

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Norbert R. Kübler

**Unterkieferresektionen bei der operativen Behandlung von
Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle:**

Ein Vergleich von Kontinuitäts- und Kastenresektion

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin**

**der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Theresa Maria Jansen

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ulrich Meyer

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Julia Reifenberger

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CT	Computertomographie
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
ITN	Intubationsnarkose
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
mm	Millimeter
MR / MRT	Magnetresonanztomographie
n.e.	Nicht eruierbar
OP	Operation
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie (Magensonde)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie
s.	siehe
SOHA	Supraomhyoidale Ausräumung
SOP	Standard Operating Procedure
TNM	Tumor Node Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VAC	Vacuum Assisted Closure-Therapy (Vakuumtherapie zur Wundbehandlung)
vs.	versus (lateinisch)
WHO	gegen; gegenüber gestellt World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle	1
1.1.1	Ätiologie und Epidemiologie	1
1.1.2	Klinik und Diagnostik	2
1.1.2.1	Klinik	2
1.1.2.2	Diagnostik	3
1.1.3	Klassifikation	4
1.1.3.1	Lokalisation	4
1.1.3.2	TNM-Klassifikation	5
1.1.3.3	Grading	6
1.1.3.4	UICC-Stadieneinteilung	6
1.1.3.5	R-Klassifikation	7
1.1.4	Therapie	8
1.1.4.1	Operative Therapie	8
1.1.4.2	Neck Dissection	9
1.1.4.3	Strahlen- und Chemotherapie	11
1.1.4.4	Zielgerichtete Therapien	12
1.1.4.5	Weichgewebs- und knöcherne Rekonstruktion	12
1.1.4.6	Nebenwirkungen und Komplikationen	14
1.1.5	Rezidive und Metastasen	16
1.1.6	Tumornachsorge	16
1.1.7	Prognose	17
1.2	Zielsetzung und Fragestellung	18
2	Patientengut und Methodik	19
2.1	Patientengut	19
2.2	Methodik	19
3	Ergebnisse	22
3.1	Darstellung des Patientengutes	22
3.1.1	Geschlechterverteilung	23
3.1.2	Altersverteilung	25
3.1.3	Nikotin- und Alkoholkonsum	27
3.1.4	Chirurgisches Vorgehen	29
3.1.4.1	Resektionsart	29
3.1.4.2	Neck Dissection	30
3.1.4.3	Weichteilrekonstruktion	32
3.1.4.4	Primäre Knochenrekonstruktion	34
3.1.5	Radiatio und Chemotherapie	36

3.1.6	Tumorlokalisation	37
3.1.7	TNM-Stadium	38
3.1.7.1	pT-Klassifikation.....	38
3.1.7.2	N-Klassifikation.....	40
3.1.7.3	M-Klassifikation	41
3.1.7.4	UICC-Stadien.....	41
3.1.8	R-Status	43
3.1.9	Grading.....	44
3.2	Histopathologische Ergebnisse.....	46
3.2.1	Knochenbefall	46
3.2.2	Infiltrationsart.....	47
3.2.3	Invasionsort.....	50
3.2.4	Kieferatrophiestadium.....	52
3.2.5	Tumormasse und Restknochenhöhe	53
3.3	Komplikations- und Folgeoperationen	55
3.4	Prothetische Versorgung	60
3.5	Rezidive.....	61
3.6	Überlebenszeit	63
4	Diskussion.....	68
4.1	Diskussion des Patientengutes und der Tumoreigenschaften.....	68
4.1.1	Geschlechter- und Altersverteilung.....	68
4.1.2	Nikotin- und Alkoholkonsum.....	70
4.1.3	Chirurgisches Vorgehen	71
4.1.4	Tumorlokalisation	72
4.1.5	TNM-Stadium, R-Status und Grading	73
4.2	Diskussion der histopathologischen Auswertungen	75
4.3	Diskussion der Komplikations- und Folgeoperationen	79
4.4	Diskussion der Prothetischen Versorgung	81
4.5	Diskussion der Lokalrezidive	81
4.6	Diskussion der Überlebenszeit	83
5	Zusammenfassung.....	85
6	Literaturverzeichnis.....	87
7	Anhang	98
7.1	Darstellung der Resektionsarten.....	98
7.2	Erhebungsbogen	98
7.3	Histopathologie Erhebungsbogen.....	102
8	Danksagung.....	
9	Eidesstattliche Versicherung	

1 Einleitung

1.1 Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Maligne Tumore der Mundhöhle machen etwa 5 % aller Krebserkrankungen aus. 95 % dieser Tumore gehören histopathologisch zu den Plattenepithelkarzinomen. (AWMF 2012) (Belcher 2014) Weltweit beträgt die Inzidenz ca. 200.000-350.000 Neuerkrankungen/Jahr und das Mundhöhlenkarzinom steht somit an sechster Stelle der häufigsten Tumorerkrankungen. In Deutschland treten ca. 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr auf. (RKI 2012) (Howaldt 2000)

Vor etwa 30 Jahren war das Mundhöhlenkarzinom eine Krebserkrankung, die etwa zehnmal häufiger das männliche Geschlecht betraf (Kademani 2007). Heutzutage beträgt das Geschlechterverhältnis 2:1 (Männer:Frauen), was vor allem auf die steigende Anzahl an Raucherinnen in den letzten Jahrzehnten zurückzuführen ist. (Werning 2006) (Belcher 2014)

Bei Männern tritt das Mundhöhlenkarzinom zumeist im Alter zwischen 55 und 65, bei Frauen zwischen 50 und 75 Jahren auf. (Howaldt 2000) Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 60 Jahren, wobei die Anzahl an Patienten unter 40 Jahren anzusteigen scheint. (Werning 2006) (Scully 2009) Besonders zeigt sich dies in der westlichen Hemisphäre, bei der eine Infektion mit humanen Papillomaviren zunehmend eine Rolle spielt. (Cohan 2009)

Die Ursprungszelle des Mundhöhlenkarzinoms ist der orale Keratinozyt. Durch DNA-Mutation kommt es zur Umwandlung von einem normalen Keratinozyten zu einem prämaligen oder potentiell malignen Keratinozyten, der durch die Fähigkeit zur unkontrollierten Proliferation gekennzeichnet ist. Die Zellen werden autonom und es kommt zur Invasion der Basalmembran und schließlich zur Metastasierung in andere umliegende und auch entfernte Organe. (Scully 2009)

Generell lässt sich sagen, dass die Genese des Mundhöhlenkarzinoms multifaktoriell bedingt ist. Den wichtigsten Anteil macht jedoch langjähriger Nikotinkonsum aus. (Regezi 2008) (Werning 2006) (Shah 2009) Besonders die Kombination mit chronischem Alkoholabusus lässt das Risiko zu erkranken enorm ansteigen. (Talamini 2003) (Werning 2006) (Morse 2007)

Als weitere bekannte Risikofaktoren gelten der Genuss von Kau- und Schnupftabak, Betelnusskauen (Petti 2009), mangelhafte Mundhygiene, *Candida albicans*, humane Papillomaviren (Cohan 2009), Epstein-Barr-Virus (Hillbertz 2012), UV-Belastung (v.a. Lippenkarzinom), ein beeinträchtigtes Immunsystem, genetische Prädisposition sowie chronische Irritationen durch beispielsweise schlecht sitzende Prothesen. (Scully 2009)

1.1.2 Klinik und Diagnostik

1.1.2.1 Klinik

Die zahnärztliche und ärztliche Untersuchung soll bei jedem Patienten eine systematische Inspektion der gesamten Mundschleimhaut umfassen. Jede verdächtige intraorale Läsion, die länger als drei Wochen bestehen bleibt, sollte histologisch untersucht werden, um frühzeitig eine maligne Erkrankung zu erkennen. (vanZyl 2012)

Präkanzeröse Läsionen wie Leukoplakie, Erythroleukoplakie und Erythroplakie weisen ein erhöhtes Entartungsrisiko zu einem Plattenepithelkarzinom auf und benötigen eine engmaschige klinische Kontrolle. Unter einer Leukoplakie versteht man eine weiße, nicht abwischbare Mukosaläsion, unter einer Erythroplakie eine rötliche Mundschleimhautveränderung, die klinisch und pathologisch keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden kann. Eine Erythroleukoplakie ist gekennzeichnet durch ein Nebeneinander von weißlich veränderten Arealen und roten Schleimhautbezirken. (Hullmann 2011)

Bei den Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle existieren zwei verschiedene Wachstumsformen, die endo- und die exophytische Form. Die endophytische Form zeigt meist eine Ulzeration mit aufgeworfenem Randwall auf, die exophytische imponiert durch ein verruköses, zerklüftetes, über das Niveau der umgebenden Schleimhaut herausragendes Wachstum. (s. Abb. 1 und 2, Quelle Patientenbilder MKG UKD)



Abbildung 1: Endophytisches Wachstum

Abbildung 2: Exophytisches Wachstum

Klinisch fallen Mundschleimhautveränderungen auf, die vom Patienten meist selbst bemerkt, jedoch häufig über eine lange Zeit ignoriert oder missinterpretiert werden. Durch Infiltration von Nervenstrukturen können sich Schmerzensationen, Gefühls- oder Funktionsausfälle klinisch bemerkbar machen. Diese treten jedoch erst nach einer längeren Wachstumszeit auf, was einen Grund für eine oft verspätete Erstvorstellung beim Arzt darstellt. Bei 30 bis 40 % der Patienten ist Schmerz die im Vordergrund stehende Beschwerde für den Arztbesuch. (Bagan 2010)

Auch neu aufgetretene Schwellungen im Bereich der Mundhöhle, narbige Einziehungen oder vergrößerte Lymphknoten können erste Symptome eines malignen Geschehens im Mundbereich sein. Destruierende Tumore können zu spontanen Blutungen oder sogar zu Osteolysen mit Zahnlockerungen oder pathologischen Frakturen führen. (Mast 2009) Ein neu aufgetretener Foetor ex ore stellt ebenfalls ein mögliches Symptom eines Mundhöhlenkarzinoms dar.

1.1.2.2 Diagnostik

Die Diagnostik besteht aus einer ausführlichen Anamnese und einer körperlichen Untersuchung inklusive Lymphknoten-Statuserhebung und Tumorpalpation. Weiterhin sind zur Diagnosestellung bildgebende Diagnostik wie Sonographie, Röntgen, Computertomographie (CT), PET-CT und Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), als auch feingewebliche Untersuchungen im Sinne einer Probeexzision notwendig. Die CT ist zur Darstellung knöcherner und kalkhaltiger Strukturen sehr gut geeignet, die MRT eignet sich hingegen besser zur Beurteilung von Prozessen in den Weichgeweben. (Mast 2009) Die MR-Bildgebung stellt oft den Tumor und die umgebende Entzündung im Knochenmark mit ähnlicher Signalintensität dar, was zu einer Überschätzung des

Ausmaßes des Tumors führen kann. Ein Nachteil der CT gegenüber der MRT hingegen ist das Auftreten von Artefakten bei metallhaltigen Fremdkörpern. (Rao 2011)

Um Verfälschungen des Kontrastmittelverhaltens am Primärtumor zu vermeiden, sollte die Tumorbioptie erst nach Durchführung der Schichtbildgebung erfolgen.

Zudem wird in der aktuellen Leitlinie bei Patienten mit fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom (Stadium III, IV) empfohlen, zum Ausschluss von pulmonalen Metastasen eine Thorax-CT durchzuführen.

Besonders wichtig für Therapieentscheidung und Prognose sind die Bestimmung der klinischen Tumorgröße, einer bestehenden Knocheninfiltration sowie das Auffinden von vorhandenen Lymphknoten- und Fernmetastasen. (Shah 2009) Die Beurteilung der Operabilitäts- und Narkosefähigkeit gehört ebenfalls mit zur Standarddiagnostik. (Frerich 2010)

Besonders im Hinblick auf eine bestehende Knocheninfiltration sollte eine Kombination aus fortschrittlichen bildgebenden Verfahren und prä- und intraoperativer klinischer Beurteilung (gegebenenfalls inklusive einem periostalen Stripping) stattfinden. (Cohan 2009)

Der histopathologische Befund nach durchgeführter Operation sollte zur besseren Planung weiterer Schritte folgende Punkte beinhalten: Tumorlokalisierung, makroskopische Tumorgröße, histologischer Tumortyp nach WHO, histologischer Tumorgrad, Invasionstiefe, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion und perineurale Invasion, lokal infiltrierte Strukturen, Klassifikation pT, Angaben zu befallenen Bezirken und infiltrierte Strukturen sowie den R-Status.

Histopathologisch unterscheidet man einen erosiven von einem infiltrativen, beziehungsweise invasiven Typ der Knochenbeteiligung. Bei ersterem erkennt man eine scharfe Grenzfläche zwischen Tumor und Knochen. Bei dem infiltrativen Muster erkennt man histologisch Finger und Inseln, die bis in die Knochenpongiosa einwandern. Ein erosives Muster weist eine flachere Knocheninvasion auf. (Handschel 2012) (Brown 1995) (Genden 2005)

1.1.3 Klassifikation

1.1.3.1 Lokalisation

Zur Lokalisation lässt sich sagen, dass Mundhöhlenkarzinome die Schleimhaut von Lippe, Wange, Alveolarfortsätze, vordere zwei Drittel der Zunge, Mundboden und

Gaumen betreffen. Am häufigsten findet man Tumore im Bereich der Zunge und des Mundbodens. (Noguti2012) (Bagan 2010)

1.1.3.2 **TNM-Klassifikation**

Die TNM-Klassifikation wird weltweit genutzt. Dieses System unterteilt die Tumorerkrankung mittels der Bestimmung der Größe des Primärtumors (T), des Ausmaßes der regionalen Lymphknotenmetastasierung (N) und des Vorhandenseins von Fernmetastasen (M) in verschiedene Stadien ein.

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (intraepithelialer Tumor)
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor greift auf Nachbarregionen über (z. B. kortikaler Knochen, Zungenmuskulatur, Kieferhöhle, Haut oder Kehlkopf)
T4a	Infiltration durch kortikalen Knochen, oder in die äußere Muskulatur der Zunge, oder Kieferhöhle, oder Gesichtshaut
T4b	Infiltration des Spatium masticatorium, oder Proc. pterygoideus, oder Schädelbasis, oder Tumor umschließt A. carotis interna

N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine Lymphknotenmetastase
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten < 3 cm
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten > 3 cm, < 6 cm
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten < 6 cm
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten < 6 cm
N3	Metastase(n) > 6 cm

M	Fernmetastasen
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Karzinome der Mundhöhle und des Rachens, aus

Wird das Staging durch klinische Untersuchungen und kleinere diagnostische Eingriffe ermittelt, spricht man von einem klinischem TNM-Stadium (cTNM). Da dieses TNM in der Regel vor der Therapie bestimmt wird, wird es auch als prätherapeutisch bezeichnet. Die Bestimmung des endgültigen TNM-Stadiums (pTNM (pathologische bzw. postoperative histopathologische Klassifikation)) erfolgt nach Resektion des Tumors und zervikaler Lymphkotenausräumung mit anschließender histopathologischer Befundung. (Hullmann 2011)

1.1.3.3 Grading

Die histopathologische G-Klassifikation gibt den Differenzierungsgrad des Gewebes an, der stark mit dem Malignitätsgrad korreliert. Beurteilungsgrundlagen sind Zellreichtum, Mitoserate, Zellpleomorphie, das Vorliegen von Nekrosen und das Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz innerhalb des Tumorgewebes. Der Differenzierungsgrad hat einen Einfluss auf die Prognose, es konnte für schlechter differenzierte Tumore eine niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate gezeigt werden. (Kademani 2005)

G	Grading
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 2: Histopathologisches Grading, aus Wittekind C, Meyer H. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2010

1.1.3.4 UICC-Stadieneinteilung

Anhand der zuvor beschriebenen TNM-Klassifikation lassen sich verschiedene UICC-Stadien zusammensetzen, die wichtig für Prognose und Therapieplanung sind. Patienten eines Stadiums weisen meist ähnliche Ergebnisse bezüglich Prognose, beziehungsweise

Überlebenswahrscheinlichkeit auf.

UICC-Stadium	T-Status	N-Status	M-Status
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVa	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVb	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3: UICC Stadien aus Wittekind C, Meyer H. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2010

1.1.3.5 R-Klassifikation

Die R-Klassifikation gibt das Vorhandensein von Resttumor nach durchgeführter Operation an. Dabei werden folgende Bezeichnungen unterschieden:

R	Residualtumor
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 4: R-Klassifikation, aus Wittekind C, Meyer H. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2010

Die R0-Resektion ist Ziel jeder Tumorentfernung mit kurativer Therapieabsicht. Abhängig von der R-Klassifikation ist die weitere Therapieplanung. So sollten beispielsweise non-in-sano-Ergebnisse (R1 und R2) einer postoperativen Bestrahlung zugeführt werden (siehe unten).

1.1.4 Therapie

Therapeutisch muss man zwischen zwei Prinzipien, einer operativen und einer nicht-operativen Behandlungsmethode wie Radio- und Chemotherapie unterscheiden, die einzeln durchgeführt oder miteinander kombiniert werden können. (Kim 2011)

1.1.4.1 Operative Therapie

Die operative Therapie umfasst die Resektion des Primärtumors, die Lymphknotendissektion sowie die anschließende Rekonstruktion. (Frerich 2010) (Glöggler 2008)

Ziel des kurativen chirurgischen Vorgehens bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle ist die komplette Tumorentfernung (R0-Resektion) mit Einhaltung eines Sicherheitsabstandes. (Mast 2009) Bei der operativen Planung ist zu beachten, dass ein Abstand von weniger als einem Millimeter zwischen der histologisch nachweisbaren Tumorgrenze und dem Resektionsrand als positiver Schnitttrand gewertet wird; eine Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 1–3 mm wird als knapper („close margin“), ein solcher mit mindestens 5 mm als sicherer Resektionsrand („clear margin“) bezeichnet. (Wolff 2012) Je geringer der Sicherheitsabstand, desto höher ist das Risiko eines Rezidivs und desto geringer ist auch die Überlebensrate. (Sutton 2003)

Die Einhaltung des Sicherheitsabstandes hat bei ober- und unterkiefernahen Tumoren eine Knochenresektion zur Folge. Dabei unterscheidet man zwischen einer Kontinuitätserhaltenden (Kastenresektion, marginale Resektion) und einer Kontinuitätsdurchtrennenden (segmentale Resektion, Kontinuitäts-, Segment-) Resektion. (s. Anhang 7.1)

Die Erhaltung der Knochenkontinuität ist bei zahnlosen Patienten schwerer möglich als bei Patienten mit bezahnten Unterkiefern. Mit zunehmendem Alter nimmt die Höhe des Alveolarknochens bei zahnlosen Unterkiefern stetig ab. (Shah 2009) Eine Einteilung nach Cawood und Howell unterscheidet sechs verschiedene Kieferatrophiestadien: Stadium I bezahnter Kiefer, Stadium II Kiefer unmittelbar nach Extraktion, Stadium III und IV > 20 mm Höhe und gerundetem oder messerförmigen Kieferkamm, Stadium V und VI mit < 20 mm Höhe und flacher, beziehungsweise eingesunkenem Kieferkamm. (Brown 2005)

Da der Unterkiefer eine entscheidende anatomische Struktur bezüglich des Sprechens, der Nahrungsaufnahme und der ästhetischen Gesamtsituation darstellt, ist die Wahl der

Knochenresektionsart eine besondere Herausforderung für den behandelnden Arzt. (Mast 2009). Um mögliche Rezidive und Metastasierung zu vermeiden, wurde lange Zeit der radikalen Kontinuitätsdurchtrennenden Operation der Vorrang gegeben.

Die knochensparende Kastenresektion jedoch rückt zunehmend in den Fokus verbesserter Therapieoptionen. In den letzten Jahren hat die Anzahl an klinischen Studien deutlich zugenommen, die sich mit den Unterschieden bezüglich Rezidiv- und Überlebensraten der beiden Resektionsarten befassen. So besteht ein Konsens darin, dass im Vergleich zur Kontinuitätsresektion die Kastenresektion mit ästhetisch und funktionell günstigeren Ergebnissen einhergeht und - wann immer möglich und vertretbar - angestrebt werden sollte. (Abler 2005) In der 2012 erschienenen AWMF-Leitlinie wurde festgelegt, dass die Kontinuität des Unterkiefers bei der Tumorresektion erhalten bleiben soll, sofern weder in der Bildgebung noch intraoperativ ein Nachweis einer Tumorinvasion in den Knochen erbracht werden konnte.

1.1.4.2 Neck Dissection

Die Ausräumung der Lymphknoten gehört mit zum Spektrum der operativen Tumorthherapie. Sie dient der Entfernung der lokoregionalen Lymphdrainagewege bei Malignomen mit lymphogener Metastasierung beziehungsweise Metastasierungspotenzial.

Das Mundhöhlenkarzinom metastasiert häufig in die zervikalen Lymphknoten. Etwa 20 bis 40 % der Patienten entwickeln eine Lymphknotenmetastasierung. (Noguti 2012)

Die verschiedenen Lymphknotengruppen des Halses werden nach Robbins in sechs verschiedene Level mit sechs Sublevel unterteilt.

Level I beinhaltet die submentale und submandibuläre Lymphknotengruppe, Level II die kranijuguläre, Level III die mediojuguläre, Level IV die kaudojuguläre, Level V die Akzessoriusgruppe des posterioren Halsdreiecks und Level VI das vordere Kompartiment und die para- und retropharyngeale Lymphknotengruppe.

Bei klinischem beziehungsweise bildgebendem Anhalt für vorhandene Lymphknotenmetastasen wird meist eine modifizierte radikale Neck Dissection (MRND), auch funktionelle Neck Dissection genannt, angewandt.

Eine radikale Neck Dissection (RND) erfolgt bei sehr ausgedehnten zervikalen Lymphknotenmetastasen und bei Infiltration nichtlymphatischer Strukturen wie Muskeln und Gefäße.

Bei klinischem N0-Status folgt üblicherweise eine selektive Neck Dissection, zum

Beispiel eine supraomohyoidale Lymphknotenausräumung der Level I – III (SOHA). (Frerich 2010)

Eine Neck Dissection kann uni- oder bilateral durchgeführt werden, abhängig von der Lage und der Metastasierungstendenz des Tumors. Bei Mittellinientumoren oder Tumoren im Bereich der Zunge und des Mundbodens besteht die Indikation zur beidseitigen Lymphknotenausräumung. (Mast 2009) Aber auch bei eindeutig unilateralem Tumorsitz sind aufgrund von kreuzenden Lymphabflusswegen kontralaterale Metastasierungen möglich. (Koo 2006)

Klassifikation der Neck Dissection	
Radikale Neck Dissection (RND)	Basisverfahren der Halsweichteilausräumung der Hauptlevel I bis V mit Entfernung wichtiger nichtlymphatischer Strukturen (M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna und N. accessorius)
Modifizierte radikale (= funktionelle) Neck Dissection (MRND)	Resektion der Hauptlevel I bis V mit Erhalt einer oder mehrerer der o.g. nichtlymphatischen Strukturen
Selektive Neck Dissection (SND)	Resektion von mindestens 2, aber weniger als 5 Hauptlevel. Der Umfang wird gekennzeichnet durch die Benennung der Level und Sublevel in Klammern hinter SND
Erweiterte radikale Neck Dissection (ERND)	Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen, die von der Basis-RND nicht erfasst werden (z. B. parotideale Lymphknoten), oder nichtlymphatischer Strukturen (z. B. Glandula parotis, N. hypoglossus, A. carotis externa, äußere Haut)

Tabelle 5: Nomenklatur der Halslymphknotenausräumung (Nach (Frerich 2010) (Ferlito 2009))

Der histopathologische Befund des Neck Dissection Präparates soll die Halsseite, die Art der Neck Dissection, die ausgeräumten Level, die Gesamtanzahl der Lymphknoten mit Anzahl der befallenen Lymphknoten, die Level der befallenen Lymphknoten, den

Durchmesser des größten befallenen Lymphknoten, zusätzlich entfernte Strukturen und falls vorhanden ein kapselüberschreitendes Wachstum einschließen. (AWMF 2012)

1.1.4.3 Strahlen- und Chemotherapie

Die Strahlentherapie kann mit kurativer Intention (primäre radikale Strahlentherapie), zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle nach oder vor chirurgischer Therapie (adjuvante oder neoadjuvante Strahlentherapie) sowie zur Linderung von tumorbedingten Symptomen (palliative Strahlentherapie) eingesetzt werden. (AWMF 2012)

Die Chemotherapie kann grundsätzlich neoadjuvant, adjuvant oder begleitend zu anderen Therapiemodalitäten, in der Regel zur Strahlentherapie, erfolgen. Während bei der neoadjuvanten Therapie die Chemotherapie in den Wochen vor der Strahlentherapie oder Operation stattfindet, wird sie bei der adjuvanten Therapie erst nach erfolgter Bestrahlung oder Operation durchgeführt. Häufig wird die Chemotherapie begleitend zur Strahlentherapie, und zwar nach erfolgter operativer Behandlung durchgeführt (adjuvante Radiochemotherapie). (AWMF 2012)

Patienten, bei denen eine Operation aufgrund von Tumorausdehnung oder Allgemeinzustand nicht möglich ist, erhalten standardmäßig eine Kombinationstherapie von Radiatio und Chemotherapeutikum. Hierfür werden Cisplatin, Carboplatin, Kombinationen von Cisplatin bzw. Carboplatin und 5-Fluoruracil oder Mitomycin C und 5-Fluoruracil verwendet. (Frerich 2010) (Glöggler 2008)

Die Indikation einer postoperativen Radiatio ist bei jedem R1-Status ohne weitere chirurgische Option sowie ab einem Tumorstadium von pT4 (Infiltration von Nachbarstrukturen) oder pN2-3 gegeben. (Glöggler 2008)

Ein möglichst früher Beginn der postoperativen Bestrahlung ist eine Empfehlung der aktuellen Leitlinie. Spätestens elf Wochen nach stattgehabter Operation sollte die Radiatio beendet worden sein.

Bei gegebener Indikation zur Bestrahlung des cervikalen Lymphabflusses werden im Allgemeinen beide Halsseiten bestrahlt. (Glöggler 2008)

Cohan (2007) berichtet über ein schlechteres Ansprechen einer Radiatio des Tumors bei vorliegender Knocheninvasion, was bei der Therapieplanung berücksichtigt werden sollte.

1.1.4.4 Zielgerichtete Therapien

Neue zielgerichtete Therapien haben in den letzten Jahren zur Verbesserung onkologischer Behandlungen beigetragen. Cetuximab, ein rekombinanter, monoklonaler humanisierter IgG1-Antikörper, bindet spezifisch an den extrazellulären Anteil des EGFR, ohne ihn zu aktivieren. Dabei hemmt er kompetitiv die Bindung von EGF, wodurch die proliferationsfördernden und zytoprotektiven Effekte von EGFR an Tumorzellen ausgeschaltet und die Zellen anfälliger für eine Bestrahlung oder Chemotherapie werden. (Bogeschdorfer 2006) (Scully 2009) Die aktuelle Leitlinie empfiehlt diese Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich in Kombination mit einer Radiotherapie. Bei palliativen Patienten mit einem guten Allgemeinzustand wird Cetuximab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie empfohlen. (AWMF 2012)

1.1.4.5 Weichgewebs- und knöcherne Rekonstruktion

Die Durchführung rekonstruktiver Verfahren ist abhängig von der Größe und Lokalisation des Defektes und der entfernten Gewebearten nach einer Tumorresektion. Meist steht autologes Gewebematerial zur Verfügung, alternativ oder ergänzend werden alloplastische Materialien zur Rekonstruktion verwendet.

Oberflächliche chirurgische Defekte der Schleimhaut können adäquat mit einer einfachen Spalthauttransplantation rekonstruiert werden. (Shah 2009)

Bei kleineren Weichgewebsdefekten werden, wenn eine primär plastische Deckung nicht möglich ist, meist lokale Lappenplastiken von Gaumen, Zunge oder Wange durchgeführt. Auch der Radialislappen als mikrovaskulär anastomosierte Fernlappenplastik eignet sich besonders gut für die Rekonstruktion von Weichgewebe. (Shah 2009) Große Defekte des Weichgewebes können mittels myokutanen Lappen wie beispielsweise dem Pectoralis-major-, Deltopectoral- oder Latissimus-dorsi-Lappen rekonstruiert werden.

Die kontinuierlich durchtrennende Operation des Knochens hat für den Patienten neben den ästhetischen Aspekten eine erhebliche Einschränkung der Funktion zur Folge. (Abler 2005) (Handschel 2012) Die Wiederherstellungschirurgie ist daher ein wichtiges Element der chirurgischen Behandlung. Unterschieden wird zwischen einer primären Rekonstruktion, bei der direkt nach Knochenresektion ein Knochentransplantat in den vorhandenen Defekt eingesetzt wird, und einer sekundären Rekonstruktion, bei der

zunächst eine Überbrückungsosteosynthese mittels Titanplatten zum Konturerhalt und zur Aufrechterhaltung der ursprünglichen Knochenposition eingesetzt und erst nach einiger Zeit Knochen transplantiert wird. Bis zur sekundären Knochentransplantation wird der Defekt oft mit künstlichem Knochenzement (Palacos®) ausgefüllt.

Im Gegensatz zur Indikation für eine sofortige Weichgewebsrekonstruktion, die sich häufig bereits aus der Notwendigkeit einer sicheren Defektdeckung ergibt, ist die Durchführung einer primären Knochenrekonstruktion noch umstritten. Durch die aufwendige histologische Aufarbeitung des Knochenmaterials mittels Entkalkung kann, anders als am Weichteilgewebe, der Nachweis tumorfreier Resektionsränder intraoperativ nicht erbracht werden, sodass bei später nachgewiesenem R1-Status ein bereits eingebrachtes Knochentransplantat wieder entfernt werden muss.

Einen weiteren Vorteil für die primäre Rekonstruktion mit einer Platte stellt die volumenbedingt einfachere Weichteildeckung im Vergleich zu einem Knochentransplantat dar und somit auch ein reduziertes Risiko für postoperative Wundheilungsstörungen.

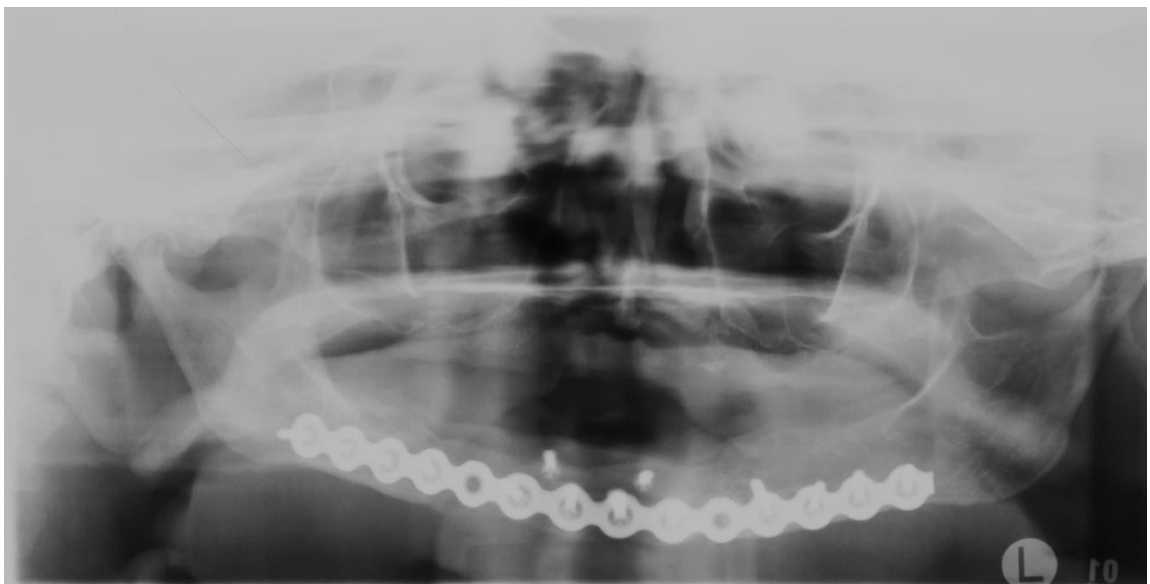


Abbildung 3: Röntgenbild eines Patienten mit Kontinuitätsresektion der Mandibula und Ersatz durch ein freies Beckenkammtransplantat mit Einbau einer Rekonstruktionsplatte (MKG UKD)

Die Unterkieferrekonstruktion mittels autologem Knochen kann auf folgende Weisen erfolgen:

1. Unterkieferrekonstruktion mit nicht vaskularisierten Knochentransplantaten (autolog aus Beckenkamm, Radius, Rippe, Ulna oder Tibia)

2. Unterkieferrekonstruktion mit gestielten osteomyokutanen Lappenplastiken (gestielter osteomyokutaner M. sternokleidomastoideus Lappen)
3. Unterkieferrekonstruktion mit freien osteomyokutanen Lappenplastiken (aus der Fibula, dem Beckenkamm, der Skapula und dem Radius) (Taskov 2005)

Die letztgenannte stellt heutzutage die erste Wahl bei Mandibularekonstruktionen mit dem besten funktionellen und ästhetischen Ergebnis für die Patienten dar. Am häufigsten wird als Donorstelle die Fibula verwendet. (Hayden 2012) (Kim 2012) (Hidalgo 2002)

Die optimale Rehabilitation des Patienten nach stattgefundener Mandibularesektion stellt die Wiederherstellung der Kaufähigkeit durch eine Implantat- bzw. konventionell prothetische Versorgung dar. (AWMF 2012) Hierzu werden entweder in den Unterkiefer oder in das eingeheilte Knochentransplantat alloplastische Implantate eingebracht, mittels dieser eine Prothese befestigt werden kann. Dies erfolgt meist 12 bis 18 Monate nach stattgehabter Tumoroperation. (Rogers 2005) Durch solch einen implantatgetragenen Zahnersatz kommt es zu einem festen Halt und somit zu einer verbesserten Kaufunktion. Verluste von Implantaten treten häufiger bei Rauchern und bei Patienten auf, die zusätzlich eine Radiochemotherapie erhalten haben. (Doll 2014)

1.1.4.6 Nebenwirkungen und Komplikationen

Im Rahmen einer radikalen Tumoroperation und anschließender Rekonstruktion von entferntem Gewebe kann es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und Komplikationen kommen.

Dabei ist zwischen allgemeinmedizinischen Komplikationen sowie Komplikationen im Bereich der Empfängerregion (inklusive der Neck Dissection Areale) und der Spenderregion der Weichteil- und Knochenrekonstruktion zu unterscheiden. Akute Komplikationen sind Hämatombildung, Blutungen, Lymphozelen und Lymphfisteln. Infektionen, Dehiszenzen, Wundheilungsstörungen und Narbenbildung sind chronische Komplikationen für jede Art von operativem Eingriff.

Besonders der Verlust von Teilen des Unterkiefers, die beim Kauen, Schlucken, Sprechen und Atmen direkt beteiligt sind, kann durch eine ungenügende Rekonstruktion zu erheblichen funktionellen und ästhetischen (s. Abb. 4) Beeinträchtigungen führen. (Reuther 1999)

Durch den Mandibulaverlust im Kinnbereich kommt es insbesondere zu

Atemschwierigkeiten, wodurch nicht selten eine Tracheotomie erforderlich wird. Aufgrund einer erhöhten Dysphagie und Aspirationsgefahr kann außerdem eine Ernährung über eine Magensonde oder PEG notwendig werden.

Eine mögliche Komplikation nach Kastenresektion stellt die Instabilität des restlichen Knochens dar. Bei Tei et al. (2004) trat eine Knochenfraktur aufgrund unzureichender Stärke des verbleibenden Unterkiefers nach Kastenresektion in 4 (9 %) von 45 Fällen auf. Bei Kontinuitätsresektionen konnte ein deutlich erhöhtes Auftreten von Komplikationen mit zunehmender Größe des Knochendefektes gezeigt werden. (Arden 1999)

Eine eingebrachte Rekonstruktionsplatte als Überbrückungsosteosynthese kann sich im Verlauf lockern, infizieren, durch das Weichgewebe schieben oder sogar frakturieren.

Bei Anwendung von Knochentransfer kann es durch eine verminderte Gefäßversorgung zu Osteonekrosen kommen, aber auch Weichteilrekonstruktionen können durch eine verminderte Vaskularisation nekrotisch werden. Abgestorbene Gewebe bedürfen wiederum einer chirurgischen Abtragung um Entzündungen, beziehungsweise Sekundärinfektionen zu vermeiden.

Aus den oben genannten Gründen sollte die Operationsplanung ein angemessenes Gleichgewicht zwischen therapeutischem Nutzen und therapiebedingten Komplikationen und Nebenwirkungen bei größtmöglicher Lebensqualität beinhalten.



Abbildung 4: Postoperatives Bild eines Patienten mit Kontinuitätsresektion nach mehreren Komplikationsoperationen (von MKG UKD)

1.1.5 Rezidive und Metastasen

Das Auftreten von regionalen Lymphknotenmetastasen ist häufig. In der Literatur wird eine Prävalenz von 10-50% bei Diagnosestellung angegeben. (Wolff 2012) (Cohan 2009) Eine Fernmetastasierung hingegen ist selten. Die Prävalenz beträgt bei der Erstvorstellung, also vor eingeleiteter Therapie, weniger als 5 %. Die am häufigsten beteiligten Organe für Fernmetastasen sind die Lunge (70 – 85 %), gefolgt von Knochen (15 – 39 %) und der Leber (10 – 30 %). Hautmetastasen machen einen Anteil von 10 – 15 % der Fernmetastasen aus. Das Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf der Erkrankung wird zwischen 10 und 40 % geschätzt, abhängig von der Studienpopulation, dem Tumor-Stadium, der Dauer des *Follow-ups* und der lokalen und regionalen Kontrolle. Diese treten meist innerhalb von zwei Jahren nach Erstdiagnose auf. Die am häufigsten genannten klinischen Risikofaktoren für das Auftreten von Fernmetastasen sind eine vorhandene Lymphknotenbeteiligung (N-Klassifikation), die Tumorlokalisation, die Tumorgöße (T-Klassifikation), der histologische Grad der Differenzierung und das Alter bei Diagnosestellung (< 45 Jahre). Bei den Kopf- und Halstumoren zeigten Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle ein wesentlich geringeres Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen als Karzinome des Hypopharynx. (Takes 2012)

20 – 50 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom entwickeln lokoregionäre oder entfernte Rezidive, die in der Regel innerhalb der ersten zwei Jahre der Behandlung auftreten. (Noguti 2012)

Die aktuelle Leitlinie fasst als Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv knappe oder positive Resektionsränder, ein fortgeschrittenes Tumorstadium, jeglicher Lymphknotenbefall mit mehr als 3 cm Durchmesser, multipler Lymphknotenbefall und eine vorhandene Gefäß- oder Nerveninfiltration zusammen.

1.1.6 Tumornachsorge

Ein wichtiger Bestandteil des Therapiekonzepts ist die regelmäßige Tumornachsorge, um Rezidive und Metastasen frühzeitig erkennen zu können. Je länger die Erstdiagnose zurückliegt, desto größer werden die Nachuntersuchungsintervalle. Empfohlen werden im ersten und zweiten Jahr nach Primärbehandlung mindestens 3-monatliche Kontrolluntersuchungen, im dritten und vierten Jahr 6-monatliche und im weiteren

Verlauf jährliche Untersuchungsintervalle. (Frerich 2010) Diese Kontrolluntersuchungen umfassen eine klinische Untersuchung, eine Sonographie der Halslymphknoten sowie gegebenenfalls weitere Bildgebung wie CT oder MRT. Auch supportive Maßnahmen, wie Logopädie, Lymphdrainage, Physiotherapie und psychoonkologische Betreuung gehören mit zum Standard der Nachsorge.

1.1.7 Prognose

Die Prognose eines Patienten mit Plattenepithelkarzinom hängt vor allem von dem jeweiligen Tumorstadium, der Lokalisation und dem Allgemeinzustand ab. Es ist allgemein anerkannt, dass die Prognose am besten bei früh diagnostizierten Karzinomen ist, vor allem bei denjenigen, die gut differenziert und nicht metastasiert sind. (Scully 2009) (vanZyl 2012)

Nur 25 – 40 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasierung erreichen die 5-Jahres-Überlebensrate im Gegensatz zu ca. 90 % der Patienten ohne Metastasierung. (Noguti 2012) (Kademani 2005)

Trotz aller medizinischen Fortschritte beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate auch heute noch durchschnittlich etwa 56 %. (Guerra 2003) (Kademani 2005) In der Literatur schwankt diese Angabe zwischen 52,4 und 68 %. (Guerra 2003) (Shaw 2004)

1.2 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie ist die retrospektive Untersuchung des Patientengutes der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie an der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, welches sich in den Jahren 1996 bis 2010 aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle einer Mandibularesektion unterzogen hat. Neben der allgemeinen Auswertung der Patienten- und Operationsdaten behandelt die Arbeit insbesondere die histopathologischen Ergebnisse sowie die nachfolgenden Komplikations- und Folgeoperationen im Vergleich der beiden Operationsverfahren (Kontinuitäts- und Kastenresektion).

Folgende Punkte sollen in der Arbeit herausgearbeitet und diskutiert werden:

1. Charakterisierung des Patientengutes unter der Berücksichtigung patientenassoziierter Faktoren und der Tumoreigenschaften
2. Evaluation der pathologischen Knochenhistologien im Hinblick auf die Tumorbefallrate, das Invasionsmuster, den Invasionsort und die gesunde Restknochenhöhe
3. Untersuchung und Vergleich der Folge- und Komplikationsoperationen bei Kontinuitätsresektion im Vergleich zu Kastenresektion
4. Ermittlung der Rezidivrate und der postoperativen Überlebenszeit im Vergleich der beiden Resektionsarten, bzw. der tumorfreien und tumorbefallenen Knochen
5. Ermittlung der Anzahl an Patienten, die prothetisch versorgt wurden

Die vorliegende Arbeit soll durch Auswertung der oben genannten Punkte dabei helfen, dem Ziel einer operativen Therapie des Mundhöhlenkarzinoms mit geringer Rezidivrate und möglichst hoher posttherapeutischer Lebensqualität des Patienten näher zu kommen.

2 Patientengut und Methodik

2.1 Patientengut

Es wurden alle Patienten mit der Diagnose „Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle“, die in der Zeit von Januar 1996 bis einschließlich Dezember 2010 in der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf operativ mittels Unterkieferresektion therapiert wurden, untersucht. Dabei wurden sowohl die Patienten mit Kontinuitätsresektion, als auch Patienten mit Kastenresektion eingeschlossen. Mit eingeschlossen wurden ebenfalls Patienten, die bereits von einem Malignom der Mundhöhle in der Vorgeschichte betroffen waren und nun an einem Zweitkarzinom erkrankten. Das von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vergebene Aktenzeichen lautet 5020.

2.2 Methodik

Der primäre Schritt bestand in der Sichtung der OP-Bücher der Jahre 1996 - 2010 der Kieferklinik Düsseldorf. Es wurden alle Patienten protokolliert, bei denen zusätzlich zur Tumorentfernung der Vermerk der Unterkieferteilresektion eingetragen wurde.

Anhand der archivierten Patientenakten, der ab dem Jahr 2006 elektronisch gespeicherten Patientendaten in dem Krankenhaus-Informationssystem „Medico“ der Firma Siemens sowie der zahnärztlichen Dokumentationssoftware „Evident“ wurde ein Fragebogen erstellt. (Anhang Erhebungsbogen) Dieser umfasste sowohl persönliche Daten wie Geburts- und Sterbetag, anamnestische Angaben zu Risikofaktoren wie Nikotin- und Alkoholabusus und Komorbiditäten, als auch prä- und postoperative Behandlungen. Zu diesen Behandlungen zählten Radio- und Chemotherapien mit der Angabe des verabreichten Medikamentes. Bei der eigentlichen Operation des Tumors wurde die Dokumentation unterteilt in das jeweilige Ausmaß der Knochenresektion (Kasten- und Kontinuitätsresektion), der Lokalisation und Ausmaße der Lymphknotenausräumung und die primäre Rekonstruktion (Weichteil- und Knochenrekonstruktion). Einen wichtigen Teil umfasste die Einstufung in die TNM-Klassifikation, die Tumorlokalisierung sowie das histopathologische Ergebnis, besonders im Hinblick auf die Knocheninfiltration.

Im Anschluss daran wurden alle Folge- und Komplikationsoperationen in den Erhebungsbogen eingefügt.

Zu den Folgeoperationen wurden nächstgenannte operative Eingriffe in die

Dokumentation aufgenommen: sekundäre Mandibularekonstruktionen (Beckenkamm-, Skapula-, Fibulatransplantat), Metallentfernungen nach eingeeiltem oder nicht eingeeiltem Knochentransplantat (Pseudarthrose), Implantatsetzungen und Implantatfreilegungen.

Zu den Komplikationsoperationen wurden gezählt: Blutstillungen, Hämatom-, Abszess-, Seromauräumungen, Entfernungen der Platten bei Platteninfektion, Plattendurchbruch oder Plattenbruch, Plattenerneuerungen, Fistelexzisionen, Lappenplastiken bei Gewebsdefekten, Haut- und Spalthauttransplantationen, Zungenlösungen, Narbenkorrekturen, Lappenstieldurchtrennungen und Lappenrückverlagerungen, Knochenanfrischungen bei freiliegendem Knochen, Tracheotomien bei respiratorischer Insuffizienz, Tracheostomaverschlüsse, Nekrosenabtragungen, PEG-Anlagen, VAC-Anlagen (wenn in ITN durchgeführt).

Zusätzlich wurde für jeden Patienten erfasst, ob es im weiteren Verlauf zu einem Rezidiv des Plattenepithelkarzinoms gekommen ist.

Um genauere Angaben über Sterbedaten oder zuletzt stattgefundene Kontrolluntersuchungen zu erhalten, wurden die jeweils angegebenen Haus- und Zahnärzte kontaktiert.

Es wurden alle Daten bis zum 31. Dezember 2013 dokumentiert, das heißt, der kürzeste Nachbeobachtungszeitraum betrug drei Jahre post operationem.

Im weiteren Verlauf wurden alle Knochenresektate, die eine Infiltration des Plattenepithelkarzinoms aufwiesen, erneut mikroskopisch betrachtet. Hierbei wurden jeweils drei histologische Schnitte begutachtet, zum einen die beiden seitlichen Absetzungsränder und zum anderen ein zentraler Schnitt durch den Tumor. Zusammen mit einer Fachärztin für Pathologie und einem Facharzt für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie wurden mittels eines weiteren Auswertungsbogens (Anhang Erhebungsbogen Histopathologie) anhand der vorliegenden Knochenschnitte die Infiltrationsart (erosiv, infiltrativ), die Maße des Tumorgewebes, der Infiltrationsort (kranial, mittig, kaudal), das Kieferatrophiestadium von I bis IV sowie eine vorhandene gesunde Restknochenhöhe bestimmt. Als Vorlage diente die Abbildung der Kieferatrophiestadien nach Zahnverlust aus dem „Atlas of Craniomaxillofacial Osteosynthesis“ von Franz Haerle et al. (Thieme-Verlag).

Das gewonnene Datenmaterial wurde zur Auswertung in ein elektronisches Datenverarbeitungssystem (Microsoft Excel, Version 2010) übertragen und statistisch und graphisch ausgewertet. Zusätzlich wurde mit dem Statistiksystem „R“ Version 3.1.3 gearbeitet. Einerseits um die Excel-Ergebnisse zu kontrollieren und andererseits um

weitergehende Analysen durchzuführen.

Zur Überprüfung, ob zwei Merkmale voneinander abhängig sind, oder ob zwei Gruppen sich homogen bezüglich einer diskreten Größe verhalten, wurden Chi-Quadrat-Tests angewandt. Dabei wurde sowohl mit Excel als auch mit der Methode *chisq.test* aus dem R-package *stats* gearbeitet. Ebenfalls in *stats* wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test die Verteilungen einer ordinalen Größe zu zwei verschiedenen Gruppen verglichen. Bei allen statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau bei $p \leq 0,05$ festgelegt.

Die Schätzung der Überlebensfunktionen erfolgte nach der Methode von Kaplan-Meier, die im R-package *survival* mit der Methode *survfit* realisiert ist. Die entsprechenden grafischen Darstellungen wurden ebenfalls mit R erzeugt. Mit der Methode *survdif* wurde der Log-Rank-Test auf Gleichheit zweier oder mehrerer Überlebensfunktionen durchgeführt. (Hedderich und Sachs 2012) (Duller 2008)

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung des Patientengutes

Insgesamt erhielten in dem 15-jährigen Beobachtungszeitraum 259 Patienten mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle in der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Plastische Gesichtschirurgie Düsseldorf eine Unterkieferteilresektion. Im Durchschnitt waren dies 17 Operationen pro Jahr. Im Jahr 2002 wurde mit 26 Unterkieferresektionen die höchste Anzahl und im Jahr 2010 mit sechs Unterkieferresektionen die niedrigste Anzahl erreicht.

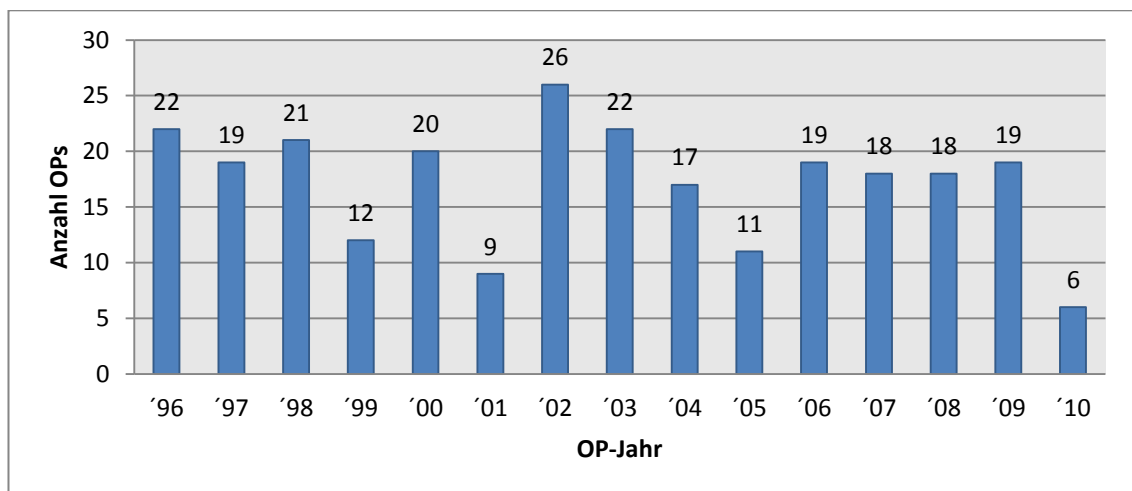


Abbildung 5: Anzahl der Kieferresektionen von 1996 – 2010, n=259

15 Patienten pro Jahr erhielten durchschnittlich eine Kontinuitätsresektion. Die höchste Anzahl mit 21 Operationen wurde im Jahr 1996, die niedrigste mit sechs Operationen im Jahr 2010 durchgeführt.

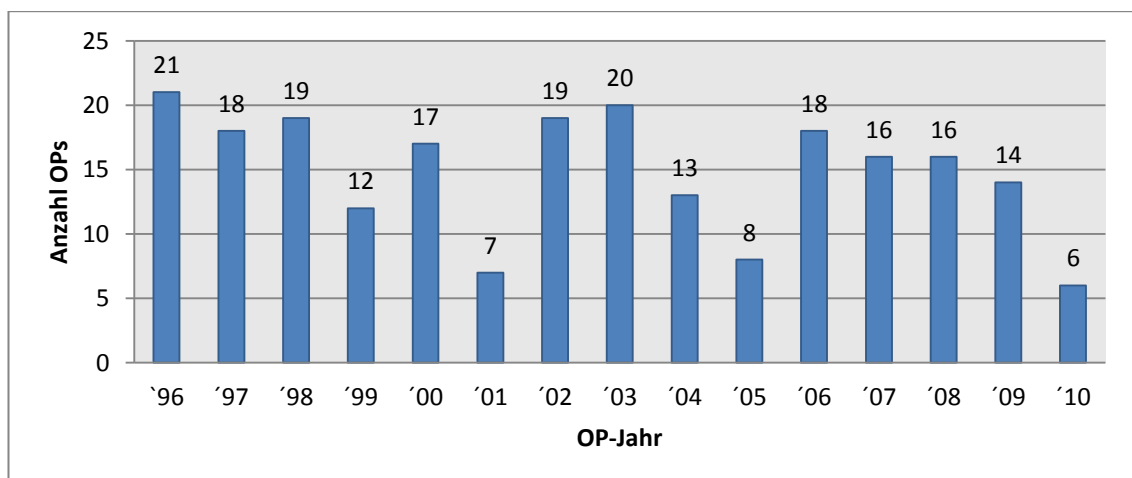


Abbildung 6: Anzahl der Kontinuitätsresektionen von 1996 – 2010, n=224

Die durchschnittliche Anzahl an Kastenresektionen lag im Beobachtungszeitraum bei 2,3 Operationen/Jahr. In den Jahren 1999 und 2010 wurde kein Patient mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle mittels Kastenresektion behandelt. Im Jahr 2002 wurde mit sieben Patienten die größte Anzahl an Kastenresektionen durchgeführt.

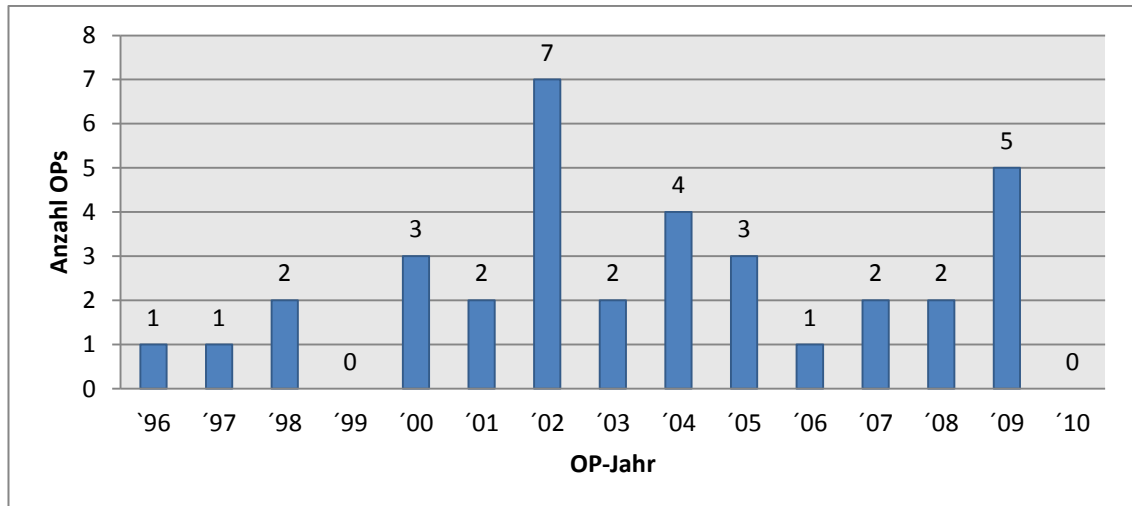


Abbildung 7: Anzahl der Kastenresektionen von 1996 – 2010, n=35

3.1.1 Geschlechterverteilung

Das Verhältnis „Männer zu Frauen“ betrug in der Erhebung etwa 2:1. Von dem Patientengut waren insgesamt 176 Männer (68 %) und 83 Frauen (32 %) an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erkrankt (s. Abb. 8).

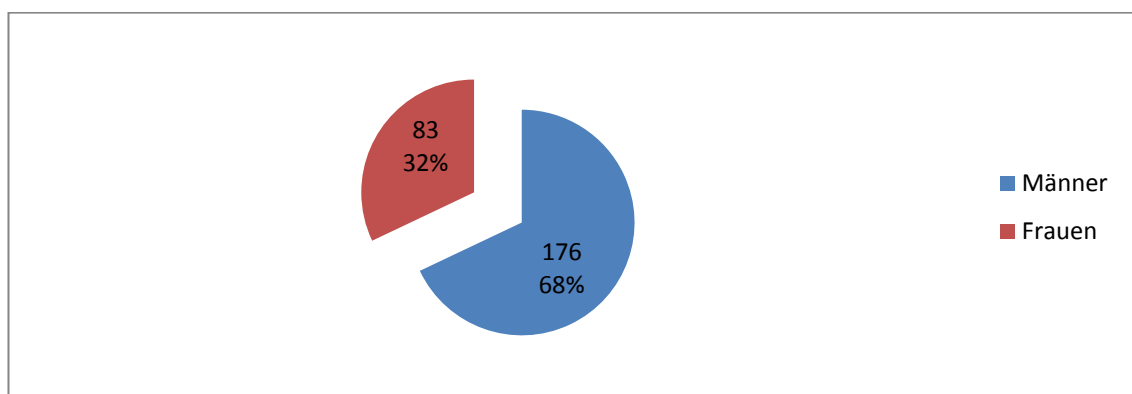


Abbildung 8: Geschlechterverteilung gesamt, n=259

Das Geschlechterverhältnis hat sich im Laufe der 15 beobachteten Jahre leicht in Richtung der Frauen geändert. Die größte Differenz wiesen die Jahre 1996 und 2010 mit einem Männer:Frauen-Verhältnis von 6:1 bzw. 1:2 auf (s. Abb. 9).

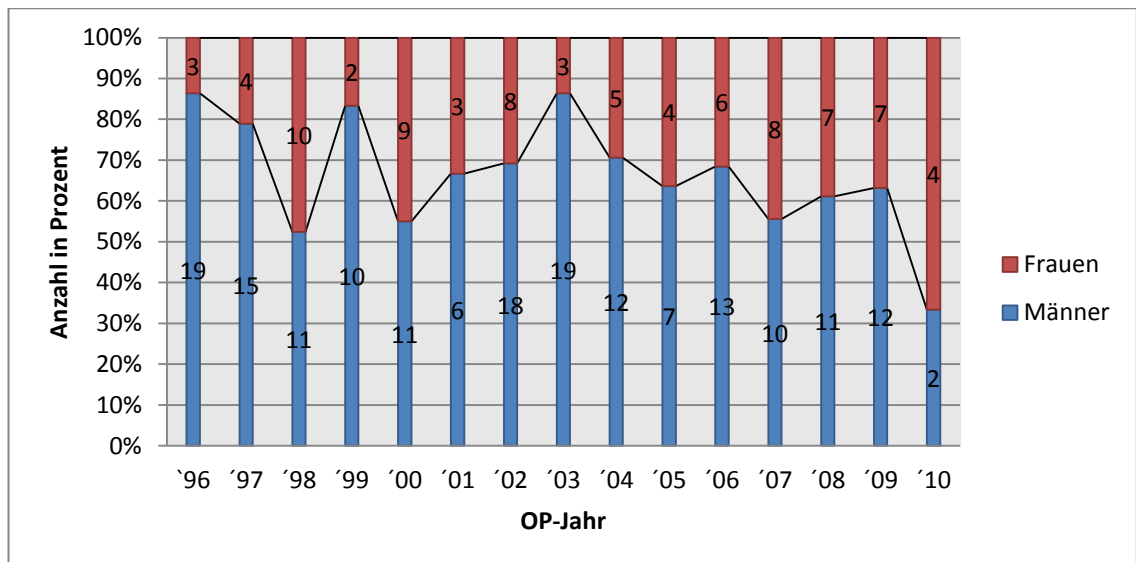


Abbildung 9: Geschlechterverteilung von 1996 – 2010

Die Geschlechterverteilung bei den beiden Resektionsarten wies bei den Kastenresektionen ein Männer:Frauen-Verhältnis von 1,3:1 und bei den Kontinuitätsresektionen von 2,3:1 auf (s. Abb. 10 und 11).

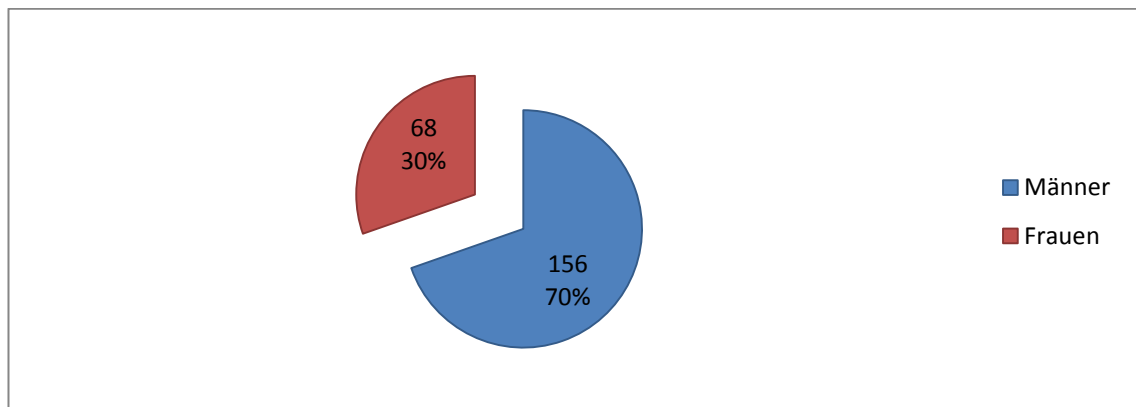


Abbildung 10: Geschlechterverteilung bei Kontinuitätsresektionen, n=224

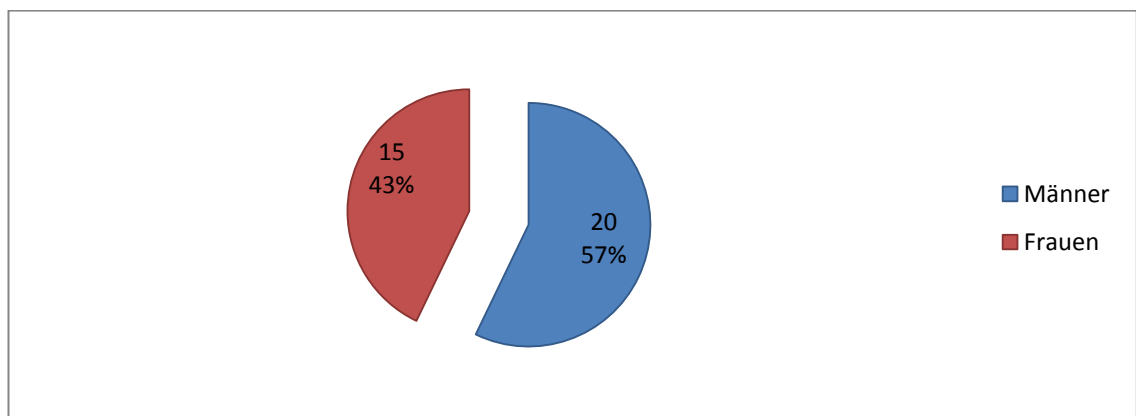


Abbildung 11: Geschlechterverteilung bei Kastenresektionen, n=35

3.1.2 Altersverteilung

Der Altersmittelwert des gesamten eingeschlossenen Patientenkollektivs ($n=259$) lag bei 62,3 Jahren. Der jüngste Patient erkrankte im Alter von 32 Jahren an einem Mundhöhlenkarzinom, der älteste Patient im Alter von 91 Jahren. Das Alter der meisten der 259 Patienten lag im Bereich von 51 bis 80 Jahren, wobei sich die größte Anzahl im Intervall von 51 bis 60 Jahren befand (Abb. 12).

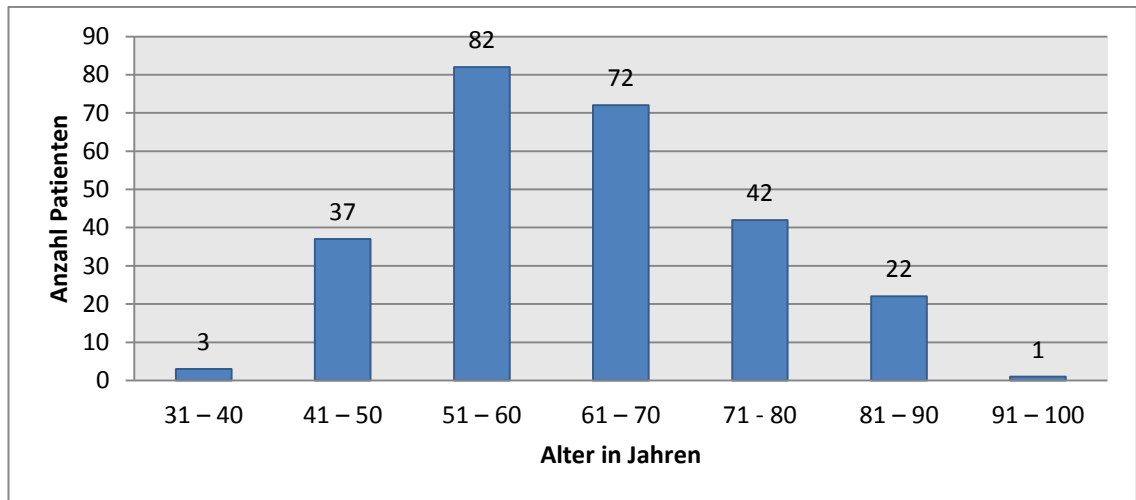


Abbildung 12: Altersverteilung aller Patienten, $n=259$

Bei den weiblichen Patienten lag der Altersmittelwert bei 66,2 Jahren, bei den männlichen bei 60,4 Jahren. Frauen waren somit zum Zeitpunkt der Operation im Durchschnitt 5,8 Jahre älter (Abb. 13 und 14).

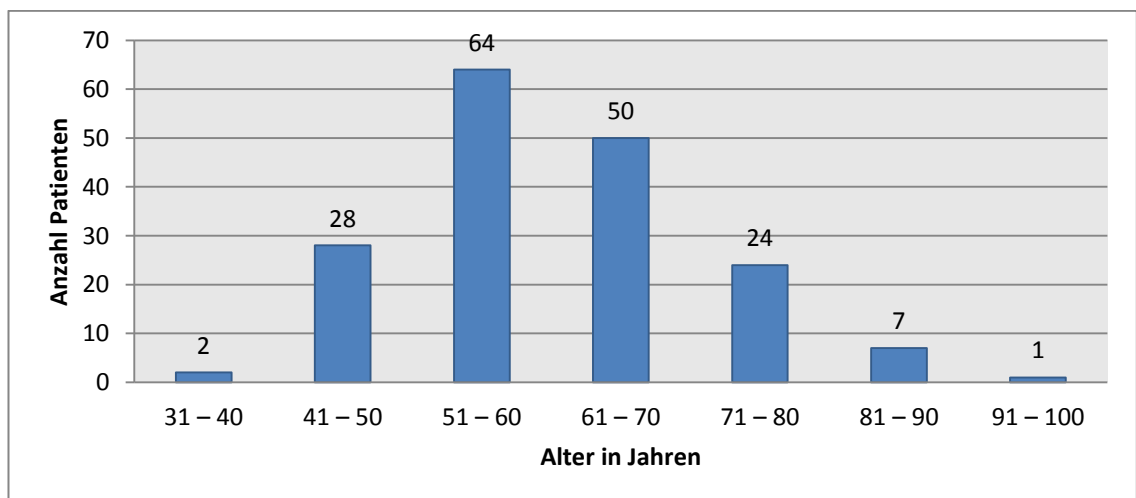


Abbildung 13: Altersverteilung der männlichen Patienten, $n=176$

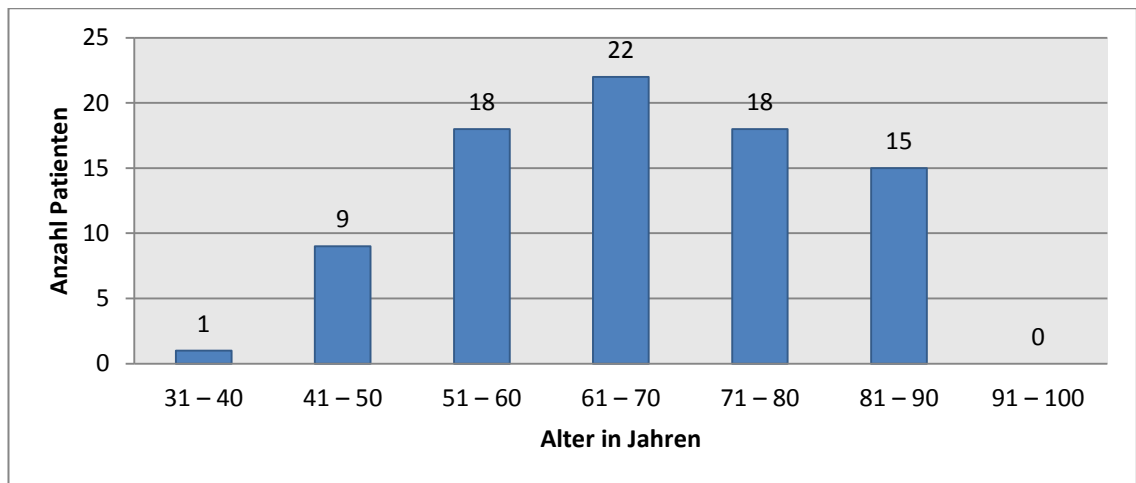


Abbildung 14: Altersverteilung der weiblichen Patienten, n=83

Im Vergleich der beiden Resektionsarten bezüglich der Altersverteilung zeigte sich bei den Kontinuitätsresektionen ein Altersschwerpunkt zwischen 51 und 60 Jahren, bei den Kastenresektionen lag dieser um zehn Jahre höher, hier wurden die meisten Patienten im Alter von 61 bis 70 Jahren behandelt (Abb. 15 und 16).

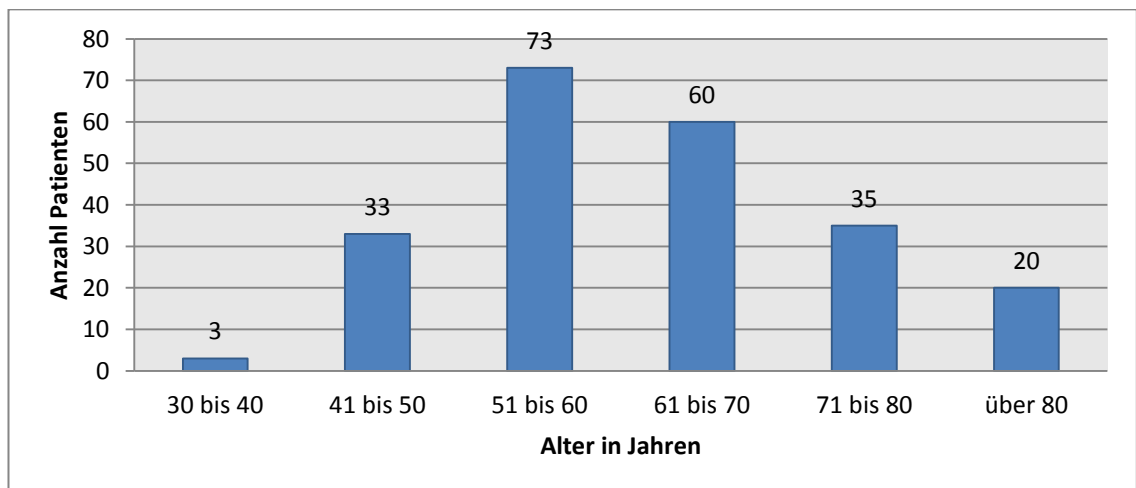


Abbildung 15: Altersverteilung bei Kontinuitätsresektion, n=224

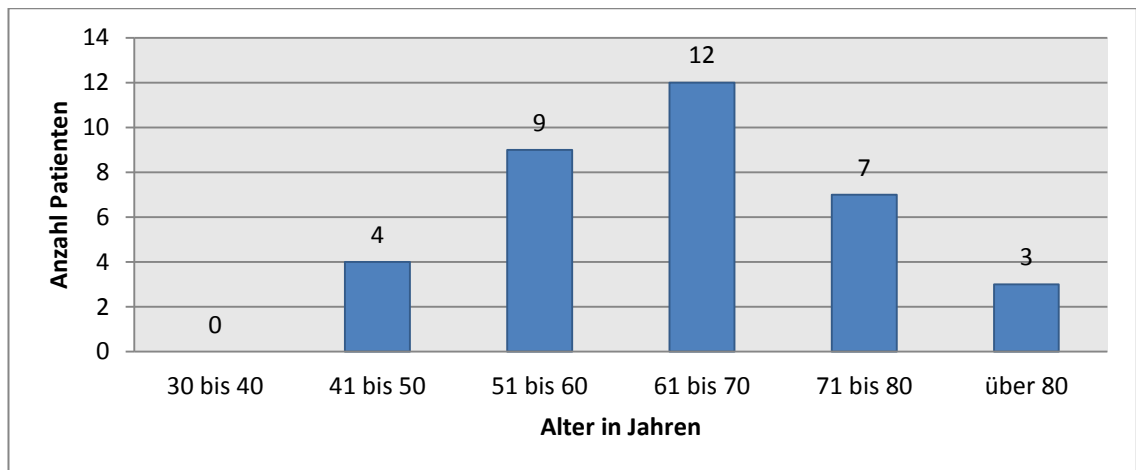


Abbildung 16: Altersverteilung bei Kastenresektion, n=35

Im Laufe der beobachteten 15 Jahre ist der Altersdurchschnitt tendenziell gestiegen. Im Jahr 1996 lag dieser bei 57,5 Jahren, im Jahr 2010 bei 69,2 Jahren (s. Abb. 17).

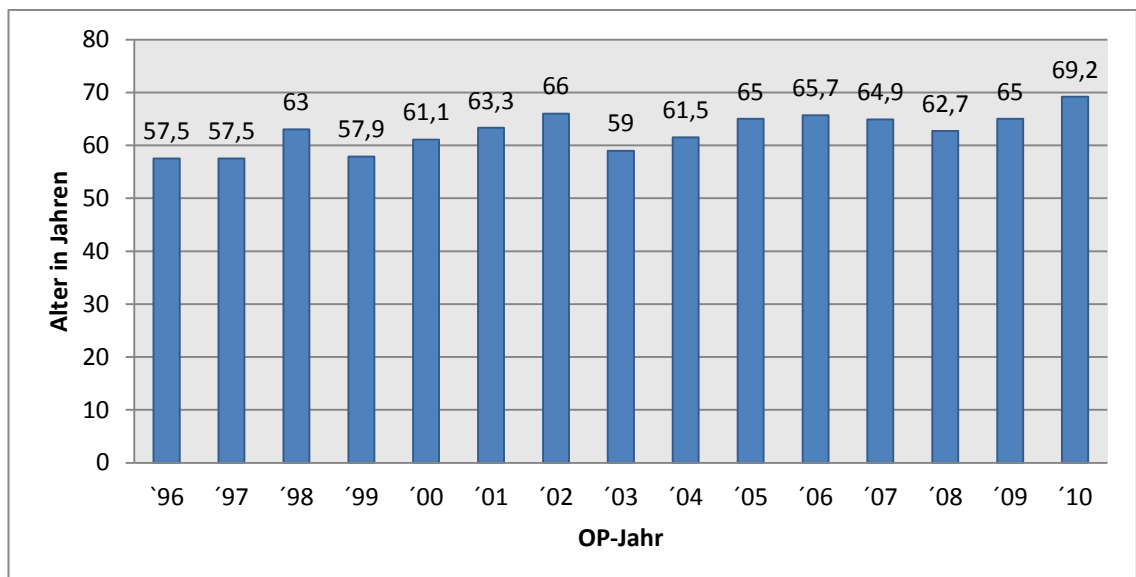


Abbildung 17: Altersdurchschnitt bei OP von 1996 – 2010

3.1.3 Nikotin- und Alkoholkonsum

Als Hauptrisikofaktoren der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gelten ein chronischer Nikotin- sowie Alkoholabusus. Anhand der archivierten Krankenakten wurde versucht, diese zu erheben. Genaue Mengenangaben waren bei den meisten Patienten nicht zu eruieren, sodass diese nicht mit in die Auswertung einbezogen werden konnten.

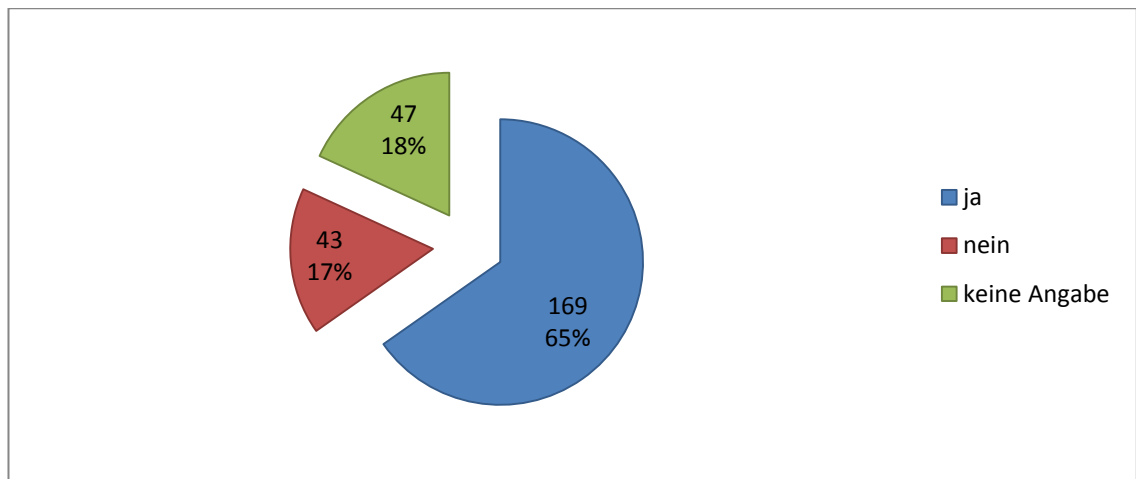


Abbildung 18: Nikotinkonsum aller Patienten, n=259

Ein täglicher Nikotinkonsum lag bei 169 (65 %) der 259 Patienten vor und bei 43 (17 %) wurde dieser verneint. Bei 47 (18 %) fanden sich anhand der vorliegenden Akten keine Angaben bezüglich des Nikotinkonsums. (Abb. 18)

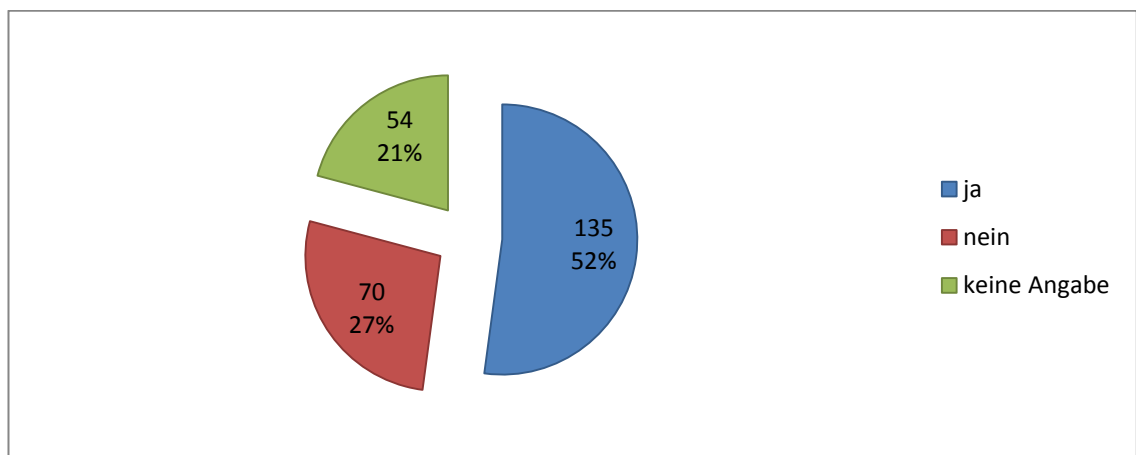


Abbildung 19: Alkoholkonsum aller Patienten, n=259

Ein täglicher Alkoholkonsum konnte bei 135 (52 %) Patienten erhoben werden (s. Abb. 19). Bei 70 (27 %) Patienten wurde in den Anamnesebögen ein täglicher Alkoholkonsum verneint, bei 54 (21 %) wurde keine Angabe diesbezüglich dokumentiert. 127 (49%) Patienten wiesen sowohl einen Nikotin- als auch einen Alkoholkonsum auf.

Im Vergleich beider Geschlechter wiesen die männlichen Patienten einen höheren Anteil von chronischem Genussmittelkonsum auf. Bei 78 % der Männer wurde ein chronischer Nikotin- oder Alkoholkonsum dokumentiert. 61 % aller Männer zeigten einen Abusus beider Noxen auf (s. Abb. 20). Bei den weiblichen Patienten lag bei 48 % ein Nikotin- oder Alkoholkonsum vor. Lediglich 24 % aller Frauen konsumierten beides (s. Abb. 21).

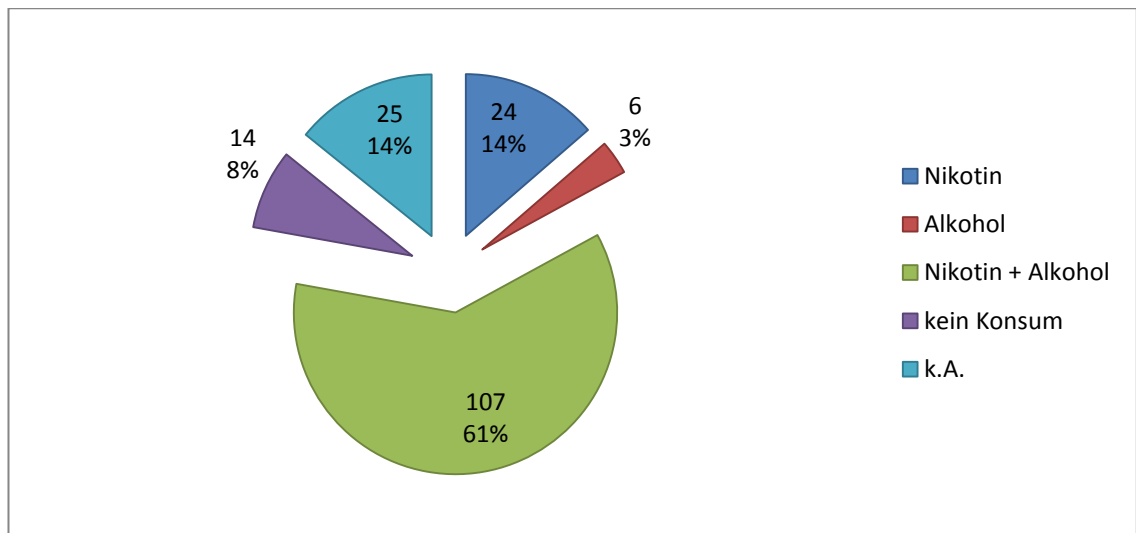


Abbildung 20: Nikotin- und Alkoholkonsum bei Männern, n=176

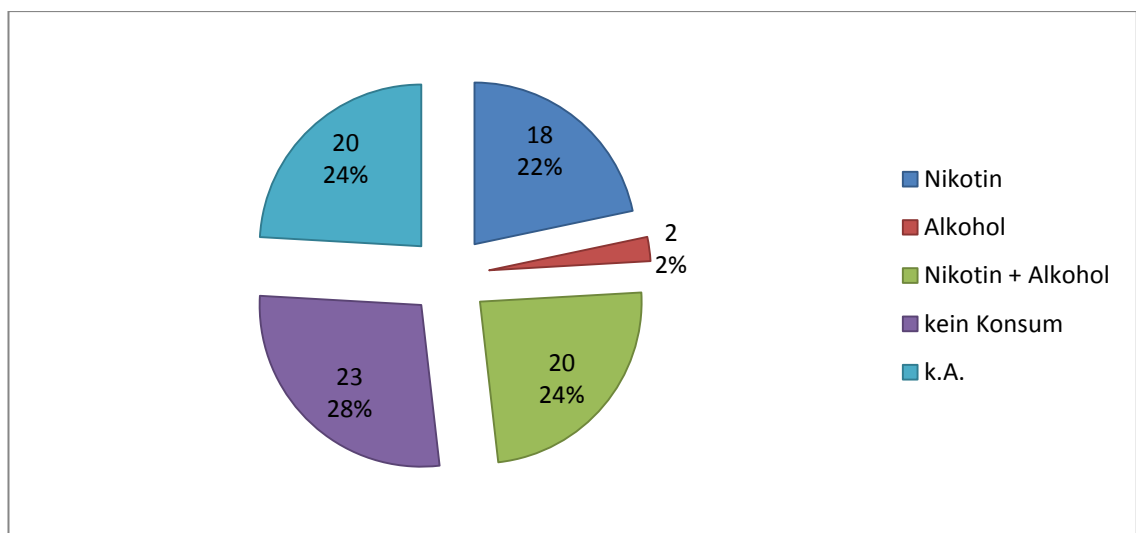


Abbildung 21: Nikotin- und Alkoholkonsum bei Frauen, n=83

3.1.4 Chirurgisches Vorgehen

3.1.4.1 Resektionsart

Bei 224 (86 %) der 259 Patienten wurde eine Kontinuitätsresektion des Unterkiefers, bei 35 (14 %) Patienten eine Kastenresektion durchgeführt (Abb. 22).

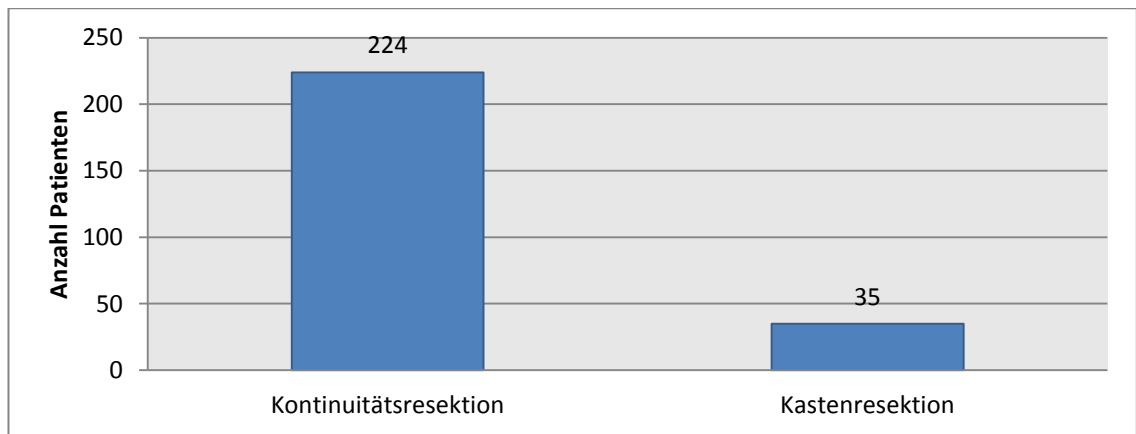


Abbildung 22: Mandibularesektionsart, n=259

3.1.4.2 Neck Dissection

Abhängig von Größe und Lokalisation des Primärtumors sowie von präoperativ festgestellten Lymphknotenmetastasen wird das Ausmaß einer Neck Dissection festgelegt. In dieser Untersuchung wurde vereinfacht zwischen radikaler, funktioneller und selektiver (SOHA) Neck Dissection unterschieden.

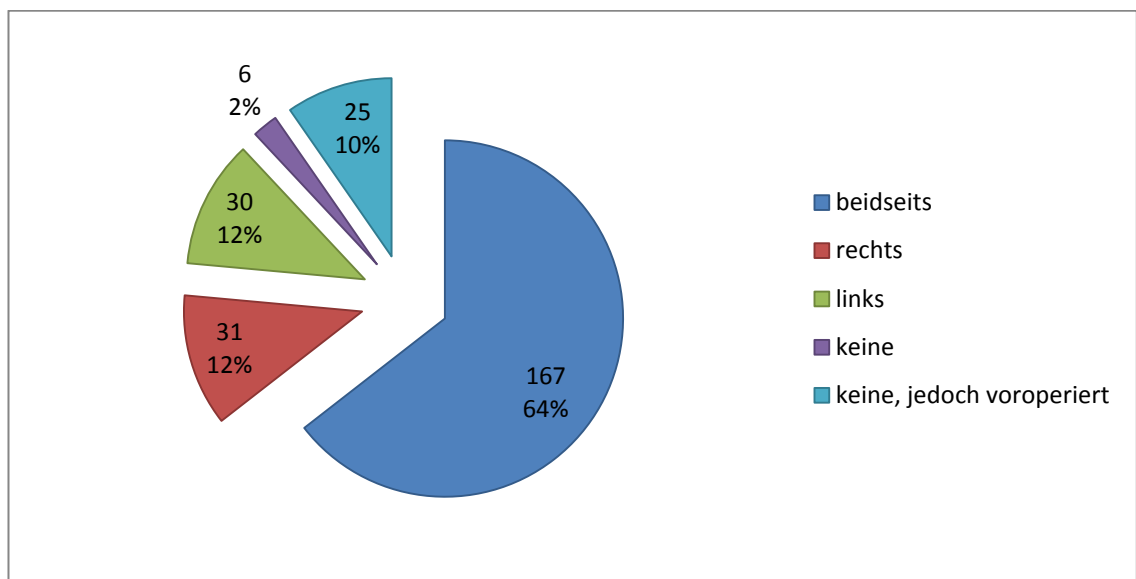


Abbildung 23: Neck Dissection aller Patienten, n=259

167 (64 %) von 259 Patienten erhielten während oder kurz nach Unterkieferresektion eine beidseitige Neck Dissection. Eine einseitige Lymphknotenausräumung erhielten 31 (12 %) Patienten der rechten und 30 (12 %) der linken Halsseite. 25 (10 %) Patienten hatten zum Zeitpunkt ihrer Mandibularesektion bereits eine Neck Dissection durch vorherige Malignome im Mundhöhlenbereich erhalten. Bei lediglich sechs (2 %) Patienten wurde keine Indikation zur Lymphknotenausräumung gestellt.

Im Vergleich der beiden Resektionsarten zeigte sich, dass Patienten, die eine Kontinuitätsresektion erhalten haben, zu 67 % eine beidseitige cervikale Lymphknotenausräumung im Gegensatz zu 52 % der Kastenresektionspatienten erhalten haben. Bei einem Patienten wurde aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes auf eine Lymphknotenausräumung verzichtet, wohingegen bei 5 (14 %) Patienten, die eine Kastenresektion erhalten haben, der Primärtumor von geringer Größe war und klinische Untersuchungen keinen Anhalt für eine lymphogene Metastasierung zeigten (s. Abb. 24 und 25).

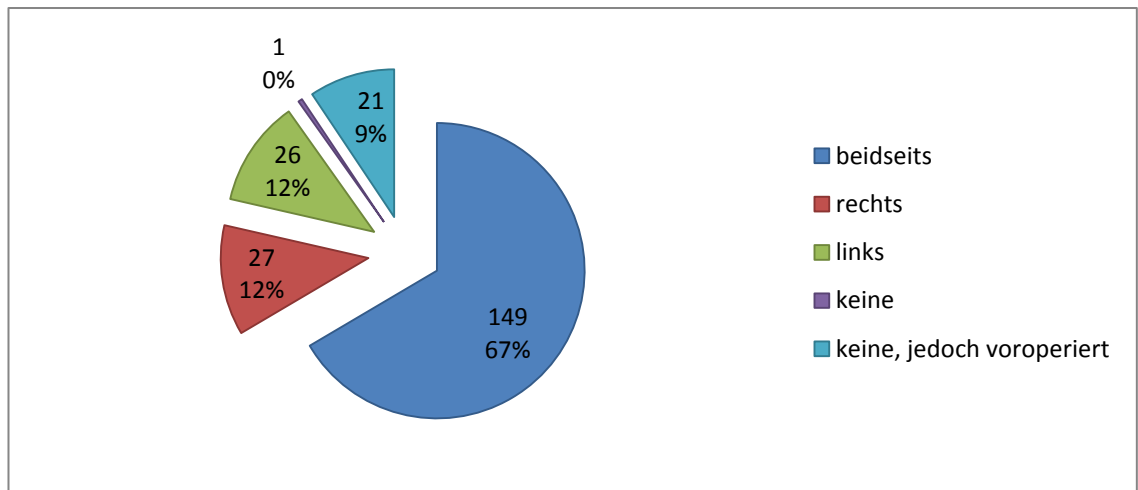


Abbildung 24: Neck Dissection bei Kontinuitätsresektion, n=224

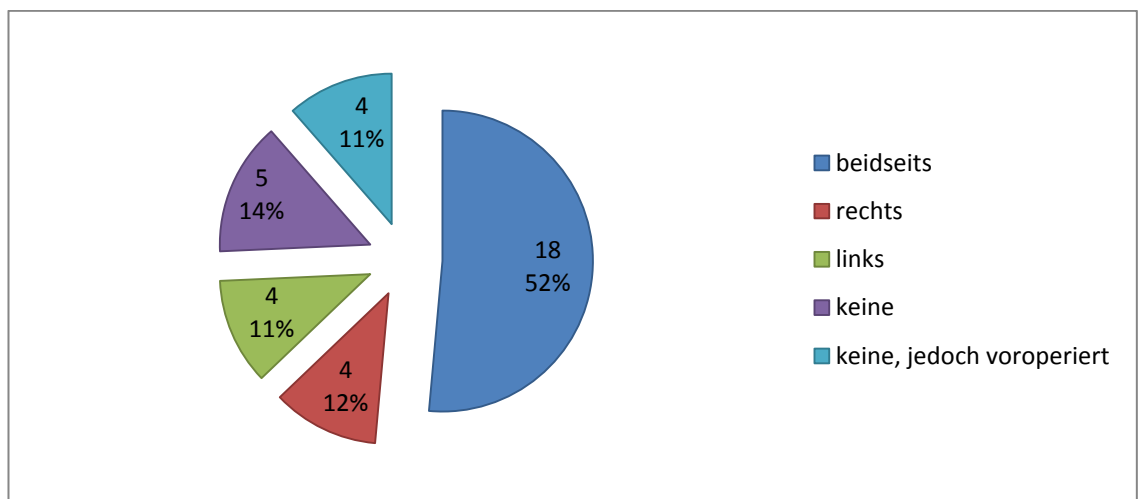


Abbildung 25: Neck Dissection bei Kastenresektion, n=35

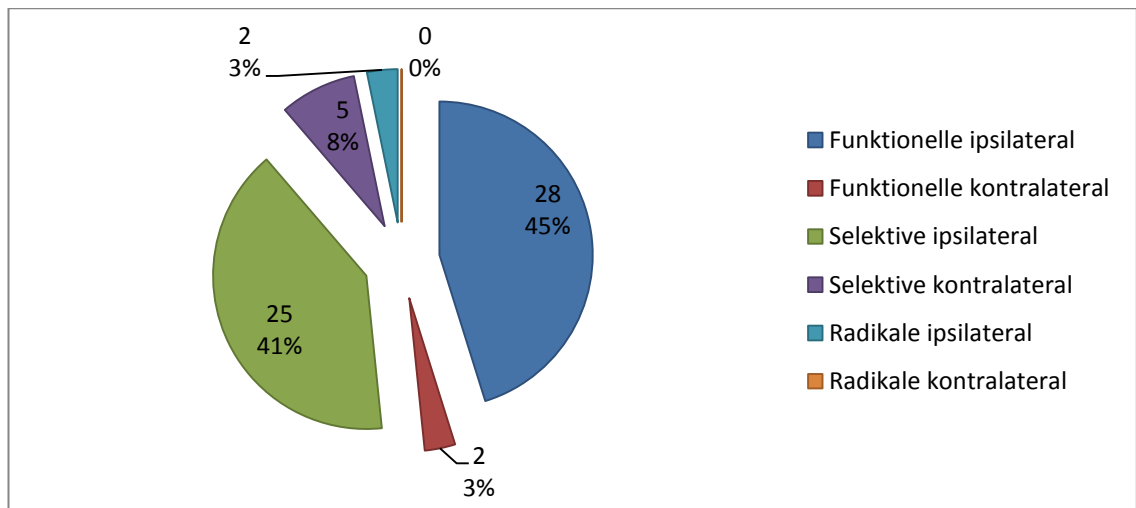


Abbildung 26: Patienten Gesamt mit einseitiger Neck Dissection, n=62

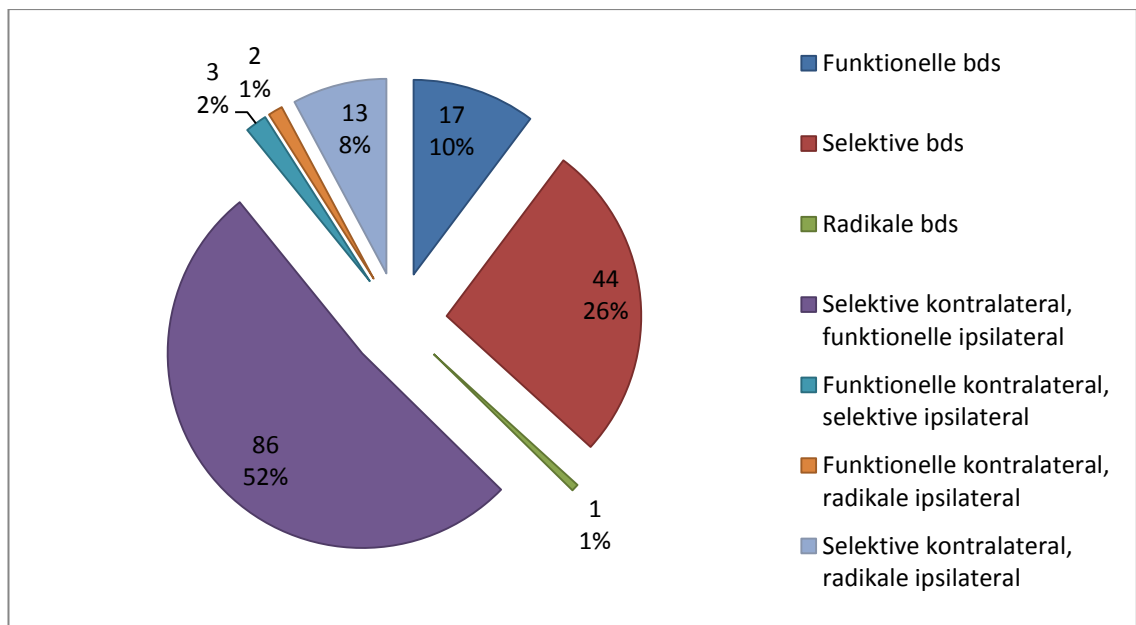


Abbildung 27: Patienten Gesamt mit beidseitiger Neck Dissection, n=166

Im Vergleich der beiden Resektionsarten zeigten sich keine relevanten Unterschiede bezüglich der gewählten Neck Dissection Ausmaße, sodass diese hier nicht zusätzlich aufgeführt werden.

3.1.4.3 Weichteilrekonstruktion

Von den 259 Patienten erhielten 71 (27 %) eine primär plastische Deckung, 88 (34 %) eine Nahlappen- und 80 (31 %) eine Fernlappenplastik. Bei 17 (7 %) war die Dokumentation der Weichteilrekonstruktion nicht möglich, da die originalen

Operationsberichte fehlten und lediglich zusammenfassende Arztberichte vorlagen (s. Abb. 28).

Bei den Nahlappen wurden hauptsächlich Zungenlappen und Wangenrotationslappen angewendet, in seltenen Fällen Temporalislappen. Bei den Fernlappen sind vor allem als mikrochirurgischer der Radialislappen und als gestielte Lappen der Pectoralis-major- sowie der Acromiopectoralallappen zu nennen. In Einzelfällen wurde ein Deltopectoralallappen zur Defektdeckung genutzt.

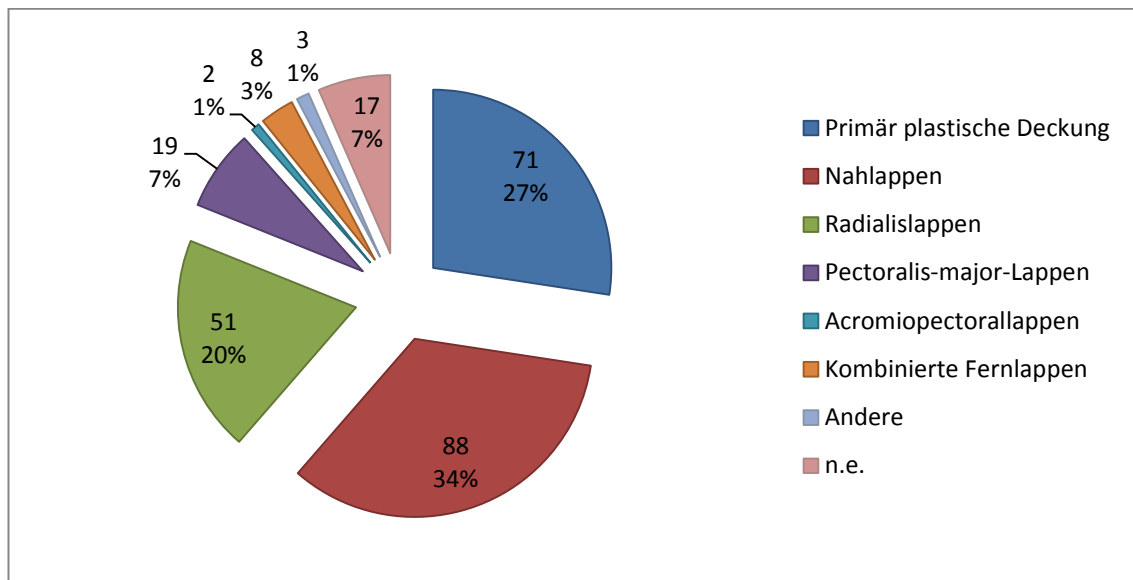


Abbildung 28: Weichteilrekonstruktion aller Patienten, n=259

Im Vergleich der beiden Resektionsarten zeigte sich, dass 60 % (136 von 224) der Patienten nach Kontinuitätsresektion mittels primär-plastischer Defektdeckung oder mittels Nahlappen gedeckt werden konnten, wohingegen es bei den Kastenresektionen 65 % (23 von 35) waren. Die Verwendung eines mikrochirurgischen Radialislappens war mit 20 % bei beiden Gruppen gleich vertreten. Eine Kombination von gestielten Fernlappen war bei acht Kontinuitätsresektionen notwendig, bei den Patienten nach Kastenresektion war dies nicht notwendig (s. Abb. 29 und 30).

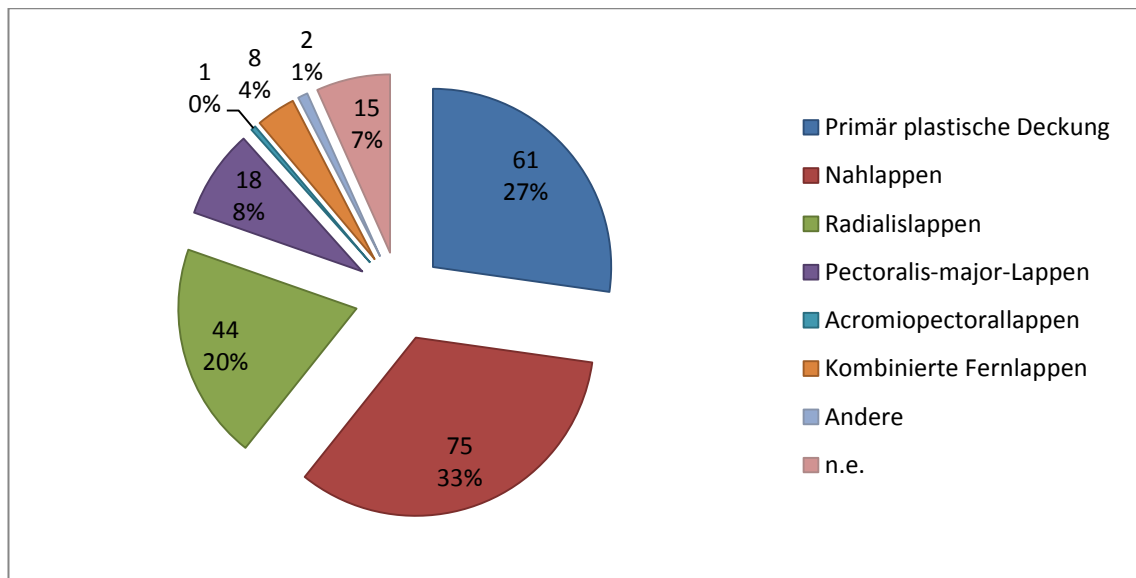


Abbildung 29: Weichteilrekonstruktion nach Kontinuitätsresektion, n=224

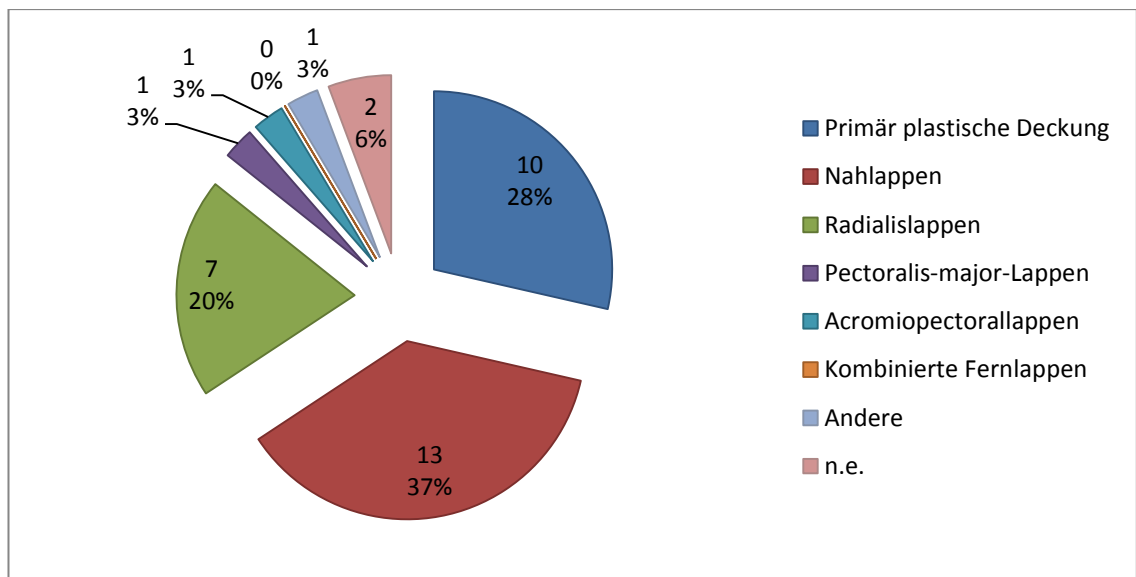


Abbildung 30: Weichteilrekonstruktion nach Kastenresektion, n=35

3.1.4.4 Primäre Knochenrekonstruktion

Um die verbliebenen Knochenstümpfe in ihrer anatomisch korrekten Position zu halten und Stabilität zu schaffen, wurde in dieser Klinik meistens primär eine Rekonstruktionsplatte eingebracht und erst in einem zweiten Schritt eine knöcherne Wiederherstellung erzielt.

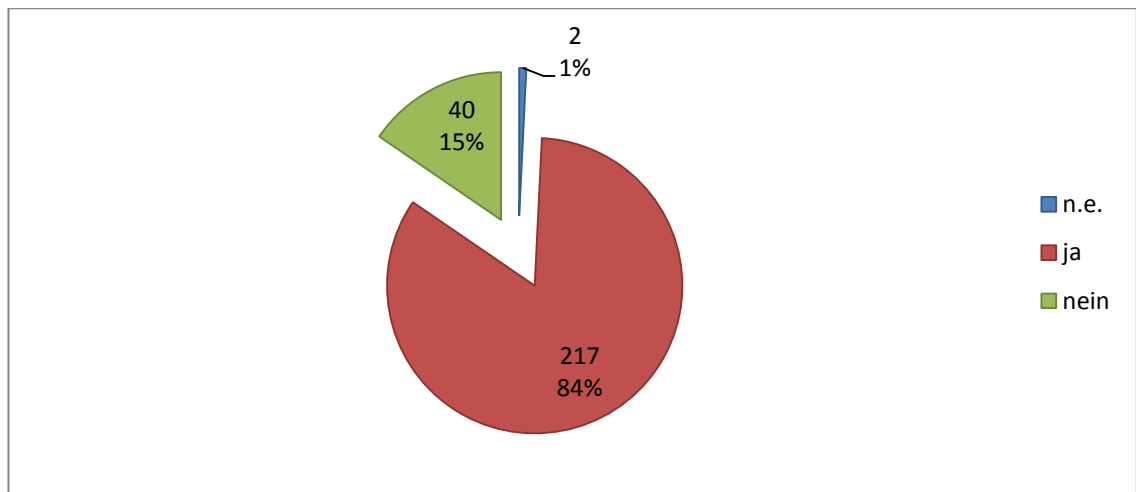


Abbildung 31: Verwendung einer Rekonstruktionsplatte bei allen Patienten, n=259

Bei 217 (84 %) aller Patienten war die Anbringung einer Rekonstruktionsplatte nach Entfernung des Unterkieferknochens notwendig. Bei 40 (15 %) der Patienten wurde keine Platte eingebracht. Bei zwei Patienten war anhand der Aktenlage unklar ob eine Rekonstruktionsplatte verwandt wurde oder nicht (Abb. 31).

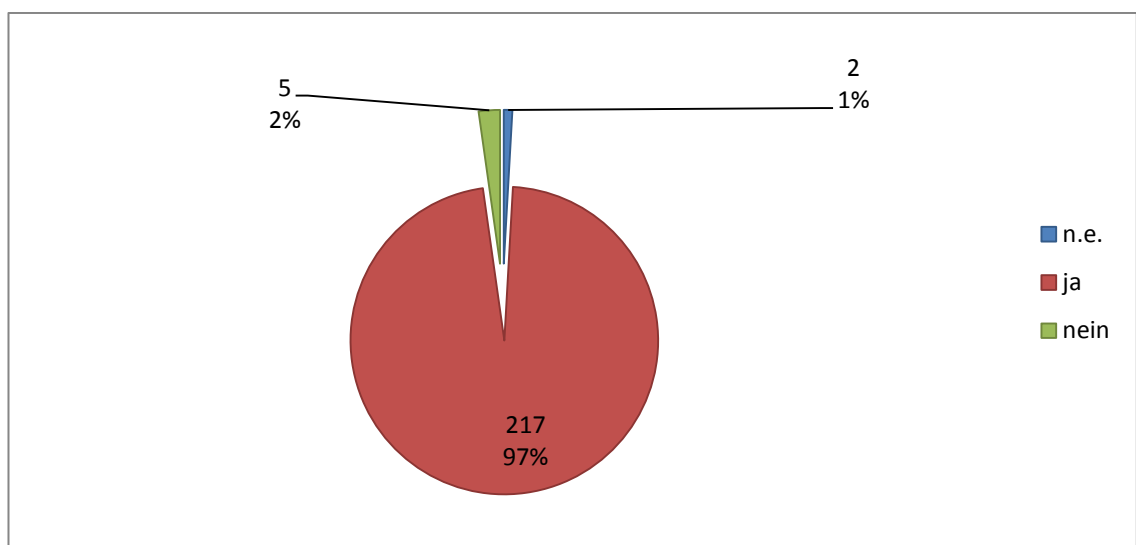


Abbildung 32: Verwendung einer Rekonstruktionsplatte bei Kontinuitätsresektion, n=224

Bei Betrachtung der verschiedenen Resektionsarten zeigte sich, dass bei allen 217 Patienten, die eine Rekonstruktionsplatte erhalten hatten, eine Kontinuitätsresektion der Mandibula stattgefunden hatte.

Bei allen 35 (100 %) Kastenresektionen hingegen konnte auf das Anbringen einer Rekonstruktionsplatte zur Stabilisierung verzichtet werden.

Als primäre Knochenrekonstruktion wurde nur bei drei Patienten ein Fibulatransplantat und bei zwei Patienten ein Scapulatransplantat dokumentiert. Bei zehn Patienten wurde Knochenzement (Palacos®) verwendet. Auf die sekundäre Knochenrekonstruktion wird im Kapitel *Folge- und Komplikationsoperationen* eingegangen (s. Kap. 3.3).

3.1.5 Radiatio und Chemotherapie

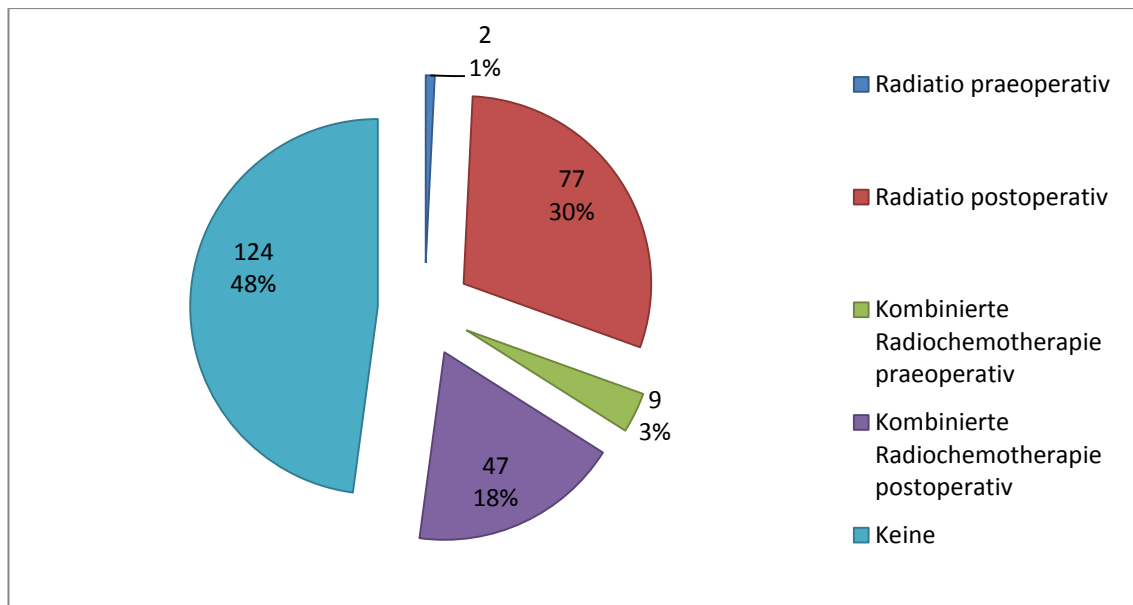


Abbildung 33: Radio- und Chemotherapie aller Patienten, n=259

77 (30 %) der 259 Patienten wurden im Anschluss an die Tumoroperation bestrahlt. Bei zwei (1 %) Patienten wurde der Tumor vor der Operation einer Radiatio zugeführt. Bei knapp der Hälfte der Patienten (124; 48 %) wurde keine adjuvante oder neoadjuvante Therapie durchgeführt. Eine kombinierte Radio-Chemotherapie erhielten neun (3 %) Patienten präoperativ und 47 (18 %) Patienten postoperativ. Bei keinem Patienten fand eine alleinige prä- oder postoperative Chemotherapie statt.

In Bezug auf das angewendete Chemotherapeutikum konnte ermittelt werden, dass hauptsächlich Cisplatin, Cisplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil gefolgt von Carboplatin verabreicht wurde. Zwei Patienten erhielten Mitomycin und drei zusätzlich zu der Kombination Cisplatin/5-FU den monoklonalen Antikörper Cetuximab. Eine postoperative Chemotherapie erfolgte mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin.

Im Vergleich der beiden Resektionsarten zeigt sich, dass bei den Patienten mit Kastenresektion in 69 % (24) der Fälle auf eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie verzichtet wurde, wohingegen dies nur bei 45 % (100) der Kontinuitätsresektionspatienten der Fall war. Zudem erhielt kein Patient mit Kastenresektion eine präoperative Therapie zur Tumorverkleinerung, bei elf (5 %) der

Kontinuitätsresektionen wurde eine solche im Sinne einer Radiatio oder einer kombinierten Radiochemotherapie durchgeführt (s. Abb. 34 und 35).

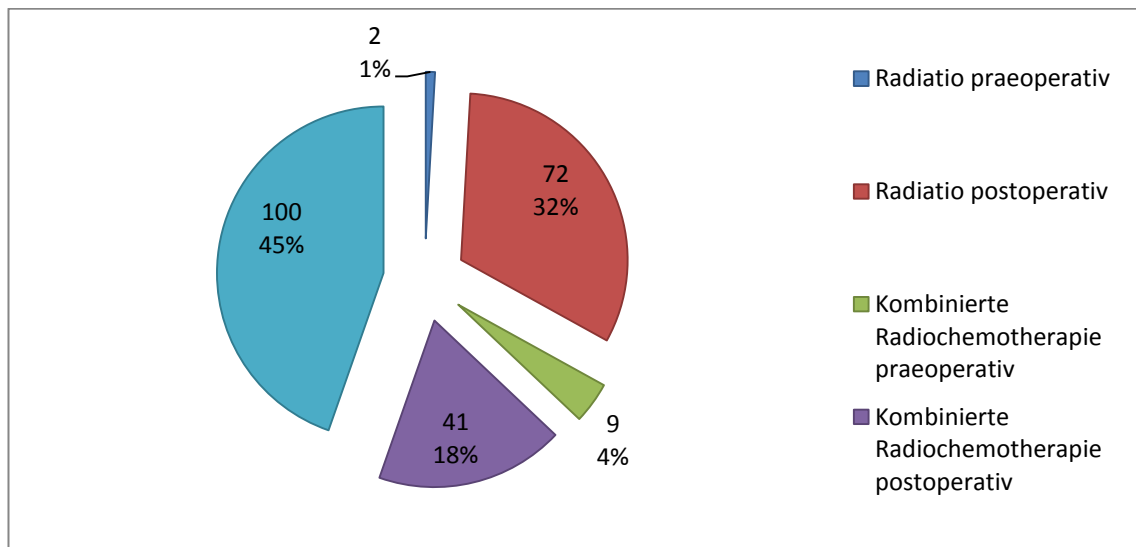


Abbildung 34: Radio- und Chemotherapie bei Kontinuitätsresektion, n=224

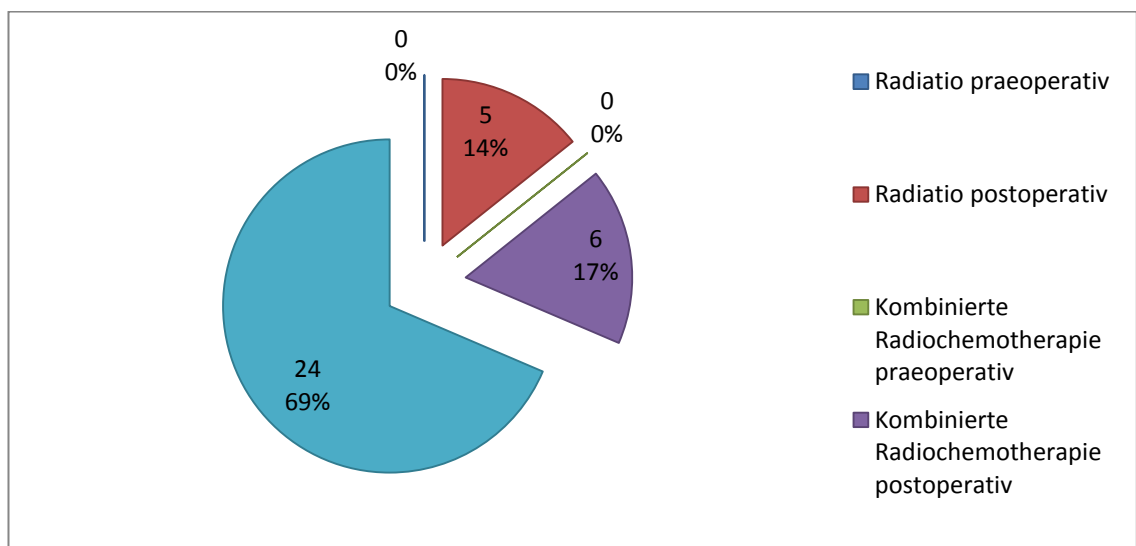


Abbildung 35: Radio- und Chemotherapie bei Kastenresektion, n=35

3.1.6 Tumorlokalisation

Mit 36 % stellten die Karzinome des Mundbodens (anterior sowie seitlich rechts und links) den weitaus größten Anteil dar, gefolgt von den Karzinomen der Alveolarfortsätze (31 %), der Zunge (11 %) und der Wange (10 %). 19 % der Tumore infiltrierten mindestens zwei oder mehrere Lokalisationen der Mundhöhle, wobei auch hier am häufigsten der Mundboden, der Alveolarfortsatz und die Zunge betroffen waren. Im Vergleich beider Seiten war die rechte Seite der gesamten Mundhöhle mit 32 % etwas häufiger betroffen als die linke Seite mit 30 % (s. Abb. 36). Ein Unterschied zwischen den Resektionsarten konnte

nicht festgestellt werden und wird daher nicht näher ausgeführt.

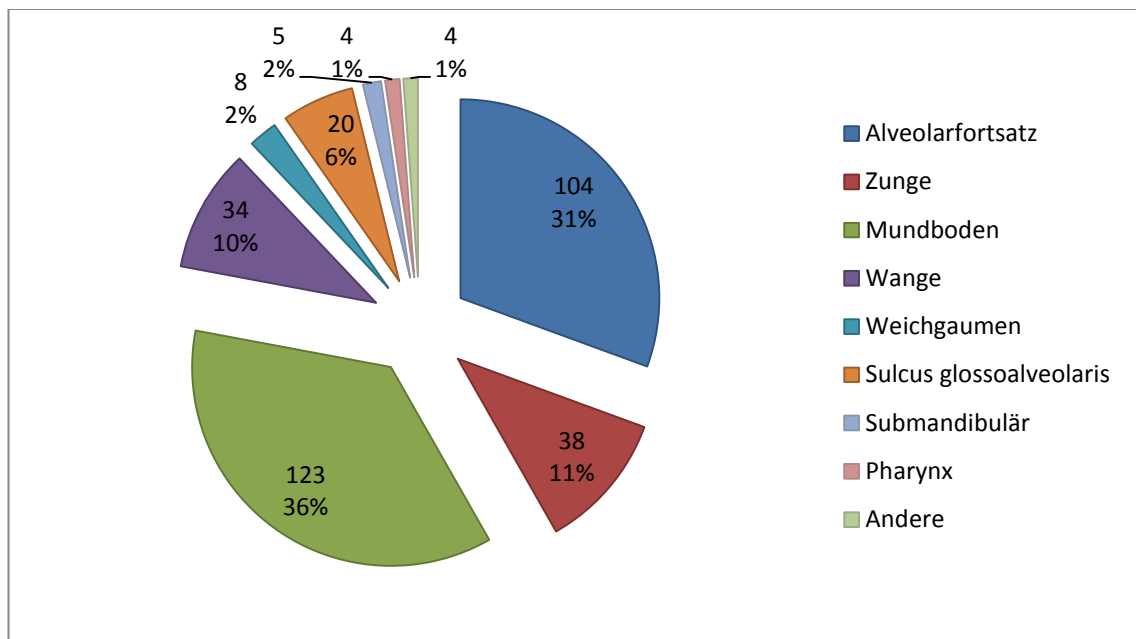


Abbildung 36: Tumorlokalisation, n=259

3.1.7 TNM-Stadium

3.1.7.1 pT-Klassifikation

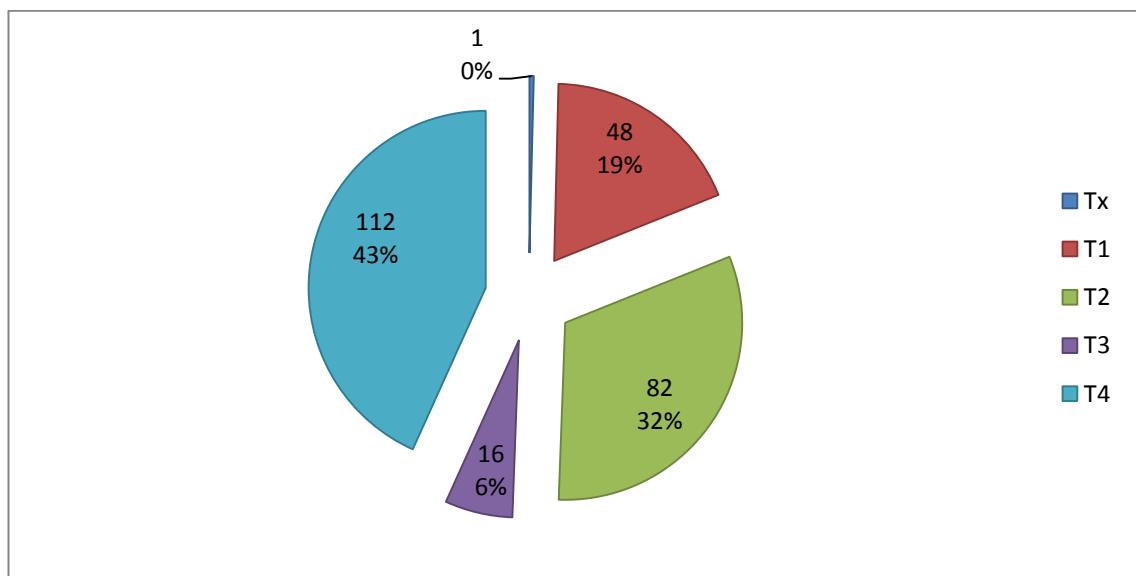


Abbildung 37: pT-Klassifikation aller Patienten, n=259

In der vorliegenden Untersuchung machten die Patienten mit Stadium T1 mit 48 Patienten einen Anteil von 19 %, die Patienten mit Stadium T2 mit 82 Patienten einen Anteil von 32 % aus. 16 Patienten (6 %) hatten den Status T3 und 112 Patienten (43 %) T4,

welches den größten Anteil ausmachte. Bei einem ($< 1\%$) von 259 Patienten wurde kein T-Status dokumentiert.

Vergleicht man die T-Stadien der beiden Resektionsarten, so fällt auf, dass die Tumore, die mittels Kastenresektion entfernt wurden ein deutlich niedrigeres T-Stadium hatten. 83 % der Tumore befanden sich im Stadium T1 oder T2, wohingegen nur 45 % der Tumore, die mittels Kontinuitätsresektion operiert wurden, ein Stadium T1 oder T2 besaßen. Etwa die Hälfte (48 %) wiesen ein Stadium T4 bei Kontinuitätsresektion auf, bei Kastenresektion machte dieses Stadium 14 % aus (s. Abb. 38 und 39).

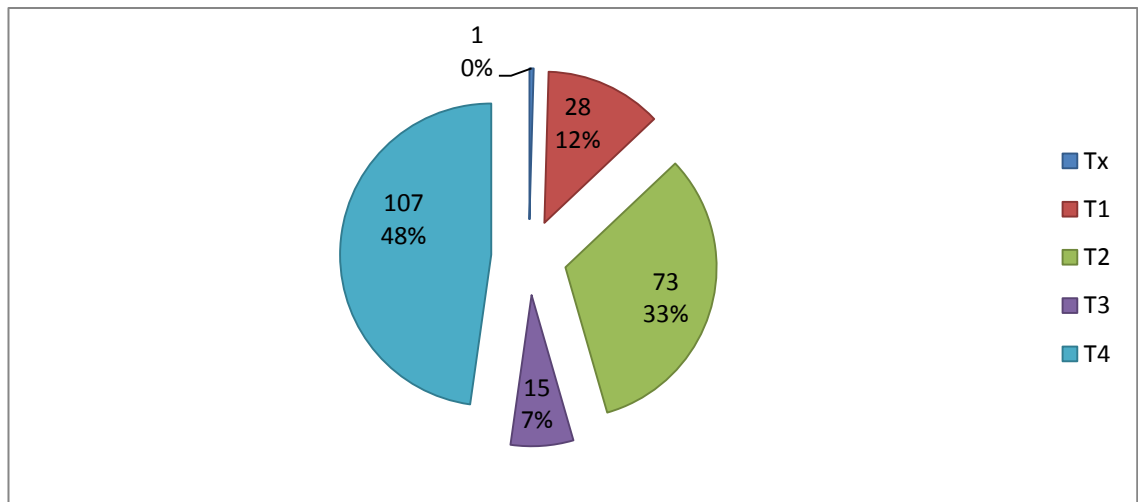


Abbildung 38: pT-Klassifikation bei Kontinuitätsresektion, $n=224$

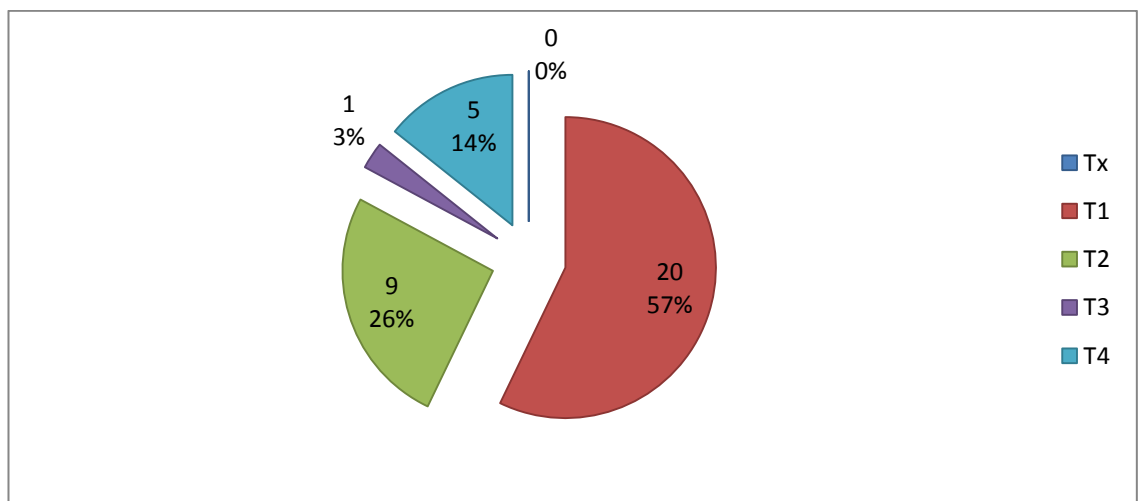


Abbildung 39: pT-Klassifikation bei Kastenresektion, $n=35$

3.1.7.2 N-Klassifikation

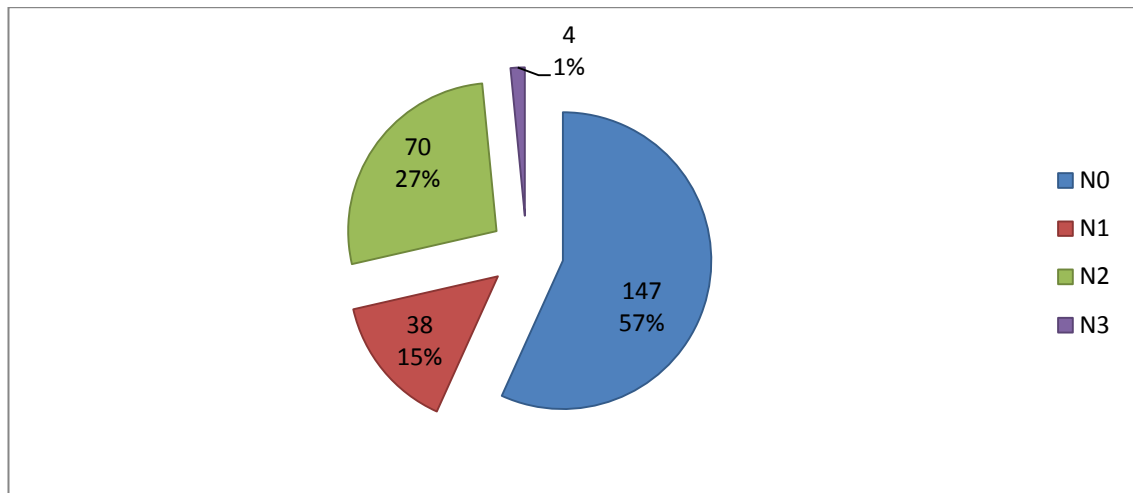


Abbildung 40: pN-Klassifikation aller Patienten, n=259

Eine Lymphknotenmetastasierung ließ sich bei 112 (43 %) Patienten nachweisen. Von diesen befanden sich 38 (15 %) im Stadium N1, 70 (27 %) im Stadium N2 und 4 (1 %) im Stadium N3. Diese Verteilung entsprach fast genau denen bei Kontinuitätsresektion. Bei den Patienten mit Kastenresektion war der prozentuale Anteil der tumorfreien Lymphknoten höher. 63 % (22) zeigten ein N0-Stadium.

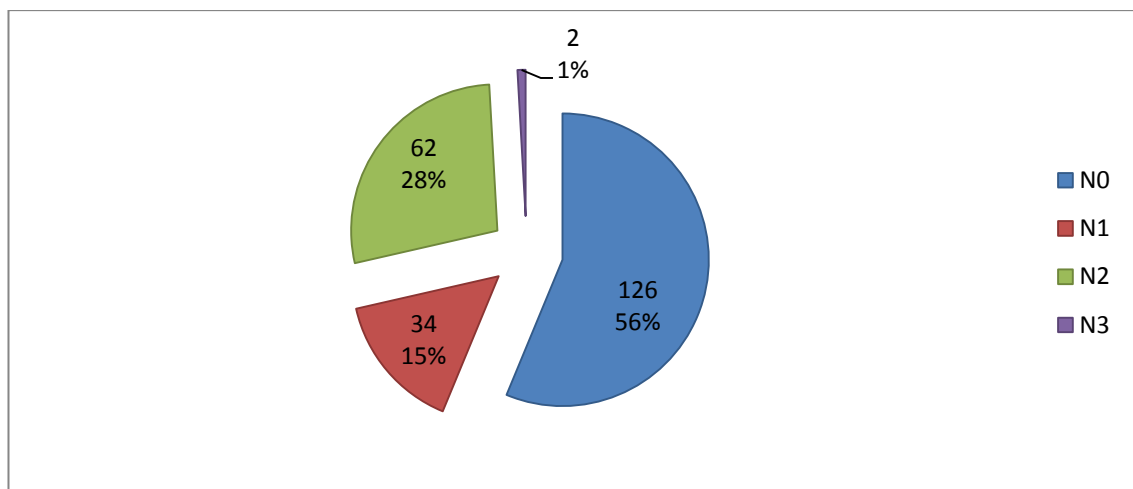


Abbildung 41: pN-Klassifikation bei Kontinuitätsresektion, n=224

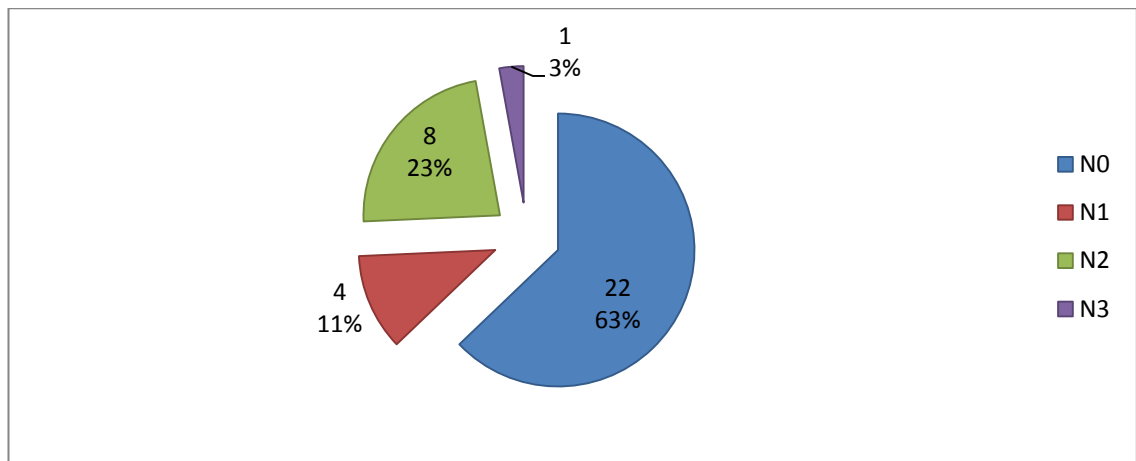


Abbildung 42: pN-Klassifikation bei Kastenresektion, n=35

3.1.7.3 M-Klassifikation

Lediglich drei Patienten (1,2 %) zeigten zum Zeitpunkt der Operation eine Fernmetastasierung (Stadium IVc) auf. Die Filiae befanden sich bei einem Patienten in Lunge und Leber, bei einem weiteren ebenfalls pulmonal und zusätzlich mediastinal und hilär, bei dem dritten Patienten fanden sich kutane Filiae. Alle drei Patienten erhielten eine Kontinuitätsresektion der Mandibula.

3.1.7.4 UICC-Stadien

Bei der Kombination der T-, N- und M-Klassifikation ergaben sich verschiedene klinische UICC-Stadien. Der größte Anteil der Patienten mit 140 (54 %) befand sich im Stadium IVa, gefolgt von 49 Patienten (19 %) mit Stadium II und 36 Patienten (14 %) in Stadium I. Im Stadium III befanden sich zum Zeitpunkt der Operation 27 Patienten (10 %) und vier beziehungsweise drei Patienten in den Stadien IVb und IVc (s. Abb. 43).

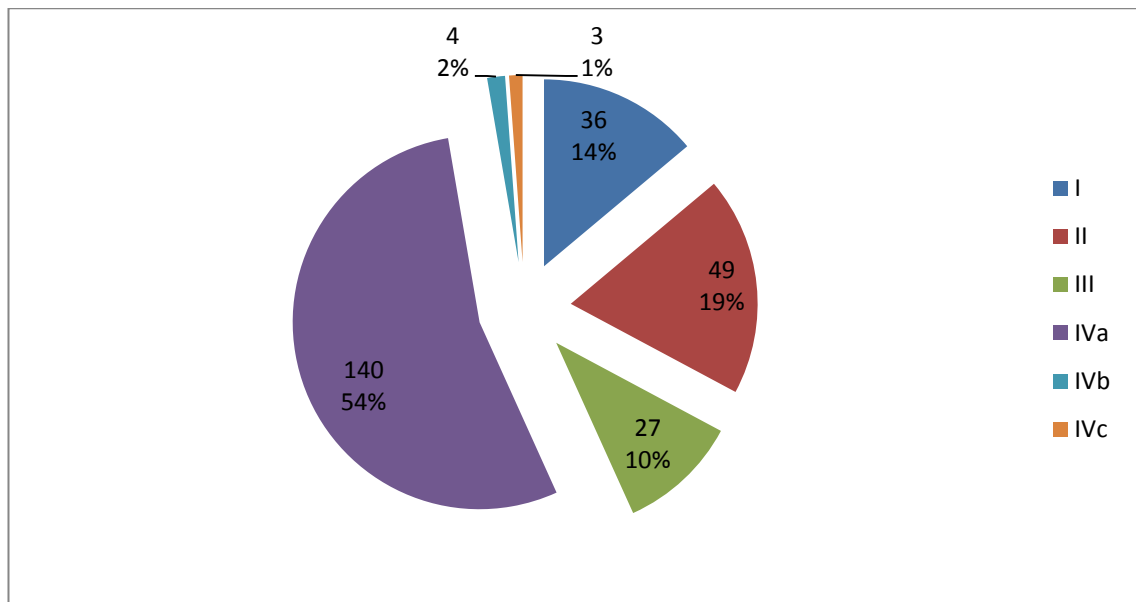


Abbildung 43: UICC-Stadium aller Patienten, n=259

Im Vergleich der beiden Resektionsarten wiesen die Patienten mit Kastenresektion zu 46 % (16) und die Patienten mit Kontinuitätsresektion zu 9 % (20) ein Stadium I auf. Das Stadium IVa machte dagegen bei den Kontinuitätsresektaten mit 57 % den größten Anteil aus, 37 % waren es bei den Kastenresektaten. Stadium IVb und IVc erreichte kein Patient mit Kastenresektion (s. Abb. 44 und 45).

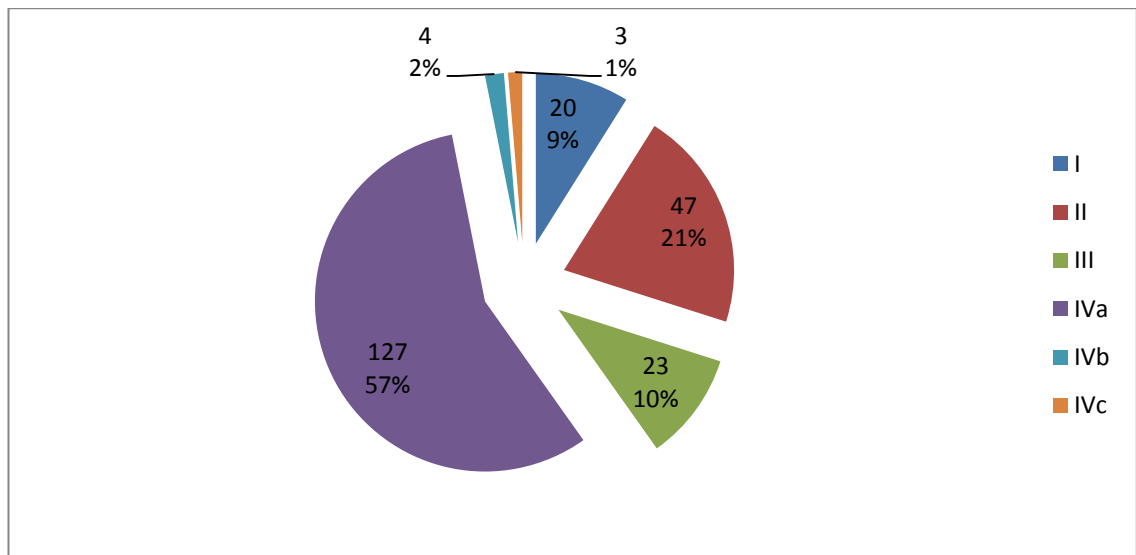


Abbildung 44: UICC-Stadium bei Kontinuitätsresektion, n=224

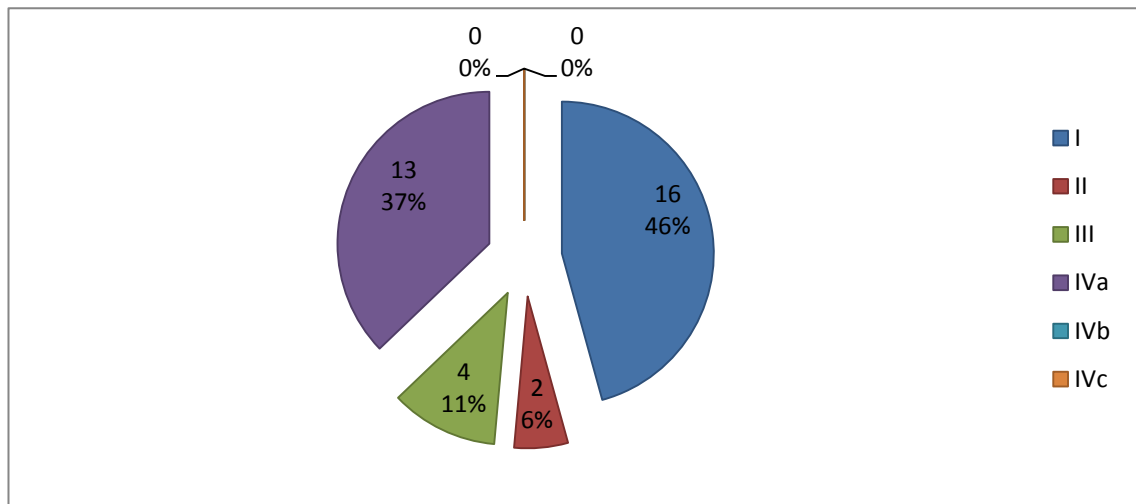


Abbildung 45: UICC-Stadium bei Kastenresektion, n=35

3.1.8 R-Status

Von allen 259 Tumoroperationen konnte bei 145 (56 %) ein R0-Status erreicht werden, 5 dieser 145 R0-Resektionen wiesen jedoch eine *close margin* Situation auf. Bei 76 (29 %) wurde der R-Status in der histopathologischen Auswertung nicht mitangegeben. 37 (14 %) Resektate zeigten einen mikroskopischen Residualtumor (R1) und einer (1 %) einen makroskopischen Residualtumor (R2).

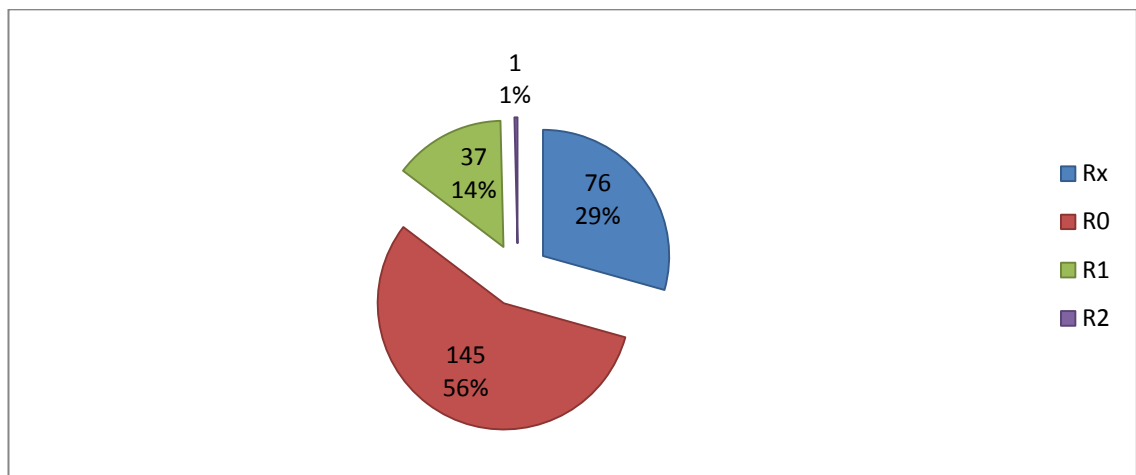


Abbildung 46: R-Status aller Patienten, n=259

Der R0-Anteil lag im Vergleich der beiden Resektionsarten bei 55 % der Kontinuitäts- und bei 60 % der Kastenresektionen. R1-Situationen lagen mit 15 % bei den Kontinuitätsresektionen etwas höher als bei den Kastenresektionen mit 11 %. Der nicht bestimmbarer oder nicht angegebener Resttumorstatus (Rx) war bei beiden Operationsarten prozentual fast gleich (30 % vs. 29 %) (s. Abb. 47 und 48).

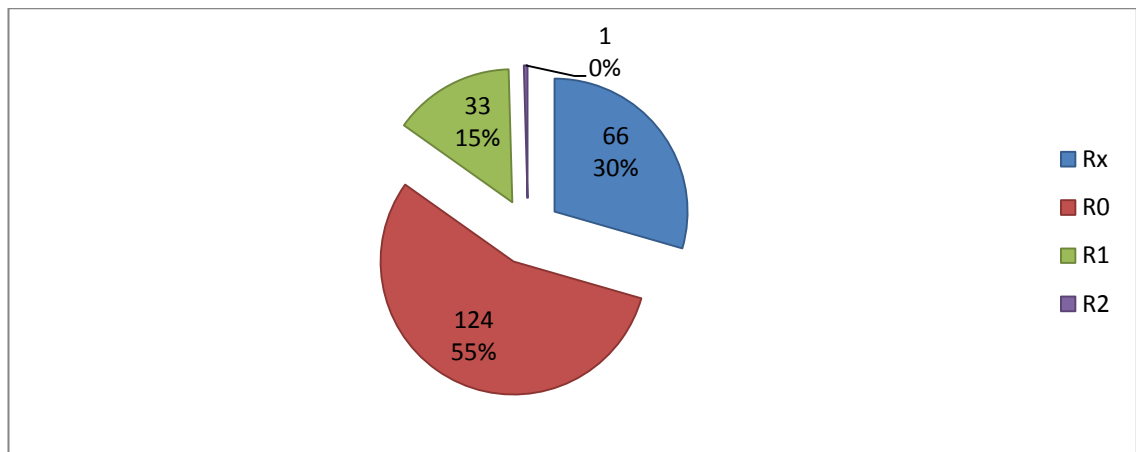


Abbildung 47: R-Status bei Kontinuitätsresektion, n=224

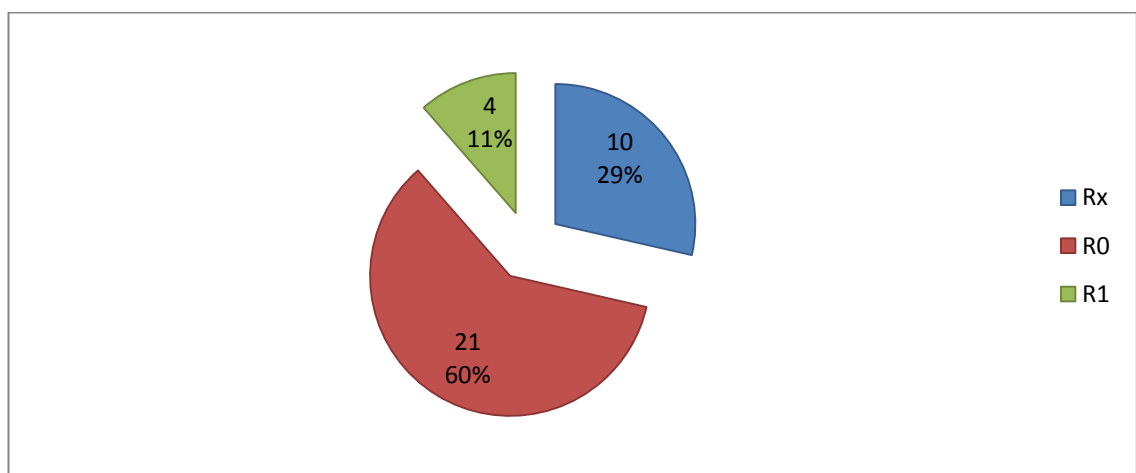


Abbildung 48: R-Status bei Kastenresektion, n=35

3.1.9 Grading

Bei der histopathologischen Untersuchung bezüglich des Differenzierungsgrades der Tumoren wiesen 194 Patienten (75 %) ein mäßig differenziertes Plattenepithelkarzinom (G2) auf. 51 (20 %) zeigten ein schlecht differenziertes (G3), elf (4 %) ein gut differenziertes (G1) und lediglich zwei (1 %) ein undifferenziertes Gewebe (G4). Bei einem Patienten wurde in der histopathologischen Auswertung keine Anmerkung zum Differenzierungsgrad gemacht (s. Abb. 49).

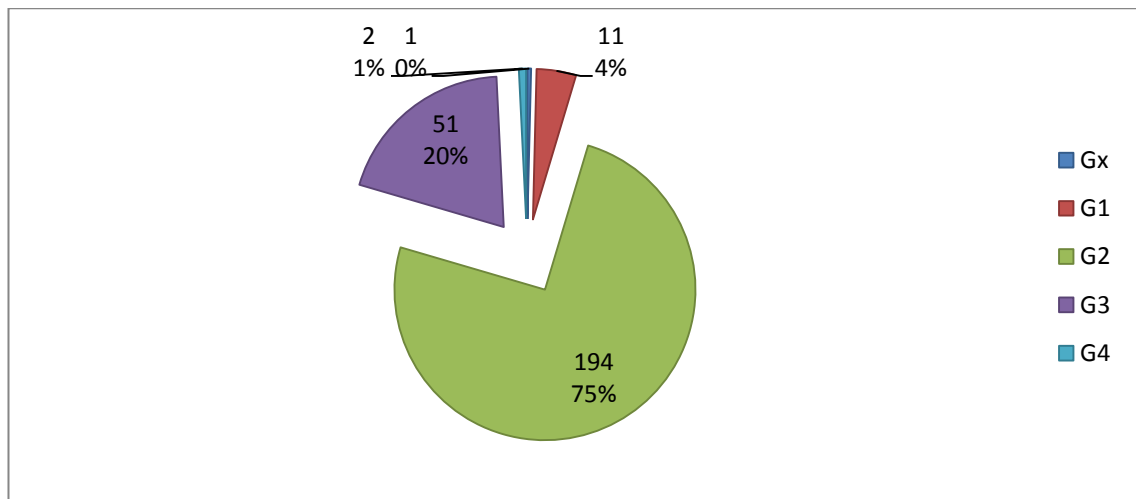


Abbildung 49: Grading aller Patienten, n=259

Das Grading der Kontinuitätsresektionen entsprach weitestgehend dem des gesamten Patientenkollektivs. Bei den Kastenresektionen wiesen mehr Patienten einen gut differenzierten (14 %) und nur 9 % einen schlecht differenzierten Tumor auf (s. Abb. 50 und 51).

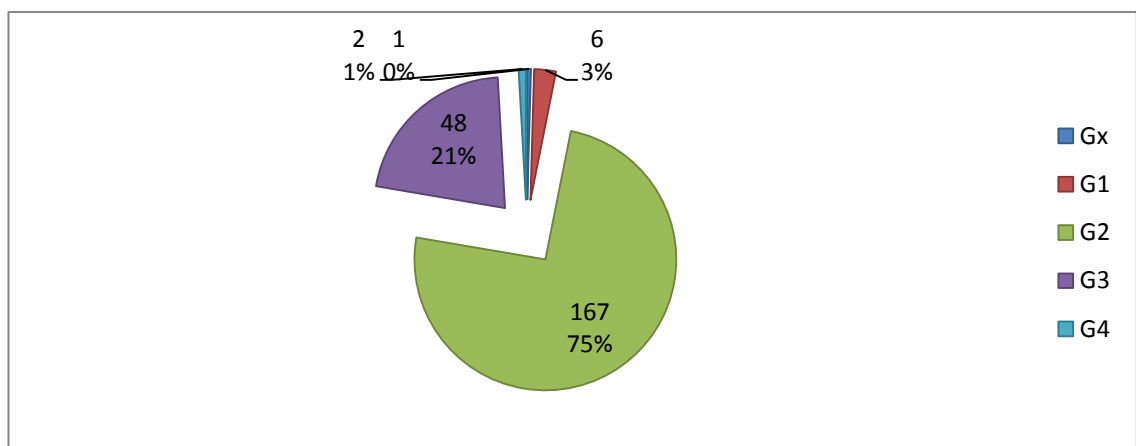


Abbildung 50: Grading bei Kontinuitätsresektion, n=224

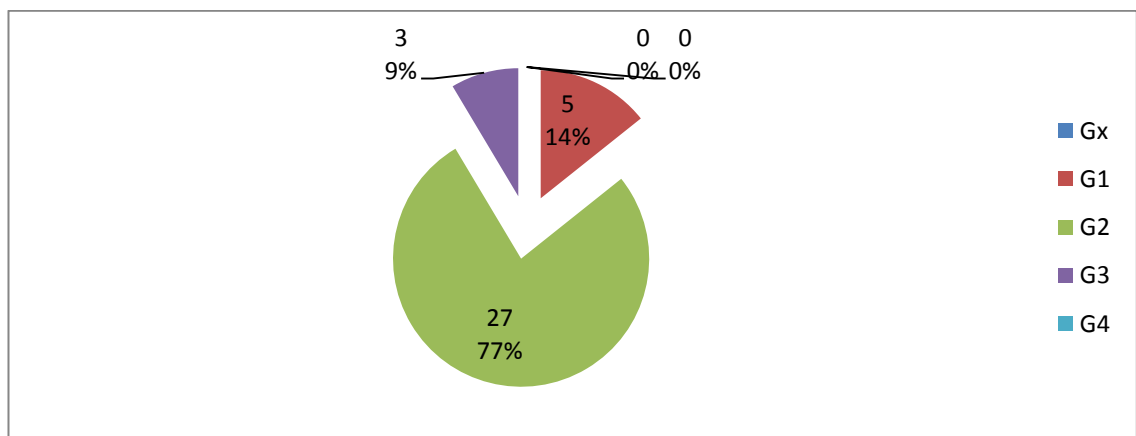


Abbildung 51: Grading bei Kastenresektion, n=35

3.2 Histopathologische Ergebnisse

3.2.1 Knochenbefall

Im gesamten Patientenkollektiv ließ sich eine Knocheninfiltration des Plattenepithelkarzinoms bei 110 (42 %) Patienten histopathologisch nachweisen. 149 (58 %) Mandibularesektate wiesen keine Tumorbeteiligung auf.

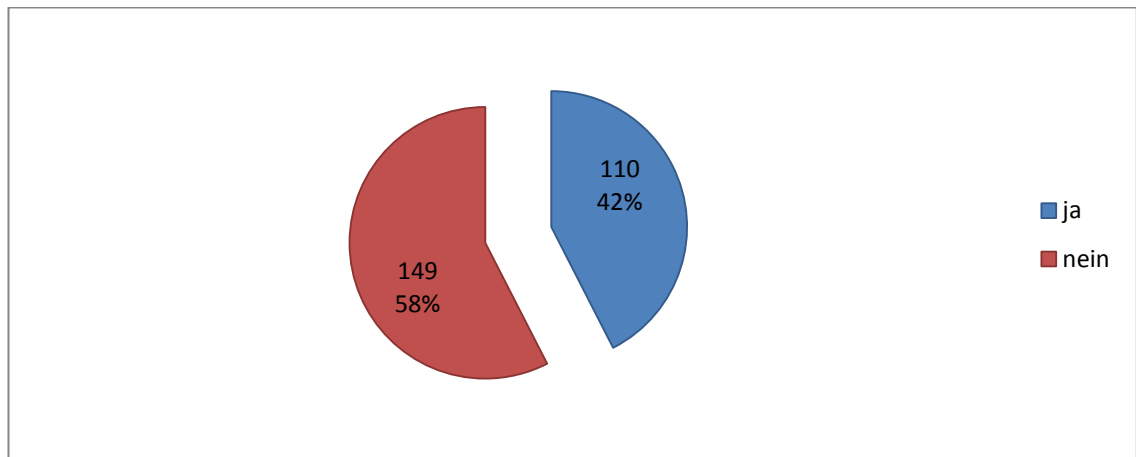


Abbildung 52: Knochenbefall aller Patienten, n=259

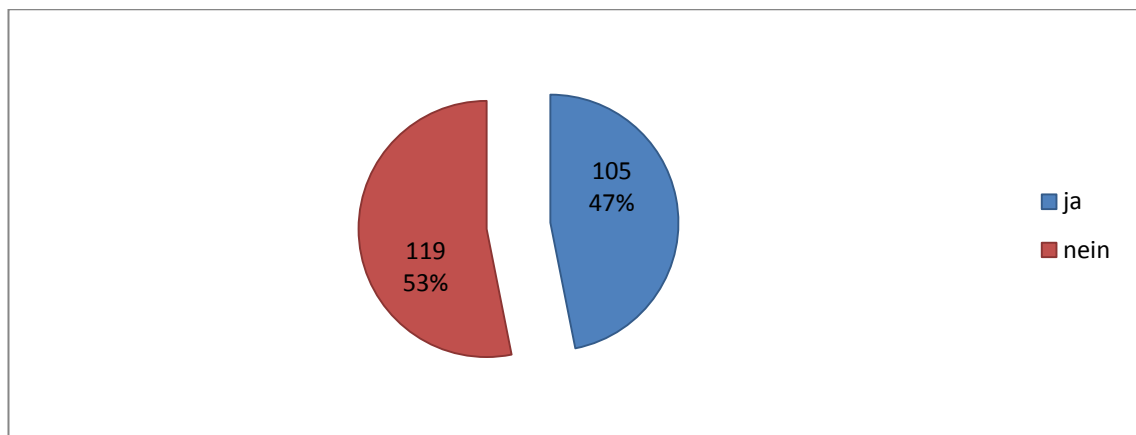


Abbildung 53: Knochenbefall bei Kontinuitätsresektion, n=224

Bei 105 der 224 (47 %) Kontinuitätsresektate zeigte sich histopathologisch eine ossäre Infiltration des Plattenepithelkarzinoms.

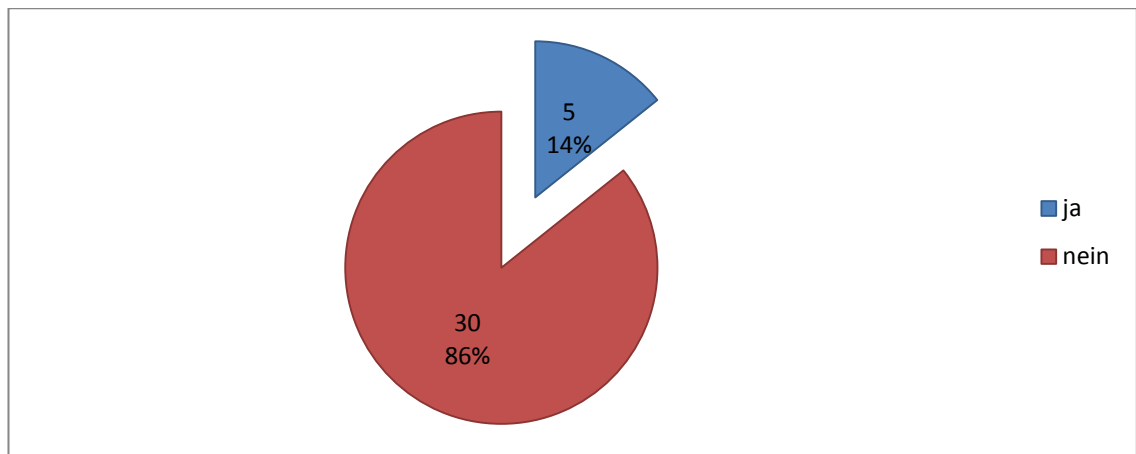


Abbildung 54: Knochenbefall bei Kastenresektion, n=35

Bei den Kastenresektaten wiesen fünf von 35 (14 %) einen ossären Tumorbefall auf. 30 (86 %) zeigten sich in der histopathologischen Untersuchung tumorfrei.

Die folgende Vierfeldertafel zeigt die ungleichen Anteile von Patienten mit, bzw. ohne Knochenbefall in den beiden Resektionsklassen. (s. Tab. 6)

Tabelle 6: Knochenbefall

	Kein Knochenbefall	Knochenbefall	Gesamt
Kontinuitätsresektion	119	105	224
Kastenresektion	30	5	35
Zusammen	149	110	259

Die Auswertung der Vierfeldertafel mit dem χ^2 -Test ergab den Wert 13,158; der zugehörige p-Wert ist $< 0,0003$ und somit hoch signifikant.

3.2.2 Infiltrationsart

Zur Veranschaulichung wurden zwei untersuchte histologische Präparate in den Ergebnisteil mit eingefügt, eines mit infiltrativem (s. Abb. 55) und eines mit erosivem Knochenbefallsmuster (s. Abb 56).

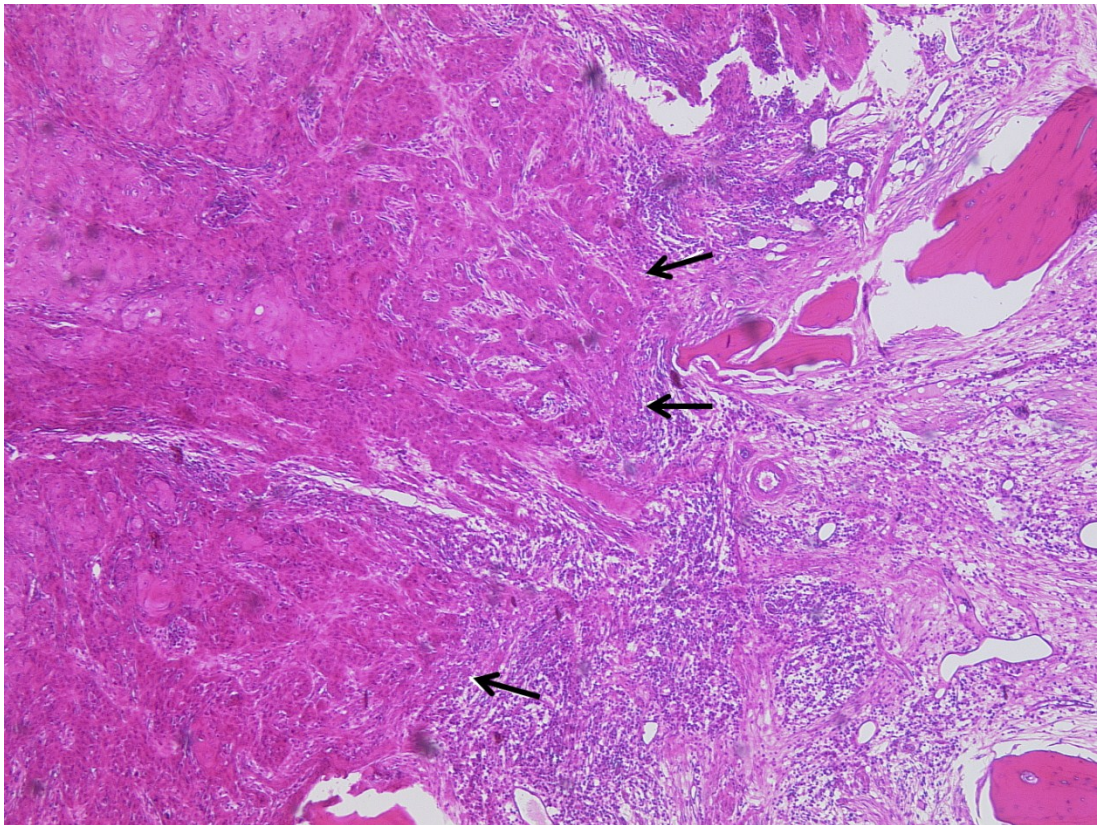


Abbildung 55: Histologisches Bild eines infiltrativen Knochenbefallsmusters. Das Plattenepithelkarzinom wächst in den Knochen hinein (siehe Pfeile). Bild MKG/Pathologie UKD

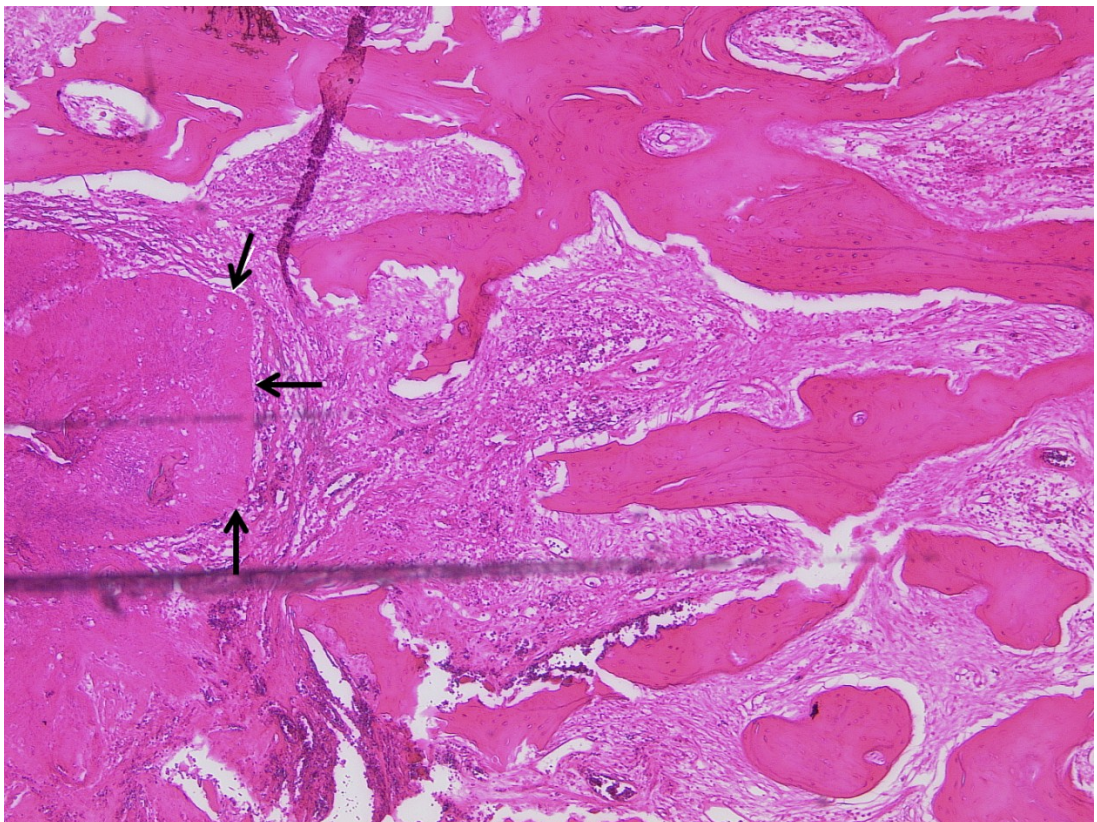


Abbildung 56: Histologisches Bild eines erosiven Infiltrationsmusters. Das Plattenepithelkarzinom verdrängt den Knochen (siehe Pfeile). Bild MKG/Pathologie UKD

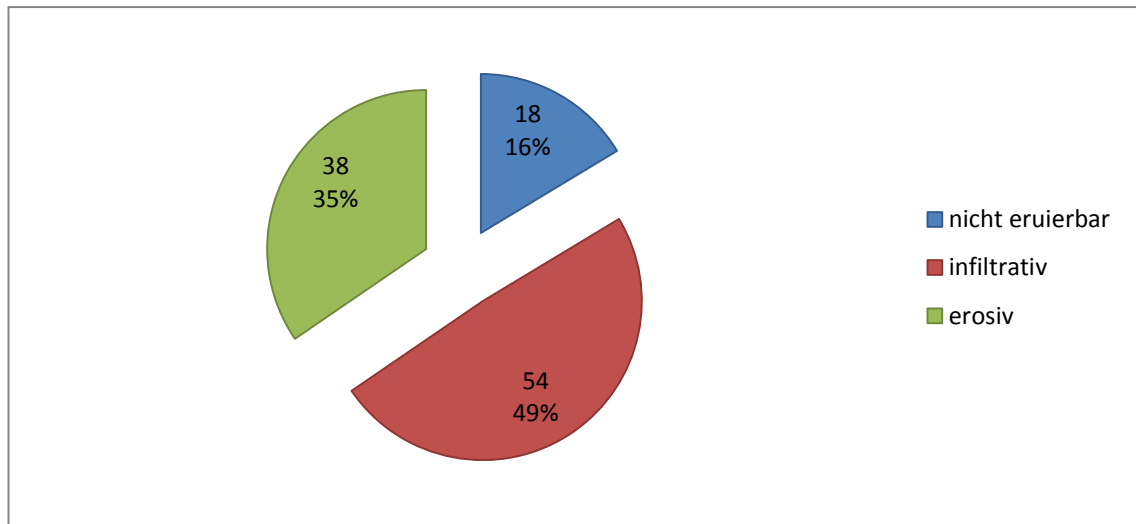


Abbildung 57: Knocheninfiltrationsmuster aller befallenen Resektate, n=110

Die mit Tumor infiltrierten Knochenresektate wurden hinsichtlich ihres Infiltrationsmusters erneut histologisch untersucht. Es zeigte sich bei 54 (49 %) Resektaten ein infiltratives und bei 38 (35 %) Resektaten ein erosives Muster. Bei 18 (16 %) Knochenresektaten konnte das Infiltrationsmuster nicht eruiert werden. Dies lag meist an einem fehlenden Erhalt der ursprünglichen Knochenform nach Entkalkung. Hier war lediglich der Nachweis von Tumorzellen in den Knochen möglich.

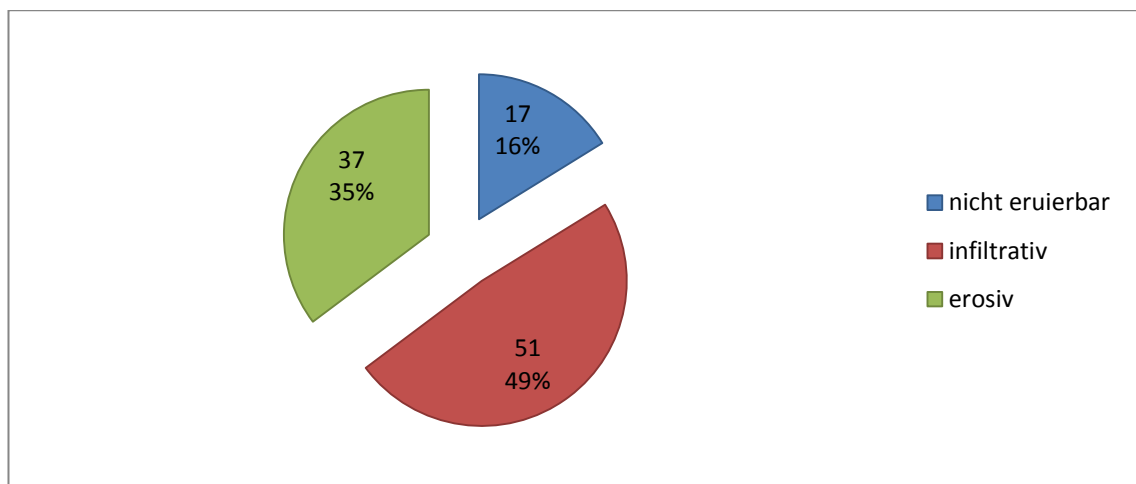


Abbildung 58: Knocheninfiltrationsmuster bei Kontinuitätsresektion, n=105

Bei den Kontinuitätsresektaten zeigte sich bei 51 (49 %) ein infiltratives, bei 37 (35 %) ein erosives Invasionsmuster. 17 (16 %) der Resektate konnten diesbezüglich nicht ausgewertet werden (s. Abb. 58).

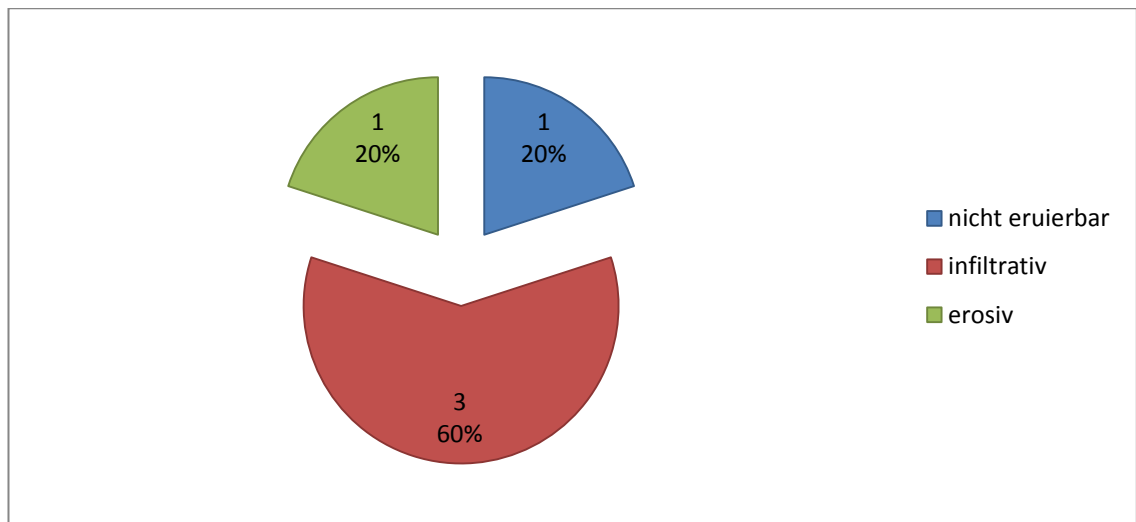


Abbildung 59: Knocheninfiltrationsmuster bei Kastenresektion, n=5

Bei den fünf mit Tumor befallenen Kastenresektaten zeigte sich bei drei (60 %) ein infiltratives und bei einem (20 %) ein erosives Muster. Ein histologisches Präparat konnte diesbezüglich nicht ausgewertet werden (s. Abb. 59).

3.2.3 Invasionsort

Anhand eines Dokumentationsbogens wurden alle von Tumor befallenen Präparate hinsichtlich ihrer Eindringstelle des Tumors in den Knochen (kranial, kaudal, lateral bukkal oder lingual), der Ausmaße des Tumors im Knochenschnitt sowie die noch vorhandene gesunde Restknochenhöhe bestimmt. Bei allen Kontinuitätsresektaten erfolgte zudem die Bestimmung des Kieferatrophiestadiums (s. Abb. 60).

Erhebungsbogen – Unterkieferbefall – Pathologie

PATIENTEN-ID: _____

Anteriore Mandibula

I II III IV V VI

Posteriore Mandibula

I II III IV V VI

Bemerkungen: _____

Abbildung 60: Beispiel eines histologischen Dokumentationsbogens mit Bestimmung des Kieferatrophiestadiums, des Infiltrationsmusters, des Infiltrationsortes im Unterkiefer, der Tumormasse sowie der gesunden Restknochenhöhe

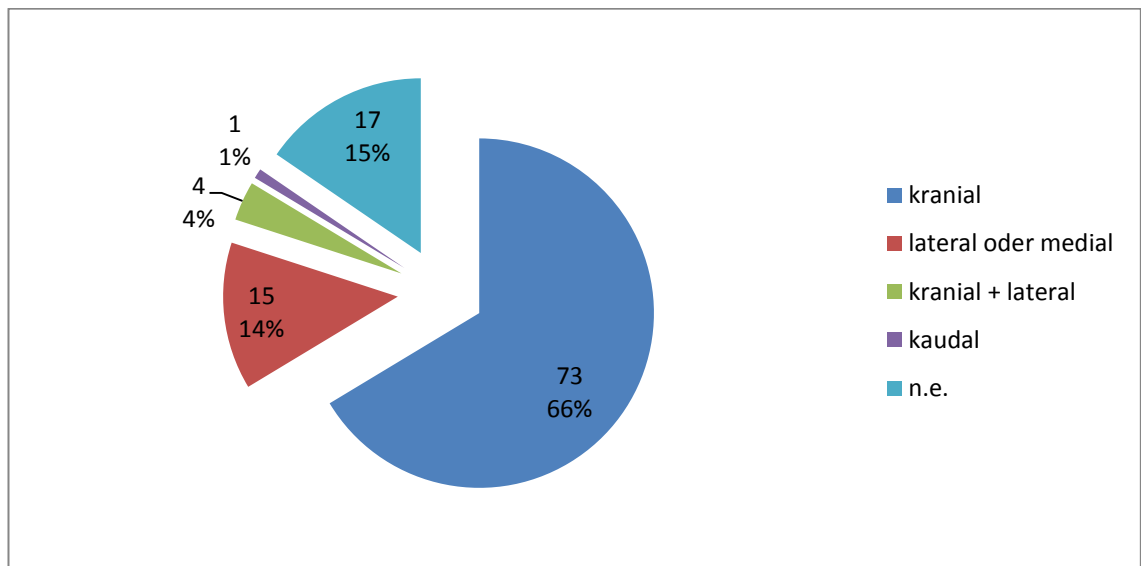


Abbildung 61: Knocheninfiltrationsort, n=110

Bei Bestimmung der Infiltrationslokalisation des Tumors in den Knochen zeigte sich bei 73 (66 %) eine Invasion von kranial. Eine laterale Tumorerinvasion, nicht unterscheidend ob von bukkal oder lingual, konnte bei 15 (14 %) Resektaten nachgewiesen werden. Ein

kombiniertes Eindringen in den Unterkieferknochen zeigte sich bei vier (4 %) Resektaten, von kaudal lediglich bei einem (1 %). 17 (15 %) histologische Präparate waren bezüglich des Infiltrationsortes nicht auswertbar.

Bei den Kastenresektionen konnte man bei drei von fünf Präparaten eine Invasion von kranial nachweisen, die anderen beiden Präparate waren diesbezüglich nicht mehr auswertbar.

3.2.4 Kieferatrophiestadium

Die Bestimmung der Kieferatrophiestadien (s. Anhang 7.3) wurde nur bei den Kontinuitätsresektaten durchgeführt, da bei einer Kastenresektion nicht der vollständige histologische Querschnitt eines Unterkiefers vorliegt und somit nicht eindeutig bestimmt werden kann. Zudem lagen aufgrund der zeitlich weit zurückliegenden Patientenfälle keine auswertbaren bildgebenden Befunde (CT oder MRT) vor. Stadium I stellt den noch bezahnten Unterkiefer ohne Atrophie dar, Stadium II den Unterkiefer direkt nach Zahnextraktion und Stadium III bis VI die zunehmende Atrophie des Alveolarkammes bis hin zur ausgeprägten Atrophie des Basalbogens.

Es zeigte sich, dass mehr als die Hälfte der Präparate keine oder lediglich ein beginnendes Atrophiestadium aufwiesen. 62 (59 %) der 105 begutachteten Resektate zeigten ein Stadium zwischen I und III. 31 (30 %) wiesen ein fortgeschrittenes Stadium zwischen IV bis VI auf. Bei zwölf war die Ermittlung des Atrophiestadiums nicht möglich.

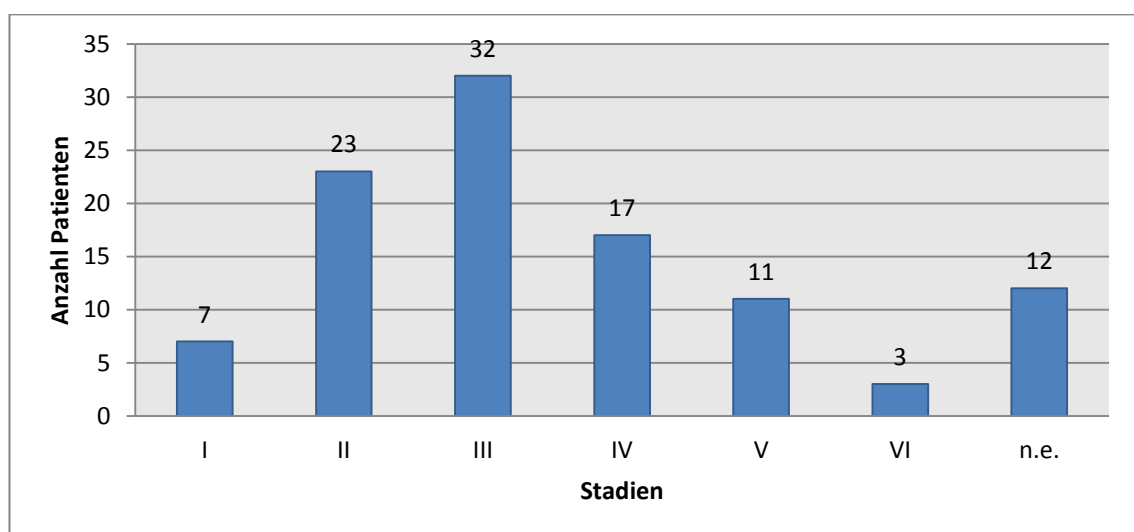


Abbildung 62: Mandibulaatrophiestadien der tumorbefallenen Kontinuitätsresektate, n=105

3.2.5 Tumormaße und Restknochenhöhe

Bei allen befallenen Knochenresektaten (n=110) wurden die Tumormaße, beziehungsweise die Tumorausdehnung im Knochen bestimmt. Bei den Kontinuitätsresektaten wurde zusätzlich die noch vorhandene Resthöhe des gesunden Knochens ausgemessen. Von besonderem Interesse waren diese Werte bei einem erosiven Befallsmuster, da man bei diesen von einem oberflächlichen Eindringen in den Knochen ausgeht.

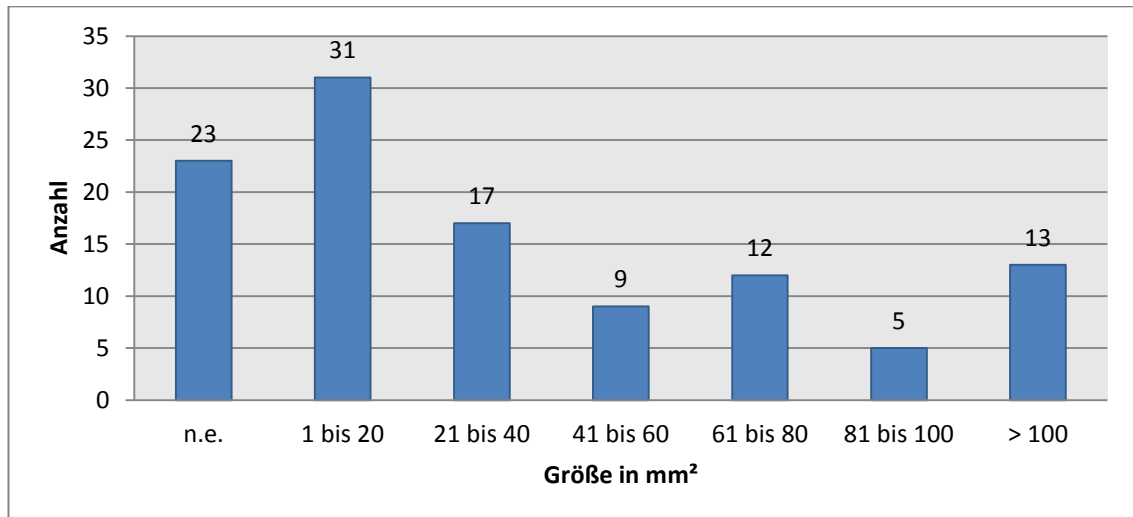


Abbildung 63: Tumorausdehnung im Knochenschnitt, n=110

Bei 45 (43 %) aller befallenen Kontinuitätsresektate ließ sich eine gesunde Restknochenhöhe von mindestens 11 mm feststellen. Zwölf Resektate besaßen zwischen 16 und 20 mm und sechs Resektate eine gesunde Restknochenhöhe von mehr als 2 cm. Bei 13 Knochenpräparaten war eine gesunde Restknochenhöhe aufgrund von vorliegenden Bruchstücken nicht mehr eruierbar, bei 15 (14,3 %) war keine und bei zwölf (11,4 %) der 105 befallenen Kontinuitätsresektate war eine Restknochenhöhe zwischen 1 und 5 mm und bei 20 (19 %) zwischen 6 und 10 mm festzustellen (s. Abb. 64).

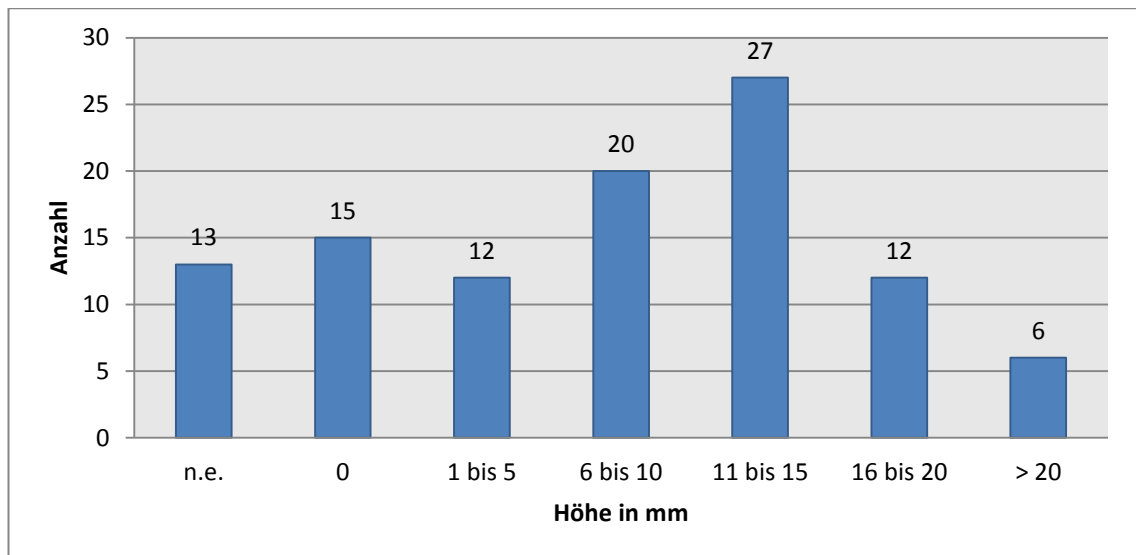


Abbildung 64: Gesunde Restknochenhöhe bei Kontinuitätsresektaten, n=105

Die Bestimmung der gesunden Restknochenhöhe bei Kastenresektion ist nur am Patienten messbar und wird somit hier nicht dargestellt.

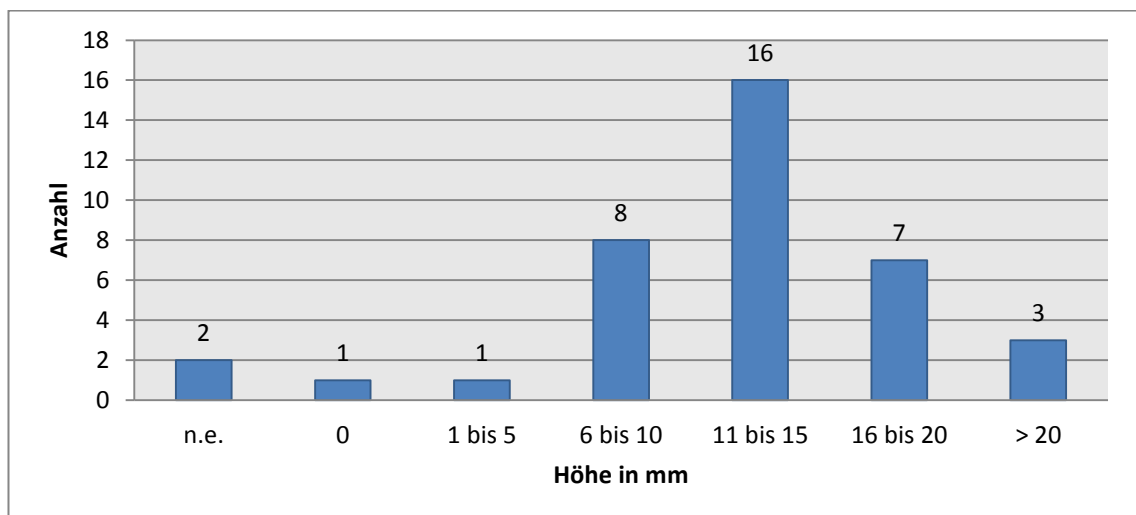


Abbildung 65: Gesunde Restknochenhöhe bei erosivem Befall, n=38

Die Bestimmung der Restknochenhöhe bei Kontinuitätsresektaten mit erosivem Befallsmuster zeigte 26 (68 %) von 38 Resektate mit einer Restknochenhöhe von mindestens 11 mm. Sieben Resektate zeigten eine gesunde Restknochenhöhe zwischen 16 und 20 mm und bei drei Resektaten konnte eine gesunde Restknochenhöhe von über 20 mm gemessen werden (s. Abb. 65).

Unterkieferpräparate, die der Tumor infiltrativ befallen hat, zeigten deutlich weniger gesunde Restknochenhöhe als die mit erosivem Befall. Bei elf der 54 Knochenhistologien konnte kein Rest gesunden Knochens gefunden werden. Der Anteil der Resektate mit einer gesunden Restknochenhöhe von mindestens 11 mm lag bei 15

(28 %) von 54 (s. Abb. 66).

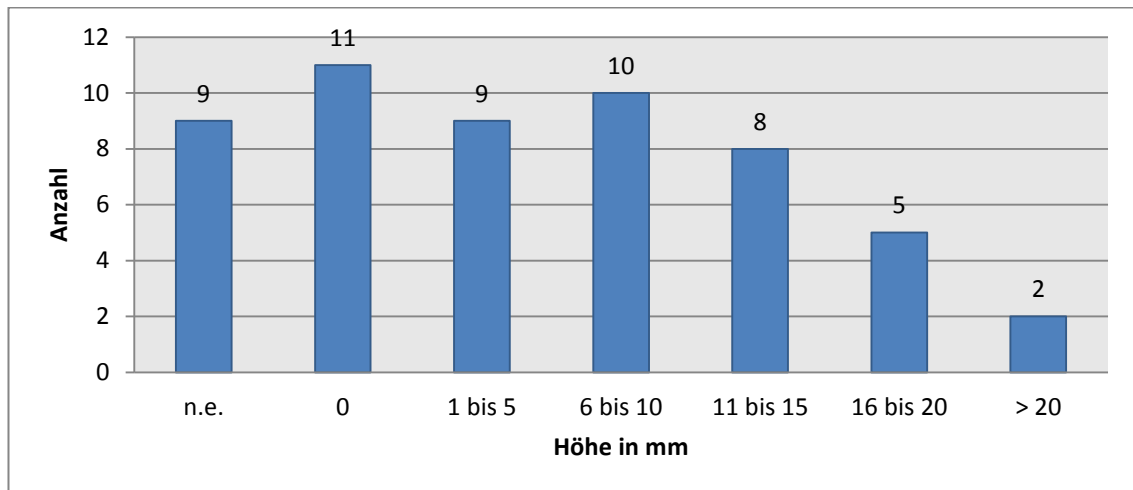


Abbildung 66: Gesunde Restknochenhöhe bei infiltrativem Befall, n=54

Zur Untersuchung der Frage, ob die Restknochenhöhe vom Typ des Infiltrationsmusters abhängt, wurde die folgende Vierfeldertafel aufgestellt und untersucht:

Tabelle 7: Restknochenhöhe

	Restknochenhöhe < 11 mm	Restknochenhöhe ≥ 11 mm	Gesamt
Erosiver Befall	10	26	36
Infiltrativer Befall	30	15	45
Zusammen	40	41	81

Die Auswertung der Vierfeldertafel mit dem χ^2 -Test ergab den Wert 12,101; der zugehörige p-Wert ist $< 0,0005$ und somit hoch signifikant.

3.3 Komplikations- und Folgeoperationen

Bei allen Patienten wurden die durchgeführten Komplikations- und Folgeoperationen bis fünf Jahre nach Erstoperation dokumentiert. Da die Dokumentation bis zum 31.12.2013 durchgeführt wurde, konnten die Patienten der Jahre 2009 und 2010 jeweils bis vier beziehungsweise drei Jahre nachbeobachtet werden.

Die folgenden Tabellen zeigen die absoluten Häufigkeitsverteilungen für alle Patienten, für Patienten mit Kontinuitätsresektion und für Patienten mit Kastenresektion in Abhängigkeit von der Anzahl der Folgeoperationen:

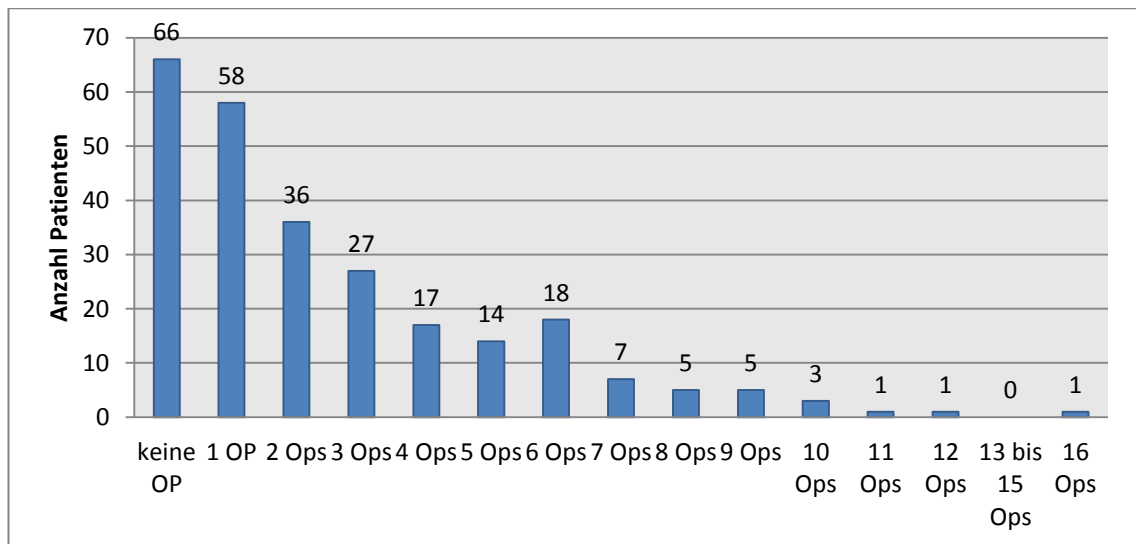


Abbildung 67: Komplikations- und Folgeoperationen aller Patienten, $n=259$, Mittelwert 2,55

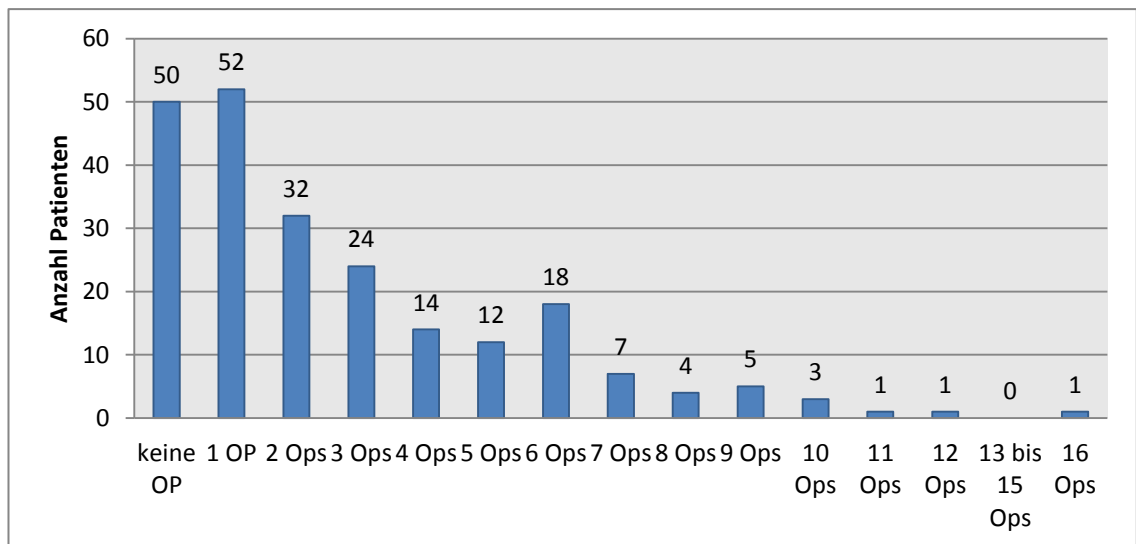


Abbildung 68: Komplikations- und Folgeoperationen nach Kontinuitätsresektion, $n=224$, Mittelwert 2,71

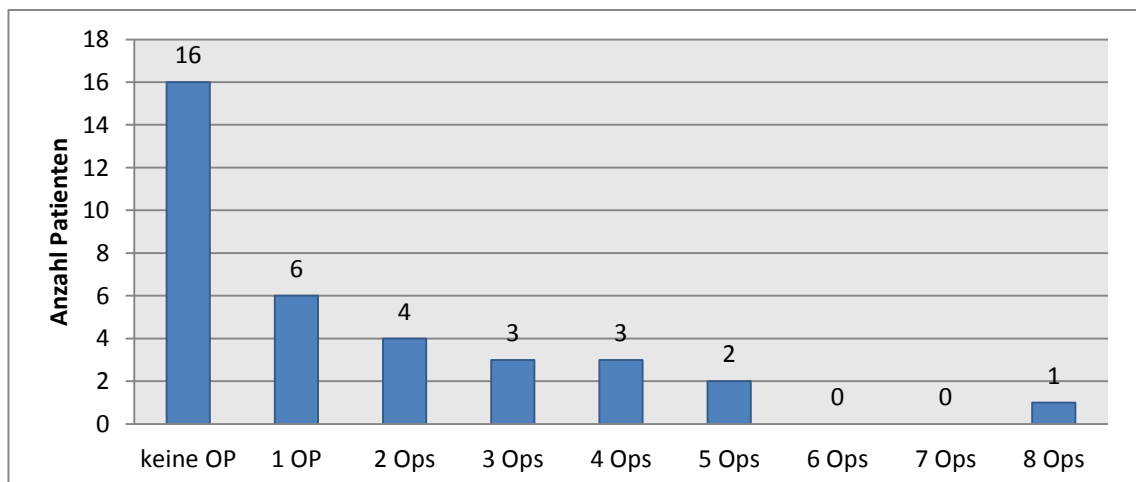


Abbildung 69: Komplikations- und Folgeoperationen nach Kastenresektion, $n=35$, Mittelwert 1,51

Patienten, die einer Kontinuitätsresektion unterzogen wurden, benötigten im Mittelwert 2,71 Komplikations- und Folgeoperationen, der Medianwert lag bei 2. 50 der Patienten (22,3 %) erhielten keine weitere Operation. Ein Patient wurde im weiteren Krankheitsverlauf 16 Mal operiert. Die am häufigsten aufgetretenen Komplikationen, beziehungsweise durchgeführten Operationen waren sekundäre Defektverschlüsse und Korrekturoperationen gefolgt von Plattenerneuerung bei freiliegender Rekonstruktionsplatte. An dritter Stelle sind Tracheotomien bei respiratorischer Insuffizienz und an vierter Hämatom-/Abszess-/Serom- und Fistelbehandlungen zu nennen. Weniger häufig traten Blutungen, freiliegende Knochen, Platteninfektionen und Nekrosen auf.

Bei den Folgeoperationen handelte es sich in den meisten Fällen um sekundäre Knochenrekonstruktionen mit anschließender Metallentfernung bei eingeeiltem oder nicht eingeeiltem Knochen. In 69 Fällen wurde Knochen aus dem Beckenkamm gewonnen, in acht aus der Skapula und in fünf Fällen wurde die Fibula in den Unterkieferdefekt eingesetzt.

Patienten, die einer Kastenresektion unterzogen wurden, benötigten im Mittelwert 1,51 Folge- und Komplikationsoperationen, der Medianwert lag bei 1. Hier betrug die höchste Anzahl an Operationen bei einem Patienten 8. 16 (45 %) Patienten erhielten keine weitere Operation.

Die am häufigsten aufgetretenen Komplikationen, beziehungsweise durchgeführten Komplikationsoperationen waren ebenfalls sekundäre Defektverschlüsse und Korrekturoperationen. Des Weiteren wurden Tracheotomien bei respiratorischer Insuffizienz sowie Abszessspaltungen und Fistelexzisionen durchgeführt. Der Knochendefekt wurde in zwei Fällen mittels Beckenkammtransplantat aufgefüllt.

Mittels einer 2x4-Felder-Tafel wurden die beiden Resektionsarten bezüglich vier Klassen an Folgeoperationen (0, 1, 2, >2 OPs) verglichen:

Tabelle 8: Komplikations- und Folgeoperationen aller Patienten

	Keine OP	1 OP	2 OPs	3 oder mehr OPs	Gesamt
Kontinuitätsresektion	50	52	32	90	224
Kastenresektion	16	6	4	9	35
Zusammen	66	58	36	99	259

Der χ^2 -Test auf Homogenität ergab den Wert 8,833; der zugehörige p-Wert beträgt

0,0315 und ist somit signifikant.

Man kann die absoluten Werte aus Abbildung 68 und 69 zum Vergleich in relative Häufigkeiten umrechnen. Die folgende Abbildung zeigt die beiden Verteilungen:

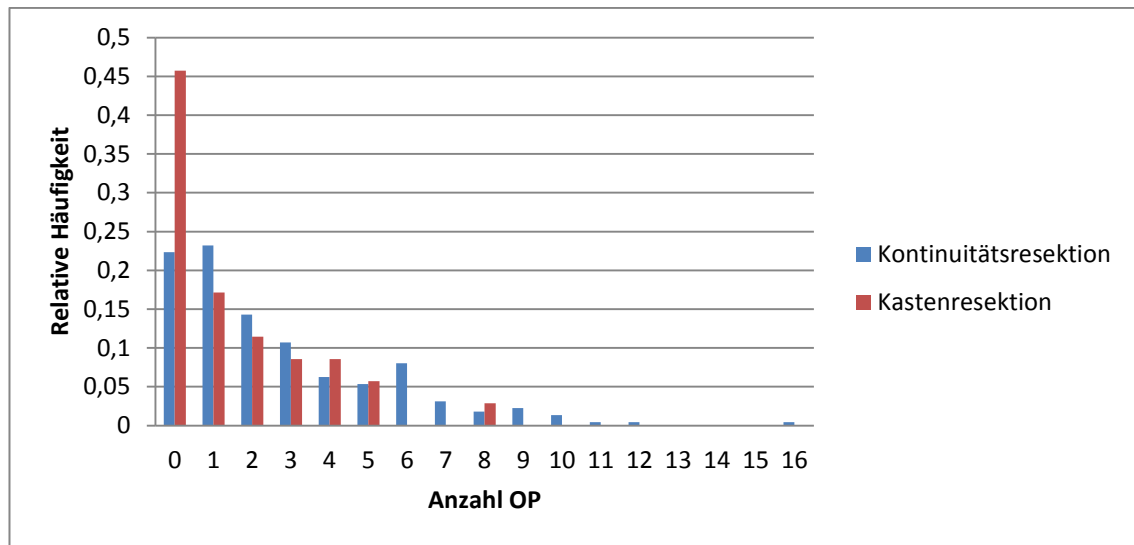


Abbildung 70: Relative Häufigkeitsverteilung von Folge- und Komplikationsoperationen bei Kontinuitäts- und Kastenresektion

Der oben beschriebene Vergleich ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Kastenresektion und nachgewiesenem Knochenbefall (n=5) nicht vollständig aussagekräftig, daher wird im Folgenden nur auf die Daten der Patienten ohne Knochenbefall eingegangen.

Teilt man die Patienten ohne Knochenbefall bezüglich der zwei Resektionsarten auf, ergibt sich folgende Mehrfeldertafel:

Tabelle 9: Folge- und Komplikationsoperationen ohne Knochenbefall

	Keine OP	1 OP	2 OPs	3 OPs	4 Ops	5 oder mehr OPs	Ge-samt
Kontinuitätsresektion ohne Knochenbefall	24	18	21	12	7	37	119
Kastenresektion ohne Knochenbefall	13	5	4	3	3	2	30
Zusammen	37	23	25	15	10	39	149

Beim Vergleich der Anzahl der Folge- und Komplikationsoperationen bei nicht befallenem Knochen zwischen den beiden Operationsverfahren ergab der χ^2 -Test auf Homogenität in der 2x6-Felder Tafel (0, 1, 2, 3, 4, >4 OPs) den Wert 11,5471; der zugehörige p-Wert beträgt 0,04155 und ist somit signifikant.

Durchschnittlich wurden bei den 119 Patienten mit Kontinuitätsresektion ohne Knochenbefall 3,1 Operationen, bei den 30 Patienten mit Kastenresektion ohne Knochenbefall 1,5 Operationen durchgeführt. Ein Vergleich der Folgeoperationen bei Patienten mit Knochenbefall ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Kastenresektion (n=5) nicht aussagekräftig, beziehungsweise statistisch nicht sinnvoll. Eine genauere Analyse der Daten der Patienten ohne Knochenbefall führt zu folgenden zwei Verteilungsfunktionen für die beiden Resektionsarten (s. Abb. 71).

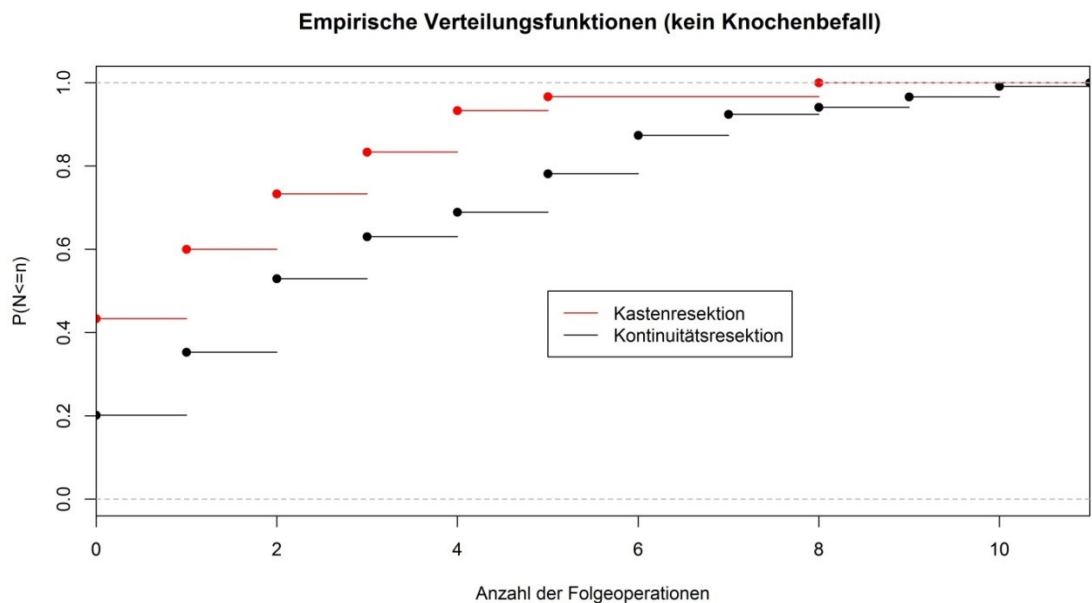


Abbildung 71: Vergleich der Wahrscheinlichkeiten für maximal n-Komplikations- und Folgeoperationen für Kastenresektion (n=30) und Kontinuitätsresektion (n=119) ohne Knochenbefall

Diese beiden Verteilungen wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest auf Gleichheit untersucht. Dieser ergab den Wert $W=1172$, welches einem p-Wert von 0,002 entspricht und somit signifikant ist.

3.4 Prothetische Versorgung

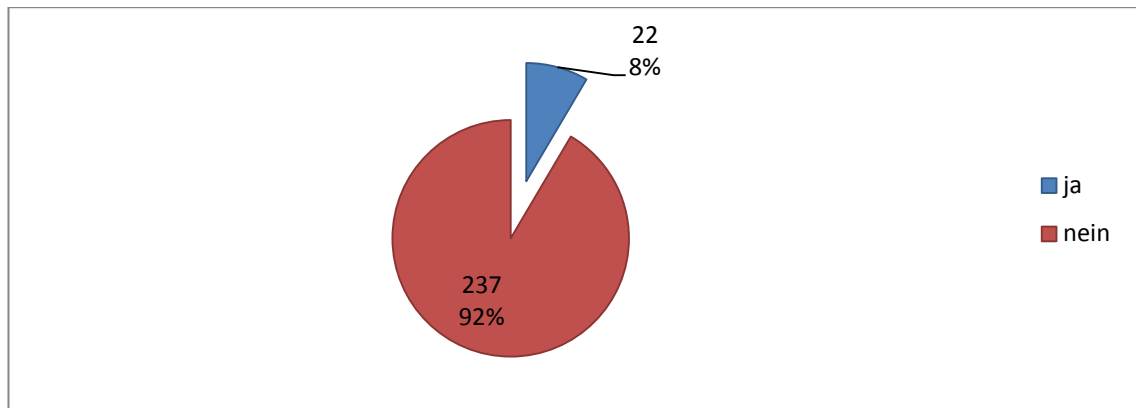


Abbildung 72: Prothetische Versorgung aller Patienten, n=259

Bei lediglich 22 (8 %) der 259 Patienten wurde eine prothetische Versorgung durchgeführt. 19 (8 %) von 224 nach Kontinuitätsresektion und drei (9 %) von 35 bei Kastenresektion (s. Abb. 73 und 74).

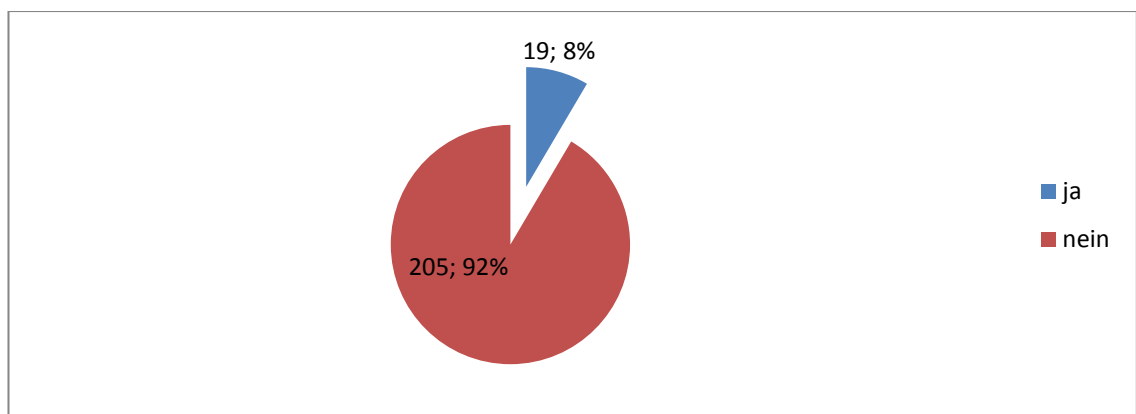


Abbildung 73: Prothetische Versorgung nach Kontinuitätsresektion, n=224

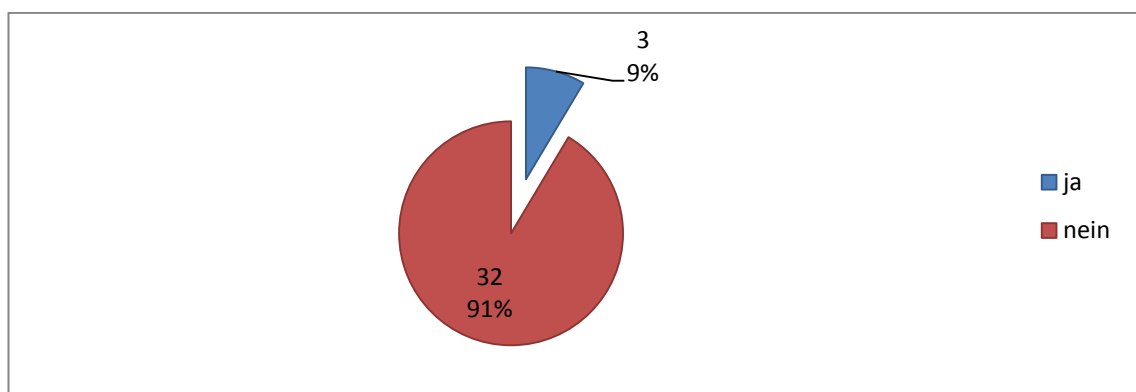


Abbildung 74: Prothetische Versorgung nach Kastenresektion, n=35

Zur Untersuchung der Homogenität bezüglich der prothetischen Versorgung dient die

folgende Vierfeldertafel:

Tabelle 10: Prothetische Versorgung

	Keine prothetische Versorgung	Prothetische Versorgung	Gesamt
Kontinuitätsresektion	205	19	224
Kastenresektion	32	3	35
Zusammen	237	22	259

Die Auswertung dieser mit dem χ^2 -Test ergab den Wert 0,0003; der zugehörige p-Wert ist 0,98 und somit nicht signifikant.

3.5 Rezidive

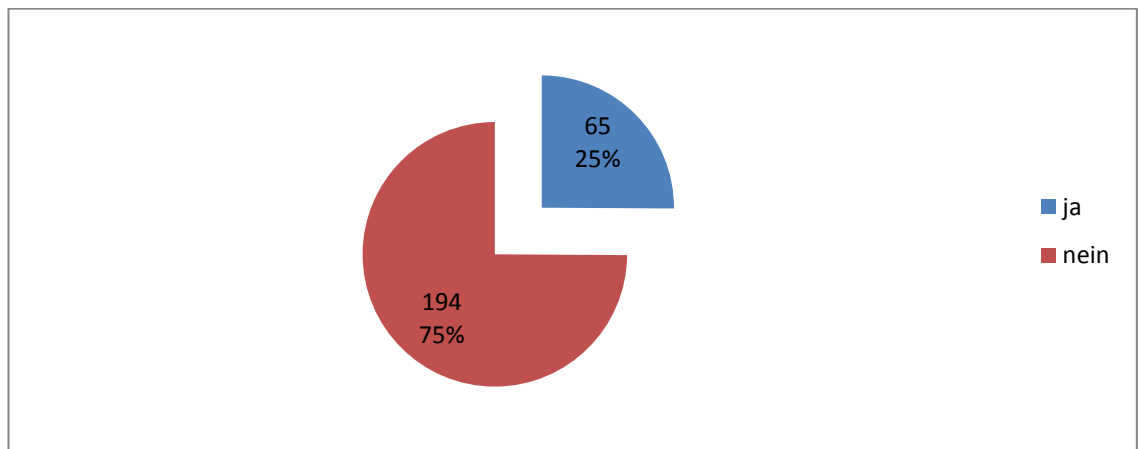


Abbildung 75: Lokalrezidive aller Patienten, n=259

Bei 65 der 259 Patienten (25 %) wurde das Auftreten eines Lokalrezidivs dokumentiert. Bei 57 (25 %) von 224 Kontinuitätsresezierten und bei acht (23 %) von 35 Kastenresezierten Patienten wurde im weiteren Krankheitsverlauf ein Rezidiv dokumentiert.

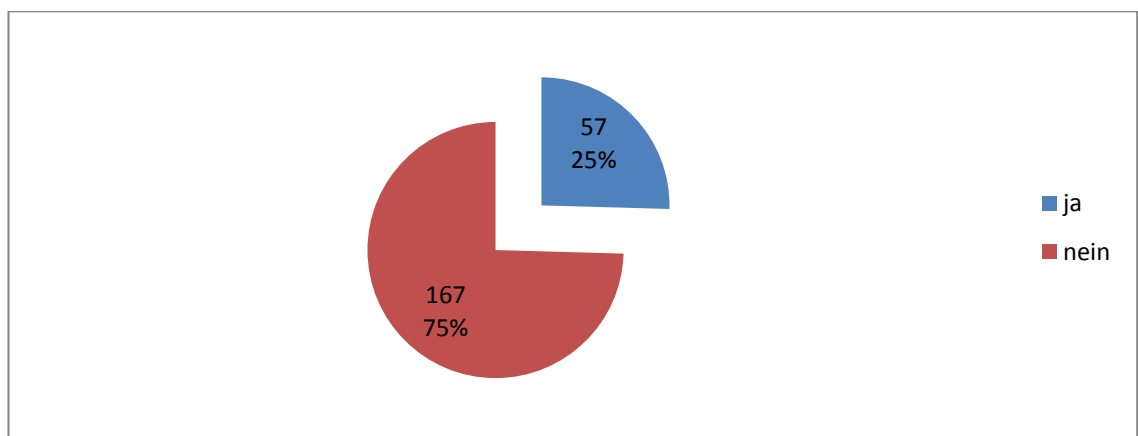


Abbildung 76: Lokalrezidive bei Kontinuitätsresektion, n=224

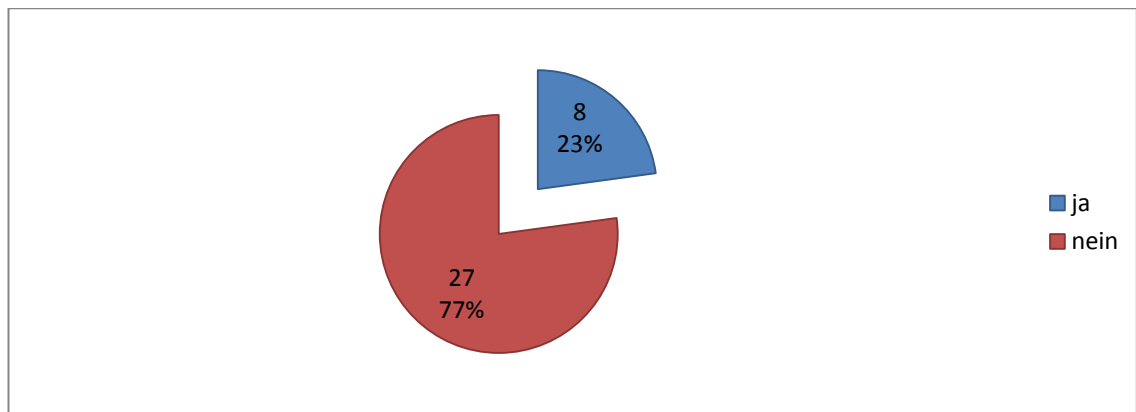


Abbildung 77: Lokalrezidive bei Kastenresektion, n=35

Zur Beantwortung der Frage, ob in den beiden Resektionsgruppen proportional gleich viele Rezidive auftreten, wurde die folgende Vierfeldertafel aufgestellt:

Tabelle 11: Lokalrezidive der Resektionsarten

	Kein Lokalrezidiv	Lokalrezidiv	Gesamt
Kontinuitätsresektion	167	57	224
Kastenresektion	27	8	35
Zusammen	194	65	259

Die Auswertung dieser mit dem χ^2 -Test ergab den Wert 0,108; der zugehörige p-Wert ist 0,75 und somit nicht signifikant.

Auch im Vergleich von unbefallenem und befallenem Knochen zeigte sich kein prozentualer Unterschied in dem Auftreten von Lokalrezidiven. 28 (25 %) der 110 Patienten mit Knochenbefall und 37 (25 %) der 149 Patienten ohne Knochenbefall entwickelten im Verlauf ein Tumorrezidiv (Abb. 78 und 79).

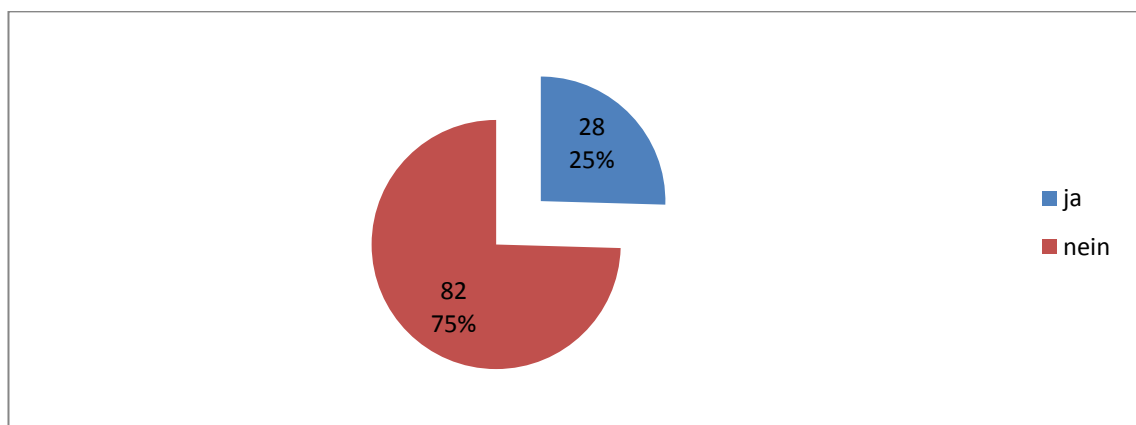


Abbildung 78: Lokalrezidive bei Knochenbefall, n=110

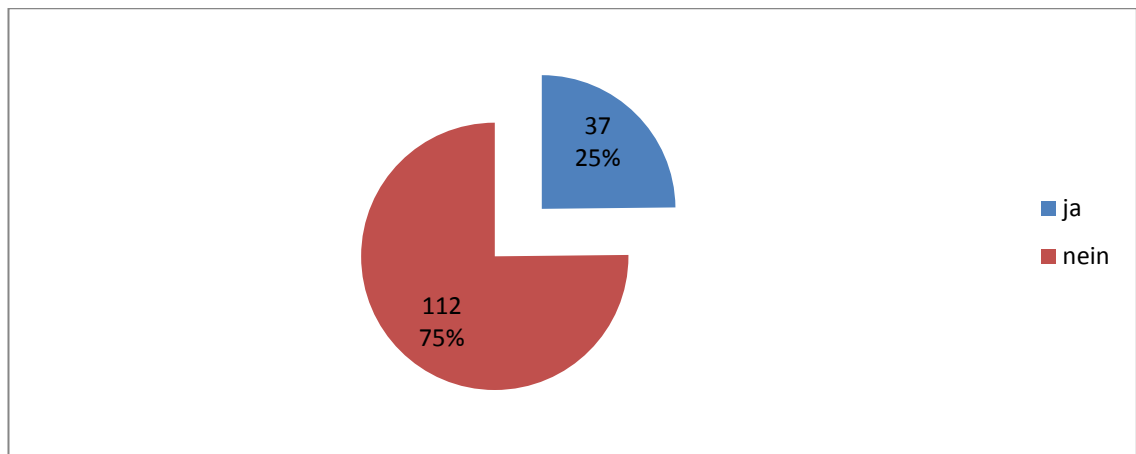


Abbildung 79: Lokalrezidive bei nicht befallenen Knochen, $n=149$

Dies kann mittels der folgenden Vierfeldertafel bestätigt werden:

Tabelle 12: Lokalrezidive bei Knochenbefall

	Kein Lokalrezidiv	Lokalrezidiv	Gesamt
Befallener Knochen	82	28	110
Nicht befallener Knochen	112	37	149
Zusammen	194	65	259

Die Auswertung der Vierfeldertafel mit dem χ^2 -Test ergab den Wert 0,013; der zugehörige p-Wert ist 0,91 und somit nicht signifikant.

3.6 Überlebenszeit

Die Überlebenszeit ist in dieser Arbeit als die Zeit zwischen Operationsdatum und Sterbedatum bzw. letztem bekannten Vitaldatum (letzter Tag der Kontrolle) definiert.

Es wurden alle Daten für die Berechnung der Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Als zensierte Überlebensdaten galten diejenigen, bei denen entweder kein Sterbedatum ermittelt werden konnte und als Endzeitpunkt das letzte bekannte Vitaldatum verwendet wurde oder bei denen am Beobachtungsende bekannt war, dass diese noch leben und somit die tatsächliche Überlebenszeit noch nicht bekannt war.

Bei 166 (64 %) der 259 Patienten konnte ermittelt werden, ob diese noch leben oder bereits verstorben sind. Von den restlichen 93 Patienten wurde der Zeitpunkt der letzten datierten Vorstellung, sowohl in der Kieferklinik als auch bei niedergelassenen Haus- und Zahnärzten, dokumentiert.

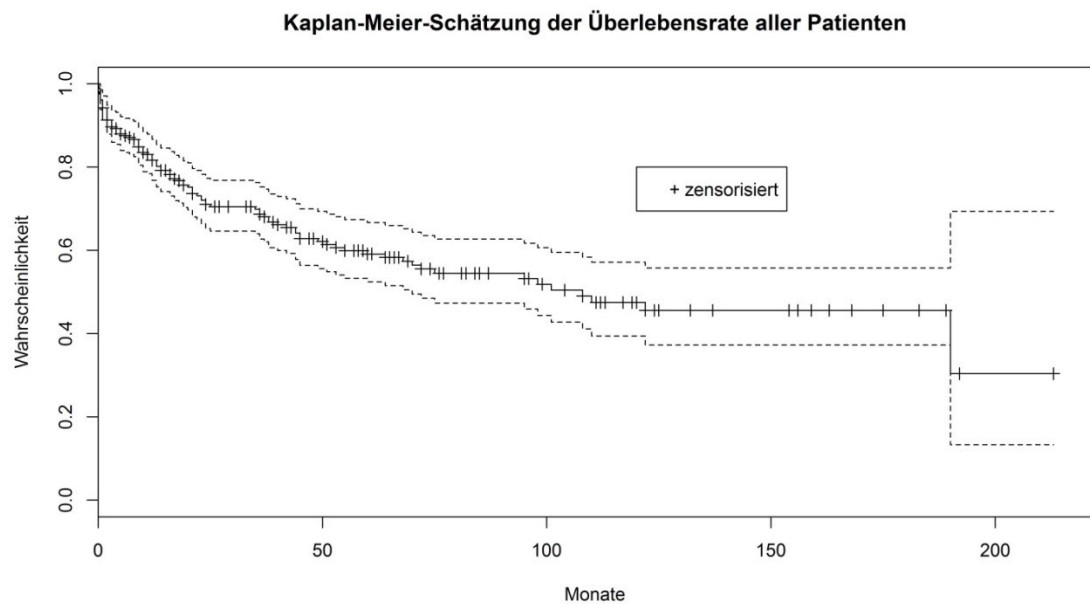


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebensrate aller Patienten ($n=259$)

Ein Vergleich zwischen der postoperativen Überlebenszeit bei Kontinuitäts- und Kastenresektion ist aufgrund der geringen Anzahl der bekannten Überlebenszeit bei Kastenresektionspatienten nicht aussagekräftig, soll aber dennoch hier aufgezeigt werden.

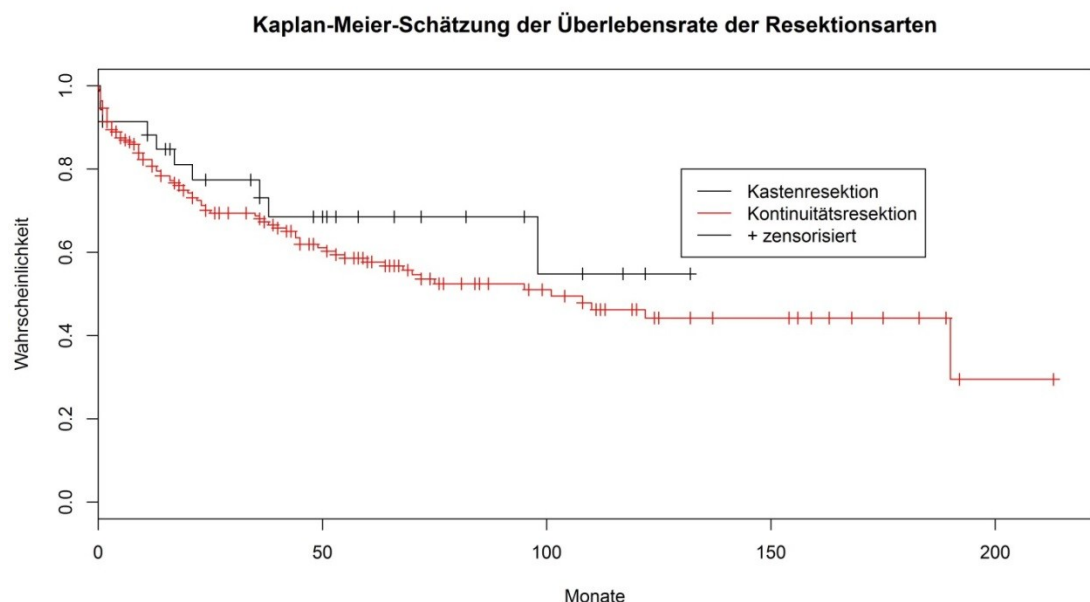


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebensraten bei Kasten- ($n=35$) und Kontinuitätsresektion ($n=224$)

Zum Vergleich der beiden Überlebenszeitfunktionen wurde der Log-Rank-Test

durchgeführt. Die χ^2 -Teststatistik ergab einen Wert von 0,9, welches einem p-Wert von 0,344 entspricht. Die beiden Überlebenszeitfunktionen unterscheiden sich also nicht signifikant.

Zudem wurde eine Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebensraten durchgeführt bei Patienten mit Knochenbefall und denen ohne Knochenbefall (s. Abb. 82).

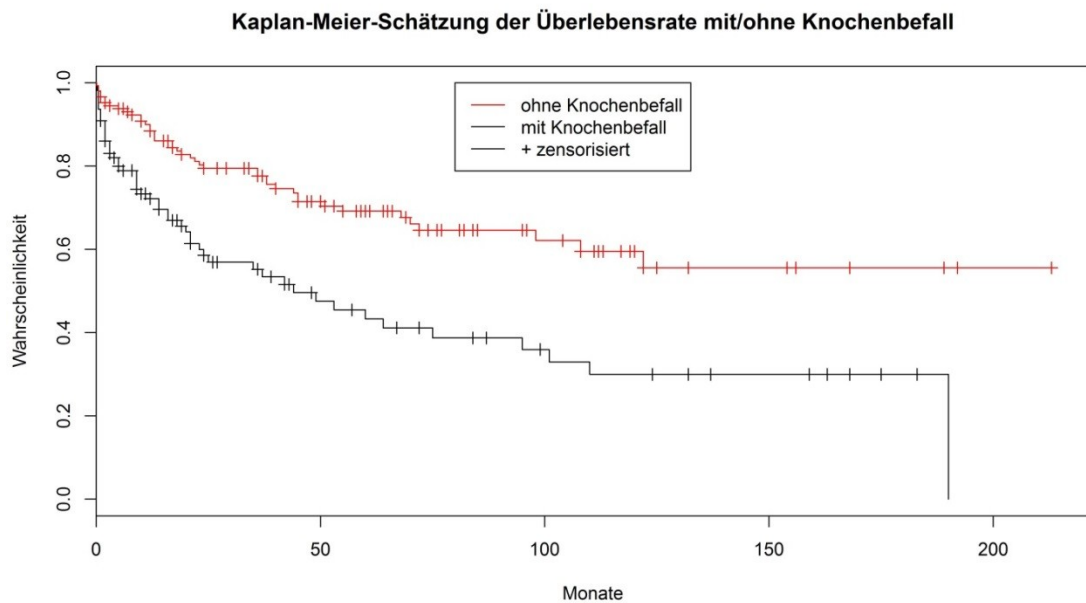


Abbildung 82: Überlebensrate mit ($n=110$) und ohne ($n=149$) Knochenbefall

Zum Vergleich der beiden Überlebenszeitfunktionen wurde der Log-Rank-Test durchgeführt. Die χ^2 -Teststatistik ergab einen Wert von 17,5, welches einem p-Wert von 0,00003 entspricht. Die beiden Überlebenszeitfunktionen unterscheiden sich also signifikant.

Zur detaillierteren Untersuchung wurde in der nächsten Grafik die Patientengruppe ohne Knochenbefall nach den Resektionsarten unterschieden. Die Kurve Kastenresektion mit Knochenbefall wurde aufgrund der niedrigen Patientenanzahl von fünf nicht dargestellt.

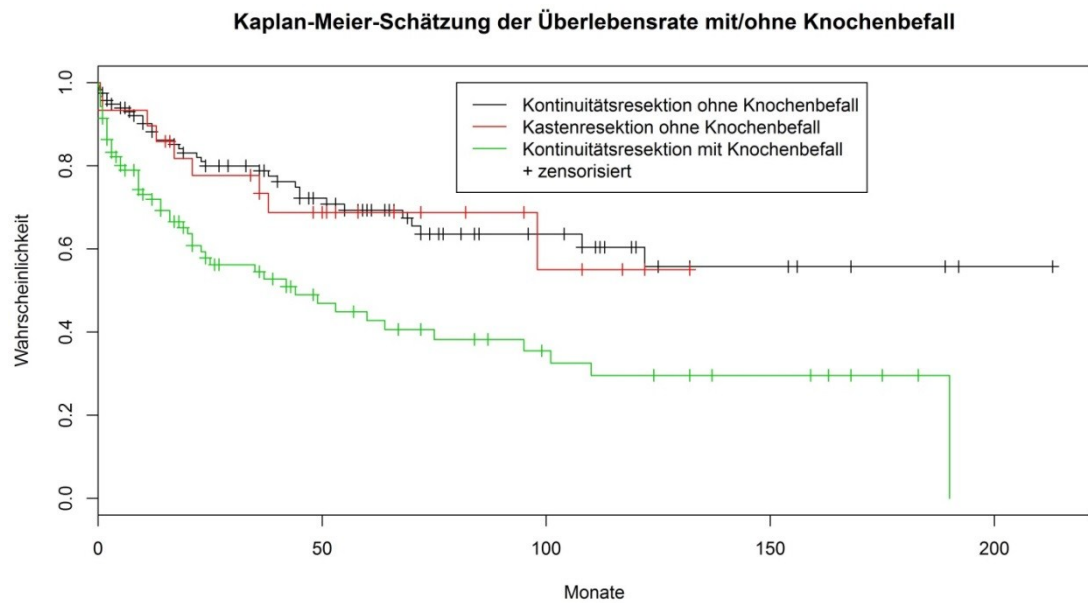


Abbildung 82: Überlebensrate bei Patienten mit/ ohne Knochenbefall mit Aufteilung der beiden Resektionsarten

Diese drei Kurven wurden mittels des Log-Rank-Tests jeweils paarweise miteinander verglichen. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Kontinuitätsresektion ohne Knochenbefall und Kontinuitätsresektion mit Knochenbefall ($p = 0,00005$) und Kastenresektion ohne Knochenbefall und Kontinuitätsresektion mit Knochenbefall ($p = 0,031$). Nicht signifikant war hingegen der Unterschied der beiden Gruppen ohne Knochenbefall ($p = 0,87$).

Ebenfalls wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode die Überlebensrate mit und ohne Rezidiv dargestellt:

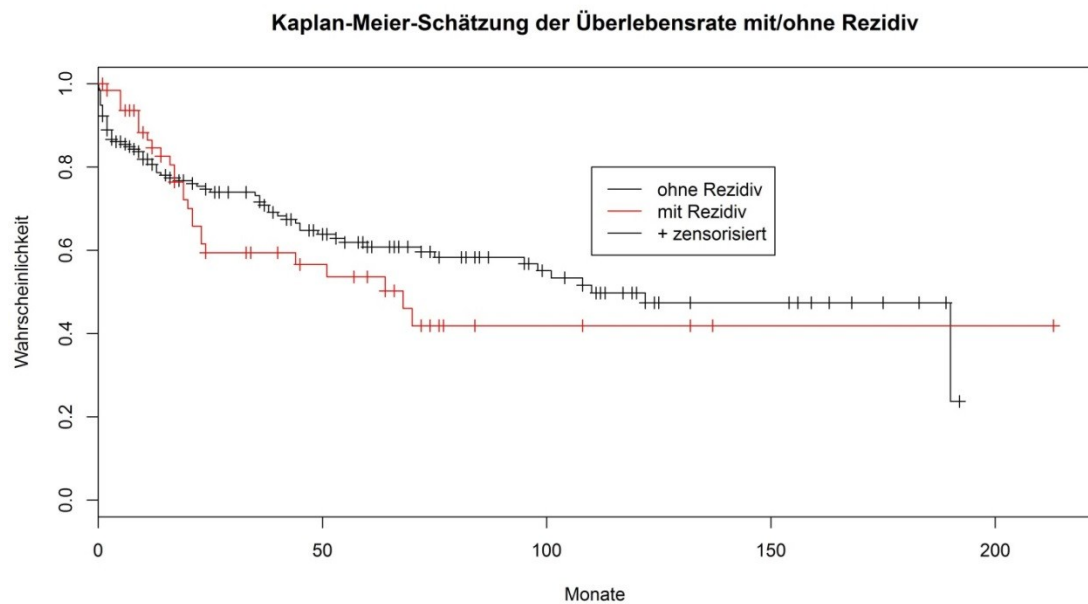


Abbildung 83: Überlebensrate bei Patienten mit (n=65) und ohne Rezidiv (n=194)

Zum Vergleich der beiden Überlebenszeitfunktionen wurde der Log-Rank-Test durchgeführt. Die χ^2 -Teststatistik ergab einen Wert von 0,7, welches einem p-Wert von 0,418 entspricht. Die beiden Überlebenszeitfunktionen unterscheiden sich also nicht signifikant.

Die Ermittlung der 5-Jahres-Überlebensraten nach dem Verfahren von Kaplan-Meier ist wegen der hohen Anzahl an zensorisierten Werten nicht sicher aus den Überlebensratenkurven abzulesen. Dennoch sollen die Ergebnisse hier dargestellt werden:

Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten betrug 59 % (siehe Abb. 79), bei Kastenresektion 68 % (siehe Abb. 80), bei Kontinuitätsresektion 57 % (siehe Abb. 80), ohne Knochenbefall 69 % (siehe Abb. 81), mit Knochenbefall 43% (siehe Abb. 81), mit Rezidiv 53% und ohne Rezidiv 60 % (siehe Abb. 83).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden von insgesamt 259 Patienten, die in dem Zeitraum von 1996 bis 2010 in der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Plastischen Gesichtschirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle eine Unterkieferresektion erhalten haben, Daten erhoben und mit Hilfe eines Fragebogens archiviert. Zudem wurden alle von Tumor befallenen Knochenresektate erneut histologisch untersucht.

Der Charakter dieser Studie ist demnach unizentrisch und retrospektiv. Außerdem handelt es sich um eine retrolektive Arbeit, da das Patientenkollektiv erst festgelegt wurde, nachdem die Daten aufgezeichnet wurden.

Vorteile solcher Studien, im Gegensatz zu prospektiven Studien, sind der geringe Kostenaufwand, die Möglichkeit, Daten einer langen Zeitspanne auszuwerten und der sofortige Erhalt der Ergebnisse. Als Nachteil ist zu nennen, dass für eine aussagekräftige Studie möglichst viele Patienten und ihre Falldaten benötigt werden, was oft durch eine ungenügende Instandhaltung von Daten in der Vergangenheit unter anderem wegen fehlender technischer Möglichkeiten, erschwert wird. Außerdem muss für retrospektive Studien mit inhomogenem Datenmaterial und nicht standardisierten Dokumentationen gearbeitet werden. Das Fehlen einiger Daten im Ergebnisteil ist darauf zurückzuführen.

4.1 Diskussion des Patientengutes und der Tumoreigenschaften

Vorab ist die hohe Patientenzahl von 259 zu erwähnen, die mit anderen deutschen Arbeiten durchaus vergleichbar ist (Dissertation Christ, Freiburg 2013, 287 Patienten), (Dissertation Pezeshgi, Würzburg 2007, 180 Patienten), (Dissertation Bese, Würzburg 2007, 239 Patienten), (Wolff, Heidelberg 2004, 136 Patienten), (Mücke, München 2011, 334 Patienten).

Besonders zeichnet sich diese Arbeit jedoch durch die hohe Anzahl (110) an erneut aufwendig histologisch untersuchten befallenen Knochenresektaten aus, auf die im Verlauf später eingegangen werden soll.

4.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

In der vorliegenden Arbeit wurde ermittelt, dass insgesamt 176 Männer (68 %) und 83 Frauen (32 %) aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle an der

Mandibula operiert wurden. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,1:1. Eine Tendenz in Richtung der weiblichen Patienten konnte beobachtet werden. Betrachtet man die einzelnen Behandlungsjahre, so liegt die größte Differenz in den Jahren 1996 und 2010, bei denen sich ein Geschlechterverhältnis Männer:Frauen von 6:1 und 1:2 zeigte.

Der Altersmittelwert des gesamten eingeschlossenen Düsseldorfer Patientenkollektivs lag bei 62,3 Jahren. Bei den weiblichen Patienten lag der Altersmittelwert bei 66,2 Jahren, bei den männlichen bei 60,4 Jahren. Frauen waren somit zum Zeitpunkt der Operation im Durchschnitt 5,8 Jahre älter. Drei von 259 (1,1 %) Patienten waren zwischen 31 und 40 Jahre alt, davon zwei Männer und eine Frau.

Im Jahr 2010 erkrankten in Deutschland 9340 Männer und 3490 Frauen an einem Karzinom der Mundhöhle und des Rachens, was einem Verhältnis von 2,7:1 entspricht. Von allen Krebserkrankungen in Deutschland macht dies 3,5 % bei Männern, beziehungsweise 1,5 % bei Frauen aus und steht somit auf Platz 5, beziehungsweise Platz 16 der häufigsten Krebserkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Männern bei 61 Jahren und bei Frauen bei 65 Jahren. (Robert Koch Institut) Im Rückblick zeigte sich im Jahr 2006 in Deutschland eine Neuerkrankungsrate von 7930 Männern und 2930 Frauen, was ebenfalls einem Geschlechterverhältnis von 2,7:1 entspricht (Robert Koch-Institut, 2010).

Die Zahl der Erkrankungen nimmt bei Männern aktuell nicht mehr und bei Frauen nur noch geringfügig zu. In der Literatur findet man sehr unterschiedliche Geschlechterverhältnisse. In einer retrospektiven Arbeit von Pezeshgi-Khorasgani (2007) aus Würzburg, die 180 Patienten mit einem N1-, N2- und N3-Plattenepithelkarzinom untersuchte, zeigte sich ein Verhältnis von 5,9:1. Müller (2004) aus Würzburg erhielt bei einem sehr großen Patientenkollektiv von 1106 Patienten aus dem Beobachtungszeitraum 1981 bis 2001 ein Verhältnis von 4:1. Eine andere Arbeit aus Würzburg von Bese (2007), die 239 Patienten mit N0-Plattenepithelkarzinomen beobachtete, erhielt ein Verhältnis von 3,1:1.

Bei Udeabor et al. (2012) aus Hannover zeigte sich in einer retrospektiven 20-jährigen Analyse von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und des Oropharynx ein Verhältnis von 733 (75%) Männern zu 244 (25%) Frauen, also 3:1.

Stoll (2006) aus Tübingen ermittelte bei einem Patientengut von 181 Patienten eine Geschlechterverteilung von 2,8:1.

Kruchten (2011) aus Gießen konnte in ihrer Arbeit über 218 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle ein Verhältnis von 2,5:1 erheben.

Eine Arbeit aus Freiburg (Christ 2013) berichtete bei einem Gesamtkollektiv von 287

Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, der Zunge oder des Unterkiefers von einem Männer:Frauen-Verhältnis von 2,3:1.

Neuere Studien zeigen noch deutlicher den zunehmenden Ausgleich des Geschlechterverhältnisses, wie zum Beispiel von Ling (2013), der 210 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Zunge retrospektiv untersuchte und ein Verhältnis von 1,16:1 ermittelte, oder von Süslü et al. (2013), die bei 138 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Zunge ein Verhältnis von 1,12:1 beschrieben. Mosleh-Shirazi (2009) berichtet in einer iranischen unizentrischen Studie bei Patienten mit Zungenkarzinom sogar von einem Verhältnis von 1:1,1 (Männer:Frauen).

Das Geschlechterverhältnis von 2,1:1 in dieser Arbeit entspricht dem in der Literatur verzeichneten aktuellen Trend.

Männer sind in Deutschland bei einem mittleren Erkrankungsalter von 61 Jahren früher betroffen als Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren. (Robert-Koch-Institut 2010)

Das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose lag bei Christ (2013) bei 58,75 Jahren, wobei hier nicht zwischen Frauen und Männern unterschieden wurde. Bei Kruchten (2011) betrug das mittlere Erkrankungsalter 58,4 Jahre, der berechnete männliche Altersmittelwert lag bei 57,5 Jahren, der weibliche Altersmittelwert lag mit 60,7 Jahren um 3,2 Jahre höher.

Bei Udeabo (2012) zeigte sich bezüglich des Alters ein Durchschnittsalter aller Patienten von 57,6 Jahren. 38 von 977 (3,9%) Patienten waren unter 40 Jahre alt. Von diesen jungen Patienten waren etwa 80% männlichen und 20% weiblichen Geschlechtes. Bei Müller (2011) betrug das mittlere Erkrankungsalter 59 Jahre, hier waren die Männer durchschnittlich 6,3 Jahre jünger.

Eckert (2009) aus Halle-Wittenberg ermittelte ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 59,4 Jahren, der jüngste Patient war 26 und der älteste 83 Jahre alt.

Etwas höhere Altersangaben finden sich bei Stoll (2006); hier waren die Männer im Durchschnitt 63 Jahre und die Frauen 69 Jahre alt.

Die in dieser Arbeit ermittelten Alterswerte stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Werten überein. Eine Zunahme des Durchschnittsalters im Laufe der OP-Jahre ist mit Zunahme des Frauenanteils zu erklären.

4.1.2 Nikotin- und Alkoholkonsum

Die wichtigsten Auslöser für Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachens sind

Tabak- und Alkoholkonsum. Die Kombination beider Faktoren ist besonders schädlich. Im Jahr 2010 lag laut dem Robert-Koch-Institut der Anteil der aktuell Rauchenden in Deutschland bei 30 %. Dabei war die Raucherquote bei Männern deutlich höher als bei Frauen (34 % vs. 26 %).

Von den 259 beobachteten Patienten aus dieser Studie wiesen 65 % einen chronischen Nikotin- und 52 % einen chronischen Alkoholkonsum auf. 49 % aller Patienten konsumierten sogar beide Genussmittel. Da in 18 %, bzw. 21 % der Fälle keine Angabe über das Konsumverhalten gemacht wurde, könnten diese Zahlen sogar noch höher liegen. Auffällig war zudem, dass bei 78 % der Männer ein chronischer Nikotin- oder Alkoholkonsum vorlag und 61 % aller Männer sogar einen Abusus beider Noxen aufwiesen. Weibliche Patienten zeigten deutlich niedrigere Werte. 48 % gaben einen chronischen Nikotin- oder Alkoholkonsum an, 24 % aller Frauen konsumierten beides. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied zeigte sich auch in anderen Studien. Bei Stoll (2006) betrug der Anteil an Rauchern bei Männern 75 % und bei Frauen 32 %. Regelmäßiger Alkoholkonsum wurde von 62 % der Männer und von 19 % der Frauen angegeben. Die Kombination der Risikofaktoren betrug bei Männern 55 % und bei Frauen 17 %.

Bei Kruchten (2011) gaben insgesamt 63,8 % der Patient/innen (n=139) einen Ko-Konsum an. Es konsumierten mehr Männer (74,4 %, n=116) als Frauen (37,1 %, n=23) beide Noxen.

Bei Ribeiro (2010) aus Brasilien waren 100 (91 %) von 110 Patienten Raucher und 82 (75 %) Alkoholkonsumenten.

Ein Großteil der Düsseldorfer Studienpatienten zeigt somit die klassischen Risikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms und ist vergleichbar mit der gängigen Literatur.

4.1.3 Chirurgisches Vorgehen

In der vorliegenden Studie wurde bei 224 (86 %) der 259 Patienten eine Kontinuitätsresektion des Unterkiefers, bei 35 (14 %) Patienten eine Kastenresektion durchgeführt. Betrachtet man die einzelnen Behandlungsjahre, so fällt eine besonders hohe Zahl an Kastenresektionen im Jahr 2002 auf, die jedoch von einer ebenfalls hohen Anzahl an Kontinuitätsresektionen ausgeglichen wird.

Zu bemängeln ist das ungleiche Verhältnis der Anzahl der beiden Resektionsarten, die im Vergleich in einigen Punkten dieser Arbeit nicht immer aussagekräftige Werte

ergeben, beziehungsweise diese aufgrund der geringen Anzahl an Kastenresektionen in Frage zu stellen sind. Zurückzuführen ist dies auf die retrospektive Betrachtung dieser Studie, die keinen Einfluss auf eine gleiche Verteilung der beiden Gruppen hat.

Dieses ungleiche Verhältnis der Resektionsarten zeigt sich in fast jeder vergleichbaren Studie, jedoch nicht immer mit dem gleichen Schwerpunkt. Bei Abler (2005) aus Stuttgart zeigt sich ein Verhältnis von 112 zu 40 (Kontinuitäts- vs. Kastenresektion), bei Guerra et al. (2003) und O'Brien et al. (2003) hingegen ist das Verhältnis genau umgekehrt mit 37 Kasten- zu 13 Kontinuitätsresektionen, beziehungsweise 94 Kasten- zu 33 Kontinuitätsresektionen. Diese Zahlen machen die jeweiligen kliniksinternen Regelungen für eine Mandibularesektion deutlich.

Der hohe Anteil an Kontinuitätsresektionen in den vergangenen 15 Jahren ist unter anderem auf die noch nicht hochauflösenden bildgebenden Verfahren zurückzuführen. Zudem gibt oder gab es kein operatives Standardverfahren (SOP), jeder Operateur entscheidet eigenständig in welchem Ausmaß er den Unterkiefer reseziert. Auch interdisziplinäre Tumorboardbeschlüsse werden im Universitätsklinikum Düsseldorf erst seit einigen Jahren festgelegt. Eine einheitliche Leitlinie wurde im Jahr 2012 veröffentlicht, also nach dem in dieser Studie zu beobachtenden Zeitraum. Mit Hilfe dieser Leitlinien und neuer präoperativer diagnostischer Verfahren wird die Findung eines Therapieregimes heutzutage vereinfacht.

Die Rekonstruktionsoperationen werden im Kapitel der Komplikations- und Folgeoperationen diskutiert.

4.1.4 Tumorlokalisation

In der vorliegenden Studie war mit 36 % der Fälle der Mundboden (anterior sowie seitlich rechts und links) die Haupttumorlokalisation, gefolgt von den Karzinomen der Alveolarfortsätze (31 %), der Zunge (11 %) und der Wange (10 %).

Bei Udeabo et al. (2012) zeigte sich von 977 Patienten mit 42,2 % der Mundboden als die häufigste Lokalisation gefolgt von 22,5 % der Zunge. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in der Dissertation von Pezeshgi-Khorasgani (2007) mit einem Auftreten der Tumore von 38,3 % im Bereich des Mundbodens und 24,4 % im Bereich der Zunge. Auch Stoll (2006), Kruchten (2011) und Eckert (2009) beschreiben den Mundboden und die Zunge als häufigste Tumorlokalisation.

Bei Jung (2010) aus Würzburg zeigte sich bei 103 Patienten mit Mandibularesektion eine Mundbodenbeteiligung von 40,8 %, gefolgt von einer Alveolarkammbeteiligung

mit 36,9 %.

Die in dieser Arbeit ermittelten Lokalisationen stimmen somit mit der gängigen Literatur überein.

4.1.5 TNM-Stadium, R-Status und Grading

In der vorliegenden Untersuchung machten die Patienten mit Stadium T1 einen Anteil von 19%, die Patienten mit Stadium T2 einen Anteil von 32 % aus. 16 Patienten (6 %) hatten den Status T3 und 112 Patienten (43 %) den Status T4.

Bei Udeabo et al. (2012) zeigte sich bezüglich des T-Stadiums bei 32 % von 977 Patienten ein Stadium T1, bei 26,2 % ein Stadium T2, bei 12,5 % ein Stadium T3 und bei 21,6 % ein Stadium T4. In der vorliegenden Arbeit liegt der T4-Wert deutlich höher, da hier nur Patienten beobachtet wurden, die einer radikalen Tumoroperation unterzogen wurden und nicht alle Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom ohne bestimmte Therapie.

Bei Christ (2013) wiesen 50,37 % einen Tumor der Größe pT1, 31,11 % einen pT2-, 4,07 % einen pT3- und 14,45 % einen pT4-Tumor auf. Zudem konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Lymphknotenbefall hergestellt werden. Süslü (2013) und Ling (2013) beschreiben beide die Tumordicke als wichtigster prognostischer Faktor für lokoregionale Rezidive und der Überlebensrate. Diese Aussage konnte in mehreren Studien bestätigt werden. Bei Kruchten (2011) sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate von 80 % bei pT1-Tumoren auf 40 % bei pT4-Tumoren.

Betrachtet man die einzelnen N-Kategorien innerhalb des Düsseldorfer Patientenkollektivs, so konnte der Großteil, nämlich 57 %, der N0 – Kategorie zugeordnet werden. Bei 15 % der Patienten wurde ein N1- bzw. bei 27 % ein N2-Status, und bei 1 % ein N3-Status diagnostiziert. Vergleichbar sind die Ergebnisse des DÖSAK-Tumorregisters (Howaldt, 2000). Darin wurden 34 % dem N0– Stadium zugeordnet und N1- und N2-Malignome wurden mit 27 % und 38 % registriert. Die Zuordnung zum Stadium N3 lag bei 1 %.

Ähnliche Zahlen finden sich auch in anderen Studien, wie beispielsweise bei Christ (2013), bei der 64,4 % einen N0-Status und 33,4 % eine Lymphknotenmetastasierung aufwiesen, nicht unterscheidend ob N1, N2 oder N3. Eine 37 %ige Lymphknotenmetastasierung zeigt sich bei Stoll (2006), bei Kruchten (2011) lag diese bei 39,4 %.

Fernmetastasierungen treten bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle selten auf.

Im Düsseldorfer Patientengut wiesen drei (1,2 %) von 259 zum Zeitpunkt der Operation

eine Fernmetastasierung auf. Zwei von ihnen starben bereits in den ersten drei Monaten nach der Tumoroperation.

Pezeshgi-Khorasgani (2007) konnte eine Fernmetastasierung bei drei (2 %) von 180 Patienten feststellen. Bei Bese (2007) und Müller (2004) lag die Fernmetastasierungsrate bei 1,3 % und bei Kruchten (2011) bei 1 %.

Bezüglich der UICC-Stadien zeigte sich in der vorliegenden Studie der größte Anteil der Patienten mit 140 (54 %) mit Stadium IVa, gefolgt von 49 Patienten (19 %) mit Stadium II und 36 Patienten (14 %) in Stadium I. Im Stadium III befanden sich zum Zeitpunkt der Operation 27 Patienten (10 %) und drei, beziehungsweise vier Patienten in den Stadien IVb und IVc. Der hohe Anteil an Stadium IVa-Patienten ist, wie oben bereits erwähnt, dem hohen Anteil an pT4-Patienten zuzuschreiben.

Bei Ribeiro (2000) erbrachte eine Untersuchung von 110 Patienten bei 12,7 % ein UICC-Stadium I, bei 18,1 % ein Stadium II, bei 27,2 % ein Stadium III und bei 41,8 % ein Stadium IV.

Der R-Status in dieser Arbeit zeigt, dass eine R0-Resektion in 55 % der Kontinuitäts- und in 60 % der Kastenresektionen erreicht wurde. Auffällig sind die hohen Zahlen des nicht bestimmbar oder nicht angegebenen Resttumorstatus (Rx), welche 30 %, bzw. 29 % betragen. Jedoch muss man bedenken, dass diese Schreibweise in den 90er und frühen 2000er Jahren noch nicht üblich war und deswegen fehlt. Es ist anzunehmen, dass das Fehlen des R-Status bei den älteren histologischen Befunden einer R0-Resektion entspricht.

Bei Brown (2002) zeigte sich bei 65 Kontinuitätsresektionen ein R0-Status (sowohl „clear“ als auch „close margin“) von 94 %, bei den 35 Kastenresektionen von 97 %. Bei Bese (2007) konnte eine R0-Resektion in 95,7 % erreicht werden.

Man kann davon ausgehen, dass bei einer gewissen Tumorgroße und Knocheninfiltration eine komplette Resektion mittels einer Kastenresektion erreicht werden kann.

Im Düsseldorfer Patientenkollektiv ergab sich bezüglich des Differenzierungsgrades bei 75 % ein mäßig differenziertes Plattenepithelkarzinom (G2), bei 20 % ein schlecht differenziertes (G3), bei 4 % ein gut differenziertes (G1) und lediglich bei 1 % ein undifferenziertes Gewebe (G4).

Die Fähigkeit zu metastasieren hängt mit dem Differenzierungsgrad der Tumorzellen zusammen (Rivera 2014). Dies lässt sich in dieser Studie lediglich dadurch bestätigen, als dass zum einen beide Patienten mit einer pulmonalen Fernmetastasierung den Grad G3 aufwiesen und zum anderen von 112 Patienten mit Lymphknotenmetastasierung

kein Patient ein Stadium G1 besaß.

Bei Udeabo et al. (2012) wiesen von 977 Patienten 68,8 % einen G2-, 14,4 % einen G1-, 10,7 % einen G3- und 0,2 % einen G4-Status auf.

Bei Bese (2007) ergab das histologische Grading einen G1-Anteil von 23,9 %, einen G2-Anteil von 56,4 %, 17,5 % für G3- und 2,1 % für G4-Tumore.

Diese Arbeit weicht somit nicht signifikant von den Ergebnissen anderer Studien bezüglich der TNM-Klassifikation, bzw. des UICC-Stadiums ab.

4.2 Diskussion der histopathologischen Auswertungen

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Knocheninfiltration des Plattenepithelkarzinoms bei 110 (42 %) der 259 Patienten.

Die Prävalenz einer Mandibulainfiltration des Tumors schwankt in der Literatur zwischen 12 % und 56 %. (Handschele 2012) (Chen 2011) (Rao 2004) In Arbeiten aus Deutschland zeigt sich bei Stoll (2006) eine Knochenbeteiligung von 17 %, bei Abler (2005) von 27 % und bei Jung (2010) sogar von 82 %.

Nomura (2005) untersuchte 176 Knochenhistologien von Patienten, die aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms eine Mandibulektomie erhalten hatten. 65 % zeigten eine Knochenbeteiligung, 35 % waren tumorfrei.

Im Vergleich der beiden Resektionsarten konnte in dieser Arbeit bei 105 der 224 (47 %) Kontinuitätsresektaten eine Infiltration des Plattenepithelkarzinoms nachgewiesen werden, wohingegen es bei den Kastenresektaten fünf von 35 (14 %) waren. Dieses Ergebnis war hoch signifikant ($p < 0,0003$). Dies lässt auf die gründliche klinische Untersuchung und Diagnostik schließen, die den Operateur zu einer knochensparenden Resektion bewogen hat.

Brown et al. (2002) untersuchten in einer retrospektiven Analyse an 100 nicht vorbehandelten Patienten das Vorhandensein und das Ausmaß der Tumordinvasion des Unterkiefers, um das Auftreten von unnötigen Segmentresektionen zu ermitteln. Die Invasion betrug 33 % (8/35) für Kasten- und 83 % (54/65) in Segmentresektionen des Unterkiefers.

In einer weiteren Arbeit (Brown 2005) zeigte sich bei 33 Kastenresektionen eine 44 %ige Infiltrationsrate (15/33) und bei 44 Segmentresektionen eine 91 %ige Infiltrationsrate (40/44).

Bei Ord (1997) zeigten 65 % der Kontinuitätsresektionen und 7,6 % der Kastenresektionen eine Knocheninvasion des Plattenepithelkarzinoms.

Patel et al. (2008) untersuchten 111 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Eine Knocheninvasion lag bei 46 % der Kastenresektionen und bei 94 % der Kontinuitätsresektionen vor.

Chen (2011) konnte bei 43 Patienten, die aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms eine Kastenresektion erhalten hatten, eine Knochenbeteiligung von 16,3 % nachweisen.

Die vorliegende und die oben genannten Arbeiten verdeutlichen, dass eine präoperative Knocheninfiltrationsrate eher über- als unterschätzt wird.

Histopathologisch unterscheidet man einen erosiven von einem infiltrativen Typ der Knochenbeteiligung.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei 54 (49 %) der 110 befallenen Resektate ein infiltratives und bei 38 (35 %) ein erosives Muster. Bei 18 (16 %) Knochenresektaten konnte das Infiltrationsmuster nicht eruiert werden. Eine Unterscheidung zwischen beiden Resektionsarten war aufgrund der geringen Anzahl an befallenen Kastenresektaten nicht aussagekräftig und wird daher nicht in die Diskussion mit einbezogen.

Bei Brown (2002) wurde bei 32 (52 %) von 62 tumorbefallenen Knochen eine erosive Infiltration ermittelt. Differenziert waren hiervon 6 (75 %) von acht Kastenresektaten und 26 (48 %) von 54 Kontinuitätsresektaten.

Bei Nomura (2005) berührte der Tumor in 33 % (59) der Fälle das Periost (histologisch kein Knochenbefall), den kortikalen Knochen in 23 % (40) (zu vergleichen mit erosivem Wachstum), und in 9 % (15) das Knochenmark.

Hong (2001) untersuchte 16 tumorbefallene Knochenresektate. Davon zeigten zehn (62,5 %) einen infiltrativen, fünf (31,3 %) einen erosiven und eines (6,2 %) einen gemischten Typ.

Bei Pandey (2007) wurden 25 unterkieferresezierte Patienten mit Knocheninfiltration bezüglich der Infiltrationsart, -lokalisation und -tiefe untersucht. Es zeigte sich bei 14 (56 %) Präparaten ein invasives und bei elf (44 %) Fällen ein erosives Befallsmuster. Ein bis auf die Kortikalis (Rinde) reichender Tumor zeigte sich in 5 (20 %), bis in den Markraum erstreckten sich 15 (60 %) und weitere fünf (20 %) Fälle infiltrierten den Knochen durch den unteren Alveolarkanal.

Brown (2005) konnte einen erhöhten Anteil an infiltrativem Tumorwachstum bei Segmentresektionen erkennen. Diese Histologien zeigten zu 57 % (25/ 44) ein infiltratives Wachstum, während hingegen nur 24 % (8/33) der Kastenresektate ein infiltratives Wachstum zeigten.

Die vorliegende Arbeit bestätigt den in der Literatur gefundenen höheren Anteil an

invasivem Infiltrationsmuster.

Brown beschrieb 1995 eine Progression vom erosiven zum infiltrativen Typ während der Ausbreitung des Tumors im Knochen. Wong berichtete 2000 von einer signifikant schlechteren Prognose bei infiltrativem im Vergleich zum erosivem Wachstumsmuster. Das infiltrative Muster wies ein aggressiveres Verhalten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Rezidive sowie eine kürzere krankheitsfreie Überlebenszeit auf. Es zeigte sich ein 3-Jahres-Rezidiv-freies Überleben bei erosivem Befall von 73 % und bei invasivem Befall von 30 %.

Wichtig für die Therapieentscheidung ist die Kenntnis über die verschiedenen Wege der Tumordinfiltration. Es konnte gezeigt werden, dass in der Mehrheit eine Ausbreitung im Unterkiefer durch direkte Infiltration des Tumors durch den Kieferkamm oder die linguale kortikale Platte erfolgt (Brown 2003). Im Jahr 2002 schreibt Brown über drei Infiltrationsorte in den Knochen bei sehr ausgedehnten Tumoren, zum einen über die Alveole (kranial), den mittleren Hauptteil oder den unteren Rand des Unterkiefers. In solchen Fällen empfiehlt er eine Kontinuitätsresektion.

Im Düsseldorfer Patientenkollektiv wurde ebenfalls zwischen drei Infiltrationslokalisationen unterschieden. Es zeigte sich bei 73 (66 %) eine Invasion von kranial. Eine laterale Tumordinvasion, nicht unterscheidend ob von bukkal oder lingual, konnte bei 15 (14 %) Resektaten nachgewiesen werden. Ein kombiniertes Eindringen in den Unterkieferknochen zeigte sich bei vier (4 %) Resektaten, von kaudal lediglich bei einem (1 %). 17 (15 %) histologische Präparate waren bezüglich des Infiltrationsortes nicht auswertbar.

Im Jahr 2003 stellte Brown fest, dass es keinen bevorzugten Eintrittsweg des Tumors in den Unterkiefer gibt. Er berichtete, dass der Tumor an seiner Auflagefläche zum Unterkiefer in diesen eintritt, welche meist auch die Lage des Primärtumors darstellt. Zudem schlussfolgerte er, dass bei einer Tumordinfiltration vom erosiven Typ, die mit einer flachen Unterkieferinvasion einhergeht, eine marginale Resektion geeignet wäre. Zu dieser Ansicht kam auch Ord (1997).

McGregor berichtete 1988, dass die Art der Knocheninfiltration auch abhängig von einer durchgeführten Strahlentherapie ist. So zeigte sich in vorbestrahlten Unterkiefern ein multifokales Eintreten des Tumors im Gegensatz zu unifokalen Invasionen bei unbestrahlten, was auf eine Substanzminderung des Knochens durch eine strahleninduzierte Osteitis und somit Minderung der periostalen Durchblutung zurückzuführen ist. Somit wäre bei vorbestrahlten Tumoren eine Kontinuitätsresektion einer zurückhaltenden Kastenresektion vorzuziehen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Kieferatrophiestadien, eingeteilt nach Cawood und Howell, bei den mit Tumor befallenen Kontinuitätsresektaten bestimmt. Es zeigte sich, dass mehr als die Hälfte der Präparate keine oder lediglich ein beginnendes Atrophiestadium aufwiesen. 62 (59 %) der 105 begutachteten Resektate zeigten ein Stadium zwischen I und III. 31 (30 %) wiesen ein fortgeschritteneres Stadium zwischen IV bis VI auf. Bei zwölf war die Ermittlung des Atrophiestadiums nicht möglich.

Auch Brown (2005) empfiehlt bei der Entscheidung einer Kieferteilresektion neben der präoperativen Bildgebung und der klinischen Einschätzung einer Knocheninvasion die Cawood und Howell Klassifizierung der Knochenresorptionsstadien mit einzubeziehen. Barttelbort berichtete 1993 über eine Mindestresthöhe der Mandibula von 1 cm bei Kastenresektion, um die Frakturgefahr zu minimieren.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei 45 (43 %) aller befallenen Kontinuitätsresektate eine gesunde Restknochenhöhe von mindestens 11 mm. Zwölf Resektate besaßen zwischen 16 und 20 mm und sechs Resektate eine gesunde Restknochenhöhe von mehr als 2 cm.

Die Bestimmung der gesunden Restknochenhöhe bei Kastenresektion ist nur am Patienten messbar und wurde in dieser Arbeit nicht ausgewertet. Dennoch kann man auf eine ausreichende Restknochenhöhe schließen, da bei keinem Patienten das Anbringen einer Rekonstruktionsplatte zur Unterstützung der Stabilität notwendig war.

Zudem konnte gezeigt werden, dass eine erosive Knocheninfiltration eine deutlich höhere gesunde Restknochenhöhe im Vergleich zu einer invasiven Infiltration beinhaltet. Der Anteil der Resektate mit einer gesunden Restknochenhöhe von mindestens 11 mm liegt bei 15 (28 %) von 54 invasiven und bei 26 (68 %) von 38 Resektaten mit erosivem Knochenbefall. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ($p < 0,0005$).

Aus den Ergebnissen der Bestimmung des Kieferatrophiestadiums und der gesunden Restknochenhöhe lässt sich schließen, dass bei mindestens 45 Patienten eine Kastenresektion möglich gewesen wäre, ohne dadurch eine Instabilität oder Resttumorgewebe zu hinterlassen.

Bei Hong (2001) wurden die vertikale Knocheninvasion und die gesunde Restknochenhöhe bestimmt. Hier zeigte sich bei 14 von 16 Fällen eine Restknochenhöhe von weniger als 20 mm, bzw. bei 8 von 16 weniger als 15 mm. Die durchschnittliche gesunde Restknochenhöhe betrug 12,5 mm.

Brown (2002) stellte fest, dass 10 von 65 durchgeführten Kontinuitätsresektionen auch durch eine knochensparende Kastenresektion einen zufriedenstellenden R-Status erhalten und gleichzeitig einen funktionierenden stabilen unteren Rand des Unterkiefers

behalten hätten.

Normalerweise wird durch den Pathologen weder eine Restknochenhöhe, die Invasionsart noch ein Infiltrationsort bestimmt. Es wird lediglich zwischen Befall und Nicht-Befall des Knochens unterschieden.

Diese genannten Faktoren spielen jedoch eine wichtige Rolle bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Operationsmethode. Durch präoperative bildgebende Verfahren und durch Bestimmung des Invasionsmuster des Tumors im Knochen durch den Pathologen, zum Beispiel im Rahmen von präoperativen Mapping-Probeexzisionen (Knochenstanzen), könnte in Zukunft mehr Knochen geschont und bei gleich guter Prognose die Anzahl an Kastenresektionen erhöht werden.

4.3 Diskussion der Komplikations- und Folgeoperationen

Im Düsseldorfer Patientenkollektiv benötigten Patienten mit einer Kontinuitätsresektion innerhalb von fünf Jahren Nachbeobachtung im Mittelwert 2,71 Komplikations- und Folgeoperationen, der Median lag bei 2 Operationen. Bei Patienten mit einer Kastenresektion lag dieser Mittelwert bei 1,51 Folge- und Komplikationsoperationen, hier lag der Median bei 1 Operation. 50 (22,3 %) der Patienten mit Kastenresektion und 16 (45,7 %) mit Kontinuitätsresektion erhielten keine weitere Operation. Weitestgehend kann man diese Zahlen zugunsten der Kastenresektion auslegen, dass diese weniger oder gar keine Folgeoperationen nach sich zieht. Dennoch ist zu bedenken, dass Patienten ohne weitere Operation auch entweder frühzeitig verstarben oder sich in einem zu schlechten Allgemeinzustand für eine weitere Operation befanden.

Mittels einer 2x4-Felder-Tafel wurden die beiden Resektionsarten bezüglich vier Klassen an Folgeoperationen (keine, 1, 2, >2 OPs) verglichen, hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0315$). Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Kastenresektion und befallenem Knochen ($n = 5$) wurde zusätzlich ein Vergleich zwischen den beiden Resektionsarten bezüglich der Folge- und Komplikationsoperationen bei Patienten ohne Knochenbefall durchgeführt. Hierfür ergab sich bei der Auswertung einer 2x6-Felder-Tafel (keine, 1, 2, 3, 4, >4 OPs) ebenfalls ein signifikanter Wert ($p = 0,04155$).

Einige Studien verglichen die postoperative Komplikationsrate bei Kontinuitäts- und Kastenresektionen. Wolff (2004) berichtet von einer 73 %igen Komplikationsrate bei Kontinuitätsresektionen und einer niedrigeren Komplikationsrate von 52 % bei

Kastenresektionen.

Liu et al (2013) führten eine retrospektive Analyse von 660 Patienten hinsichtlich der Komplikationsrate durch, die eine primäre Rekonstruktion des Unterkiefers mittels einer Titanplatte erhalten hatten. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 14,7 % (97/660), die Schraubenlockerung 5,8 % (38/660), Plattenbruch 3,3 % (22/660), Plattendurchbruch 3,8 % (25/660), Platteninfektion 7,4 % (49/660) und Fehlstellung 2,9 % (19/660).

Im Jahr 1999 berichtete Arden über ein Patientenkollektiv von 31, welche eine Kontinuitätsresektion mit anschließender Rekonstruktionsplatte erhalten hatten. Ein Plattendurchbruch sowie Schraubenlockerung mit konsekutiver Plattenentfernung zeigten sich in der Nachbeobachtung bei jeweils 29 %, Fisteln und lokale Wundinfektionen bei jeweils 14 %, Osteomyelitis und Plattenbruch bei jeweils 7 %. Die Komplikationen waren zu 81 % bei denen, die einen Knochendefekt von mehr als 5 cm besaßen, was ebenfalls für die Indikation einer knochensparenderen Resektion spricht.

Im Vergleich der Weichteilrekonstruktionen in der vorliegenden Studie fällt auf, dass die Patienten mit Kastenresektion etwas häufiger (65 % vs. 60 %) mittels primärer Defektdeckung oder Nahlappen behandelt werden konnten. Zudem musste bei keinem von ihnen eine kombinierte Fernlappenplastik angewendet werden, bei den Kontinuitätsresektionen waren es hingegen acht (4 %) Patienten. Diese Zahlen findet man auch bei Wolff (2004), bei dem lokale Lappenplastiken häufiger nach Kastenresektion und freie vaskularisierte Fernlappen häufiger nach Segmentresektion durchgeführt wurden.

Man kann daraus schließen, dass eine Kastenresektion intraoperativ eine kleinere Defektgröße verursacht und somit weniger aufwendige Verschlussplastiken durchgeführt werden müssen.

Während in Düsseldorf hauptsächlich Nahlappen und Radialislappen zur operativen Defektdeckung verwendet wurden, berichtet Pezeshgi-Khorasgani (2007) aus Würzburg über die hauptsächliche Anwendung von autologen Dünndarmtransplantaten.

Das Einbringen einer Rekonstruktionsplatte war bei 97% der Kontinuitätsresektionen notwendig, bei den Kastenresektionen war dies bei keinem Patienten notwendig. Man muss davon ausgehen, dass eine ausreichende Stabilität der Restknochenhöhe vorhanden war, beziehungsweise eine solche von Seiten des Operateurs eingeschätzt wurde. Das Nichteinbringen einer solchen Rekonstruktionsplatte nach Kastenresektion ist einerseits aus ökonomischer Sicht weniger zeit- und kostenintensiv und erspart andererseits dem Patienten einige Risiken (Plattenbruch, Platteninfektion) und

Folgeoperationen (Metallentfernung).

Der Vergleich aktueller Literatur mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie macht deutlich, dass die Anzahl an Komplikations- und Folgeoperationen bei Kontinuitätsresektionen höher ausfallen als bei Kastenresektionen. Diese Aussage sollte in Zukunft mit in die Operationsplanung einbezogen werden.

4.4 Diskussion der Prothetischen Versorgung

Das Ziel einer vollständigen oralen Rehabilitation ist die Versorgung des Patienten mittels einer Zahnprothese. Im Düsseldorfer Patientenkollektiv wurde bei lediglich 22 (8 %) der 259 Patienten eine prothetische Versorgung durchgeführt, wobei sich kein Unterschied bei den beiden Resektionsarten zeigte ($p=0,98$).

Bei den restlichen 237 Patienten ist entweder eine prothetische Versorgung nicht möglich, nicht notwendig oder nicht dokumentiert worden. Gründe für eine nicht vorhandene prothetische Versorgung könnten die hohe Rezidivrate, nicht einheilende Knochentransplantate, eine schlechte Compliance sowie eine zu kurze postoperative Lebenszeit sein.

Bei Rogers (2005) erhielten von 130 Patienten, die aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms im Mund- Kiefer- Gesichtsbereich behandelt wurden, 5 % eine implantatgetragene Prothese.

Auch bei Abler (2005) zeigt sich eine vollständige prothetische Versorgung bei der Kontinuitätsresektionsgruppe von weniger als 17 (< 15 %) von 112 Patienten.

4.5 Diskussion der Lokalrezidive

Im vorliegenden Patientenkollektiv entwickelten 65 (25 %) aller Patienten im Laufe der fünf nachbeobachteten Jahre ein Lokalrezidiv. Ähnliche Angaben findet man auch in der Literatur, wie etwa bei Rauch (2001) 24 %, bei Schacherer (2002) 20,6 %, bei Müller (2004) 20 % und bei Bese (2007) 14,2 %.

70 (24,4%) der 287 Patienten erkrankten in der Arbeit von Christ (2013) nach Primärtumor an einem Rezidiv. Kruchten (2011) berichtete von einer Rezidivrate von 37,2%, wobei nicht zwischen Lokalrezidiven und Rezidiven der regionären Abflusswege unterschieden wurde.

Bei Mosleh-Shirazi (2009) entwickelten 35 (34,3 %) von 102 iranischen Patienten mit

einem Zungenkarzinom ein Rezidiv.

Vergleicht man nun die Rezidivrate der beiden Resektionsraten, so zeigte sich in dieser Studie kein wesentlicher Unterschied (25 % bei Kontinuitätsresektion vs. 23 % bei Kastenresektion, $p=0,75$). Auch im Vergleich von unbefallenem und befallenem Knochen zeigt sich kein prozentualer Unterschied in dem Auftreten von Lokalrezidiven (25 % bei befallenem vs. 25 % bei nicht befallenem Knochen, $p=0,91$.)

Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch Patel (2008) gekommen, der 111 Patienten hinsichtlich der Rezidiv- und Überlebensrate im Vergleich von Kasten- und Kontinuitätsresektion untersuchte. Die 5-Jahres lokale Kontrollrate lag ähnlich für die marginale bei 83 % und für die segmentale Mandibulektomie bei 86 %.

Bei Wolff (2004) zeigten sich bei 136 Patienten sowohl im Hinblick auf die Anzahl der Rezidive, Zweitkarzinome und Metastasen als auch der postoperativen Komplikationen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Resektionsarten.

Guerra et al. (2003) verglichen die lokoregionäre Rezidivrate bei 106 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen, die eine segmentale oder marginale Mandibulektomie erhielten. In der Kastenresektionsgruppe wiesen zehn Fälle (20 %) ein Lokalrezidiv auf, während es in der Segmentresektionsgruppe 19 (33,9 %) Rezidive waren. Die Anwesenheit von Tumorinvasion in den Unterkiefer erhöhte die Lokalrezidivrate. Frühe Tumorstadien wurden in Verbindung gebracht mit verminderter lokaler Rezidivrate.

Chen (2010) konnte bei 43 Patienten mit einer Kastenresektion keinen signifikanten Unterschied der lokalen Kontrollrate bei tumorbefallenem und nicht befallenem Knochen nachweisen.

Tei et al. (2004) berichteten über eine Rezidivrate von 13,3 % und 29,4 % bei Kasten- vs. Kontinuitätsresektion, bei Abler (2005) waren es 12,5 % vs. 24 %, was jedoch mit dem höheren Anteil an T4-Tumoren bei den Kontinuitätsresektionen kritisch zu betrachten ist.

Pascoal et al. (2007) untersuchten die Überlebensrate und das Auftreten von lokalen und regionalen Rezidiven im Vergleich von Kasten- und Kontinuitätsresektionen bei 42 Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Tonsillen und der retromolaren Region ohne eine vorhandene Knochenbeteiligung und folgerten, dass die Erhaltung des aufsteigenden Astes des Unterkiefers im Sinne einer Kastenresektion, auch in fortgeschrittenen Läsionen ohne Beteiligung des Unterkiefers, nicht die Rezidivrate erhöht. Die im Düsseldorfer Patientenkollektiv aufgetretene Rezidivrate stimmt mit den bisher veröffentlichten Studien überein. Eine knochensparende Kastenresektion geht für den Patienten nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher.

4.6 Diskussion der Überlebenszeit

In der vorliegenden Studie konnte bei 166 Patienten ermittelt werden, ob und wann diese verstorben waren oder ob diese zum Endpunkt des Beobachtungszeitraumes noch lebten. Bei den restlichen 93 Patienten wurde der Zeitpunkt der letzten datierten Vorstellung als Endpunkt in die Berechnung der Überlebenszeit übernommen. Es zeigte sich eine gesamte 5-Jahres-Überlebensrate dieser 110 Patienten von 59 %. Aufgrund der geringen Anzahl an bekannten Sterbedaten von Kastenresektionspatienten war eine Gegenüberstellung der beiden Resektionsarten bezüglich der Überlebenszeit nur begrenzt möglich. Dies ist nicht zuletzt auch auf die mangelnde Compliance mancher Patienten zurückzuführen, die sich nicht regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen in der Klinik oder bei ihrem Zahn- oder Hausarzt eingefunden haben und so nicht im Krankenhausinformationssystem, bzw. in externen Praxen dokumentiert werden konnten. Weiterhin wurde die Recherche dadurch erschwert, dass kein behandelnder Haus- oder Zahnarzt von Seiten der Patienten angegeben wurde, die für weitere Angaben hätten kontaktiert werden können. Es zeigte sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 57 % bei Kontinuitätsresektion gegenüber 68 % bei Kastenresektion. Die beiden Überlebenszeitfunktionen unterschieden sich jedoch nicht signifikant ($p = 0,344$).

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den Patienten ohne Knochenbefall 69 % und mit Knochenbefall 43%, es konnte ein signifikanter Unterschied der beiden Überlebenszeitfunktionen ermittelt werden ($p = 0,00003$). Patienten mit Knochenbefall haben somit eine schlechtere Prognose hinsichtlich ihrer Gesamtüberlebenszeit. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit Rezidiv 53 % und ohne Rezidiv 60 %. Hier unterschieden sich die Überlebenszeitfunktionen nicht signifikant ($p = 0,418$).

Die in dieser Studie ermittelten 5-Jahres-Überlebensraten sind mit der aktuellen Literatur vergleichbar.

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten haben sich seit Anfang der 1980er-Jahre bei den Frauen von 53 % auf 55 % und bei den Männern von 35 % auf 47 % verbessert. (Robert Koch Institut)

Bei Kruchten (2011) zeigt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 53 %, abhängig vom Tumorstadium lagen die Werte bei einem Tumorstadium I bei 87 % und bei II bei 82 %, eine deutliche Absenkung der Überlebensrate zeigt sich für die Tumorstadien III (42 %) und IV (40 %).

Bei Liu CH (2013) betrug die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 77,3 %, jedoch ist hier

anzumerken, dass lediglich Patienten mit einem T1-T3N0-Status untersucht wurden.

Bei Eckert (2009) aus Halle-Wittenberg lag die generelle 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 57,3 %. Das Überleben der Patienten war signifikant von der Größe des Primärtumors und dem Ausmaß von Lymphknotenmetastasen abhängig: Bei den T1-Tumoren betrug die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 80,1 %, bei den T4-Malignomen hingegen nur noch 16,2 %. Eine ähnliche Tendenz konnte bei lymphonodalen Metastasen beobachtet werden: Beim N0-Stadium lebten 68,7 % noch nach 5 Jahren, während ab dem Stadium N1 die Überlebensrate auf 42,8 % sank.

Bei Patel et al. (2008) betrug bei 111 Patienten mit Kasten- und Kontinuitätsresektionen die 5-Jahres-Überlebensrate 71 % in der gesamten Patientenkohorte und korrelierte mit Knocheninvasion (tumorfreier Knochen 81 %, tumorbefallener Knochen 62 %) und R1-Resektion (R0-Status 74 %, R1-Status 54 %), aber nicht mit dem Ausmaß der Kieferinvasion oder -resektion.

Ähnliches berichten auch Guerra et al. (2003), bei denen die 5-Jahres -Überlebensrate bei 60,35 % lag. Patienten in fortgeschrittenen Stadien ($p = 0,006$), mit chirurgischem R1-Status ($p = 0,0001$), oder mit nachgewiesener Knocheninfiltration ($p=0,003$) zeigten eine statistisch signifikant geringere Überlebensrate. Es wurden jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Resektionsarten gefunden. Eine Kastenresektion zeigte keine schlechtere Prognose.

O'Brien et al. (2003) berichteten über eine Fallserie von 127 Patienten, von denen 94 eine Kastenresektion und 33 eine Kontinuitätsresektion erhielten. Die Überlebensrate war wesentlich abhängig vom R-Status, aber nicht von einer Knocheninvasion oder von der Art der Resektion.

Bei Tei et al. (2004) wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 78,1 % und 72,8 % bei Kasten- vs. Kontinuitätsresektion ermittelt. Bei Pascoal (2007) zeigte sich eine 55 %ige Überlebensrate für die Kastenresektionsgruppe und eine 45 %ige Überlebensrate für die Segmentresektionsgruppe ($p = 0,8329$).

Im Jahr 2004 veröffentlichten Wolff et al. eine retrospektive Studie von 136 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der unteren Teile der Mundhöhle. Es konnte keine signifikante Differenz zwischen der Überlebensrate der Patienten mit marginalen und solche mit segmentalen Unterkieferresektionen gefunden werden.

Diese Arbeit unterstützt die bereits in der Literatur vorhandene Aussage, dass eine Kastenresektion nicht mit einer verminderten postoperativen Lebenszeit einhergeht, wohl jedoch eine vorhandene Knocheninfiltration des Tumors.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 259 Patienten mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle mit durchgeführter Unterkieferresektion untersucht. Das Krankengut bildeten die Patienten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf aus den Jahren 1996 - 2010.

Ziel der vorliegenden Studie war neben der allgemeinen Auswertung der Patienten- und Operationsdaten insbesondere die Ausarbeitung der histopathologischen Ergebnisse sowie der Vergleich von Kontinuitäts- und Kastenresektion hinsichtlich der Komplikations- und Folgeoperationen, der Rezidivrate und der postoperativen Überlebenszeit.

Die Geschlechterverteilung entsprach einem Männer:Frauen-Verhältnis von 2,1:1. Das Gesamtdurchschnittsalter betrug 62,3 Jahre, bei den männlichen Patienten 60,4 Jahre und bei den weiblichen 66,2 Jahre.

Die Hauptrisikofaktoren eines regelmäßigen Alkohol- und Tabakkonsums konnten auch in unserem Kollektiv nachgewiesen werden.

Die häufigsten Lokalisationen waren der Mundboden (36 %), der Alveolarfortsatz (31 %) und die Zunge (11 %). Die TNM-Klassifikation betreffend, machten die Tumore mit pT1-Kategorie (48 Pat.) 19 %, pT2 (82 Pat.) 32 %, pT3 (16 Pat.) 6 % und pT4 (112 Pat.) 43 % aus. Eine Lymphknotenmetastasierung ließ sich bei 112 (43 %) Patienten nachweisen. Von diesen befanden sich 38 (15 %) im Stadium N1, 70 (27 %) im Stadium N2 und 4 (1 %) im Stadium N3. Drei (1,2 %) Patienten wiesen zum Operationszeitpunkt eine Fernmetastasierung auf. In den zusammenfassenden UICC-Stadien zeigten die Patienten mit Kontinuitätsresektion deutlich höhere Stadien als die Patienten mit Kastenresektion. Der Differenzierungsgrad der Tumoren stellte sich wie folgt dar: Elf (4 %) gut differenziert, 194 (75 %) mäßig differenziert, 51 (20 %) schlecht differenziert und zwei (1 %) undifferenziert.

Bei 224 (86 %) der 259 Patienten wurde eine Kontinuitätsresektion des Unterkiefers, bei 35 (14 %) Patienten eine Kastenresektion durchgeführt

Ein Knochenbefall war bei 110 (42 %) vorhanden, 47 % bei Kontinuitäts- und 14 % bei Kastenresektion ($p \leq 0,0003$). Von diesen 110 befallenen Knochenhistologien zeigten 54 (49 %) ein infiltratives und 38 (35 %) ein erosives Infiltrationsmuster. Bei Bestimmung der Infiltrationslokalisierung des Tumors in den Knochen zeigte sich bei 73 (66 %) eine Invasion von kranial, eine laterale Tumordinvasion bei 15 (14 %) Resektaten, ein kombiniertes Eindringen bei vier (4 %) und von kaudal lediglich bei einem (1 %).

17 (15 %) histologische Präparate waren bezüglich des Infiltrationsortes nicht auswertbar.

Bei 45 (43 %) aller befallenen Kontinuitätsresektate ließ sich eine gesunde und funktionell stabile Restknochenhöhe von mindestens 11 mm feststellen, diese zeigte sich bei 26 (68 %) der erosiven und bei 15 (28 %) der invasiven Befallsmuster ($p = 0,0005$).

Innerhalb von fünf Jahren Nachbeobachtung konnte bei den Kontinuitätsresektionen bezüglich der Komplikations- und Folgeoperationen ein Mittelwert von 2,71 (Median 2) und bei den Kastenresektionen ein Mittelwert von 1,51 (Median 1) Operationen ermittelt werden ($p = 0,0315$).

Bei 65 (25 %) von allen Patienten wurde das Auftreten eines Lokalrezidivs dokumentiert. Es zeigte sich kein Unterschied sowohl zwischen den beiden Resektionsarten als auch zwischen befallenen und nicht befallenen Knochen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten betrug 59 %, bei Kastenresektion 68 %, bei Kontinuitätsresektion 57 %, ohne Knochenbefall 69 %, mit Knochenbefall 43 %, mit Rezidiv 53 % und ohne Rezidiv 60 %. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte bei den Überlebenskurven in Bezug auf den Knochenbefall ermittelt werden ($p = 0,00003$). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich bei den Überlebenskurven der Resektionsarten sowie der Rezidive.

In Zusammenschau mit analogen Arbeiten in der Literatur, fügen sich die Resultate der Klinik für Mund- Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie weitestgehend ein.

Diese Arbeit verdeutlicht, dass die Art der Unterkieferresektion im Rahmen der operativen Tumorbehandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle sorgfältig auszuwählen ist. Da eine radikale Kontinuitätsresektion weder mit einem geringeren Rezidivrisiko noch mit einer längeren Überlebenszeit einhergeht und diese in den meisten Fällen zudem eine vermehrte Anzahl an Komplikations- und Folgeoperationen notwendig macht, ist in der Zukunft eine Kastenresektion im klinischen Alltag häufiger anzuwenden. Vor der weitreichenden Entscheidung zur Knochenresektion sollten jedoch alle verfügbaren bildgebenden und, wie in dieser Arbeit verdeutlicht, histopathologischen Möglichkeiten ausführlich genutzt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Abler, A.; Roser, M.; Weingart, D. (2005): Zur Indikation und Morbidität der Kontinuitätsresektion des Unterkiefers beim Plattenepithelkarzinom der unteren Mundhöhlenetage. In: Mund Kiefer GesichtsChir 9 (3), S. 137–142.
2. Arden RL, Rachel JD, Marks SC, Dang K (1999): Volume-length impact of lateral jaw resections on complication rates. In: Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 125(1):68-72.
3. AWMF (2012): S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms.
4. AWMF S2k-Leitlinie (2010): Diagnostik und Management Vorläuferläsionen oralen Plattenepithelkarzinoms Zahn, Mund-und Kieferheilkunde Stand: 01.03.2010 in der von. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-092l_S2k_Vorlaeufelaesionen_Plattenepithelkarzinom.pdf.
5. Bacher, Margit (2011): Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ; 48 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Hg. v. Norbert Schwenzer. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
6. Bagan J, Sarrion G. Jimenez Y. (2010): Oral cancer: clinical features. In: Oral Oncol 6 (46), S. 414–417.
7. Barttelbort SW, Ariyan S. (1993): Mandible preservation with oral cavity carcinoma: rim mandibulectomy versus sagittal mandibulectomy. In: Am J Surg. 4 (166), S. 411–415.
8. Becker, S. T.; Menzebach, M.; Kuchler, T.; Hertrampf, K.; Wenz, H. J.; Wiltfang, J. (2011): Quality of life in oral cancer patients - Effects of mandible resection and socio-cultural aspects. In: J Craniomaxillofac Surg.
9. Belcher R, Hayes K, Fedewa S, Chen AY. (2014): Current treatment of head and neck squamous cell cancer. In: J Surg Oncol. 110(5):551-74. doi: 10.1002/jso.23724. Epub 2014 Jul 23.
10. Bese, S (2007): Langzeitergebnisse nach Therapie von N0-Karzinomen der Mundhöhle. Med Diss Würzburg.
11. Bogeschdorfer F, Gronau S. Riechelmann H. (2006): New substances in the therapy of head and neck cancer. In: Laryngorhinootologie, S. 520–529.

12. Bork, Konrad (2008): Mundschleimhaut- und Lippenkrankheiten. Klinik, Diagnostik und Therapie ; Atlas und Handbuch. 3. [erw.] Aufl. Stuttgart: Schattauer.
13. Brown, J. S. (2003): Mechanisms of cancer invasion of the mandible. In: Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2 (11), S. 96–102.
14. Brown, J. S.; Chatterjee, R.; Lowe, D.; Lewis-Jones H.; Rogers S.; Vaughan D. (2005): A new guide to mandibular resection for oral squamous cell carcinoma based on the Cawood and Howell classification of the mandible. In: Int J Oral Maxillofac Surg, S. 834–839.
15. Brown, J. S.; Kalavrezos, N.; D'Souza, J.; Lowe, D.; Magennis, P.; Woolgar, J. A. (2002): Factors that influence the method of mandibular resection in the management of oral squamous cell carcinoma. In: Br J Oral Maxillofac Surg 40 (4), S. 275–284.
16. Brown, J. S.; Lewis-Jones, H. (2001): Evidence for imaging the mandible in the management of oral squamous cell carcinoma: a review. In: Br J Oral Maxillofac Surg 39 (6), S. 411–418.
17. Brown, JamesS; Lowe, Derek; Kalavrezos, Nicholas; D'Souza, Jacob; Magennis, Patrick; Woolgar, Julia (2002): Patterns of invasion and routes of tumor entry into the mandible by oral squamous cell carcinoma. In: Head Neck 24 (4), S. 370–383.
18. Brown JS, Browne R. M. (1995): Factors influencing the patterns of invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. In: Int J Oral Maxillofac Surg. (24(6)), S. 417–426.
19. Chen, Yih-Long; Kuo, Shih-Wei; Fang, Ku-Hao; Hao, Sheng-Po (2011): Prognostic impact of marginal mandibulectomy in the presence of superficial bone invasion and the nononcologic outcome. In: Head Neck 33 (5), S. 708–713.
20. Christ A (2013): Retrospektive Analyse von Malignomen der Mundhöhle mit Schwerpunkt auf Mundboden- und Zungentumoren. Med Dissertation Freiburg.
21. Cohan DM, Popat S. Kaplan SE Rigual N. Loree T. Hicks WL, JR. (2009): Oropharyngeal cancer: current understanding and management. In: Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2 (17), S. 88–94.

22. Doll C, Nack C, Raguse JD, Stricker A, Duttenehofer F, Nelson K, Nahles S. **(2014)**: Survival analysis of dental implants and implant-retained prostheses in oral cancer patients up to 20 years. In: Clin Oral Investig.
23. Duller C **(2008)**: Einführung in die nichtparametrische Statistik mit SAS und R, Physica-Verlag
24. Eckert AW, Lautner MH, Dempf R, Schubert J, Bilkenroth U. **(2009)**: Prognostic factors for oral squamous cell carcinoma. In: Chirurg, S. 138–143.
25. Fabisch K **(2011)**: Die Unterkieferresektion bei der operativen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle: Ein Vergleich des Knochenbefalls, der Komplikationen und der Rehabilitation bei Kontinuitäts- und Kastenresektionen. Dissertation. HHU, Düsseldorf.
26. Ferlito, Alfio; Robbins, K. Thomas; Silver, Carl E.; Hasegawa, Yasuhisa; Rinaldo, Alessandra **(2009)**: Classification of neck dissections: an evolving system. In: Auris Nasus Larynx 36 (2), S. 127–134.
27. Frerich, B. **(2010)**: Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien. In: MKG-Chirurg 3 (1), S. 16–24.
28. Genden EM **(2005)**: Management of mandibular invasion: when is a marginal mandibulectomy appropriate? In: Oral Oncol. 41 (8), S. 776–782.
29. Giacomarra V, Tirelli G, Papanikolla L, Bussani R. **(1999)**: Predictive factors of nodal metastasis in oral cavity and oropharynx carcinomas. In: Laryngoscope 5 (109), S. 795–799.
30. Glöggler, A. **(2008)**: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. Hg. v. Zuckschwerdt. München.
31. Guerra MF, Naval GL, Campo FR, Perez JS **(2003)**: Marginal and segmental mandibulectomy in patients with oral cancer: a statistical analysis of 106 cases. In: J Oral Maxillofac Surg 61 (11), S. 1289–1296.
32. Guerra MF et al. **(2003)**: Rim versus sagittal mandibulectomy for the treatment of squamous cell carcinoma: Two types of mandibular preservation. In: Head Neck 25 (12), S. 982–989.
33. Haerle F, Champy M, Terry B. (Hg.) **(2009)**: Atlas of Craniomaxillofacial Osteosynthesis. Microplates, Miniplates, and Screws. 2. Aufl. 1 Band: Thieme.

34. Handschel, Jorg; Naujoks, Christian; Depprich, RitaA; Kubler, NorbertR; Kropil, Patric; Kuhlemann, Julia et al. **(2012)**: CT-scan is a valuable tool to detect mandibular involvement in oral cancer patients. In: Oral Oncol 48 (4), S. 361–366.
35. Hassanein, KamalAbdel-AalMohamed; Musgrove, BrianT; Bradbury, Eileen **(2005)**: Psychological outcome of patients following treatment of oral cancer and its relation with functional status and coping mechanisms. In: J Cranio-maxillofac Surg 33 (6), S. 404–409.
36. Hayden RE, Mullin DP Patel AK **(2012)**: Reconstruction of the segmental mandibular defect: current state of the art. In: Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, S. 231–236.
37. Hedderich J, Sachs L **(2012)**: Angewandte Statistik, 14. Auflage, Springer Verlag
38. Hidalgo, D.A., Pusic, A.L. **(2002)**, Free- flap mandibular reconstruction, a 10-year follow- up study, Plast. Reconst. Surg. 110, 438
39. Hillbertz, Nicolette Salmon; Hirsch, Jan-Michael; Jalouli, Jamshid; Jalouli, Miranda M.; Sand, Lars **(2012)**: Viral and molecular aspects of oral cancer. In: Anticancer Res 32 (10), S. 4201–4212.
40. Hoffmannová, J.; Foltán, R.; Vlk, M.; Šipoš, M.; Horká, E.; Pavlíková, G. et al. **(2010)**: Hemimandibulectomy and therapeutic neck dissection with radiotherapy in the treatment of oral squamous cell carcinoma involving mandible: a critical review of treatment protocol in the years 1994–2004. In: International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 39 (6), S. 561–567.
41. Hong SX, Cha IH Lee EW Kim J. **(2001)**: Mandibular invasion of lower gingival carcinoma in the molar region: its clinical implications on the surgical management. In: Int J Oral Maxillofac Surg, S. 130–138.
42. Horch, Hans-Henning; Bier, Jürgen **(2007)**: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4., vollst. überarb. München: Urban & Fischer.
43. Howaldt HP, Vorast H. Blecher JC Reicherts M. Kainz M. **(2000)**: Results of the DOSAK tumor register. In: Mund Kiefer GesichtsChir, S. S216-25.

44. Hullmann MM, Reichert TE (2011): Current concepts in diagnosis and treatment of oral malignant tumors. In: Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 54(9):1083-8. doi: 10.1007/s00103-011-1334-x.
45. Jung S (2010): Retrospektive Nachuntersuchung zum Vergleich verschiedener knöcherner Unterkieferrekonstruktionen nach ablativer Kieferchirurgie. Eine Untersuchung der Jahre 1998 - 2008. Med. Dissertation, Würzburg.
46. Kademani, Deepak (2007): Oral cancer. In: Mayo Clin Proc 82 (7), S. 878–887.
47. Kademani, Deepak; Bell, RBryan; Schmidt, BrianL; Blanchaert, Remy; Fernandes, Rui; Lambert, Paul; Tucker, WMark (2008): Oral and maxillofacial surgeons treating oral cancer: a preliminary report from the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Task Force on Oral Cancer. In: J Oral Maxillofac Surg 66 (10), S. 2151–2157.
48. Kademani D (2005): Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. In: J Oral Maxillofac Surg 11 (63), S. 1599–1605.
49. Kim, Kun; Amonkar, Mayur M.; Högberg, Daniel; Kasteng, Frida (2011): Economic burden of resected squamous cell carcinoma of the head and neck in an incident cohort of patients in the UK. BioMed Central. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219567/>, zuletzt aktualisiert am 01.01.2011, zuletzt geprüft am 10.08.2012.
50. Kim BC, Kim S. Nam W. Cha IH Kim HJ (2012): Mandibular reconstruction with vascularized osseous free flaps: a review of the literature. In: Asian Pac J Cancer Prev 2 (13), S. 553-38.
51. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Choi EC (2006): Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. Head & Neck;28(10):896-901.
52. Kruchten A (2011): Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, eine retrospektive Analyse von 215 Fällen unter besonderer Berücksichtigung der onkologischen Resultate multimodaler Therapiekonzepte sowie deren Nebenwirkungen. Med Dissertation Gießen.
53. Ling W, Mijiti A. Moming A. (2013): Survival Pattern and Prognostic Factors of Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Tongue: A Retrospective Analysis of 210 Cases. In: J Oral Maxillofac Surg. 4 (71), S. 775–785.

54. Liu CH, Chen HJ Wang PC Chen HS Chang YL **(2013)**: Patterns of recurrence and second primary tumors in oral squamous cell carcinoma treated with surgery alone. In: Kaohsiung J Med Sci 10 (29), S. 554-9.
55. Liu SP, Cai ZG Zhang J. Zhang JG Zhang Y. **(2013)**: Plate related complication after mandibular reconstruction. In: Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 10 (48), S. 586–590.
56. Mast, Gerson (Hg.) **(2009)**: Kopf-Hals-Malignome. 4. Aufl. München, Wien, New York, NY: Zuckschwerdt.
57. McGregor AD, MacDonald D. G. **(1988)**: Routes of entry of squamous cell carcinoma to the mandible. In: Head Neck Surg 5 (10), S. 294–301.
58. Morse DE **(2007)**: Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. In: Cancer Causes Control 9 (18), S. 919–929.
59. Mosleh-Shirazi MS, Mohammadianpanah M. Mosleh-Shirazi MA **(2009)**: Squamous cell carcinoma of the oral tongue: a 25-year, single institution experience. In: J Laryngol Otol 123 (1), S. 114–120.
60. Mücke T, Holzle F, Wagenpfeil S, Wolff KD, Kesting M **(2011)**: The role of tumor invasion into the mandible of oral squamous cell carcinoma. In: J Cancer Res Clin Oncol 137 (1), S. 165–171.
61. Mücke T, Koschinski J. Wagenpfeil S. Wolff KD Kanatas A. Mitchell DA Deppe H. Kesting **(2012)**: Functional outcome after different oncological interventions in head and neck cancer patients. In: J Cancer Res Clin Oncol, S. 371–376.
62. Müller S **(2004)**: Heilungsergebnisse und Überlebensraten von Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx, retrospektive Studie 1981-2001. Med Dissertation Würzburg.
63. Noguti J, De Moura CF De Jesus GP Da Silva VH Hossaka TA Oshima CT Ribeiro DA **(2012)**: Metastasis from oral cancer: an overview. In: Cancer Genomics Proteomics 9 (5), S. 329–335.
64. Nomura T, Shibahara T. Cui NH Noma H. **(2005)**: Patterns of mandibular invasion by gingival squamous cell carcinoma. In: J Oral Maxillofac Surg. 10 (63), S. 1489–1493.

65. O'Brien CJ, Adams JR McNeil EB Taylor P. Laniewski P. Clifford A. et al (2003): Influence of bone invasion and extent of mandibular resection on local control of cancers of the oral cavity and oropharynx. In: Int J Oral Maxillofac Surg 5 (32), S. 492–497.
66. Ord RA, Sarmadi M. Papadimitrou J. (1997): A comparison of segmental and marginal bony resection for oral squamous cell carcinoma involving the mandible. In: J Oral Maxillofac Surg.
67. Pandey M, Rao LP Das SR Mathews A. Chacko EM Naik BR (2007): Patterns of mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma of the mandibular region. In: World J Surg Oncol.
68. Pascoal MB, Chagas JF Alonso N. Aquino JL Ferreira MC Pascoal MI Magna LA (2007): Marginal mandibulectomy in the surgical treatment of tonsil and retromolar trigone tumours. In: Braz J Otorhinolaryngol 2 (73), S. 180–184.
69. Patel RS, Dirven R. Clark JR Swinson BD Gao K. O'Brien CJ (2008): The prognostic impact of extent of bone invasion and extent of bone resection in oral carcinoma. In: Laryngoscope 118 (5), S. 780–785.
70. Pathak, K. Alok; Shah, Bhavin C. (2009): Marginal Mandibulectomy: 11 Years of Institutional Experience. In: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 67 (5), S. 962–967.
71. Petti S (2009): Lifestyle risk factors for oral cancer. In: Oral Oncol 4-5 (45), S. 340–350.
72. Pezeshgi-Khorasgani M (2007): Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle - eine retrospektive Analyse der Heilungsergebnisse von Patienten mit N 1,2,3-Karzinomen aus den Jahren 1981- 1997. Med Dissertation, Würzburg.
73. Politi M, Costa F. Robiony M. Rinaldo A. Ferlito A. (2000): Review of segmental and marginal resection of the mandible in patients with oral cancer. In: Acta Otolaryngol (120), S. 569–579.
74. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
75. Rao, L. P.; Das, S. R.; Mathews, A.; Naik, B. R.; Chacko, E.; Pandey, M. (2004): Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by

- clinical examination and orthopantomogram. In: *Int J Oral Maxillofac Surg* 33 (5), S. 454–457.
76. Rao LP, Shukla M. Sharma V. Pandey M. (2012): Mandibular conservation in oral cancer. In: *Surg Oncol*. 21 (2), S. 109–118.
 77. Regezi, Joseph A.; Sciubba, James J.; Jordan, Richard C. K. (2008): Oral pathology. Clinical pathologic correlations. 5. Aufl. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier.
 78. Reuther JF, Kübler N. R. (1999): Die Wiederherstellung des Unterkiefers. Therapeutisches Vorgehen nach Kontinuitätsverlust durch Entzündung, Trauma oder Tumor. In: *Deutsches Ärzteblatt* (16).
 79. Ribeiro KC, Kowalski LP Latorre (2000): Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 9 (126), S. 1079–1085.
 80. Rivera C, Venegas B. (2014): Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). In: *Oncol Lett*, S. 7–11.
 81. Robert-Koch-Institut (2012): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin.
 82. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland | Mundhöhle und Rachen. Online verfügbar unter http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c00-14_mundhoehle_rachen.pdf?__blob=publicationFile.
 83. Rogers, SimonN (Hg.) (2002): Quality of Life and Functional Outcomes after Oral and Oropharyngeal Cancer.
 84. Rogers, SimonN; Devine, John; Lowe, Derek; Shokar, Parminder; Brown, JamesS; Vaugman, EDavid (2004): Longitudinal health-related quality of life after mandibular resection for oral cancer: a comparison between rim and segment. In: *Head Neck* 26 (1), S. 54–62.
 85. Rogers SN, Panasar J. Pritchard K. Lowe D. Howell R. Cawood JI (2005): Survey of oral rehabilitation in a consecutive series of 130 patients treated by pri-

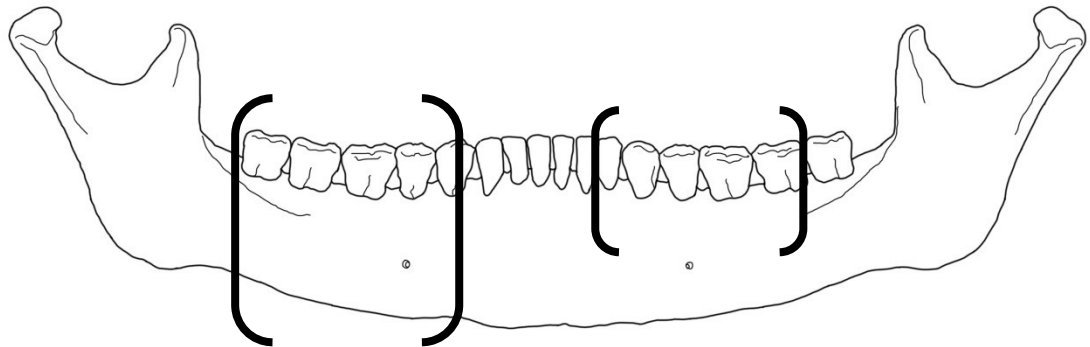
- mary resection for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. In: Br J Oral Maxillofac Surg, S. 23–30.
86. Schacherer D (2002): Eine retrospektive Studie der Heilungsergebnisse und Überlebensraten von Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle und des oropharynx aus den Jahren 1981-1991. Med Diss Würzburg
 87. Schwenzer N, Ehrenfeld M. (Hg.) (2011): Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4. Aufl.: Thieme.
 88. Scully C, Bagan J. V. (2009): Oral squamous cell carcinoma overview. In: Oral Oncol 4-5 (45), S. 301–308.
 89. Shah, Jatin P.; Gil, Ziv (2009): Current concepts in management of oral cancer – Surgery. In: Oral Oncology 45 (4-5), S. 394–401.
 90. Shaw, RichardJ; Brown, JamesS; Woolgar, JuliaA; Lowe, Derek; Rogers, SimonN; Vaughan, EDavid (2004): The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. In: Head Neck 26 (10), S. 861–869.
 91. Shaw, RichardJ; Sutton, AFinlay; Cawood, JohnI; Howell, RobertA; Lowe, Derek; Brown, JamesS et al. (2005): Oral rehabilitation after treatment for head and neck malignancy. In: Head Neck 27 (6), S. 459–470.
 92. Stoll C (2006): Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, eine retrospektive Studie zur Tumordokumentation mit Hilfe der ADT-Bögen (Version III). Med Dissertation, Tübingen.
 93. Süslü N, Hoşal AŞ Aslan T. Sözeri B. Dolgun A. (2013): Carcinoma of the Oral Tongue: A Case Series Analysis of Prognostic Factors and Surgical Outcomes. In: J Oral Maxillofac Surg 71 (7), S. 1283–1290.
 94. Sutton, D. N.; Brown, J. S.; Rogers, Simon N (2003): The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. In: Int J Oral Maxillofac Surg, S. 30–34.
 95. Takes RP (2012): Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. In: Oral Oncol 9 (48), S. 775–779.
 96. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. (2002): Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. Cancer causes & control;13(10):957-64. Epub 2003/02/18.

97. Taskov C (2005): Langzeitergebnisse nach Unterkieferrekonstruktion mit freien osteokutanen Lappenplastiken. Med. Dissertation. TMU, München.
98. Tei, Kanchu; Totsuka, Yasunori; Iizuka, Tadashi; Ohmori, Keiichi (2004): Marginal resection for carcinoma of the mandibular alveolus and gingiva where radiologically detected bone defects do not extend beyond the mandibular canal. In: J Oral Maxillofac Surg 62 (7), S. 834–839.
99. Therneau T (2015). _A Package for Survival Analysis in S_. version 2.38, <URL: <http://CRAN.R-project.org/package=survival>>.
100. Tumorzentrum Freiburg (2004): Kopf-Hals-Tumoren. Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
101. Udeabor et al. (2012): Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis. In: Head Neck Oncol. 28 (4).
102. Van, CannEM; Koole, R.; Oyen, W. J.G.; de, RooyJWJ; de, WildePC; Slootweg, P. J. et al. (2008): Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. In: Int J Oral Maxillofac Surg 37 (6), S. 535–541.
103. vanHeerden WFP, vanZyl W. P. (2009): Surgical pathology of oral cancer. Diagnostic Histopathology. In: Mini-Symposium: Oral and Maxillofacial Surgery 15 (6), S. 296–302.
104. vanZyl A, Bunn BK (2012): Clinical features of oral cancer. In: SADJ 67(10):566-9.
105. Wax, MarkK; Bascom, DaphneA; Myers, LarryL (2002): Marginal mandibulectomy vs segmental mandibulectomy: indications and controversies. In: Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128 (5), S. 600–603.
106. Werning, John W. (2006): Oral Cancer. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme.
107. Wittekind, Christian (Hg.) (2010): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. [Weinheim], Weinheim: Wiley-Blackwell; Wiley-VCH-Verl.
108. Wolff, Diana; Hassfeld, Stefan; Hofele, Christof (2004): Influence of marginal and segmental mandibular resection on the survival rate in patients with squamous cell carcinoma of the inferior parts of the oral cavity. In: J Craniomaxillofac Surg 32 (5), S. 318–323.

109. Wolff, K.; Follmann, M.; Nast, A. (2012): The Diagnosis and Treatment of Oral Cavity Cancer. In: Dtsch Arztebl Int 48 (109), S. 829–835.
110. Wong, Richard J.; Keel, Suzanne B.; Glynn, Robert J.; Varvares, Mark A. (2000): Histological Pattern of Mandibular Invasion by Oral Squamous Cell Carcinoma. In: The Laryngoscope 110 (1), S. 65–72.
111. Yao, Mike; Epstein, Joel B.; Modi, Bijal J.; Pytynia, Kristen B.; Mundt, Arno J.; Feldman, Lawrence E. (2007): Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. In: Oral Oncol 43 (3), S. 213–223.

7 Anhang

7.1 Darstellung der Resektionsarten



Kontinuitätsresektion

Kastenresektion

7.2 Erhebungsbogen

Erhebungsbogen UK-Teilresektion bei PEC

Pseudonymisierter Patientennamen

1. Anamnese

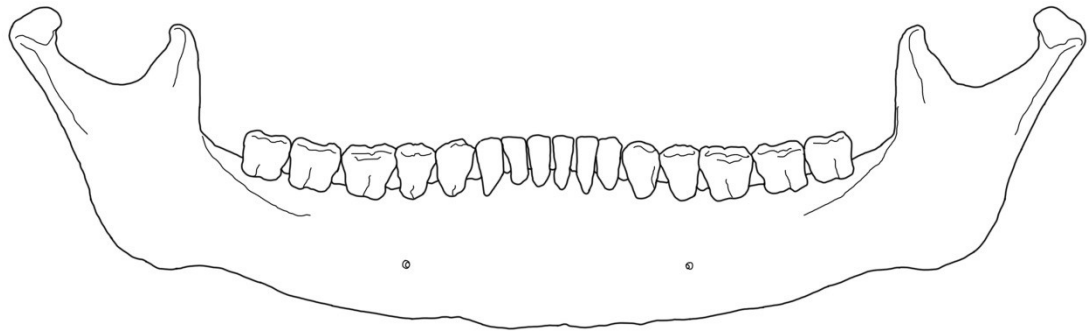
relevante Vorerkrankungen			
Nikotin	ja	Menge	
	nein		
Alkohol	ja	Menge	
	nein		

2. Operative Therapie des Tumors

a) Datum der Operation:

b) Resektion:	Mundboden:			
	Zunge:			
	Unterkiefer:	Kastenresektion		
		Kontinuitätsresektion		
		Nervus mentalis		
	Lippe:			
	Wange:			
	Andere:			
c) Lymphknoten-	rechts	SHA		

ausräumung				
		Neck-Dissektion		
		Radikale Neck-Dissektion		
	Links	SHA		
		Neck-Dissektion		
		Radikale Neck-Dissektion		



c) Primäre Rekonstruktion	Knochen:	Keine Rekonstruktion		
		Rekonstruktionsplatte	MRS-Platte	
			2,7 Reko-Platte	
			2,3 Reko-Platte	
			andere	
		Primärer Beckenkammersatz	Avaskulär	
			Mikrovaskulär	
		Scapulatransplantat		
	Zunge und Mundboden:	Primär-plastische Deckung		
		Lokale Lappenplastik	Wangenrotation	
			Zungenlappen	
			Bilobed Flap	
			Nahlappen	
		Gestielte Fernlappen	Pectoralis maior- Lappen	
			Acromiopectoralappen	
		Mikrochirurgische Lappen	Radialis-Lappen	
			Latissimus dorsi- Transplantat	
			andere	
	Lippe:	Primär-plastische Defektdeckung		
		Bernhard-Fries		
		Abbé-Estlander		

		andere		
	Wange:	Primär-plastische Deckung		
		Wangenrotation		
		Bilobed flap		

d) Pathologie:	Lokalisation		
	TNM-Stadium		
	CT-Befund		
	Knochen befallen	nein	
		ja	
		Periost	
		Kortikalis	
		Spongiosa	

3. Bestrahlung/Chemotherapie

Bestrahlung	Ja		
	Nein		
Chemotherapie	ja		
	nein		

4. OP wegen Komplikation, Datum:

Freiliegende Platte:	i.v.-Antibiose		
	Entfernung der Platte		
	Erneuerung der Platte		
Platteninfektion:	i.v.-Antibiose		
	Entfernung der Platte:		
	Erneuerung der Platte:		
Plattenbruch:	i.v.-Antibiose		
	Entfernung der Platte:		
	Erneuerung der Platte:		
Kieferfraktur:	i.v.-Antibiose		
	Neuverplattung:		
Andere:			

5. Sekundäre Rekonstruktion, Datum:

Knochen:	Beckenkamm:		
		Monokortikal	
		Bikortikal	
		Mikrovaskulär	
	Skapulatransplantat		
	Fibulatransplantat	Avaskulär	
		Mikrovaskulär	
	andere		

6. OP wegen Komplikation, Datum:

Freiliegende Platte:	i.v.-Antibiose		
	Entfernung der Platte		
	Erneuerung der Platte		
Platteninfektion:	i.v.-Antibiose		
	Entfernung der Platte:		
	Erneuerung der Platte:		
Plattenbruch:	i.v.-Antibiose		
	Entfernung der Platte:		
	Erneuerung der Platte:		
Kieferfraktur:	i.v.-Antibiose		
	Neuverplattung:		
Andere:			

7. Metallentfernung, Datum:

Zustand des Transplantates	eingehelt		
	Pseudarthrose		
	andere		
Erneute Osteoplastik:	nein		
	ja	Monokortikaler Span	
		Bikortikaler Span	
		andere	

8. Implantatsetzung, Datum:

Im Transplantat:			
Im ortsständigen Knochen:			

9. Prothetische Versorgung, Datum:

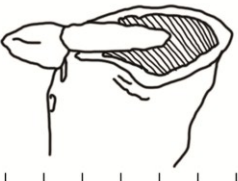
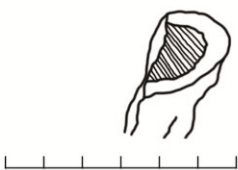
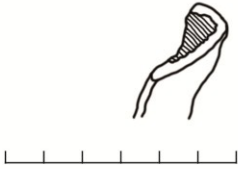
ja:			
nein:			
Sonstiges:			

10. Weiteres Vorgehen:
Ambulante Nachsorge (letzte

7.3 Histopathologie Erhebungsbogen

Erhebungsbogen – Unterkieferbefall – Pathologie

PATIENTEN-ID: _____

Anteriore Mandibula		Posteriore Mandibula	
	I		I
	II		II
	III		III
	IV		IV
	V		V
	VI		VI

Bemerkungen: _____

8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Ulrich Meyer und Herrn Dr. Dr. Christoph Sproll für die Überlassung des Promotionsthemas und für die persönliche, sorgfältige und unkomplizierte Betreuung der Arbeit. Zudem möchte ich mich bei Frau PD Dr. Julia Reifemberger für die Übernahme des Zweitgutachtens bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung, insbesondere meinem Vater, Herrn Prof. h.c. Paul Jansen, der mir sehr bei der statistischen Auswertung zur Seite gestanden hat.

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, 31.01.2017

Theresa Maria Jansen