0	1	58
Platinex	0	12	32	0	0	0	44
Bitter – Schema	0	0	3	0	0	0	3
nicht eruierbar	0	0	0	0	0	1	1
Gesamt	2	28	332	8	1	6	377

Der Großteil der Patienten (332 Patienten, 88,1%), wurde mit einer Dosis von 40 bis 49 Gy bestrahlt. Weitere 28 Patienten (7,4%) erhielten eine Dosis von 30 bis 39 Gy.

Tabelle 25: Weitere Kennwerte zur Bestrahlung bei operierten Patienten: Gy-Mittelwerte (\pm SD) und Medianwerte je Zytostatikum (n=377)

Zytostatikum	Gesamtherddosis (Gy)					n
	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.	
Carboplatin	41	4	20	40	70	168
Cisplatin 20	40	5	30	40	70	103
Cisplatin 12	40	5	20	40	71	58
Platinex	38	4	30	40	42	44
Bitter – Schema	42	3	40	40	45	3
nicht eruierbar	70	-	70	70	70	1
Gesamt	40	5	20	40	71	377

Ähnlich dem Ergebnis der Tabelle 21 wurde auch der Großteil der operierten Patienten mit Carboplatin therapiert (168 Patienten, 44,6%). Diese wurden jedoch im Median mit einer geringeren Bestrahlungsdosis, nämlich 40 Gy, bestrahlt. Die zweit größte Gruppe stellten die 103 Patienten (27,3%) die mit Cisplatin 20 behandelt wurden. Auch hier betrug die Bestrahlungsdosis im Median 40 Gy. Weitere Daten können der Tabelle 26 entnommen werden.

3.3.3 Operative Therapie

3.3.3.1 Unterkieferresektion in Korrelation zu T – Stadium und Tumorausdehnung

Aufgrund moderner bildgebender Verfahren (CT, MRT) lässt sich eine Tumordinfiltration des Unterkiefer zuverlässig diagnostizieren. Insbesondere Tumoren, die sich in direkter Nähe zum Unterkiefer befinden, muss in dieser Hinsicht besondere Aufmerksamkeit gelten.

Bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung wurde eine Kontinuitätsunterbrechung des Unterkiefers in der Regel dann durchgeführt, wenn sich der Tumor in unmittelbarer Nachbarschaft zum Knochen befand, oder eine knöcherne Beteiligung vorlag. Diese wurde anschließend, sofern man sich nicht für eine sofortige Rekonstruktion entschied, vorläufig mit einer Unterkieferrekonstruktionsplatte und einem Refobacin-Palacos-Interponat überbrückt (Tabelle 26).

Tabelle 26: Deskriptive Statistiken zur Häufigkeit von UK-Resektionen (n=917), Prozentwerte ganzzahlig gerundet

UK-Teilresektion	n	%
keine UK-Teilresektion	454	50%
UK-Teilresektion	463	50%
Gesamt	917	100%

Den Zusammenhang zwischen präoperativem T – Status und der Häufigkeit der Unterkieferteilresektion stellen Abbildung 12 und Tabelle 27 her, wobei bei 11 Patienten kein T – Status ermittelt werden konnte.

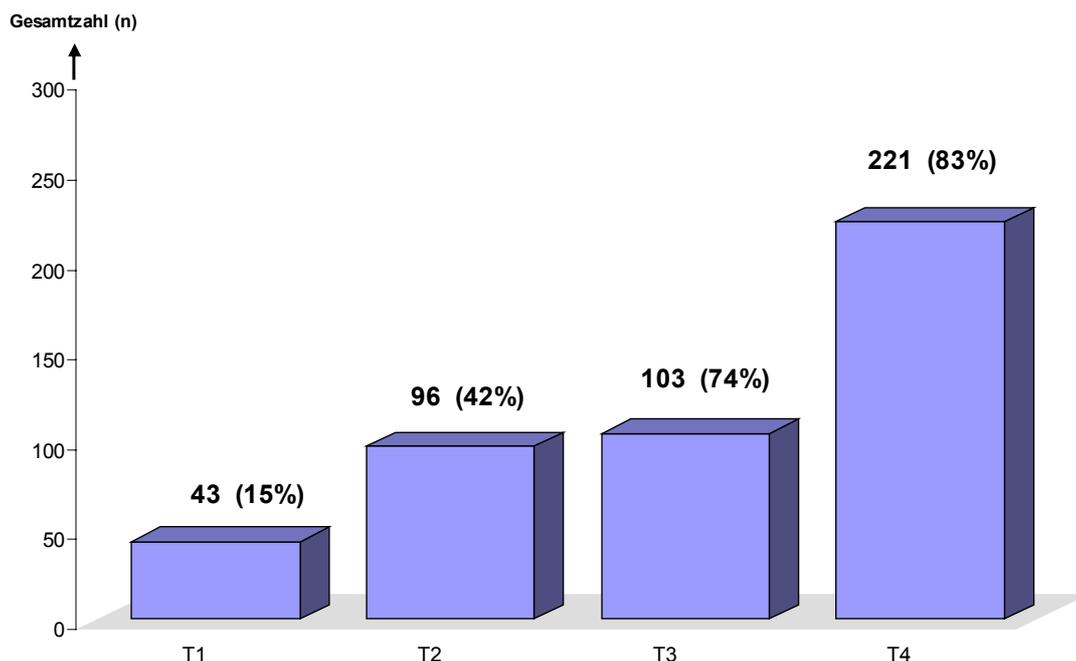


Abbildung 12: Vergleich der Häufigkeit einer UK-Resektion mit dem präoperativen T-Status (Signifikanztest: χ^2 -Test, p-Werte ≤ 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin. n.s. = nicht signifikant, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

Tabelle 27: Deskriptive Statistiken zum Zusammenhang zwischen präoperativen T – Status und der Häufigkeit der Unterkieferresektion (n=916),

Prozentwerte ganzzahlig gerundet

T-Klassifikation	UK-Teilresektionen		n
	Fälle	%	
T1	43	15%	282
T2	96	42%	229
T3	103	74%	139
T4	221	83%	266
Gesamt	463	51%	916

Ein direkter Vergleich der Häufigkeit einer Unterkieferresektion mit der T – Klassifikation zeigt deutlich, dass diese hochsignifikant ($p < 0,001$ ***, überprüft mittels χ^2 -Test) häufiger zur Anwendung kommen, je höher die T – Klassifikation ist.

Somit zeigte sich der größte Anteil von Unterkieferresektionen dieser Untersuchung im Stadium T4 mit 221 Patienten (83%). In der Gruppe der T3- Tumore wurde bei 103 Patienten (74%) eine Unterkieferresektion durchgeführt. Ab dem Stadium T2 ist eine deutliche Verringerung der Teilresektionen zu beobachten. So macht die Gruppe

der T2- Tumore mit 96 Patienten nur noch 42% aus, und mit 43 Patienten (15%) ist das Stadium T1 letztendlich vertreten.

Ein ähnlicher Zusammenhang wird deutlich, wenn man die Tumorausdehnung in mm betrachtet, wie Abbildung 13 und Tabelle 28 zeigen.

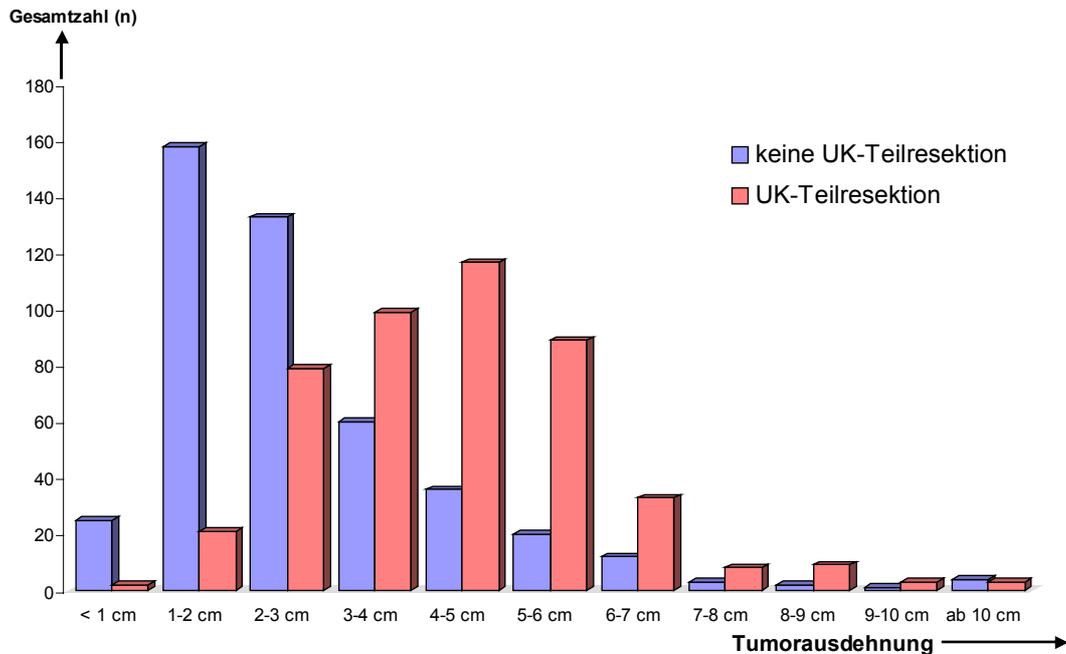


Abbildung 13: Tumorausdehnung bei Patienten mit und ohne UK-Teilresektion

Tabelle 28: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der Tumorausdehnung bei Patienten mit und ohne UK-Teilresektion (n=917),

Prozentwerte ganzzahlig gerundet

Tumorgröße in 1-cm Schritten	keine UK-Teilresektion	%	UK-Teilresektion	%	n
< 1 cm	25	6%	2	0%	27
1-2 cm	158	35%	21	5%	179
2-3 cm	133	29%	79	17%	212
3-4 cm	60	13%	99	21%	159
4-5 cm	36	8%	117	25%	153
5-6 cm	20	4%	89	19%	109
6-7 cm	12	3%	33	7%	45
7-8 cm	3	1%	8	2%	11
8-9 cm	2	0%	9	2%	11
9-10 cm	1	0%	3	1%	4
ab 10 cm	4	1%	3	1%	7
Gesamt	454	100%	463	100%	917

Patienten mit Unterkieferresektion hatten deutlich größere Tumoren. So hatte der Großteil der Patienten, die einer Teilresektion unterzogen wurden, einen Tumor der Größe 40 bis 50 mm (117 Patienten , 25%), im Gegensatz zu den Patienten ohne Teilresektion, deren Großteil im Bereich zwischen 10 und 30 mm lag (insgesamt 291 Patienten, 64%) (Abbildung 14, Tabelle 29, Abbildung 15).

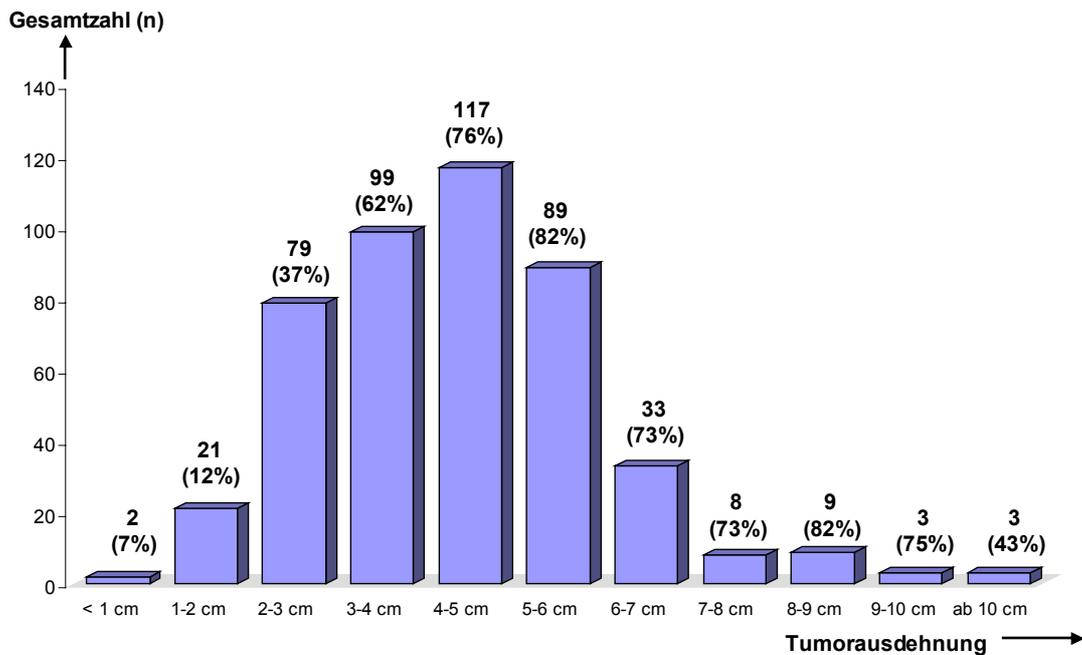


Abbildung 14: Häufigkeit von UK-Teilresektionen je nach Tumorausdehnung

Tabelle 29: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der Tumorausdehnung in mm bei Patienten mit und ohne UK-Teilresektion (n=917)

UK-Teilresektion	Tumorausdehnung							n
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
keine UK-Teilresektion	24	17	2	15	20	30	160	454
UK-Teilresektion	40	16	4	30	40	50	120	463
Gesamt	32	18	2	20	30	45	160	917

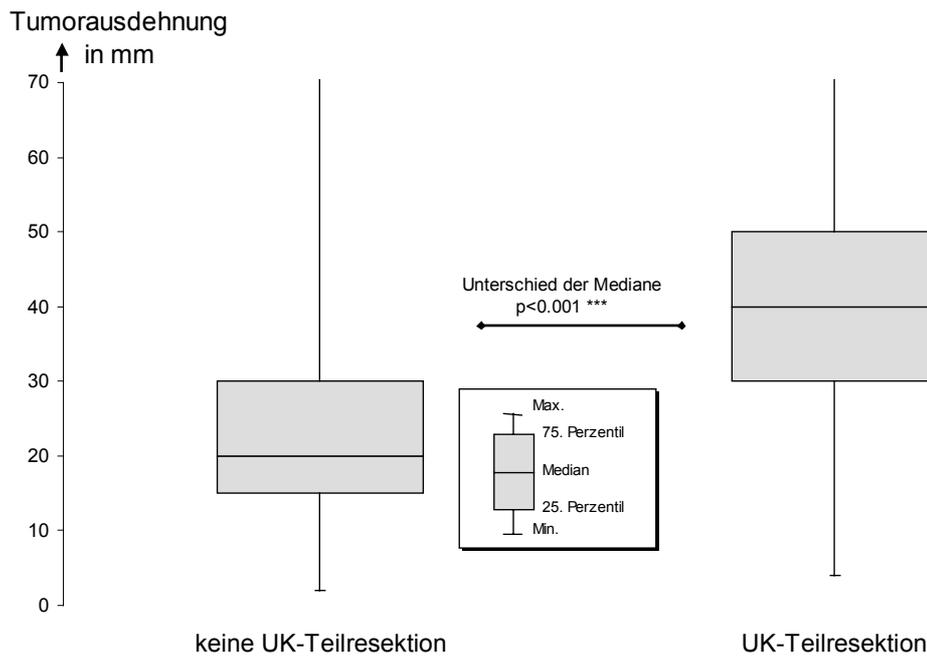


Abbildung 15: Tumorausdehnung bei Patienten mit und ohne UK-Teilresektion (wichtigster Vergleichswert ist der Median, siehe auch in Tabelle 30, Signifikanztest: Mann-Whitney-U-Test, ein p-Wert ≤ 0.05 weist auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin)

Aus Tabelle 30 ist ersichtlich, dass die Häufigkeit einer Unterkieferresektion mit 19% bei kleinen Tumorgößen bis zu 2 cm sehr gering ist. Die Anzahl steigt jedoch ab einer Tumorausdehnung von 3 cm an, von einer Häufigkeit von 37% bei einer Größe von 2 bis 3 cm auf 62% bei einer Größe von 3 bis 4 cm. Ab einer Tumorgöße von 4 cm bis zu einer Größe von 10 cm bleibt die Häufigkeit einer Unterkieferresektion konstant und schwankt leicht in einem Bereich zwischen 73% und 82%.

Tabelle 30: Deskriptive Statistiken Verteilung der Häufigkeiten von UK-Teilresektionen je nach Tumorausdehnung (Fälle = Patienten mit UK-Teilresektion) (n=917), Prozentwerte ganzzahlig gerundet

Tumorausdehnung in 1-cm Schritten	Fälle	%	n
< 1 cm	2	7%	27
1-2 cm	21	12%	179
2-3 cm	79	37%	212
3-4 cm	99	62%	159
4-5 cm	117	76%	153
5-6 cm	89	82%	109
6-7 cm	33	73%	45
7-8 cm	8	73%	11
8-9 cm	9	82%	11
9-10 cm	3	75%	4
ab 10 cm	3	43%	7
Gesamt	463	50%	917

3.3.3.2 Rekonstruktionen

Aus Tabelle 31 gehen die angewandten Rekonstruktionsverfahren des Würzburger Patientengutes hervor.

Tabelle 31: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der Häufigkeiten der einzelnen Rekonstruktionsverfahren (n=917)

Rekonstruktion nach Tumorresektion	n	%
Dünndarmtransplantat	351	38%
lokale Mundschleimhaut	296	32%
Beckenkamm	152	17%
Myokutanlappen: Pectoralis major	84	9%
Acromiopectoralis	59	6%
Resektionsprothese	38	4%
Osteokutanlappen: Skapula	87	10%
Myokutanlappen: Latissimus dorsi	23	3%
Radialis	14	2%
Skapula (nur Weichteile)	10	1%
Fibula	4	0.4%
Skapula (nur Knochen)	19	2%

Unter Hervorhebung der intraoralen Schleimhautrekonstruktion mittels eines autologen intraoralen Dünndarmtransplantates sind in Tabelle 32, Abbildung 16 und Tabelle 33

alle Patienten mit Unterkieferresektion und Rekonstruktion mit einem autologen Dünndarmtransplantat in Abhängigkeit vom präoperativen T-Status dargestellt.

Von insgesamt 463 Patienten die einer Unterkieferresektion unterzogen wurden, haben insgesamt 308 Patienten (66,5%) eine Defektdeckung mittels Dünndarmtransplantat erhalten.

Tabelle 32: Aufteilung nach UK-Resektion und Dünndarmtransplantat (n=917)

UK-Teilresektion	kein Dünndarmtransplantat	Dünndarmtransplantat	n
keine UK-Teilresektion	411	43	454
UK-Teilresektion	155	308	463
Gesamt	566	351	917

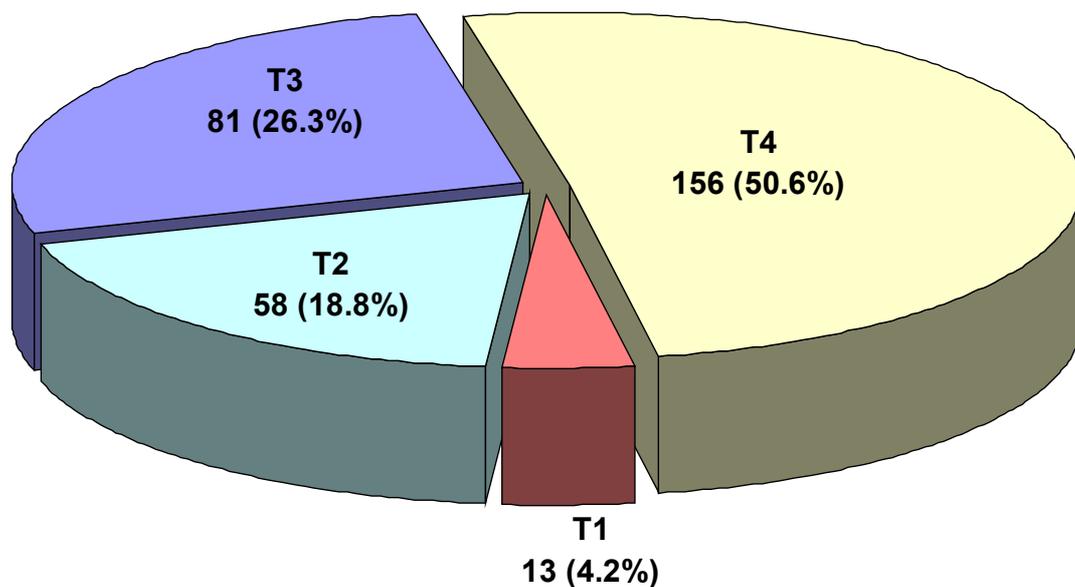


Abbildung 16: T-Klassifikation bei Patienten mit Unterkieferresektion und autologem mikrovaskulärem Dünndarmtransplantat

Tabelle 33: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der T-Klassifikation bei Patienten mit Unterkieferresektion und autologem mikrovaskulärem Dünndarmtransplantat (n=308)

T-Klassifikation	n	%
T1	13	4.2%
T2	58	18.8%
T3	81	26.3%
T4	156	50.6%
Gesamt	308	100.0%

Den größten Anteil machen die T4- Tumoren mit Unterkieferresektionen und Dünndarmtransplantat aus, mit insgesamt 156 Patienten (50,6%), gefolgt von der Gruppe der T3-Tumoren (81 Patienten, 26,3%), T2- Tumoren (58 Patienten, 18,8 %) und T1- Tumoren (13 Patienten, 4,2%).

Ähnliche Ergebnisse erhält man bei Patienten die ein Dünndarmtransplantat erhielten, unabhängig von einer Unterkieferresektion (Abbildung 17, Tabelle 34).

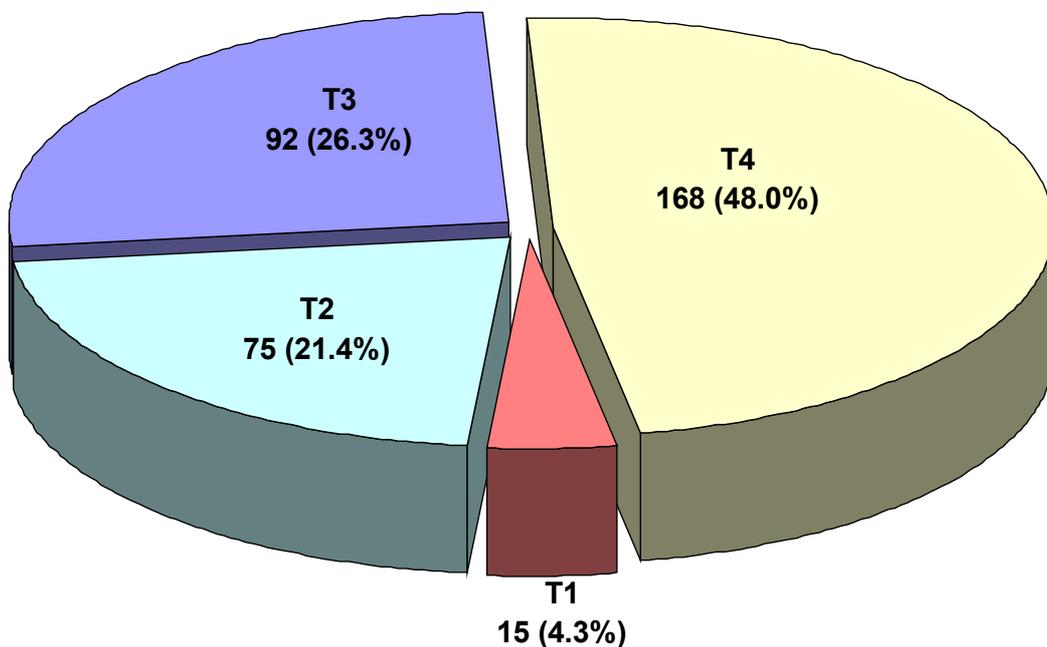


Abbildung 17: T-Klassifikation bei Patienten mit autologem mikrovaskulärem Dünndarmtransplantat

Tabelle 34: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der T-Klassifikation bei Patienten mit autologem mikrovaskulärem Dünndarmtransplantat (n=350)

T-Klassifikation	n	%
T1	15	4.3%
T2	75	21.4%
T3	92	26.3%
T4	168	48.0%
Gesamt	350	100.0%

Kam es aufgrund einer ausgedehnten Operation zum Kontinuitätsverlust des Unterkiefers, erfolgte, meist, zunächst eine Rekonstruktion mittels Unterkieferrekonstruktionsplatte und einem Refobacin-Palacos-Interponat.

Hat der Patient eine rezidivfreie Phase von etwa 2 Jahren erreicht, kann die Sekundärrekonstruktion des Unterkiefers erfolgen. Hierbei wird das Kunststoffinterponat durch ein autologes Knochentransplantat ersetzt, vorzugsweise durch ein frei transplantiertes Christa illiaca- Knochentransplantat oder ein mikrochirurgisch reanastomosiertes Transplantat von der Skapula oder Fibula.

Aus Tabelle 31 geht hervor, dass im Würzburger Patientengut bevorzugt autologer freier Beckenkamm zur Rekonstruktion von Kontinuitätsunterbrechungen verwendet wurde (152 Patienten, 17%). Bei 116 Patienten (13%) erfolgte die Rekonstruktion mittels einem mikrovaskulärem freiem Skapulatransplantat, welches den Vorteil des kombinierten Weichteil- und Knochentransfers bietet.

4 Patienten (0,4%) erhielten ein mikrovaskuläres Fibulatransplantat, zur Rekonstruktion ausgedehntester knöcherner Unterkieferdefekte.

3.3.4 Nachbestrahlung

Von 1106 Patienten wurden insgesamt 46 Patienten postoperativ nachbestrahlt.

Davon wurden 17 Patienten bereits präoperativ mit einer kombinierten Radio-Chemo-Therapie behandelt, 3 Patienten sind präoperativ nur einer Strahlentherapie unterzogen

worden. Bei den restlichen 26 Patienten wurde die alleinige Resektion des Tumors durchgeführt, ohne eine präoperative neoadjuvante Radio-Chemotherapie.

3.4 Rezidive

3.4.1 Auftreten nach Operation

Begünstigende Faktoren für die Entstehung eines Rezidivs sind u.a. ein großer Primärtumor, die Resektion non in sano und der Nachweis vitaler Tumorzellen in den ableitenden Lymphknoten und Lymphbahnen bzw. eine Lymphangiosis carcinomatosa (SCHWENZER, 2002).

Im vorliegenden Patientengut waren insgesamt 216 Patienten (20%) von einem Rezidiv betroffen. Abbildung 18 und Tabelle 35 zeigen in welchem Zeitraum nach der Resektion des Primärtumors die Rezidive auftraten.

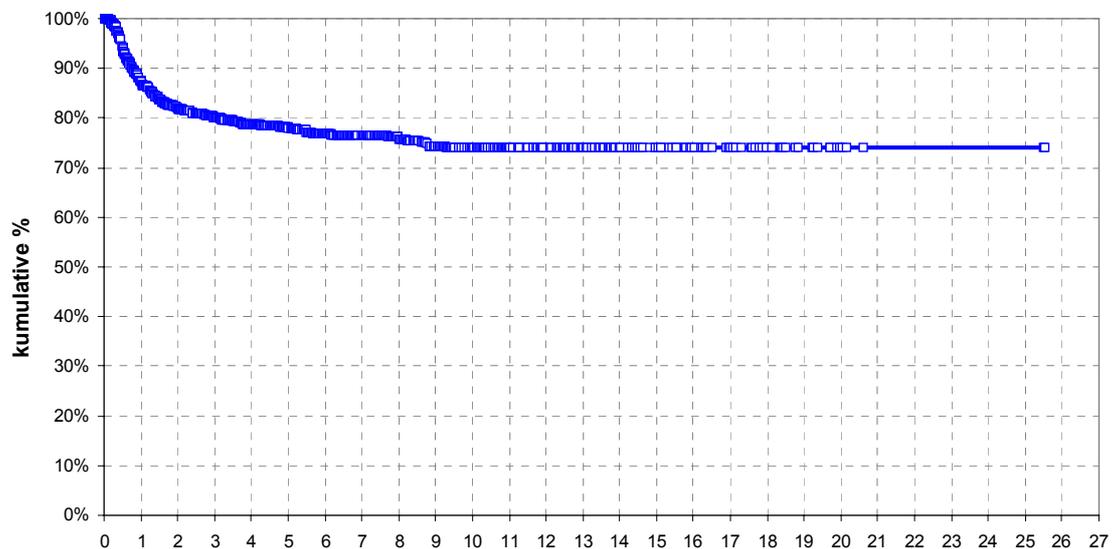


Abbildung 18: Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs in Jahren (nach Kaplan-Meier)

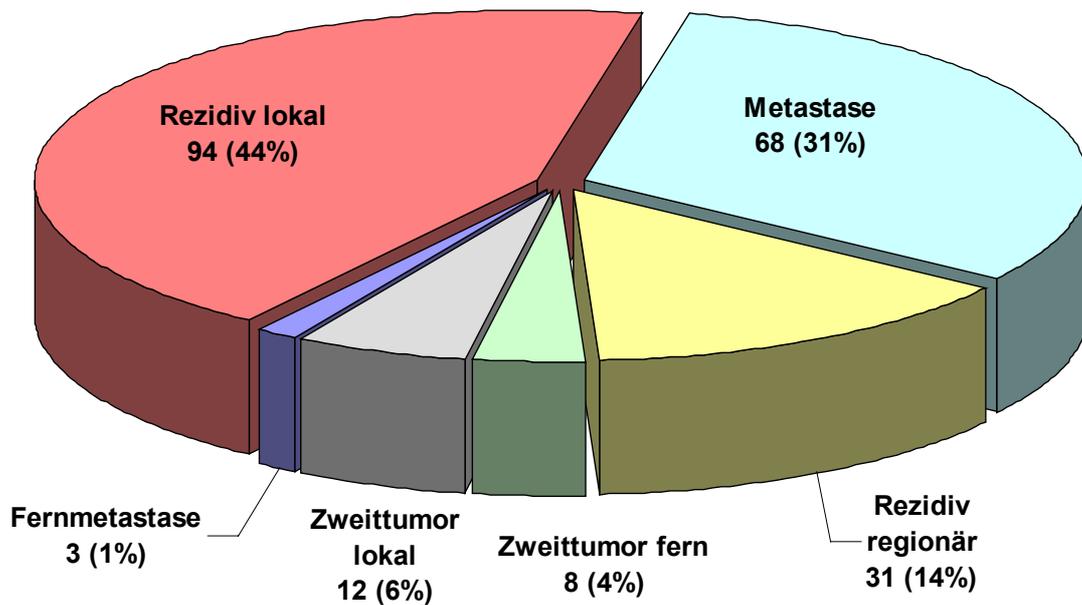
Tabelle 35: Deskriptive Statistiken zum Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs (n=1106)

		Rezidivstatus			Chancen auf Rezidivfreiheit						
n	Rezidive	ohne Rez.	%	durchschnittliche rezidivfreie Zeit in Jahren	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
1106	216	890	80%	19 (SE 0, CI zu 95% 19-20)	26 J.	26 J.	8 J.	87%	82%	78%	74%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich). Sofern die Überlebenskurve bestimmte Perzentile nicht unterschreitet (z.B. 25%), wird der zuletzt verfügbare Überlebensschätzer verwendet (im obigen Fall: 26 Jahre).

Innerhalb des ersten Jahres nach Primärtherapie betrug die Rezidivfreiheit 87% und fiel im zweiten postoperativen Jahr auf 82% ab. In den folgenden Jahren stabilisierte sich die Rezidivrate

Abbildung 19 und Tabelle 36 geben einen Überblick über die Verteilung der Rezidivarten.

**Abbildung 19: Verteilung der Rezidivarten**

**Tabelle 36: Deskriptive Statistiken zur Verteilung der Rezidivarten (n=216),
Prozentwerte ganzzahlig gerundet**

Art des Rezidivs	n	%
Rezidiv lokal	94	44%
Metastase	68	31%
Rezidiv regionär	31	14%
Zweittumor lokal	12	6%
Zweittumor fern	8	4%
Fernmetastase	3	1%
Gesamt	216	100%

Den größten Anteil hatten Lokalrezidive (94 Patienten, 44%), sodann Lymphknotenmetastasen (68 Patienten, 31%), regionäre Rezidive (31 Patienten, 14%), weitere 12 Patienten (6%) erkrankten an einem lokalen, 8 Patienten (4%) an einem fern gelegenen Zweittumor, wobei diese bevorzugt im Bronchialsystem, Magen, Rektum oder Uterus lokalisiert sind (SIEWERT, 1998).

3.4.2 Lokalisation der Rezidive

Zur Vereinfachung werden im folgenden Metastasen, Rezidive und Zweittumoren unter dem Begriff „Rezidiv“ aufgeführt.

Tabelle 37 enthält die Lokalisationen der Rezidive.

Tabelle 37: Rezidivlokalisierung (n=216), Prozentwerte ganzzahlig gerundet

Lokalisation	n	%
Lymphatisches Gewebe	39	18%
Hals, supraclaviculäre Region	27	13%
Unterkiefer	23	11%
Zunge	22	10%
sonstige Lokalisationen	22	10%
Mundboden	20	9%
Gaumen	17	8%
Pharynx	11	5%
Lippe	11	5%
Oberkiefer	10	5%
Lunge	6	3%
Mundschleimhaut versch. Lokalisation	6	3%
Ösophagus	2	1%
Gesamt	216	100%

Die meisten Rezidive fanden sich im lymphatischen Gewebe (39 Patienten, 18%), an Unterkiefer (23 Patienten, 11%), Zunge (22 Patienten, 10%) und Mundboden (20 Patienten, 9%).

3.4.3 Therapie der Rezidive

Auch bei der Therapie der Rezidive steht im Würzburger Patientengut die kurative Intention im Vordergrund.

Aus Tabelle 38 geht die Rezidivtherapie hervor, wobei bei einem Patienten keine Angabe zur Rezidivtherapie gefunden werden konnte.

Tabelle 38: Therapie der Rezidive (n=216)

Therapie des Rezidives	n	%
Kurativ chirurgisch	83	38%
Palliative Strahlentherapie	39	18%
Kurativ kombiniert	30	14%
Keine Therapie	29	13%
Palliativ chirurgisch	17	8%
Kurative Strahlentherapie	11	5%
Andere Therapie	4	2%
Immuntherapie	2	1%
Keine Angabe	1	0%
Gesamt	216	100%

Von insgesamt 216 Patienten die von einem Rezidiv betroffen waren, konnten 124 Patienten (57%) einer Therapie in kurativer Intention zugeführt werden. Die Mehrzahl dieser Patienten wurde kurativ chirurgisch behandelt (83 Patienten, 38%).

War das Rezidiv kurativ nicht mehr therapierbar, wurde der Patient entweder palliativ operiert , oder palliativ bestrahlt. Dies traf bei insgesamt 56 Patienten (26%) zu. 2 Patienten (1%) wurden einer alternativen Immuntherapie unterzogen. Bei 29 Patienten (13%) wurde keine Therapie durchgeführt.

3.4.4 Statistische Korrelation prognostischer Faktoren

Abbildung 20 und Tabelle 39 zeigen den Zusammenhang zwischen prätherapeutischer T – Klassifikation und dem Rezidivrisiko.

In die Berechnung gingen 1095 Patienten ein, da bei 11 Patienten der Primärtumor in Bezug auf den T – Status nicht beurteilbar war.

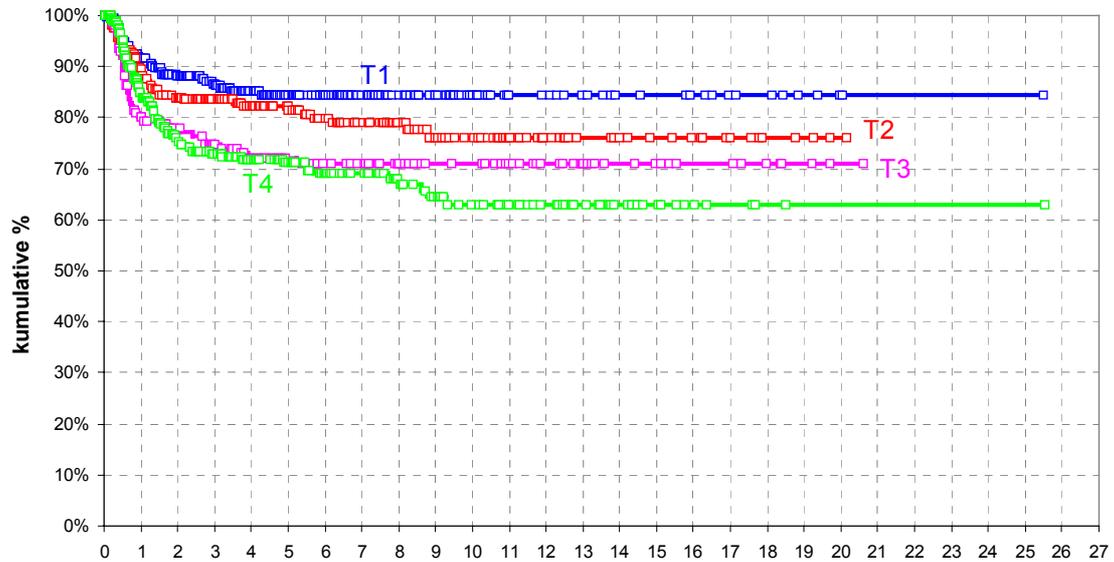


Abbildung 20: Rezidivverläufe (nach Kaplan-Meier)

Tabelle 39: Deskriptive Statistiken zu den Rezidivverläufen (n=1095)

T-Klassifikation	Rezidivstatus				Chancen auf Rezidivfreiheit							
	n	Re-zidive	ohne Rez.	%	mittl. rez. freie Zeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
T1	299	40	259	87%	22 (SE 1, CI zu 95% 21-23)	26 J.	26 J.	26 J.	92%	88%	85%	85%
T2	271	47	224	83%	16 (SE 1, CI zu 95% 15-17)	20 J.	20 J.	20 J.	90%	84%	82%	76%
T3	170	41	129	76%	15 (SE 1, CI zu 95% 14-16)	21 J.	21 J.	3 J.	80%	78%	72%	71%
T4	355	87	268	75%	17 (SE 1, CI zu 95% 16-19)	26 J.	26 J.	2 J.	85%	76%	71%	63%
Total	1095	215	880	80%	19 (SE 0, CI zu 95% 19-20)	26 J.	26 J.	8 J.	87%	82%	78%	74%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich).

Die größte Gruppe stellen hier die Patienten mit einem T4 – Status dar. Von insgesamt 355 Patienten entwickelten 87 (25%) ein Rezidiv. Betrachtet man innerhalb dieser Gruppe die Chance auf Rezidivfreiheit, so betrug sie im ersten postoperativen Jahr 85% und fiel im zweiten auf 76% ab. Im fünften postoperativen Jahr sank sie weiter auf 71% und fiel letztendlich auf 63% im zehnten postoperativen Jahr (Tabelle 39).

Aus Tabelle 40 geht hervor, dass ein signifikanter Zusammenhang von Rezidivrisiko und T – Stadium besteht.

Tabelle 40: Signifikanzprüfung mittels log-rank-Test zur Unterschiedsprüfung der Verlaufskurven Rezidivfreiheit (p-Werte ≤ 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin)

T-Klassifikation	T1	T2	T3
T2	$\chi^2=2.3$ p=0.13 n.s.		
T3	$\chi^2=11.1$ p<0.001 ***	$\chi^2=3.3$ p=0.07 n.s.	
T4	$\chi^2=18.3$ p<0.001 ***	$\chi^2=6.9$ p=0.009 **	$\chi^2=0.2$ p=0.70 n.s.

Es zeigt sich, dass offenbar Abstände von 2 T – Stadien signifikante Unterschiede in den Rezidivkurven hervorrufen, d.h. ein Patient mit einem T3- Tumor hat ein wesentlich höheres Risiko an einem Rezidiv zu erkranken, als ein Patient mit einem T1-Tumor (p<0,001***).

Betrachtet man die Tumorgöße in mm, so erweist sich diese ebenfalls als statistisch signifikanter Prädiktor für ein Rezidiv (Tabelle 41).

Tabelle 41: Regression nach Cox zur größenkorrelierten Prädiktion des Rezidivrisikos (n=1083)

Verbleibende rezidivfreie Zeit in Jahren-prädiktive Faktoren	Koeffizient in der Regression	p-Wert mit Bewertung	R (multipler Korrelationskoeffizient)	Veränderung des Risikos je Parameterstufe	unteres 95%-CI	oberes 95%-CI
Tumorgöße	0.02	p<0.001 ***	0.096	1.5%	1.0%	2.1%

$\chi^2=27.378$, df=1, p<0.001 ***

Jeder mm an Tumorgöße erhöht das Risiko eines Rezidivs hochsignifikant um + 1,5% in den Konfidenzen von + 1% bis + 2,1% (zur Sicherheitswahrscheinlichkeit von 95%).

Abbildung 21 zeigt den Zusammenhang von Tumorausdehnung und Rezidivrisiko. Da in 10 Fällen die genaue Tumorgöße nicht eruierbar war, gingen nur 1096 Patienten in die Berechnung ein.

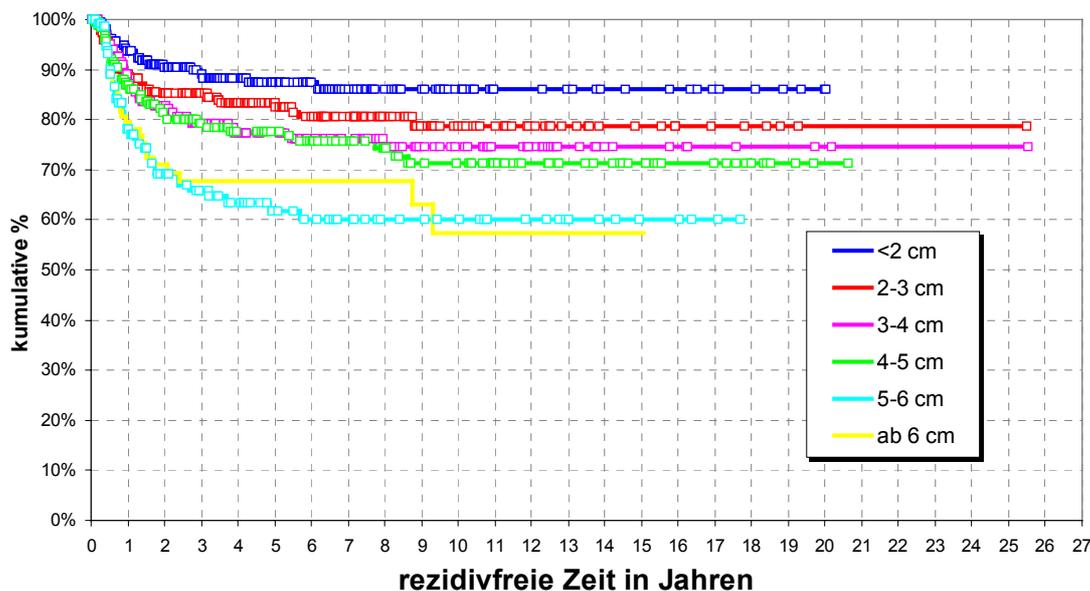


Abbildung 21: Rezidivverläufe (nach Kaplan-Meier) nach Tumorausdehnung

Tabelle 42: Deskriptive Statistiken zu den Rezidivverläufen (n=1096)

Tumorgröße	Rezidivstatus					Chancen auf Rezidivfreiheit						
	n	Rezidive	ohne Rez.	%	mittl. rez. freie Zeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
<2 cm	220	24	196	89%	17 (SE 0, CI zu 95% 17-18)	20 J.	20 J.	20 J.	94%	91%	87%	86%
2-3 cm	237	39	198	84%	21 (SE 1, CI zu 95% 19-22)	26 J.	26 J.	26 J.	89%	85%	83%	79%
3-4 cm	193	38	155	80%	20 (SE 1, CI zu 95% 18-21)	26 J.	26 J.	8 J.	89%	83%	77%	75%
4-5 cm	190	41	149	78%	15 (SE 1, CI zu 95% 14-17)	21 J.	21 J.	8 J.	87%	81%	78%	71%
5-6 cm	139	43	96	69%	11 (SE 1, CI zu 95% 10-13)	18 J.	18 J.	1 J.	78%	69%	62%	60%
ab 6 cm	117	30	87	74%	10 (SE 1, CI zu 95% 8-11)	15 J.	15 J.	1 J.	79%	71%	68%	57%
Total	1096	215	881	80%	19 (SE 0, CI zu 95% 19-20)	26 J.	26 J.	8 J.	87%	82%	78%	74%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich).

Die Intervalle für die Tumorgößen wurden fallzahlbedingt an den Rändern - < 2 cm und ab 6 cm – zusammengefasst, um genügend große Gruppen zu erhalten.

Die Tabelle 42 zeigt, dass die meisten Rezidive ab einer Größe des Primärtumors von 40 mm auftraten. Waren bei einer Tumorgöße von 30 bis 40 mm noch 80% der Patienten rezidivfrei, sank der Anteil bei einer Größe zwischen 40 und 50 mm auf 78%. Bei einer Größe von 50 bis 60 mm lag der Anteil der rezidivfreien Patienten bei 69%. Während die Chance auf Rezidivfreiheit bei diesen Patienten im 1. postoperativen Jahr

noch 78% betrug, fiel sie im 5. postoperativen Jahr bereits auf 62% und im 10. postoperativen Jahr auf 60% ab.

Aufgrund zu geringer Patientenzahlen wurden ab einer Größe von 60 mm die Gruppen zusammengefasst.

Die explorativen p-Werte in Tabelle 43 zeigen ebenfalls, dass ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Rezidivrisiko und Tumorausdehnung besteht, da größere Tumore im Vergleich zu kleineren signifikant verringerte Häufigkeiten rezidivfreier Patienten nach sich ziehen.

Tabelle 43: Explorative Signifikanzprüfung mittels log-rank-Test zur Unterschiedsprüfung der Verlaufskurven der obigen Abbildung (p-Werte ≤ 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin)

Tumorausdehnung	<2 cm	2-3 cm	3-4 cm	4-5 cm	5-6 cm
2-3 cm	$\chi^2=2.8$ p=0.09 n.s.				
3-4 cm	$\chi^2=6.7$ p=0.010 **	$\chi^2=0.9$ p=0.35 n.s.			
4-5 cm	$\chi^2=8.4$ p=0.004 **	$\chi^2=1.8$ p=0.19 n.s.	$\chi^2=0.2$ p=0.69		
5-6 cm	$\chi^2=27.7$ p<0.001 ***	$\chi^2=13.8$ p<0.001 ***	$\chi^2=7.5$ p=0.006	$\chi^2=5.5$ p=0.02 *	
ab 6 cm	$\chi^2=20.5$ p<0.001 ***	$\chi^2=8.9$ p=0.003 **	$\chi^2=4.8$ p=0.03 *	$\chi^2=3.3$ p=0.07 n.s.	$\chi^2=0.1$ p=0.79 n.s.

Abbildung 22 und Tabelle 44 setzten die Häufigkeit des Rezidivbefalls mit dem präoperativen N – Status in Verbindung, so zeigt sich, dass Patienten mit Beteiligung der Lymphknoten signifikant (p<0,02*, log-rank-Test) häufiger und früher Rezidive entwickeln.

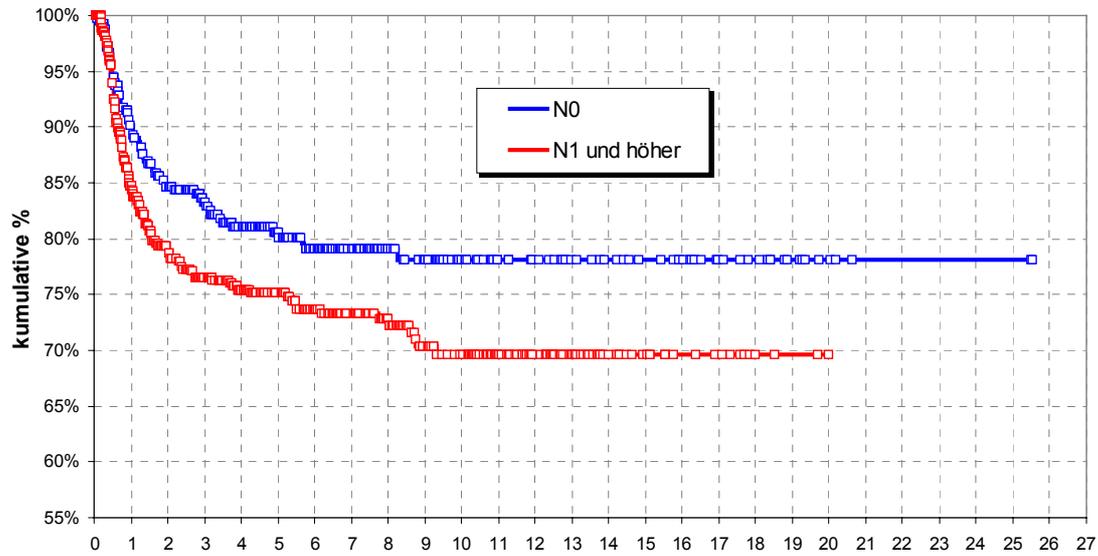


Abbildung 22: Rezidivverläufe (nach Kaplan-Meier) nach N – Status

Tabelle 44: Deskriptive Statistiken zum Rezidivverlauf nach N – Status (n=1025)

Beteiligung der Lymphknoten	Rezidivstatus					Chancen auf Rezidivfreiheit						
	n	Re-zidive	ohne Rez.	%	mittl. rez. freie Zeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
N0	398	71	327	82%	20 (SE 1, CI zu 95% 19-21)	26 J.	26 J.	26 J.	90%	85%	81%	78%
N1 und höher	627	139	488	78%	15 (SE 0, CI zu 95% 14-15)	20 J.	20 J.	4 J.	85%	79%	75%	70%
Total	1025	210	815	80%	19 (SE 0, CI zu 95% 18-20)	26 J.	26 J.	8 J.	87%	81%	77%	73%

Die Zahl rezidivfreier Patienten mit Lymphknotenbeteiligung nimmt mit der Zeit deutlich ab.

Abbildung 23 und Tabelle 45 zeigen die detaillierten N – Klassifikationen und ihren Zusammenhang mit der Häufigkeit des Rezidivbefalls.

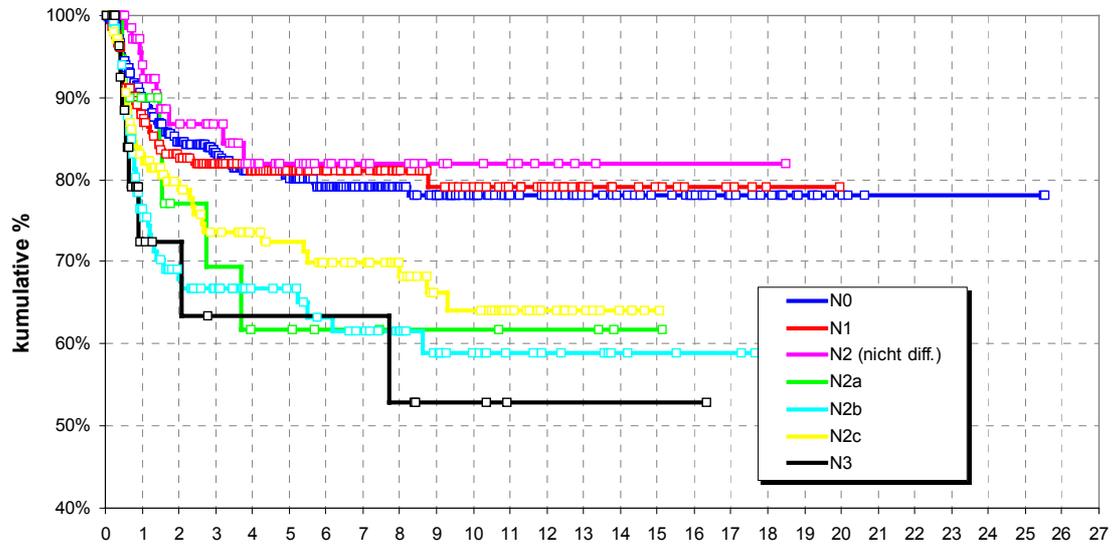


Abbildung 23: Rezidivverläufe (nach Kaplan-Meier) nach N - Status

Tabelle 45: Deskriptive Statistik zum Rezidivverlauf nach N – Status (n=1106)

N-Klassifikation	n	Rezidivstatus			Chancen auf Rezidivfreiheit							
		Re-zidive	ohne Rez.	%	mittl. rez. freie Zeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
N0	398	71	327	82%	20 (SE 1, CI zu 95% 19-21)	26 J.	26 J.	26 J.	90%	85%	81%	78%
N1	221	37	184	83%	16 (SE 1, CI zu 95% 15-17)	20 J.	20 J.	20 J.	88%	83%	81%	79%
N2 (nicht diff.)	80	10	70	88%	15 (SE 1, CI zu 95% 14-17)	19 J.	19 J.	19 J.	94%	87%	82%	82%
N2a	21	6	15	71%	10 (SE 2, CI zu 95% 7-13)	15 J.	15 J.	3 J.	90%	77%	62%	62%
N2b	123	39	84	68%	12 (SE 1, CI zu 95% 11-14)	20 J.	20 J.	1 J.	76%	68%	67%	59%
N2c	149	39	110	74%	11 (SE 1, CI zu 95% 9-12)	15 J.	15 J.	3 J.	83%	80%	72%	64%
N3	33	8	25	76%	10 (SE 2, CI zu 95% 6-13)	16 J.	16 J.	1 J.	72%	72%	63%	53%
NX	72	5	67	93%	14 (SE 1, CI zu 95% 13-15)	15 J.	15 J.	15 J.	94%	92%	92%	92%
nicht mögl.	9	1	8	89%	17 (SE 2, CI zu 95% 13-22)	20 J.	20 J.	20 J.	100%	100%	83%	83%
Total	1106	216	890	80%	19 (SE 0, CI zu 95% 19-20)	26 J.	26 J.	8 J.	87%	82%	78%	74%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich).

Es fällt auf, dass Patienten mit präoperativen N2a- (29%), N2b- (32%), N2c- (26%) und N3 – Status (24%) am häufigsten von einem Rezidiv betroffen waren. Innerhalb der Gruppe mit dem größten Rezidivrisiko, die mit einem N2b- Status, sinkt die Chance auf Rezidivfreiheit von 76% im ersten postoperativen Jahr auf nur noch 59% im zehnten Jahr.

3.5 Überlebensstatistik

In Tabelle 46 sind nochmals alle 1106 Patienten und deren Status am Ende dieser Untersuchung aufgeführt. Es wurden darüber hinaus auch die verschiedenen Lebensumstände in der Rubrik „alive“ und die unterschiedlichen Todesursachen in der Rubrik „dead“ differenziert.

Tabelle 46: Status der Patienten zum letzten Datum

Status	Patienten	%
alive	22	1.99%
alive, ill, Rezidiv	3	0.27%
alive, ill, rezidivfrei	19	1.72%
alive, M1 (Verdacht auf Rezidiv)	1	0.09%
alive, well, Rezidiv	3	0.27%
alive, well, rezidivfrei	424	38.34%
alive, Zweittumor	1	0.09%
alive, Zweittumor lokal	1	0.09%
dead, ??	259	23.42%
dead, nicht tumorbedingt	60	5.42%
dead, Therapie	7	0.63%
dead, tumorbedingt	275	24.86%
dead, Zweittumor	6	0.54%
keine Angabe	18	1.63%
lost	5	0.45%
verlegt	2	0.18%
Gesamt	1106	100.00%

Insgesamt konnten 474 Patienten (43,8%) der Rubrik „alive“ zugeordnet werden, 607 Patienten (56,2%) mussten der Rubrik „dead“ zugerechnet werden.

3.5.1 Überlebensdauer nach Ausgangsdiagnose

Die Darstellung der allgemeinen Überlebenskurve des Gesamtkollektivs erfolgt in Abbildung 24 und Tabelle 47.

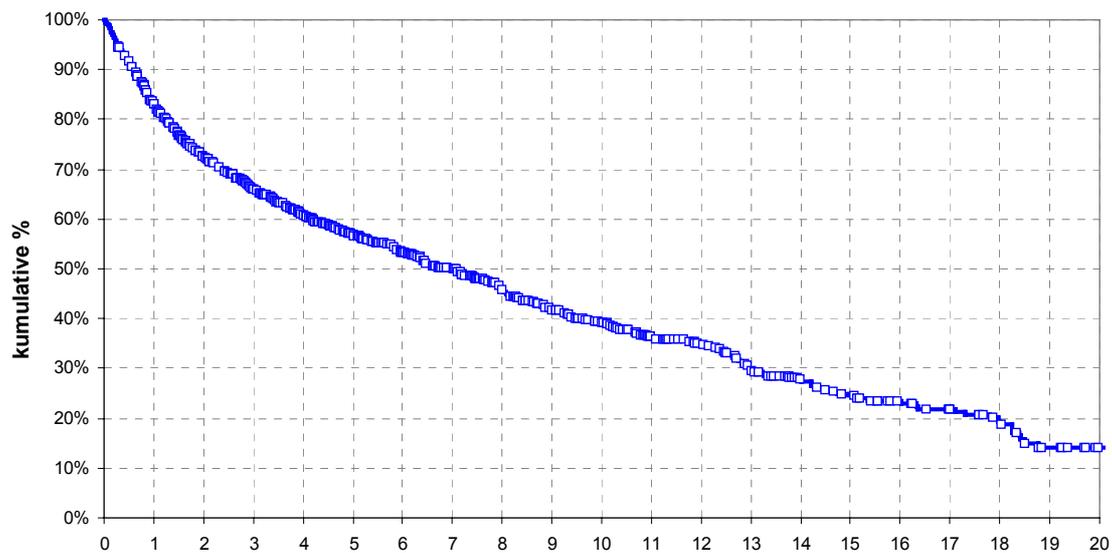


Abbildung 24: Überlebensraten nach Kaplan-Meier (Zeitachse bis 20 Jahre aufgrund geringer Fallzahlgründe von Beobachtungszeiten über 20 Jahre)

Die allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate („crude survival“) liegt bei 57%, die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 39%.

Betrachtet man die bereinigte Überlebenskurve (nur Patienten mit tumorkorrelierter Todesursache) zeigt sich ein deutlich flacherer Kurvenverlauf (Abbildung 25, Tabelle 48).

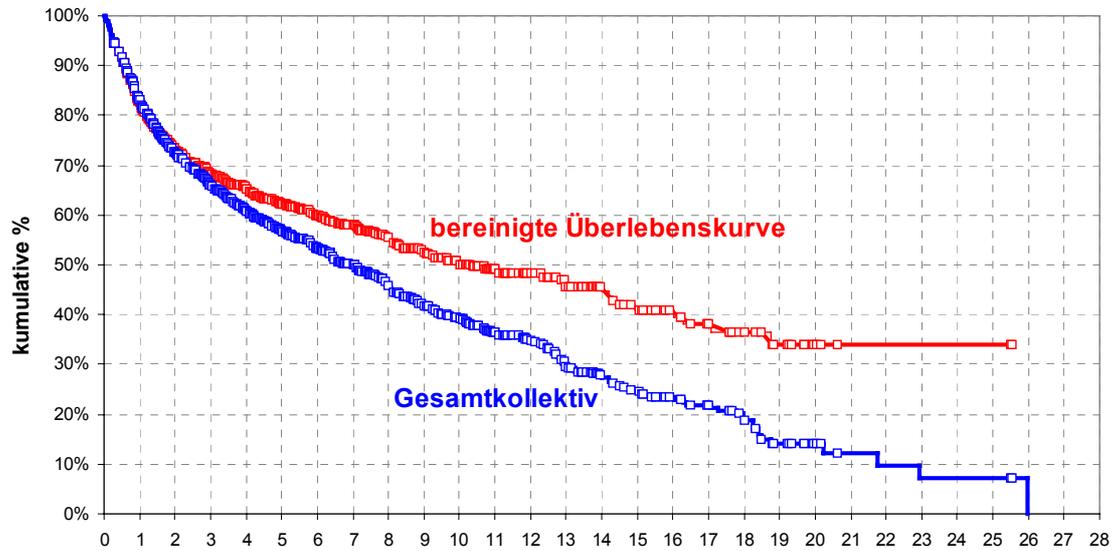


Abbildung 25: Überlebensraten (nach Kaplan-Meier) getrennt nach Gesamtkollektiv und betrachtet bei Patienten, die am Tumor verstorben sind (bereinigte Überlebenskurve)

Tabelle 47: Deskriptive Statistiken zum Überleben im Gesamtkollektiv (n=1081)

Überlebensstatus					Überlebenschancen							
n	verst.	lebend	%	mittl. Überlebenszeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.	
1081	607	474	44%	9 (SE 0, CI zu 95% 8-10)	15 J.	7 J.	2 J.	83%	73%	57%	39%	

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich).

Tabelle 48: Deskriptive Statistiken zum Überleben bei tumorbedingt Verstorbenen (n=1081)

Überlebensstatus					Überlebenschancen							
n	verst.	lebend	%	mittl. Überlebenszeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.	
1081	275	806	75%	17 (SE 1, CI zu 95% 16-18)	26 J.	26 J.	5 J.	89%	82%	75%	68%	

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich).

Die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate („tumorspecific survival“) liegt bei 75% und die zugehörige 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 68%. Beide Kurven zeigen einen deutlichen Abfall nach dem 5. postoperativen Jahr.

Selbst nach dem 12. postoperativen Jahr zeigt sich noch ein Abfall. Somit treten auch nach langem Verlauf noch tumorabhängige Todesfälle auf.

3.5.2 Überlebensdauer nach Tumorausdehnung

Der Durchmesser des Tumors in seiner größten Ausdehnung spielt eine signifikante Rolle für die Überlebenszeit des Patienten (Abbildung 26, Tabelle 49).

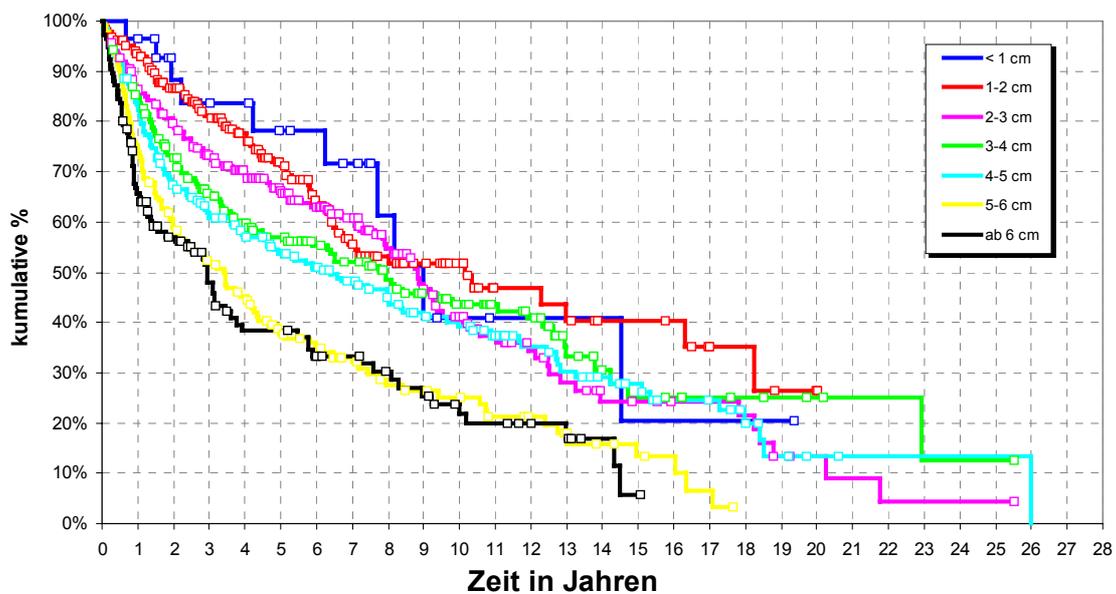


Abbildung 26: Überlebensverläufe (nach Kaplan-Meier) nach Tumorausdehnung

Tabelle 49: Deskriptive Statistiken zum Überleben nach Tumorausdehnung (n=1071)

Tumorgröße	Überlebensstatus					Überlebenschancen							
	n	verst.	lebend	%	mittl. Überlebenszeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.	
< 1 cm	28	10	18	64%	10 (SE 2, CI zu 95% 7-14)	15 J.	9 J.	6 J.	96%	88%	78%	41%	
1-2 cm	187	69	118	63%	11 (SE 1, CI zu 95% 9-12)	20 J.	10 J.	4 J.	94%	87%	72%	52%	
2-3 cm	231	118	113	49%	10 (SE 1, CI zu 95% 8-11)	14 J.	9 J.	3 J.	86%	80%	66%	41%	
3-4 cm	190	102	88	46%	10 (SE 1, CI zu 95% 9-12)	15 J.	8 J.	2 J.	85%	73%	57%	44%	
4-5 cm	182	117	65	36%	9 (SE 1, CI zu 95% 8-11)	15 J.	6 J.	1 J.	82%	67%	54%	39%	
5-6 cm	137	105	32	23%	6 (SE 1, CI zu 95% 5-7)	9 J.	3 J.	1 J.	74%	59%	38%	25%	
ab 6 cm	116	79	37	32%	5 (SE 1, CI zu 95% 4-6)	9 J.	3 J.	1 J.	66%	57%	38%	22%	
Total	1071	600	471	44%	9 (SE 0, CI zu 95% 8-10)	15 J.	7 J.	2 J.	83%	73%	57%	39%	

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit),

CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Es zeigen sich deutlich abnehmende Überlebenschancen, je größer der Tumor ist. In der Kategorie der Tumore bis zu einer Größe von 20 mm beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate noch knapp über 90%, während sie bei 20 bis 30 mm großen Tumoren bereits auf 86% abfällt. Tumore der Größe 40 bis 50 mm liegen noch bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von 82%, während diese in der Kategorie 50 bis 60 mm nur noch 74% beträgt. Bei Tumoren größer als 60 mm sinkt die Überlebensrate noch weiter auf 66% ab.

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 10 bis 20 mm großen Tumoren bei 72%. Diese sinkt dann kontinuierlich auf 66% bei einer Größe von 20 bis 30 mm, 57% in der Gruppe zwischen 30 und 40 mm und letztendlich auf 38% in der Kategorie von 50 bis 60 mm.

Entsprechend verhält es sich mit der 10-Jahres-Überlebensrate. Bei Tumoren der Größe 10 bis 20 mm beträgt diese 52% und fällt dann kontinuierlich auf 44% bei einer Größe von 30 bis 40 mm, 39% bei der Größe 40 bis 50 mm, 25% in der Gruppe von 50 bis 60 mm und erreicht bei einer Größe ab 60 mm nur noch 22%.

3.5.3 Überlebensdauer nach Tumorlokalisation

Es wird an dieser Stelle ausschließlich auf die 4 Hauptlokalisationen (Mundboden, Zunge, Unterkiefer und Lippe) eingegangen (Abbildung 27, Tabelle 50, Tabelle 51).

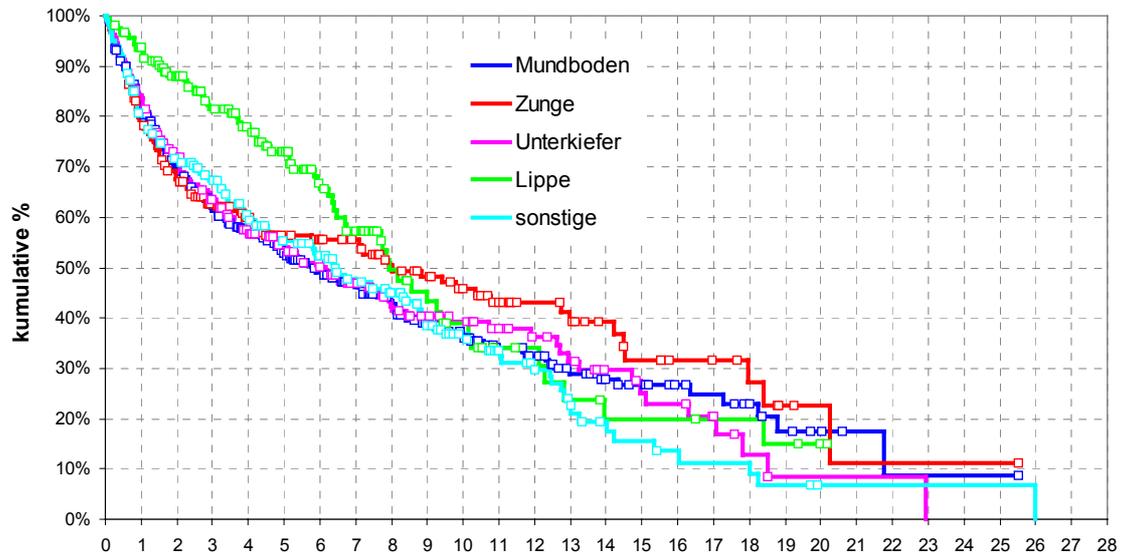


Abbildung 27: Überlebensraten (nach Kaplan-Meier) nach Tumorlokalisation

Tabelle 50: Deskriptive Statistiken zum Überleben nach Tumorlokalisation (n=1081)

	Überlebensstatus					Überlebenschancen						
	n	verst.	lebend	%	mittl. Überlebenszeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
Mundboden	335	199	136	41%	9 (SE 1, CI zu 95% 8-10)	16 J.	6 J.	1 J.	82%	69%	53%	36%
Zunge	185	96	89	48%	10 (SE 1, CI zu 95% 8-12)	18 J.	8 J.	1 J.	79%	68%	56%	46%
Unterkiefer	183	111	72	39%	8 (SE 1, CI zu 95% 7-10)	15 J.	6 J.	2 J.	84%	72%	54%	39%
Lippe	158	63	95	60%	9 (SE 1, CI zu 95% 8-11)	13 J.	8 J.	4 J.	94%	88%	73%	39%
sonstige	220	138	82	37%	8 (SE 1, CI zu 95% 7-9)	13 J.	6 J.	2 J.	80%	72%	55%	37%
Total	1081	607	474	44%	9 (SE 0, CI zu 95% 8-10)	15 J.	7 J.	2 J.	83%	73%	57%	39%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich).

Tabelle 51: Explorative Signifikanzprüfung mittels log-rank-Test zur Unterschiedsprüfung der Verlaufskurven der obigen Abbildung (p-Werte ≤ 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin)

Lokalisation	Mundboden	Zunge	Unterkiefer	Lippe
Zunge	$\chi^2=1.2$ $p=0.28$ n.s.			
Unterkiefer	$\chi^2=0.0$ $p=0.97$ n.s.	$\chi^2=1.1$ $p=0.30$ n.s.		
Lippe	$\chi^2=6.6$ $p=0.01$ *	$\chi^2=1.7$ $p=0.19$ n.s.	$\chi^2=5.0$ $p=0.03$ *	
sonstige	$\chi^2=0.2$ $p=0.68$ n.s.	$\chi^2=2.4$ $p=0.12$ n.s.	$\chi^2=0.2$ $p=0.67$ n.s.	$\chi^2=6.1$ $p=0.01$ *

Die Tumoren der Lippe haben eine gering bessere Prognose als die übrigen Lokalisationen. Zum Abschluss des Beobachtungszeitraums dieser Untersuchung waren von insgesamt 158 Patienten noch 95 (60 %) am Leben, verglichen mit 48 % der Patienten mit Zungenkarzinomen, 41% mit Mundbodenkarzinomen und 39 % mit Karzinomen des Unterkiefers.

Vergleicht man die Überlebenschancen der einzelnen Tumorlokalisationen miteinander, so zeigen sich die besten Überlebenschancen bei den Karzinomen der Lippe. Betrachtet man die 1-Jahres-Überlebensraten weisen diese einen mit 94 % einen deutlichen Vorsprung vor den Karzinomen des Unterkiefers mit 84 %, des Mundbodens mit 82% und der Zunge mit 79% auf (Tabelle 50).

Auch in der 2-Jahres-Überlebensrate führt diese Gruppe mit 88 %, in der 5-Jahres-Überlebensrate mit 73 % deutlich vor den anderen Lokalisationen.

Die zweitbesten Überlebenschancen zeigen sich in der Gruppe der Zungenkarzinome. Während die Überlebenschancen in den ersten 2 postoperativen Jahren noch deutlich hinter denen der Mundboden- und Unterkieferkarzinome liegen, weisen die Zungenkarzinome in der 5-Jahres-Überlebensrate bereits einen deutlichen Vorsprung auf, der sich auch in der 10-Jahres-Überlebensrate darstellt.

Die Karzinome des Mundbodens und des Unterkiefers verhalten sich hinsichtlich ihrer Überlebenschancen ähnlich.

3.5.4 Überlebensdauer nach T-Stadium

Einen Überblick über die Überlebensraten in Abhängigkeit vom T-Stadium geben Abbildung 28 und Tabelle 52.

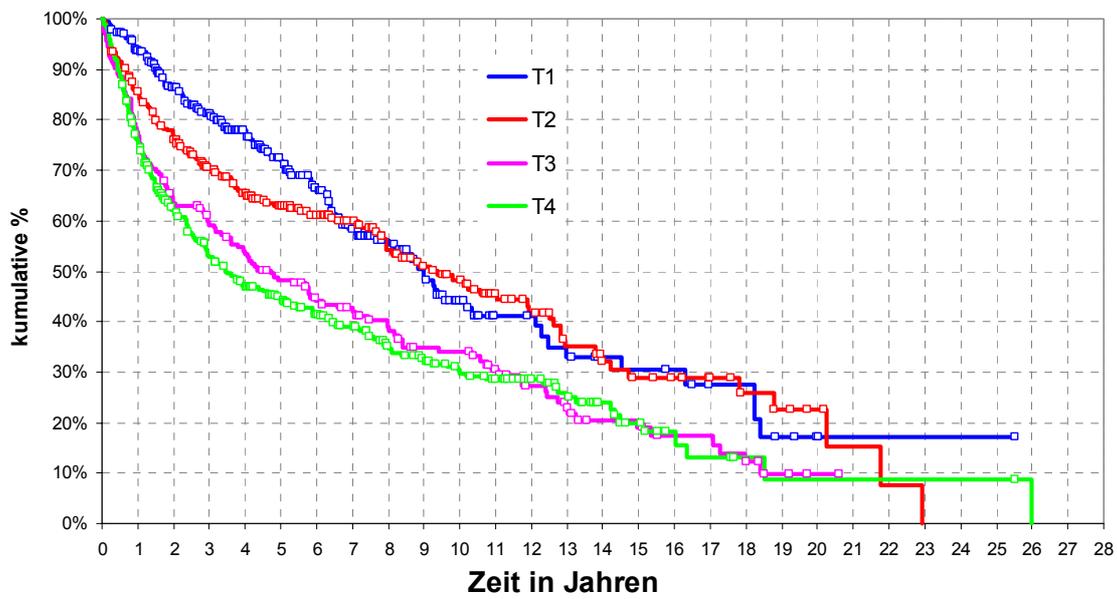


Abbildung 28: Überlebensraten (nach Kaplan-Meier) nach T-Stadium

Tabelle 52: Deskriptive Statistiken zum Überleben nach T-Stadium (n=1081)

	Überlebensstatus				Überlebenschancen							
	n	verst.	lebend	%	mittl. Überlebenszeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
T1	292	117	175	60%	11.1 (SE 0.8, CI 95% 9.6-12.7)	18 J.	9 J.	4 J.	94%	86%	72%	44%
T2	263	131	132	50%	10.3 (SE 0.6, CI 95% 9.0-11.5)	19 J.	9 J.	2 J.	85%	77%	63%	48%
T3	165	122	43	26%	7.3 (SE 0.6, CI 95% 6.2-8.5)	12 J.	4 J.	1 J.	77%	64%	48%	34%
T4	350	229	121	35%	7.5 (SE 0.6, CI 95% 6.3-8.7)	13 J.	3 J.	1 J.	76%	62%	44%	30%
Total	1081	607	474	44%	9 (SE 0, CI zu 95% 8-10)	15 J.	7 J.	2 J.	83%	73%	57%	39%

Es zeigen sich abnehmende Überlebenschancen je höher das T-Stadium ist. In der Kategorie der T1-Tumoren beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate 94% und sinkt auf 85% bei T2-Tumoren, 77% bei T3 und 76% bei T4-Tumoren.

Die 5-Jahres-Überlebensraten sinken von 72% für das Stadium T1 auf 63% (T2), 48% (T3) und 44% für das Stadium T4.

Entsprechend verhalten sich die 10-Jahres-Überlebensraten. Während die 10-Jahres-Überlebensrate für T1-Tumoren noch bei 44% liegt, fällt diese auf 39% im Stadium T4 ab.

3.5.5 Überlebensdauer nach präoperativem Lymphknotenbefall

Abbildungen 29 und Tabelle 53 stellen einen Überblick über die Überlebensraten bei präoperativem Lymphknotenbefall in Abhängigkeit zu den verschiedenen Parametern der N – Klassifikation dar.

Die Patienten mit einem Nx – Status wurden in der graphischen Darstellung nicht gesondert aufgeführt.

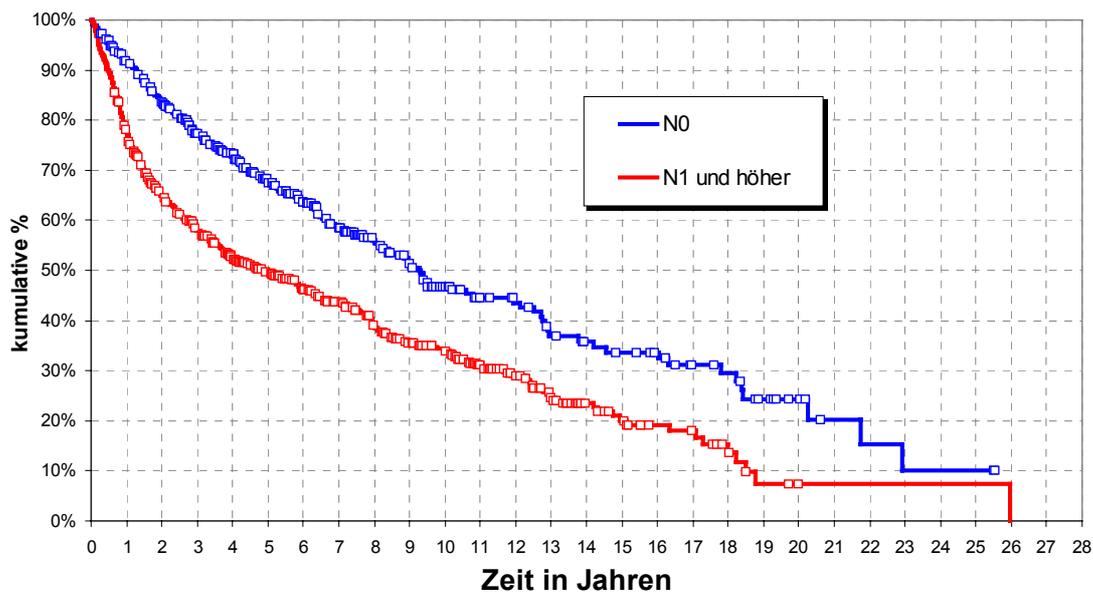


Abbildung 29: Überlebensverläufe (nach Kaplan-Meier) nach Lymphknotenbeteiligung

Tabelle 53: Deskriptive Statistiken zum Überleben nach Lymphknotenbeteiligung (n=1002)

Beteiligung der Lymphknoten	Überlebensstatus				Überlebenschancen							
	n	verst.	lebend	%	mittl. Überlebenszeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
N0	385	177	208	54%	11 (SE 1, CI zu 95% 10-12)	18 J.	9 J.	3 J.	92%	84%	68%	47%
N1 und höher	617	399	218	35%	8 (SE 0, CI zu 95% 7-9)	13 J.	5 J.	1 J.	77%	65%	50%	34%
Total	1002	576	426	43%	9 (SE 0, CI zu 95% 8-10)	15 J.	7 J.	2 J.	83%	72%	56%	39%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich).

Patienten mit einer Lymphknotenbeteiligung hatten signifikant reduzierte Überlebenschancen ($p < 0,001^{***}$, überprüft mittels log-rank-Test). Die 1-Jahres-Überlebensrate ist um etwa 15%, die 2-Jahres-Überlebensrate und 5-Jahres-Überlebensrate um nahezu 20% geringer, wenn die Lymphknoten befallen sind.

Ein ähnliches Bild zeigt sich, wenn man die Lymphknotenbeteiligung differenzierter betrachtet (Abbildung 30, Tabelle 54).

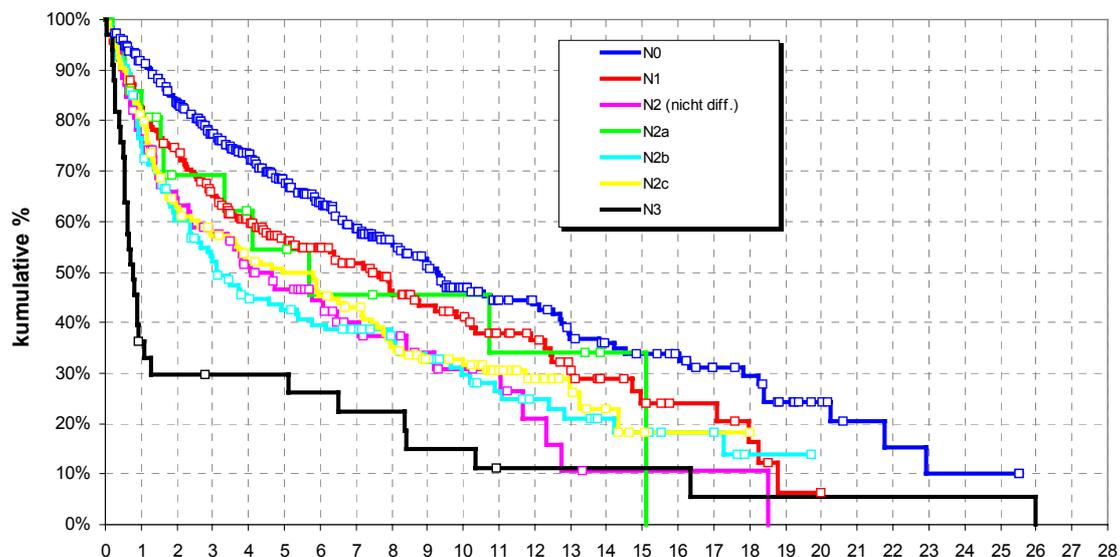
**Abbildung 30: Überlebensverläufe (nach Kaplan-Meier) nach Lymphknotenbeteiligung**

Tabelle 54: Deskriptive Statistiken zum Überleben nach Lymphknotenbeteiligung (n=1081)

N-Klassifikation	Überlebensstatus				Überlebenschancen							
	n	verst.	lebend	%	mittl. Überlebenszeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
N0	385	177	208	54%	11 (SE 1, CI zu 95% 10-12)	18 J.	9 J.	3 J.	92%	84%	68%	47%
N1	217	124	93	43%	9 (SE 1, CI zu 95% 7-10)	15 J.	7 J.	2 J.	82%	74%	57%	41%
N2 (nicht diff.)	78	50	28	36%	6 (SE 1, CI zu 95% 5-8)	12 J.	4 J.	1 J.	76%	65%	47%	31%
N2a	21	11	10	48%	8 (SE 2, CI zu 95% 5-11)	15 J.	6 J.	2 J.	81%	69%	54%	45%
N2b	120	84	36	30%	7 (SE 1, CI zu 95% 5-8)	11 J.	3 J.	1 J.	76%	60%	43%	30%
N2c	148	100	48	32%	7 (SE 1, CI zu 95% 6-8)	13 J.	5 J.	1 J.	81%	63%	50%	32%
N3	33	30	3	9%	4 (SE 1, CI zu 95% 2-7)	7 J.	1 J.	1 J.	36%	30%	30%	15%
NX	70	25	45	64%	9 (SE 1, CI zu 95% 7-11)	14 J.	9 J.	3 J.	86%	79%	63%	47%
nicht mögl.	9	6	3	33%	11 (SE 2, CI zu 95% 7-16)	18 J.	14 J.	5 J.	89%	89%	67%	56%
Total	1081	607	474	44%	9 (SE 0, CI zu 95% 8-10)	15 J.	7 J.	2 J.	83%	73%	57%	39%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Die Überlebenschancen sinken mit zunehmendem Grad der Lymphknotenbeteiligung. Während die 1-Jahres-Überlebenschance bei den Patienten mit N0 – Status noch 92% beträgt, sinkt sie bereits bei den Patienten mit N1– Status auf 82% und bei denjenigen mit N2-, N2a-, N2b- und N2c – Status weiter auf 81% bis 76% ab.

Patienten mit präoperativ festgelegtem N3 – Status haben nur noch eine 1-Jahres-Überlebenschance von 36%.

Parallel dazu verhalten sich die 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten. Während Patienten mit einem N0 – Status noch eine 2-Jahres-Überlebenschance von 84% haben, fällt diese mit einem N1 – Status bereits auf 74% und bei einem N3 – Status auf 30% ab. Im 5. postoperativen Jahr haben Patienten mit N0– Status einen Überlebenschance von 68%. Diese sinkt bei einem N1 – Status auf 57% und einem N3-Status auf 30% ab.

Betrachtet man die 10-Jahres-Überlebensraten, so betragen diese bei einem N0 – Status noch 47% und sinken mit zunehmendem Grad der Lymphknotenbeteiligung auf 15% bei einem N3 – Status ab.

3.5.6 Überlebensdauer nach Therapie

Diese wird eingeteilt nach dem jeweiligen Therapiekonzept.

3.5.6.1 Überlebensdauer bei alleiniger Strahlentherapie

Insgesamt erhielten 55 Patienten als alleinige Therapie eine Strahlentherapie. Von diesen Patienten konnten 54 in die Überlebensstatistik aufgenommen werden.

Abbildung 31, Tabelle 55 und Tabelle 56 geben einen Überblick über die unterschiedlichen Therapien und deren Prognosen.

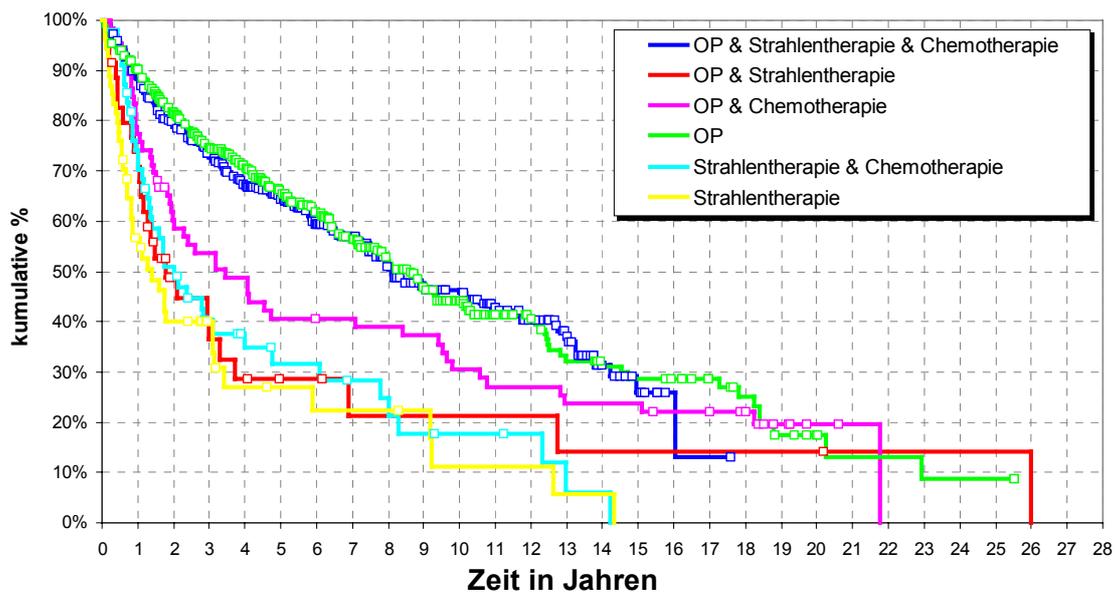


Abbildung 31: Überlebensverläufe (nach Kaplan-Meier) nach Therapie

Tabelle 55: Deskriptive Statistiken zum Überleben nach Therapie (n=1081)

	Überlebensstatus				mittl. Überlebenszeit	Überlebenschancen							
	n	verst.	lebend	%		25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.	
OP & Strahlentherapie & Chemotherapie	370	181	189	51%	8.9 (SE 0.4, CI 95% 8.1-9.7)	16 J.	8 J.	3 J.	88%	79%	64%	46%	
OP & Strahlentherapie	35	25	10	29%	6.1 (SE 1.8, CI 95% 2.5-9.7)	7 J.	2 J.	1 J.	71%	49%	28%	21%	
OP & Chemotherapie	66	51	15	23%	7.8 (SE 1.0, CI 95% 5.7-9.8)	13 J.	3 J.	1 J.	77%	60%	41%	30%	
OP	427	205	222	52%	10.4 (SE 0.6, CI 95% 9.3-11.5)	18 J.	9 J.	3 J.	90%	82%	66%	44%	
Strahlentherapie & Chemotherapie	55	41	14	25%	4.5 (SE 0.7, CI 95% 3.1-5.9)	8 J.	2 J.	1 J.	70%	51%	32%	18%	
Strahlentherapie	54	40	14	26%	3.7 (SE 0.7, CI 95% 2.2-5.1)	6 J.	1 J.	1 J.	57%	40%	27%	11%	
Chemotherapie	9	8	1	11%	8.4 (SE 2.8, CI 95% 2.9-14.0)	17 J.	8 J.	0 J.	56%	56%	56%	42%	
keine Therapie	65	56	9	14%	5.0 (SE 0.8, CI 95% 3.4-6.6)	10 J.	2 J.	0 J.	58%	50%	30%	24%	
Total	1081	607	474	44%	9.1 (SE 0.3, CI 95% 8.5-9.8)	15 J.	7 J.	2 J.	83%	73%	57%	39%	

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Tabelle 56: Explorative Signifikanzprüfung mittels log-rank-Test zur Unterschiedsprüfung der Verlaufskurven der obigen Abbildung (p-Werte ≤ 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin)

OP & Strahlentherapie & Chemotherapie (n=1081)	OP & Strahlentherapie & Chemotherapie	OP & Strahlentherapie	OP & Chemotherapie	OP	Strahlentherapie & Chemotherapie	Strahlentherapie
	$\chi^2=15.8$ p<0.001 ***					
OP & Strahlentherapie						
OP & Chemotherapie	$\chi^2=4.9$ p=0.03 *	$\chi^2=1.8$ p=0.18 n.s.				
OP	$\chi^2=0.1$ p=0.73 n.s.	$\chi^2=15.0$ p<0.001 ***	$\chi^2=5.1$ p=0.02 *			
Strahlentherapie & Chemotherapie	$\chi^2=29.7$ p<0.001 ***	$\chi^2=0.0$ p=0.92 n.s.	$\chi^2=4.3$ p=0.04 *	$\chi^2=33.7$ p<0.001 ***		
Strahlentherapie	$\chi^2=48.4$ p<0.001 ***	$\chi^2=1.2$ p=0.28 n.s.	$\chi^2=9.9$ p=0.002 **	$\chi^2=52.9$ p<0.001 ***	$\chi^2=0.9$ p=0.33 n.s.	
Chemotherapie	$\chi^2=0.1$ p=0.81 n.s.	$\chi^2=0.0$ p=0.88 n.s.	$\chi^2=0.4$ p=0.54 n.s.	$\chi^2=1.4$ p=0.25 n.s.	$\chi^2=2.5$ p=0.12 n.s.	$\chi^2=2.9$ p=0.09 n.s.

Wie aus Tabelle 55 hervorgeht, waren am Ende des Beobachtungszeitraums von 20 Jahren von 54 Patienten noch 14 Patienten (26%) am Leben.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 4 Jahre. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 57%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 27% und die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 11%.

3.5.6.2 Überlebensdauer bei alleiniger Chemotherapie

Von den insgesamt 9 Patienten, die einer Chemotherapie als alleiniger therapeutischer Maßnahme unterzogen wurden, konnten alle in die Überlebensstatistik mit aufgenommen werden. Wie aus Tabelle 55 ersichtlich, lebte zum Ende des Beobachtungszeitraums von 20 Jahren noch 1 Patient (11%).

Die mittlerer Überlebenszeit betrug 8 Jahre. Die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebenschancen betragen 56%, die 10-Jahres-Überlebenschance 42%.

Auf die graphische Darstellung wurde aufgrund der geringen Patientenzahl verzichtet.

3.5.6.3 Überlebensdauer bei kombinierter Strahlen- und /oder Chemotherapie und Operation

In Abbildung 31 sind 4 Therapiekombinationen – alleinige Operation, Operation und Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie und Operation mit Radio-Chemo-Therapie – graphisch dargestellt.

Operierte Patienten mit einer kombinierten Radio- Chemo-Therapie und Patienten, die nur einer Operation unterzogen wurden, hatten, selbst nach 10 Jahren, vergleichbare Überlebenschancen (46% bzw. 44%). Wie aus der Tabelle 55 hervorgeht, liegen diese auch deutlich über den Überlebenschancen der übrigen Patienten die zusätzlich zur Operation mit einer alleinigen Strahlen- oder Chemotherapie behandelt wurden.

Am Ende des Beobachtungszeitraums von 20 Jahren waren von den Patienten mit alleiniger Operation und jenen mit zusätzlicher Radio-Chemo-Therapie noch knapp über 50% am Leben. Im Gegensatz dazu waren von den Patienten, die zusätzlich zu ihrer Operation nur eine alleinige Strahlen- oder Chemotherapie bekamen 29% bzw. 23% am Leben.

Die Gruppe von Patienten, die sich zusätzlich einer präoperativen Strahlentherapie unterzog schnitt somit deutlich am schlechtesten ab. Während die 1-Jahres-Überlebensrate bei 71% lag, sank sie im 2. postoperativen Jahr auf 49%. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 28% und sinkt auf 21% im zehnten postoperativen Jahr. Diese Daten werden bestätigt durch die Tatsache, dass diese Patienten meist bereits große Tumoren hatten.

3.5.6.4 Überlebensdauer bei Nachbestrahlung

Abbildung 32 und Tabelle 57 zeigen, dass Patienten mit einer Nachbestrahlung post OP ein signifikant ($p=0,03^*$, log-rank-Test) erhöhtes Sterberisiko haben.

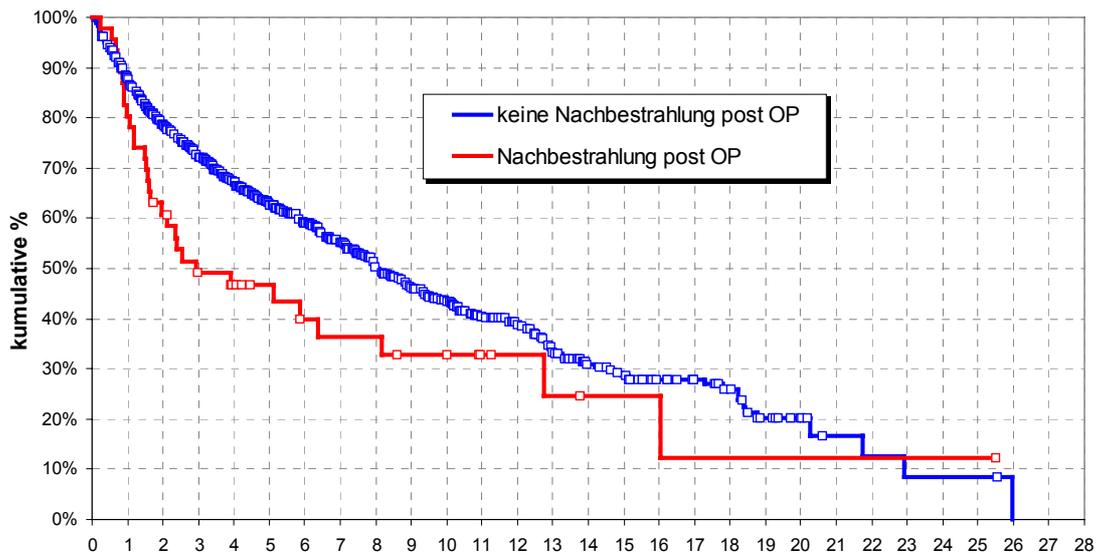


Abbildung 32: Überlebensverläufe (nach Kaplan-Meier) in Abhängigkeit von der Nachbestrahlung

Tabelle 57: Deskriptive Statistiken zum Überleben in Abhängigkeit von der Nachbestrahlung (Kollektiv der operierten Patienten) (n=898)

Nachbestrahlung post OP	Überlebensstatus					Überlebenschancen						
	n	verst.	lebend	%	mittl. Überlebenszeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
keine Nachbestrahlung post OP	852	432	420	49%	10 (SE 0, CI zu 95% 9-11)	18 J.	8 J.	3 J.	88%	79%	63%	43%
Nachbestrahlung post OP	46	30	16	35%	8 (SE 2, CI zu 95% 5-11)	13 J.	3 J.	1 J.	80%	61%	47%	33%
Total	898	462	436	49%	10 (SE 0, CI zu 95% 9-11)	18 J.	8 J.	2 J.	88%	78%	62%	43%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Von 46 Patienten, die nach ihrer Operation eine Nachbestrahlung erhielten, waren am Ende des Beobachtungszeitraums von 20 Jahren noch 16 (35%) am Leben.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 8 Jahre. Somit lagen die Überlebenschancen in allen Überwachungszeiträumen deutlich unter denen jener Patienten, die keiner Nachbestrahlung unterzogen wurden. Das liegt an dem Umstand, dass bei diesen Patienten meist der Tumor nicht im Gesunden entfernt werden konnte und sich noch vitale Tumorzellen am Resektionsrand oder in den ableitenden Lymphwegen befanden. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 80%, fiel im zweiten postoperativen Jahr auf 61% und im fünften postoperativen Jahr auf 47% ab. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug 33%.

3.5.7 Überlebensdauer nach Rezidiv

Von 216 Patienten, die von einem Rezidiv betroffen waren, konnten 208 Patienten in die Überlebensstatistik mit aufgenommen werden.

Abbildung 33 und Tabelle 58 zeigen die Überlebenschancen nach einem Rezidiv.

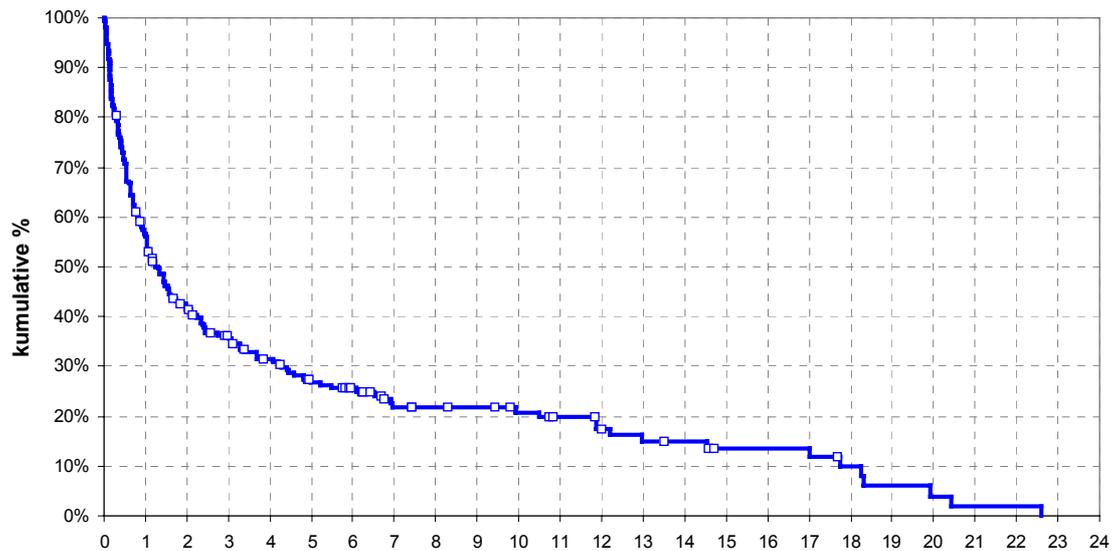


Abbildung 33: Überlebensverlauf (nach Kaplan-Meier) in Abhängigkeit vom Rezidivbefall

Tabelle 58: Deskriptive Statistiken zum Überleben in Abhängigkeit vom Rezidivbefall (n=208)

		Überlebensstatus			Überlebenschancen						
n	verst.	lebend	%	mittl. Überlebenszeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
208	167	41	20%	5 (SE 1, CI zu 95% 4-6)	6 J.	1 J.	0 J.	56%	41%	27%	21%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Von den 208 Patienten waren am Ende des Beobachtungszeitraums von 20 Jahren noch 41 (20%) am Leben.

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 5 Jahre. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 56% und fällt auf 41% im zweiten postoperativen Jahr. Die Überlebenschancen sinken auf 27% im fünften und 21% im zehnten postoperativen Jahr.

Differenziert man nach Rezidivtypen (lokal – regionär – Metastase) so ergibt sich folgendes Bild (Abbildung 34, Tabelle 59, Tabelle 60): Das Auftreten von lokalen Metastasen geht mit statistisch signifikant geringeren Überlebenschancen einher, als das Auftreten von regionären oder lokalen Rezidiven.

Von insgesamt 67 Patienten, die von einer lokalen Metastasierung betroffen waren, lebten am Ende des Beobachtungszeitraum von 20 Jahren nur noch 8 (12%). Im Vergleich dazu lebten noch 17 Patienten (19%) mit lokalen und 7 Patienten (24%) mit regionären Rezidiven.

Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit lokalen Metastasen beträgt 4 Jahre. Die 1-Jahres-Überlebenschancen lagen mit 54% noch knapp über den 49% für Patienten mit lokalen Rezidiven, fielen jedoch im zweiten postoperativen Jahr auf 37% ab und liegen damit hinter den Lokalrezidiven zurück. Dies gilt auch für die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten, die bei 20% bzw. 12% liegen.

Patienten mit regionären Rezidiven haben vergleichsweise bessere Aussichten. So beträgt hier die mittlere Überlebenszeit 7 Jahre. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt hier noch bei 72% und fällt auf 59% im zweiten postoperativen Jahr. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 31%.

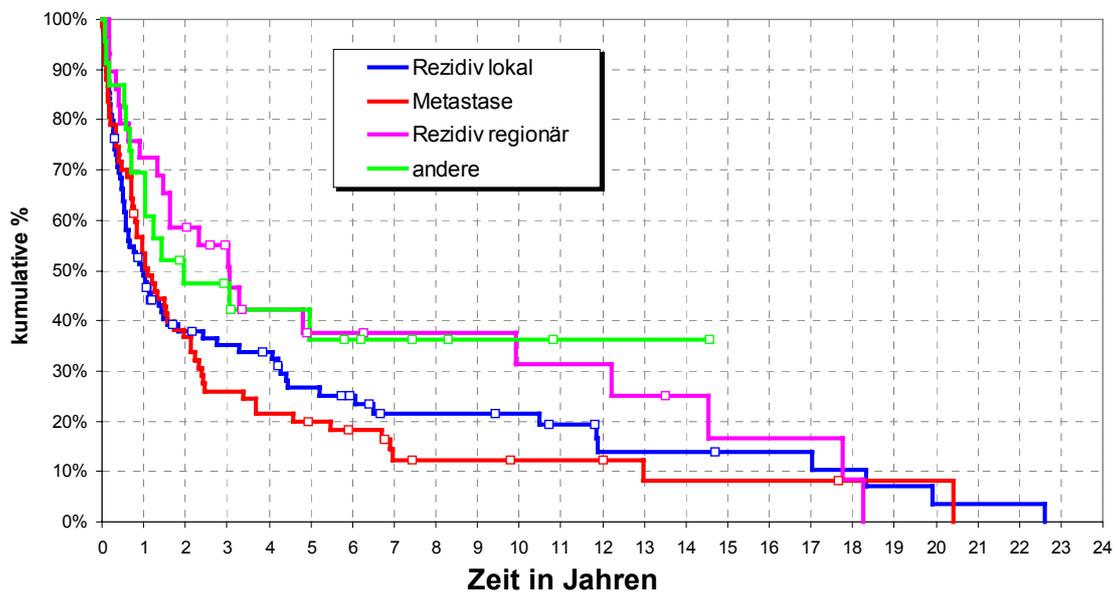


Abbildung 34: Überlebensverläufe (nach Kaplan-Meier) nach Art des Rezidivs

Tabelle 59: Deskriptive Statistiken zum Überleben in Abhängigkeit von der Rezidivart (n=208)

Rezidiv	Überlebensstatus				Überlebenschancen							
	n	verst.	lebend	%	mittl. Überlebenszeit	25%	50%	75%	1 J.	2 J.	5 J.	10 J.
Rezidiv lokal	89	72	17	19%	5 (SE 1, CI zu 95% 3-6)	5 J.	1 J.	0 J.	49%	38%	27%	22%
Metastase	67	59	8	12%	4 (SE 1, CI zu 95% 2-5)	3 J.	1 J.	0 J.	54%	37%	20%	12%
Rezidiv regionär	29	22	7	24%	7 (SE 1, CI zu 95% 4-9)	12 J.	3 J.	1 J.	72%	59%	38%	31%
andere	23	14	9	39%	6 (SE 1, CI zu 95% 3-9)	15 J.	2 J.	1 J.	70%	47%	36%	36%
Total	208	167	41	20%	5 (SE 1, CI zu 95% 4-6)	6 J.	1 J.	0 J.	56%	41%	27%	21%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Tabelle 60: Explorative Signifikanzprüfung mittels log-rank-Test zur Unterschiedsprüfung der Verlaufskurven der obigen Abbildung (p-Werte ≤ 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin)

Rezidiv	Rezidiv lokal	Metastase	Rezidiv regionär
Metastase	$\chi^2=0.3$ p=0.62 n.s.		
Rezidiv regionär	$\chi^2=1.9$ p=0.17 n.s.	$\chi^2=4.1$ p=0.04 *	
Andere	$\chi^2=2.2$ p=0.14 n.s.	$\chi^2=3.4$ p=0.06 n.s.	$\chi^2=0.0$ p=0.95 n.s.

4. Diskussion

Maligne Tumoren des oberen Aerodigestivtrakts stehen weltweit an 5. Stelle der Krebserkrankungen. Die Weltgesundheitsorganisation WHO diagnostizierte allein im Jahr 1996 575.000 Neuerkrankungen weltweit (WHO, 1997). Bei 90-95% der Karzinome des oberen Aerodigestivtrakts handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (LEE et al., 1991; WHO, 1997; Charabi et al., 2000). In epidemiologischen Untersuchungen konnte ein signifikanter Unterschied innerhalb Europas (BLACK et al., 1997) und global (FRANCESCHI et al., 2000) festgestellt werden. Besonders hohe Inzidenzen finden sich in Nordfrankreich (49,9:100.000 Männer), in Südindien (20:100.000 Männer) sowie in weiten Bereichen Europas und Lateinamerikas.

Nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft wird die Entstehung von oralen Dysplasien und Plattenepithelkarzinomen auf ein multifaktorielles Geschehen zurückgeführt. Die Hauptrisikofaktoren sind chronischer Alkohol- und Nikotinabusus. Eine Studie des Arhus Kommunehospitals in Dänemark ergab einen deutlichen Einfluss von Tumorgröße und Tabakkonsum auf die Überlebensprognose der Patienten. Der Einfluss von Alkoholkonsum war vergleichsweise geringer (BUNDGAARD, et al., 1995). Als Kofaktoren konnten Vitaminmangel, schlechte Mundhygiene, chronische Reizungen durch Prothesen, humane Papillomviren, Tätigkeiten in der Holz- und Nickelindustrie, ionisierende Strahlen, genetische Defekte und Immundefekte identifiziert werden (BINNIE, 1983; SON, 1985; MASHBERG, 1989; BORN et al., 1996; REICHART, 2000; MILLER, 2001).

Im Verlauf der Karzinomgenese lassen sich bei einem Teil der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle prä-maligne Vorläuferläsionen, die sich als Erythroplakie oder Leukoplakie manifestieren können, identifizieren (SCUBBIA, 2001). Eine 1989 veröffentlichte niederländische Studie an 212 Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle wies eine Koexistenz von prä-malignen Vorläuferläsionen bei 48% der Patienten nach (HODGEWIND et al., 1989). Eine im Jahr 2000 in Deutschland durchgeführte epidemiologische Studie über orale Leukoplakien ermittelte eine Prävalenz für Männer von 2,3% und für Frauen von 0,9

(REICHART, 2000). Der Häufigkeitsgipfel befindet sich im 5. Lebensjahrzehnt. Obwohl nur 3-6% der oralen Leukoplakien innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren transformieren (WHO, 1978), zeigen sich Transformationsraten zwischen 16% und 36% bei histopathologisch dysplastischen Veränderungen (LUMERMANN, 1995). Aufgrund fehlender Frühsymptome, oftmals erst in fortgeschrittenen Stadien auftretende Schmerzen oder Beeinträchtigungen, und Läsionen an schwer einsichtbaren Stellen, erfolgt der Arztbesuch meist sehr spät (GUGGENHEIMER, 1989).

4.1 Geschlecht und Alter

Der männliche Anteil liegt mit 80% deutlich über dem weiblichen mit 20%. Dies entspricht einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 4:1. Innerhalb der vorliegenden Untersuchung nimmt der Anteil der Männer mit zunehmendem Alter stetig ab, während der Anteil der Frauen mit steigendem Alter zunimmt.

Im Vergleich zu vorangegangenen Würzburger Studien nahm der Anteil der Männer innerhalb des gesamten Patientenkollektivs in den letzten Jahren deutlich zu. Während bei ORDUNG (1988) in den Jahren 1981-1986 noch ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 3,1:1 vorlag, lag in einer weiteren Studie von ORDUNG (1992) aus den Jahren 1981-1991 bereits ein Verhältnis von 5:1 vor. Die Studie von MAHLENDORFF (1995) aus den Jahren 1981-1991 ergab ebenfalls ein Verhältnis von 5:1.

Die Ergebnisse liegen auch im Rahmen der in der Literatur beschriebenen. So ergab eine saudiarabische Studie des Armed Forces Hospital Riyadh über 228 Patienten ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2:1 (AL-BALAWI, 2002). PLATZ et al. (1986) geben ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2,7 :1 an, FRIES et al. (1997) von 3:1, FAYOS und LAMPE (1972) von 4,2:1 und MOHR et al. (1994) und KRIFKA et al. (1991) ein Verhältnis von 5:1.

Das Überwiegen der Männer könnte unter anderem als Folge eines erhöhten Alkohol- und Tabakkonsums anzusehen sein (BAUER, 1963). Zum Zeitpunkt der Erstaufnahme haben Männer im Vergleich zu Frauen meist fortgeschrittenere Tumore, da sie oftmals

wesentlich später als Frauen einen Arzt konsultieren (STELL, 1992). Die vielfach geäußerte Vermutung, dass der Anteil der Frauen – ähnlich wie beim Bronchuskarzinom – durch Angleichung an vorwiegend männliche Gewohnheiten (Nikotin, Alkohol) ständig im Zunehmen begriffen sei, konnte durch die prospektive DÖSAK- Studie über Plattenepithelkarzinome der Lippen der Mundhöhle und des Oropharynx widerlegt werden. Der Anteil weiblicher Patienten hat in der prospektiven Studie sogar geringfügig abgenommen, 20,7% prospektiv versus 24,1% retrospektiv (PLATZ et al., 1988).

Das Durchschnittsalter des Würzburger Patientengutes der vorliegenden Untersuchung liegt bei 59 Jahren. In vergleichbaren Studien ergab sich ein Durchschnittsalter von 57 Jahren (KRIFKA, 1991) oder 60 Jahren (SCHUHMAN, 1991). FARR und ATHUR (1972) sehen den Häufigkeitsgipfel ebenfalls im 6. Dezennium. In der Literatur wird seit längerem über eine Verlagerung der Inzidenz von Karzinomen der Mundhöhle in ein jüngeres Alter berichtet. KROLLS und HOFFMAN berichteten 1976 in einer Studie von 14.253 Patienten aus den USA über den Trend der Manifestation bei jüngeren Patienten, obwohl der Manifestationsgipfel in dieser Studie im 7. Lebensjahrzehnt lag. Auch BENAK et al. (1970), FAYOS und LAMPE (1972), Fries et al. (1978, 1979) und BUKAL et al. (1980) sehen den Häufigkeitsgipfel in 7. Dezennium. PLATZ et al. (1988) finden in der prospektiven DÖSAK- Studie einen deutlichen Anstieg der Häufigkeit im 6. (um 11%) und stärker noch im 5. Dezennium (um 67%). Auch in der Gruppe der unter 40-jährigen zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Inzidenz. Die Gründe hierfür scheinen auf der einen Seite ein verstärkter Alkohol- und Nikotinkonsum im jugendlichen Alter, eine gesteigerte Aufnahmefähigkeit der jugendlichen Mukosa für karzinogene Stoffe, sowie schwerwiegendere Auswirkungen dieser Substanzen auf die Mukosa der jungen Patienten zu sein (LIPKIN et al., 1985). Auf der anderen Seite spielen vermutlich auch genetische Defekte, z.B. ein Unvermögen, DNA – Schäden zu reparieren (SCULLY, 2000; SCULLY et al., 2000; FAN, 2001), oder erworbene Immundefekte, wie eine erhöhte HIV – Rate unter den jüngeren Patienten (SINGH et al., 1996), eine Rolle.

In der vorliegenden Untersuchung sind lediglich 6% des gesamten Patientenkollektivs 39 Jahre und jünger. 21% aller Patienten sind 70 Jahre und älter. Es zeigen sich deutlich gegeneinander verschobene Altersschwerpunkte bei Männern und Frauen. Während der Altersgipfel bei den Männern zwischen 50 und 59 Jahren liegt, verteilt sich der Schwerpunkt bei den Frauen zwischen dem 50. und 79. Lebensjahr. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus dem DÖSAK – Tumorregister (HOWALDT, 2000).

PLATZ et al. (1982) und SON und KAPP (1985) sehen die Tendenz zu schlechteren Überlebenschancen bei jüngeren Patienten in einem aggressiveren Tumorverhalten begründet. ORDUNG (1988) gibt als weiteren Grund noch zusätzlich einen erhöhten Alkohol- und Nikotinabusus mit entsprechenden Folgeerkrankungen besonders bei „social low grade“ Patienten an. Auch MAHLENDORFF (1995) bestätigte diese Angaben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 61% bei den unter 40- jährigen im Vergleich zu 67% bei den 41 bis 50- jährigen. Darüber hinaus wurde in dieser Studie auch die größte Rezidivhäufigkeit von 46% in der jüngsten Patientengruppe (< 40 Jahre) beobachtet. Umgekehrt wird bei älteren Patienten durch deren Polymorbidität die Prognose ebenfalls schlechter beurteilt. In diesem Alter treten vermehrt Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Leberfunktionsstörungen oder Diabetes mellitus Typ II auf, die sich wiederum negativ auf die Prognose auswirken.

4.2 Tumorart

In der vorliegenden Untersuchung litt der Großteil der Patienten (89%) an einem Primärtumor. Bei RAUCH (2001) war der Anteil der Primärtumoren in den Jahren 1981-1991 mit 91,4% gering höher gelegen.

Der Anteil der Primärtumore in der vorliegenden Untersuchung und in vorangegangenen Würzburger Studien liegt deutlich über denen, die in der Literatur zu finden sind. So berichtet HOWALDT et al. (1991) von 3166 im zentralen Tumorregister des DÖSAK registrierten Patienten, von denen lediglich 66,5% (2104 Patienten) an einem Primärtumor litten. Diese Zahl wird von HOWALDT (1991) jedoch nicht näher erläutert

4.3 Lokalisation

Ein Großteil der Karzinome des vorliegenden Patientengutes lagen im Bereich des Mundbodens (30,6%). Die Karzinome der Zunge (17,3%) und des Unterkiefers (17,2%) bildeten annähernd gleich große Gruppen. Tumoren der Lippe fanden sich in 14,5%.

In älteren Würzburger Studien fanden sich Tumoren des Mundbodens in 24-47% der Fälle, Tumoren der Zunge mit 15-23%, gefolgt von den Karzinomen des Unterkiefers mit 8-18% und denen der Lippe mit 9-11% (ORDUNG, 1988; MAHLENDORFF, 1995; VELLGUTH, 1997; RAUCH, 2001).

Die Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisationen des vorliegenden Patientenkollektivs zeigt eine deutliche Übereinstimmung mit den Literaturangaben. So befinden sich 13-40% der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle im Bereich des Mundbodens, 4-73 % im Bereich der Zunge, 8-23% im Bereich des Unterkiefers und 8-19% im Bereich der Lippe (FRIES et al., 1978; KRIFKA et al., 1991; LEE et al., 1991; REICH et al., 1991; CHEN et al., 1996; INAGI et al., 2002).

Ein Vergleich der retrospektiven DÖSAK- Studie (PLATZ et al., 1882) mit der prospektiven DÖSAK-Studie (PLATZ et al., 1988) zeigt eine deutliche Umverteilung der Hauptlokalisationen. Während in der retrospektiven Studie die Hauptlokalisation der Unterkiefer mit 26,4% darstellte, gefolgt von der Lippe mit 15%, dem Mundboden mit 13,6% und dem Zungenkörper mit 11,7%, beobachtete man in der prospektiven Studie den Mundboden mit 39,3% als Hauptlokalisation, gefolgt von Unterkiefer mit 28,1%, Zungenkörper mit 26,9% und der Lippe mit 21,4%. Diese Verteilung konnte auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden.

Da die vier genannten Lokalisationen 80% aller in dieser Untersuchung vertretenen Lokalisationen ausmachten, wurden gezielt die Überlebenschancen dieser Karzinome analysiert. Die Tumoren der Lippe ergaben durchwegs die besten Überlebensprognosen mit einer 5- Jahres- Überlebensrate von 73%, gefolgt den Tumoren der Zunge mit 56%, des Unterkiefers mit 54% und des Mundbodens mit 53%.

Im Vergleich mit den 5-Jahres-Überlebensraten von VELLGUTH (1997), lagen die Überlebensraten des vorliegenden Patientenkollektives deutlich unter den Vorangegangenen. So zeigten bei VELLGUTH (1997) die Patienten mit einem Zungenkarzinom mit 78% die deutlich beste 5-Jahres-Überlebensrate, gefolgt von den Unterkieferkarzinomen mit 69% und den Mundbodenkarzinomen mit 67%. Auf die Lippenkarzinome wurde in dieser Studie nicht eingegangen. Da jedoch bei VELLGUTH (1997) von einer positiven Selektion, im Sinne von ausschließlich mit einer kombinierten Radio-Chemotherapie behandelten Patienten, ausgegangen werden kann, ist ein direkter Vergleich dieser beiden Untersuchungen nicht möglich.

PLATZ et al. (1982) berichtete, ausgehend von den Ergebnissen der retrospektiven DÖSAK- Studie von 1982 bestätigt, über eine von den Lippen über die Mundhöhle bis zum Rachen hin zunehmende Verschlechterung der Prognose mit statistischer Signifikanz. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 73% lagen die Lippenkarzinome deutlich vor den Mundboden-, Zungen- und Unterkieferkarzinomen, die bei einer 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 53 und 56% lagen.

Eine Studie des Theagenion Anticancer Institute in Thessaloniki konnte bei 232 (59,4%) von 1510 Patienten ein Plattenepithelkarzinom der Lippe diagnostizieren. Auch hier lag die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lippe mit 83,3% deutlich über den anderen Lokalisationen (ANTONIADES et al., 1995). Die Ursache hierfür ist die meist kleinere Größe der Lippenkarzinome im Vergleich zu den Karzinomen der anderen Lokalisationen (JOVANOVIC, 1983).

In der Literatur findet man jedoch auch Unterschiede in Bezug auf die Überlebensraten von Mundboden- und Zungenkarzinomen. So zeigen Karzinome des Mundbodens eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80%, verglichen mit 44% bei den Zungenkarzinomen (GUJRATHI et al., 1996; INAGI et al., 2002).

4.4 Tumorausdehnung

In der vorliegenden Untersuchung lag die durchschnittliche Tumorgöße bei 34 mm. Der Schwerpunkt der Größenverhältnisse lag mit insgesamt 951 Patienten (88%) im

Bereich von 10 bis 60 mm mit einem Gipfel bei 20 bis 30 mm (22%). Mit zunehmender Tumorausdehnung wurden erwartungsgemäß weniger Patienten erfasst. Dennoch gab es Patienten mit einer Tumorausdehnung von über 100 mm.

6% der Patienten hatten bei der Stellung der Erstdiagnose bereits eine Tumorgröße von 70 mm und größer, da die Karzinome, durch eine zum Teil extreme Indolenz einzelner Patienten, häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Diese Ergebnisse decken sich auch mit denen von MAHLENDORFF (1995). In dieser vorangegangenen Studie lagen 79% der Tumore in einem Größenbereich von 25 bis 60 mm und 2,8 % hatten bei der Ersterkennung bereits einen Tumordurchmesser von mindestens 80 mm erreicht.

In der vorliegenden Untersuchung nimmt die durchschnittliche Überlebenszeit eines Tumorpatienten mit zunehmender Tumorausdehnung signifikant ab. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt hier bei Tumoren bis zu 20 mm 72%, bei Tumoren einer Größe von 60 mm und größer dagegen nur noch 38%.

Im Vergleich mit älteren Würzburger Studien liegen diese Ergebnisse geringfügig über den jenen der vorliegenden Untersuchung (MAHLENDORFF, 1995; VELLGUTH, 1997). Die vorliegenden Ergebnisse werden auch durch Literaturangaben bestätigt (FRIES et al., 1979).

4.5 TNM – Klassifikation

Die Beschreibung der anatomischen Tumorausbreitungen erfolgt heute im Allgemeinen nach dem TNM – System der UICC. Die Klassifizierung soll nur nach histologisch / zytologischer Sicherung des malignen Tumors vorgenommen werden und beruht auf prätherapeutisch erhobenen Befunden wie der allgemeinen klinischen Untersuchung, bildgebende Verfahren, Endoskopie, Biopsie und chirurgischer Exploration.

In der vorliegenden Untersuchung ließen sich 27% der Patienten der T1-Kategorie zuordnen, 25% T2, 16% T3 und 32%, welche die größte Gruppe ausmachten, wurden der Kategorie T4 zugeteilt. Zahlreichen Literaturangaben nach zur Folge bewegen sich die Zahlen für T1-Tumore bei 20-36%, T2-Tumore bei 17-48%, T3-Tumore bei 4-31%

und für T4-Tumore liegen die Angaben in einem Bereich von 36-60% (FRIES et al., 1978; PLATZ et al., 1982, 1988; REICH et al., 1991; CHARABI et al., 2000; HOWALDT et al., 2000). Somit bewegen sich die Ergebnisse dieser Untersuchung im Rahmen der Literaturangabe.

In der vorliegenden Untersuchung zeigen sich deutlich abnehmende Überlebenschancen je höher das T-Stadium ist. Die 1-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit T1-Stadium beträgt 94% und sinkt auf 85% (T2), 77% (T3) und 76% im Stadium T4 ab. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 72% (T1), 63% (T2), 48% (T3) und 44% im Stadium T4. Entsprechend verhält es sich mit den 10-Jahres-Überlebensraten, welche von 44% im Stadium T1 auf 39% im Stadium T4 abfallen.

In der Literatur zeigen sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen T-Kategorien. Untersuchungen von WEBER et al. (1992) von den Jahren 1981-1990 ergaben eine 5-Jahres-Überlebensrate bei T1/T2- Tumoren von 68%, im Gegensatz zu einer 5-Jahres-Überlebensrate bei T3/T4- Tumoren von 48%.

Eine 1997 veröffentlichte retrospektive Studie des Roswell Park Cancer Institute in Buffalo konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate für die einzelnen Tumorstadien von 95% (T1), 86% (T2), 82% (T3) und 52% (T4) nachweisen (HICKS et al., 1997).

Im Vergleich dazu wiesen CHARABI et al. 1997 am Gentofte University Hospital in Kopenhagen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 61% für das Stadium T1, 32% für das Stadium T2, 16% für T3 und 17% für das Stadium T4 nach.

Asiatische Studien ergaben 5-Jahres-Überlebensraten von 62-91% für das Stadium T1, 39-80% für T2, 27-63% für T3 und 12-47% für das Tumorstadium T4 (CHEN et al., 1996; CHEN et al., 1999; INAGI et al., 2002).

Betrachtet man die einzelnen N – Kategorien innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs, so konnte der Großteil, nämlich 36%, der N0 – Kategorie zugeordnet werden, bei 20% der Patienten wurde ein N1- Status diagnostiziert. Die gesamte N2- Kategorie umfasste 33% der Patienten und die kleinste Gruppe wurde von 3% der Patienten mit N3- Status gebildet. In der Studie von MAHLENDORFF (1995)

waren ebenfalls 20% der N0- Kategorie zugeordnet worden, im Vergleich dazu jedoch 55% aller Patienten der N2- Kategorie und lediglich 1% der N3- Kategorie.

Im DÖSAK – Tumorregister wurden 34% dem N0 – Stadium zugeordnet. N1- und N2- Malignome wurden mit 27% und 38% registriert. Die Zuordnung zum Stadium N3 lag bei 1% (HOWALDT et al., 1991).

Nach übereinstimmender klinischer Erfahrung hat die Metastasierung beim Mundhöhlenkarzinom in die regionären Lymphknoten eine Verschlechterung der Prognose zur Folge. Das für die Mundhöhle regionäre Lymphabflussgebiet der Halsregion muss daher in die Therapie miteinbezogen werden (CRILE, 1906, Nachdruck 1987).

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass selbst bei einem prätherapeutisch festgelegten N0- Status lediglich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68% zu erwarten ist. Diese sinkt bereits bei einer N1- Klassifikation auf 57% ab. Betrachtet man die gesamte N2 – Klassifikation so ergibt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 43 bis 54%. Die schlechteste 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 30% ergibt sich bei einem N3- Stadium. Diese Ergebnisse liegen ebenfalls im Rahmen vorangegangener Würzburger Studien (MAHLENDORFF, 1995; RAUCH, 2001).

SPECTOR et al. (2001) konnten bei Patienten mit regionärem Lymphknotenbefall eine allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate von 41% nachweisen.

Aufgrund einer zu geringen Patientenzahl im Stadium M1 (14 Patienten, 1,3%), wurden diese in die Überlebensstatistik nicht gesondert analysiert.

4.6 Pathologisch – anatomischer Befund

Obwohl es oftmals den Anschein hat, als ob Mundhöhlenkarzinome auf einer intakten Mundschleimhaut entstehen würden, muss die Krebsinzidenz bei präkanzerösen Veränderungen der Schleimhaut deutlich höher als bei unverändertem Epithel eingeschätzt werden. Derartige Präkanzerosen der Mundhöhle imponieren als weißliche Läsionen (Leukoplakie), als rötliche Läsionen (Erythroplakie) und als Mischformen

(Erythroleukoplakie). Das klinische Erscheinungsbild des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle ist sehr vielfältig und reicht bis hin zu großen, ulzerierten, exo- oder endophytisch wachsenden, infiltrierenden Tumoren.

In die vorliegende Untersuchung wurden nur Patienten mit nachgewiesenem Plattenepithelkarzinom aufgenommen. Die weitaus häufigste endgültige histologische Diagnose war die eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms mit 61%. Bei VELLGUTH (1997) waren es sogar 82%, wobei nachgewiesen werden konnte, dass der Verhornungsgrad hinsichtlich der Überlebensprognose keinen signifikanten Faktor darstellt. Die verhornenden Plattenepithelkarzinome stellen histologisch gesehen, aufgrund ihrer beibehaltenen Fähigkeit zur Epithelreifung und somit auch zur Verhornung, hoch differenzierte Karzinome dar, im Gegensatz zu den nicht verhornenden Plattenepithelkarzinomen. Laut PLATZ et al. (1978) scheint jedoch der histologische Differenzierungsgrad des Primärtumors ebenfalls keinen Einfluss auf die Prognose zu haben.

4.7 Präoperative Therapie

Nahezu die Hälfte der Patienten leiden heutzutage an Karzinomen, für die eine alleinige chirurgische Therapie nicht ausreichend ist (METELMANN, 2000). Gründe hierfür sind ein zu weit fortgeschrittener Lokalbefund, der eine Tumorentfernung in sano nicht erwarten lässt, ein Stagingbefund mit Metastasen, die durch eine alleinige chirurgische Behandlung nicht entfernt werden können, oder aber ein Allgemeinbefund mit unzureichender Operations- oder Narkosefähigkeit.

Diese Patienten müssen einer adjuvanten Therapie zugeführt werden. In solchen Fällen kommen alternative Behandlungsmethoden, wie eine alleinige Strahlentherapie, eine alleinige Chemotherapie oder eine kombinierte Radio-Chemotherapie zum Einsatz. In der Literatur wird der Einsatz solcher präoperativer Therapien hauptsächlich bei sehr ausgedehnten Tumoren beschrieben (MOHR et al., 1990; KRIFKA et al., 1991; WEBER et al., 1991).

Das Hauptziel dieser Behandlung ist eine präoperative Tumorverkleinerung. In einer ungarischen Studie der Medizinischen Universität Pecs wurden Patienten mit einem

fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle mit einer kombinierten Chemotherapie aus Bleomycin, Vincristin, Mitolactol, Prednisolon und Methotrexat vor operativer Entfernung des Tumors behandelt. Bei 54% der Patienten trat eine Teilremission, bei 46% eine komplette Remission ein (OLASZ et al., 1988).

Cis-dichlordiamin-Platin (II), kurz Cisplatin (CDDP), ist eines der am häufigsten in Monotherapien bei Kopf-Hals-Tumoren eingesetzten Zytostatika. Cis-diamin (1,1-dicarboxylato-cyclo-butan)-Platin (II) kurz Carboplatin (CBDCA), ein Platinanalogon der 2. Generation, zeigt eine vergleichbare antitumorale Aktivität wie Cisplatin bei Kopf-Hals-Tumoren, jedoch eine niedrigere Nephro- und Neurotoxizität (ZAMBOGLOU et al., 1989). Während bei Cisplatin die Nephrotoxizität die wesentliche dosislimitierende Nebenwirkung ist und die erforderliche Hyperhydratation die Indikationsbreite einschränkt, treten bei Carboplatin nur selten Nierenfunktionsstörungen auf. Hier ist die Myelotoxizität die wesentliche dosislimitierende Nebenwirkung. Cisplatin und seine Derivate können die zytotoxische Wirkung ionisierender Strahlen verstärken. Dieser Effekt beruht auf einer Interaktion an der zellulären DNA, die im hypoxischen Milieu besonders ausgeprägt ist (DÜHMKE, 1985).

In der vorliegenden Untersuchung wurden 377 Patienten (34%) einer präoperativen Radio-Chemotherapie zugeführt, 66 Patienten (6%) erhielten eine präoperative Chemotherapie und lediglich 35 Patienten (3%) eine alleinige prätherapeutische Strahlentherapie.

In der Praxis der DÖSAK- Kliniken werden heute unter 10% der Patienten mit einem Karzinom der Mundhöhle oder des Oropharynx mit einer Kombination aus Operation und prätherapeutischer Radio-Chemotherapie behandelt, bei weniger als 5% wird eine Kombination aus Operation und Chemotherapie oder eine alleinige Radio-Chemotherapie angewendet und weniger als 1% der Patienten werden einer ausschließlichen Chemotherapie zugeführt (METELMANN, 2000).

Im vorliegenden Patientenkollektiv lässt sich, auch aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der beiden Kollektive bezüglich der Tumorgröße, keine generell

verbesserte Überlebensprognose für kombiniert behandelte Patienten feststellen. Hatten die Patienten mit einer präoperativen Radio-Chemotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64%, so hatten diejenigen, die einer ausschließlichen chirurgischen Therapie unterzogen wurden, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 66%. Die Erklärung hierfür ist, dass die Patienten, die einer präoperativen Radio-Chemotherapie unterzogen wurden, meist fortgeschrittenere Tumorstadien aufwiesen, als die Patienten, welche mit einer alleinigen Operation therapiert wurden. Da es sich hier meist um kleinere Tumore handelte, waren adjuvante Therapien nicht indiziert.

Auch in Bezug auf die 10-Jahres-Überlebensrate weisen die beiden Kollektive keine deutlichen Unterschiede auf, so lagen die kombiniert behandelten Patienten mit 46% nur geringfügig über der Überlebensrate der ausschließlich operierten Patienten mit 44%.

Betrachtet man die Überlebensraten der vorliegenden Untersuchung, so ergibt sich ein deutlicher Unterschied zur prospektiven Therapiestudie des DÖSAK und weiteren internationalen prospektiven Studien.

Im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen, zweiarmigen, randomisierten Therapiestudie im Auftrag des DÖSAK konnte auch eine geringe Prognoseverbesserung für das kombiniert behandelte Studienkollektiv gezeigt werden. Sowohl hinsichtlich der Rezidiv- als auch hinsichtlich der Todesfallrate waren die Patienten nach alleiniger chirurgischer Therapie mit 31% resp. 28% häufiger betroffen als die Patienten mit Kombinationsbehandlung mit 15,6% resp. 18,6%. Entsprechend ergab sich durch die Vorbehandlung eine Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate um 4,5% und der 2-Jahres-Überlebensrate um 8,5% (MOHR et al., 1994). Als weitere Vorteile der Kombinationsbehandlung wurde auch über eine Verminderung der durch die Tumormassen entstandenen Beeinträchtigungen beim Schlucken, Sprechen oder Atmen, sowie über eine Linderung der Schmerzen berichtet.

Studien der Nara Medical University in Nara-Kashiara (Japan) ergaben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81,5% und 81,3% für Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, welche mit einer präoperativen Radio-Chemotherapie mit Cis- bzw. Carboplatin, 5-Fluoruracil und Peplomycin und einer Bestrahlung von 40 Gy behandelt wurden (KIRITA et al., 1996, 1999).

Allerdings können solch prospektiv angelegte Studien nicht mit der vorliegenden retrospektiven Untersuchung verglichen werden. KYAHARA et al. (2002) wiesen in einer retrospektiv angelegten Studie des Ehime University Hospitals eine 5-Jahres-Überlebensrate von 62,8% bei Patienten mit präoperativer Radio-Chemotherapie nach. Betrachtet man die Patienten, die vor der chirurgischen Resektion des Tumors ausschließlich einer adjuvanten Strahlentherapie unterzogen wurden, so betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 28%. KNOBBER et al. (1987) konnten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 32% bei Patienten mit präoperativer Bestrahlung nachweisen.

4.8 Operative Therapie

In der vorliegenden Untersuchung wurden von 917 operierten Patienten (83%) 439 Patienten (48%) einer alleinigen Operation unterzogen, weitere 41% erhielten eine Kombination aus Operation und präoperativer Radio-Chemotherapie. Die Anteile der Kombination Operation und Chemotherapie oder Operation und Strahlentherapie waren dagegen mit 7% und 4% sehr gering. Im zentralen Tumorregister des DÖSAK wurde 1991 über einen Anteil von 50,9% alleinig operierter Patienten berichtet (HOWALDT, 1991). Im Jahre 2000 belief sich dieser Anteil auf 52% (HOWALDT, 2000), jedoch war der Anteil an Patienten, die eine präoperative Radio-Chemotherapie erhielten mit 20% wesentlich geringer als in der vorliegenden Untersuchung.

Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome stellen zwar eine relativ kleine Tumorentität dar, in Europa und Deutschland wird mit einem Anteil von 1-2% aller malignen Tumoren gerechnet, jedoch liegt der entscheidende Unterschied zu Neoplasien anderer Körperregionen in dem psychologischen Aspekt (HAUSAMEN, 2000). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, betreffen diese Art von Malignomen das Gesicht des Betroffenen und die Patienten erleben das Tumorleiden in dieser exponierten Körperregion sehr bewusst. Aus diesem Grund dürfen die Therapieoptionen nicht nur unter dem Gesichtspunkt der Verbesserung der Überlebensprognose gewertet werden, sondern entsprechend der Bedeutung eines intakten Gesichtes für das Selbstwertgefühl der Patienten und zur Gewährleistung der Gesellschaftsfähigkeit müssen die Erhaltung

und Wiederherstellung von Ästhetik und Funktion der so wichtigen Gesichtsregion ein wesentlicher Bestandteil der Therapie sein.

In Anbetracht der heute so zahlreichen Behandlungsmodalitäten für Karzinome der Mundhöhle, ist die chirurgische Tumorsektion noch immer die Therapie ersten Wahl. Im Rahmen der prospektiven, randomisierten Therapiestudie des DÖSAK zur Behandlung der Mundhöhlenkarzinome wurden gemeinsame Richtlinien zum radikalchirurgischen Vorgehen erarbeitet, demnach gilt der Primärtumor dann als radikal operiert, wenn er klinisch und histologisch im Gesunden reseziert wurde. Für das operative Vorgehen wird ein Sicherheitsabstand von 1 cm in allen Ebenen angestrebt. Strukturen, z.B. Haut und Knochen, sind in den Sicherheitsabstand mit einzubeziehen (DÖSAK, 1982). Das chirurgische Vorgehen hängt wesentlich von der Biologie, der Lokalisation und der Ausdehnung des Tumors ab und erfordert bei malignen Geschwülsten eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unter Einschluss bildgebender Diagnostik, Anästhesie, Radiotherapie und internistischer Onkologie. Eine Limitierung der chirurgischen Maßnahmen ergibt sich häufig durch den reduzierten Gesundheitszustand der Patienten oder deren fortgeschrittenes Alter, aber auch der Wunsch einiger Patienten eine rein palliative Behandlung zu bekommen muss berücksichtigt werden.

Für die Behandlung der Halslymphknotenmetastasen galt über viele Jahre als absolutes Behandlungsprinzip die von CRILE (1906, Nachdruck 1987) eingeführte radikale Neck dissection mit Entfernung der Lymphknoten in allen Ebenen des Halses, einschließlich Musculus sternocleidomastoideus, Vena jugularis interna und Nervus accessorius. Diese Art der Neck dissection wird heute bei Halslymphknotenmetastasen gefordert, bei denen ein Kapseldurchbruch oder eine Adhärenz mit dem umliegenden Gewebe, z.B. den großen Halsgefäßen, nachgewiesen ist. Im Bestreben, funktionelle Störungen nach einer radikalen Neck dissection zu minimieren, wurde die routinemäßige Opferung des Nervus accessorius, die meist mit einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik im gesamten Schultergürtel einhergeht, in Frage gestellt. Auch der DÖSAK hatte die bereits 1963 von SUAREZ erstmals beschriebene und durch BOCCA (1966) bekannt gemachte funktionelle Neck dissection aufgegriffen und 1987 eine prospektive,

randomisierte 4. DÖSAK- Therapiestudie “radikale Neck dissection versus konservative Neck dissection“ ins Leben gerufen. Die bisherigen Lifetable-Analysen lassen allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven erkennen (HAUSAMEN, 2000).

In der Literatur ist eine einheitliche Empfehlung für die Chirurgie am Hals nicht zu finden, darüber hinaus wird die Situation noch dadurch erschwert, dass es keine einheitliche Definition für einen „N0 - Hals“ gibt. Ein abwartendes Verhalten bei einem „N0 - Hals“ wird wegen der hohen Inzidenz von okkulten Lymphknotenmetastasen in sämtlichen T-Stadien nicht empfohlen (HAUSAMEN, 2000). Retrospektive Untersuchungen von SHAH (1990), McGUIRT et al. (1995), DiNARDO (1998) und BOYLE und SHAH (1999) ergaben bei klinischen „N0 - Hälsen“ in bis zu 3% der Fälle Mikrometastasen in den Halslymphknoten. Auch KLIGERMAN et al. konnte 1994 in einer retrospektiven Studie von ausschließlich T1- und T2- Tumoren in 21% der Fälle Lymphknotenmetastasen nachweisen. Die Forderung eine routinemäßige Neck dissection auch bei kleineren Primärtumoren mit N0- Status durchzuführen, ist somit belegt.

Bei der Entscheidungsfindung für die Indikation und das Ausmaß einer Neck dissection muss die präoperative Diagnostik (Halssonographie, MRT, CT), die Tumorlokalisation, die T – Kategorie, der Differenzierungsgrad und die Kenntnis bevorzugter Metastasierungswege Berücksichtigung finden.

4.9 Rekonstruktion

Die Behandlung fortgeschrittener Kopf-Hals-Malignome in kurativer Intention erfordert eine radikale Resektion des Tumors, die für den Patienten neben einer Beeinträchtigung vitaler Körperfunktionen des oberen Aerodigestivtrakts, wie Ernährung-, Atmung- oder Sprachprobleme, oftmals auch eine ästhetische Entstellung dieser exponierten anatomischen Region bedeutet. Die funktionelle und kosmetische Rehabilitation muss daher ein Ziel der therapeutischen Bemühungen neben der Kontrolle des Primärtumors

sein (ISSING, 1996). Die moderne Wiederherstellungschirurgie bietet heute verschiedene Möglichkeiten für die individuell beste Rekonstruktion, jedoch hat sich trotz der Entwicklung multimodaler Therapiekonzepte die Prognose und die 5-Jahres-Überlebensrate für die Mundhöhlenkarzinome in den letzten 30 Jahren nicht wesentlich verbessert (HAUSAMEN, 2000).

Wie bereits in der Einleitung ausführlich berichtet wurde, verlief die Entwicklung der rekonstruktiven Chirurgie in Phasen, zunächst als sekundäre Rekonstruktion mittels Rundstiellappen. Der Wandel zur primären Rekonstruktion vollzog sich über arterialisierte Hautfettlappen und Myokutanlappen bis hin zu heute aktuellen mikrochirurgisch reanastomosierten Kutan-, Myokutan- und Osteomyokutanlappen. Kleinere Tumore der Zunge oder des Gaumens werden heute direkt mit Gewebe aus der direkten Umgebung gedeckt. Unilaterale Defekte bis zu 1/3 des Zungenvolumens werden ebenfalls meist lokal gedeckt. Defekte bis zu 3 cm Durchmesser heilen durch selbstreparierendes Wachstum der Mukosa (HAUSAMEN, 2000).

Größere Defekte müssen mit gestielten Myokutanlappen (z.B. Acromio-Pectorallappen, Latissimus dorsi - Myokutanlappen oder Pectoralis major Myokutanlappen) oder mikrovaskulär reanastomosierten kutanen oder myokutanen Transplantaten gedeckt werden (HAUSAMEN, 2000). Eine weitere Möglichkeit zur Rekonstruktion ausgedehnter Tumordefekte stellt das mikrovaskulär reanastomosierte Jejunumtransplantat dar (REUTHER und STEINAU, 1980), welches zur Rekonstruktion von Mundboden-, Zungen-, Wangen- und Gaumendefekten verwendet werden kann.

Von 308 Patienten der vorliegenden Untersuchung, die nach einer primären Unterkieferresection ein Jejunumtransplantat erhielten, lag der Anteil bei den T4-Tumoren mit 50,6% am höchsten, sank bei T3-Tumoren auf 26,3%, bei T2-Tumoren auf 18,8% und auf 4,2% bei T1-Tumoren ab.

Während für die Deckung von Weichgewebsdefekten hauptsächlich das Dünndarmtransplantat (38%) im vorliegenden Patientenkollektiv verwendet wurde, gefolgt von der lokalen Mundschleimhaut mit 32% und dem Pectoralis-major-

Myokutanlappen mit 9%, wurden die durch die Operation entstandenen Hartschubstanzdefekte in sekundärer Rekonstruktion vorwiegend mit einem freien Beckenkammtransplantat versorgt. Je nach Defektgröße, notwendigem Hart- und Weichgewebersatz, sowie der Vorbestrahlung und allgemeinen Faktoren (Nikotin, Alkohol), müssen auch mikrovaskulär reanastomosierte Transplantate von Skapula und Fibula eingesetzt werden.

Die Diskussion über eine primäre oder sekundäre Rekonstruktion gilt heute zu Gunsten der primären Wiederherstellung im Rahmen der Erstopoperation als abgeschlossen (HAUSAMEN, 2000). Vorbehalte wie eine Verlängerung des operativen Eingriffs und eine Beeinträchtigung der Früherkennung eines evtl. auftretenden Rezidivs, sind heute durch die Fortschritte in der Anästhesiologie und Intensivmedizin und die verbesserten bildgebenden Verfahren nicht länger haltbar (HAUSAMEN, 2000). Die Vorteile liegen nicht nur in der Reduzierung der Anzahl operativer Eingriffe und in der deutlich günstigeren ästhetischen und funktionellen Rehabilitation, sondern auch in der positiven Auswirkung auf die psychosoziale Situation der Tumorpatienten.

4.10 Rezidive

Im vorliegenden Patientenkollektiv entwickelten 216 Patienten (20%) ein Rezidiv, einen Zweittumor oder Metastasen. Auch MAHLENDORFF (1995) und RAUCH (2001) berichteten im Würzburger Patientengut über ähnliche Ergebnisse mit einem Rezidivanteil von 30% und 24%.

Das Auftreten von Fernmetastasen, Rezidiven und Zweittumoren zieht eine erhebliche Verschlechterung der Überlebensprognose nach sich (FRIES, 1979; WEBER, 1991; LEON et al., 1999; KOWALSKI et al., 2000). Begünstigende Faktoren für die Entstehung eines Rezidivs sind ein großer Primärtumor und die sich daraus ergebende Schwierigkeit den Tumor in sano zu entfernen, sowie der Nachweis vitaler Tumorzellen in den ableitenden Lymphwegen.

Laut Literaturangaben entstehen lokale Metastasen, Rezidive und Zweittumore in 9-49% aller Fälle (LEE et al., 1991; VAN DER TOL et al., 1994; JONES et al., 1995; LEON et al., 1999; HERRANZ GONZALES-BOTAS et al., 2000; SCHWAGER et al., 2000; RAFFERTY, 2001; SPECTOR et al., 2001; STOECKLI et al., 2001). Der Großteil dieser Rezidive entsteht in der Mundhöhle (SCHWAGER et al., 2000; STOECKLI et al., 2001), so auch in der vorliegenden Untersuchung. Als Grund hierfür wäre der steigende Nikotinkonsum zu nennen (VAN DER TOL et al., 1994).

Der Großteil der Rezidive dieser Untersuchung traten in den ersten 2 postoperativen Jahren auf. Bei 44% handelt es sich um lokale Rezidive, die sich an der selben Stelle wie der Primärtumor entwickelten, bei 31% handelte sich um Lymphknotenmetastasen. Bei MAHLENDORFF (1995) traten 84% der Rezidive innerhalb der ersten beiden Jahre nach Initialtherapie auf.

Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit einem Rezidiv beträgt in der vorliegenden Untersuchung 5 Jahre. Während die 1-Jahres-Überlebensrate noch 56% beträgt, fällt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 27% ab. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 21%. Internationale Studien ergaben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 16-41% (JONES et al., 1995; HERRANZ GONZALES-BOTA et al., 2000; SPECTOR et al., 2001; STOECKLI et al., 2001). Auffallend ist auch, dass das Auftreten von lokalen Metastasen mit statistisch signifikant geringeren Überlebensraten einhergeht, als das Auftreten von regionären und lokalen Rezidiven. Gründe hierfür könnten eine bereits eingetretene Streuung von Mikrometastasen sein, oder aber auch eine erschwerte Situation bei der Diagnostik und Erkennung der Metastasen.

Die regelmäßige Tumornachsorge zur Früherkennung von Metastasen und Rezidiven ist somit ein wichtiger Bestandteil des therapeutischen Gesamtkonzeptes, wobei die Nachsorgeintervalle insbesondere von der Art und der Malignität des Tumors abhängen (SCHWENZER, 2002). Im Rahmen der Tumornachsorge kommen neben den herkömmlichen Verfahren wie Sonographie und Szintigraphie auch bildgebende Verfahren wie CT, MRT oder Angiographie zum Einsatz.

4.11 Zukunftsaussichten der Tumortherapie

In Anbetracht der Perspektiven der Tumorbehandlung darf die Tumorchirurgie nicht isoliert betrachtet werden, sondern die Frage nach der zukünftigen Entwicklung muss die gesamte onkologische Therapie mit einschließen. Somit stellt sich die Frage, ob es in Zukunft realistische Ansatzpunkte für neue Behandlungskonzepte geben wird. Für die Tumorchirurgie ist nach der Einführung der myokutanen Lappen und der mikrovasculären Chirurgie in den kommenden Jahren kaum ein weiterer Phasensprung zu erwarten. Denkbar wären Fortschritte auf dem Gebiet der Transplantationschirurgie, wenn es gelingt durch Verbesserung der Immunsuppression die allogenen Knochen- und Weichgewebstransplantation auch in die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie einzuführen. So könnte in Zukunft durch eine allogene Transplantation eines ganzen Organs, z.B. der Zunge, die Forderung nach einer weitgehenden Restitutio ad integrum erfüllt werden (HAUSAMEN, 2000).

Für die Knochen transplantation sind bereits durch die Forschung auf dem Gebiet der Osteokonduktion und -induktion erste Ansätze zur Umgehung der autogenen Knochenentnahme sichtbar. Die Osteokonduktion nutzt die Regenerationsfähigkeit des Knochens durch bereithalten eigener Leitstrukturen. Der Wirkmechanismus der Osteoinduktion dagegen beruht auf der Differenzierung pluripotenter, mesenchymaler Zellen im Implantatlager in knorpel- und knochenbildende Vorläuferzellen unter dem Einfluß von induktiv wirksamen Proteinen (BMP = bone morphogenic proteins) (KÜBLER, 1998).

Der Trend zu einer organ- und funktionserhaltenden Tumorchirurgie, in Zukunft sogar im Sinne einer minimalinvasiven Chirurgie, ist auch in der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie zu erkennen. Weitere Einschränkungen der chirurgischen Therapie sind jedoch nur durch Fortschritte auf dem Gebiet der allgemeinen onkologischen Therapie im Sinne einer adjuvanten Behandlung denkbar (HAUSAMEN, 2000).

5 Zusammenfassung

1. Im Zeitraum zwischen 1981 und 2001 wurde an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Würzburg bei 1106 Patienten ein Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle diagnostiziert. Diese Patienten wurden bevorzugt im Sinne einer Maximaltherapie behandelt. Die Patientendaten wurden dem Tumordateiregister, den Patientenkarten und den Tumornachsorgekarten, sowie dem Programm Docuware entnommen. Die Daten wurden in einer Microsoft ACCESS 2000 Datenbank gesammelt und mit Hilfe eines ODBC-Treibers in die Statistik- Software SPSS Version 9.0.1. und alternativ SAS Version 8 eingelesen und ausgewertet.

Die Überlebensstatistiken wurden nach der Produkt-Limit-Methode nach KAPLAN und MEIER (1958) erstellt.

2. Der männliche Anteil lag mit 886 Patienten (80%) deutlich über dem weiblichen Anteil mit 220 Patienten (20%). Somit entsprach die Geschlechtsverteilung beim Würzburger Patientengut 4:1 zugunsten der Männer. Den größten Anteil machten die Patienten im Alter von 50 bis 59 Jahren (331 Patienten, 30%) aus. Jünger als 40 Jahre waren nur 58 Patienten (5%). Der Altersdurchschnitt der Würzburger Patienten lag bei 59 Jahren. Die männlichen Patienten waren bei der Stellung der Erstdiagnose signifikant jünger als die Weiblichen. Im Median betrug der Altersunterschied 6,3 Jahre. Die Anzahl der Männer nahm mit zunehmendem Alter ab, während der Anteil der Frauen mit zunehmendem Alter zunahm.

Bei der Erstaufnahme wurde bei 976 Patienten (89%) der Patienten die Diagnose „Primärtumor“ gestellt. Daneben waren lediglich die lokalen Rezidive mit 59 Patienten (5,4%) bedeutsam. Die Karzinomlokalisationen befanden sich meist in der unteren Etage, wobei der Mundboden mit 338 Patienten (30,6%) die häufigste Lokalisation darstellte, gefolgt von den Lokalisationen Zunge (191 Patienten, 17,3%), Unterkiefer (190 Patienten, 17,2%) und Lippe (160 Patienten, 14,5%). Die Tumorgöße bei Erstdiagnose lag bei 80% der Patienten zwischen 10 und 60 mm mit einem Gipfel bei 20 bis 30 mm mit 22%.

Die Mehrheit des Würzburger Patientengutes (398 Patienten, 36%) konnten der Gruppe mit N0 – Status zugeordnet werden. Die histologische Diagnose betreffend, machte das verhornende Plattenepithelkarzinom mit 670 Patienten (61%) den Großteil des Patientengutes aus.

3. Die chirurgische Therapie nimmt im Würzburger Behandlungskonzept einen hohen Stellenwert ein. 917 (83%) der insgesamt 1106 Patienten wurden einer operativen Therapie unterzogen. 377 dieser Patienten (34%) erhielten zusätzlich eine kombinierte präoperative Radio-Chemotherapie. Der Großteil der Patienten wurde mit einer Dosis von 40 bis 49 Gy bestrahlt und mit dem Zytostatikum Carboplatin therapiert. Bei den Rekonstruktionen dominierten die autologen mikrovaskulär reanastomosierten Dünndarmtransplantate aus dem Übergang Jejunum/Ileum (351 Patienten, 38%), welche hauptsächlich zur Rekonstruktion nach ausgedehnten Operationen verwendet werden.

Bei 216 Patienten (20%) wurde im Laufe der Erkrankung Rezidive diagnostiziert. Der Großteil der Rezidive traten in den ersten 2 postoperativen Jahren auf. Die häufigste Lokalisation war das lymphatische Gewebe.

4. Die allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate, ermittelt nach KAPLAN und MEIER (1958) lag bei 57%. Die entsprechende 10-Jahres-Überlebensrate lag bei 39%.

Die besten Überlebensraten zeigten Patienten mit einer Tumorgröße bis zu 20 mm. Patienten mit Karzinomen die Nachbarschaftsstrukturen infiltriert haben, wiesen die schlechtesten Überlebensraten auf.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Tumoren bis zu 20 mm 72%, bei einer Größe von 60 mm und größer 38%. Die 10-Jahres-Überlebensrate fiel von 52% bei einer Größe von bis zu 20 mm auf 22% bei einer Größe von 60 mm und größer ab.

Bezogen auf die Lokalisation hatten die Karzinome der Lippe mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 73% die deutlich beste Prognose, im Gegensatz zu den Tumoren des Mundbodens, des Unterkiefers und der Zunge mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 53-56%.

Patienten mit Lymphknotenmetastasen hatten signifikant reduzierte Überlebenschancen. Diese sanken mit zunehmendem Grad der Lymphknotenbeteiligung. Bei den Überlebensraten der einzelnen N – Kategorien, hatten die Patienten mit einem prätherapeutisch diagnostizierten N0 – Status die besten 1- (92%), 2- (84%), 5- (68%) und 10-Jahres-Überlebensraten (47%). Die Überlebensrate der Patienten mit N3 – Status zeigte die schlechteste Überlebenskurve. Die 1- (36%), 2- (30%), 5- (30%) und 10-Jahres-Überlebensrate (15%) dieser Patienten war deutlich geringer.

Patienten mit einer alleinigen Operation und mit zusätzlicher präoperative Radio-Chemotherapie hatten vergleichbare 1- (90%, 88%), 2- (82%, 79%), 5- (66%, 64%) und 10-Jahres-Überlebensraten (44%, 46%). Da Patienten, die einer alleinigen Operation unterzogen wurden, meist kleinere Karzinome und einen negativen Lymphknotenbefund im Vergleich zu den prätherapeutisch radio-chemotherapierten Patienten aufwiesen, hatten diese eine gering bessere Überlebenschance. Abgesehen von den Patienten, die mit einer alleinigen Radio-, Chemo- oder Radio-Chemotherapie behandelt wurden, die oftmals aus einer rein palliativen Intention durchgeführt wurde, wiesen die Patienten mit der Kombination Operation und Strahlentherapie die schlechtesten 1- (71%), 2- (49%), 5- (28%) und 10-Jahres-Überlebensraten (21%) auf.

Lag ein Rezidiv vor, fiel die 5-Jahres-Überlebensrate auf 27% ab, wobei das Auftreten von lokalen Metastasen mit statistisch signifikant geringeren Überlebenschancen einherging (20%), als das Auftreten von lokalen (27%) oder regionären (38%) Rezidiven.

5. Da in den kommenden Jahren kaum ein weiterer Phasensprung in der Tumorchirurgie zu erwarten ist, liegen die Zukunftsaussichten der Tumortherapie auf dem Gebiet der Transplantationschirurgie. Der wesentliche Trend der Tumortherapie wird jedoch in Richtung einer organ- und funktionserhaltenden Tumorchirurgie gehen.

6 Literatur

- 1 Al-Balawi SA, Nwoku AL:**
Management of oral cancer in a tertiary care hospital.
Saudi Med J (Saudi Arabia) 23, 156-159 (2002)
- 2 Antoniadis DZ, Styaniadis K, Papanayotou P, et al.:**
Squamous cell carcinoma of the lips in a northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate.
Eur J Cancer B Oral Oncol 31B, 333-339 (1995)
- 3 Ariyan S:**
The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck.
Plast Reconstr Surg 63, 73-81 (1979)
- 4 Axhausen G:**
Histologische Untersuchungen über Knochentransplantation am Menschen.
Dtsch Z Chir 91, 388-430 (1908)
- 5 Axhausen G:**
Die histologischen Gesetze der freien Osteoplastik auf Grund von Tierversuchen.
Arch Klin Chir 88, 23-145 (1909)
- 6 Bakamjian VY:**
A technique for primary reconstruction of the palate after radical maxilloectomy for cancer.
Plast Reconstr Surg 31, 103 (1963)

-
- 7 Bakamjian VY:**
A two-stage method for pharyngo-oesophageal reconstruction with primary pectoralis skin flap.
Plast Reconstr Surg 36, 173 (1965)
- 8 Barth A:**
Über histologische Befunde nach Knochenimplantation.
Arch klin Chir 46, 409-417 (1893)
- 9 Barth A:**
Über Osteoplastik in histologischer Beziehung.
Arch klin Chir 48, 466-477 (1894)
- 10 Barth A:**
Über künstliche Erzeugung von Knochengewebe.
Berl klin Wochenschr 33, 8-11 (1896)
- 11 Bauer KH:**
Allgemeine Anatomie, 3. Teil.
Leipzig (1823)
- 12 Bauer KH:**
Das Krebsproblem.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1963)
- 13 Bauer KH:**
Über Unter- und Oberkieferresektion.
Verh Dtsch Ges Chir 21, 123-130 (1892)
- 14 Behla R:**
Die geographisch-statistische Methode als Hilfsfaktor der Krebsforschung.
Centralblatt für Chirurgie 11, 290-291 (1898)

-
- 15 Benak SF, Buschke F, Galante M:**
Treatment of carcinoma of the oral cavity.
Radiology 96, 137-143 (1970)
- 16 Benary O:**
Die Exstirpation des Zungencarcinoms nach B. von Langenbeck.
Med. Diss., Berlin (1876)
- 17 Bernard C:**
Cancer de la lèvre inférieure, restauration à l'aide des lambeaux quadrilatériques-
latéraux.
Le Scalpel, Lüttich 5, 162-164 (1852)
- 18 Betz T:**
Der Einsatz enossaler Implantate zur oralen Rehabilitation von Patienten mit
Neoplasien der Mundhöhle im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes.
Med. Diss., Würzburg (1998)
- 19 Bichat X:**
Allgemeine Anatomie, 3. Teil.
Leipzig (1823)
- 20 Bier J:**
Definitionen zum radikalchirurgischen Vorgehen bei Plattenepithelkarzinomen
der Mundhöhle. Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für
Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich (DÖSAK).
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 6, 369-372 (1982)
- 21 Bill JS:**
Die Skapularegion als Spendeareal für mikrochirurgische Transplantate in der
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.
Med. Diss., Würzburg (1996)

-
- 22 Billroth T:**
Über die Exstirpation ausgedehnter Zungencarcinome von der Regio suprahyoidea aus.
Arch klin Chir 16, 1-21 (1874)
- 23 Bitter K:**
Bleomycin-methotrexate-chemotherapie in combination with telecobalt-radiation for patients suffering from advanced oral carcinoma.
J Maxillofac Surg 5, 75-81 (1977)
- 24 Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM:**
Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990.
Eur J Cancer 33, 1075-1107 (1997)
- 25 Bocca E:**
Supraglottic laryngectomy and functional neck dissection.
J Laryngol Otol 80, 831-838 (1966)
- 26 Born IA, Zoller J, Weidauer H, et al.:**
Effects of chronic alcohol drinking on mouth mucosa. A morphometric study.
Laryngorhinootologie 75, 754-758 (1996)
- 27 Bortz J, Lienert GA, Boehnke K:**
Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.
Springer, Berlin, Heidelberg (1990)
- 28 Boyle JO, Shah JP:**
Surgical management of the neck in oral cancer.
In: Booth PW, Schendel S, Hausamen JE (Hrsg.): Maxillofacial surgery, Band 1.
Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 431-448 (1999)

-
- 29 Bruns V von:**
Handbuch der plastischen Chirurgie in Monographien, 1. Band, Die äußeren Weichteile.
Tübingen (1859)
- 30 Bukal J, Platz H, Lederer B, Wagner R, Hudec M, Tjoa M:**
Onkologie: Ergebnisse eines histologischen Gratings von Karzinomen der Mundhöhle.
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 4, 11-16 (1980)
- 31 Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt JW:**
Consumption of tobacco and alcohol as prognostic factors in oral cancer.
Ugeskr Laeger (Denmark) 157, 4819-4822 (1995)
- 32 Carrel A:**
The surgery of blood vessels.
Johns Hopkins Hosp Bull 18, 18 (1907)
- 33 Carrel A, Guthrie CC:**
Uniterminal and biterminal venous transplantations.
Surg Gynecol Obstet 2, 266 (1906)
- 34 Champy M, Lodde JP, Wilk A, Grasset D:**
Plattenosteosynthesen bei Mittelgesichtsfrakturen und –osteotomien.
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 2, 26-29 (1978)
- 35 Charabi S, Balle V, Charabi V, et al.:**
Squamous cell carcinoma of the oral cavity : the results of the surgical and non-surgical therapeutic modalities in a consecutive series of 156 patients treated in Copenhagen county.
Acta Otolaryngol Suppl 529, 226-228 (1997)

-
- 36 Charabi B, Torring H, Kirkegaard J, Hansen HS:**
Oral Cancer - results of treatment in the Copenhagen University Hospital.
Acta Otolaryngol Suppl 543, 246-247 (2000)
- 37 Chen GS, Chen CH:**
A study on survival rates of oral squamous cell carcinoma.
Kaohsiung J Med Sci 12, 317-325 (1996)
- 38 Chen YK, Huang HC, Lin LM, Lin CC:**
Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern
Taiwan.
Oral Oncol 35, 173-179 (1999)
- 39 Converse JM:**
New forehead flap for nasal reconstruction.
Proc R Soc Med 35, 811 (1942)
- 40 Coutard H:**
Zusammenfassung der Grundlagen der röntgentherapeutischen Technik der
tiefgelegenen Krebse.
Strahlentherapie 37, 50-58 (1930)
- 41 Cox DR:**
Regression models and life-tables (with discussion).
J R Statist Soc B 34, 187 (1972)
- 42 Cox DR, Oaks D:**
Analysis of survival Data.
Chapman and Hall (1984)

-
- 43 Crile G:**
Excision of Cancer of the Head and Neck.
J Am Med Assoc 47, 1780-1788 (1906)
- 44 Crile G:**
Excision of Cancer of the Head and Neck.
J Am Med Assoc 258, 3286-3293 (1987)
- 45 Czerny V:**
Über Pfropfung von Schleimhautepithel auf granulierende Wundflächen.
Zbl med Wiss 9, 257-259 (1871)
- 46 Danis R:**
Théorie et pratique de l'osteosynthèse.
Masson, Paris (1949)
- 47 Dieffenbach JF:**
Die operative Chirurgie, 1. Band.
Leipzig (1845)
- 48 DiNardo LJ:**
Lymphatics of the submandibular space: an anatomic, clinical and pathologic study with applications of floor-of-mouth carcinoma.
Laryngoscope 108, 206-214 (1998)
- 49 Donaghy RMP:**
A history of microsurgery.
In: Jasargil MG (Hrsg.): Microsurgery.
Thieme, Stuttgart (1969)

-
- 50 DÖSAK:**
Definitionen zum radikalchirurgischen Vorgehen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 6, 369-372 (1982)
- 51 Dos Santos LF:**
Le lambeau scapulaire et l'artère cutanée scapulaire.
Mem Lab Anat, Paris (1980)
- 52 Drever JM:**
The epigastric island flap.
Plast Reconstr Surg 59, 343-346 (1977)
- 53 Dühmke E:**
Cisplatin und Radiotherapie.
Strahlentherapie 161, 367-373 (1985)
- 54 Dupuytren G:**
Lecons orales de clinique chirurgicale, Tome III + IV.
Paris (1834)
- 55 Estlander JA:**
Eine Methode, aus der einen Lippe Substanzverluste der anderen zu ersetzen.
Arch klin Chir 14, 622-631 (1872)
- 56 Fan CY:**
Genetic alterations in head and neck cancer: interactions among environmental carcinogens, cell cycle control, and host DNA repair.
Curr Oncol Rep 3, 66-71 (2001)

-
- 57 Farr HW, Arthur K:**
Epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx. 1960-1964.
J Laryngol 86, 243-253 (1972)
- 58 Fayos JV, Lampe I:**
Treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity.
Amer J Surg 124, 493-500 (1972)
- 59 Filatow WP:**
Plastik mit rundem Stiel.
Klin Mbl Augenheilk 68, 124-132 (1922)
- 60 Franceschi S, Bidoli E, Herrero R:**
Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues.
Oral Oncol 36, 106-115 (2000)
- 61 Franco P:**
Traité des hernies contenant une ample déclaration de toutes leurs espèces, et autres excellentes parties de la chirurgie etc.
Lyon, 462 Cap. 122 (1561)
- 62 Freund L:**
Ein mit Röntgenstrahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus.
Wien Med Wochenschr 47, 428-434 (1897)
- 63 Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, 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 der Lokalisation (Etagen und Bezirke) des Primärtumors.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 1, 127-144 (1977)

-
- 64 Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, 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 vom histologischen Differenzierungsgrad des Primärtumors.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 2, 144-148 (1978)
- 65 Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, 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 der Lokalisation des Primärtumors („Organe“ der Mundhöhle).
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 2, 63-75 (1978)
- 66 Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, Kriens O, Leijhanec J, Mehnert H, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhart E, Wepner F, Zisser G:**
Derzeitiger Stand der retrospektiven Untersuchung im Rahmen des DÖSAK.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 3, 50-54 (1979)
- 67 Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, 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 Alter und Geschlecht des Patienten.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 3, 127-132 (1979)

-
- 68 Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, 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 der Intensität der regionären Metastasierung.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 3, 193-200 (1979)
- 69 Ganzer H:**
Die Bildung langgestielter Stranglappen bei Gesichtsplastik.
Berl. Klin. Wschr. 54, 1095-1096 (1917)
- 70 Ganzer H:**
Knochenplastik bei Kieferschussverletzungen.
Dtsch Mschr Zahnheilk 35, 354-356 (1917)
- 71 Gilbert A, Teot L:**
The free scapular flap.
Plast Reconstr Surg 69, 601-604 (1981)
- 72 Gillies HD:**
Plastic Surgery of the Face.
Oxford University Press, London, 381-387 (1920)
- 73 Gillies HD:**
The tubed pedicle in plastic surgery.
N Y Med J 111, 1 (1920)
- 74 Godt P, Malin J-P, Wittenborg A:**
Das Schulter-Arm-Syndrom. Diagnose und Therapie von Nacken –Schulter-Arm-Schmerzen.
Thieme, Stuttgart, (1981)

-
- 75 Graefe CF:**
Neue Beiträge zur Kunst Theile des Angesichts organisch zu ersetzen.
J Chir Augenhk 2, 1-35 (1821)
- 76 Graefe CF:**
V. Jahrsbericht des chirugischen-agenärztlichen Instituts.
J Chir Augenheilk 3, 256-259 (1822)
- 77 Grätz KW, Makek M:**
Fernmetastasen und Zweitkarzinome bei Mundhöhlenkarzinomen.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 14, 5-11 (1990)
- 78 Gross R:**
Entwicklung und Probleme der cytostatischen Chemotherapie.
Der Internist 12. Jahrg., 1. Zusatzheft, 109-115 (1971)
- 79 Guggenheimer J, Verbin RS, Johnson LT, Horkowitz CA, Myers EN:**
Factors delaying the diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas.
Cancer 64, 932-935 (1989)
- 80 Gujrathi D, Kerr P, Anderson B, et al.:**
Treatment outcome of squamous cell carcinoma of the oral tongue.
J Otolaryngol (Canada) 25, 145-149 (1996)
- 81 Hansmann C:**
Eine neue Methode der Fixierung der Fragmente bei komplizierten Frakturen.
Verh Dtsch Ges Chir 15, 134 (1886)
- 82 Hausamen JE:**
Tumorchirurgie.
Mund Kiefer GesichtsChir 4[Suppl 1], 142-154 (2000)

-
- 83 Herranz Gonzales-Botas J, Sarandeses Garcia A, Martinez Vidal J, et al.:**
Second primary tumours in patients with carcinoma of the head and neck.
Acta Otorrinolaringol 51, 149-153 (2000)
- 84 Hicks WL, Loree TR, Garcia RI, et al.:**
Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review.
Head Neck 19, 400-405 (1997)
- 85 Hodgewind WF, van der Waal I, van der Kwast WA, et al.:**
The association of white lesions with oral squamous cell carcinoma. A
retrospective study of 212 patients.
Int J Oral Maxillofac Surg 18, 163-164 (1989)
- 86 Hoffmann-Axthelm W:**
Die Geschichte der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.
Quintessenz Verlag, Berlin, Chicago, London, Sao Paulo, Tokio, Moskau, Prag,
Warschau (1995)
- 87 Holthusen H:**
Über den gegenwärtigen Stand der Strahlentherapie bösartiger Geschwülste.
Strahlentherapie 48, 15-30 (1933)
- 88 Höltje WJ, Schwipper V, Klose G, Machner T.:**
5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen; eine
retrospektive vergleichende Studie.
Fortschr Kiefer Gesichtschir, Band XXXVII, 26-29, Jahrbuch (1991)
- 89 Holzknecht G:**
Das Chemoradiometer.
Fortschr Geb Röntgenstr 4, 1-49 (1902)

-
- 90 Howaldt HP, Pitz H, Frenz M:**
Zwei Jahre klinische Dokumentation von Kopf-Hals- Tumoren im Zentralen Tumorregister des DÖSAK.
Fortschr Kiefer Gesichtschir, Band XXXVII, 8-10, Jahrbuch (1991)
- 91 Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M:**
Ergebnisse aus dem DÖSAK – Tumorregister.
Mund Kiefer Gesichtschir 4[Suppl 1], 216-225 (2000)
- 92 Hueston JT, McConchie TA:**
A compound pectoral flap.
Austr N Z J Surg 38, 61-63 (1968)
- 93 Inagi K, Takahashi H, Okamoto M, et al.:**
Treatment effects in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity.
Acta Otolaryngol Suppl 547, 25-29 (2002)
- 94 Issing PR, Kempf HG, Heppt W, Schönermark M, :**
Rekonstruktive Chirurgie im Kopf-Hals-Bereich mit regionalem und freiem Gewebettransfer.
Laryngo Rhino Otol 75, 476-482 (1996)
- 95 Jacobson HJ, Suarez EL:**
Microsurgery in anastomosis of small vessels.
Surg Forum 11, 242-251 (1960)
- 96 Jacobson HJ, Suarez EL:**
Microvascular surgery.
Dis Chest 41, 220 (1962)

-
- 97 Jones AS, Morar P , Phillips DE, et al. :**
Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma.
Cancer 75, 1343-1353 (1995)
- 98 Joseph J:**
Ungewöhnlich große Gesichtsplastik.
Dtsch med Wochenschr 44, 465-460 (1918)
- 99 Jovanovic A, Schulten EA, Kostense PJ, et al.:**
Squamous cell carcinoma of the lip and oral cavity in the Netherlands; an
epidemiological study of 740 patients.
J Craniomaxillofac Surg 21, 149-152 (1993)
- 100 Kalbfleisch JD, Prentice RL:**
The statistical analysis of failure time Data.
Wiley (1980)
- 101 Kaplan EL, Meier P:**
Non parametric estimation from incomplete observation.
J A Statist Ass 53, 457 (1958)
- 102 Kastenbauer ER:**
Zur Geschichte der Plastischen und Wiederherstellungschirurgie im Kopf- und
Halsbereich.
Laryngol Rhinol Otol 60, 245-250 (1981)
- 103 Kayahara H, Okuda M, Terakado N, et al.:**
Non-randomized clinical study comparing chemotherapy plus radiotherapy with
radiotherapy alone in neoadjuvant therapy for oral cancer.
Gan To Kagaku Ryoho 29, 911-916 (2002)

-
- 104 Kazanjian VH:**
The repair of nasal defects with the median forehead flap: Primary closure of the forehead wound.
Surg Gynecol Obstet 83, 37 (1946)
- 105 Kirita T, Ohgi K, Shimooka H, et al.:**
Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: an analysis of long-term results.
Oral Oncol 35, 597-607 (1999)
- 106 Kirita T, Ohgi K, Tsuyuki M, et al.:**
Preoperative simultaneous cisplatin- or carboplatin- based chemotherapy and radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity.
J Surg Oncol 63, 240-248 (1996)
- 107 Klapp R:**
Über chirurgische Behandlung der Kieferschussbrüche.
Z ärztl Fortbildung 13, 225-232 (1916)
- 108 Klapp R, Schröder H:**
Die Unterkieferschussbrüche und ihre Behandlung.
Berlin (1917)
- 109 Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas EQ, Olivatto LO:**
Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity.
Am J Surg 168, 391-394 (1994)

-
- 110 Knobber D, Sack H, Stutzer H, et al.:**
Pre-irradiation and surgery of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: the results of a 1973-1984 study.
Strahlenther Onkol 163, 706-713 (1987)
- 111 Kogelnick HD:**
100 Jahre Strahlentherapie. Zur Geburt eines neuen Faches.
Wien Klin Wochenschr 110/9, 313-320 (1998)
- 112 Koslowski L, Bushe KA, Junginger Th, Schwemmle K:**
Lehrbuch der Chirurgie.
Schattauer, Stuttgart, New York (1988)
- 113 Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, Santos RL, Silva JF, Magrin J:**
Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma.
Head Neck 22, 207-214 (2000)
- 114 Krifka FJ, Drommer RB, Kristen K, Hothorn L, Zöller J:**
Vergleichende Untersuchungen zweier Patientengruppen mit primären Mundhöhlenkarzinomen aus dem Zeitraum 1981-1989.
Fortschr Kiefer Gesichtschir, Band XXXVII, 40-43 (1991)
- 115 Krolls SO, Hoffmann S:**
Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14253 cases by age, sex and race of patients.
J Am Dent Ass 92, 571-574 (1976)
- 116 Kübler NR:**
Knochenbildung und Osteoinduktion – experimentelle Grundlagen und klinische Anwendung in der Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie.
Quintessenz, Berlin (1998)

-
- 117 Kuhn F:**
Die perorale Intubation.
Berlin (1911)
- 118 Lee G, Wong YK, Chang YL, ChangCS:**
Metastases in oral squamous cell carcinoma.
Zhonghua Yi Xue Za Zhi 48, 445-450 (1991)
- 119 Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J:**
Second neoplasm in patients with head and neck cancer.
Head Neck 21, 204-210 (1999)
- 120 Lexer E:**
Die Verwendung der freien Knochenplastik.
Verh Dtsch Ges Chir 11,188-203 (1908)
- 121 Lexer E:**
Wangenplastik.
Dtsch Zschr Chir 100, 206-211 (1909)
- 122 Lexer E.**
Wiederherstellungschirurgie.
Leipzig (1920)
- 123 Lindemann A:**
Über die Beseitigung der traumatischen Defekte der Gesichtsknochen.
In: Bruhn Chr (Hrsg.): Die gegenwärtigen Behandlungswege der
Kieferschussverletzungen, Heft IV-VI.
Wiesbaden, 243-328 (1916)

124 Lipkin A, Miller RH, Woodson GE:

Squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and larynx in young adults.

Laryngoscope 95, 790-793 (1985)

125 Lovie MJ, Duncan GM, Glasson DW:

Ulnar artery forearm free flap.

Br J Plast Surg 37, 486-492 (1984)

126 Luhr HG:

Entwicklung der modernen Osteosynthese.

Mund Kiefer GesichtsChir 4[Suppl 1], 84-90 (2000)

127 Luhr HG:

Zur stabilen Osteosynthese bei Unterkieferfrakturen.

Dtsch Zahnärztl Z 23, 745 (1968)

128 Lumermann H, Freedman P, Kerpel S:

Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod 79, 321-329 (1995)

129 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)

130 Maxwell GP, Stueber K, Hoopes JE:

A free latissimus dorsi myocutaneous flap.

Plast Reconstr Surg 62, 462-466 (1978)

-
- 131 McGregor IA:**
The temporal flap in intraoral cancer; its use in repairing the post-excisional defect.
Br J Plast Surg 16, 318 (1963)
- 132 McGregor IA, Jackson IT:**
The Groin Flap.
Br J Plast Surg 25, 3-16 (1972)
- 133 McGregor AD, MacDonald DG:**
Routes of entry of squamous cell carcinoma to the mandible.
Head Neck Surg 10, 294-301 (1988)
- 134 McGuirt WF, Johnson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R:**
Floor of mouth carcinoma: the management of the clinically negative neck.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 121, 278-282 (1995)
- 135 Metelmann HR:**
Chemotherapie und Radiochemotherapie bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.
Mund Kiefer GesichtsChir 4[Suppl 1], 155-159 (2000)
- 136 Michelet FX, Moll A:**
Traitements chirurgicaux des fractures du corps mandibulaire sans blocage par plaques vissés insérées par voie endo-buccale.
Rev Odontostomatol Midi France 29, 87-93 (1971)
- 137 Miller CS, Johnstone BM:**
Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 91, 622-635 (2001)

-
- 138 Milton SH:**
The tubed pedicle flap.
Br J Plast Surg 22, 53-59 (1969)
- 139 Mizuno K, Muratsu H, Kurosaka M, Yamada M, Harada Y, Hirohata K:**
Compression neuropathy of the suprascapular nerve as a cause of pain in palsy of the accessory nerve.
J Bone Joint Surg 72, 938-939 (1990)
- 140 Mohr C:**
Präoperative Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen.
In: Roth R, Bender P, Ganzer H, Schmitt S (Hrsg.) Klinische Onkologie 94/95, Sonderband der Schweizerischen Rundschau für Medizin.
Hallwag, Bern, 296-302 (1994)
- 141 Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, Härle F, Hausamen JE, Hirche H, Kimmig H, Kutzner J, Mühling J, Reuther J, Sack H, Schettler D, Stellmach R, Wagner W, Wannemacher MF:**
Präoperative Radio-Chemotherapie versus alleinige Radikaloperation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 18, 5-12 (1994)
- 142 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.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 14, 242-249 (1990)

-
- 143 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 Radiochemotherapie und radikale Operation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome – Abschlussergebnisse einer prospektiven Therapiestudie des DÖSAK.
Fortschr Kiefer Gesichtschir 37, 13-16 (1992)
- 144 Mühlbauer W, Herndel E, Stock W:**
The forearm flap.
Plast Reconstr Surg 70, 336-344 (1982)
- 145 Nassif TM, Vidal L, Bovet JL, Baudet J:**
The parascapular flap: a new cutaneous microsurgical free flap.
Plast Reconstr Surg 69, 591-600 (1982)
- 146 O'Brien BM, Shanmugan M:**
Experimental transfer of composite free flaps with microvascular anastomosis.
Austr N Z J Surg 43, 285-288 (1973)
- 147 Olasz L, Szabo I, Horvath A:**
A combined treatment for advanced oral cavity cancer.
Cancer 62, 1276-1274 (1988)
- 148 Olivari N:**
The latissimus flap.
Br J Plast Surg 29, 126-128 (1976)
- 149 Olivieri-Haas AE, Beer KT, Greusing BG:**
Haut- und Schleimhautreaktionen während und nach Radiotherapie.
Schweiz Med Wochenschr 130[Suppl 116], 35-38 (2000)

-
- 150 Ollier L:**
De l'ostéogénèse chirurgicale.
Ver. X. internat. med. Kongress, Berlin, 2-31 (1891)
- 151 Ordnung R:**
Der Einfluss des Alters auf das Überleben von Patienten mit
Mundhöhlenkarzinomen.
Med. Diss., Würzburg (1992)
- 152 Ordnung R:**
Karzinome des Mundes, der Kiefer und des Gesichtes. Eine retrospektive Studie
der Heilungsergebnisse und Überlebensraten aus den Jahren 1981-1986.
Med. Diss., Würzburg (1988)
- 153 Pistner H, Reuther J, Bill J:**
Die Skapularegion als potentielles Spendeareal für mikrochirurgische
Transplantate.
Fortschr Kiefer Gesichtschir 35, 87-90 (1990)
- 154 Pistner H, Reuther J, Bill J, Michel Ch, Reinhart E:**
Mikrochirurgische Skapulatransplantate zur Rekonstruktion des
Gesichtsschädels.
Fortschr Kiefer Gesichtschir 39, 122-126 (1994)
- 155 Platz H, Fries R, Hudec M:**
Einführung in die prospektive DÖSAK – Studie über Plattenepithelkarzinome
der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx.
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 12, 293-302 (1988)

-
- 156 Platz H, Fries R, Hudec M:**
Prognoses of Oral Cavity Carcinomas. Result of a Multicentric Retrospective Observational Study.
Carl Hanser Verlag, München, Wien (1986)
- 157 Platz H, Fries R, Hudec M, Tjoa AM, Wagner RR:**
Retrospektive DÖSAK - Studie über Karzinome der Mundhöhle. Die prognostische Relevanz verschiedener Faktoren zum Zeitpunkt der Erstaufnahme des Patienten.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 6, 185-196 (1982)
- 158 Rafferty MA, O'Dwyer TP:**
Secondary primary malignancies in head and neck squamous cell carcinoma.
J Laryngol Otol 115, 988-991 (2001)
- 159 Rauch 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 (2001)
- 160 Rehrmann A:**
Unterkieferresektion und Lymphknotenausräumung.
Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, 6. Jahrg., Heft 21, 1173-1180 (1951)
- 161 Rehrmann A, Scheunemann H, Hausamen, JE:**
Die Chirurgie des Unterkieferkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Ausräumung der regionären Lymphknoten.
In: Schuchardt K (Hrsg.) Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Bd. 13.
Thieme, Stuttgart, New York, 56-61 (1968)

-
- 162 Reich RH, Wegener G, Hausamen JE, Knobbe H:**
10-Jahres-Studie zum Rezidivverhalten und Überleben nach ablativer Chirurgie von nicht vorbehandelten Mundhöhlenkarzinomen.
Fortschr Kiefer Gesichtschir , Band XXXVII, 30-33, Jahrbuch (1991)
- 163 Reichart P:**
Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of ageing Germans.
Community Dent Oral Epidemiol 28, 390-398 (2000)
- 164 Reichart PA:**
Primärprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen.
Mund Kiefer Gesichtschir 4, 357-364 (2000)
- 165 Reuther J:**
Historische Entwicklung und derzeitiger Stand der Mikrogefäßchirurgie.
Fortschr Kiefer Gesichtschir 35, 2-7 (1990)
- 166 Reuther J:**
Plastische und wiederherstellende Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie.
In: Horch HH (Hrsg.) Praxis der Zahnheilkunde, Bd. X/2.
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimor, 2. Aufl. (1991)
- 167 Reuther J, Mühlhng J:**
Zehnjährige Erfahrung mit dem mikrochirurgischen Dünndarmtransplantat.
Fortschr Kiefer Gesichtschir 35, 57-60 (1990)
- 168 Reuther J, Steinau U:**
Mikrochirurgische Dünndarmtransplantation zur Rekonstruktion großer Tumordefekte der Mundhöhle.
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 4, 131-136 (1980)

-
- 169 Roux JN:**
Mémoire sur le cancer des lèvres, et sur une nouvelle méthode opératoire.
Rev med, Paris, 30-61 (1828)
- 170 Sachs L:**
Angewandte Statistik.
Springer, Berlin, Heidelberg (1992)
- 171 Saijo M:**
The vascular territories of the dorsal trunk: A reappraisal for the potential flap donor sites.
Br J Plast Surg 31, 200-204 (1978)
- 172 Sandblom PH:**
100 Jahre Chirurgie. Entwicklung und Ausblick der klinischen Forschung.
Chirurg 43, 206-216 (1972)
- 173 Scheunemann H:**
Experimentelle und klinische Untersuchungen zur intraarteriellen Chemotherapie inoperabler maligner Tumore im Kiefer- und Gesichtsbereich.
Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf.
Hanser, München (1966)
- 174 Scheunemann H:**
Zur Chemotherapie des Mundhöhlenkarzinoms.
Fortschr Kiefer Gesichtschir 13, 30-38 (1968)
- 175 Schimmelbusch C:**
Wangenplastik.
Berl klin Wochenschr 29, 1287 (1892)

-
- 176 Schröder F:**
50 Jahre Kieferchirurgie.
Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl Gesamte 50, 371-386 (1968)
- 177 Schuchardt K:**
Der Rundstiellappen in der Wiederherstellungschirurgie des Gesichts-Kiefer-Bereichs.
Thieme, Leipzig (1944)
- 178 Schumann D, Hyckel P, Müller P, Mausel B:**
Onkochirurgische Radikalität, Rezidivverhalten und Wiederherstellung am Krankengut der Jenaer Klinik (1968-1989).
Fortschr Kiefer Gesichtschir, Band XXXVII, 37-39 (1991)
- 179 Schütz:**
Überblick über die wichtigsten Punkte, welche zur Beurteilung des Krebses bezüglich seiner Ätiologie und seines Vorkommens zu beachten sind.
Centralblatt für Chirurgie 22, 563-564 (1900)
- 180 Schwager K, Nebel A, Baier G, et al.:**
Second primary carcinomas in the upper aerodigestive tract in different locations and age groups.
Laryngorhinootologie 79, 35-36 (2000)
- 181 Schwarz G:**
Über das Reizproblem in der Röntgentherapie.
In: Lazarus P (Hrsg.): Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde, Bd. II, 2. Aufl.
München, 46-59 (1931)

-
- 182 Schwenzen N, Ehrenfeld M:**
Spezielle Chirurgie.
Thieme, Stuttgart, New York, (2002)
- 183 Scubbia JJ:**
Oral cancer. The importance of early diagnoses and treatment.
Am J Clin Dermatol 2, 239-251 (2001)
- 184 Scully C:**
Oral squamous cell carcinoma; from an hypothesis about a virus, to concern
about possible sexual transmission.
Oral Oncol 38, 227-234 (2002)
- 185 Scully C, Bedi R:**
Ethnicity and oral cancer.
Lancet Oncol 1, 37-42 (2000)
- 186 Scully C, Field JK, Tanzawa H:**
Genetic aberrations in oral or head an neck squamous cell carcinoma
(SCCHN):1. Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control.
Oral Oncol 36, 404-413 (2000)
- 187 Seidenberg B, Rosenak SS, Hurwitt ES, Som ML:**
Immediate reconstruction of the cervical oesophagus by revascularized isolated
jejuneal segment.
Ann Surg 149, 162 (1959)
- 188 Shah JP:**
Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinomas of
the upper aerodigestive tract.
Am J Surg 160, 405-409 (1990)

-
- 189 Siewert JR:**
Chirurgie.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1998)
- 190 Singh B, Balwally AN, Shaha AR, Rosenfeld RM, Har-El G, Lucente FE:**
Upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. The human immunodeficiency virus connection.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 122, 639-643 (1996)
- 191 Son YH, Kapp DS:**
Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population.
Cancer 55, 441-444 (1985)
- 192 Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, et al.:**
Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx.
Laryngoscope 111, 1079-1087 (2001)
- 193 Stell PM:**
Prognosis in mouth cancer: host factors.
J Laryngol Otol 106, 399-402 (1992)
- 194 Stoeckli SJ, Zimmermann R, Schmid S:**
Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract.
Otolaryngol Head Neck Surg 124, 208-212 (2001)
- 195 Suarez A:**
El problema de las metastasis linfaticas del cancer de laringe and hipofaringe.
Rev Otorhinolaringol 23, 83(1963)

-
- 196 Sullivan RD, Mescon H, Jones jr R:**
The effect of intraarterial nitrogen-mustard therapy on human skin.
Cancer 6, 288-293 (1953)
- 197 Sykow W:**
Zur Frage der Knochenplastik am Unterkiefer.
Zbl Chir 27, 881-883 (1900)
- 198 Tagliacozzi G:**
De curtorum chirurgica per insitionem.
Venice: G. Bindomus (1597)
- 199 Tansini I:**
Nuovo processo par l'amputazione della mamella per cancre.
Reforma Med 12, 3-10 (1896)
- 200 Taylor GI, Miller GEH, Hamm FJ et al.:**
The free vascularized bone graft: a clinical extension of microvascular techniques.
Plast Reconstr Surg 55, 533-544 (1975)
- 201 Taylor GI, Watson N:**
One stage repair of compound leg defects with free, revascularized flaps of groin skin and iliac bone.
Plast Reconstr Surg 61, 494-506 (1978)
- 202 Teot L, Bosse JP, Tassin X:**
The scapular crest pedicle bone graft.
Int J Microsurg 3, 257-262 (1981)

-
- 203 Ueba Y, Fujikawa S:**
Nine years follow up of free vascularized fibular graft in neurofibromatosis – a case report and literature report.
Jpn J Orthop Traumat Surg 26, 595-600 (1983)
- 204 UICC (Union Internationale Contre le Cancer):**
TNM – Klassifikation der malignen Tumoren.
Springer (1987)
- 205 Van der Tol IG, Jovanovic A, Schulten EA, et al.:**
Second primary tumors following treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity.
Ned Tijdschr Tandheelkd (Netherlands) 101, 403-405 (1994)
- 206 Van der Waal I:**
Tobacco and oral cancer and precancer. Meeting report: EU Working Group on Tobacco and Oral Health.
Oral Dis 4, 52-53 (1998)
- 207 Vellguth K:**
Der Effekt der präoperativen Radiochemotherapie auf Primärtumor und regionale Lymphstationen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.
Med. Diss., Würzburg (1997)
- 208 Velpeau A:**
Vorlesung über die klinische Chirurgie, Bd. III.
Leipzig (1842)
- 209 Vidal A:**
Lehrbuch der Chirurgie und Operationslehre, Bd. II.
Berlin (1856)

-
- 210 Virchow R:**
Die Cellularpathologie.
Berlin (1858)
- 211 Wagner KW:**
Exstirpation eines Theiles des Unterkiefers, mit Herausnahme des Processus condyloideus aus der Gelenkhöhle.
J Chir Augenheilk 4, 545-548 (1822)
- 212 Weber KO:**
Die Krankheit des Gesichts.
In: Pitha V, Billroth T (Hrsg.): Handbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie.
Stuttgart, 65-402 (1866-1873)
- 213 Weber W, Reuter J, Mühling J, Ordnung R, Michel C:**
Statistische Erhebung bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Krankengut 1981-1990.
Fortschr Mund Kiefer GesichtsChir, Band XXXVII, 33-36, Jahrbuch (1992)
- 214 Wildt A:**
Über partielle Unterkieferresektion mit Bildung einer natürlichen Prothese durch Knochentransplantation.
Zbl Chir 23, 1177-1182 (1896)
- 215 Willers H, Heilmann H-P, Beck-Bornholdt H-P:**
Ein Jahrhundert Strahlentherapie. Geschichtliche Ursprünge und Entwicklung der fraktionierten Bestrahlung im deutschsprachigen Raum.
Strahlenther Onkol 174, 53-63 (1998)

-
- 216 World Health Organisation:**
Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to study on oral precancerous lesions.
Oral Surg 46, 518-539 (1978)
- 217 World Health Organisation:**
The World Health Report.
WHO, Genf (1997)
- 218 Yang G, Chen B, Gaw Y:**
Forearm free skin transplantation.
Natl Med J China 61, 139-141 (1981)
- 219 Zamboglou N, Pape H, Schnabel T, Wurm R, Bannach B, Fürst G, Schmitt G:**
Kombinierte Radiotherapie mit Cis- oder Carboplatin bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren.
Strahlenther Onkol 165, 647-651 (1989)
- 220 Zöller JE, Scheer M:**
Stand und Perspektiven der Chemoprävention bei oralen Plattenepithelkarzinomen und deren Vorläuferläsionen.
Mund Kiefer GesichtsChir 4[Suppl 1], 160-168 (2000)

Herrn Prof. Dr. Dr. J. Reuther gilt mein Dank für die Überlassung des Themas.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. J. S. Bill danke ich für die freundliche Übernahme meines Korreferats.

Herrn Dr. Dr. Th. Betz möchte ich für die stets gewährte Hilfs- und Gesprächsbereitschaft herzlich danken.

Mein Dank gilt ferner Herrn U. Stefenelli für die Hilfe in allen statistischen Fragen.

Curriculum Vitae

Name: Sandra Claudia Müller
Geburtsdatum: 7. Oktober 1976
Geburtsort: Oelde
Eltern: Werner Müller, Kaufmann (selbständig)
Ursula Müller, geb. Peitz, kaufmännische
Angestellte
Konfession: römisch - katholisch

Schulbildung:

September 1983 – Juli 1987 Grundschule Hambach
September 1987 – Juni 1996 Olympia – Morata – Gymnasium, Schweinfurt
Juni 1996 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

November 1996 – Februar 1997 Studium der Humanmedizin an der Bayerischen
Julius – Maximilians – Universität, Würzburg
Mai 1997 – Juni 2002 Studium der Zahnmedizin an der Bayerischen
Julius – Maximilians – Universität, Würzburg
22. Juni 2002 Staatsexamen Zahnmedizin
04. Juli 2002 Erteilung der zahnärztlichen Approbation
seit 1. August 2000 Erstellung der Promotionsarbeit

Berufsausbildung:

1. Oktober 2002 – 30. Juni 2003 Vorbereitungsassistentin in der Praxis Dr. med.
dent. Daniel Murru in Bamberg

1. Juli 2003 – 31. August 2003

Vorbereitungsassistentin in der Praxis Dr. med.
dent. Theresia Albrecht-Vogel in Schonungen

seit 15. September 2003

Vorbereitungsassistentin in der Praxis Axel
Büchner in Bergheinfeld

Hambach, 20. Mai 2004

S. Müller

Sandra Müller