

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische
Gesichtschirurgie der Medizinischen Fakultät
der Martin – Luther – Universität Halle Wittenberg
(Kommissarischer Direktor: apl. Prof. Dr. Dr. A. W. Eckert)

**Inzidenz und Prognose der Malignome im Oberkiefer.
Ergebnisse einer monozentrischen retrospektiven Studie
über 40 Jahre.**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)



vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin – Luther – Universität Halle – Wittenberg

von Michaela Böhm
geboren am 25.12.1984 in Beckendorf – Neindorf

Gutachter:

1. apl. Prof. Dr. Dr. A. W. Eckert, Universität Halle-Wittenberg
2. Univ.-Prof. Dr. Dirk Vordermark, Universität Halle-Wittenberg
3. apl. Prof. Dr. Dr. Andreas Kolk, Klinikum rechts der Isar München

12.07.2016

13.03.2017

Referat

In dieser monozentrischen Studie wurden die Daten von 199 Patienten mit einer malignen Geschwulst des Oberkiefers retrospektiv über die letzten 40 Jahre untersucht. Dabei zeigte sich mit 122 Patienten eine Dominanz der Plattenepithelkarzinome. Diese wurde hinsichtlich Staging, Therapieart, Behandlungszeitpunkt und Überlebenswahrscheinlichkeit analysiert. Entsprechend der Literaturangaben zeigten sich in der Geschlechterverteilung eine Dominanz der Männer und ein Altersgipfel in der 6. bis 7. Lebensdekade mit einem Durchschnittsalter von 63,98 Jahren. Die allgemeine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug 65% und liegt damit über den Angaben in der Literatur. Die Oberkieferkarzinome scheinen eine bessere Prognose als Plattenepithelkarzinome in der übrigen Mundhöhle zu haben. Signifikante Einflussgrößen auf das Überleben waren die Tumorgröße ($p= 0,025$) und das eventuelle Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ($p= 0,003$) sowie die Wahl der Therapieart ($p=0,002$). Weiterhin konnte erstmalig in einer Studie die Überlebenschancen über einen 40 jährigen Zeitraum verglichen und ausgewertet werden. Im Gegensatz zu der allgemeinen Annahme, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit seit 30 Jahren stagniert, zeigen die Ergebnisse eine deutliche Steigerung des Überlebens in dem 40 jährigen Zeitraum. Das Überleben war signifikant ($p = 0,005$) abhängig vom Zeitpunkt der Therapie. Aller Wahrscheinlichkeit ist dies vor allem in den verbesserten Behandlungs- und Diagnosemethoden begründet. Dies konnte jedoch nicht mittels dieser Studie bewiesen werden. Eine weitere zentrale Frage war die Notwendigkeit einer Neck dissection bei klinischen N_0 - Hälzen. Im Rahmen der Studie konnte eine Rezidivrate von 13,2% nachgewiesen werden. Nach Literaturangaben liegt die Wahrscheinlichkeit für okkulte Metastasen bei 20%. Als Ergebnis der Studie können zur Prognose und Therapie des Oberkieferkarzinoms folgende Gesichtspunkte hervorgehoben werden: Die Oberkieferkarzinome sind in der Regel prognostisch günstiger als Karzinome der übrigen Mundhöhle. Die chirurgische Resektion ist auch gegenwärtig die beste Therapie gegen den Tumor. Die aktuelle Studie unterstützt das Regime im Falle der sogenannten N_0 -Hälse keine elektive Neck dissection durchzuführen.

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACC	adenoid - zystische Karzinom
bzw.	Beziehungsweise
CT	Computertomografie
cT, cN –Stadium	klinisches T- und N-Stadium (c= clinical)
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund - und Kieferheilkunde
DNEbM	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin
DÖSAK	Deutsch - Österreichisch - Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer - und Gesichtsbereich
DVT	digitale Volumentomografie
END	Elektive Neck Dissektion
G-Stadium	Grading
HPV 16/18	Humanes Papillomavirus Typ 16 / 18
MRT	Magnetresonanztomografie
M-Stadium	Angabe über Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen
N-Stadium	Angabe über Fehlen oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen
OPG	Orthopantogramm
pN - Stadium	postoperatives Lymphknotenstadium
pT- Stadium	postoperatives Tumorstadium
R-Faktor	Angabe über Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors
RKI	Robert - Koch - Institut
TNM	Tumor, Nodulus, Metastase
T-Stadium	Angabe über die Tumorgroße
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle.....	1
1.1.1 Ursachen und Entstehung.....	1
1.1.2 Prävention und Diagnostik.....	2
1.1.4 Therapie des Plattenepithelkarzinoms	3
1.2. Malignome des Oberkiefers.....	4
1.2.1 Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers	5
1.2.2 Speicheldrüsentumore des Oberkiefers	5
1.2.3 Therapie und Defektrekonstruktion der Plattenepithelkarzinome	6
2. Zielsetzung	9
3. Material und Methoden.....	10
3.1 Patientenkollektiv	10
3.2 Statistische Auswertung.....	12
3.2.1 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier	12
3.2.2 Cox- Regressionsanalyse	12
4. Ergebnisse	13
4.1 Patientenkollektiv	13
4.2 Geschlechterverteilung nach Tumorart	14
4.3 Plattenepithelkarzinome des Oberkiefers	15
4.3.1 Alter bei Diagnosestellung	15
4.3.2 Tumorausdehnung (pT-Stadium)	16
4.3.3 Lymphknotenmetastasen	17
4.3.4 Fernmetastasen	18
4.3.5 Grading.....	19
4.3.6 Therapie bei Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers	20
4.3.7 Neck dissection	21
4.3.8 Histologie der Lymphknoten.....	22

4.4 Überlebensraten	23
4.4.1 Überlebensrate nach Kaplan-Meier für alle Plattenepithelkarzinome im Oberkiefer	23
4.4.2 Überlebensrate in Abhängigkeit der Tumorgröße	24
4.4.3 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	25
4.4.4 Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien.....	26
4.4.5 Überlebensrate in Abhängigkeit von Therapieart.....	27
4.4.6 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Auftreten von Rezidiven	28
4.4.7 Überleben in Abhängigkeit des Diagnose - und Behandlungszeitpunktes	29
5. Diskussion.....	30
6. Zusammenfassung	41
7. Literaturverzeichnis.....	43
8. Thesen.....	54

1. Einleitung

1.1 Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle

1.1.1 Ursachen und Entstehung

Im Allgemeinen stellt das Mundhöhlenkarzinom eine recht kleine Tumorentität dar. Gerade 1% bis 2% aller Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland entfallen auf Malignome der Mundhöhle. Weltweit jedoch steht das Mundhöhlenkarzinom mit einer Neuerkrankungsrate von 500.000 an der 6. Stelle der häufigsten Krebstodesursachen (Hegenbarth, 2012; Kreppel et al., 2012). In Deutschland wurde durch das Robert-Koch-Institut für das Jahr 2014 für Männer 9.900 und für Frauen 3.900 neue Erkrankungen prognostiziert (RKI, 2013). Der Altersgipfel liegt in der 5. und 6. Lebensdekade. Bei der Geschlechterverteilung zeigt sich eine Dominanz der Männer, da diese 3 bis 5 – mal häufiger von dieser Krebserkrankung betroffen sind (Chen et al., 1999; Mende, 1992). Es häufen sich seit einigen Jahren die Berichte über Erkrankungen vor dem 40. Lebensjahr (Tsukuda et al., 1993), wobei ein überdurchschnittlich hoher Frauenanteil auffiel. Die betroffenen Frauen konsumierten keine schädlichen Noxen wie Alkohol und/ oder Tabak. Die Plattenepithelkarzinome treten am Hartgaumen und am Oberkieferalveolarfortsatz auf (Kruse et al., 2011). Zusätzlich fällt auf, dass die jungen Patienten vor allem an schlecht differenzierten und undifferenzierten Karzinomen erkranken (Tsukuda et al., 1993). Auch global ist eine Zunahme der Inzidenz des Mundhöhlenkarzinom bei jüngeren Menschen zu verzeichnen (Mackenzie et al., 2000). In einer Studie von Shiboski et al. wurde in einem Zeitraum von 1973 bis 1996 eine Steigerung der Erkrankungen vor allem bei männlichen Schwarzen im Alter von 65 bis 69 Jahren und bei jungen weißen Männern im Alter von 30 bis 34 Jahren beobachtet. Der Anteil der jungen weiblichen Bevölkerung im Alter von 25 bis 29 Jahren stieg ebenfalls (Shiboski et al., 2000).

Die Entstehung des Mundhöhlenkarzinoms wird als multifaktoriell beschrieben. Es ist allgemein bekannt, dass übermäßiger Alkohol- und Tabakkonsum das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, maßgeblich steigert. Zudem gehören virale Infektionen, kanzerogene Chemikalien, physikalische Prozesse (z. B. ionisierende Strahlung), mangelnde Mundhygiene, Plaque, starke Bakterienbesiedelung, Mangelernährung sowie chronische Schleimhautentzündungen zu den Risikofaktoren (Lippmann, 1994; La Vecchia, 1997). Es besteht ein synergistisches Zusammenspiel der auslösenden Faktoren (Bornschein et al., 2005). Durch den Alkoholkonsum erhöht sich die Permeabilität der Mundschleimhautzellen und daraus resultiert die verbesserte Aufnahme von kanzerogenen Substanzen aus dem

Tabakrauch (vor allem Nitrosamine und aromatische Kohlenwasserstoffe) bis in die tieferen Gewebeschichten. Der genaue Pathomechanismus des Mundhöhlenkarzinoms ist bis heute nicht vollständig geklärt. Ein wichtiger Baustein auf dem Weg zur Entschlüsselung dieser sogenannten Pathways stellt das Tumorsuppressorgen p53 dar (Brennan et al., 1995). Aufgrund der Inaktivierung des Genes durch die kanzerogenen Stoffe resultieren Genveränderungen, die zu Verlusten in der Zellregulation führen. Eine Studie von Tripathy bewies dahingehend die Genveränderung in Form des Gluthathion-S-Transferase- M1-Genotyps (Tripathy und Roy, 2006). Weitere Forschungen untersuchen den Einfluss der Tumorphoxie auf die Prognose eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle (Eckert, 2009; Eckert et al., 2012). Die kanzerogenen Effekte sind multiplikativ. In einigen Studien wird deshalb bei kombiniertem Konsum von Tabak und Alkohol von einem bis zu 40-fach erhöhten Krebsrisiko gegenüber Nichtrauchern und Nichttrinkern ausgegangen (Blot et al, 1988; Casiglia und Woo, 2001). Im Zentrum neuer Studien steht die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges des humanen Papillomavirus, vor allen HPV-16 und HPV-18, mit der Entstehung präkanzeröser und kanzeröser Mundschleimhautveränderungen (Ang, 2010). Das eine HPV-Infektion, vor allem der Subtyp HPV 16, ein Risikofaktor für eine Krebserkrankung ist, wurde im Falle der Oropharynxkarzinome wissenschaftlich nachgewiesen (D'Souza et al., 2007). Die HPV-positiven Patienten wiesen auffallend wenig bis gar keinen Alkohol- und Tabakkonsum auf. Die Inzidenz der mit HPV in Zusammenhang stehende Plattenepithelkarzinome des Oropharynx steigt vor allem in Westeuropa und Nordamerika bis auf 70% (Gooi et al., 2016). Im Allgemeinen stehen lediglich etwa 10% der Mundhöhlenkarzinome im Zusammenhang mit einer HPV-Infektion (Hoffmann et al., 1998; Kreppel et al., 2012).

1.1.2 Prävention und Diagnostik

Das Erscheinungsbild eines Mundhöhlenkarzinoms ist nicht immer einheitlich. Neben den obligaten Präkanzerosen wie Leukoplakien, Erythroplakien und Erythroleukoplakien können auch ein nicht heilendes Ulkus oder ein exophytisch wachsendes Gewebsplus eine Erstmanifestation eines Karzinoms darstellen (DGZMK S2k-Leitlinien, 2010). Die Abklärung eines malignomverdächtigen Areals der Mundschleimhaut ist obligat. Die frühe Erkennung und Entfernung sowie das Ausschalten der eventuell beteiligten Noxen kann die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms verhindern. Die Exzision des verdächtigen Befundes und dessen histopathologische Untersuchung sind unverzichtbar und stellen den Goldstandard dar (DGZMK S2k-Leitlinien, 2010). Dagegen kann im Rahmen der Bürstenbiopsie nur eine

Risikoabschätzung erfolgen, da mittels DNA – Bildzytometrie die Bestimmung von DNA - Aneuploidien als Marker für neoplastische Transformationen möglich ist (Remmerbach, 2004; Remmerbach, 2009). Eine weitere Möglichkeit der Prävention stellt die sogenannte Chemoprävention dar (Zöller, 2000). Dabei sollen Vitamin A, E, und B die Tumorinduktion inhibieren (Sporn, 1979). Aufgrund der teratogenen Wirkung des Retinols auf den Organismus (Hong, 1994) und der hohen Rezidivrate nach Absetzen der Substanzen ist eine flächenmäßige Anwendung zur Prävention ethisch nicht vertretbar (Zöller, 2000).

Die 5- Jahres-Überlebensprognose stagniert seit 30 Jahren bei etwas mehr als 40% (Snow, 1993; Hörmann, 1996), obwohl sich die Diagnostik (Computertomografie, Magnetresonanztomografie, Sonografie, Positronenemissionstomografie) und die Therapieverfahren verbessert haben (Rogers, 2009). Im Rahmen der Tumordiagnostik erfolgen sogenannte Staginguntersuchungen. Neben Palpation und Inspektion des Tumors werden mittels Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) die Tumorausdehnung dreidimensional dargestellt. Die Ermittlung von regionären Lymphknotenmetastasen erfolgt neben der CT-Untersuchung auch mit Hilfe der Sonografie im B-Scan. Der Ausschluss von Fernmetastasen durch eine Röntgenaufnahme des Thoraxes und einer Abdomensonografie komplementieren die Vorabuntersuchungen (Kreppel et al., 2012). Das Tumorstaging orientiert sich an dem TNM-System der UICC- Klassifikation (Union internationale contre le cancer, 1993).

1.1.4 Therapie des Plattenepithelkarzinoms

Die chirurgische Tumoresektion ist immer noch Therapie der ersten Wahl und bei der Mehrzahl der Patienten indiziert. Die Hauptpfeiler der kurativ intendierten Tumorchirurgie sind die radikale Tumorentfernung in sano, die En-Bloc-Resektion des Primärtumors sowie der abführenden Lymphbahnen (Rehrmann, 1951; Rehrmann et al., 1968). Die Radiotherapie kann als ergänzende kurative Therapie zur Chirurgie beziehungsweise in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt werden (Hausamen, 2000). Zur Behandlung von kleineren Tumoren sehen einige Autoren die Strahlentherapie als gleichwertige Alternative zur radikalen Operation (Sack, 1996). Die Chemotherapie wurde als neuste Therapie eingeführt und hat sich als neoadjuvante/ adjuvante und/oder simultane Form in Verbindung mit chirurgischen und Bestrahlungstherapien etabliert (Chen et al., 2016; Marta et al., 2015). Für die alleinige kurative Anwendung ist die Chemotherapie noch nicht geeignet (Metelmann, 2000), wobei sie eine wichtige Rolle bei der Behandlung von seltenen Tumoren im Mund,- Kiefer- und

Gesichtsbereich wie z. B. Sarkome und Lymphome spielt (Eid et al. 2014).

Umstritten und keineswegs einheitlich sind die Angaben in der Literatur, wie man sogenannte N₀-Häse therapiert. Es gibt keine allgemein gültige Definition. Kliniker sprechen von N₀-Häsen, wenn klinisch, CT- morphologisch und histopathologisch Lymphknotenmetastasen nicht nachweisbar sind. Die früher vertretende Meinung des Abwartens wird heute nicht mehr empfohlen. Entsprechend empfiehlt die DÖSAK bei N₀- Befunden ab einem T₂-Stadium eine suprahyoidale Ausräumung und bei Tumoren am Zungengrund auch die Ausräumung auf der kontralateralen Seite (Hausamen, 2000).

1.2. Malignome des Oberkiefers

Nur 5% der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle manifestieren sich in der Oberkieferregion (Berger et al., 2015). Damit stellt diese Tumorentität innerhalb der oral manifestierten Malignome eine Seltenheit dar. Sowohl die jährlichen Fallzahlen als auch die Anzahl der Studien über die Oberkiefertumoren sind gering (Binahmed et al., 2008; Lin und Bhattacharyya, 2009; Kruse und Grätz, 2009; Montes et al., 2011; Eskander et al, 2013; Berger et al., 2015). Eine Einordnung der Tumorentitäten unter dem Sammelbegriff der Oberkiefertumore ist in der unten stehenden Tabelle ersichtlich (Tab. 1).

Tabelle 1: Tumorentitäten unter dem Sammelbegriff Oberkiefermalignom

Speicheldrüsenkarzinome	Sarkome
Mukoepideroiskarzinom Adenokarzinom Karzinom im pleomorphen Adenom Azinuszellkarzinom Klarzelladenokarzinom Speicheldrüsenmisch tumor	Fibrosarkom Chondrosarkom Retikulumzellsarkom osteogenes Sarkom malignes fibröses Histiozytom Hämangiosarkom
Kieferhöhlenkarzinome	Metastasen
anaplastisches Karzinom undifferenziertes Kleinzellkarzinom undifferenziertes Nichtkleinzelliges Karzinom	Nierenzellkarzinom Mammakarzinom Melanom
Andere	maligne Lymphome
Melanozytoblastom (Melanom) malignes Mesenchynom malignes Synovialom semimalignes Neurinofibrom	Non- Hodgkin-Lymphome Hodgkin-Lymphome

Die zurzeit größte monozentrische Studie von Berger et al. (2015) umfasst die Daten von 171 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Oberkiefer. Die größte multizentrische Studie wurde in Boston unter der Leitung von Lin und Bhattacharyya durchgeführt. Sie untersuchten den Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf das Überleben bei Plattenepithelkarzinomen ausgehend vom Hartgaumen und von dem Alveolarfortsatz. Eine weitere monozentrische Studie, von Eskander et al., beinhaltet die Untersuchung von 97 Patienten, die aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms chirurgisch behandelt wurden (Eskander et al., 2013).

1.2.1 Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers

Die häufigsten Malignome im Oberkiefer sind epithelialen Ursprungs. Etwa 60 bis 90% der Tumoren sind Plattenepithelkarzinome (Tiwari R. et al., 2000). Auf der oralen Seite sind die Epithelien der Mukosa des Gaumens und des Alveolarfortsatzes sowie das Drüsenparenchym der kleinen Speicheldrüsen der Entstehungsort für maligne Geschwülste. Auf der antralen Seite ist der Ursprung das Flimmerepithel der Kieferhöhlenschleimhaut bzw. deren Becherzellen (Adenokarzinom). Beiden zählen zu den epithelialen Tumoren. Die Plattenepithelkarzinome des Oberkiefers besitzen die gleichen Charakteristika wie Plattenepithelkarzinome der übrigen Mundhöhle (Brown et al., 2012). Bobinskas untersuchte 2014, ob der Entstehungsort des Plattenepithelkarzinoms (orale Seite versus Sinusseite) einen Einfluss auf das Überleben hat. Er analysierte die Daten von 58 Patienten. Die schlechtere Prognose der antralen Ursprungsseite konnte durch die Untersuchungen nicht als signifikant bewiesen werden (Bobinskas et al., 2014).

1.2.2 Speicheldrüsentumore des Oberkiefers

Nur 4% der Tumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich gehören zu den Speicheldrüsentumoren, welche die zweithäufigsten bösartigen Tumore im Oberkiefer darstellen. Sie können in allen Altersgruppen vorkommen, das Erwachsenenalter ist jedoch das Bevorzugte. Das weibliche Geschlecht ist statistisch häufiger betroffen. Es sind heute circa 40 verschiedene Speicheldrüsentumoren epithelialen Ursprungs bekannt. Die größten Anteile der malignen Tumoren bilden das adenoidzystische Karzinom(40%) und die Mukoepidermoidkarzinome. Die WHO-Klassifikation beruht auf der pathologischen Struktur der Tumoren. Der feingewebliche Aufbau und die zelluläre Differenzierung werden für eine exakte Diagnosestellung herangezogen. Tumoren mit myoepithelialer Differenzierung werden

allgemein als niedrig maligne eingestuft, diejenigen ohne diesen Differenzierungsgrad als hochmaligne (Seiferth, 1997; Kokemüller et al., 2004). In der Tabelle 2 ist die WHO-Klassifikation im Detail abgebildet.

Tabelle 2 : WHO- Klassifikation der epithelialen Speicheldrüsenkarzinome nach myoepithelialen Differenzierungsgrad

Niedrigmaligne epitheliale Speicheldrüsenkarzinome	hochmaligne epitheliale Speicheldrüsenkarzinome
Polymorphes Adenokarzinom	Adenokarzinom
Polymorphes Basalzelladenokarzinom	Schlecht diff. Mukoepidermoidkarzinom
Epithelial-myoepitheliale Karzinome	Adenoid-zystische Karzinom
Gut diff. Mukoepidermoidkarzinom	Plattenepithelkarzinome
Azinuszellkarzinom	Karzinome im pleomorphen Adenom
	undiff. Karzinome

Das adenoid-zystische Karzinom (ACC) wurde erstmals 1856 durch Billroth beschrieben und als Zylindrom bezeichnet. Es ist charakterisiert durch ein langsames Tumorwachstum mit perineuraler und perivaskulärer Infiltration der Nachbargewebe. Aufgrund dieser Infiltration kann es frühzeitig zu Schmerzattacken und Nervenlähmungen kommen. Die Metastasierung verläuft häufig hämatogen, ist jedoch oft erst Jahre nach der Erstdiagnose zu beobachten. Als Ursprungsgewebe eines ACC sind die großen und kleine Speicheldrüsen des Kopfes möglich, sowie die Tränendrüse und die Schleimdrüsen im Mund- und Rachenraum (Kokemüller et al., 2003).

1.2.3 Therapie und Defektrekonstruktion der Plattenepithelkarzinome

Resektion

Wie auch bei den Tumoren der restlichen Mundhöhle stehen bei den Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers unterschiedliche Arten der Therapie zur Wahl. Diese sind die chirurgische Resektion, die Strahlentherapie und die Chemotherapie. Die vollständige Resektion des Tumorgewebes mit Einhaltung eines Sicherheitsabstandes ist – wann immer möglich- das Mittel der ersten Wahl. Die Strahlentherapie und die Chemotherapie werden in Kombination mit und ohne der chirurgischen Resektion eingesetzt.

Rehabilitation

Kleine Tumore ohne Streuung in die ableitenden Lymphbahnen können problemlos chirurgisch entfernt werden und mittels lokalplastischer Defektdeckung versorgt werden. Die Resektion in sano ist bei ausgedehnten Tumoren häufig nur durch erhebliche funktionelle und ästhetische Einbußen möglich. Die Verbindung zwischen Mundhöhle und Nasenhöhle bzw. Kieferhöhle stellt den häufigsten Defekt dar. Die Patienten klagen über schlechte Aussprache (z. B. offenes Naseln), Schluckbeschwerden, unkontrollierten Speichelfluss, uneffektive Kaubewegungen und kosmetische Deformationen (Schierle et al., 1999). Mit diesen Einschränkungen sind auch Probleme im sozialen Bereich verbunden und können dadurch die Lebensqualität für den Betroffenen erheblich negativ beeinflussen (Lind, 2009). Zur Defektdeckung steht auf der einen Seite die konservative Methode durch die Defektprothetik mittels sogenannter Obturatoren und auf der anderen Seite die operativen Verfahren mittels gestielten oder mikrochirurgisch freien Transplantaten zur Verfügung (Schaaf, 1976). Bei der Resektion von Oberkiefertumoren kommt es oft zu einem Verlust der zahntragenden Kieferanteile. Die Obturatorprothese sorgt für einen dichten Verschluss der oralen - antralen Verbindung, stützt das Weichgewebe (Wange, Oberlippe) und ersetzt die fehlenden Zähne. Diese Art der Versorgung ist bei allem Patienten möglich. Auch im Zeitalter der Mikrochirurgie hat die defektprothetische Versorgung mit Obturatoren ihren festen Platz. Der Vorteil für diese Art der Defektdeckung besteht in der guten Rezidivkontrolle, denn durch den herausnehmbaren Zahnersatz ist die Resektionshöhle, ohne zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten, einsehbar und beurteilbar (Hell, 2009). Der Obturator wird jedoch nicht von allem Patienten toleriert, da er instabil werden und mit einer schlechten Passfähigkeit imponieren kann. Die Mundhygiene ist stark erschwert. Diese Probleme können wiederum eine Verschlechterung der Lebensqualität für den Betroffenen bedeuten. Bei gutartigen Geschwulsten, traumatisch bedingten Defekten und bei jungen und gesunden Patienten stellt die Lappenplastik eine qualitativ hochwertigere Alternative dar. Die operative Versorgung der Oberkieferdefekte erfolgt in der Regel als sekundäre Rekonstruktion (Obwegeser, 1982). Die Vorteile sind die histopathologisch eindeutig bestätigte Tumorfreiheit (kein Schnellschnitt), geringere Morbidität des Patienten und bessere Planbarkeit des Eingriffes. Mit Hilfe von CT und MRT kann der Defekt dreidimensional dargestellt und ein passendes Spenderareal gewählt werden. Kleinere Defekte werden mittels lokaler Lappenplastik versorgt. Bei umfangreicheren Operationen kann zwischen lokal gestielten und freien Transplantaten mit mikrochirurgischer Revaskularisierung unterschieden werden. Im Allgemeinen werden bei größeren Defekten Knochen - und Weichgewebersatz benötigt. Als Spenderareale kommen dafür der

Beckenkamm, das Schulterblatt und das Wadenbein sowie die Temporalisregion in Frage. Der Defekt bestimmt die Auswahl des Transplantates. Große Knochendefekte werden mittels Beckenkammtransplantat versorgt. Die Skapula bietet das geringste Knochenvolumen, kann aber vor allem bei großen Weichteildefiziten eingesetzt werden. Mit dem Fibulatransplantat hingegen kann ein langgestrecktes Defizit überbrückt werden. Der Temporallappen ist ein Beispiel für ein gestieltes Transplantat. Die Belastung für den Patienten während dieser zeitlich aufwendigen Operationen ist erheblich, da immer ein zweites Operationsareal geschaffen wird. Darüber hinaus benötigt man ein zweites Operationsteam (Hell, 2009). Bei mikrochirurgisch revaskularisierten Transplantaten besteht zusätzlich die Gefahr, dass die Transplantate durch einen Verschluss der Gefäßanastomosen nekrotisch und abgestoßen werden könnten. Die Technik der operativen Versorgung von Oberkieferdefekten ist erst bei histologisch gesicherter Rezidivfreiheit durchzuführen und vor allem für Patienten mit einer entsprechenden umfangreichen Lebenserwartung geeignet, da mit einer langen Behandlungsdauer zu rechnen ist (Hell, 2009). Die lokale Rezidivkontrolle ist nach dieser Verschlussoperation nicht mehr möglich sondern muss mittels bildgebender Verfahren erfolgen. Erst nach der erfolgreichen knöchernen Rekonstruktion kann durch die Inserteration von Implantaten die prothetische Rehabilitation beginnen.

2. Zielsetzung

Es gibt in der Literatur nur wenige Studien, die sich ausschließlich mit dem Malignom des Oberkiefers beschäftigen. Der Hauptkritikpunkt ist, dass aufgrund der vergleichsweise geringen Patientenzahlen Aussagen in Bezug auf die Prognose und die Therapie nur eingeschränkt möglich sind. Ziel dieser monozentrischen Studie ist es deshalb, das Datenmaterial mit dem Sammelbegriff Malignom im Oberkiefer aus 40 Jahren (1969-2009) zu sichten und zu analysieren. Zunächst sollte eine Subtypeneinteilung der unterschiedlichen Tumorarten erfolgen. Der Fokus liegt auf den zahlenmäßig überwiegenden Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers. Weitere Ziele der monozentrischen Studie waren einerseits die umfassende Analyse sämtlicher Oberkiefermalignome hinsichtlich der Anzahl, der Histologie und dem therapeutischen Optionen. Andererseits sollten alle Plattenepithelkarzinome der Oberkieferregion gemäß TNM-Klassifikation und Grading erfasst werden. Darüber hinaus soll es, das Überleben der Patienten mit klinisch und pathohistologischen Faktoren zu korrelieren und neue Aspekte speziell zur ungeklärten Frage der prinzipiellen elektiven Neck dissection bei sogenannten N₀-Hälsen hinsichtlich des Therapieentscheides zu liefern.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Von 1969 bis 2009 wurden in der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund,- Kiefer- und Gesichtschirurgie 199 Patienten mit der Diagnose Malignom im Oberkiefer behandelt. Davon waren 122 Fälle Plattenepithelkarzinome (61,6%) und 26 adenoidzystische Karzinome (13,1%). Trotz intensiver Recherche konnte im Beobachtungszeitraum einem Fall keine konkrete histologische Diagnose zugeordnet werden. Die restlichen 50 Patienten (25,3%) wurden in einer dritten Gruppe zusammengefasst, da ihre diagnostizierten Tumorarten nur in geringen Fallzahlen vorlagen. In Tabelle 3 sind die einzelnen Diagnosen von 45 Patienten (45/50) und ihrem absolutem Vorkommen aufgelistet.

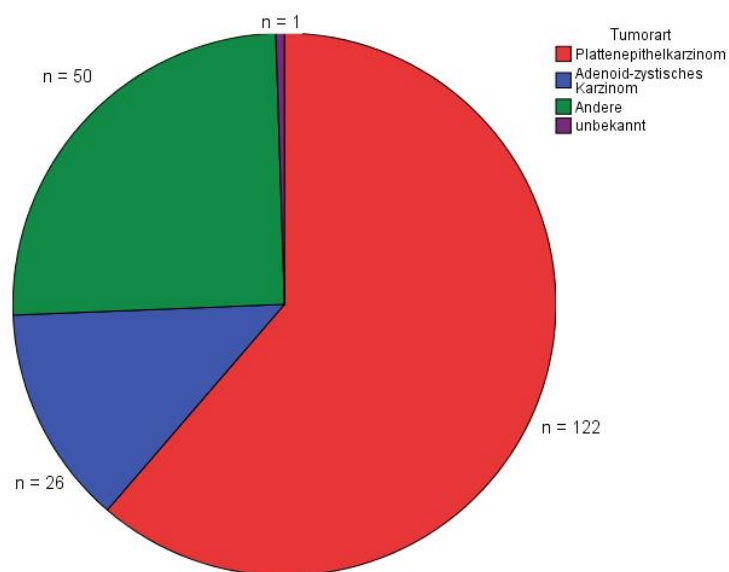


Abbildung 1 – Verteilung und Anzahl der einzelnen Tumorarten bei Patienten mit einem Malignom des Oberkiefers

Für alle Patientenfälle wurden folgende Parameter erhoben: Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Art des Tumors, Lokalisation, Therapieart, Überlebenszeit, eventuelle Sterbeursache, Rezidive, sowie die Tumorausdehnung (T), das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M). Dies wurde in der TNM- Klassifikation zusammengeführt. Zusätzlich wurden die histopathologischen Differenzierungsgrade erfasst.

Aufgrund der großen Zeitspanne waren nicht alle Akten komplett zugänglich, waren lückenhaft oder aufgrund Aktenvernichtung nicht mehr im Archiv vorhanden. Deshalb wurde versucht, diese Lücken mittels Anfragen bei den Hausärzten/ Einwohnermeldeämter zu schließen.

Tabelle 3: Darstellung der Diagnosen der 3. Gruppe (n=45)

Art des Tumors	Anzahl
Speicheldrüsenkarzinome	12
Mukoepidermoidkarzinom	4
Adenokarzinom	3
Karzinom im pleomorphen Adenom	2
Azinuszellkarzinom	1
Klarzelladenokarzinom	1
Speicheldrüsenmisch tumor	1
Sarkome	12
Fibrosarkom	4
Chondrosarkom	2
Retikulumzellsarkom	2
osteogenes Sarkom	2
malignes fibröses Histiozytom	1
Hämangiosarkom	1
maligne Lymphome	7
Non- Hodgkin-Lymphome	5
Hodgkin-Lymphome	2
Andere	6
Melanozytoblastom (Melanom)	3
malignes Mesenchynom	1
malignes Synovialom	1
semimalignes Neurinofibrom	1
Metastasen	4
Nierenzellkarzinom	2
Mammakarzinom	1
Melanom	1
Kieferhöhlenkarzinome	4
anaplastisches Karzinom	2
undifferenziertes Kleinzellkarzinom	1
undifferenziertes Nichtkleinzelliges Karzinom	1
gesamt	45
unbekannt	5

3.2 Statistische Auswertung

3.2.1 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

Alle erhobenen Parameter wurden in einer Datenbank gesammelt und mit der Hilfe des Statistik-Programmes SPSS 14.0 ausgewertet. Zur Analyse und grafischer Darstellung der Überlebenszeiten wurde die Methode nach Kaplan - Meier gewählt. Sie ist eine Ereigniszeitanalyse mit dem Vorteil, dass die Ereignisse nicht durch die Beobachtungsintervalle fest vergeben sind sondern durch die Ereignisse (Tod eines Patienten) definiert werden. In dieser Studie wurde die Überlebenszeit in Jahren vom Diagnosezeitpunkt bis zum eventuellen Eintritt des Todes errechnet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wird als treppenförmige Kurve dargestellt. Tritt ein Ereignis, also der Tod eines Patienten ein, erfolgt eine weitere Stufe. Sollten Patienten tumorunabhängig verstorben sein oder aus anderen Gründen nicht weiter in dem Beobachtungsintervall inkludiert sein, werden sie mit Hilfe eines Kreuzes als zensierte Fälle dargestellt (Ziegler et al. ,2007; AG Glossar des DNEbM, 2011).

3.2.2 Cox- Regressionsanalyse

Das Cox-Modell untersucht, ob mögliche Einflussgrößen (Risikofaktoren) einen prognostischen Wert für die Überlebenszeit haben. Es ist ein multivariantes Analyseverfahren und deshalb in der Lage den Effekt mehrerer Einflussgrößen auf die Zielvariabel (=Überlebenszeit) zu untersuchen. Aus diesem Grund ist das Cox-Modell insbesondere bei tumorbiologischen Fragestellungen ein oft genutztes Instrument, da es eine individuelle Prognoseeinschätzung ermöglicht (Krentz, 2002).

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Von den gesamt 199 Patienten waren 110 Männer (55,3%) und 89 Frauen (44,7). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das Durchschnittsalter 62,43 Jahre. Der jüngste Patient war 3 Jahre und der älteste 95 Jahre alt. Von 189 Patienten (189/199) konnte das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst werden (unbekannt = 10).

Der Altersgipfel zur Diagnosestellung zeigte sich in der 6. und der 7. Lebensdekade und ist in der Abbildung 2 ersichtlich.

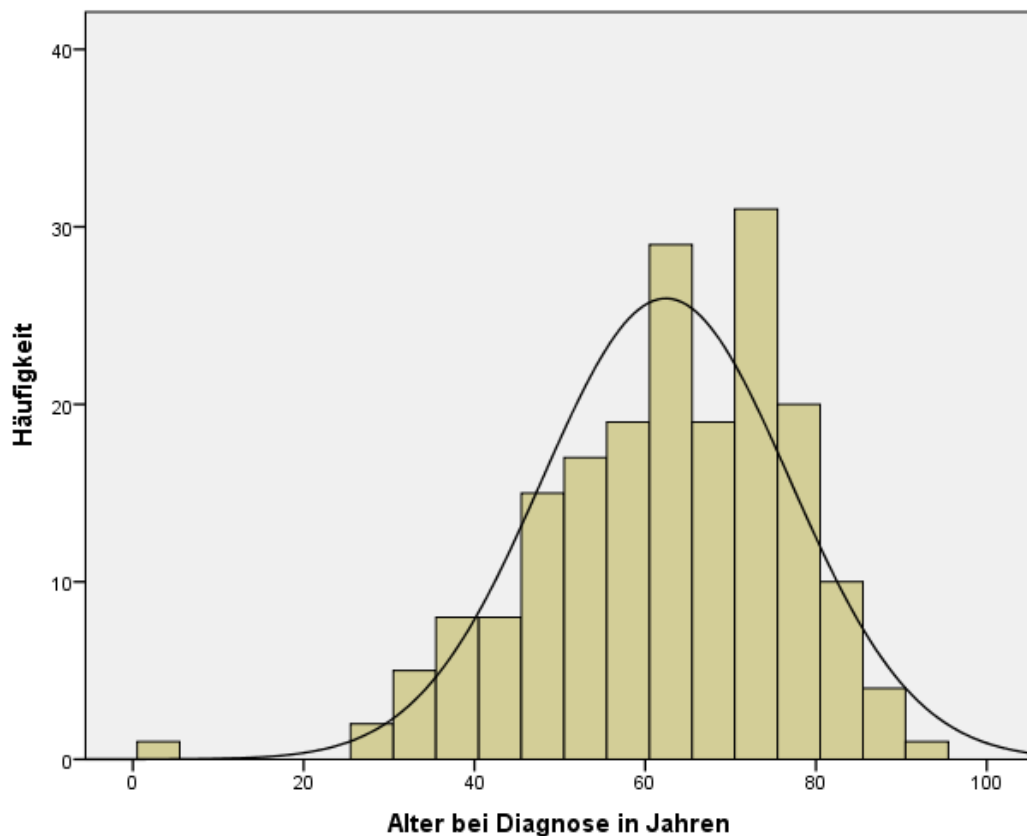


Abbildung 2 – Altersverteilung bei Diagnosestellung der Patienten mit einem Malignome des Oberkiefers

4.2 Geschlechterverteilung nach Tumorart

Von 199 Patienten erkrankten 122 (61,6%) an einem Plattenepithelkarzinom. Dabei waren 73 Patienten männlichen Geschlechtes, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 59,8%. Die 49 Frauen sind mit 40,2% deutlich weniger betroffen.

Bei den adenoidzystischen Karzinomen (n=26) zeigte sich ein genau umgekehrtes Geschlechterverhältnis: 57,7 % (n=15) waren Frauen, während Männer nur in 42,3% (n= 11) der Fälle betroffen waren. Die restlichen Patientenfälle (n=50) verteilten sich gleichmäßig auf Männer (n=26) mit 52% und Frauen (n=24) mit 48%. In einem Fall konnte die Tumorart nicht ermittelt werden (unbekannt=1).

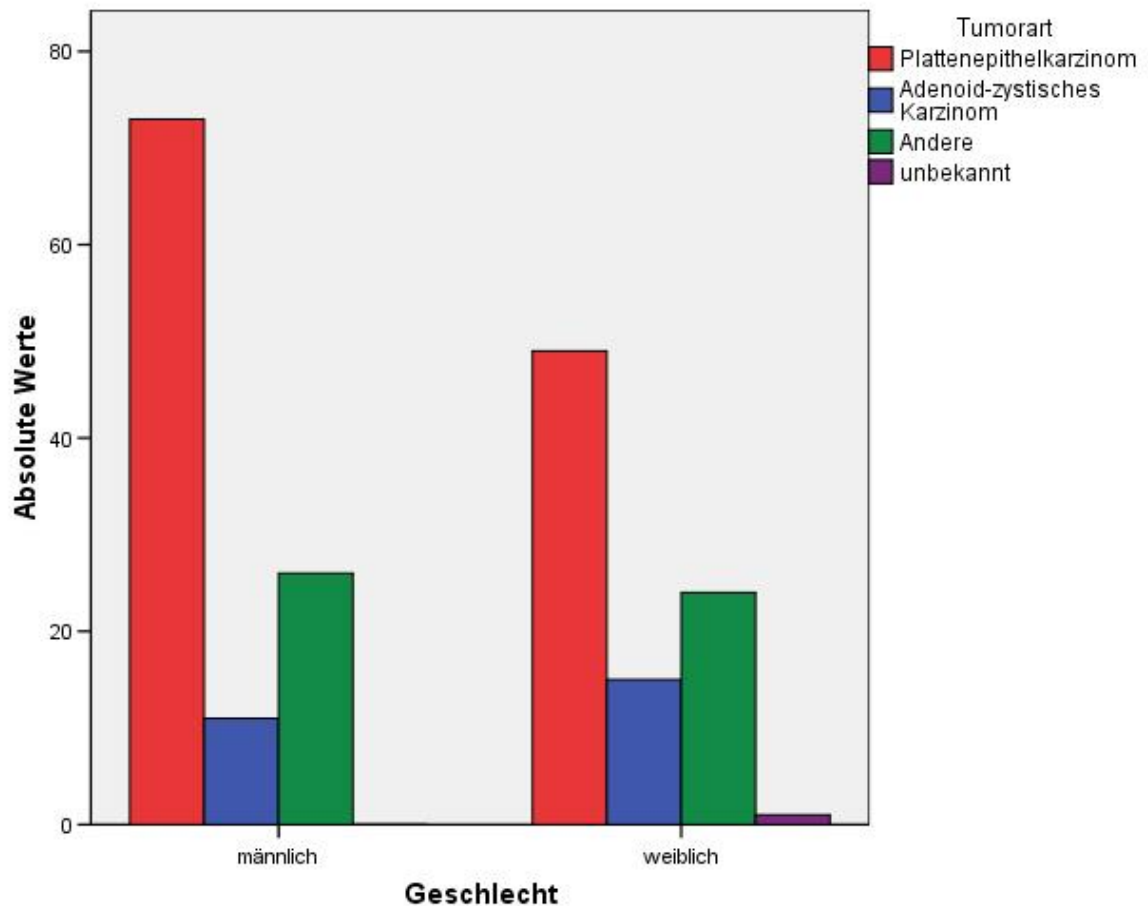


Abbildung 3 – Verteilung der Geschlechter in den Tumorarten bei Patienten mit einem Malignom des Oberkiefers

4.3 Plattenepithelkarzinome des Oberkiefers

Die nachfolgenden Darstellungen zeigen die detaillierte Auswertung der 122 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Oberkiefer.

4.3.1 Alter bei Diagnosestellung

Von 116 Patienten (unbekannt=6) war das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bekannt. Die Betrachtung der Plattenepithelkarzinome des Oberkiefers zeigt ein durchschnittliches Alter von 63,98 Jahren. Der jüngste Patient war 32 Jahre, der älteste 90 Jahre alt. Der Altersgipfel lag größtenteils in der 6. Lebensdekade (Abb. 4).

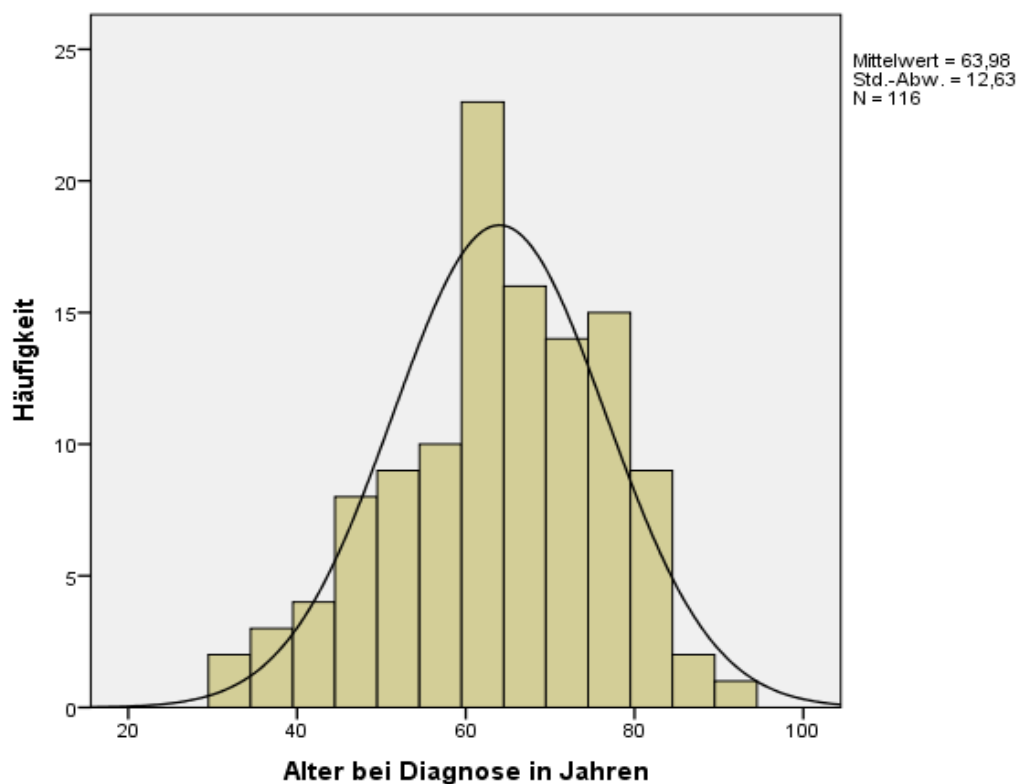


Abbildung 4 - Altersverteilung bei Diagnosestellung der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers

4.3.2 Tumorausdehnung (pT-Stadium)

Nach histopathologischer Aufbereitung von 91 Tumoren (91/122) wurden die resultierenden pT-Stadien erfasst und sind in der Abbildung 5 grafisch dargestellt. Bei 31 Patienten konnte das pT-Stadium nicht eruiert werden. 18 Patienten wiesen ein pT₁-Stadium auf, dies entspricht 19,8% der Fälle. Das pT₂- Stadium wurde bei 16 Patienten diagnostiziert (17,6%). Zusammen haben diese Tumoren mit einer geringeren Ausdehnung einen Anteil von 37,4%. Über die Hälfte des Kollektivs (62,6%) wies einen Tumor mit einer pT₃ oder pT₄ Klassifikation auf. Auffällig dabei ist eine hohe Anzahl von Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden in Form eines pT₄-Tumors (52,7%). Bei 48 Patienten wurde dieses Tumorstadium erfasst. Auf das pT₃-Stadium entfallen interessanterweise lediglich 9 Patientenfälle (9,9%). Die Abbildung 5 zeigt die Aufteilung der pT-Stadien.

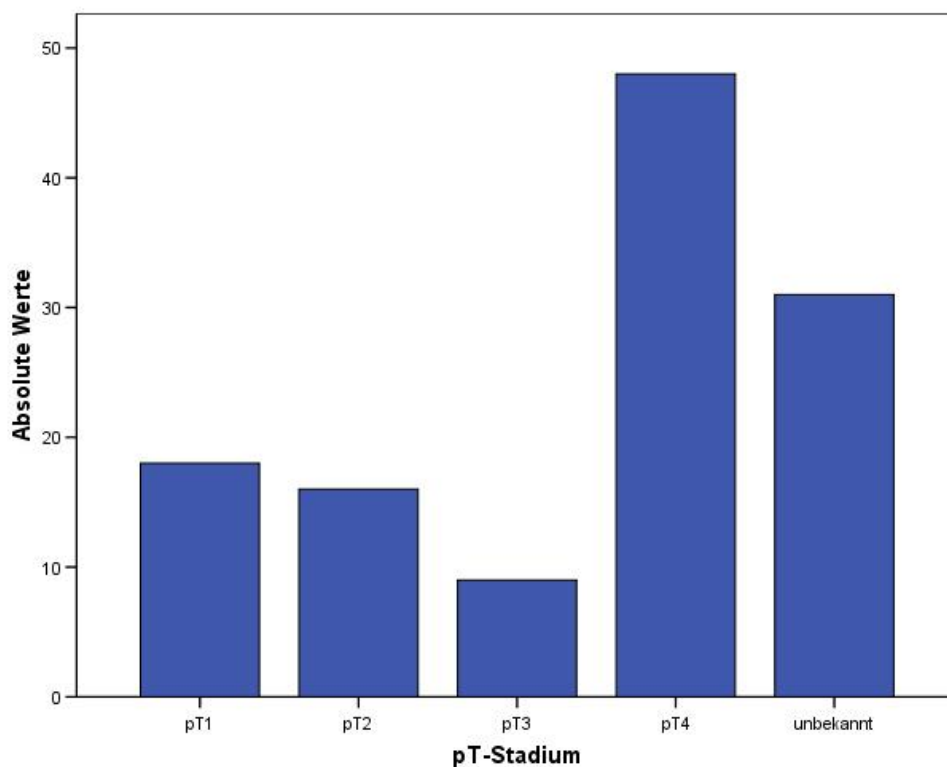


Abbildung 5 - Verteilung der pT1 bis pT4 Stadien bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers

4.3.3 Lymphknotenmetastasen

Das Auftreten von regionären tumorinfiltrierten Lymphknoten wird durch das pN in der TNM – Klassifikation angegeben. Knapp 2/3 der Patienten (74,6%) wiesen keine Lymphknotenmetastasen auf, sie wurden mit pN₀ (n= 91) bezeichnet. Bei einem positiven Nachweis von Metastasen werden sie, je nach Ausmaß, in das N₁-, N₂- und N₃-Stadium gemäß der TNM-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer) eingeteilt.

N₁ = Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten , ≤ 3cm

N_{2a}= Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten, >3cm, ≤ 6cm

N_{2b}= Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 6cm

N_{2c}= Metastase in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten , ≤ 6cm

N₃ = eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen , > 6cm

Bei 25,4 % (n=31) der Patienten wurden Metastasen in den ableitenden Lymphwegen diagnostiziert. Auf das pN₁- Stadium entfielen 18 Patienten, auf das pN₂- Stadium 8 Patienten und auf das prognostisch ungünstige pN₃- Stadium lediglich 5 Patientenfälle.

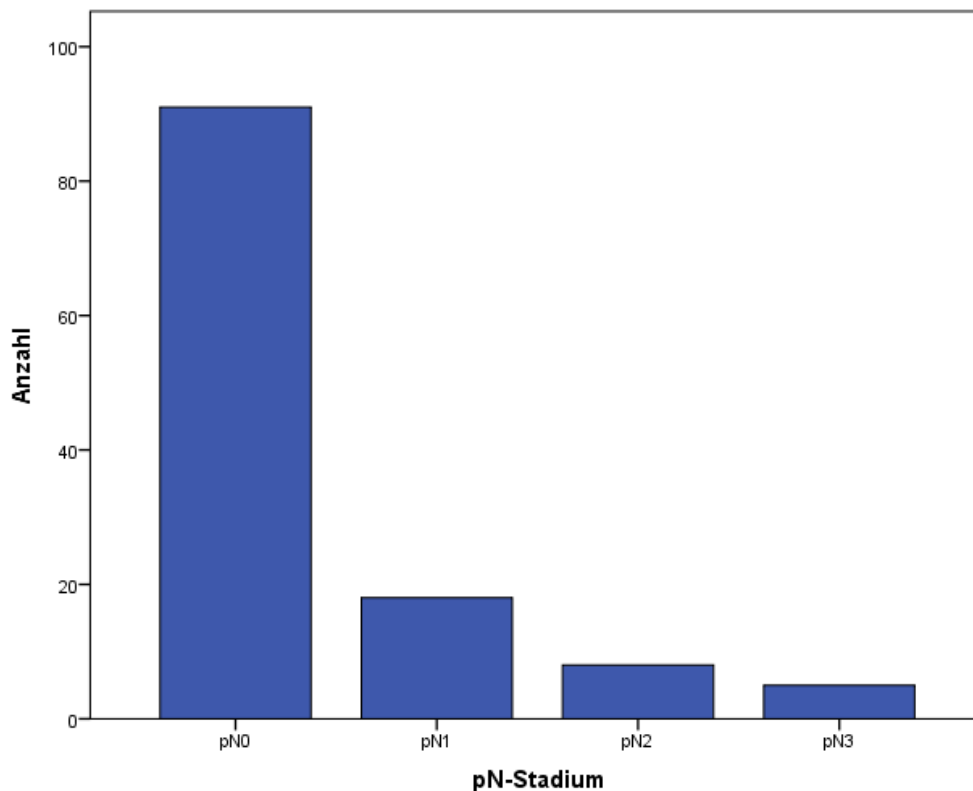


Abbildung 6 – Auftreten regionärer Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers

4.3.4 Fernmetastasen

Plattenepithelkarzinome des Oberkiefers können in seltenen Fällen hämatogene Fernmetastasen bilden. Die bevorzugten Regionen befinden sich in der Lunge, der Leber und im Knochen.

Im Patientenkollektiv der Plattenepithelkarzinome waren bei 119 Patienten keine Fernmetastasen nachweisbar (=pM₀). Lediglich in 3 Fällen (2,45%) war der Nachweis positiv. Diese 3 Fernmetastasen verteilten sich interessanterweise auf nur 2 Patienten. Bei einem konnten sowohl in der Lunge als auch axillär eine hämatogene Absiedelung der Tumorzellen nachgewiesen werden. Hinsichtlich des zweiten Patienten wurde die Fernmetastase in der Lunge diagnostiziert.

Tabelle 4 - Auftreten von Fernmetastasen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers

pM0	119
pM1	3
Gesamt	122

4.3.5 Grading

Das Grading beschreibt die Aggressivität eines Tumor auf der zellulären Ebene. Eine Einteilung ist durch die Beurteilung des Zellreichtums, der Mitosenrate, der Zellpleomorphie, des Vorhandenseins von Nekrosen und des Differenzierungsgrades des Tumorgewebes in G₁, G₂, G_{3/4} (nach UICC) möglich:

G₁= gut differenziertes bösartiges Gewebe

G₂= mäßig differenziertes bösartiges Gewebe

G_{3/4}= schlecht differenziertes bösartiges Gewebe

Bei 91 Patienten (unbekannt=31) konnte in Abhängigkeit der Aktenlage ein Grading zugeordnet werden. Im Hinblick auf den Differenzierungsgrad dominieren in über zwei Dritteln der Fälle (81,3%) die gut bis mäßig differenzierten Plattenepithelkarzinome. Es konnten in 47 Fällen G₁ und in 27 Fällen G₂ diagnostiziert werden. In 18,7% der Fälle (n=17) wurde ein schlecht differenziertes Plattenepithelkarzinom (G₃) diagnostiziert.

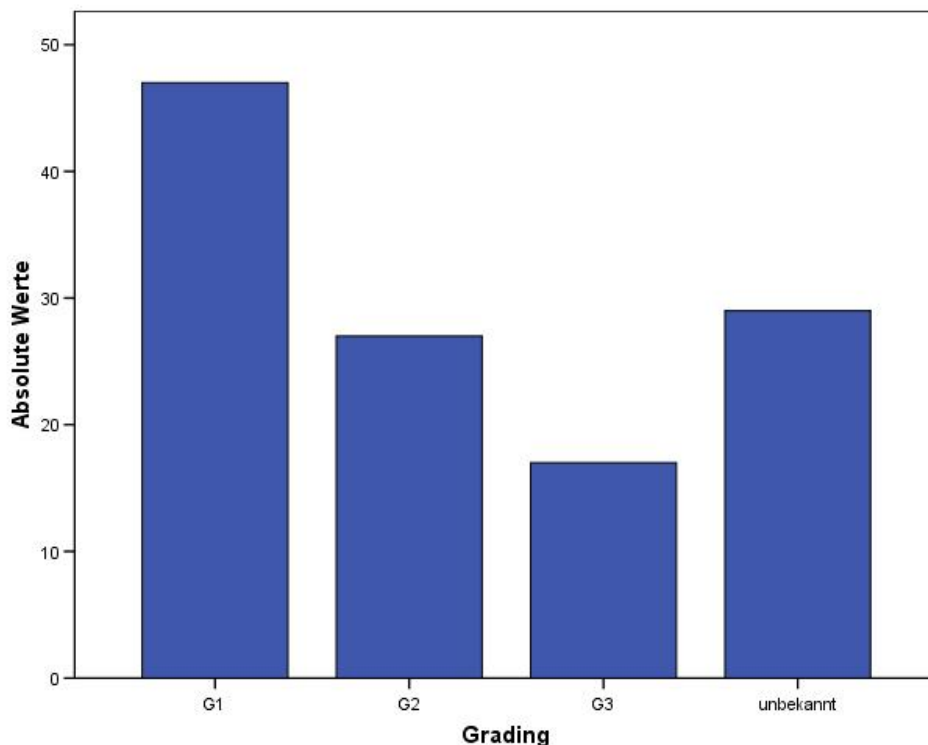


Abbildung 7 - histopathologischer Differenzierungsgrad bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers

4.3.6 Therapie bei Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers

Bei der isolierten Betrachtung der Plattenepithelkarzinome wurde von 100 Patienten die Form der Therapie ermittelt. Es zeigte sich, dass 81 von 100 Patienten mittels chirurgischer oder chirurgisch adjuvanter Therapieform behandelt worden sind. In der detaillierten Betrachtung der Therapieformen stellt die Kombination aus Chirurgie und adjuvanter Methode mit 42 % den größten Anteil dar, gefolgt von der rein chirurgischen Therapie in 39 Fällen. Die Kombination der radiochemotherapeutischen Behandlung wurde bei 10 Patienten und die alleinige Bestrahlung lediglich bei 9 Patienten angewandt. 22 Fälle werden in der Abbildung als unbekannt aufgeführt, da die Art der Therapie nicht eruiert werden konnte.

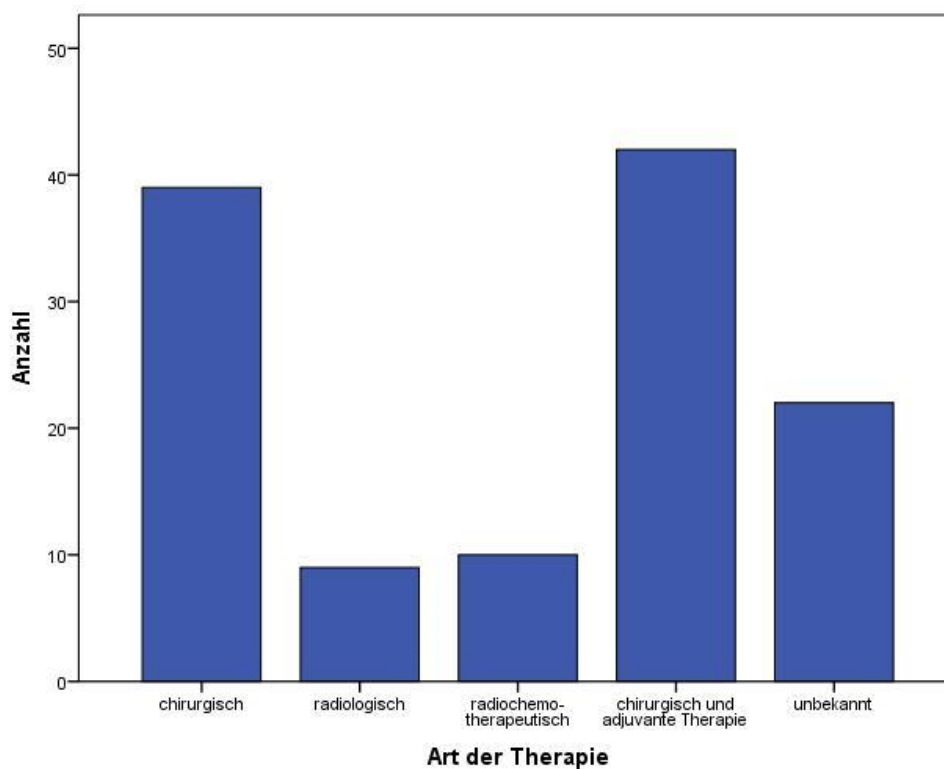


Abbildung 8 - Art der Therapie bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers

4.3.7 Neck dissection

Bei 47 Patienten schloss die Therapie eine Neck dissection (38,5%) und die histologische Aufarbeitung der Lymphknoten mit ein. Bei den restlichen 75 Patienten konnten keine Angaben eruiert werden. Unter den 47 Patienten befanden sich 20 Patienten, bei denen eine prophylaktische Lymphknotenausräumung stattfand, obwohl sie klinisch als N0 eingestuft wurden.

Eine alleinige rechte bzw. linke Neck dissektion wurde bei 85,1 % der gesamten Fallzahl durchgeführt (n=40) . Eine beidseitige Ausräumung der Lymphknoten erfolgte nur in 14,9% (n= 7) der Fälle.

Tabelle 5 – Verteilung der Lokalisation der Neck Dissection bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers (n=47)

Neck dissection	Anzahl
rechts	20
links	20
beidseits	7
gesamt	47

4.3.8 Histologie der Lymphknoten

Die histopathologischen Ergebnisse von 44 Lymphknotenproben (unbekannt=3) sind bekannt. Im Rahmen der histologischen Aufbereitung der entnommenen Lymphknoten wurde der pN-Status erhoben. Eine Tumordinfiltration konnte bei 63,6% nachgewiesen und bestätigt werden ($pN_{\text{positiv}}=28$). Von den 20 Proben der vorab klinisch als cN_0 eingestuften Patienten konnten die Ergebnisse von 16 Proben rechecked werden (80%). Interessant war zu beobachten, dass sämtliche im CT positiven Lymphknotenmetastasen (pN_{pos}) auch durch die Pathologen bestätigt wurden. Im Umkehrschluss bestätigte sich der diagnostische Wert des CT: sämtliche als cN_{neg} generierten Lymphknoten ($n=16$) zeigten keinerlei Nachweis einer Tumordinfiltration (Tab. 6).

Tabelle 6 – Verteilung tumorinfiltrierter und tumorfreier Lymphknoten nach histopathologischer Untersuchung nach Neck dissection bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers (44/47)

Lymphknoteninfiltration	pN positiv	pN negativ
cN positiv	28	0
cN negativ	0	16
gesamt	44	
unbekannt	3	

4.4 Überlebensraten

Nachfolgend wurden die einzelnen pathologischen Parameter in Hinblick auf das Überleben der Patienten detailliert dargestellt.

4.4.1 Überlebensrate nach Kaplan-Meier für alle Plattenepithelkarzinome im Oberkiefer

Die 5-Jahresüberlebensrate für alle Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom erkrankt sind, beträgt **65 %**. Wie in Abbildung 9 ersichtlich ist, ereigneten sich die meisten Todesfälle in den ersten anderthalb Jahren.

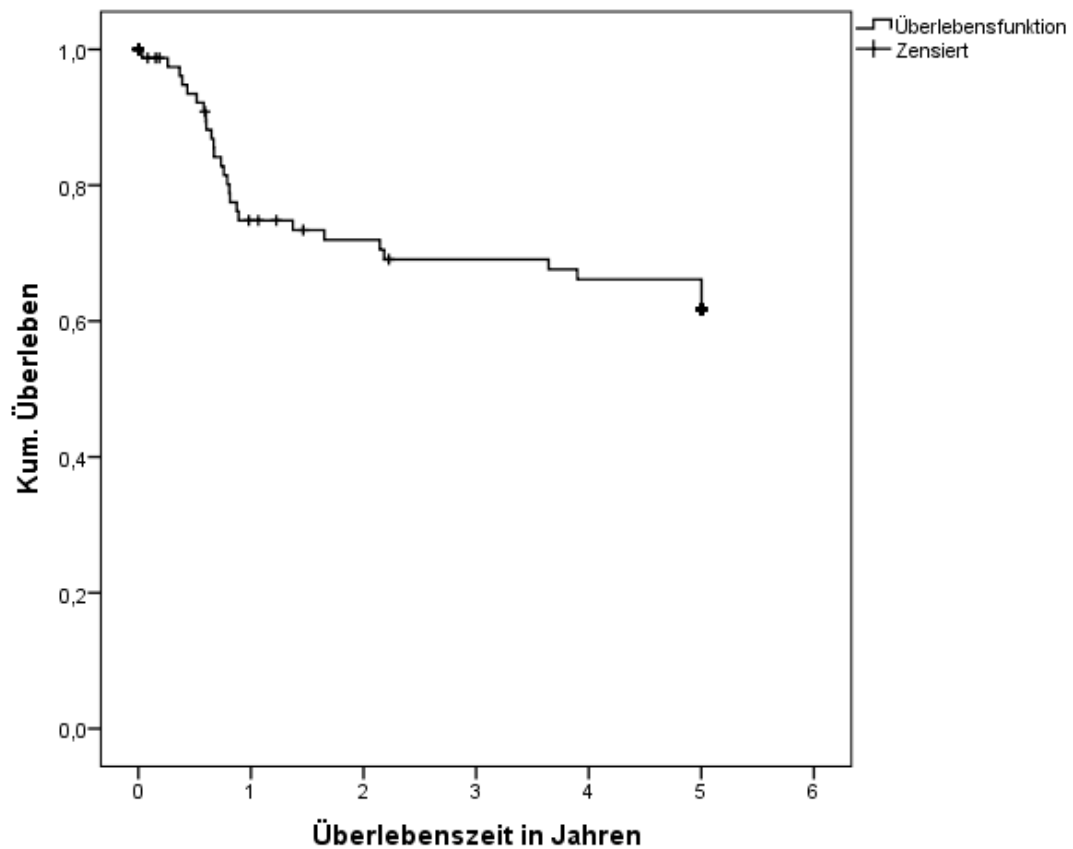


Abbildung 9 – Kaplan–Meier–Kurve: Überlebensrate von 122 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers

4.4.2 Überlebensrate in Abhängigkeit der Tumorgröße

In der Abbildung 10 wird die Abhängigkeit der 5-Jahres-Überlebenszeit von der Tumorgröße dargestellt. Zur besseren Übersicht wurden das prognostisch gute T₁/T₂- Stadium den fortgeschrittenen T₃/T₄ – Stadien gegenübergestellt.

Patienten mit einem kleinen Tumor und ohne Infiltration der Nachbargebiete haben erwartungsgemäß eine deutlich bessere Überlebenschance (80%) als Patienten mit Tumoren im T₃- und T₄ - Stadium (50%). Die Cox-Regression zeigt eine Signifikanz zwischen der Tumorgröße und dem Überleben. Es besteht ein 3-fach erhöhtes Risiko des tumorassoziierten Versterbens für Patienten mit einem fortgeschrittenen Primärtumor im Oberkiefer (p= 0,025).

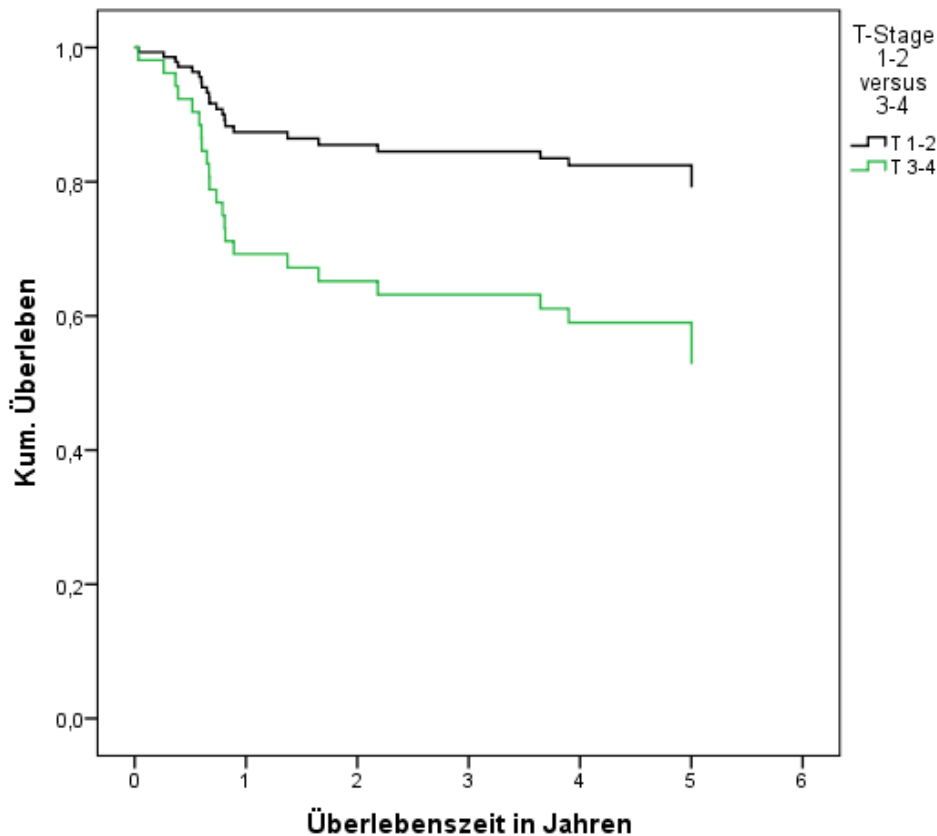


Abbildung 10 – Cox-Regression: Überleben in Abhängigkeit der Tumorgröße bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers (relatives Risiko 3,0 , p = 0,025)

4.4.3 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Die Abbildung 11 verdeutlicht mittels der Cox-Regression die Abhängigkeit des 5-Jahresüberlebens von Oberkieferkarzinomen von dem Ausmaß der Lymphknotenmetastasen. Zur Erleichterung der Übersicht wurden auch hier das prognostisch gute N_0 -Stadium dem N_{1-3} -Stadium gegenübergestellt. Patienten ohne regionäre Metastasen haben erwartungsgemäß eine bessere Überlebenschance als Patienten mit nachgewiesenen Metastasen. Die 5-Jahresüberlebensrate für N_0 -Stadien wurde mit 72% errechnet. Mit Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen sinkt die Überlebenschance rapide auf 38%. Es besteht ein hochsignifikanter ($p= 0,005$) Zusammenhang zwischen den Überlebensraten und dem N-Stadium. Bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen besteht ein 2,9-fach erhöhtes Risiko, am Tumor zu versterben.

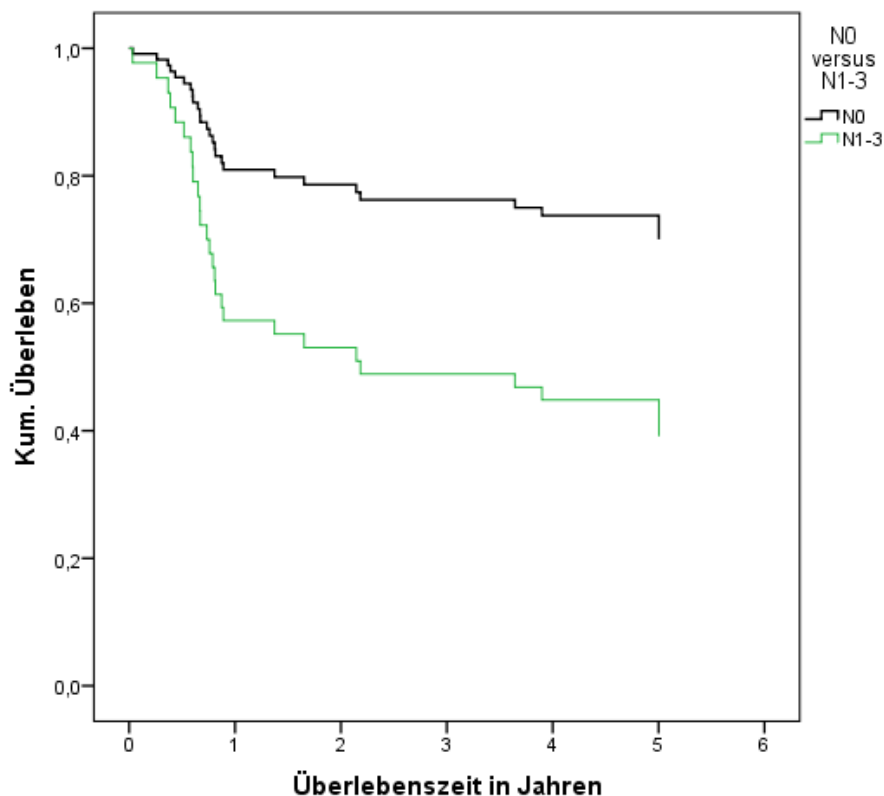


Abbildung 11 - Cox-Regression: Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers (relatives Risiko 2,9 , $p = 0,005$)

4.4.4 Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien

Die Tumorgöße wurde wieder in prognostisch günstige I / II–Stadien und fortgeschrittene III / IV –Stadien der Tumorerkrankung unterteilt und jeweils mit oder ohne Lymphknotenmetastasen betrachtet und die Überlebensraten errechnet. Wie zu erwarten hatten Patienten mit einem kleinen Tumor (T_1/T_2) und einem N_0 - Status die besten Überlebenschance mit 90% . Dies zeigt die Cox-Regression in Abbildung 12. Das Signifikanzniveau wurde knapp verfehlt ($p=0,063$). Danach folgen mit 60% Überlebensrate Patienten, die zwar einen großen Tumor (T_3) und eventuell auch Infiltration in die Nachbargewebe(T_4) aufwiesen, jedoch keine Metastasen in den regionären Lymphknoten nachweisbar waren. Diese Patienten haben ein 5- fach erhöhtes Risiko am Tumor zu versterben. Es zeigt sich hier eine Signifikanz $p = 0,046$. Kleine Tumoren mit Streuung in die Lymphgefäße haben die zweitschlechteste Überlebenschance mit 47% ($p = 0,034$). Darüber hinaus besteht eine 7-fach erhöhte Gefahr des tumorassoziierten Versterbens. Große Tumoren mit Lymphknotenmetastasen weisen mit 30% die schlechteste Überlebensrate auf. Patienten mit einem Tumorstadium IV haben ein 8-fach erhöhtes Risiko am Tumor zu versterben ($p= 0,009$). Es zeigt sich, dass bei dieser Gegenüberstellung das Vorhandensein von Lymphknoten der überlebenseinschränkende Faktor ist und nicht die Tumorgöße.

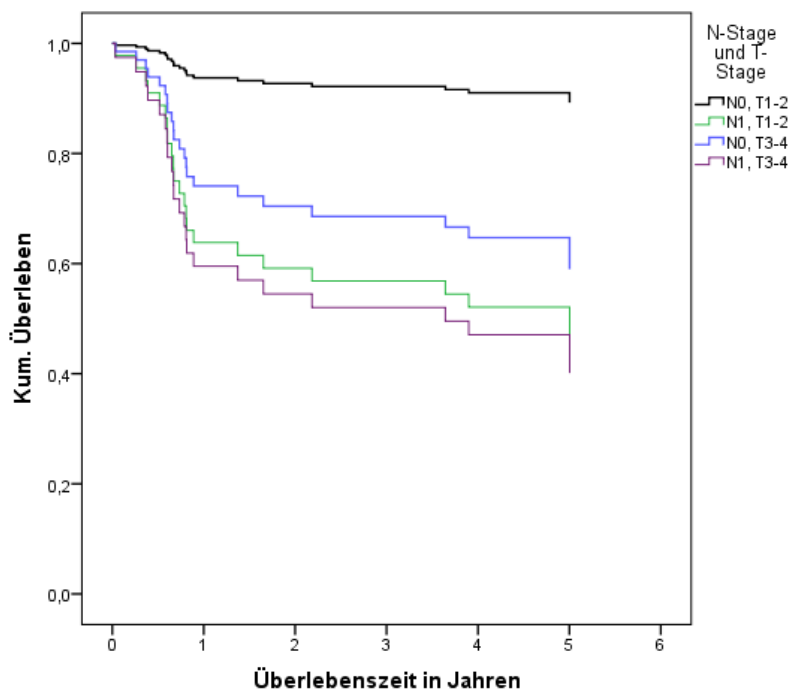


Abbildung 12 –Cox-Regression: Überleben in Abhängigkeit der Tumorgöße und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Oberkiefer ($T_3/T_4/N_0$: relatives Risiko 5,0 , $p = 0,046$; Stadium IV : relatives Risiko 8,0 , $p = 0,009$)

4.4.5 Überlebensrate in Abhängigkeit von Therapieart

Die unten abgebildete Cox-Regression (Abb. 13) stellt die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten in einen Vergleich zu der durchgeführten Therapie dar. Die Therapie ist ein prognostisch relevanter Faktor für das Überleben des Patienten, denn für die Patienten mit einer chirurgisch bzw. chirurgisch adjuvanten Therapieform wurde eine signifikant bessere Überlebenschance errechnet als für Patienten, die mittels Radiatio bzw. Radiochemotherapie behandelt wurden.

82% der Patienten, die operiert worden sind, waren nach 5 Jahren noch am Leben (Abb.13). In der Cox-Regression beträgt die Signifikanz $p = 0,001$. Die Kombination aus Operation und adjuvanter Therapie garantiert immer noch die zweitbeste Überlebenschance mit 70%. Es trat keine Signifikanz auf ($p = 0,196$). Für die Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung wurde eine 5-Jahres-Überlebenschance von lediglich 20% ermittelt. Dieser Zusammenhang ist signifikant ($p = 0,003$). Diese Patienten haben ein 7,5-fach erhöhtes Risiko des tumorassoziierten Versterbens. Patienten, die nur strahlentherapeutisch behandelt wurden, haben lediglich eine 18-prozentige Überlebenschance. Es besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p = 0,001$) sowie ein 8,9-fach erhöhtes Risiko am Tumor zu versterben.

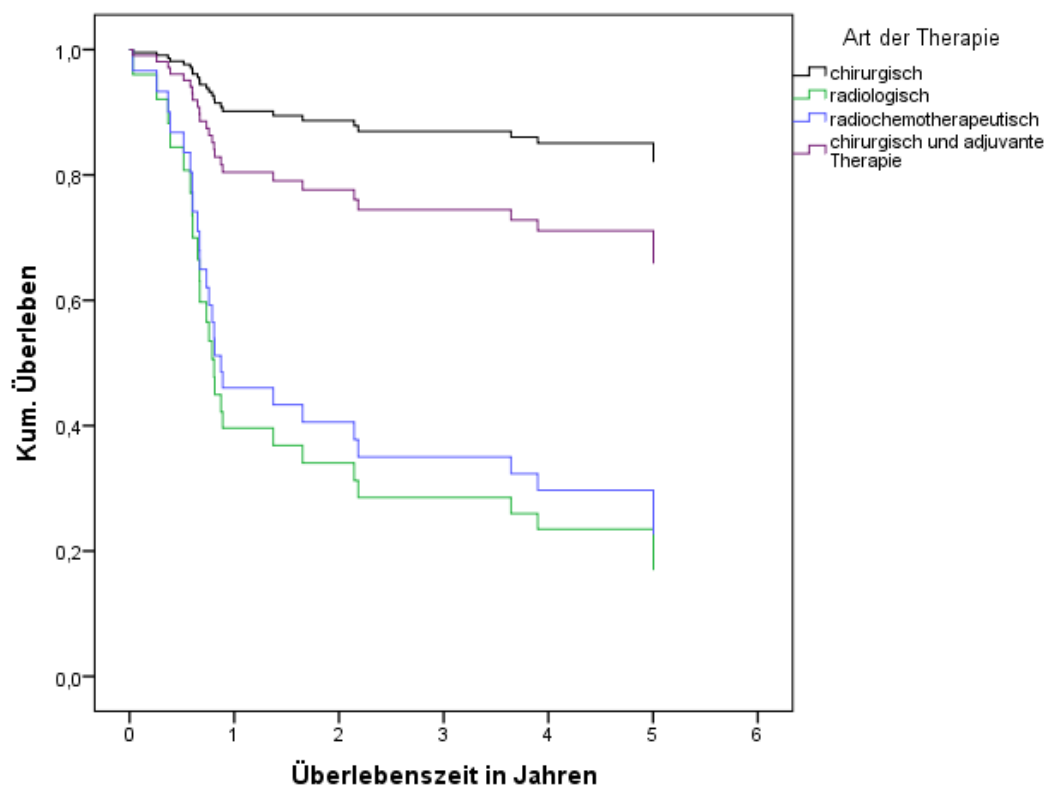


Abbildung 13 – Cox-Regression: Überleben in Abhängigkeit der Therapieart bei Patienten mit einem Plattenepithel-karzinomen des Oberkiefers (radiochemotherapeutisch: relatives Risiko 7,5 , $p = 0,003$; strahlentherapeutisch: relatives Risiko 8,9 , $p = 0,001$)

4.4.6 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Auftreten von Rezidiven

Das Überleben ist nicht signifikant abhängig von einem Rezidivaufreten. Die Cox- Regression (Abb. 14) zeigt eine minimale bessere Überlebenschance von 70% bei Rezidivfreiheit, jedoch ist es kein limitierender Faktor für das Überleben der Patienten. Patienten mit einem Rezidiv haben eine Überlebensrate von 60%. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,905$).

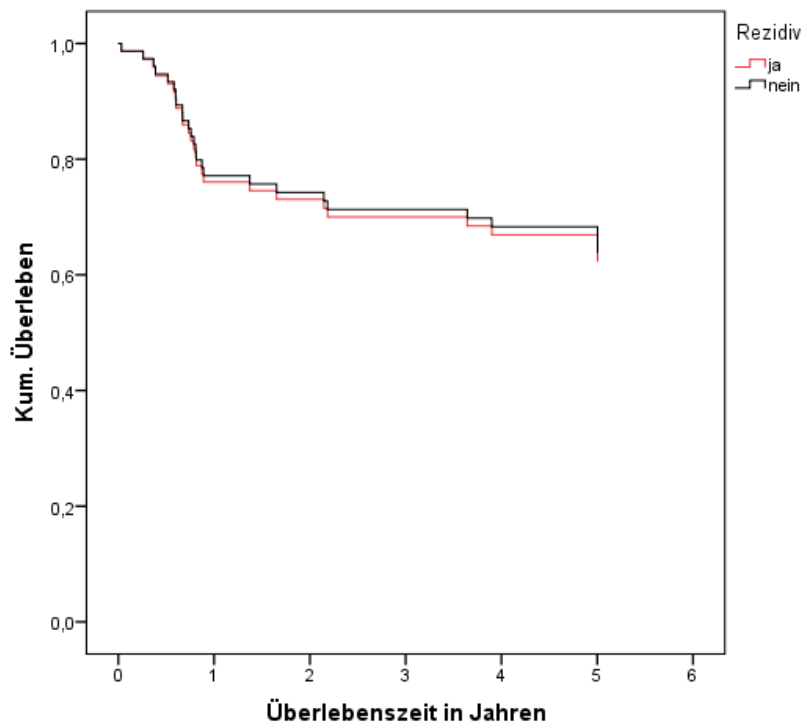


Abbildung 14 – Cox-Regression: Überleben in Abhängigkeit eines Rezidives bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers

4.4.7 Überleben in Abhängigkeit des Diagnose - und Behandlungszeitpunktes

Von weiterem Interesse war die Entwicklung des Gesamtüberlebens in Bezug auf die jeweilige Zeit der therapeutischen Intervention. Zunächst wurden – willkürlich - 3 nachfolgende klinische Abschnitte gewählt:

1. Abschnitt : 1969 bis 1983
2. Abschnitt: 1984-1993
3. Abschnitt: 1994-2009.

Interessanterweise verbesserte sich die Überlebenschance über alle 3 Abschnitte stetig. Konnten die Patienten in den Jahren 1969 bis 1983 mit einer statischen Überlebensrate von 48% rechnen, steigerte sich diese in den darauffolgenden Jahren auf über 60% und erreichte in den Jahren bis 2009 80% ($p = 0,018$). Patienten im ersten Abschnitt haben ein 4,3- fach ($p = 0,005$) erhöhtes Risiko, den Tumor nicht zu überleben. Im zweiten Abschnitt wurde ein 2,7- fach erhöhtes Risiko ($p = 0,087$) errechnet. Gleichbleibend hoch blieb die Sterberate in den ersten anderthalb Jahren.

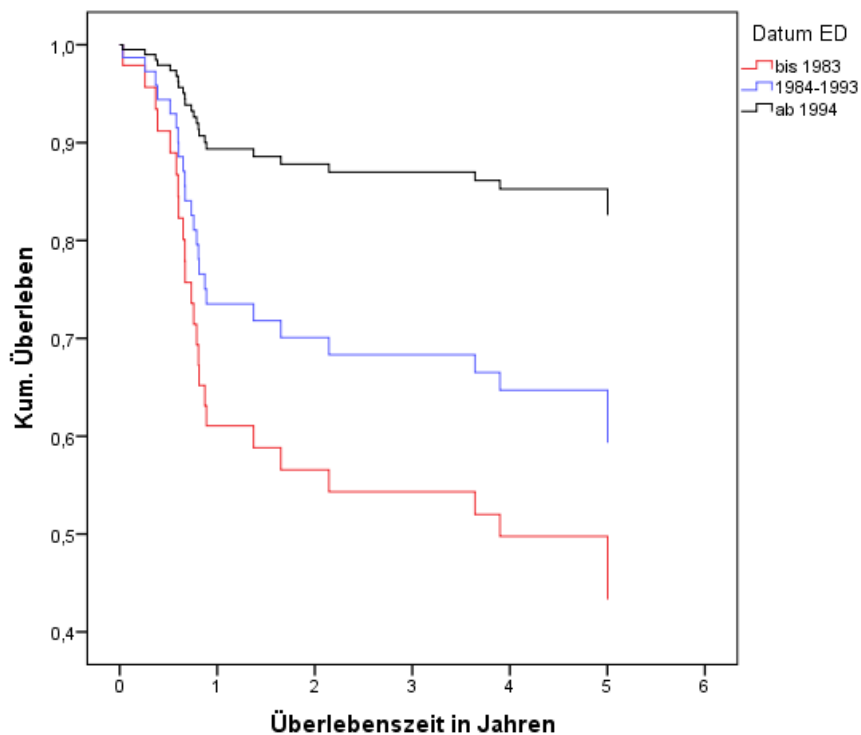


Abbildung 15 - Cox-Regression: Überleben in Abhängigkeit des Diagnose - und Behandlungszeitpunkt bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefer (2.Abschnitt: relatives Risiko 4,3 , $p = 0,005$; 3. Abschnitt: relatives Risiko 2,7 , $p = 0,087$)

5. Diskussion

Das Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers ist nur eine kleine Gruppe in der großen Vielfalt der bösartigen Tumore der gesamten Mundhöhle. In den letzten Jahren wurde dieser Subentität immer mehr Aufmerksamkeit in Form von wissenschaftlichen Forschungsstudien gewidmet. Doch vergleicht man die Studienanzahl, welche sich uneingeschränkt mit dem Oberkieferkarzinom beschäftigen mit der Fülle an Literatur über das Plattenepithelkarzinom in der übrigen Mundhöhle, wird ersichtlich, wie verschwindend gering diese ist. Aus diesem Grund liegt das Hauptaugenmerk dieser monozentrischen Studie ausschließlich auf den Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers. Mit einem Kollektiv von 199 Patienten, davon 122 mit einem Plattenepithelkarzinom, ordnen wir uns zweifellos in die Reihe der größten Studien mit ein. In Anbetracht des Beobachtungszeitraumes präsentieren wir die einzige Studie, die Daten über einen 40-jährigen Zeitraum retrospektiv betrachtet und analysiert. Die aktuell, auf die Anzahl der Patienten bezogene, größte monozentrische Studie zu Plattenepithelkarzinomen der Oberkieferregion wurde von Berger et al. 2015 durchgeführt. Dabei untersuchten sie 171 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Oberkiefer und analysierten das Verhalten der Lymphknotenmetastasen (Berger et al., 2015). Die bis dato 2010 größte monozentrische Studie von Morris und Kollegen veröffentlichte die Daten von insgesamt 139 Patienten (1985-2006), die im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York behandelt worden sind. Besonderes Interesse galt neben den Standardparametern (Alter, Geschlecht, T-Stadium, Therapie) vor allem dem Rezidivverhalten des Plattenepithelkarzinoms im Oberkiefer (Morris et al., 2010). Lin und Bhattacharyya publizierten die bis heute größte multizentrische Studie. Sie konnten in Ihrer Untersuchung die Daten von 725 Patienten über einem Zeitraum von 16 Jahren wissenschaftlich erforschen. Die weiteren verfügbaren monozentrischen Studien präsentieren im Durchschnitt ein Patientenkollektiv von 30 bis 100 Patienten (Binahmed et al., 2008; Poeschl et al., 2012; Eskander et al., 2013; Yang Z. et al.; 2014; Yang X. et al., 2015; Troeltzsch et al., 2016). Dabei ist zu bedenken, dass diese Studien nur eine limitierende Aussagekraft und fehlende Übertragbarkeit auf das gesamte Krankengut besitzen.

Hinsichtlich der Altersverteilung liegt im Allgemeinen in Europa der Gipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahrzent (Howaldt et al., 2000). In Asien und vor allem in Indien liegt das Durchschnittsalter der Erkrankung um das 50. Lebensjahr (Kumar et al., 2013). Der Mittelwert von 63,98 Jahren in unserer Untersuchung stimmt mit den Ergebnissen anderer westlicher Arbeitsgruppen überein (Reuther et al., 2006; Lautner, 2008; Morris et al., 2010). Darüber hinaus zeigt die Geschlechterverteilung bei den Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers die gleiche Dominanz der Männer wie in anderen Mundraumregionen (Moller et al., 1990). Der prozentuale Anteil der Männer betrug 59,8% in der Studie und unterschied sich nicht von anderen Patientenkollektiven. In den letzten Jahren konnte ein Anstieg von Neuerkrankungen vor dem 40. Lebensjahr verzeichnet werden (Tsukuda et al., 1993), wobei der Anteil von Frauen höher erscheint. Auffällig waren das Auftreten der Plattenepithelkarzinome am Hartgaumen und am Oberkieferalveolarfortsatz (Binahmed, 2008; Kruse und Grätz, 2011) sowie das Fehlen der typisch auslösenden Noxen wie Alkohol und Tabak. In unserer Untersuchung fielen 3 Probandinnen mit einem Alter unterhalb des Mittelwertes auf. Sie waren zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 32 und 46 Jahre alt.

Die Therapie von Mundhöhlenkarzinomen hat sich immer an den 3 Grundpfeilern orientiert, welche schon durch Rehrmann 1954 postuliert wurden: die Resektion in sano, die Resektion des Tumors und der Lymphknotenmetastasen en bloc und die Vermeidung von Tumorzellstreuung während der Operation (Rehrmann, 1954). Auch heute orientieren sich die Kliniken an diesen Grundzügen und favorisieren die radikale Operation als Therapie der ersten Wahl (Hemprich, 1989). Howaldt präsentierte 2000 die Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. 86% der Patienten (n=9002) wurden operativ versorgt. Über die Hälfte dieser Patienten (52%) wurde ausschließlich radikal operativ behandelt (Howaldt et al., 2000). Darüber hinaus empfiehlt der DÖSAK eine präoperative Radio-Chemotherapie und eine anschließende Radikaloperation bei fortgeschrittener Tumorerkrankung (Mohr et al., 1994). Patienten, die aufgrund der Tumorausdehnung als inoperabel gelten, können mittels präoperativer Radio- bzw. Chemotherapie im Sinne eines sogenannten „Downstaging“ operiert werden. Die Einführung der Computertomografie und des Positronenemissionstomografen als diagnostische Hilfsmittel erleichtert dem Chirurgen aufgrund der dreidimensionalen Darstellung die Ermittlung der Tumorausdehnung die Operationsplanung. Laut DÖSAK werden bei der Diagnostik von befallenen Lymphknoten das CT und das MRT mit einer Häufigkeit von 67% bzw. 20% eingesetzt. Die Sonografie wurde in 75% der Fälle eingesetzt (Howaldt et al., 2000). Zusätzlich zur Erkennung und Darstellung von Lymphknotenmetastasen wird durch

deren Einsatz in der Diagnostik eine gezieltere Bestrahlung der Tumorzellen ermöglicht. Die gute Planung der Bestrahlung erhöht den Schutz der umliegenden Organe vor den Nebenwirkungen und daraus resultiert auch eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten selbst.

Darüber hinaus ist die Anwendung der postoperativen Radiatio eine weitere mögliche adjuvante Therapieform. Der nachteilige Faktor der Strahlentherapie ist die verzögerte bzw. ausbleibene Wundheilung und die daraus resultierende Beeinträchtigung der mikrovaskulären Rekonstruktion im Rahmen der Defektdeckung. Denn die erfolgreiche Defektdeckung ist Voraussetzung für eine Rehabilitation der oralen und sozialen Bedürfnisse (Jose et al., 1991; Schliephake und Jamil, 2002a; Schliephake und Jamil, 2002b; Schultze-Mosgau et al., 2002). Die Abhängigkeit der Lebensqualität von den Behandlungsmaßnahmen wurde durch Wiltfang in einer Studie untersucht. Er stellte zwei Patientengruppen gegenüber: eine neoadjuvant radiochemotherapeutisch therapierte und eine Gruppe, die primär operativ behandelt und dann postoperativ bestrahlt worden sind. Unmittelbar nach dem Behandlungsabschluß war bei beiden Gruppen die Lebensqualität stark reduziert. Vor allem beschrieben die Probanden funktionelle Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme und beim Schluck- und Sprechvorgang. In Bezug auf das emotionale Wohlbefinden wies die neoadjuvante Gruppe schwerwiegende Einschränkungen auf (Wiltfang, 2003).

Die ursächlichen Noxen Alkohol und Nikotin sind allseits bekannt und wurden in zahlreichen Studien als wichtige Faktoren eruiert (La Vecchia, 1997, Van der Waal, 1998). Auch der Zusammenhang dieser Noxen mit der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms in der Oberkieferregion wurde durch Untersuchungen von Kumar et al. und Sagheb et al. bestätigt (Kumar et al., 2013; Sagheb et al., 2014). In der eigenen Studie wurden keine Angaben zum Alkohol- und Nikotingenuss erhoben und sind deshalb auch nicht vergleichbar.

Im Jahr 2013 veröffentlichten Listl et al. eine aktuelle Schätzung des Überlebens von Patienten mit einem Mundhöhlenkrebs in Deutschland. Es wurden die Daten von etwa 33 Millionen erkrankten Einwohnern analysiert. Die allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate lag unabhängig von der Art des bösartigen Tumors bei 54,6% (Listl et al., 2013). Dieses Ergebnis deckt sich mit Studien von Chen und einer Überlebenschance von 58% (Chen et al. 1999) und einer hauseigenen Studie von Lautner im Jahre 2008 bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Dabei wurde eine 57,3 prozentige Überlebensrate ermittelt, wobei Karzinome der Lippe nicht inkludiert waren (Lautner, 2008). Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Plattenepithelkarzinome im Oberkiefer in der eigenen Studie beträgt **65%**. Eine vergleichbare

hohe Überlebensrate von 64% präsentierten Kerner und Poeschl 2008 in ihrer Arbeit. Dort wurde jedoch nur ein kleines Patientenkollektiv von 36 Personen mit einem Plattenepithelkarzinom im Oberkieferbereich und einschließlich des Sinus maxillaris untersucht. Die Hälfte der Probanden wies ein T₄- Stadium (Kerner et al., 2008). Im Jahre 2006 veröffentlichten Simental und seine Mitarbeiter eine retrospektive Studie über Plattenepithelkarzinome des Oberkieferalveolarfortsatzes und dem harten Gaumen. Die Daten von 26 Patienten wurden über einen Zeitraum von 1974 bis 1999 gesammelt und analysiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 57% (Simental et al., 2006). Auf ein ähnliches Ergebnis kommen auch Yang und seine Mitarbeiter in ihrer 2015 veröffentlichten Arbeit. Dabei betrug die 3- Jahres- Überlebensrate 66,6% und nach 5 Jahren betrug diese immerhin noch 57,3% (Yang X. et al., 2015). In Anbetracht dieser Daten scheinen die Überlebenschancen für Plattenepithelkarzinome im Oberkiefer besser zu sein als für die übrige Mundhöhle. Andererseits berichten Ramalingam und Ebenezer über eine extrem schlechte 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Oberkiefer (einschließlich weicher Gaumen und Sinus maxillaris). Sie analysierten retrospektiv 24 Patienten, die zwischen 1999 und 2009 in einem Krankenhaus in Indien behandelt wurden. Alle Patienten wurden operiert und es wurde eine beidseitige Lymphknotenausräumung durchgeführt, obwohl nur 7 Patienten zum Diagnosezeitpunkt Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Bei 18 R1- resezierten Tumoren erfolgte anschließend eine Radio- Chemotherapie. Die allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit betrug nur 25%. Es muss jedoch anmerkt werden, dass es sich vor allem um fortgeschrittene Tumorleiden (21 von 24 Patienten mit T₃ und T₄-Stadium) handelte und 14 Patienten der 18 R1-resezierten vor dem Erreichen der 5 Jahre verstarben (Ramalingam und Ebenezer, 2011).

Weitaus bessere Ergebnisse konnten Givi et al. in ihrer 2015 veröffentlichten Studie vorweisen. Es handelt sich um eine multizentrische Studie mit 199 klinisch N₀-Patienten. Das Hauptaugenmerk dieser Untersuchung lag auf dem möglichen Einfluss einer elektiven Neck dissection (END) auf das Überleben der Patienten. 21% der Patienten (n=42) unterzogen sich im Rahmen der chirurgische Therapie einer END. Die END+ - Gruppe wies eine signifikant höhere (p=0,043) 5-Jahres-Überlebensrate von 86% auf, Patienten ohne END hatten eine 62-prozentige Chance zu überleben (Givi et al., 2015).

Im Hinblick auf die klinischen Parameter zur Prognoseeinschätzung sind die Größe des Primärtumors und das mögliche Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und deren Ausmaß richtungsweisende Faktoren. In der eigenen Studie wurde die TNM-Einteilung nach UICC (Union internationale contre le cancer, 1993) für die Plattenepithelkarzinome im Oberkiefer, so weit vorhanden, erfasst. Über die Hälfte der Patienten wiesen fortgeschrittene T₃-bzw. T₄-Tumoren auf. Dies entspricht prozentuell 62,6% gegenüber T₁- und T₂-Tumoren mit 37,4 %. In den Studien von Dalal und McLennan 2013, Eskander et al. 2013 und Kumar et al 2013 spiegelt sich die Dominanz der großen Tumoren wider. Dalal und Mc Lennan berichten über insgesamt 30 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Oberkiefer, die von 2000 bis 2010 behandelt worden sind. Davon wiesen 83,3% (=25 Patienten) einen T₄-Tumor auf (Dalal und Mc Lennan, 2013). In der Studie von Kumar et al. war die Verteilung ähnlich, denn 75% aller Patienten wiesen bei der klinischen Untersuchung einen T₄-Tumor auf (Kumar et al., 2013). Eskander konnte in 56% der Fälle bei insgesamt 97 Patienten (n=54) ein fortgeschrittenes Tumorleiden (T₃, T₄) diagnostizieren (Eskander et al, 2013).

Der Einfluss der Tumorgöße auf das Überleben des Patienten zeigt eine bessere Überlebenschance bei T₁- und T₂-Tumoren, da die totale Exzision eines fortgeschrittenen Tumors von seinen Ausmaßen und anatomischen Grenzstrukturen limitiert ist. Die kleinen Tumoren wiesen eine signifikant ($p = 0,025$) bessere Überlebensrate von 80% auf als pT₃-und pT₄-Tumoren mit 50%. Morris et al (2010) hat in seiner Studie mit 139 Patienten eine hochsignifikant ($p < 0,0001$) bessere Überlebenschance von 81,3% für Patienten mit pT₁-Tumoren ermittelt. Im fortgeschrittenen Tumorstadium fiel das Überleben auf 41,0% bei pT₄ (Morris et al., 2010). Lin und Bhattacharyya verweisen in ihrer Studie auf eine Überlebensrate von 49,3 Monaten bei T₄- Stadium und von 96,5 Monaten bei T₁-Stadien (Lin und Bhattacharyya, 2009). Die Überlebenschancen gleichen sich in allen 3 Studien. Morris stellte auch ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen dem Auftreten von Rezidiven und dem pT-Stadium fest. Die Rezidivrate steigt von pT₁ =18,7% auf 38,1% bei pT₄. Über die Hälfte der pT₄ – Patienten wiesen im Laufe der Beobachtungszeit, im Durchschnitt nach 6 Monaten, ein Rezidiv auf. Die 5-Jahresüberlebensrate sinkt von 80,9% ohne Rezidiv auf 41,2% bei Vorhandensein eines Rezidivs. Dies stellt einen hochsignifikanten Zusammenhang dar ($p < 0,0001$) und zeigt, dass Plattenepithelkarzinome des Oberkiefers mit einer hohen Rate an Rezidiven einhergehen können und dies für den Patienten eine schlechtere Prognose bedeutet (Morris et al., 2010). Auch Feng et al. präsentieren ähnliche Ergebnisse. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass diese Rezidive nur bei Patienten ohne eine END ermittelt wurden. Beim T₁- Stadium ist in 9,1% der Fälle ein Rezidiv aufgetreten. Dies steigert sich bis zum T₄-Stadium auf 40% (Feng et

al., 2013). Interessanterweise konnte in der eigenen Studie dieser aus klinischer Sicht oft vermutete Zusammenhang des Einflusses eines Rezidivs auf das Gesamtüberleben der Patienten nicht beobachtet werden. Die Überlebenschance ohne Rezidiv lag bei 70%, mit einem Rezidiv verringerte sich die Chance auf 60%. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,9$). Man muss jedoch anführen, dass in diesem Patientenkollektiv nur 20 Personen mit einem nachgewiesenen Rezidiv registriert wurden. Die Schwierigkeit dieser Studie liegt auch in dem langen Untersuchungszeitraum von 40 Jahren. Die Inhomogenität der erfassten Daten über einen so langen Zeitraum und das Fehlen von Fakten, eventuell durch Vernichtung der Akten vor Einsicht, erschwert die Vergleichbarkeit der Resultate mit anderen durchgeführten Studien.

Bei 91 Patienten (74,6%) in unserer Studie wurden keine regionären tumorinfiltrierten Lymphknoten diagnostiziert. Die restlichen 31 Patienten wiesen einen Befall der Lymphknoten auf, dies entspricht 25,4% der Patienten. In diesem Kollektiv wurden bei 18 Patienten ein pN₁-Stadium diagnostiziert, bei 8 Patienten ein pN₂-Stadium und bei 5 Patienten ein pN₃-Stadium. Bei 20 primär N₀- Patienten wurde eine prophylaktische Lymphknotenausräumung durchgeführt. Die histopathologisch untersuchten Lymphknoten waren alle tumorfrei. Jedoch entwickelten 2 Patienten nach 72 bzw. 78 Tagen nach der Primärtherapie ein Rezidiv und verstarben. Bei 12 Patienten mit einem klinischen N₀-Hals trat ein Lokalezidiv auf. Es wurde vorab keine Neck dissection durchgeführt. Das entspricht einer Rezidivrate von 13,2% und ist im Vergleich zu den Ergebnissen von Simental et al. mit 62,5% und Ogura mit 53% sehr niedrig (Simental et al., 2006; Ogura et al., 2003). Eine identische Rate konnten auch Troeltzsch et al. in ihrer Untersuchung ermitteln. Von initial 96 Patienten wiesen 16,3% (n= 15) bei Diagnosezeitpunkt Lymphknotenmetastasen auf. Zeitversetzt entwickelten noch 12 weitere Patienten (13%) Metastasen.

Der Einfluss vorhandenen Lymphknotenmetastasen ist auch in unserer Studie ein wichtiger prognostischer Faktor. Das Überleben ist signifikant abhängig ($p=0,005$) vom Vorhandensein der Metastasen. Patienten ohne Nachweis von regionären Metastasen haben eine 5-Jahres-Überlebenschance von 72%. Mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen sinkt die Überlebensrate rapide auf 38%. Die Ergebnisse decken sich mit den Resultaten von Lin und Bhattacharyya. In deren Studie hatten T₄-Tumore in 24,7% der Fälle einen positiven Lymphknotenbefall und mit 49,3 Monaten (= 4 Jahre) die kürzeste Überlebenszeit. T₁-Tumoren hatten dahingegen in 4,1% der Fälle positive Lymphknoten und eine Überlebenszeit von 96,5 Monaten (= 8 Jahren). Die durchschnittliche Überlebensrate fiel von 73,1 Monaten (= 6 Jahre) bei N₀ auf 5,5 Monaten bei einem N₃-Stadium. Das Überleben war sowohl vom T-Stadium

($p < 0,001$) als auch vom N- Stadium ($p < 0,001$) signifikant abhängig (Lin und Bhattacharyya, 2009). Mittels einer Cox-Regression wurde in der eigenen Studie ein 2,9-fach erhöhtes Risiko des tumorassoziierten Versterbens ermittelt.

Darüber hinaus wurde auch der kombinierte Einfluss der Tumorgröße und des Vorhandenseins von Metastasen auf das Überleben der Patienten untersucht. Die beste Überlebensprognose von 90% ($p = 0,063$) hatten erwartungsgemäß die Patienten mit kleinen Tumoren ohne regionäre Infiltration der Lymphgefäße. Die vollständige Entfernung eines kleinen Tumors ist chirurgisch risikoärmer durchzuführen als die Entfernung großer Geschwulste. Die Operationszeit und die kardiopulmonale Belastung während der Operation sind für den Patienten bei kleinen Tumoren deutlich reduziert, eine Streuung der Tumorzellen hat noch nicht stattgefunden. Die zweitbeste Prognose mit 60% stellt die Kombination aus großem Tumor ohne Lymphknotenmetastasen ($T_{3/4} N_0$) dar. Es zeigt sich auch hier eine Signifikanz $p = 0,046$. Darüberhinaus haben diese Patienten schon ein 5-fach erhöhtes Risiko am Tumor zu versterben. Daraus lässt sich konkludieren, dass das Vorhandensein von Lymphknoten der limitierende Faktor ist. Nicht allein die Tumorgröße ist ausschlaggebend. Dies wird untermauert durch die Ergebnisse der Kombination aus kleinem Tumor und Lymphknotenmetastasen. Diese Patienten weisen eine Überlebensrate von 47%. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,034$) und eine 7-fach erhöhte Gefahr des tumorassoziierten Versterbens. Die schlechteste Überlebensprognose von 30% hatten Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium und positiven Lymphknotenbefall ($T_{3/4}$ und N_{positiv}). Patienten mit diesem Tumorstadium IV haben ein 8-fach erhöhtes Risiko am Tumor zu versterben. Die Signifikanz entspricht $p = 0,009$. Die Studie von Simental et al aus dem Jahre 2006 stützt unsere Beobachtung, dass das Vorkommen von Metastasen der überlebenslimitierende Faktor ist. Simental untersuchte das Vorkommen von Metastasen bei 26 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Maxilla oder des Hartgaumens (in der Zeit von 1974 bis 1999), die nach der Resektion des Tumors weiter in Beobachtung der Fachklinik blieben. Alle Patienten wurden minimal 24 Monaten nach der Operation bzw. bis zu Ihrem Tod nachkontrolliert. Es wurden 23 von 26 Patienten präoperativ als N_0 und 3 Patienten (11,5%) als N positiv registriert. Daraufhin folgte eine Lymphknotenbiopsie sowie nachfolgend, wenn indiziert, die therapeutische Neck dissection. In 58,3% ($n = 14$) kam es zu einem Wiederauftreten des Krebses. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 57% ($n = 12 / 21$) (Simental et al., 2006). Diese und unsere Ergebnisse zeigen deutlich, dass das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen den limitierenden Faktor in der Gesamtprognose darstellt. Simental empfiehlt auf der Basis der eigenen Ergebnisse die elektive Neck dissection.

Über die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention bei klinisch und/ oder CT-morphologischen N₀-Hälsen wird kontrovers gestritten. Es gibt keine einheitlich festgelegten Leitlinien. In früheren Studien wurde die Gefahr der okkulten Metastasen bei Plattenepithelkarzinomen im Oberkiefer, im Gegensatz zu den Karzinomen der Zunge, des Mundbodens und des Unterkiefers, als sehr gering eingestuft und deshalb keine Neck dissection als Standardtherapie empfohlen (Janeway, 1918, Martin, 1941; Cady und Catlin, 1969; Evans und Shah, 1981, Soo et al., 1988). Das generelle Risiko für okkulte Metastasen wird heute mit 21% angegeben (Weiss, 1994; Zhang und Peng, 2016).

Gegenwertig wird die Entfernung der Halslymphknoten im Allgemeinen empfohlen, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung. Es fehlt eine einheitliche Behandlungsstrategie. Berger et al. fordern die gleiche chirurgische Behandlung der Oberkieferkarzinome wie für die der gesamten Mundhöhle. Dazu gehört in Ihren Augen immer die ipsilaterale Neck dissection und bei dem T₄-Stadium eine beidseitige Ausräumung der Halslymphknoten (Berger et al. 2015). Yang X. et al. empfehlen angesichts Ihrer Untersuchungsergebnisse die elektive Neck dissection ab dem T₂-Stadium. Sie fanden in ihrer Studie okkulte Metastasen in 20% bei T₂-Tumoren bzw. 40% bei T₄-Tumoren (Yang X. et al., 2015). Übereinstimmende Empfehlung findet man auch in der Studie Montes et al. aus dem Jahre 2011 (Montes et al., 2011). Eine abgewandelte Empfehlung präsentieren Yang Z. et al. In ihrer Studie stellten sie einen engen Zusammenhang zwischen Metastasen und T-Stadium fest. Das Risiko für okkulte Metastasen war signifikant größer bei Patienten mit einem T₄-Stadium. Schlussfolgend raten sie zu einer routinemäßigen Neck dissection bei T₄-Tumoren. Für die anderen Stadien sehen sie die Beobachtung als Alternative (Yang Z. et al., 2014). Ähnliche Maßnahmen werden auch durch Feng postuliert. In der Studie wurde untersucht, welche Therapie besser für Patienten mit cN₀-Hälsen ist. Sie teilten die Patienten in 2 Gruppen ein. Die eine Hälfte der Patienten wurde mittels END behandelt, die anderen beobachtet. Patienten mit einem T₂ bis T₄-Tumor in der END+-Gruppe hatten ein signifikantes besseres Überleben (p=0,048). Weiterhin zeigten die Autoren, dass die Gefahr des Rezidivs bei Patienten ohne einer elektiven Neck dissection mit dem T-Stadium steigt. Sie ermittelten ein 40 -prozentiges Risiko eines Rezidivs bei einem T₄-Tumor. Die Autoren empfehlen deshalb eine END ab Tumorstadium 2. Eine Beobachtung, analog zum Regime in der eigenen Klinik, ist bei Tumorstadium 1 eine Alternative, da dort kein signifikanter Unterschied (p= 0,605) beim Überleben festgestellt werden konnte (Feng et al., 2013). Aufgrund unserer ermittelten Rezidivrate bei cN₀-Patienten von 13,2% (12/91) sehen wir nicht die prinzipielle Notwendigkeit einer prophylaktischen Neck dissection.

Das Grading wird in den meisten Studien als überlebenseinschränkender Faktor aufgeführt (Troeltzsch et al., 2016; Yang X. et al., 2015). In unserer Studie konnten keine übereinstimmenden Ergebnisse erbracht werden, da Patienten mit einem schlecht differenzierten Tumor eine höhere Überlebenschance als Patienten mit einem gut bis mäßig differenzierten Tumor zeigten. Dieser Umstand ist wahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass in der Untersuchung nur eine kleine Anzahl der Tumore (n=17) einem G₃ entsprachen. Interessanterweise erwähnen Zhang und Peng in Ihrem Literaturreview, dass gut differenzierte Tumore ein höheres Risiko für Metastasen haben als gut und mäßig differenzierte (Zhang und Peng, 2016). Dagegen sahen Kruse und Grätz in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen dem Grading und dem Auftreten von Metastasen. Je undifferenzierter der Tumor desto größer die Gefahr für Metastasen (Kruse und Grätz, 2009).

Ferner wurde in unserer Studie die Lokalisation des Primärtumors erfasst und untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Überleben und der Primärlokalisierung gibt. Es konnte kein signifikantes Verhältnis gefunden werden. Dagegen konnten Troeltzsch et al. in ihrer Studie nachweisen, dass die Lokalisation des Tumors Einfluss auf das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen hat (Troeltzsch et al., 2016).

Zusätzlich zu der allgemeinen 5-Jahres-Überlebensrate wurde das Überleben in den jeweiligen Intervallen des 40 jährigem Untersuchungszeitraumes ermittelt. Dabei wurden die 40 Jahre willkürlich in 3 Abschnitte eingeteilt. Die Aufspaltung des Untersuchungszeitraumes und die Analyse der Überlebensraten des Patientenkollektives wurden in keiner bis jetzt veröffentlichten Studie erbracht und stellen deshalb ein absolutes Novum dar. Das erste Untersuchungsintervall erfasst die Daten aus den Jahren 1969 bis 1983. Die Überlebensrate liegt bei 48%. Das Überleben ist signifikant abhängig von dem Zeitpunkt der Therapie ($p = 0,005$). Es besteht im Vergleich zum heutigen Zeitraum ein 4,3-fach erhöhtes Risiko für diese Patienten an dem Tumor zu versterben. In den Jahren 1984 bis 1993 zeigt sich eine Verbesserung der Überlebensrate auf 60%. Auch in diesem Zeitabschnitt besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Überleben und Therapiezeitpunkt ($p = 0,087$). Das Risiko des tumorassoziierten Versterbens ist um 2,7-fach erhöht. Patienten, welche in den Jahren 1994 bis 2009 behandelt wurden sind, haben signifikant ($p = 0,018$) die besten Überlebenschancen mit 80%. Im Allgemeinen ist diese Entwicklung nicht überraschend, da vor allem die Forschung und die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden zur Steigerung der Überlebenschance beigetragen haben. Die Diagnostik unterstützt die Behandlung und diese kann sich besser an den einzelnen Patienten orientieren. Auffallend ist jedoch die gleichbleibend hohe Sterberate in den ersten anderthalb Jahren. Aus diesem Grund ist das

Recall der Tumorpatienten in diesen ersten Jahren sehr engmaschig. In diesem Zeitraum ist die Wahrscheinlichkeit am höchsten, dass sich Metastasen oder Rezidive bilden. Um diese zeitnah zu erkennen und natürlich auch zu behandeln, sehen die Leitlinien der DGMKG folgende Abstände vor: im ersten und zweiten Jahr nach der Erkrankung sollten die Intervalle von 3 Monaten nicht überschritten werden. Im 3 bis 5 Jahr erfolgen die Nachsorgetermine alle 5 Monate (S3-Leitlinien DGMKG, 2012). Um die Gefahr eines Rezidives oder weiterer Metastasenbildung für die Patienten einzuschätzen oder gar vorauszusagen reichen die bis heute bekannten Untersuchungen nicht aus. Die molekulare Forschung um die Tumormarker muss an dieser Stelle noch weiter vorangetrieben werden (Eckert et al., 2012).

Die Behandlungsmethoden in der Studie wurden deskriptiv ausgewertet und in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebenschance untersucht. Es wurden 42 Patienten (42/100) operativ und anschließend mittels adjuvanten Maßnahmen behandelt. Danach folgen die alleinige Operation bei 39 (39/100) Patienten, die Radiochemotherapie bei 10 (10/100) Patienten und die ausschließliche Bestrahlung bei 9 (9/100) Patienten. Insgesamt wurde bei 80% der Fälle die operative Behandlungsmethode gewählt und zeigt, dass die chirurgische Therapie - wenn möglich - das Mittel der Wahl ist. Studien von Horowitz, Kerner und Kumar bestätigen diese Aussage. Horowitz untersuchte 174 Patienten, die aufgrund einer Neoplasie im Oberkieferbereich operiert wurden. Dabei wurden neben den malignen auch benigne Geschwulste mit erfasst. Bei 118 Patienten mit bösartigen Tumoren wurde eine partielle und / oder totale Maxillektomie durchgeführt. 67% dieser Patienten überlebten und wiesen keine Rezidive auf (Horowitz, 2010). In der Studie von Kumar wurde bei 37,5% der 64 untersuchten Patienten eine chirurgische bzw. eine chirurgisch adjuvante Behandlung durchgeführt. Die verbliebenden Patienten waren aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums inoperabel und erhielten eine palliativ Chemotherapie bzw. eine Radiatio. Primär ermöglicht auch hier die Chirurgie die beste Prognose (Kumar et al., 2013). Kerner empfiehlt zusätzlich bei R1-Resektionen eine anschließende Radiotherapie. Die Überlebensrate lag bei 64% (Kerner et al., 2008). Die eigene Studie zeigt im Rahmen der chirurgischen Behandlung eine signifikant ($p=0,001$) bessere Überlebensrate von 80%. Die Kombination aus Operation und adjuvanter Therapie ermöglichte eine Überlebenschance von 65%. Hier zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,196$). Die Behandlungsmethoden mittels Bestrahlung oder in Kombinationen mit einer Chemotherapie erbrachten signifikant schlechte Überlebenschancen von 18% ($p=0,001$) bzw. 20% ($p=0,003$). Diese Ergebnisse müssen jedoch auch differenziert betrachtet werden. Die Patienten waren entweder aufgrund des weit fortgeschrittenen Tumorstadiums, der anatomischen Grenzen oder aus allgemeinmedizinischer Kontraindikation

nicht operabel oder haben sich aus unterschiedlichen Gründen gegen eine Operation entschieden. Eine alleinige kurative Behandlung mittels Chemotherapeutika wird im Allgemeinen nicht empfohlen (Metelmann, 2000). Die Anwendung von kombinierten Therapieverfahren in Bezug auf die Prognoseverbesserung bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle wurde im Rahmen der „Essener Studie“ des DÖSAK untersucht. In dieser Studie konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil festgestellt werden, wenn die Patienten chemotherapeutisch und mittels Strahlentherapie präoperativ behandelt worden waren. Der DÖSAK empfiehlt diese präoperative Anwendung bei fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen (Mohr et al., 1992) . In der eigenen Studie wird anhand der Cox-Regression gezeigt, dass strahlentherapeutisch behandelte Patienten ein 8,9-fach erhöhtes Risiko hatten an dem Tumor zu versterben. Bei der Kombination aus alleiniger Radiatio und Chemotherapie ist das Risiko 7,5-fach erhöht.

Im Ergebnis aller erfassten Parameter lässt sich formulieren, dass das pN- Stadium einen entscheidenden Einfluß auf das Überleben der Patienten hat. Allerdings sind klinische und pathologische Parameter allein nicht ausreichend, eine individuelle Prognose zu stellen. Hier sind additiv molekulare Parameter in Ergänzung zur TNM-Klassifikation und dem Grading erforderlich. Möglicherweise gelingt es dann auch- gerade bei kleinen Karzinomen und klinisch / CT-morphologischen N₀-Hälsen- die Entscheidung für bzw. gegen eine elektive Neck dissection zu erleichtern.

6. Zusammenfassung

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle gehört zu den zehn häufigsten Krebserkrankungen. Die Inzidenz steigt seit Jahren, jedoch stagniert die Überlebensrate der Patienten, obwohl sich die Diagnose- und Therapieverfahren verbessert haben. Es gibt zahlreiche Studien, die sich vor allem mit den Karzinomen der unteren Mundhöhlenetage und deren prognostisch relevanten Parametern beschäftigen. Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag auf den Malignomen des Oberkiefers, da diese in der Literatur stark unterrepräsentiert sind. Verfügbare Studien in der Literatur basieren in der Regel auf vergleichsweise kleinen Patientenzahlen, so dass Aussagen zur Prognose und zur Therapie nur eingeschränkt möglich sind. Es war das Ziel der Untersuchung, über einen 40-jährigen Zeitraum die Therapieergebnisse dieser Tumoren monozentrisch zu analysieren.

Im ersten Teil dieser Studie wurden die Akten von Patientenfällen mit der Diagnose Malignom im Oberkiefer aus den letzten 40 Jahren (1969-2009), die an der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, und Plastische Gesichtschirurgie Halle – Wittenberg behandelt wurden, gesichtet und retrospektiv analysiert. Mit jährlich 4 bis 5 Fällen von malignen Oberkiefertumoren in der Klinik ist ersichtlich, dass diese Art der Tumoren sehr selten ist. Es konnten 199 Fälle in die Studie aufgenommen werden. Zunächst wurden die Patienten nach der Art des Tumors geordnet. Dabei zeigte sich eine eindeutige Dominanz der Plattenepithelkarzinome (n=122) gegenüber den adenoidzystischen Karzinomen (n=26). Die restlichen 50 Tumorarten waren zahlenmäßig so gering vertreten, dass sie als eine Gruppe zusammengefasst worden sind. Darüber hinaus konnten neben der Tumorart noch weitere Parameter erhoben werden: Alter, Geschlecht, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, mögliche Fernmetastasen, Grading, Lokalisation des Primärtumors, Durchführung Neck dissection, Rezidivaufreten, Zeitpunkt des Rezidivs, Überlebenszeit in Tagen, Zeitpunkt des Todes und mögliche Ursache.

Im zweiten Teil wurden die zahlenmäßig überwiegenden Fälle der Plattenepithelkarzinome isoliert betrachtet. Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet und in Diagrammen und Tabellen dargestellt. Mit Hilfe der Kaplan - Meier – Überlebensanalyse wurde eine Überlebenschance von **65%** für das Plattenepithelkarzinom der Oberkieferregion errechnet. Die Oberkieferkarzinome scheinen in der Regel eine bessere Überlebensrate als Plattenepithelkarzinome der übrigen Mundhöhle zu haben, da sie oberhalb der in der Literatur bekannten Zahlen (30 bis 50%) liegt. Als prognostisch relevante Faktoren für das Überleben sind die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus, die Therapieart und der Zeitpunkt der

Behandlung zu nennen. Patienten mit einem kleinen Tumor ohne Lymphknotenmetastasierung haben die beste Überlebenschance. Fortgeschrittene Tumorleiden mit Infiltration der Lymphknoten zeigen in der Cox-Regressionsanalyse ein statistisch signifikant schlechteres Überleben. Die frühzeitige Erkennung des Tumors steigert die Überlebenschancen des Patienten erheblich. Die chirurgische Resektion ist und bleibt der Goldstandard. Die Patienten, welche chirurgisch bzw. chirurgisch und adjuvant therapiert wurden hatten eine statistische Überlebensrate von 80% bzw. 65%. Demnach sollte die chirurgische Therapie – wenn immer möglich -als erstes Ziel gelten und damit die Therapie der ersten Wahl darstellen.

Aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes war es uns erstmals möglich, die Überlebensraten innerhalb dieser 40 Jahre zu vergleichen. Dies ist im nationalen und internationalen Vergleich die einzige monozentrische Studie, die solch ausführliche Daten detailliert aufzeigt. Erwartungsgemäß stieg die Chance des Überlebens von 48% (1969-1983) auf 80% ab dem Jahr 1993. Die in der Literatur beklagte Stagnation der Überlebensrate ist in unserer Studie nicht nachweisbar. Eine weitere zentrale Frage war die Notwendigkeit einer prinzipiellen Lymphknotenausräumung bei primärem N₀-Hals. In unserer Studie wurden bei etwa zwei Drittel der Patienten (n=91) keine Metastasen zum Diagnosezeitpunkt festgestellt. Bei etwa einem Drittel war eine Neck dissection vorgenommen worden obwohl nur 20% histologisch gesichert werden konnte. In Folge dessen bestätigt sich die Entscheidung, beim fraglichen klinisch bzw. im bildlich bestätigten N₀-Hals nicht prinzipiell eine elektive Neck dissection durchzuführen. Zusammenfassend kann man sagen, dass:

1. Oberkieferkarzinome eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate haben als Karzinome der restlichen Mundhöhle.
2. die Tumorgöße das Überleben signifikant beeinflusst.
3. mit Vorhandensein von Metastasen die Überlebenschancen rapide sinken.
4. die chirurgische Resektion die erste Wahl in der Therapie ist.
5. eine prophylaktische Neck dissection bei jedem primären N₀-Status nach wie vor von fraglichem Nutzen für den Patienten ist.
6. sich die Überlebenschance in dem 40 jährigem Untersuchungszeitraum stetig verbesserten hat.

7. Literaturverzeichnis

AG Glossar zur Evidenzbasierten Medizin (2011) <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/dnebm-glossar-2011.pdf> Aufruf: 21.11.2015

Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. (2010) Human Papillomavirus and Survival in Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 363:24-35.

Argiris A, Karamouzis MV, Raben D et al. (2008) Head and neck cancer. *Lancet* 371 (9625):1695-709

Axhausen G (1929) Über die erhöhte Anwendbarkeit der freien Knochenüberpflanzung in der Kieferchirurgie mittels der Knochenverpflanzung. *Chirurg* 1:23-30

Baker SR, Sullivan MJ (1988) Osteocutaneous free scapular flap for one stage mandibular reconstruction. *Arch Otolaryngol* 114:267-277

Berger M, Grau E, Saure D, Ristow O, Thiele O, Hofele C, Hoffmann J, Seeberger R, Freier K (2015) Occurrence of cervical lymph node metastasis of maxillary squamous cell carcinoma – A monocentric study of 171 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 43(10):2195-2199

Binahmed A, Nason RW, Hussain A, Abdoh AA, Sandor GK (2008) Treatment outcomes in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and palate: a population-based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105:750-754

Blot W, McLaughlin J, Winn D, et al. (1988) Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48:3282-3287.

Bobinskas AM, Wiesenfeld D, Chandu A (2014) Influence of the site of origin on the outcome of squamous cell carcinoma of the maxilla-oral versus sinus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 43:137-141

Bocca E (1966) Supraglottic laryngectomy and functional neck dissection. *J Laryngol Otol* 80:831-838

Bornschein MM, Lys O, Altermatt HJ et al (2005) Primärdiagnose beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. *Schweiz Monatschr Znanmed* 115:542-548

Boyle JO, Shah JP (1999) Surgical management of the neck in oral cancer. In: Booth PW, Schendel S, Hausamen JE (eds) *Maxillofacial surgery*, vol 1. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York, pp 431-448

Brennan J, Boyle J, Koch W, et al (1995) Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 332:712-717.

- Brocklehurst P, Kujan O, Glenny AM et al. (2010) Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 11
- Brown JS, Bekiroglu F, Shaw RJ, Woolgar JA, Triantafyllou A, Rogers SN (2013) First report of elective selective neck dissection in the management of squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. *British J of Oral and Maxillofac Surg* 51:103-107
- Bundgaard T, Be51ntzen SM, Wildt J (1994) The prognostic effect of tobacco and alcohol consumption in intra-oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol, Eur J Cancer Vol.* 30B No.5:323-328
- Cady B, Catlin D (1969) Epidermoid carcinoma of the gum: a 20 year survey. *Cancer* 23:551-569
- Canto MT, Devesa SS (2002) Oral cavity and pharynx cancer incidence rates in the United States, 1975-1998. *Oral Oncol* 38(6):610-617
- Casiglia J, Woo SB (2001) A comprehensive review of oral cancer. *Gen Dent* 49:72-82.
- Chen JH, Yen YC, Liu SH, Yuan SP, Wu LL, Lee FP, Lin KC, Lai MT, Wu CC, Chen TM, Chang CL, Chow JM, Ding YF, Lin MC, Wu SY (2016) Outcomes of induction of chemotherapy for head and neck cancer patients: A combined study of two national cohorts in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 95 (7):e 2845
- Chen YK, Huang HC, Lin LM, Lin CC (1999) Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern taiwan. *Oral Oncol* 35:173-179
- Crile G (1906) Excision of cancer of the head and neck. *J Am Med Assoc* 47:1780-1788
- DGMKG (2012) S3-Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007_100Olk_S3_Mundhoehlenkarzinom_112012.pdf
 Aufruf: 22.04.2014
- DGZMK (2010) S2k-Leitlinie: Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.
http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/20101201_Langversion_Vorlaeufelaesionen_de_s_oralen_Plattenepithelkarzinoms.pdf ; Aufruf: 22.04.2014
- Di Nardo LJ (1998) Lymphatics of the submandibular Space: an anatomic, clinical and pathologic study with applications to floor-of-mouth carcinoma. *Laryngoscope* 108:206-214

- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML (2007) Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356: 1944-1956
- Dalal AJ, McLennan AS (2013) Cervical metastases from maxillary squamous cell carcinoma: retrospective analysis and review of the literature. *Brit J of Oral and Maxillofac Surg* 51:702-706
- Eckert AW (2009) Einfluss der Tumorphoxie auf die Prognose beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Medizinische Habilitation der Martin – Luther – Universität Halle - Wittenberg
- Eckert AW, Kappler M, Schubert J et al. (2012) Correlation of expression of hypoxiarelated proteins with prognosis in oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Maxillofac Surg* 16:189-196
- Eid A, Li S, Garza R, Wong ME (2014) Chemotherapy for oral and maxillofacial tumors: an update. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 26(2):163-169
- Eskander A , Givi B, Gullane PJ, Irish J, Brown D, Gilbert RW, Hope A, Weinrebl, Xu W.,Goldstein DP (2013) Outcome predictors in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Laryngoscope* 123:2453-2458
- Evans JF, Shah JP (1981) Epidermoid carcinoma of the palate. *Am J Surg* 142:451-455
- Feng Z, Li JN, Li CZ, Gou CB (2013) Elective neck dissection versus observation for cN0 neckof squamous cell carcinoma primarily in the maxillary gingival and alveolar ridge: a retrospective study of 129 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 116(5):556-561
- Ferlay J, Shin HR, Bray F (2008) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127 :2893-917
- Ganzer H (1917) Die Bildung langgestielter Stranglappen bei Gesichtsplastik. *Berl Klein Wochenschr* 54:1095
- Givi B, Eskander A, Awad MI, Kong Q, Montero PH, Palmer FL, Xu W, De Almeida JR, Lee N, O'Sullivan B, Irish JC, Gilbert R, Ganly I, Patel SG, Goldstein DP, Morris LG (2015) Impact of elective neck dissection on the outcome of oral squamous cell carcinomas arising in the maxillary alveolus and hard palate. *Head Neck* Nov 28 doi:10.1002/hed. 24302. Online published
- Gooi Z, Chan JY, Fakhry C (2016) The Epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope* 4:257-267

- Hausamen JE, Schneider W (1988) Indikation und Technik der mikrovaskulären Dünndarmtransplantation in Kombination mit den herkömmlichen Techniken der Gesichtswichteil- und Gesichtsschädelrekonstruktion. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 20:249-254
- Hausamen JE (2000) Onkologie: Tumorchirurgie. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4 [Suppl 1]: 142-154
- Hegenbarth K (2012) Induktionstherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. 18.10.2012, http://www.tumorzentrum-berlin-buch.de/Induktionstherapie_Dr.%20Hegenbarfth.pdf
- Hell B (2009) Orale Rehabilitation nach Hemimaxillektomie. http://www.zwp-online.info/archiv/pub/gim/sp/2009/sp0709/sp0709_04_09_hell.pdf; Aufruf: 06.11.2015
- Hemprich A, Müller R (1989) Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg* 18:39-42
- Hoffman M, Kahn T, Mahnke C, et al (1998) Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the head and neck determined by polymerase chain reaction and Southern blot hybridization: proposal for optimized diagnostic requirements. *Acta Otolaryngol*; 118:138-144
- Hong WK, Itri LM (1994) Retinoids and human cancer. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodsmann DS (eds) *The retinoids*, 2nd edn. Raven Press, New York, pp 597-630
- Hörmann K (1996) Neoadjuvante Therpiekonzepte – Neoadjuvante Chemotherapie beim Oropharynxkarzinom – Verbesserung der Prognose. *Onkologie* 19: 81-93
- Horowitz G, Gil Z, Kavel O, Smith D, Sela M, Abargel A, Fliss D (2010) Surgical treatment of maxillary tumors. *Harefuah* 149:704-707
- Howaldt HP, Vorast J, Blechner C, Reicherts M, Kainz M (2000) Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4 [Suppl 1]:216-225
- International Union Against Cancer: TNM classification of malignant tumors 4th edition. Berlin: Springer-Verlag; 1987
- Janeway HH (1918) The treatment of tumors of the superior maxilla. *Am Surg* 68:353-370
- Jose B, Banis J, Flynn M, Lindberg R, Spanos WJJ, Paris K (1991) Irradiation and free tissue transfer in head and neck cancer. *Head and Neck* 13:213-216

Kaugars GE, Silvermann S, Lovas JGL (1994) A clinical trail of antioxidant supplements in the treatment of oral leukoplakia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 79:462-468

Kermer C, Poeschl PW, Wutzl A, Schopper C, Klug C, Poeschl E (2008) Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the maxilla and nasal sinuses. J Oral Maxillofac Surg 66 (12):2449-2453

Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas EQ, Olivatto LO (1994) Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T₁/T₂ squamous cell carcinom of oral cavity. Am J Surg 168:391-394

Kokemüller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen JE (2003) Adenoidzystische Karzinome der großen und kleinen Speicheldrüsen. Retrospektive Analyse von 74 Patienten. Mund Kiefer GesichtsChir 7:94-101

Kokemüller H, Brügemann N, Brachvogel P, Eckardt A (2004) Maligne epitheliale Speicheldrüsentumoren. Klinischer Rückblick über zwei Jahrzehnte. Mund Kiefer GesichtsChir 8:191-201

Kreppel M, Zöller JE, Scheer M (2012) Diagnostik und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms. <http://www.zwp-online.info/de/publikationen/oralchirurgiejournal?ausgabe=sim%2F0312>; Aufruf: 30.08.2012

Kruse AL, Grätz KW (2009) Cervical metastases of squamous cell carcinoma oft he maxilla: a retrospective study of 9 years. Head and Neck Oncol 1:28

Kruse AL, Bredell M, Grätz KW (2011) Oral cancer in men and women: are there differences? Oral Maxillofac Surg 15:51-55

Kumar V, Sindhu VA, Rathanaswamy S, Kain J, Pogal JR, Akhtar N, Gupta S (2013) Cancer of upper gingivobuccal sulcus, hard palate and maxilla: A tertiary care center study in North India. Natl J Maxillofac Surg 4(2):202-205

Kunkel M et al. (2010) Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Leitlinie der DGZMK/BZÄK/DGMKG AWMF- Leitlinien-Register Nr. 007/092; Aufruf: 22.04.2014

Lautner MHW (2007) Rolle des Tumorphoxiemarkers Glut-1 in Ergänzung zu klinischen Parametern für prognostische Aussagen beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Medizinische Dissertation der Martin- Luther - Universität Halle- Wittenberg

La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Negri E (1997) Epidemiology ans prevention of oral cancer. Oral Oncol 33: 302-312

Lin HW, Bhattacharyya N (2009) Survival impact of nodal disease in hard and maxillary alveolus cancer. *Laryngoscope* 119: 312-315

Lind D (2009) Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit Obturatorprothesenversorgung nach Tumorresektion im Oberkiefer. Medizinische Dissertation der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Lindemann, A (1916) Über die Beseitigung der traumatischen Defekte der Gesichtsknochen. In: Bruhn C (Hrsg) Die gegenwärtigen Behandlungswege der Kieferschußverletzungen. Wiesbaden, S 243-328

Lippmann SM, Spitz M, Trizna Z, Benner SE, Hong WK (1994) Epidemiology, biology and chemoprevention of aerodigestive cancer. *Cancer [Suppl 9]* 74:2719-272

Listl S, Jansen L, Stenzinger A, Freier K, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Gondos A, Brenner H; GEKID Cancer Survival Working Group (2013) Survival of patients with oral cavity cancer in Germany. *PLoS One* 8(1): e53415

Mackenzie J, Ah-See K, Thakker N et al. (2000) Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology? *Oral Oncol* 36:387-389

Marta GN, Riera R, Bossi P, Zhong LP, Macedo CR, de Castro G Junior, Carvalho AL, William WN Jr, Kowalski LP (2015) Induction chemotherapy prior to surgery with or without postoperative radiotherapy for oral cavity cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 51(17):2596-2603

Martin H (1941) Cancer of the gums (gingivae). *Am J Surg* 54:770-806

Mashberg A, Samit A (1995) Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 5; 45:328-351

McGuirt WF, Johnson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R (1995) Floor of mouth carcinoma: the management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121:278-282

Mende U (1992) Therapeutische und ökonomische Konsequenzen der sonografischen Diagnostik der Kopf-Hals-Tumoren. Medizinische Dissertation der Universität Heidelberg

Metelmann HR (2000) Onkologie: Chemotherapie und Radiochemotherapie bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4:155-159

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 (1992) Präoperative Radiochemotherapie und radikale Operation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome- Abschlussergebnisse einer prospektiven Therapiestudie der DÖSAK. Fortschr Kiefer GesichtsChir 37:13-16

Mohr C, Bohndorf W, Härle F (1994) Präoperative Radio-Chemotherapie versus alleinige Radikaloperation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 18:5-12

Mohr C, Bohndorf W, Cartens JJ et al. (1994) Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric, randomised DOSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year-follow-up). Int J oral Maxillofac Surg 23:140-148

Moller OM, Esteve J, Moller H, Renard H (1990) Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer 26:1167-1256

Montes DM, Schmidt BL (2008) Oral maxillary squamous cell carcinoma: Management of the clinically negative neck. J Oral Maxillofac Surg 66:762-766

Montes DM, Carlson ER, Fernandes R, Ghali GE, Lubek J, Ord R, Bell B, Dierks E, Schmidt BL (2011) Oral maxillary squamous carcinoma: an indication for neck dissection in the clinically negative neck. Head and Neck 33:1581-1585

Morris LG, Patel SG, Shah JP, Ganly I (2011) High rates of regional failure in squamous cell carcinoma of the hard palate and maxillary alveolus. Head and Neck 33:824-830

Mourouzis C, Pratt C, Brennan PA (2010) Squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus and hard palate: is there a need for elective neck dissection? Brit J Oral and Maxillofac Surg 48:345-348

Obwegeser HL : Spätrekonstruktion nach partiellem und totalem Oberkieferverlust . In : Scheunemann H und Schmidseder R (Hrsg) Plastische und Wiederherstellungschirurgie bei bösartigen Tumoren. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1982, S 107

Ogura I, Kurabayashi T, Sasaki T, Amagasa T, Okada N, Kaneda T (2003) Maxillary bone invasion by gingival carcinoma as an indicator of cervical metastasis. Dentomaxillofac Radiol 32:291-294

Pitman KT (2000) Rationale for elective neck dissection. Am J Otolaryngol 21:31-37

- Poeschl PW, Seemann R, Czembirek C, Russmueller G, Sulzbacher I, Selzer E, Nuhic D, Ewers R (2012) Impact of elective neck dissection on regional recurrence and survival in cN0 staged oral maxillary squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 48(2):173-178
- Ramalingam B, Ebenezer V (2011) Retrospectiv analysis of survival of patients with squamous cell carcinoma of the maxilla after primary resection and elective bilateral neck dissection: An institutional experience. *Ann Maxillofac Surg* 1:42-47
- Rehrmann A (1951) Unterkieferresektion und Lymphknotenausräumung. *Dtsch Zahnärztl Z* 26: 1173
- Rehrmann A : Die Resektion der Kiefer. In Bier A [Hrsg] *Chirurgische Operationslehre Band 2* (1954)
- Rehrmann A, Scheunemann H, Hausamen JE : Die Chirurgie des Unterkieferkarzinoms unter Berücksichtigung der Ausräumung der regionären Lymphknoten. In: Schuchardt K (Hrsg) *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Thieme, Stuttgart New York, 1968, S 56-61
- Reichart PA (2000) Primärprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4: 357-364
- Remmerbach T, Mathes S, Weidenbach H, et al. (2004) Nichtinvasive Bürstenbiopsie als innovative Methode in der Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms. *Mund Kiefer GesichtsChir* ; 8:229-236
- Remmerbach TW, Meyer-Ebrecht D, Aach T, et al. (2009) Toward a multimodal cell analysis of brush biopsies for the early detection of oral cancer. *Cancer*; 117:228-235.
- Reuther J, Steinau U (1980) Mikrochirurgische Dünndarmtransplantation zur Rekonstruktion großer Tumordefekte der Mundhöhle. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 4:131-136
- Reuther J, Steinau U, Wagner R (1984) Reconstruction of large defects in the oropharynx with a revascularized intestinal graft: an experimental and clinical report. *Plasr Reconstr Surg* 73:345-356
- Reuther T, Posselt NK, Rabbels J, Kübler AC (2006) Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle – Retrospektive Analyse der Therapieergebnisse und Überlebensraten bei neoadjuvanter, präoperativer Radiochemotherapie. *Mund Kiefer GesichtsChir* 10:18-29
- Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR (2000) Impact of comorbidity, symptoms and patients characteristics on the prognosis of oral carcinoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:1079-1085

Robert-Koch-Institut Krebs in Deutschland 2006/2007. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2010, S.24

Robert-Koch-Institut Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013, S.24

Rogers S, Brown J, Woolgar J, et al. (2009) Survival following primary surgery for oral cancer. Oral Oncol 45: 201-210

Rüdel, G (1981) Therapiebedingte Schäden im Zahn-, Mund- und Kieferbereich nach Strahlenbehandlung. Inaugural Dissertation an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität München

Sack H (1996) Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches- Allgemeine Grundlagen. In : Scherer E (Hrsg) Strahlentherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 315-323

Sagheb K, Taylor KJ, Al-Nawas B, Walter C (2014) Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 25 years. Clin Oral Investig 18 (4):1221-1227

Schaaf NG (1976). Prosthesis after maxillectomy. Otolaryngol Clin North Am 9:301-304

Schliephake H, Jamil MU (2002) Impact of intraoral soft-tissue reconstruction on the development of quality of life after ablative surgery in patients with oral cancer. Plast Reconstr Surg 109:421-430

Schierle H, Schliephake H, Gellrich NC, Schmelzeisen R (1999) Komplexe Rekonstruktion des Oberkiefer – und Mittelgesichtsbereichs nach radikalchirurgischer Tumoroperation. Mund Kiefer Gesichtschir 3 [Suppl 1]: 87-89

Schliephake H, Jamil MU (2002) Prospective evaluation of quality of life after oncologic surgery for oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg 31:427-433

Schmelzeisen R (2003) Internetdokumentation von Tumoren in Gesicht und Mundhöhle. ZM 93:87

Schultze-Mosgau S, Rödel F, Grabenbauer GG, Radespiel-Tröger M, Witfang J, Sauer R, Neukam FW (2002) Gefäßstrukturveränderungen von Kopf-Halsgefäßen nach präoperativer Radiochemotherapie oder präoperativer Radiotherapie. Strahlenther Onkol 178:299-306

- Schwenzer N, Ehrenfeld M : Spezielle Chirurgie. 2. Lehrbuchreihe zur Aus- und Weiterbildung. 4.Aufl., Thieme, Stuttgart, New York, 2010
- Shah JP (1990) Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 160:405-409
- Shah JP: Head and neck surgery and oncology. 3rd ed. Mosby, Edinburgh,2003, pp 353-358
- Seifert G (1997) Diagnose und Prognose der Speicheldrüsentumoren. Eine Interpretation der neuen revidierten WHO- Klassifikation. *Mund Kiefer GesichtsChir* 1:252-267
- Shiboski C, Shiboski S, Silvermann S (2000) Trends in oral cancer rates in the United States, 1973-1996. *Community Dent Oral Epidemiol* 28: 249-256
- Simental AA, Johnson JT, Myers EN (2006) Cervical metastasis from squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Laryngoscope* 116:1682-1684
- Snow GB (1993) Head and neck cancer (editorial overview). *Curr Opin Oncol* 5:481-482
- Soo KC, Spiro RH, King W, Harvey W, Strong E (1988) Squamous carcinoma of the gums. *Am J Surg* 156:281-285
- Spiesel B.: Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1996
- Sporn MB, Newton DL (1979) Chemoprevention of cancer with retinoids. *Fed Proc* 38: 2528-2535
- Suarez A (1963) El problema de las metastasis linfaticas del cancer de laringe and hispofaringe. *Rev otorhinolaringol* 23:83
- Tiwari R, Hardillo JA, Metha D, Slotman B, Tobi H, Croonenburg E, et al. (2000) Squamous cell carcinoma of maxillary sinus. *Head and Neck* 22:164-169
- Tripathy CB, Roy N (2006) Meta-analysis of glutathione s-transferase M1 genotype and risk toward head and neck cancer. *Head and Neck* 28:217-224
- Troeltzsch M, Knösel T, Woodlock T, Troeltzsch M, Pianka A, Probst FA, Mast G, Ehrenfeld M, Otto S (2016) Are there clinical or pathologic parameters of maxillary oral squamous cell carcinoma with an influence on the occurrence of neck node metastasis? An appraisal of 92 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 74(1):79-86
- Tsukuda M, Oishi K, Mochimatsu I, Sato H (1993) Head and neck carcinomas in patients under the age of forty years. *Jpn J Cancer Res* 84:748-752

- UICC (Union international contre le cancer) (1993) TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren, 3.Aufl., Springer Verlag, Berlin
- Van der Waal I (1998) Tobacco and oral cancer and precancer. Meeting report: EU working group on Tobacco and oral health. *Oral Dis* 4:52-53
- Warnakulasuriya S (2009) Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 45:309-316
- Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS (1994) Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120:699-702
- Wiltfang J, Grabenbauer G, Bloch-Birkholz A (2003) Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Vergleich von zwei Behandlungsstrategien in einer prospektiven Studie – erste Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 179:682-689
- Yang X, Song X, Chu W, Li L, Ma L, Wu Y (2015) Clinicopathological characteristics and outcome predictors in squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva and hard palate. *J Oral Maxillofac Surg* 73(7):1429-1436
- Yang Z, Deng R, Sun G, Huang X, Tang E (2014) Cervical metastases from squamous cell carcinoma of the hard palate and maxillary alveolus: a retrospective study of 10 years. *Head Neck* 36(7):969-975
- Zhang WB, Peng X (2016) Cervical metastases of oral maxillary squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck* Feb 18. doi:10.1002/hed.24274. online published
- Zöller JE (1995) Zur malignen Transformation des Epithels der Mundschleimhaut unter Chemotherapie und Chemoprävention. Untersuchungen zur multizentrischen Kanzinogenese. Quintessenz, Berlin, S 85
- Zöller JE, Scheer M (2000) Stand und Perspektiven der Chemoprävention bei oralen Plattenepithelkarzinom und deren Vorläuferläsionen. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4 [Suppl 1]: 160-168

8. Thesen

1. Das Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers ist mit 4-5 Fällen pro Jahr eine vergleichsweise seltene Lokalisation innerhalb aller Mundhöhlenkarzinome. Es gibt verhältnismäßig nur geringe Anzahl von Studien. Die meisten monozentrischen Studien beziehen sich auf ein kleines Krankengut von denen keine Aussagen bzw. Empfehlungen für Behandlungsmethoden und Prognose abgeleitet werden können.
2. Ziel dieser monozentrischen Studie war eine retrospektive Aufarbeitung des Patientengutes mit der Diagnose „Malignomen im Oberkiefer“. Das Hauptaugenmerk der statistischen Auswertung lag auf den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. Es wurden aktuelle Aussagen und Prognosen zur Überlebenswahrscheinlichkeit erarbeitet.
3. In den Jahren 1969 bis 2009 wurden 199 Patienten mit der Diagnose „Malignom“ im Oberkiefer an der Universitäts- und Poliklinik für Mund,- Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie behandelt. Darunter waren 122 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, 26 Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom sowie 50 Fälle mit weiteren Tumorentitäten.
4. Oberkieferkarzinome haben eine bessere Überlebensrate als Karzinome in der restlichen Mundhöhle. Die allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 65% und ist damit deutlich höher als in den üblichen Literaturangaben und auch höher verglichen mit eigenen Kollektiven von Mundhöhlenkarzinompatienten.
5. 62,6% der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wiesen ein fortgeschrittenes Tumorstadium (T_3/T_4) auf. Das Überleben ist signifikant ($p=0,025$) abhängig von der Tumorgröße. Patienten mit einem T_1 bzw. T_2 -Tumor haben eine 80%ige 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit. Diese sinkt bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium auf 50%. Es besteht statistisch signifikant ein 3-fach erhöhtes Risiko des tumorassoziierten Versterbens.

6. Bei 2/3 des Gesamtkollektives konnten keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden ($N_0= 74,6\%$). Das Ausmaß an Lymphknotenmetastasen war der wichtigste, statistisch signifikante prognostische Faktor: N_0 -Stadien zeigten ein 5-Jahresüberleben von 72% im Gegensatz zu nur noch 38% beim Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Bei positiven Lymphknotenbefall bestand ein 2,9-fach erhöhtes statistisch signifikantes Risiko des tumorassoziierten Versterbens.
7. Die umfassende monozentrische Studie unterstützt beim Oberkieferkarzinom die Chirurgie als 1. Wahl und ist zurückhaltend was eine Neck dissektion bei klinischen N_0 Befund betrifft. Das Überleben war ebenfalls signifikant abhängig von der Art der Therapie. Patienten mit einer rein chirurgischen bzw. chirurgisch adjuvanten Therapie wiesen mit 80% bzw. 65% deutlich höhere Überlebenschancen auf.
8. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes konnte ein Anstieg des 5-Jahresüberlebens bestätigt werden: Während in der Zeit von 1969 bis 1983 das Überleben nur 48% betrug, stieg dieses in der Zeit zwischen 1983 bis 1993 auf bereits 60% an. Im dritten Zeitabschnitt (1993 -2009) betrug die Überlebenschance sogar 80%.
9. Unklar ist nach wie vor die Behandlungsstrategie bei sogenannten klinischen N_0 -Hälsen Mit Hinsicht auf okkulte Metastasen (Literaturangaben etwa 20%) kann nach wie vor keine klare Aussage hinsichtlich einer prinzipiellen elektiven Neck dissection gemacht werden.
10. Der prognostisch oft vermutete Einfluss eines Rezidivs konnte anhand der eigenen aktuellen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Der eigens festgestellte Anteil an Rezidiven betrug 13,2% und lag unterhalb der Literaturangaben.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Michaela Böhm
Geburtsdatum: 25.12.1984
Geburtsort: Beckendorf- Neindorf
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
E-Mail: michaela.boehm2@uk-halle.de
Eltern: Dipl. pharm. Wolfgang Böhm, geb. am 31.08.1955
Dipl. stom. Claudia Böhm, geb. am 02.06.1955
Geschwister: Katharina Böhm, Apothekerin, geb. am 13.05.1981

Schulbildung:

1991 – 1995 Grundschule J. W. v. Goethe, Oschersleben
1995 - 2004 Gymnasium Oschersleben
2004 Abitur

Hochschulbildung

2004 – 2009 Studium der Zahnmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle –Wittenberg
2009 Approbation als Zahnärztin
2010 - 2014 Weiterbildungsassistentin für Oralchirurgie an der Universitäts- und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie der Martin – Luther-Universität Halle- Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Schubert, seit 2012 kommissarischer Direktor: Prof. (apl.) Dr. Dr. A. W. Eckert)
April 2014 Fachzahnärztin für Oralchirurgie
Ab April 2014 Weiterbeschäftigung als Fachzahnärztin für Oralchirurgie an der Universitäts- und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie der Martin – Luther-Universität Halle - Wittenberg (Direktor: Prof. (apl.) Dr. Dr. A. W. Eckert)

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, **Michaela Böhm, geboren am 25.12.1984**, an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Halle (Saale), den

Michaela Böhm

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, **Michaela Böhm, geboren am 25.12.1984**, bisher an keiner in- und/ oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um eine Zulassung zur Promotion eingereicht oder die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt zu haben.

Halle (Saale), den

Michaela Böhm

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn apl. Professor Dr. Dr. A.W. Eckert für die Überlassung des interessanten Themas und für die Betreuung der Promotionsarbeit ganz herzlich bedanken.

Herrn Dr. M. Kappler danke ich besonders für die schnelle und unkomplizierte Hilfe bei den statistischen Auswertungen.