

## **Metastasen und Primärtumoren um Implantate**

Literaturübersicht und Fallbericht über eine periimplantäre Metastase eines Lungenkarzinoms

### **Indizes**

*Dentale Implantate, Numb-Chin-Syndrom, Periimplantitis, Primärtumoren, pulmonale Metastasen, Risikofaktoren*

### **Zusammenfassung**

*Metastasen und Primärtumoren um Implantate sind in der Literatur sehr selten beschrieben. Der Beitrag gibt einen Überblick über die vorhandenen Fälle und die dazugehörige Literatur. Zusätzlich wird der Fall einer Patientin mit einer periimplantären Metastase eines Lungenkarzinoms beschrieben, welche anfänglich als eine Periimplantitis missinterpretiert wurde.*

### **Einleitung**

Mundhöhlenkarzinome machen 2 % aller malignen Tumoren aus. Ungefähr 90 % sämtlicher Mundhöhlenkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, die aus dem oralen Epithel entstehen. Bei den restlichen 10 % handelt es sich um maligne Speicheldrüsentumoren, Melanome, Sarkome des Weichgewebes und des Knochens, Non-Hodgkin-Lymphome sowie äußerst seltene maligne odontogene Tumoren und metastasierende Tumoren, welche ihre Primärtumoren außerhalb der Mundhöhle haben<sup>11</sup>. Nur gerade 1 % der oralen Tumoren sind Metastasen<sup>38</sup>, die im Kieferbereich vor allem im Hartgewebe vorkommen<sup>15,26,30,39,43</sup>. Das Verhältnis von Hart- zu Weichgewebe liegt bei 2:1<sup>17</sup>.

Der Ursprung der Metastasen hängt vom Geschlecht ab. Bei Frauen ist der häufigste Primärtumor das Mammakarzinom und bei Männern das Lungenkarzinom (gefolgt vom Prostatakarzinom), welche beide am meisten in den Kieferknochen metastasieren<sup>17</sup>. Im Kiefer- und Gesichtsbereich ist vor allem der posteriore Unterkiefer betroffen<sup>15-17,26,38,39</sup>.

Metastasen und Primärtumoren um Implantate treten in der Mundhöhle nur sehr selten auf<sup>7,29,40</sup>. Die Diagnose einer Metastase oder eines Primärtumors im



**Chantal Pfammatter**  
Dr. med. dent.

**Irène Hitz Lindenmüller**  
Dr. med. dent.

Klinik für Zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie,  
Mund- und Kieferheilkunde  
Universitätskliniken für  
Zahnmedizin Universität Basel  
Hebelstrasse 3  
CH-4056 Basel

E-Mail: [chantal.pfammatter@unibas.ch](mailto:chantal.pfammatter@unibas.ch)

**Alessandro Lugli**  
Prof. Dr. med.

Institut für Pathologie der Universität Bern

**Andreas Filippi**  
Prof. Dr. med. dent.

**Sebastian Kühl**  
Dr. med. dent.

Klinik für Zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie,  
Mund- und Kieferheilkunde  
Universitätskliniken für  
Zahnmedizin Universität Basel

Die englischsprachige Originalfassung dieses Beitrags ist unter dem Titel „Metastases and primary tumors around dental implants: A literature review and case report of peri-implant pulmonary metastasis“ in der „Quintessence International“ erschienen (Quintessence Int 2012;43:563-570).

## ■ ORALCHIRURGIE

### Metastasen und Primärtumoren um Implantate

Frühstadium ist nicht einfach, weil sich hier oft die gleichen klinischen Parameter wie bei einer unspezifischen periimplantären Entzündung zeigen: Schwellung der Mukosa, erhöhte Blutung auf Sondierung und Schmerzen. Radiologisch ist ein mit einer Periimplantitis vergleichbarer periimplantärer Knochenverlust zu erkennen. Das periimplantäre Debridement und die lokale Desinfektion mit antibakteriellen Spülmitteln führen nicht zu einer klinischen Verbesserung. Das Auftreten einer Hypästhesie kann ein erstes Anzeichen eines malignen Tumors bzw. einer Metastase sein.

Die Ätiologie und die Inzidenz von Metastasen und Primärtumoren um Implantate sind zurzeit noch relativ unklar, denn in der Literatur gibt es nur wenige Fallberichte. Ziel der vorliegenden Studie ist es, einen Überblick über die Literatur zu periimplantären Metastasen und Primärtumoren zu geben sowie einen Fallbericht über eine periimplantäre Metastase eines Lungenkarzinoms vorzustellen, welche anfänglich als eine Periimplantitis missinterpretiert wurde.

### Material und Methoden

In den Datenbanken PubMed bzw. Medline erfolgte eine elektronische Literatursuche nach Beiträgen, die zwischen Juni 1980 und Juni 2011 publiziert wurden. Das Ziel bestand darin, Informationen über den Typ, die Inzidenz und die Lokalisation von periimplantären Metastasen und Primärtumoren sowie potenzielle Risikofaktoren zu erhalten. Es wurden nur Studien in Englisch, Deutsch, Italienisch sowie Französisch berücksichtigt und folgende Suchbegriffe verwendet: periimplantäre Metastasen, periimplantäre Tumoren, periimplantäre Karzinome, periimplantäre Malignome, orale Kieferknochenmetastasen, Metastasen des Kieferknochens, orale Karzinome, orale Plattenepithelkarzinome, pulmonale Kieferknochenmetastasen, periimplantäre Malignität, Tumorrezidive, pulmonale Metastasen, dentale Implantate, gastrointestinale Metastasen, metastasierte Brust-, Prostata-, Haut-, Kolon-, Ileum-, Rektum-, Nieren-, Leber-, Magen- und Schilddrüsenkarzinome sowie multiple Myelome und Plasmozytome.

Eingeschlossen wurden Übersichtsarbeiten sowie Fallberichte (mit histologischer Bestätigung) über periimplantäre Metastasen und Primärtumoren. Ausgeschlossen wurden Studien, die keine Angaben über das Alter der Patienten oder die Lokalisation und den Typ der Metastase bzw. des Tumors machten. Zwei Gutachter evaluierten die gefundene Literatur, wobei Unstimmigkeiten kritisch überprüft und diskutiert wurden. Die aus der Literaturrecherche gewonnenen Daten wurden anschließend hinsichtlich der Art und/oder des Ursprungsortes des Tumors, seiner Lokalisation sowie des Alters und des Geschlechts der Patienten analysiert und mit Hilfe einer deskriptiven Statistik beschrieben. Die Tabellenerstellung erfolgte mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2008.

### Fallbericht

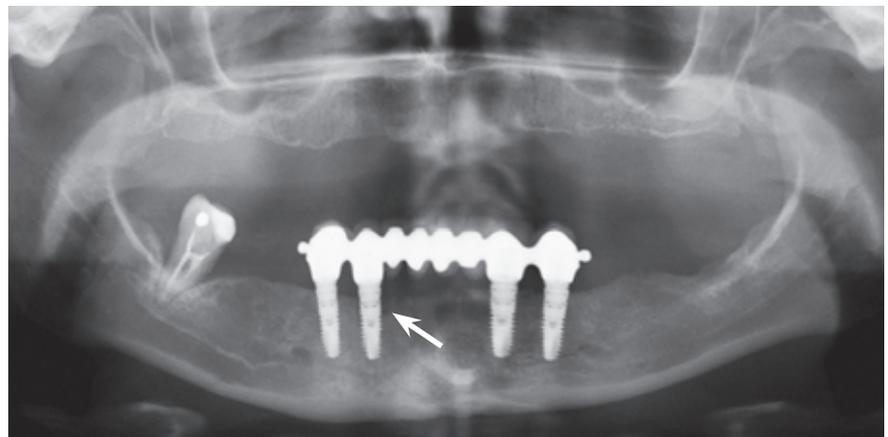
Eine 55-jährige Patientin mit einem Pankreaskarzinom und einem histologisch gesicherten nicht kleinzelligen Lungenkarzinom wurde von ihrem Hausarzt überwiesen. Sie litt an einer schmerzhaften periimplantären Schwellung im rechten anterioren Unterkiefer. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zeigte die periimplantäre Mukosa eine glatte Oberfläche und typische Zeichen einer Entzündung: Schmerzen, Schwellung, Rötung, erhöhte Blutung auf Sondierung und Sondierungstiefen von bis zu 7 mm (Abb. 1). Die Patientin wies eine gute Mundhygiene auf. Zur besseren Übersicht wurde eine Panoramaschichtaufnahme angefertigt, auf der ein periimplantärer Knochenverlust von 2 bis 3 mm Regio 43 diagnostizierbar war (Abb. 2). Das Implantat Regio 43 wurde initial in Lokalanästhesie (Septanest 4 %, 1:200.000; Fa. Specialites Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, Frankreich) wöchentlich subgingival gereinigt und mit einem Chlorhexidinpräparat (Dentohexin 0,2, Fa. Streuli Pharma, Uznach, Schweiz) gespült. Zusätzlich wurde ein Metronidazol-Gel (Colgate Elyzol 25 % Dental Gel, Fa. Colgate-Palmolive, Hamburg) lokal um das Implantat Regio 43 appliziert. Die klinischen Entzündungszeichen verbesserten sich in den ersten 2 Wochen deutlich. 3 Wochen nach dem Beginn der anfangs erfolgreichen Therapie wurde die periimplantäre Schwel-



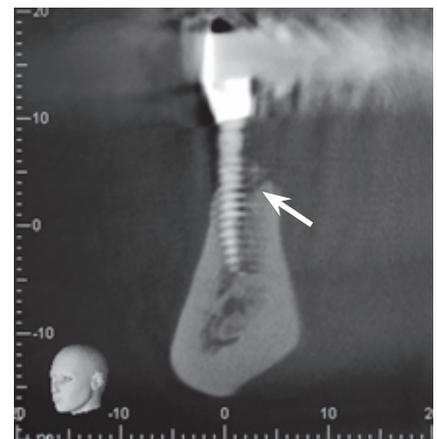
**Abb. 1** Klinische Manifestation einer vermuteten Periimplantitis. Die bukkale Mukosa um das Implantat Regio 43 zeigt die typischen Zeichen einer Entzündung: Schwellung, Rötung, Schmerzen und erhöhte Sondierungstiefen bis zu 7 mm bei positiver Blutung auf Sondierung



**Abb. 2** Die Panoramaschichtaufnahme zeigt den vertikalen Knocheneinbruch von 2 bis 3 mm periimplantär Regio 43 (weißer Pfeil)



**Abb. 3** Klinische Manifestation der periimplantären Metastase eines Lungenkarzinoms. Die Mukosa zirkulär um das Implantat Regio 43 ist hyperplastisch und nicht mehr adhären



**Abb. 4** Die dentale Volumentomographie zeigt den osteolytischen Prozess in Form eines Knochen-sequesters (weißer Pfeil)

## ORALCHIRURGIE

Metastasen und Primärtumoren um Implantate

lung der Mukosa Regio 43 größer (Abb. 3), und die Patientin berichtete über eine leichte Hypästhesie an der rechten Unterlippe. Die dentale Volumentomographie zeigte einen osteolytischen Prozess (Abb. 4). Zur histologischen Beurteilung der labialen und lingualen Mukosa Regio 43 wurde eine Biopsie durchgeführt.

## Resultate

1.795 Artikel wurden in der Untersuchung berücksichtigt. 17 Publikationen (ohne den vorliegenden Fall) erfüllten die Einschlusskriterien und wurden tabellarisch zusammengefasst (Tab. 1 und 2).

**Tab. 1** Anzahl der berichteten Fälle von periimplantären Metastasen (F = Frauen, FB = Fallbericht)

| Artikel                               | Art des Artikels | Anzahl Fälle | Geschlecht | Alter   | Lokalisation                                      |
|---------------------------------------|------------------|--------------|------------|---------|---------------------------------------------------|
| <i>Orhan et al.</i> <sup>29</sup>     | FB               | 1            | 1 F        | 69      | anteriorer UK/posteriore UK                       |
| <i>Dib et al.</i> <sup>7</sup>        | FB               | 1            | 1 F        | 67      | 2 anteriore UK/2 anteriore OK                     |
| <i>Verhoeven et al.</i> <sup>40</sup> | FB               | 1            | 1 F        | 67      | anteriorer UK                                     |
| Vorgestellter Fall                    | FB               | 1            | 1 F        | (55)    | anteriorer UK                                     |
| Total                                 | 4 FB             | 4            | 4 F        | 68 (65) | 5 anteriore UK/2 anteriore OK/<br>1 posteriore UK |

**Tab. 2** Anzahl der berichteten Fälle von periimplantären Primärtumoren (M = Männer, F = Frauen, FB = Fallbericht, ÜA = Übersichtsarbeit, UK = Unterkiefer. \*: Keine genauen Angaben über die exakte Lokalisation des Primärtumors, wurden nicht zum Total hinzugezählt. \*\*: Sechs von diesen Fällen wurden bereits in anderen Publikationen beschrieben.)

| Artikel                                    | Art des Artikels | Anzahl Fälle | Geschlecht      | Alter | Lokalisation                    |
|--------------------------------------------|------------------|--------------|-----------------|-------|---------------------------------|
| <i>Friedman et al.</i> <sup>12</sup>       | FB               | 1            | 1 M             | 65    | anteriorer UK                   |
| <i>Clapp et al.</i> <sup>5</sup>           | FB               | 3            | 2 M/1 F         | 78    | UK*                             |
| <i>Moxley et al.</i> <sup>27</sup>         | FB               | 1            | 1 F             | 75    | anteriorer UK                   |
| <i>Block et al.</i> <sup>3</sup>           | FB               | 1            | 1 M             | 72    | 2 anteriore UK                  |
| <i>Shaw et al.</i> <sup>36</sup>           | FB               | 2            | 1 M/1 F         | 68    | 2 anteriore UK                  |
| <i>Czerninski et al.</i> <sup>6</sup>      | FB/ÜA            | 8**/2        | 4**/1 M/4**/1 F | 66    | posteriore UK/2 anteriore UK    |
| <i>Poggio</i> <sup>31</sup>                | FB               | 1            | 1 M             | 75    | anteriorer UK                   |
| <i>Abu El-Naaj et al.</i> <sup>1</sup>     | FB               | 2            | 1 M/1 F         | 71    | anteriorer UK                   |
| <i>Kwok et al.</i> <sup>19</sup>           | FB               | 3            | 2 M/1 F         | 67    | 2 anteriore UK                  |
| <i>Gallego et al.</i> <sup>13</sup>        | FB               | 1            | 1 F             | 81    | 3 anteriore UK                  |
| <i>Schache et al.</i> <sup>34</sup>        | FB               | 1            | 1 M             | 77    | anteriorer UK/posteriore UK     |
| <i>Eguia del Valle et al.</i> <sup>9</sup> | FB               | 1            | 1 M             | 76    | posteriore UK                   |
| <i>Gulati et al.</i> <sup>14</sup>         | FB               | 1            | 1 F             | 62    | anteriorer UK/posteriore UK     |
| <i>Meijer et al.</i> <sup>25</sup>         | FB               | 1            | 1 F             | 65    | anteriorer UK                   |
| Total                                      | 13 FB/1 ÜA       | 21           | 12 M/9 F        | 71    | 18 anteriore UK/4 posteriore UK |

## Metastasen

Periimplantäre Metastasen wurden in drei Fällen in der Literatur beschrieben. Sieben Implantate waren von einer Metastase betroffen, deren Primärtumor unterschiedlicher Herkunft war (Tab. 1): In zwei Fällen handelte es sich um ein Mammakarzinom<sup>7,29</sup> (sechs betroffene Implantate) und in einem Fall um ein Lungenkarzinom<sup>40</sup> (ein betroffenes Implantat). Von den sieben betroffenen Implantaten befanden sich vier im anterioren Unterkiefer, zwei im anterioren Oberkiefer und eines im posterioren Unterkiefer. Das durchschnittliche Alter lag bei 68 Jahren, und das Verhältnis zwischen Frauen und Männern betrug 3:0.

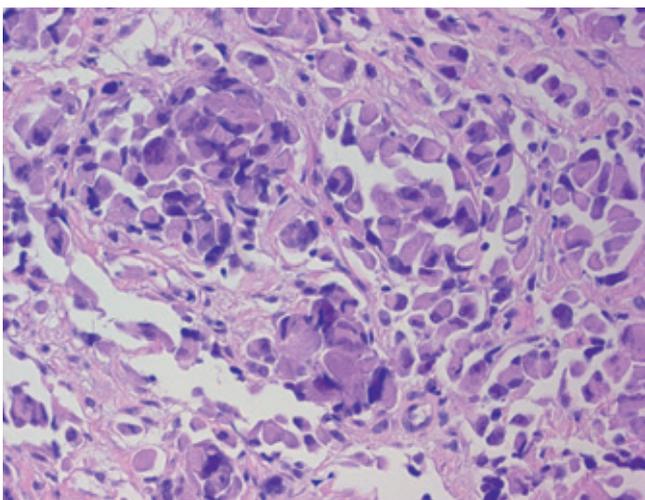
## Primärtumoren

Periimplantäre Primärtumoren wurden in 14 Publikationen beschrieben. In 21 Fallpräsentationen waren 28 Implantate betroffen (Tab. 2), die sich überwiegend im anterioren Unterkiefer befanden ( $n = 18$ ). Vier Implantate wurden im posterioren Unterkiefer inseriert. Von sechs Implantaten war die Lokalisation im Kiefer nicht erwähnt. Das Plattenepithelkarzinom war in 13 Pu-

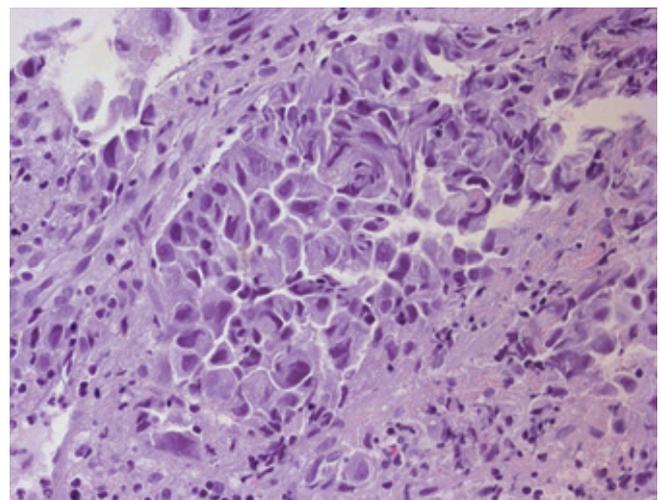
blikationen der Primärtumor, während in der Literatur nur ein Fall eines multiplen Myeloms erwähnt wurde. Von den 13 beschriebenen Plattenepithelkarzinomen war in acht Fällen bereits in früheren Jahren ein solches Karzinom aufgetreten. Das durchschnittliche Alter lag bei 71 Jahren, und das Verhältnis zwischen Männern und Frauen betrug 4:3.

## Risikofaktoren und medizinischer Hintergrund

Von den 21 Fällen mit einem periimplantären Primärtumor wurde in allen über Veränderungen der Mundschleimhaut berichtet. Es handelte sich dabei um einen oralen Lichen planus<sup>1,6,13</sup>, verruköse Leukoplakien<sup>3,36</sup>, verruköse Karzinome<sup>3</sup> oder ein bereits vorher diagnostiziertes Plattenepithelkarzinom<sup>6,13,14,19,27,36</sup>. Systemische Erkrankungen der betroffenen Patienten wurden in Form von ventrikulären Arrhythmien, Hyperurikämien und arteriellen Hypertonien beschrieben<sup>9</sup>. Weitere Risikofaktoren stellten das Rauchen und der Alkoholabusus dar<sup>1,3,5,6,12,14,19</sup>. Bei den drei Fällen von periimplantären Metastasen wurden keine speziellen Risikofaktoren oder systemischen Hintergründe erwähnt.



**Abb. 5** Regio 43: Infiltrate eines Karzinoms, morphologisch vereinbar mit einer Metastase eines nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 40x)



**Abb. 6** Lungenbiopsat mit Infiltration eines nicht kleinzelligen Karzinoms (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 40x)

## Histologie

Die Gewebeprobe der labialen und lingualen Mukosa Regio 43 zeigte Infiltrate eines Karzinoms, welche sich morphologisch mit einer Metastase eines nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms vereinbaren ließen (Abb. 5 und 6). Da die morphologischen Gegebenheiten des periimplantären Biopsats mit denjenigen des vorher entnommenen Lungenbiopsats vergleichbar waren, handelte es sich bei der neoplastischen periimplantären Infiltration um eine Metastase eines Lungenkarzinoms.

## Diskussion

In der hier vorgestellten Übersichtsarbeit werden drei Fälle von periimplantären Metastasen und 21 Fälle von Primärtumoren um Implantate beschrieben. Da die Fallzahl für eine statistische Analyse zu gering ist, wurde lediglich eine deskriptive Statistik durchgeführt. Aufgrund der geringen Inzidenz sind genaue Aussagen in Bezug auf periimplantäre Metastasen und Primärtumoren schwierig. Andere Metastasen eines Lungenkarzinoms, z. B. im Bereich der Gingiva, werden in 13 Fällen beschrieben, wohingegen über das Auftreten um Implantate nur in einem Fall berichtet wird<sup>40,42</sup>.

Im Hinblick auf den hier präsentierten Fall stellen die Autoren die Diagnose einer Periimplantitis, was aufgrund der vorangegangenen Chemotherapie und somit einer Immunsuppression naheliegend ist. Zusätzlich waren bei der Patientin alle klinischen Parameter einer Periimplantitis gegeben (erhöhte Sondierungstiefen, Blutung auf Sondierung, Knochenverlust, ödematöse Mukosa und initialer Therapieerfolg beim Scaling und antibakteriellen Spülen)<sup>40</sup>. Die klinischen wie auch die radiologischen Befunde ließen eine Periimplantitis Regio 43 vermuten. Nur die beginnende Hypästhesie der rechten Unterlippe und die refraktäre Therapie beim Scaling und bei der antibakteriellen Spülung hätten den Verdacht auf einen malignen Tumor lenken können. In der Literatur wird die An- bzw. Hyp- oder Parästhesie der Unterlippe und des Kinns als Numb-Chin-Syndrom oder auch als Nervus-mentalis-Neuropathie beschrieben. Dieses Syndrom kann oftmals als erstes Anzei-

chen von Primärtumoren oder Metastasen beobachtet werden<sup>2,4,21-24,29,37</sup>.

Als häufigste Lokalisation von periimplantären Metastasen wurde der anteriore Unterkiefer beschrieben. *Hirshberg et al.*<sup>17</sup> und *Lim et al.*<sup>20</sup> erwähnten hingegen vor allem den posterioren Unterkiefer.

In acht Fällen von periimplantären Primärtumoren wurde die Diagnose eines malignen Tumors bereits anderswo in der Mundhöhle gestellt. Daher kann man annehmen, dass es sich bei diesen Fällen um Rezidive eines malignen Tumors handelt. In der Literatur wird oft beschrieben, dass Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom nicht selten mit Implantaten versorgt werden. Da die Rezidivgefahr bei diesen Patienten besonders groß ausfällt, ist es wahrscheinlicher, entsprechende periimplantäre Karzinome dort zu beobachten<sup>20</sup>.

Die Pathogenese von Metastasen im Kieferknochen ist noch nicht vollständig geklärt. In der Literatur finden sich verschiedene Ansätze. Eine Theorie besagt, dass aufgrund des ausgeprägten Knochenmarksangebotes in der Prämolaren- und Molarenregion des Unterkiefers eine verlangsamte Blutzirkulation stattfindet. Das hat zur Folge, dass sich der Blutfluss dort ändert und die metastasierenden Zellen somit gehäuft in dieser Region des Kieferknochens vorkommen<sup>35</sup>. Die zweite Theorie beschäftigt sich mit dem paravertebralen Venenplexus (*Batson-Plexus*), der für die arterielle Blutzufuhr vom Schädel bis zum Kreuzbein verantwortlich ist. Auf diesem Weg bildet der *Batson-Plexus* eine Anastomose mit dem *Circulus arteriosus cerebri* im Bereich der *A. carotis interna*. Dies könnte einen Erklärungsansatz darstellen, wie Metastasen von der Lunge in die Mundhöhle gelangen, aber diese nicht infiltrieren können<sup>44</sup>. Die hohe Umbaurate der Kieferknochen ist dafür verantwortlich, dass viele fortgeschrittene maligne Veränderungen in diese Region metastasieren. Welche von den zwei präsentierten Theorien zutrifft, ist in der Literatur nicht geklärt. *Raubenheimer* und *Noffke*<sup>32</sup> hingegen beschreiben die Metastasierung des Knochens so, dass sich maligne Zellen des Primärtumors von diesem ablösen, in das umliegende Gewebe gelangen, von dort in die angrenzenden Blutgefäße eindringen, zum Ort der Metastasierung transportiert werden, aus den Blutge-



maßen in den Knochen gelangen und diesen dann in seiner Form verändern oder seine Bildung verhindern.

Bei ungefähr 1/5 bis 2/3 aller Metastasen in der Mundhöhle ist der Primärtumor unbekannt<sup>8,16,20,39,43</sup>. Die häufigsten Primärtumoren bei Frauen und Männern sind das Mamma- bzw. das Lungenkarzinom<sup>16</sup>. In der japanischen Bevölkerung ist das Uteruskarzinom bei Frauen der häufigste Primärtumor. Eine Arbeit über 41 Koreaner nennt die Leber als die häufigste Lokalisation von Primärtumoren, doch in den Kieferknochen metastasieren die Tumoren der Lunge am meisten (23 Fälle)<sup>20</sup>.

Im hier vorgestellten Fall einer periimplantären Lungemetastase könnte die vorangegangene Periimplantitis das umliegende Gewebe bereits vorgeschädigt und damit den metastasierenden Prozess erleichtert haben<sup>10</sup>. *Shaw et al.*<sup>36</sup> vermuten, dass implantatgetragene Brücken oder Prothesen die Diagnose eines malignen Tumors oder einer Metastase erschweren können.

Die Übersichtsarbeit liefert Informationen auf der Grundlage von Fallberichten, bei denen es sich um Level-4-Untersuchungen in der evidenzbasierten Medizin handelt<sup>33</sup>. Um genauere Aussagen über die Inzidenz von periimplantären Metastasen und Primärtumoren sowie potenzielle Risikofaktoren treffen zu können, sind Untersuchungen mit einem höheren Evidenzgrad (Level 1 bis 3) nötig.

Die klinische und histologische Diagnose einer periimplantären Metastase kann sich als schwierig erweisen. Umso wichtiger ist es, dass bei jeder atypischen oder refraktären Reaktion auf eine durchgeführte Therapie von einer möglichen Malignität ausgegangen wird, bis das Gegenteil bewiesen worden ist. Da jeder Primärtumor oder jede Metastase sich als eine Periimplantitis maskieren kann, sollten Patienten mit einer solchen Erkrankung regelmäßig zum Recall einbestellt und sorgfältig untersucht werden.

## Literatur

1. Abu El-Naaj I, Trost O, Tagger-Green N et al. [Peri-implantitis or squamous cell carcinoma?]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2007;108:458-460.
2. Bar-Ziv J, Slasky BS. CT imaging of mental nerve neuropathy: the numb chin syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:371-376.
3. Block MS, Scheufler E. Squamous cell carcinoma appearing as peri-implant bone loss: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1349-1352.
4. Burt RK, Sharfman WH, Karp BI, Wilson WH. Mental neuropathy (numb chin syndrome). A harbinger of tumor progression or relapse. *Cancer* 1992;70:877-881.
5. Clapp C, Wheeler JC, Martof AB, Levine PA. Oral squamous cell carcinoma in association with dental osseointegrated implants. An unusual occurrence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:1402-1403.
6. Czerninski R, Kaplan I, Almozino G, Maly A, Regev E. Oral squamous cell carcinoma around dental implants. *Quintessence Int* 2006;37:707-711.
7. Dib LL, Soares AL, Sandoval RL, Nannmark U. Breast metastasis around dental implants: a case report. *Clin Implant Dent Relat Res* 2007;9:112-115.
8. D'Silva NJ, Summerlin DJ, Cordell KG et al. Metastatic tumors in the jaws: a retrospective study of 114 cases. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1667-1672.
9. Eguia del Valle A, Martinez-Conde Llamas R, Lopez Vicente J, Uribarri Etxebarria A, Aguirre Urizar JM. Primary oral squamous cell carcinoma arising around dental osseointegrated implants mimicking peri-implantitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E489-491.
10. Esposito M, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: treatment of perimplantitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004970.
11. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
12. Friedman KE, Vernon SE. Squamous cell carcinoma developing in conjunction with a mandibular staple bone plate. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:265-266.
13. Gallego L, Junquera L, Baladron J, Villarreal P. Oral squamous cell carcinoma associated with symphyseal dental implants: an unusual case report. *J Am Dent Assoc* 2008;139:1061-1065.
14. Gulati A, Puthussery FJ, Downie IP, Flood TR. Squamous cell carcinoma presenting as peri-implantitis: a case report. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:W8-10.
15. Hirshberg A, Buchner A. Metastatic tumours to the oral region. An overview. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B:355-360.
16. Hirshberg A, Leibovich P, Buchner A. Metastatic tumors to the jawbones: analysis of 390 cases. *J Oral Pathol Med* 1994;23:337-341.
17. Hirshberg A, Shneiderman-Shapiro A, Kaplan I, Berger R. Metastatic tumours to the oral cavity – pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol* 2008;44:743-752.
18. Jovanovic A, van der Tol IG, Kostense PJ et al. Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:225-229.
19. Kwok J, Eyeson J, Thompson I, McGurk M. Dental implants and squamous cell carcinoma in the at risk patient – report of three cases. *Br Dent J* 2008;205:543-545.
20. Lim SY, Kim SA, Ahn SG et al. Metastatic tumours to the jaws and oral soft tissues: a retrospective analysis of 41 Korean patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:412-415.
21. Lossos A, Siegal T. Numb chin syndrome in cancer patients: etiology, response to treatment, and prognostic significance. *Neurology* 1992;42:1181-1184.
22. Lossos A, Siegal T. Case 27-1994: the numb chin syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1460.
23. Marinella MA. Metastatic large cell lung cancer presenting with numb chin syndrome. *Respir Med* 1997;91:235-236.
24. Marinella MA. Ophthalmoplegia: an unusual manifestation of hypocalcemia. *Am J Emerg Med* 1999;17:105-106.



25. Meijer GJ, Dieleman FJ, Berge SJ, Merkx MA. Removal of an oral squamous cell carcinoma including parts of osseointegrated implants in the marginal mandibulectomy. A case report. *Oral Maxillofac Surg* 2010;14:253-256.
26. Morishita M, Fukuda J. Hepatocellular carcinoma metastatic to the maxillary incisal gingiva. *J Oral Maxillofac Surg* 1984;42:812-815.
27. Moxley JE, Stoelinga PJ, Blijdorp PA. Squamous cell carcinoma associated with a mandibular staple implant. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1020-1022.
28. Nishimura Y, Yakata H, Kawasaki T, Nakajima T. Metastatic tumours of the mouth and jaws. A review of the Japanese literature. *J Maxillofac Surg* 1982;10:253-258.
29. Orhan K, Bayndr H, Aksoy S, Seker BK, Berberoglu A, Ozan O. Numb chin syndrome as a manifestation of possible breast cancer metastasis around dental implants. *J Craniofac Surg* 2011;22:942-945.
30. Piattelli A, Fioroni M, Rubini C. Gingival metastasis from a prostate adenocarcinoma: report of a case. *J Periodontol* 1999;70:441-444.
31. Poggio CE. Plasmacytoma of the mandible associated with a dental implant failure: a clinical report. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:540-543.
32. Raubenheimer EJ, Noffke CE. Pathogenesis of bone metastasis: a review. *J Oral Pathol Med* 2006;35:129-135.
33. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res* 2007;455:3-5.
34. Schache A, Thavaraj S, Kalavrezos N. Osseointegrated implants: a potential route of entry for squamous cell carcinoma of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:397-399.
35. Shankar S. Dental pulp metastases and pan-osseous mandibular involvement with mammary adenocarcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1984;22:455-461.
36. Shaw R, Sutton D, Brown J, Cawood J. Further malignancy in field change adjacent to osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:353-355.
37. Simpson JF. Numb-chin syndrome. *Lancet* 1970;2:1366.
38. Valdivieso M, Ostria J, Lobos N. Oral and maxillofacial metastases of neoplasms from other sites of the body. *Med Oral* 1999;4:583-587.
39. Van der Waal RI, Buter J, van der Waal I. Oral metastases: report of 24 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41:3-6.
40. Verhoeven JW, Cune MS, van Es RJ. An unusual case of implant failure. *Int J Prosthodont* 2007;20:51-54.
41. Wolujewicz MA. Condylar metastasis from a carcinoma of the prostate gland. *Br J Oral Surg* 1980;18:175-182.
42. Yoshii T, Muraoka S, Sano N, Furudo S, Komori T. Large cell carcinoma of the lung metastatic to the mandibular gingiva. *J Periodontol* 2002;73:571-574.
43. Zachariades N, Koumoura F, Vairaktaris E, Mezitis M. Metastatic tumors to the jaws: a report of seven cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:991-996.
44. Zachariades N, Papanicolaou S. Breast cancer metastatic to the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1982;40:813-818.