

Das Mundhöhlenkarzinom S3-Leitlinie*

Da bislang differierende Auffassungen über Art und Umfang von Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Mundhöhlenkarzinomen bestanden haben, war es zwingend erforderlich, eine S3-Leitlinie (LL) zu erstellen. Daran waren diverse Fachgesellschaften und Organisationen beteiligt. Hier eine Zusammenfassung des über 100-Seiten umfassenden Papiers.

Etwa 10.000 Neuerkrankungen/Jahr entstehen in der Mundhöhle, das sind 5% aller malignen Tumore. Mit einem Anteil von 95% handelt es sich ganz überwiegend um Plattenepithelkarzinome, die häufig mit den Risikofaktoren eines chronischen Alkoholabusus und Tabakkonsums assoziiert sind [24]. Auch kann der Nachweis von humanem Papilloma-Virus (HPV 16) im Serum einen Risikofaktor für das Mundhöhlen- und Pharynxkarzinom darstellen [14]. Besonders Männer (rund 7.500/Jahr), zunehmend aber auch Frauen sind betroffen; bei Männern steht diese Erkrankung an siebenter Stelle aller bösartigen Tumoren. Obwohl weltweit ein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit registriert wird, ist die öffentliche Wahrnehmung dieser Problematik nur gering [7]. Weiterhin bestehen nicht selten differierende Auffassungen über Art und Umfang von Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hieraus ergab sich die unverkennbare Notwendigkeit einer S3-Leitlinie, in der die wissenschaftliche Evidenz und die praktische Versorgung der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom in Deutschland nachvollziehbar analysiert, abgewogen, bewertet und mit klaren Empfehlungen belegt wird.

Methodik

Die Leitlinie wurde mit methodischer Unterstützung des Leitlinienprogramms Onkologie der DKG erstellt. In einem Kick-off-Meeting wurden von der Leitliniengruppe zunächst 37 für Diagnostik, Therapie und Nachsorge relevante Fragestellungen definiert, die anschließend in 5 Arbeitsgruppen und mit professioneller Unterstützung der „Division

of Evidence based Medicine“ der Charité Berlin durch eine systematische Literaturrecherche mit Evidenzaufarbeitung beantwortet wurden. Weiterhin fanden Recherchen zu bereits publizierten Leitlinien statt; aufgrund ihrer Aktualität und ihres methodischen Aufbaus wurde die SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)-90-Leitlinie als Quell-Leitlinie ausgewählt. Aus rund 3.000 relevanten Abstracts konnten etwa 250 Arbeiten identifiziert werden, von denen schließlich 117 für die nähere Analyse relevant waren. Die der adaptierten SIGN-90-Leitlinie zugrunde liegende Literatur wurde mit den Resultaten der eigenständigen De-novo-Recherche abgeglichen und bezüglich ihrer Evidenz erneut bewertet. Jede Studie wurde mit einem Evidenzgrad von 1++ (qualitativ hochwertige Metaanalysen) bis 4 (Expertenmeinung) bewertet. In einer abschließenden Konsensuskonferenz wurden alle anfänglich definierten Schlüsselfragen auf Basis der erfolgten Recherche beantwortet und in Form eines nominalen Gruppenprozesses abgestimmt.

Ergebnisse

Die folgenden Aussagen wurden mit 3 Empfehlungsgraden formuliert, wobei „soll“ eine starke Empfehlung, „sollte“ eine Empfehlung und „kann“ eine offene Empfehlung darstellt. Sie fassen die Empfehlungen der LL zusammen, ohne sie im Wortlaut wiederzugeben.

Diagnostik: Alle Patienten mit einer mehr als 2 Wochen bestehenden unklaren Schleimhautveränderung sollen unverzüglich zur Abklärung zu einem Spe-

zialisten überwiesen werden. Verdächtig ist jegliche Veränderung der Mundschleimhaut mit Gewebeüberschuss und/oder Gewebedefekt sowie eine Farbveränderung oder Verhärtung der Schleimhaut. Typisch ist ein zentrales Ulkus mit peripherem Randwall und weißlichen (leukoplakischen) Auflagerungen infolge einer Verhornung (Keratinisierung), die aber auch vollständig fehlen kann. Frühe Befunde präsentieren sich zum Beispiel als knötchenförmige Epithelverdickung oder flacher Oberflächendefekt. Bereits initial kann eine Zahnlockerung oder auch eine Lymphknotenschwellung am Hals vorliegen, die mit entzündlichen Erkrankungen, etwa einer Parodontose oder einer Lymphadenitis verwechselt werden können. Als zahnärztliche Basisdiagnostik sollte, auch im Hinblick auf eine mögliche Strahlentherapie, zur Beurteilung des Zahnstatus eine Panoramaschichtaufnahme vorliegen. Es besteht keine gesicherte Evidenz für den zusätzlichen Nutzen der „Cone Beam CT“ (DVT) gegenüber der Panoramaschichtaufnahme zur Beurteilung der Knocheninvasion am Unterkiefer [13].

Für das Einleiten einer tumorspezifischen Therapie ist der Tumornachweis durch Gewinnung einer Histologie Voraussetzung. Da die Biopsie zu einer lokalen Gewebereaktion führt, die das Kontrastmittelverhalten bei der Bildgebung (CT, MRT) verfälschen kann, wird bei klinisch offensichtlichem Tumorbefund eine Probeentnahme erst nach Durchführung der kontrastmittelgestützten Bildgebung empfohlen. Die Entnahme der Gewebeprobe soll durch den Spezialisten aus der Progressionszone des Tumors, also aus seinem Randbereich, keinesfalls aus dem nekrotischen

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus ZM 23/2012



Abbildung 1 Initialbefund Mundbodenkarzinom.

(Abb. 1-8: K.-D.Wolff-TU München)



Abbildung 2 Initialbefund Zungenkarzinom.

Zentrum erfolgen. Die übliche Form der Biopsiegewinnung ist die Incisionsbiopsie mit dem Skalpell. Im Fall einer Bürstenbiopsie muss darauf geachtet werden, dass sie ausreichend tief mit Entfernung von kohärenten Gewebepartikeln und Provokation einer Blutung erfolgt, um falsch negative Befunde zu vermeiden.

Chirurgische Therapie: Die Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms soll interdisziplinär nach Abstimmung jedes individuellen Falls innerhalb von Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie durchgeführt werden. Zur Feststellung des Zahnstatus soll vor Behandlungsbeginn die Untersuchung durch einen erfahrenen Zahnarzt erfolgen. Die Therapie soll die individuelle Situation des Patienten berücksichtigen. Sofern der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt, sollte bei kurativ resektablen Mundhöhlenkarzinomen die Operation durchgeführt werden. Hierbei sollen rekonstruktive Maßnahmen grundsätzlich Teil des chirurgischen Konzepts sein. Die Planung der Rekonstruktion soll unter Berücksichtigung der onkologischen Gesamtsituation erfolgen. Der Aufwand der Rekonstruktion soll durch die zu erwartende funktionelle oder ästhetische Verbesserung gerechtfertigt werden. Eine Entscheidung zur chirurgischen Therapie soll unter Berücksichtigung der Erreichbarkeit tumorfreier Resektionsgrenzen und der postoperativen Lebensqualität

getroffen werden. Hierbei ist zu beachten, dass ein Abstand von weniger als 1mm zwischen der histologisch nachweisbaren Tumorgrenze und dem Resektionsrand als positiver Schnitttrand betrachtet wird [17]. Eine Resektion mit einem histologisch bestätigten Sicherheitsabstand von 1 bis 3mm wird als knapper Resektionsrand, ein solcher mit mindestens 5mm als sicherer Resektionsrand bezeichnet. Tumorbefallene oder knappe Resektionsränder verschlechtern die Prognose signifikant [15]. Eine Verbesserung der Prognose durch den Einsatz der Schnellschnitt-Histologie zur intraoperativen Beurteilung der Tumorgrenzen konnte zwar nicht bewiesen werden, jedoch ist diese Methode zur Vermeidung unkontrollierter oder unnötig radikaler Resektionen hilfreich [21]. Es kann somit angenommen werden, dass die intraoperative Schnellschnitt-Histologie einen wesentlichen Beitrag zur Absicherung einer R0-Resektion und zum Struktur- und Funktionserhalt leistet. Die Kontinuität des Unterkiefers sollte bei der Tumorresektion erhalten bleiben, sofern weder in der Bildgebung noch intraoperativ ein Nachweis einer Tumorerkrankung in den Knochen erbracht werden konnte.

Fester Bestandteil der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ist die Behandlung der Halslymphknoten, die – abhängig von der präoperativen Diagnostik (Ultraschall, CT, MRT) – als klinisch unauffällig, suspekt oder in hohem Maße verdächtig auf einen Tumorbefall eingestuft werden können. Bei der Therapieentscheidung ist jedoch in jedem Fall zu

berücksichtigen, dass auch bei klinisch und in der Bildgebung unauffälligem Befund histologisch in 20 bis 40% okkulte Metastasen gefunden werden [4, 6]. Auch bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus soll deshalb unabhängig von der T-Kategorie eine selektive Neck-dissection durchgeführt werden.

Strahlentherapie: Während bei Initialstadien oder kleineren Mundhöhlenkarzinomen keine Indikation für eine Radiochemotherapie besteht, sollten fortgeschrittene operable Karzinome (T3/T4) der Mundhöhle mit einer Kombination aus Operation und Radiochemotherapie behandelt werden. Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll weiterhin bei knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenbefall erfolgen. Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh begonnen und innerhalb eines Zeitraums von höchstens 11 Wochen nach der Operation beendet werden [2]. Die Indikation zu einer primären Strahlentherapie ist gegeben, wenn eine vollständige Tumorresektion nicht erreicht werden kann oder wenn die Operation zu erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität führen würde. Bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht operablem und nicht metastasierendem Mundhöhlenkarzinom soll – besonders in den Altersgruppen bis 70 Jahre – eine primäre Radiochemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen werden [20]. Um die Toxizität der Strahlentherapie zu verringern, gleichzeitig

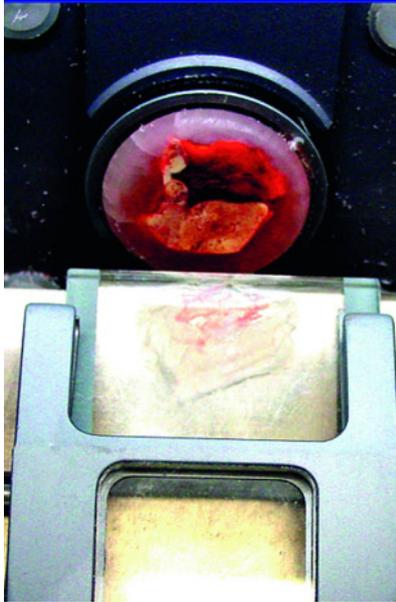


Abbildung 3 Gefrorenes Tumorresektat mit Schneidemaschine.

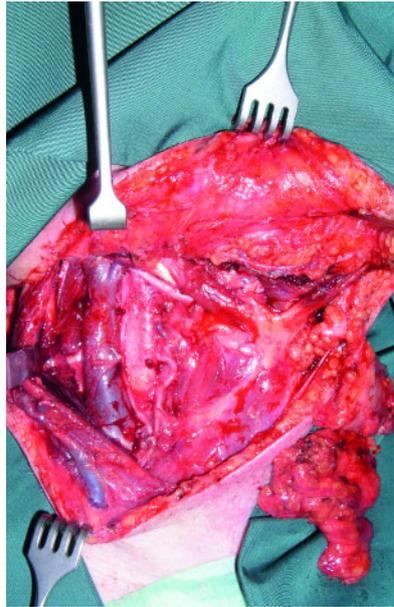


Abbildung 5 Situs nach selektiver Neck dissection Level I-III.

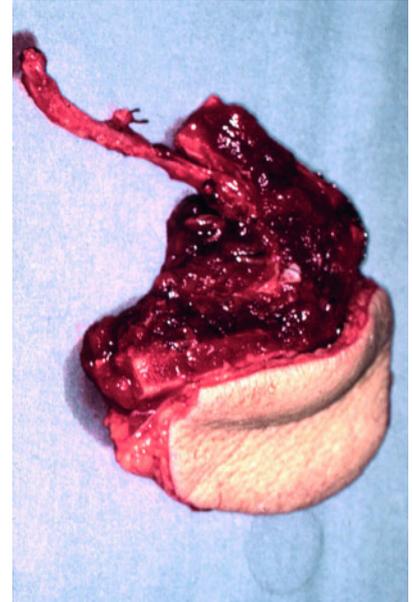


Abbildung 7 Osteokutanes Fibulatransplantat zur Sofortrekonstruktion.

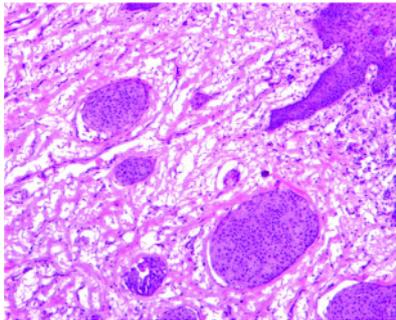


Abbildung 4 Nachweis verbliebener Tumorzellnester im Resektionsrand.



Abbildung 6 Infizierte Osteoradionekrose des Unterkiefers.



Abbildung 8 Eingeheilte Fixtoren zur implantatprothetischen Versorgung.

aber keine Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle oder des Gesamtüberlebens hinnehmen zu müssen, wurde die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen eingeführt. Das Ziel, durch Dosisreduktion an den Ohrspeicheldrüsen eine strahlenbedingte Xerostomie zu vermeiden, konnte in ersten Fallserien erreicht werden [5]. Bei noch vorhandener Restfunktion einzelner Speicheldrüsen führt die orale Gabe von Pilocarpin (5 bis 10mg dreimal täglich) zu einer Verbesserung der Mundtrockenheit und einem verringerten Bedarf an künstlichem Speichel [9].

Bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms ist eine frühzeitige zahnärztliche Betreuung essenziell, um bei geplanter oder zurückliegender Strahl-

lenherapie dem sonst gehäuft auftretenden Zahnverlust oder einer Strahlenkaries entgegenzuwirken; hierzu gehört auch die Anfertigung einer Fluoridierungs- und gegebenenfalls einer Distanzschiene vor Beginn der Strahlentherapie. Da Komplikationen nach Zahnextraktionen ein erhebliches Problem darstellen können, ist es dringend erforderlich, jegliche Interventionen am bestrahlten Kiefer ausschließlich durch entsprechend geschulte Fachkollegen mit chirurgischer Expertise durchführen zu lassen [8]. Die schwerwiegendste Komplikation stellt die infizierte Osteoradionekrose dar. Ihre durchschnittliche Inzidenz wird mit 5% angegeben [26]. Das Risiko einer Osteoradionekrose steigt noch weiter an, wenn eine Bestrahlung wegen einer Tumordinvasion

in den Kieferknochen vorgenommen wurde. Am häufigsten betroffen ist die Molarenregion des Unterkiefers, und oft ist der infizierten Osteoradionekrose eine Zahnextraktion vorausgegangen. Die Strahlentherapie eines Tumorrezidivs mit Gesamtdosen über 60Gy ist – oft in Verbindung mit einer Chemotherapie – in 20% der Fälle für eine infizierte Osteoradionekrose verantwortlich [19]. Die Behandlung dieser Komplikation reicht von einer systemischen Antibiotikatherapie über die Abtragung des infizierten Knochens und eine Sequestrotomie bis hin zur Kontinuitätsresektion des betroffenen Kieferabschnitts, wobei die anschließende Rekonstruktion aufgrund vorausgegangener Operationen und Bestrahlungen technisch anspruchsvoll ist. Es liegt keine ausrei-

Eingebundene Fachgesellschaften und Organisationen	
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	Wolff K.-D., Grötz K., Reinert S., Pistner H.
Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumore im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK)	Frerich, B.
Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie	Reichert, T.
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	Schliephake, H.
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	Boetz F., Westhofen M.
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Burkhardt A., Ihrler S.
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	Fietkau R., Budach W., Wittlinger M.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	Keilholz U., Gauler T., Eberhardt W.
Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie	Horch R., Germann G.
Arbeitsgemeinschaft Kopf-Hals der Deutschen Röntgengesellschaft	Lell M.
KOK	Paradies K., Gittler-Hebestreit N.
Arbeitsgemeinschaft für Supportive Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin ASORS	Lübbe A.
AEK	Engers K.
Bundeszahnärztekammer	Boehme P.
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung	Beck J.
Deutsche Schmerzgesellschaft	Schmitter M.
Deutsche Schmerzgesellschaft, Arbeitskreis Tumorschmerz	Wirz S.
Patientenvertretung	Mantey W.
DVSG, Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen	Bikowski K.
Deutscher Bundesverband für Logopädie	Nusser-Müller-Busch R.
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie in der DKG e.V. (PSO)	Singer S., Danker H.
Quelle: K.-D.Wolff, TU München	

chende Evidenz für den Nutzen einer hyperbaren Sauerstofftherapie zur Prävention oder Behandlung einer Osteoradionekrose vor. Eine multizentrische Fallkontrollstudie zeigte keinen Nutzen einer hyperbaren Sauerstofftherapie bei Patienten mit Osteoradionekrose, wenn sie ohne weitere chirurgische Interventionen erfolgte [3].

Behandlung des Tumorrezidivs:

Der häufigste Grund für eine erfolglose primäre Tumorbehandlung und in der Folge ein tumorbedingtes Versterben ist das lokoregionäre Tumorrezidiv; es tritt beim Mundhöhlenkarzinom bei circa einem Fünftel der Patienten auf. Als kurativ intendierte therapeutische Optionen stehen in diesen Fällen die erneute Ope-

ration (Salvage-OP) [11] oder/und die Radio- oder Radiochemotherapie [12] zur Verfügung. Die Entscheidung über das geeignete Vorgehen sollte auf der Basis der individuellen Situation des Patienten getroffen werden, wobei das Stadium des Tumorrezidivs und seine potenzielle Resektabilität, die vorausgegangene Behandlung, die wahrscheinliche Effektivität

tät der Therapie in Abwägung ihrer Risiken und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität, die allgemeine körperliche Verfassung und nicht zuletzt der Wunsch des Patienten berücksichtigt werden müssen. Die Therapieentscheidung soll hierbei nach histologischer Rezidivsicherung und einem Re-Staging vom interdisziplinären Team des Tumorboards getroffen werden. Die Patienten und ihre Angehörigen sollen ausführlich über die Behandlungsrisiken und die Erfolgsaussichten der erneuten chirurgischen oder konservativen Therapie, auch in Bezug auf eine Dauerheilung, informiert werden, besonders auch unter Würdigung der zu erwartenden Lebensqualität. Der Eingriff sollte nur durch ein erfahrenes chirurgisches Team mit umfangreichen Möglichkeiten der Rekonstruktion und in einer Einrichtung mit einer geeigneten intensivmedizinischen Einrichtung durchgeführt werden. Eine Zweitbestrahlung sollte idealerweise innerhalb einer klinischen Therapiestudie erfolgen.

Palliative Behandlung: Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Karzinom ohne kurative Therapieoption können mit einer palliativ intendierten Chemotherapie Ansprechraten von 10 bis 35% erzielt werden [23]. Obwohl die Ansprechrate einer palliativen Chemotherapie durch eine Kombination verschiedener Zytostatika verbessert werden kann, gibt es keine Evidenz für eine verlängerte Überlebenszeit [10]. Die Verbesserung der Ansprechrate durch eine Kombinations-Chemotherapie wird von einer erhöhten hämatologischen und auch allgemeinen Toxizität begleitet. Ebenso wie für die Chemotherapie liegen auch für die palliative Strahlentherapie keine evidenzbasierten Studien vor, die eine Effektivität dieser Behandlungsmodalität beim inkurablen Kopf-Hals-Karzinom belegen können. Patienten mit einem nicht mehr heilbaren Tumorleiden haben vielfältige physische und psychische Begleitprobleme, die eine zusätzliche Herausforderung für die Behandlung darstellen. Aus diesem Grund sollten diese Patienten frühzeitig einer professionell durchgeführten supportiven Therapie zugeführt werden.

Kaufunktionelle Rehabilitation: Gut belegt ist, dass Patienten mit einem Karzinom im Bereich der Mundhöhle in etwa 90% auch unter Karies, Parodontalerkrankungen oder einer Infektion der Mundschleimhaut leiden [22], sich der Notwendigkeit einer zahnärztlichen Behandlung aber oft nicht bewusst sind [25]. Auch unter den optimalen Bedingungen einer kontinuierlichen zahnärztlichen Betreuung kann die Führbarkeit der Patienten problematisch sein, denn 51% von ihnen brechen die Nachsorge im Lauf der Zeit ab [8].

Da Patienten nach einer tumorbedingten Zahn- und/oder Kieferteilentfernung kaufunktionell behindert sind und eine signifikant geringere Lebensqualität aufweisen als prothetisch versorgte Patienten [19], ist die Organisation der dentalen Rehabilitation eine wichtige Aufgabe der Tumornachsorge. Die prothetische Versorgung kann dabei aufgrund der postoperativ veränderten Anatomie problematisch sein und erfordert nicht selten ein besonderes Engagement des Behandlers. Obwohl die Insertion dentaler Implantate in den verbliebenen Kieferknochen oder in mikrovasculär anastomosierte Knochentransplantate zu einer erheblichen Erweiterung der prothetischen Möglichkeiten geführt hat, muss mit einer erhöhten Implantat-Verlustrate im bestrahlten Knochen – besonders bei Rauchern – gerechnet werden [18]. Es gibt keine ausreichende Evidenz für ein am besten geeignetes prothetisches Vorgehen bei Patienten, die wegen eines Mundhöhlenkarzinoms operiert und/oder bestrahlt worden sind [16]. Zur Frage der Implantatversorgung nach Bestrahlung der Kopf-Hals-Region wird auf die S3-Leitlinie „Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation in Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung“ (AWMF 007-089) verwiesen.

Fazit für die zahnärztliche Praxis

Für die Erkennung des Mundhöhlenkarzinoms, die Therapiebegleitung und die kaufunktionelle Rehabilitation kommt der zahnärztlichen Praxis eine entscheidende Bedeutung zu. Besonders bei bestrahlten Patienten ist ein hohes Engage-

ment zur Vermeidung von Komplikationen an Zahnhartsubstanz, Parodont und Kieferknochen erforderlich. Zahnärztinnen und Zahnärzte nehmen durch die Möglichkeit der Früherkennung eine Schlüsselrolle für die Verbesserung des Behandlungserfolgs beim Mundhöhlenkarzinom ein.

Zusammenfassung

Um Fortschritte bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms zu erzielen, wurde unter Mitarbeit von 21 Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften und mit Unterstützung der Deutschen Krebsgesellschaft erstmals eine klinische Leitlinie auf höchstem Evidenzniveau (S3) erarbeitet. Auf Basis von De-novo-Recherchen, systematischen Reviews, Metaanalysen und unter Berücksichtigung einer evidenzbasierten Quell-Leitlinie (SIGN 90) wurden 71 Statements und Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms formuliert. Erläuterungen im Hintergrundtext der Leitlinie machen es auch fachfremden Kollegen möglich, die Patienten über das Vorgehen der Spezialisten aufzuklären und sie über Begleiterscheinungen oder Risiken der Therapie zu beraten. Bei konsequenter Anwendung ist eine Prognoseverbesserung der betroffenen Patienten zu erwarten. 

Die Leitlinie kann abgerufen werden unter:
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-100OL.html>
<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>
http://www.krebsgesellschaft.de/wub_llevidenzbasiert,120884.html
<http://www.krebshilfe.de/>
<http://www.mkg-chirurgie.de>

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff
 Klinik für Mund-, Kiefer- und
 Gesichtschirurgie
 Klinikum rechts der Isar,
 Technische Universität München
 Langerstr. 3
 81675 München
 wolff@mkg.med.tum.de

Literatur

1. Allison PJ, Locker D, Feine JS: The relationship between dental status and health-related quality of life in upper aerodigestive tract cancer patients. *Oral Oncol* 1999;35:138–143. Epub 1999/08/06
2. Ang KK, Trotti A, Brown BW et al.: Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:571–578. Epub 2001/10/13
3. Annane D, Depondt J, Aubert P et al.: Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 2004;22:4893–4900. Epub 2004/11/03
4. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY et al.: Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 1998;20:138–144. Epub 1998/03/04
5. Chao KS, Deasy JO, Markman J et al.: A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:907–916. Epub 2001/03/10
6. Coatesworth AP, MacLennan K: Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck* 2002;24:258–261
7. Cruz GD, Le Geros RZ, Ostroff JS, Hay JL, Kenigsberg H, Franklin DM: Oral cancer knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc* 2002;133:1064–1071; quiz 94. Epub 2002/08/30
8. Epstein JB, Lunn R, Le N, Stevenson-Moore P: Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:673–677. Epub 1998/12/30
9. Fisher J, Scott C, Scarantino CW et al.: Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer-RTOG 97–09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:832–836. Epub 2003/06/06
10. Gibson MK, Li Y, Murphy B et al.: Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:3562–3567. Epub 2005/05/24
11. Goodwin WJ, Jr.: Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000;110(3 Pt 2 Suppl 93):1–18. Epub 2000/03/14
12. Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE: Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: a potentially curable disease. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 1996;7:913–918. Epub 1996/11/01
13. Hendriks AWF, Maal T, Dieleman F, Van Cann EM, Merckx MAW: Cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma: results of the preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:436–439
14. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M et al.: Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95:1772–1783. Epub 2003/12/05
15. Lorie TR, Strong EW: Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg*. 1990;160:410–414
16. McCord JF, Michelinakis G: Systematic review of the evidence supporting intra-oral maxillofacial prosthodontic care. *Europ J Prosthodont Restor Dent* 2004;12:129–35. Epub 2004/11/04
17. McMahon J, O'Brien CJ, Pathak I et al.: Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41:224–231 Epub 2003/08/30
18. Mericske-Stern R, Perren R, Raveh J: Life table analysis and clinical evaluation of oral implants supporting prostheses after resection of malignant tumors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:673–680. Epub 1999/10/26
19. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J et al.: Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol* 2004;72:1–13. Epub 2004/07/09
20. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14. Epub 2009/05/19
21. Ribeiro NFF, Godden DRP, Wilson GE, Butterworth DM, Woodward RTM: Do frozen sections help achieve adequate surgical margins in the resection of oral carcinoma? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:152–158
22. Rosenberg SW: Oral complications of cancer therapies. Chronic dental complications. NCI monographs: a publication of the National Cancer Institute 1990;9:173–178. Epub 1990/01/01
23. Schornagel JH, Verweij J, de Mulder PH et al.: Randomized phase III trial of edatrexate versus methotrexate in patients with metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:1649–1655. Epub 1995/07/01
24. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C et al.: Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer causes & control: CCC* 2002;13:957–964. Epub 2003/02/18
25. Toljanic JA, Heshmati RH, Bedard JF: Dental follow-up compliance in a population of irradiated head and neck cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:35–38. Epub 2002/01/24
26. Tong AC, Leung AC, Cheng JC, Sham J: Incidence of complicated healing and osteoradionecrosis following tooth extraction in patients receiving radiotherapy for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Aust Dent J* 1999;44:187–194. Epub 1999/12/11