



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

**Der Resektionsstatus als Prognoseparameter bei Patienten mit
oralem Plattenepithelkarzinom**

Katharina Helena Nentwig-Tschürtz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Dr. Andreas Kolk

2. Prof. Dr. Wilko Weichert

Die Dissertation wurde am 21.10.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.04.2020 angenommen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Stichwortverzeichnis	1
2. Einleitung	2
2.1. Das orale Plattenepithelkarzinom.....	4
2.1.1. Allgemeine Grundlagen	4
2.1.2. Diagnostik	6
2.1.3. Therapie.....	7
2.1.4. Prognose und Rezidive.....	10
2.2. Histologische Untersuchungsmethoden	13
2.2.1. Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik	15
2.2.2. Die feingewebliche (histologische) Diagnostik.....	15
3. Ziel und Fragestellung	17
4. Material und Methoden	18
4.1. Patientenkollektiv.....	18
4.2. Datenanalyse	19
4.3. Statistische Auswertung	20
5. Ergebnisse.....	22
5.1. Therapieregime	22
5.2. Deskriptive Statistik.....	22
5.3. Einfluss des intraoperativen Schnellschnittergebnisses auf den finalen Resektionsstatus	27
5.4. Einfluss des intraoperativen Schnellschnittergebnisses und des finalen Resektionsstatus auf das Auftreten eines Karzinomrezidivs	28
5.5. Einfluss des intraoperativen Schnellschnittergebnisses und des finalen Resektionsstatus auf das Patientenüberleben	32
5.8. Korrelation zwischen intraoperativem Schnellschnittergebnis, finalelem histologischen Resektionsstatus und der Einfluss auf das postoperative Überleben und die Rezidivrate	35

6. Diskussion	37
7. Zusammenfassung.....	45
8. Abbildungsverzeichnis	46
9. Tabellenverzeichnis	47
10. Literaturverzeichnis	48
11. Curriculum Vitae.....	56
12. Danksagung.....	57

1. Stichwortverzeichnis

cm	Centimeter
CT	Computertomographie
ECE	Extracapsular extension (kapselüberschreitendes Wachstum)
G	Tumorgrading
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl (n=)
N	Lymphknotenbefall
R-Status	Resektionsstatus
RCP	<i>Royal college of pathologists</i>
R(C)Tx	Radio(chemo-)therapie
TNM	Tumor (-größe), Nodus (Lymphknotenbefall), Metastasen; dient der Klassifikation von Karzinomerkrankungen
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>

2. Einleitung

Bei Mundhöhlenkarzinomen handelt es sich um die 9.-häufigste Karzinomerkrankung in Deutschland. Sie haben je nach Tumorstadium eine 5-Jahres-Überlebensrate von 43% bei Männern bis zu 53% bei Frauen (Krebsregister Deutschland 2013).

Trotz interdisziplinärer Bemühungen in spezialisierten Zentren, Fortschritten in bildgebenden Verfahren sowie bei kurativ-intentionierten chirurgischen Therapiekonzepten mit rekonstruktiven Maßnahmen, hat sich in den letzten Jahrzehnten keine deutliche Verbesserung der 5-Jahres Überlebensrate ergeben (Zini et al. 2010).

Die Therapie des Primärtumors ist abhängig von Lage, Größe, Allgemeinzustand des Patienten und vor allem in Abwägung von funktionellen und ästhetischen Konsequenzen. Ziel der Behandlung ist eine dauerhafte oder möglichst lange lokoregionäre Tumorfreiheit bei möglichst geringer funktioneller und ästhetischer Beeinträchtigung (Wolff 2012).

Einflussfaktoren für die Prognose der Patienten können vielfältig sein. Unter anderem spielen das Tumorstadium, die Metastasierung und das Auftreten von Rezidiven eine große Rolle.

Die Ursachen für ein Rezidivgeschehen werden in der Literatur nicht einheitlich bewertet, jedoch steht die intraoperative Kontrolle des Resektionsstatus im Mittelpunkt aktueller Studien (Du et al. 2016, Ettl et al. 2016, Layfield et al. 2018).

Das angestrebte Ziel jeder operativen Tumorresektion ist eine R0-Resektion. Bekannt ist allerdings, dass eine verfehlte R0-Resektion und das Auftreten eines Tumorrezidivs die Prognose signifikant verschlechtert (Kovács 2004, Wolff 2012). Überdies weisen die Patienten trotz einer adjuvanten Therapie ein erhöhtes Rezidivrisiko auf (Upile et al. 2007).

Faktoren, welche eine in-sano-Resektion erschweren können sind unter anderem die komplexen anatomischen Verhältnisse in der Mundhöhle, das infiltrative Wachstum mit Karzinomausläufern, die Infiltration des Knochens und der mangelnde Transfer präoperativer Staginginformationen (z.B. der Bildgebung) in die intraoperative Situation zur Lokalisierung und Demarkierung malignen Gewebes oder auch der Informationsverlust durch mangelnde Kommunikation zwischen Chirurgen und

Pathologen bei der Übertragung der Schnellschnittdiagnostik. Daher ist vor allem auch die klare Bezeichnung der anatomischen Topographie der Resektate von größter Relevanz.

Ansätze um eine in-sano-Resektion zu erzielen sind die metrische Abschätzung, die visuelle, palpatorische und klinische Einschätzung der Resektionsgrenze, sowie der intraoperative Schnellschnitt. Eine Verbesserung der Prognose durch eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik ist allerdings bis dato nicht erwiesen. Vielmehr dient er als Hilfestellung, um allzu radikale oder unkontrollierte Resektionen zu vermeiden (Ribeiro et al. 2003, Wolff 2012)

Ziel dieser Studie ist die Evaluation der diagnostischen Validität des intraoperativen Schnellschnittes um die Güte der momentanen Standards zu hinterfragen und einen möglichen Ansatzpunkt für die Verbesserung der Prognose der Patienten zu ermitteln.

2.1. Das orale Plattenepithelkarzinom

2.1.1. Allgemeine Grundlagen

Mundhöhlenkarzinome stellen mit einer deutschlandweiten Inzidenz von etwa 13.000 Neuerkrankungen eine der 9.-häufigsten Karzinomerkrankungen dar. Jährlich entstehen etwa 4.100 Sterbefälle unter Männern und 1.389 unter Frauen. Sie haben je nach Tumorgrad eine 5-Jahres-Überlebensrate von 43% bei Männern und bis zu 53% bei Frauen (Zini, Czerninski et al. 2010, Krebsregister Deutschland 2013). Besonders häufig betroffen sind die Regionen der Zunge und des Mundbodens, weiterhin können die Innenwange, der Alveolarfortsatz, der retromolare Raum oder auch der harte und weiche Gaumen betroffen sein. In 95% der Fälle handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (Wolff et al. 2012)

Das orale Plattenepithelkarzinom ist in der westlichen Welt assoziiert mit den Hauptrisikofaktoren des Alkohol- und Nikotinkonsums. Besonders die Kombination und der chronische Konsum dieser beiden Noxen hat einen multiplikatoren Effekt auf das Risiko (Talamini et al. 2002). Als weiterer Risikofaktor ist eine Assoziation zu HPV-16-Infektionen identifiziert worden (Dahlstrom et al. 2003).

Das orale Plattenepithelkarzinom kann sich auf dem Boden von Präkanzerosen entwickeln. Dazu zählen die orale Leukoplakie, die orale Erythoplakie oder der orale Lichen planus (Yardimci et al. 2014). Diese Präkanzerosen bedürfen einer regelmäßigen klinischen und gegebenenfalls auch histologischen Kontrolle, um maligne Transformationen frühzeitig zu erfassen.

Klinisch wächst das orale Plattenepithelkarzinom zu Beginn oftmals symptomlos, gelegentlich imponieren Schmerzen oder ein brennendes Gefühl, weswegen dem Screening ein besonderer Stellenwert zukommt (Markopoulos 2012, Wolff 2012).

Der typische Metastasierungsweg verläuft über die lokoregionären Lymphabflusswege. 20-40% Prozent der Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits eine lymphogene Metastasierung auf (Shah 1990, Jones et al. 1993, Byers et al. 1998, Coatesworth and MacLennan 2002, Sheahan et al. 2003). Im Falle einer vorliegenden Lymphknotenmetastasierung sind in den meisten Fällen die Lymphknoten der Halslymphknotenlevel I-III betroffen, bei Zungenkarzinomen gelegentlich auch das Level IV. Diese Kenntnisse dienen als Grundlage für die

Durchführung der selektiven Halslymphknotenausräumung dieser Level (Shah 1990, Byers et al. 1997, Frerich 2010, Wolff 2012).

Typischerweise zeigt sich eine weißliche, rötliche oder kombiniert weißlich-rötliche Läsion oder ein Schleimhautulcus mit exophytischen Rändern mit fehlender Abheilungstendenz. Häufig sind die Läsionen derb und nicht verschieblich von ihrem Untergrund zu tasten (Markopoulos 2012) (Abb. 1).



Abbildung 1: Intraorale Aufnahme eines oralen Plattenepithelkarzinoms im Bereich des dorsalen Zungenrandes rechts.

Das Tumorstadium erfolgt nicht linear entlang seiner makroskopischen Tumorgrenze, sondern es entspricht am ehesten einer strahlenförmigen Ausbreitung mit unterschiedlichen Malignitätsgradienten und unregelmäßigen Karzinomausläufern. Eine besondere Herausforderung beim oralen Plattenepithelkarzinom stellt die lokale Tumorkontrolle dar. Die gesamte Mundhöhle ist den Noxen ausgesetzt, weswegen man davon ausgehen kann, dass es zahlreiche Herde entarteter Zellen gibt und es häufig zu einer „field cancerisation“ kommt (Mohan and Jagannathan 2014, Sathiasekar et al. 2017).

Daher ist es besonders schwierig einen definitiven Tumorrand aufzuzeigen, wobei sich gezeigt hat, dass je genauer die Einhaltung des empfohlenen Sicherheitsabstandes

ist, umso geringer die Wahrscheinlichkeit des Verbleibs großer Tumorzellreste ist (Upile et al. 2007).

2.1.2. Diagnostik

Diagnostisch wird zunächst die klinische Untersuchung empfohlen. Die klinische Untersuchung beinhaltet sowohl die Anamnese von Risikofaktoren, die intraorale Inspektion der gesamten Mundhöhle, die Palpation der möglicherweise vergrößerten Halslymphknoten und eine zahnärztliche Fokussuche.

Als karzinomverdächtig sind zahlreiche Befunde wie unter anderem eine eingeschränkte Beweglichkeit der Zunge, unklare Zahnlockerung oder auch Schleimhautläsionen ohne Abheilungstendenz zu werten. Es besteht die Empfehlung intraorale Schleimhautläsionen, welche länger als 2 Wochen bestehen bei einem Spezialisten abklären zu lassen (Wolff 2012).

Da in 20-40% der Fälle bei der Erstdiagnosestellung bereits eine lymphogene Metastasierung vorliegt, sind vergrößerte Halslymphknoten bei der palpatorischen Untersuchung des Halses ebenfalls ein möglicher Hinweis auf ein orales Plattenepithelkarzinom (Shah 1990, Byers et al. 1998, Coatesworth and MacLennan 2002).

Die histologische Sicherung des Befundes ist präoperativ unerlässlich. Die Entnahme sollte nach Anfertigung einer radiologischen Untersuchung aus dem Randbereich, der Invasionszone der Läsion erfolgen (Wolff 2012).

Bei der radiologischen Bildgebung empfiehlt sich eine Schnittbilddiagnostik im Rahmen des präoperativen Stagings. Mittels CT- oder MRT-Untersuchung der Kopf-Hals-Region als Basisdiagnostik können die lokale Ausdehnung und mögliche Halslymphknotenmetastasen radiologisch erfasst werden (Kaanders and Hordijk 2002, Palasz et al. 2017). Ergänzend können bildgebende Verfahren wie ein Orthopantomogramm, die sonographische Untersuchung oder auch ein PET-CT erfolgen. Als alleiniges bildgebendes Verfahren sind diese allerdings nicht ausreichend (Rao et al. 2004, Dammann et al. 2005). Besonders bei fortgeschrittenen Tumorstadien sollte im Rahmen des präoperativen Stagings eine radiologische Bildgebung der Lunge erfolgen, um mögliche Metastasen zu erfassen (Wolff 2012).

Bei Patienten bei welchen ein Verdacht auf ein Karzinomrezidiv besteht, kann neben der CT- oder MRT-Untersuchung eine sonographische Untersuchung oder ein PET-CT wegweisend sein (Lonneux et al. 2000, Hohlweg-Majert et al. 2009, Wolff 2012). Ziel der klinischen Untersuchung und der bildgebenden Verfahren ist es, die Ausdehnung und Metastasierung des oralen Plattenepithelkarzinoms einschätzen zu können, um eine R0-Resektion zu erzielen und unnötig radikale und unkontrollierte Resektionen zu vermeiden.

2.1.3. Therapie

Eine geringfügige Verbesserung des Patientenüberlebens konnte durch die Etablierung einheitlicher Therapieregimes gezeigt werden (Frerich 2010, Amit et al. 2013).

Bei der Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms stehen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Man unterscheidet Behandlungsmöglichkeiten, wie die alleinige Radiotherapie oder Radiochemotherapie, sowie die alleinige chirurgische Therapie oder die chirurgische Therapie mit einer ergänzenden Radio(chemo)therapie.

Das primäre Behandlungsziel jeder Behandlungsmaßnahme ist die suffiziente Tumorkontrolle bei möglichst geringer Beeinträchtigung von Funktion und Ästhetik.

Dabei wird die beste Therapiemöglichkeit in einem interdisziplinären Tumorboard (mit den Fachbereichen der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Pathologie, Radiologie, Onkologie und Strahlentherapie), vor dem Hintergrund der individuellen Patientensituation, diskutiert und beschlossen.

Begleitende Faktoren sind hierbei der Allgemeinzustand des Patienten, die Größe und Ausbreitung des Karzinoms, das Vorhandensein möglicher Metastasen, die postoperative Lebensqualität und der Patientenwunsch.

Bislang gibt es keine klare Evidenz der Überlegenheit der chirurgischen Therapie gegenüber der primären Radiotherapie, weswegen kurative onkologische Eingriffe auf eine sichere lokale Tumorfreiheit abzielen. Daher sollte die chirurgische Therapie nur unter der Prämisse der Erreichbarkeit tumorfreier Resektionsgrenzen erfolgen (Parsons et al. 1997, Sessions et al. 2000, McMahon et al. 2003, Upile et al. 2007, Wolff 2012).

Die chirurgische Therapie stellt die Methode der Wahl dar, bei kurativ resektablen oralen Plattenepithelkarzinomen.

Die operative Therapie setzt sich zusammen aus der radikalen Tumorresektion und der Ausräumung der entsprechenden Halslymphknoten (Spiro et al. 1988, Shah 1990, Byers et al. 1998, Coatesworth and MacLennan 2002, Nieuwenhuis et al. 2002) (Abb. 2).

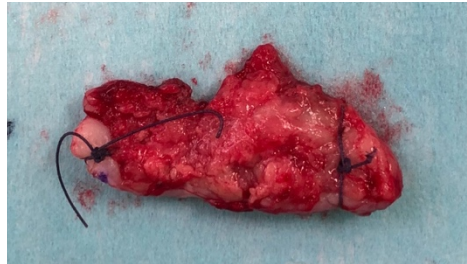


Abbildung 2: Intraoperativ gewonnenes Karzinomresektat mit Fadenmarkierungen.

Im Anschluss erfolgt die Rekonstruktion des Defektes unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten entweder im Rahmen des primären chirurgischen Eingriffs oder zweizeitig (Rodgers et al. 1993, dos Santos et al. 2001, Villaret and Futran 2003, Shah and Gil 2009). Bei der Rekonstruktion der Patienten im Rahmen der Primäroperation konnte eine höhere Lebensqualität der Patienten gezeigt werden (Holzle et al. 2007). Hierbei finden mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate als geeignete Methode oft schon im Rahmen der Primäroperation Verwendung (Wolff 2012). Ein entscheidender Vorteil der Rekonstruktion innerhalb der Primäroperation ist die Vermeidung weiterer Eingriffe, die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und die Möglichkeit einer schnelleren postoperativen Rehabilitation. Ein Nachteil ist allerdings, dass im Falle einer Nachresektion der Gewebeersatz unter Umständen wieder entfernt werden muss um eine adäquate Nachresektion durchzuführen. Die Nachresektion im Falle einer primären Rekonstruktion ist deutlich erschwert, was die Wichtigkeit einer primären R0-Resektion unterstreicht.

Der operative Resektionsstatus dient als bedeutender histopathologischer Prädiktor für ein Lokalrezidiv (Upile et al. 2007).

Bekannt ist, dass eine verfehlte R0-Resektion die Prognose signifikant verschlechtert (Parsons et al. 1997, Sessions et al. 2000, O'Brien et al. 2003, Kovács 2004).

Die Ansätze um eine primäre Resektion ohne Karzinomresiduen zu erzielen sind zum Einen die metrische Abschätzung des Karzinoms, die visuelle, palpatorische und klinische Einschätzung der Resektionsgrenzen und die intraoperative Schnellschnittdiagnostik (Upile et al. 2007).

Mittels Schnellschnittdiagnostik lässt sich bereits intraoperativ eine Aussage über den Resektionsstatus treffen und sie soll den Verbleib von Tumorresten vermeiden (Tab. 1). Ein Einfluss auf die Prognose der Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom ließ sich bislang allerdings nicht nachweisen.

Die Einteilung der Schnittländer erfolgt nach RCP (Royal college of pathologists) (Bailey et al. 2001, Slootweg et al. 2002, Weijers et al. 2002, McMahon et al. 2003) Empfohlen wird analog der deutschen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ein makroskopischer Absetzungsrand von mindestens 10mm zum Tumorrand und ein mikroskopischer Absetzungsrand von mindestens 3-5mm in allen Richtungen (Frerich 2010). Bei 1-3mm liegt ein knapper Resektionsrand vor (Parsons et al. 1997, O'Brien et al. 2003, Kovács 2004, Wolff 2012, Anderson et al. 2015). Die Einhaltung dieser Sicherheitsabstände ist unter anderem von den umliegenden Strukturen und deren Beschaffenheit abhängig (Frerich 2010).



Abbildung 3: Intraoperativ entnommenes Tumorsektat. Die empfohlenen makroskopischen Abstände von 10mm zum Tumorrand wurden eingehalten und eine Fadenmarkierung wurde durchgeführt. Bei der Dokumentation muss auf die exakte Bezeichnung der Topographie eingegangen werden.

Im Falle eines Verbleibs von Tumorresten, der Infiltration des Absetzungsrandes oder eines Abstandes kleiner 5mm zum gesunden Gewebe wird eine Nachresektion

empfohlen (Bailey et al. 2001, Wolff 2012), denn trotz nachfolgender adjuvanter Therapie weisen die Patienten mit einem Verbleib von Tumorresten ein erhöhtes Rezidivrisiko auf (Upile et al. 2007).

Der Nutzen einer adjuvanten Radiotherapie wird kontrovers diskutiert. Verschiedene Arbeitsgruppen beschreiben einerseits einen Nutzen zur Verbesserung der Lokalkontrolle (Zeleftsky et al. 1993), andererseits konnte in Studien keine Verbesserung gezeigt werden (Liu et al. 2018).

Daher ist besonders bei der Rekonstruktion mit mikrovaskulären Lappentransplantaten im Rahmen der primären Operation die Erzielung tumorzellfreier Resektionsgrenzen von größter Wichtigkeit, da im Falle eines verbleibenden Tumorrests das Transplantat wieder entfernt werden müsste und ein neues eingebracht werden müsste, da die Größe nicht ausreichend ist.

Resektionsstatus	
R0	Mikroskopisch und makroskopisch tumorzellfrei
R1	Mikroskopisch verbleibender Tumorrest
R2	Makroskopisch verbleibender Tumorrest
Rx	Verbleib von Tumorresten nicht bestimmbar

Tabelle 1: Die Einteilung des Resektionsstatus nach Definition der UICC 2017.

Postoperativ erfolgt die Komplettierung des Stagings des oralen Plattenepithelkarzinoms in Zusammenschau aller Befunde: Der postoperativen Tumorformel, dem Vorhandensein zervikaler Metastasen und der Fernmetastasen (Wolff 2012).

2.1.4. Prognose und Rezidive

Die allgemeine Prognose der Erkrankung ist häufig schlecht, da das orale Plattenepithelkarzinom meist erst in einem fortgeschrittenen, metastasierten Stadium diagnostiziert wird und häufig rezidiviert.

Trotz interdisziplinärer Bemühungen und fortlaufenden klinischen und wissenschaftlichen Untersuchungen zeigt sich eine Stagnation der 5-Jahres-Überlebensrate seit Jahrzehnten (Zini et al. 2010).

Die Einflussfaktoren für eine schlechte Prognose können vielfältig sein. Den Verlauf der Erkrankung bestimmen unter anderem das Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation, die Metastasierung oder das Auftreten eines Rezidivs.

Die T-Kategorie beschreibt die Ausdehnung des Tumors in cm (Tab. 2). Eine größere Tumorausdehnung korreliert mit einer schlechteren Prognose (Carinci et al. 1998, Nishimaki et al. 2002).

Tumorausdehnung	
Tis	Carcinoma in situ
T0	Kein nachweisbares Primärkarzinom
T1	<2cm Durchmesser und <5mm Invasionstiefe des Primärkarzinoms
T2	<2cm Durchmesser und >5mm aber <10mm Invasionstiefe des Primärkarzinoms oder >2cm aber <4cm Durchmesser und <10mm Invasionstiefe des Primärkarzinoms
T3	>4cm Durchmesser oder >10mm Invasionstiefe des Primärkarzinoms
T4	a Infiltration des Knochens, der äußeren Zungenmuskulatur, der Kieferhöhle oder der Gesichtshaut durch das Primärkarzinom
	b Infiltration des Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, der Schädelbasis oder das Umschließen der Arteria carotis interna des Primärkarzinoms
Tx	Ausdehnung kann nicht bestimmt werden

Tabelle 2: Die Einteilung der Tumorausdehnung nach Definition der UICC 2017.

Bekannt ist auch, dass das Tumorigradung einen eindeutigen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat. Ein höheres Tumorigradung steht in engem Zusammenhang mit einer schlechteren Prognose (Coatesworth and MacLennan 2002, Thomas et al. 2014) (Tab. 3).

Tumorgrading	
G1	Gut differenziertes Karzinomgewebe
G2	Mäßig differenziertes Karzinomgewebe
G3	Schlecht differenziertes Karzinomgewebe
G4	Undifferenziertes Karzinomgewebe
Gx	Differenzierungsgrad nicht ermittelbar

Tabelle 3: Die Einteilung des Tumorgradings nach Definition der UICC 2017 und Wittekind 2010.

Ebenso ist das Vorhandensein zervikaler Lymphknotenmetastasierung ein Indikator für die Prognose der Patienten (Akhter et al. 2011) (Tab. 4). Sie ist umso ungünstiger, je mehr Lymphknoten befallen sind und sofern ein kapselüberschreitendes Wachstum (ECE+) vorhanden ist (Brasilino de Carvalho 1998, Tankere et al. 2000, Woolgar et al. 2003).

Lymphknotenbefall		
N0	Keine Lymphknoten betroffen	
N1	Eine Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Lymphknoten, ECE -	
N2	a	Eine Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Lymphknoten <3cm und ECE+ oder >3cm und <6cm und ECE -
	b	Metastasen in einem mehreren ipsilateralen Lymphknoten <6cm, ECE -
	c	Metastasen in kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten <6cm, ECE -
N3	a	Eine Lymphknotenmetastase >6cm, ECE -
	b	Eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen, ECE +
Nx	Lymphknotenbefall nicht beurteilbar	

Tabelle 4: Die Einteilung des Lymphknotenbefalls nach Definition der UICC 2017. ECE+ entspricht einem kapselüberschreitenden Wachstum und ECE- einer Lymphknotenmetastase ohne Kapselüberschreitung.

Weiterhin ist die Prognose abhängig vom histologischen Subtyp oder dem Wachstumsmuster der Karzinome (Spiro et al. 1999, Wolff 2012).

Eine besondere Bedeutung für die Prognose der Patienten hat auch der Resektionsstatus nach einer chirurgischen Therapie. Ein Verbleib von Karzinomresten ist mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert (Parsons et al. 1997, Sessions et al. 2000, O'Brien et al. 2003, Kovács 2004).

Der häufigste Grund für ein Versagen des kurativen Behandlungsansatzes ist das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs. Ein Rezidiv tritt in ca. 20-40% der Fälle auf (Wolff 2012).

76% der Rezidive des oralen Plattenepithelkarzinoms entwickeln sich innerhalb der ersten zwei Jahre (Boysen et al. 1992). Daher ist eine engmaschige Nachsorge im Rahmen einer Tumornachsorgesprechstunde essentiell (Wolff 2012).

Bekannt ist, dass der Überlebenszeitraum mit steigendem Stadium des Tumorrezidivs abnimmt (Goodwin 2000, Stokkel et al. 2000).

Die Ursachen für ein Rezidivgeschehen werden in der Literatur nicht einheitlich bewertet, jedoch dient der positive oder negative Resektionsstatus als bedeutendster histopathologischer Prädiktor für ein Lokalrezidiv (Upile et al. 2007).

Da verschiedene Faktoren eine Resektion im gesunden Gewebe erschweren können, gibt es unterschiedliche Forschungsansätze eine Verbesserung zu erzielen.

Ein möglicher Ansatzpunkt ist die intraoperative Kontrolle des Resektionsstatus als zentraler Inhalt aktueller Studien (Du et al. 2016, Ettl et al. 2016, Layfield et al. 2018).

2.2. Histologische Untersuchungsmethoden

Die im Rahmen einer präoperativen Biopsie oder intraoperativ gewonnenen Resektate werden nach Einsendung in die Pathologie histologisch untersucht.

Die histologische Einordnung des Resektates erfolgt entweder intraoperativ als Schnellschnittdiagnostik oder als finale histologische Aufarbeitung.

Um eine klare Einordnung der Biopsate und Resektionsgrenzen zu ermöglichen und im Falle eines verbleibenden Tumorrestes gezielt nachresezieren zu können ist die gute Kommunikation zwischen Chirurgen und Pathologen und eine genaue Markierung der anatomischen Topographie wichtig. Die Einteilung der Topographie des Resektates kann beispielsweise nach Uhrzeiten oder benachbarten Strukturen und Zuhilfenahme von Faden- oder Farbmarkierungen erfolgen (Wolff 2012) (Abb. 3). Weiterhin sollte eine genaue Tumorlokalisierung innerhalb der Mundhöhle mit angegeben werden.

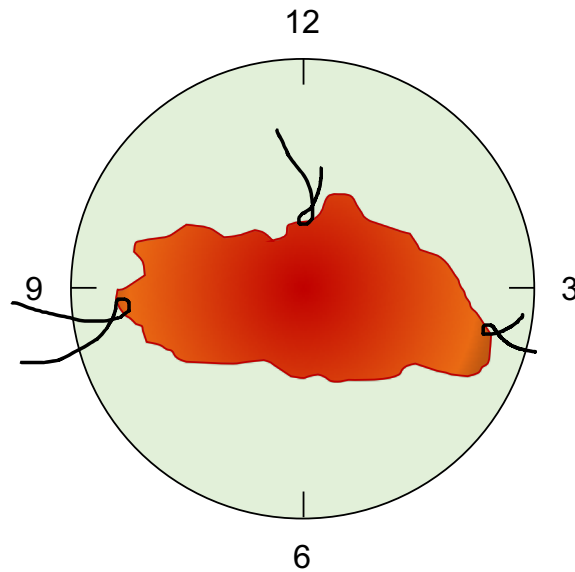
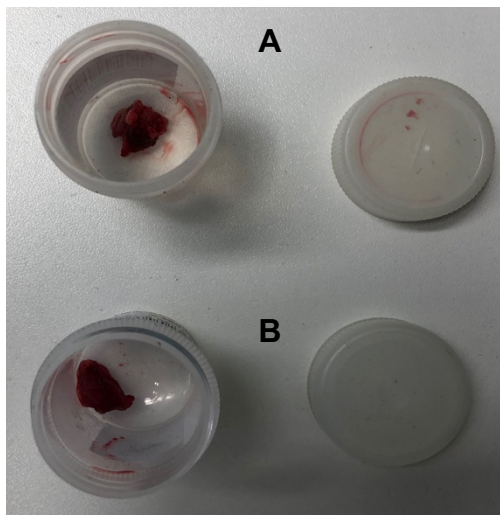


Abbildung 4: Klare Angaben der Topographie des Resektates mittels Fadenmarkierungen.

Wichtig bei der Gewinnung von Biopsien ist es, das Material aus repräsentativen Zonen der verdächtigen Raumforderung zu nehmen. Dies entspricht vor allem dem Randbereich, da zentral vor allem Nekrose zu erwarten ist, welche nicht eindeutig zuzuordnen ist (Wolff 2012, Layfield et al. 2018).



Das Bild zeigt einen rosa Antragszettel für eine pathohistologische Befundung und Begutachtung. Die Beschriftungen sind:

- Titel:** Antrag auf pathohistologische Befundung und Begutachtung
- Einsender:** Biobank MRI/TUM
- Klinik:** Uhrzeit Gefäßklinik
- Abt./Station:** Uhrzeit Resektion
- Untersuchungsmaterial:**
 - Schnellschnitt
 - Operationspräparat
 - Probeexzision
 - Nadelbiopsie
 - Cursternent
 - KEM-Freisetzungsergebnis
- Angaben zum übersandten Gewebe:** (Organ bzw. Ort der Entnahme, Art der Operation, anatomische Daten, usw.)
 - v.a. Pect. Zungenrand Leber
 - 1) Pect. Zungenrand Leber
- Fragestellung:** 3. Biopsie?
- Zyto- oder histologischer Vorbefund:** (wenn vorl. vorl. E.-Nr.?)
- Datum:** 1.2.18
- Name des zuständigen Arztes/Teils:**

Abbildung 5: Biopsate nach intraoraler Probeentnahme: **A:** Fixierung der Probe in 4%iger Formalinlösung. **B:** Probe ohne Fixierung zur Weiterverarbeitung mittels Schnellschnittuntersuchung. **C:** Antragszettel zur Übermittlung der Proben an die Pathologie.

2.2.1. Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik

Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik ist eine Methode, welche 1959 entwickelt wurde und zur intraoperativen Routinediagnostik zählt (Jaafar 2006). Ziel der Schnellschnittuntersuchung ist es, bereits intraoperativ eine Aussage über die Entität des Gewebes zu treffen, den Resektionsstatus zu bestimmen und den Verbleib von Tumorresten zu vermeiden (Meier et al. 2005, Pathologen 2017).

Es handelt sich hierbei um eine Gefrierschnittdiagnostik, bei welcher das Gewebe unfixiert verarbeitet wird. Das Gewebe wird im Labor in einem Kryostat gefroren, geschnitten und auf einen Objektträger übertragen und nicht mit der ansonsten üblichen Methode der Paraffineinbettung verarbeitet. Es werden Gefrierschnitte angefertigt, welche meist mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung bearbeitet und durch einen Pathologen beurteilt werden (Jaafar 2006, Arcega et al. 2019). Ein Ergebnis ist bereits nach etwa 20 min zu erwarten (Jaafar 2006). Ein Vorteil der Schnellschnittuntersuchung liegt in der schnellen Verarbeitung, wohingegen ein entscheidender Nachteil in der schlechteren Beurteilbarkeit des Gewebes im Vergleich zur endgültigen histologischen Aufarbeitung liegt.

Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik beim oralen Plattenepithelkarzinom erfolgt unter der Annahme der Verbesserung des Resektionsstatus und des Struktur- und Funktionserhalts (Wolff 2012).

Allerdings ist bis dato eine Verbesserung der Prognose durch eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik nicht bewiesen und der Einfluss der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik auf die Prognose der Patienten wird kontrovers diskutiert (DiNardo et al. 2000, Ribeiro et al. 2003, Pathak et al. 2009). Vielmehr dient sie als ergänzender Therapiestandard, um unnötig radikale oder unkontrollierte Karzinomresektionen zu vermeiden (Wolff 2012).

2.2.2. Die feingewebliche (histologische) Diagnostik

Die Methode der Immunhistologie wurde Mitte des 20. Jahrhunderts eingeführt und stellte eine Standardmethode zur Untersuchung von Gewebeproben dar (Dietel 1996). Die histologische Aufarbeitung der Karzinomresektate dient unter anderem der definitiven Klassifikation des Karzinoms nach Entitätszuordnung, Graduierung,

Bestimmung der Tumorgröße und dem Lymphknotenbefall. Die Resektate sollen nach ihrer anatomischen Topographie klar zuzuordnen sein und in 4%igem gepufferten Formalin fixiert in die Pathologie gesandt werden (Pathologen 2017). Große Resektate werden zunächst makroskopisch begutachtet, bevor sie der histologischen Bearbeitung zugeführt werden.

Es werden in Paraffin eingebettete Schnittpräparate angefertigt und anschließend für die jeweilige Fragestellung entsprechend gefärbt und untersucht.

Nicht in allen Fällen ist eine eindeutige Entitätszuordnung mit den konventionellen diagnostischen Techniken möglich. In solchen Fällen werden molekularpathologische Methoden eingesetzt, um die Entitätszuordnung zu ermöglichen und genauere Informationen zu liefern (Dietel 1996). Die molekularpathologische Untersuchung bietet weiterhin die Möglichkeit, genetische Alterationen des Gewebes zu erfassen und dadurch zielgerichtete Therapien zu ermöglichen (Onkologie 2019)

Mittels histologischer und molekularpathologischer Diagnostik ist die genaue Zuordnung des Gewebes zu einer Gewebsentität möglich (Adyanthaya and Jose 2013). Das Verfahren benötigt allerdings deutlich mehr Zeit als die Schnellschnittuntersuchung.

3. Ziel und Fragestellung

Mittels bildgebender Verfahren und zusätzlicher therapeutischer Möglichkeiten wie Radiotherapie oder Strahlentherapie konnten große Fortschritte im Bereich der Karzinomtherapie und lokalen Tumorkontrolle erreicht werden (Miyawaki et al. 2015). Dennoch gibt es bis dato keine deutliche Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate (Zini et al. 2010).

Es gibt zahlreiche Einflussfaktoren auf die Prognose bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom. Unter anderem das Tumorstadium, die Metastasierung und das Auftreten von Rezidiven.

Die Ursachen für ein Rezidivgeschehen sind bis dato nicht hinreichend bewertet.

Ein möglicher Ansatzpunkt ist die intraoperative Kontrolle des Resektionsstatus, welche ein wichtiger Bestandteil der aktuellen Forschung ist (Frerich 2010).

Ziel dieser Studie war es, die Güte der momentanen intraoperativen Diagnostik mittels Schnellschnittuntersuchung zu analysieren.

Auf folgende Fragestellungen wurde eingegangen:

- ◆ Gibt es eine Korrelation zwischen den intraoperativen Schnellschnittgrenzen und dem definitiven Resektionsstatus?
- ◆ Welche klinische Relevanz hat der intraoperative Schnellschnitt in Bezug auf die Rezidivhäufigkeit und die Prognose der Patienten?
- ◆ Welchen Einfluss haben die Ergebnisse auf das Auftreten eines Rezidivs und das Patientenüberleben?
- ◆ Ist die intraoperative Schnellschnittdiagnostik eine hilfreiche Methode um gezielte Nachresektionen für das Ergebnis eines R0-Status durchzuführen

Durch die Validierung der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik sollen die aktuellen therapeutischen Standards hinterfragt werden und mögliche Konsequenzen auf zukünftige Untersuchungen abgegrenzt werden.

4. Material und Methoden

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten mit der Erstdiagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms, die im Zeitraum zwischen Januar 2014 und Dezember 2015 in der Klinik- und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München chirurgisch behandelt wurden. Für diese Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Technischen Universität München vor (Nr.: 2435/09).

Die Parameter wurden in einer Excel Tabelle systematisch dokumentiert.

Hierbei wurden die intraoperativen Absetzungsränder in der Schnellschnittdiagnostik dem finalen R-Status der Patienten gegenübergestellt. Anschließend wurden die Daten mit dem möglichen Auftreten eines Rezidivs und dem Gesamtüberleben der Patienten verglichen.

Die Patienten wurden während eines Zeitraums von mindestens drei Jahren zwischen 1. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2015 in der Klinik- und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München behandelt.

Die vorliegende retrospektive Analyse umfasst somit Patienten, bei denen ein Tumornachsorgezeitraum von mindestens drei Jahren gewährleistet wurde.

4.1. Patientenkollektiv

Es wurden 205 Patienten mit der Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms chirurgische therapiert.

Einschlusskriterien für die Studie waren:

1. Das Vorliegen einer Erstdiagnose des oralen Plattenepithelkarzinoms
2. Eine primäre Tumorresektion und Neck-Dissection
3. Eine qualitativ ausreichende Dokumentation der zu untersuchenden Parameter
4. Ein Tumornachsorgezeitraum von mindesten drei Jahren

Ausschlusskriterien für die vorliegende Studie waren:

1. Das Vorliegen eines Rezidivs bei Erstvorstellung in unserer Klinik
2. Eine alio loco erfolgte chirurgische Therapie des Karzinoms
3. Eine bereits stattgehabte Strahlentherapie des Kopf-Hals-Bereichs bei Erstdiagnose der Karzinomerkrankung

Aufgrund einer nicht ausreichenden Datenlage wurden 11 von 205 Fällen aus der Studie exkludiert und insgesamt 194 Patienten für die statistische Auswertung ausgewählt.

4.2. Datenanalyse

Die Datenanalyse fand in der Klinik- und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München anhand des Krankenhausinformationssystems SAP statt. Es wurden interne Datenbanken und Arztbriefe herangezogen.

Die Daten wurden aus den Abteilungen für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie in Kollaboration mit der Klinik der Strahlentherapie bezogen.

Vervollständigt wurden die Daten nach Rücksprache mit den behandelnden Haus- oder Hauszahnärzten.

Neben den persönlichen Daten der Patienten, wie Geschlecht und Alter bei Erstdiagnosestellung wurden folgende Untersuchungsvariablen beleuchtet:

- Tumorstadium (TNM-Klassifikation)
- Follow-up-Zeitraum (4 Jahre)
- Therapieregime: Chirurgische Therapie, adjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie
- Auftreten eines Karzinomrezidivs
- Todesdatum der Patienten
- Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung
- Finaler histologischer Absetzungsrand

Im Rahmen dieser Studie wurden die Befunde der intraoperativen Gefrierschnitte mit den Ergebnissen der abschließenden histologischen Auswertung verglichen und chirurgische und therapeutische Konsequenzen ermittelt. Weiterhin wurde der Einfluss des postoperativen Resektionsstatus auf das Auftreten von Rezidiven und das Gesamtüberleben herausgearbeitet.

Von den 194 in der Analyse eingeschlossenen Patienten waren 67 (35%) weiblichen und 127 (65%) männlichen Geschlechts.

Der Follow-up-Zeitraum betrug im Median 41 Monate (1-65 Monate). Ein minimaler Nachsorgezeitraum von 3 Jahren war bei allen Patienten gegeben.

Die Patienten wurden zunächst nach ihrer TNM-Klassifikation und ihren generellen Daten wie Alter und Geschlecht eingeteilt.

Weiterhin wurden die Lokalisationen der Karzinome unterteilt. Karzinome, welche mehr als eine Region betrafen wurden zusammengefasst (z.B. Alveolarfortsatz und Innenwange oder Mundboden und Zunge). Das Datum der Diagnosestellung, der Therapie, das Datum des Auftretens eines Rezidivs, die Rezidivlokalisierung und das Todesdatum der Patienten wurden ebenfalls ermittelt.

Die histologischen Absetzungsränder wurden nach Ergebnissen der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik und den finalen histologischen Absetzungsrändern eingeteilt. Hierbei wurde angegeben ob in der intraoperativen Diagnostik der Resektionsrand als karzinomzellfrei eingestuft wurde und der finale Resektionsrand wurde in cm angegeben.

4.3. Statistische Auswertung

Die Datenanalyse und statistische Auswertung der ermittelten Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Office Excel 2018 und die statistische Auswertung mit SPSS (Version 17.0, SPSS, IBM, Ehningen, Germany) durchgeführt. Die Diagramme und Tabellen wurden ebenfalls mit diesen Programmen erstellt.

Für die deskriptive Analyse wurden Kreuztabellen, Boxplots und explorative Statistiken verwendet.

Die Auswertung erfolgte mittels Pearson's Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest, welcher zwei Variablen auf ihre Unabhängigkeit überprüft.

Der *Fisher's exact test* stellt eine Alternative zum Chi-Quadrat-Test dar, welcher unabhängig von der Stichprobengröße ist.

Eine vergleichende Untersuchung verschiedener Gruppen wurde mittels Kruskal-Wallis-Test oder Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchgeführt.

Der Kruskal-Wallis-Test (H-Test) findet Anwendung in der Untersuchung von zwei oder mehr unabhängigen Stichproben und der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (U-Test) bei der Analyse von zwei Stichproben auf Gleichheit der zu untersuchenden Parameter.

Der p-Wert, auch kritischer Wert, bezeichnet das statistische Signifikanzniveau.

Der p-Wert bezeichnet eine Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der man, bei Gültigkeit der Nullhypothese (H_0), diese widerlegen kann.

Je kleiner der p-Wert, desto wahrscheinlicher ist die Richtigkeit der Gegenhypothese.

Ab einem p-Wert kleiner 0,05 ist von einer statistischen Signifikanz auszugehen.

5. Ergebnisse

5.1. Therapieregime

Alle untersuchten Patienten wurden in unserer Abteilung chirurgisch behandelt und primär rekonstruiert.

Es wurde bei allen Patienten eine R0-Resektion angestrebt. Weiterhin wurde eine selektive oder therapeutische Neck Dissection durchgeführt. Im Falle eines positiven Schnellschnittergebnisses im Bereich des Primärtumors erfolgte eine intraoperative Nachresektion. Im Falle eines endgültigen histologischen R1-Status wurde innerhalb einer postoperativen Tumorkonferenz in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patienten und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion eine Nachresektion oder adjuvante Radio(chemo)therapie beschlossen.

5.2. Deskriptive Statistik

Bei allen Patienten, welche der statistischen Analyse zugeführt wurden, handelt es sich um Patienten mit der Erstdiagnose eines intraoralen Plattenepithelkarzinoms und sie wurden in der Klinik- und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München chirurgisch behandelt. Es handelte sich um insgesamt 194 Patienten (127 männliche und 67 weibliche).

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach Vorstellung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz primär chirurgisch therapiert.

Der Altersdurchschnitt der Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Mittel bei 61,54 Jahren, die Spannweite umfasste 28-89 Jahre.

Die Patientenfälle wurden nach der Lokalisation des Primärtumors in verschiedene Gruppen eingeteilt (Tab.5).

Parameter		Fälle n=194	Prozent
Lokalisation	Zunge	50	27
	Mundboden	38	20
	Unterkiefer	26	13
	Innenwange	9	5
	Oberkiefer/Hartgaumen	4	2
	Weichgaumen	7	3
	An mehreren Regionen		
	intraoral	58	30

Tabelle 5: Lokalisationen des oralen Plattenepithelkarzinoms innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs.

Die Hauptlokalisationen des oralen Plattenepithelkarzinoms waren die Zunge (27%), der Mundboden (20%), der Unterkiefer (13%), die Innenwange (5%), der Oberkiefer, beziehungsweise der Hartgaumen (2%) und der Weichgaumen (3%). 30% der oralen Plattenepithelkarzinome waren an zwei oder mehr Regionen lokalisiert.

Weiterhin wurden die Fälle nach TNM-Klassifikation, Grading, Resektionsstatus nach finaler histologischer Untersuchung und extrakapsulärem Wachstum eingeteilt (Tab. 6).

Parameter		Fälle n=194	Prozent
T-Stadium	pT1	77	41
	pT2	54	28
	pT3	19	9
	pT4	44	22
N-Stadium	pN0	120	62
	pN1	27	14
	pN+ (>N1)	47	24
Resektionsstatus	R0	167	86
	R1	27	14
Grading	G1 - gut differenziert	28	14
	G2- mäßig differenziert	138	72
	G3 - schlecht differenziert	26	13
	Gx - nicht beurteilbar	2	1
Extrakapsuläres Wachstum	Ja	32	16
	Nein	42	22
	Kein Lymphknotenbefall	120	62

Tabelle 6: Einteilung der untersuchten Fälle nach TNM-Klassifikation, Resektionsstatus, Grading und extrakapsulärem Wachstum.

Bei 41% der Fälle lag ein pT1-Stadium, bei 28% ein pT2-Stadium, bei 9% ein pT3-Stadium und bei 22% ein pT4-Stadium vor.

Hinsichtlich des N-Stadiums wurde pN0, pN1 und pN+ unterschieden. pN+ umfasst alle Patienten mit einem Lymphknotenstatus größer als pN1. 62% der Patienten wiesen ein pN0-Stadium, 14% der Patienten ein pN1-Stadium und 24% ein pN+-Stadium auf.

Der Resektionsstatus (R-Status) beschreibt die Vollständigkeit der Karzinomresektion. Bei 86% der Patienten lag postoperativ eine R0-Situation vor, bei welchem von einem

karzinomzellfreien Resektionsrand auszugehen ist. R1 beschreibt einen mikroskopisch verbliebenen Karzinomrest, dieser lag in 14% der Fälle vor.

Das Grading unterscheidet den Differenzierungsgrad der Karzinome und wird unterteilt in gut differenziert, mäßig differenziert, schlecht differenziert und nicht beurteilbar. Bei 14% der Patienten lag ein G1-Status, bei 72% ein G2-Status und bei 13% der Patienten ein G3-Status vor. In einem Fall konnte der G-Status nicht beurteilt werden. Das extrakapsuläre Wachstum beschreibt ein kapselüberschreitendes Karzinomwachstum bei Lymphknotenmetastasen. 62% der Patienten wiesen keinen Lymphknotenbefall auf. Insgesamt 16% der pN+ Patientenfälle wiesen ein extrakapsuläres Wachstum auf und in 22% der Fälle lag kein extrakapsuläres Wachstum vor.

Im Folgenden wird der Beschluss der postoperativen interdisziplinären Tumorkonferenz erfasst und das Ergebnis der intraoperativen Schnellschnitthistologie, das Auftreten von Rezidiven und das tumorabhängige Patientenüberleben dargestellt (Tab. 7).

Parameter		Fälle n=194	Prozent
Adjuvante Therapie	Ja	101	52
	Nein	93	48
Schnellschnittergebnis	Positiv	19	10
	Negativ	175	90
Rezidiv	Ja	43	22
	Nein	151	78
Überleben	2- JÜR	129	66
	4-JÜR	120	62

Tabelle 7: Untersuchung der Patienten hinsichtlich der adjuvanten Therapie, des intraoperativen Schnellschnittergebnisses, des Auftretens eines Rezidivs und des postoperativen Patientenüberlebens.

In 52% der untersuchten Fälle (n=101) wurde in einer postoperativen Tumorkonferenz eine adjuvante Therapie beschlossen. In 48% der untersuchten Fälle (n=93) wurden klinische Kontrollen im Rahmen der postoperativen Tumornachsorgeuntersuchungen vereinbart.

Ein positives Schnellschnittergebnis lag bei 10% der Patienten vor (n=19), ein negatives Schnellschnittergebnis bei 90% der Patienten (n=175).

Die Rezidivrate im untersuchten Patientenkollektiv lag bei 22% (n=43), wohingegen 78% der Patienten rezidivfrei blieben (n=151).

Der postoperative Nachsorgezeitraum wurde über 4 Jahre beobachtet.

Hierbei wurden die 2-Jahres-Überlebensrate und 4-Jahres-Überlebensrate gesondert beleuchtet. Die postoperative 2-Jahres-Überlebensrate betrug 66% (n=129) und die 4-Jahres-Überlebensrate betrug 62%.

5.3. Einfluss des intraoperativen Schnellschnittergebnisses auf den finalen Resektionsstatus

Im Folgenden wurde das intraoperative Schnellschnittergebnis mit dem postoperativen Resektionsstatus korreliert (Tab. 8).

			Resektionsstatus		Gesamt
			R0	R1	
Ergebnis Schnellschnitt	Negativ	Anzahl	156	19	175
		%	89	11	100
	Positiv	Anzahl	11	8	19
		%	58	42	100
Gesamt		Anzahl	167	27	194
		%	86	14	100

Tabelle 8: Korrelation zwischen dem intraoperativen Schnellschnittergebnis und dem postoperativen Resektionsstatus.

Im Falle eines initial positiven Schnellschnittergebnisses traten trotz intraoperativer Nachresektionen vermehrt (endgültige) R1-Situationen auf. Allerdings zeigten sich in 11% (n=19) der Fälle trotz intraoperativ negativem Schnellschnittergebnis postoperativ eine R1-Situation. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ($p=0,001$ nach Pearson's Chi Quadrat).

In der vergleichenden Analyse des finalen Absetzungsrandes bei Patienten mit initial negativen und initial positiven Schnellschnittergebnissen zeigte sich, dass diese mit initial positiven Schnellschnittergebnissen postoperativ einen geringeren finalen Abstand vom Absetzungsrand aufwiesen als Patienten mit einem initial negativem Schnellschnittergebnis (Tab. 9)

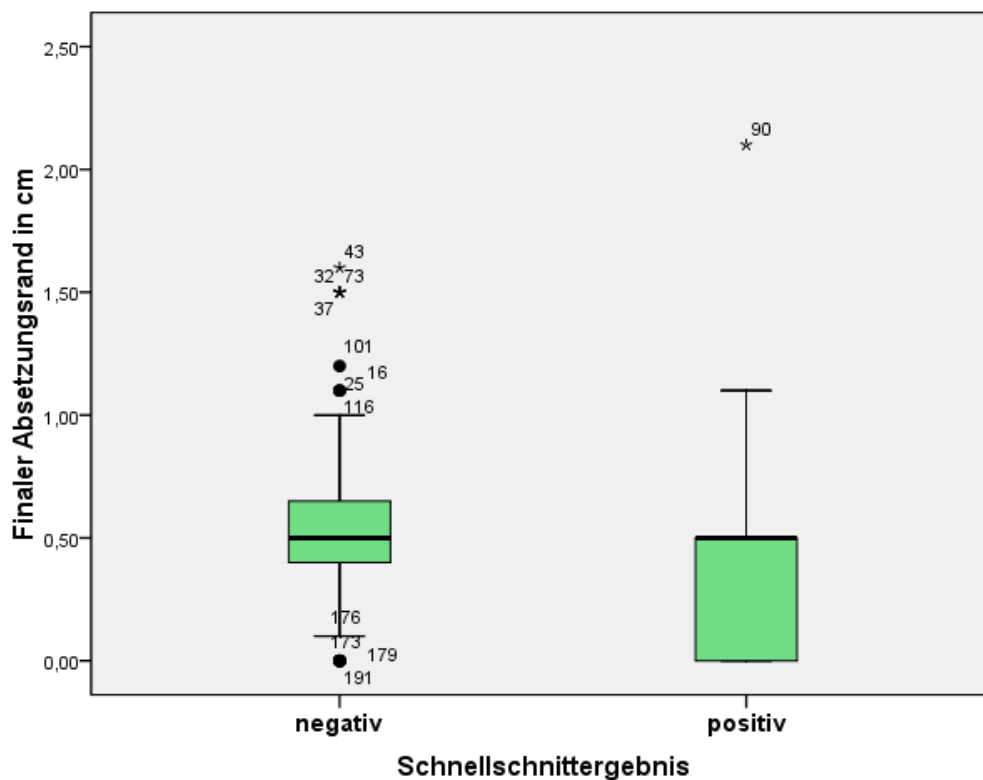


Abbildung 6: Boxplot: Analyse des finalen Absetzungsrandes nach einem initial positiven oder negativen Schnellschnittergebnis.

Der finale Absetzungsrand betrug bei Patienten mit einem negativen Schnellschnittergebnis im Mittel 0,54cm (Spannweite: 0,00-1,60cm). Im Falle eines positiven Schnellschnittergebnisses betrug der mittlere Absetzungsrand 0,43cm (Spannweite: 0,00-2,1cm) ($p=0,050$ nach Kruskal-Wallis).

5.4. Einfluss des intraoperativen Schnellschnittergebnisses und des finalen Resektionsstatus auf das Auftreten eines Karzinomrezidivs

Die Patienten wurden über einen Follow-up-Zeitraum von 4 Jahren (im Median 41 Monate) untersucht.

Es wurde zunächst das Gesamtaufreten eines Rezidivs erfasst.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 4 Jahren traten in 22% der Fälle ($n=43$) ein Karzinomrezidiv auf. 78% der Patienten ($n=151$) erlitten kein lokoregionäres Rezidiv.

Es wurde der Einfluss des initialen Schnellschnittergebnisses auf die Rezidivrate analysiert (Tab. 10).

			Rezidiv		Gesamt
			Nein	Ja	
Ergebnis Schnellschnitt	Negativ	Anzahl	137	38	175
		%	78	22	100
	Positiv	Anzahl	14	5	19
		%	74	26	100
Gesamt		Anzahl	151	43	194
		%	78	22	100

Tabelle 9: Vergleichende Untersuchung hinsichtlich des Einflusses des intraoperativen Schnellschnittergebnisses auf die postoperative Rezidivrate.

Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rezidivrate. Trotz negativer Schnellschnittergebnisse erlitten 22% (n=38) der Patienten ein Rezidiv. Patienten mit einem initial positiven Schnellschnittergebnis erlitten in 26% (n=5) der Fälle ein Rezidiv ($p=0,417$ nach Pearson's Chi-Quadrat).

Überdies wurde das Auftreten eines Rezidivs mit dem postoperativen Resektionsstatus korreliert (Tab. 11).

		Rezidiv		Gesamt
		Nein	Ja	
R0	Anzahl	136	31	167
	%	81	19	100
R1	Anzahl	15	12	27
	%	56	44	100
Gesamt	Anzahl	151	43	194
	%	78	22	100

Tabelle 10: Einfluss des finalen R-Status auf das Auftreten von Rezidiven.

Hierbei zeigte sich, dass im Falle einer endgültigen R1-Situation, trotz adjuvanter Radio(chemo)therapie, eine höhere Rezidivrate auftrat als bei R0-Situationen. Bei allen Patienten wurde intraoperativ eine R0-Situation durch gezielte Nachresektion angestrebt. 19% (n=31) der Patienten mit einer endgültigen R0-Situation erlitten ein Rezidiv wohingegen bei 44% (n=12) der Patienten mit einer R1-Situation ein Rezidiv auftrat. Es besteht eine statistische Signifikanz ($p=0,003$ nach Pearson's Chi Quadrat).

Nachfolgend wurde das zeitliche Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit initial negativem und initial positivem Schnellschnittergebnis vergleichend betrachtet (Tab. 12).

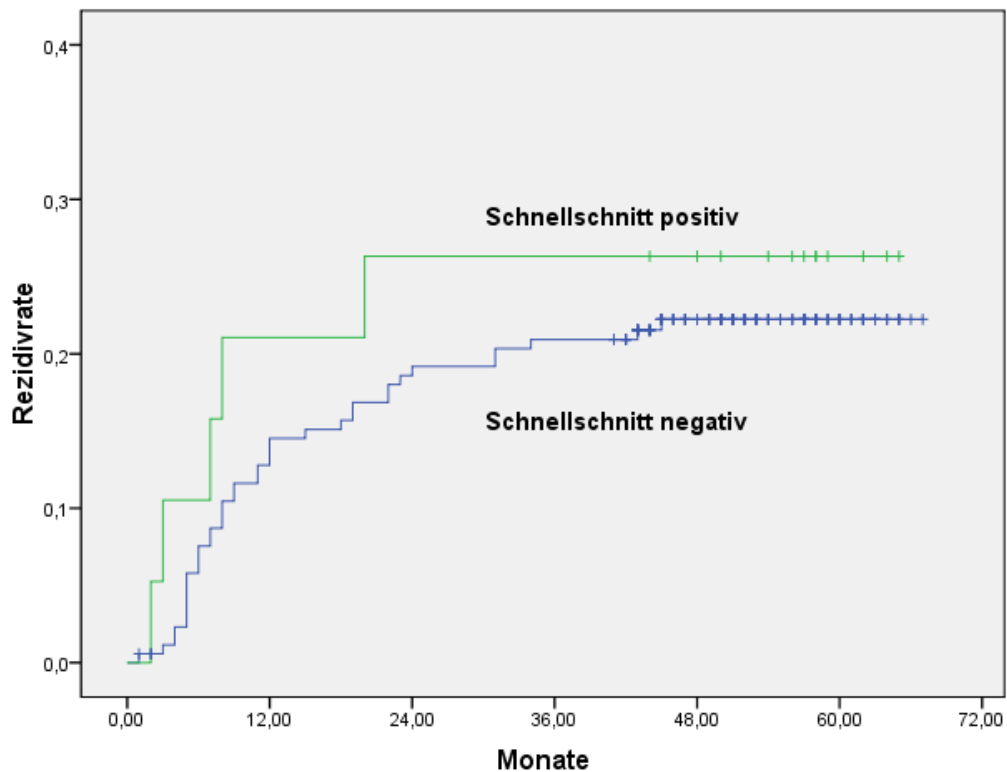


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: Zeitliche Darstellung der Rezidivrate in Bezug auf das intraoperative Schnellschnittergebnis.

Bei Patienten mit einem negativen Schnellschnittergebnis trat ein Rezidiv im Median nach 9 Monaten auf (Spannweite: 1-45 Monate) und bei Patienten mit initial positivem Schnellschnittergebnis nach 5 Monaten (Spannweite: 2-20 Monate) ($p=0,278$ Log rank nach Kaplan-Meier).

Das Rezidivaufreten wurde weiterhin in Früh- (<6 Monate) und Spätrezidive (>6 Monate) definiert. Das Ergebnis des Schnellschnitts in Korrelation mit dem Rezidivaufreten wurde vergleichend betrachtet (Tab. 13).

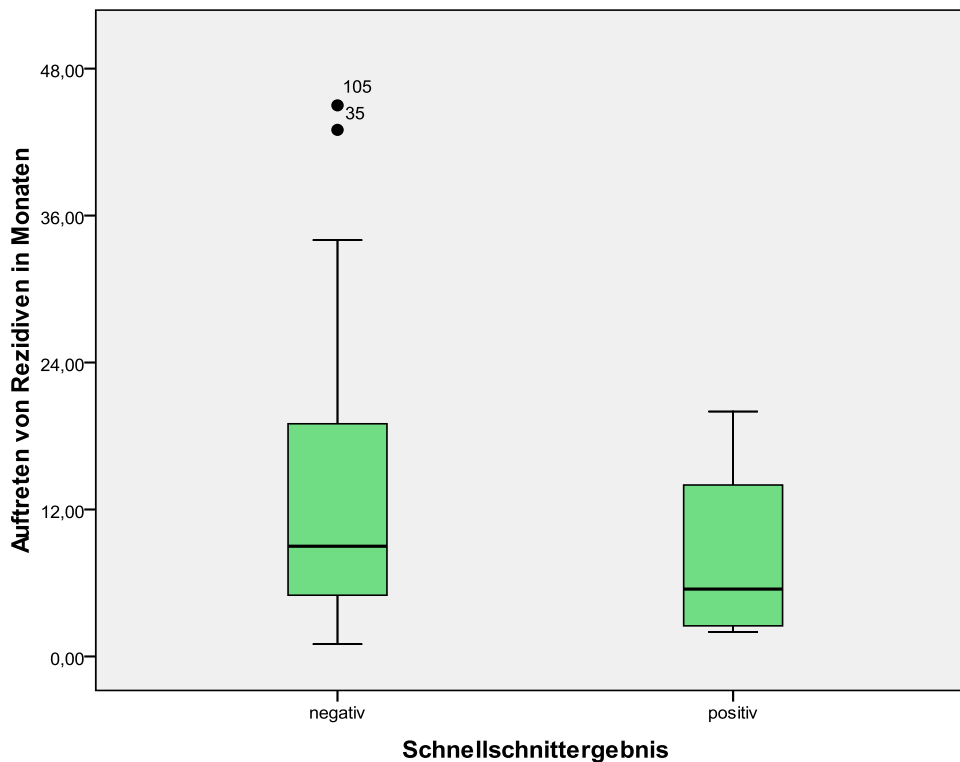


Abbildung 8: Boxplot: Einfluss des Schnellschnittergebnisses auf das Rezidivaufreten in Monaten.

Im Falle eines positiven initialen Schnellschnittergebnisses traten vermehrt Frührezidive auf als bei einem negativen Schnellschnittergebnis, ohne statistische Relevanz ($p=0,229$ nach Pearson's Chi Quadrat).

5.5. Einfluss des intraoperativen Schnellschnittergebnisses und des finalen Resektionsstatus auf das Patientenüberleben

Die over-all-Überlebensrate der Patienten im Follow-up-Zeitraum von 4 Jahren lag bei 62%. Weiterhin wurde zwischen 2-Jahres-Überlebensrate und 4-Jahres-Überlebensrate unterschieden.

Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 67% ($n=129$) und die 4-Jahres-Überlebensrate betrug im Mittel 62% ($n=120$).

Weiter differenziert wurde hinsichtlich der 2-Jahres-Überlebensrate und der 4-Jahres-Überlebensrate im Falle eines negativen oder positiven intraoperativen Schnellschnittergebnisses.

Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug

- im Falle eines positiven Schnellschnittergebnisses 50%
- im Falle eines negativen Schnellschnittergebnisses 79% ($p=0,010$ nach Pearson's Chi Quadrat).

Es konnte nur ein geringer Unterschied bei der 4-Jahres-Überlebensrate beobachtet werden.

Die 4-Jahres-Überlebensrate betrug

- im Falle eines positiven Schnellschnittergebnisses 50%
- im Falle eines negativen Schnellschnittergebnisses 73% ($p=0,050$ nach Pearson's Chi Quadrat).

Im Folgenden wurde der Einfluss des intraoperativen Schnellschnittergebnisses und des finalen Resektionsstatus vergleichend auf die Überlebensrate untersucht (Tab. 14 A und B)

Hierbei zeigte sich, dass das Überleben nur durch eine initiale in sano Resektion signifikant verbessert wird.

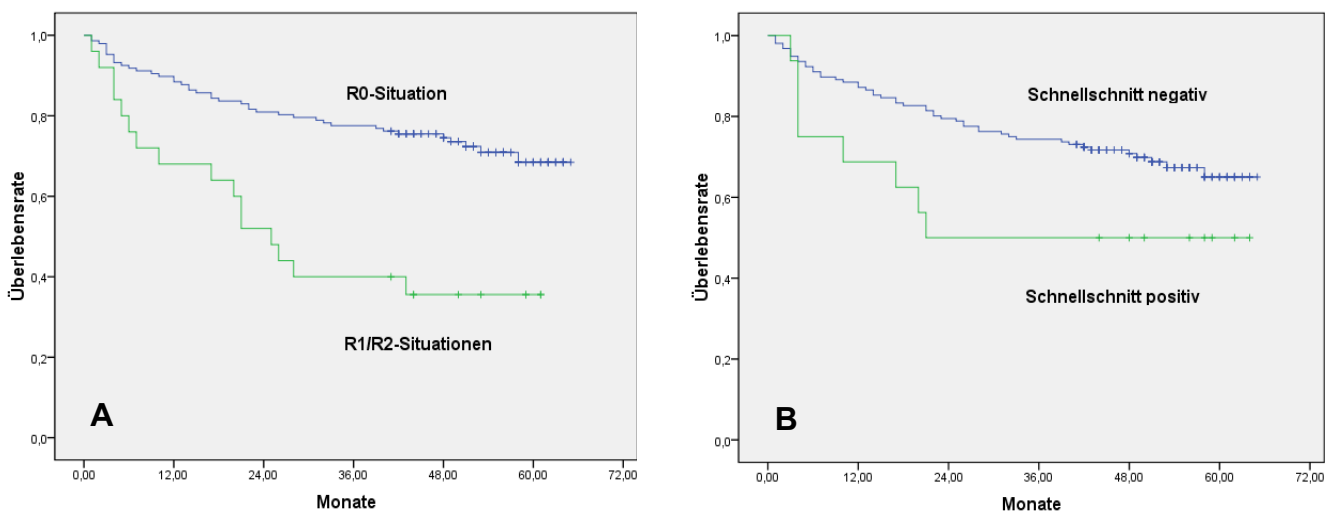


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: **A:** Zeitlicher Zusammenhang zwischen der Überlebensrate und dem finalen Resektionsstatus. **B:** Zeitliche Darstellung der Überlebensrate in Bezug auf das intraoperative Schnellschnittergebnis in Monaten.

Patienten mit einem positiven Schnellschnittergebnis zeigten eine niedrigere over-all-Überlebensrate (50%) als Patienten mit einem negativen Schnellschnittergebnis (69%) ($p=0,075$ Log rank nach Kaplan-Meier).

In einer vergleichenden Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Überlebensrate und dem finalen Resektionsstatus zeigte sich eine signifikant niedrigere over-all-Überlebensrate (36%) bei Patienten mit einer R1-Situation als bei Patienten mit einer R0-Situation (72%) ($p=0,000$).

Bei der Betrachtung der Auswirkung des intraoperativen Schnellschnittergebnisses auf das zeitliche Überleben der Patienten zeigte sich ein Unterschied (Tab. 15).

Patienten mit einem initial positiven Schnellschnittergebnis verstarben im Median nach 21 Monaten (688 Tagen), Patienten mit einem negativen Schnellschnittergebnis im Median nach 48 Monaten (1461 Tage) (Log rank 0,075).

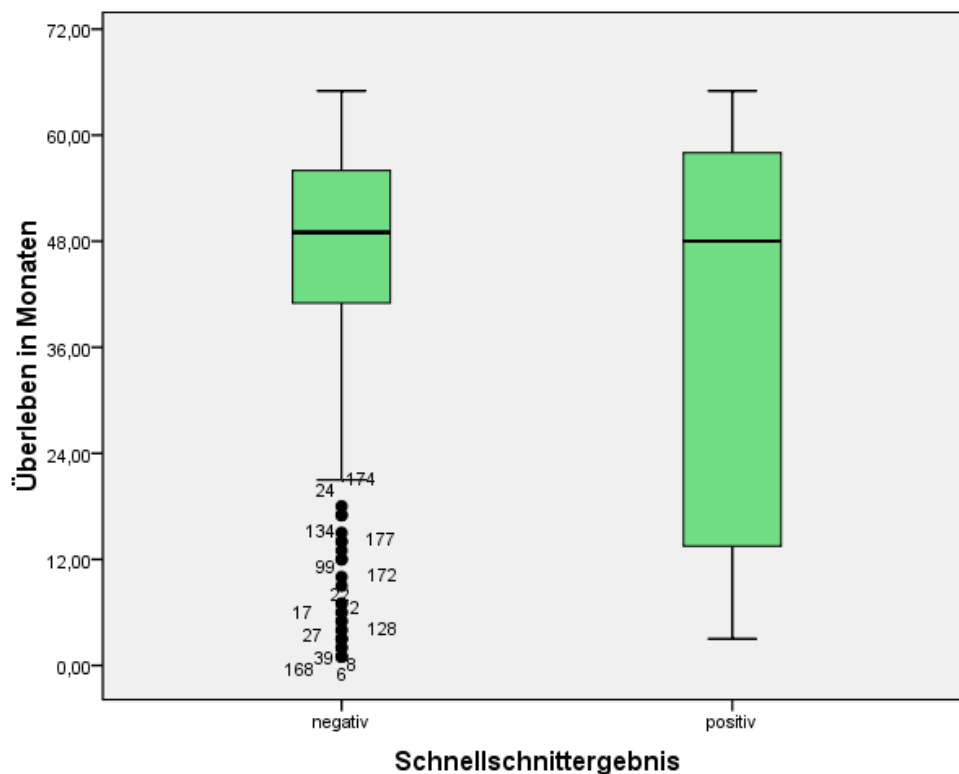


Abbildung 10: Boxplot: Einfluss des intraoperativen Schnellschnittergebnisses auf die Überlebensrate.

5.8. Korrelation zwischen intraoperativem Schnellschnittergebnis, finalem histologischen Resektionsstatus und der Einfluss auf das postoperative Überleben und die Rezidivrate

Im Falle eines positiven Schnellschnittergebnisses erfolgte eine Nachresektion sodass eine finale R0-Situation erzielt werden konnte.

Vergleicht man einen initial positiven Schnellschnittabsetzungsrand mit einem initial negativen Schnellschnittergebnis – bei jeweils erzielter endgültiger R0-Situation – konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rezidiv- und Überlebensrate gezeigt werden ($p=0,141/0,134$).

Im Falle einer erfolgten adjuvanten Therapie (Radiotherapie, Radiochemotherapie) zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rezidiv- und Überlebensrate ($p=0,334/0,715$).

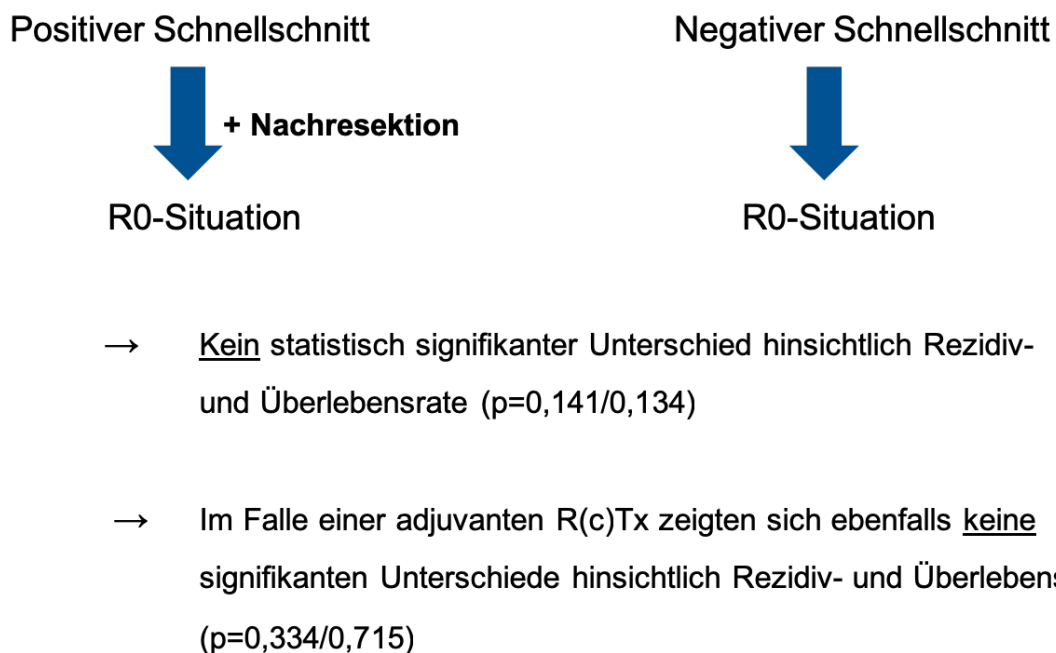


Abbildung 11: Einfluss des Schnellschnittergebnisses mit resultierender R0-Situation auf die Rezidiv- und Überlebensrate.

Patienten welche aufgrund eines initial positiven Schnellschnittergebnisses nachreseziert wurden, wiesen im endgültigen histopathologischen Ergebnis in 58% der Fälle eine R0-Situation auf. In 42% der Fälle verblieb eine R1 -Situation.

Die Patienten, bei welchen nach erfolgter Nachresektion eine R0-Situation vorlag, hatten eine signifikant niedrigere Rezidivrate (9%) und eine signifikant höhere Überlebensrate (75%) als bei Patienten mit einem initial negativen Schnellschnittergebnis mit folgender Nachresektion und finaler R1-Situation ($p=0,046/0,046$). Bei ihnen betrug die Rezidivrate 50% und die Überlebensrate nur 25%.

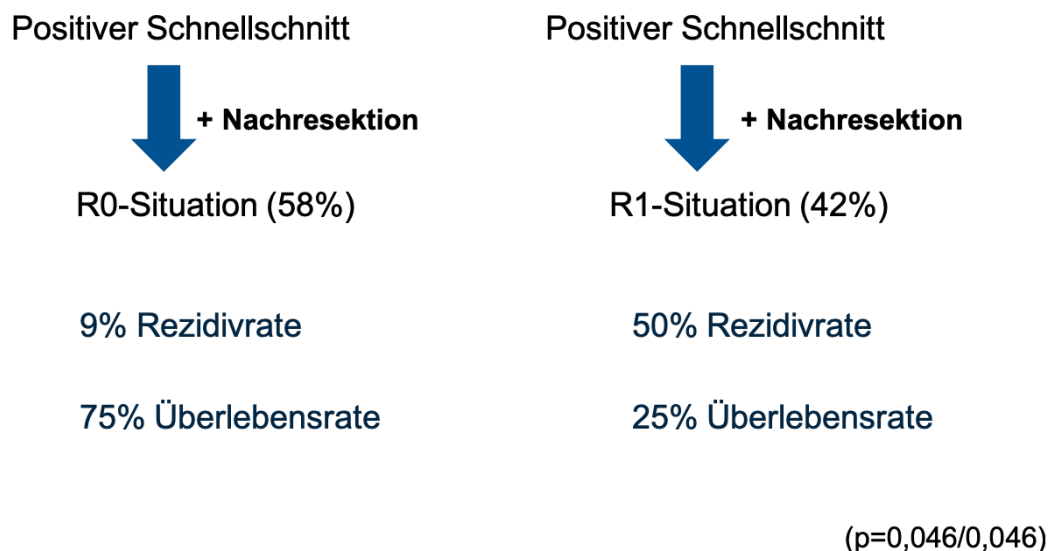


Abbildung 12: Einfluss eines positiven Schnellschnittergebnisses mit nachfolgender Nachresektion und resultierender R0- oder R1-Situation auf die postoperative Rezidiv- und Überlebensrate.

6. Diskussion

Aufgrund geringer Verbesserungen des Patientenüberlebens in den letzten Jahrzehnten stehen einige Faktoren im Mittelpunkt der aktuellen Forschung. Zahlreiche Einflussfaktoren auf die Prognose von Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom werden in der Literatur beschrieben. Unter anderem das Tumorstadium, die Metastasierung und das Rezidivaufreten.

Die chirurgische Therapie stellt bei operablen Patienten die Therapie der Wahl dar, weswegen unter anderem der Einfluss der Tumorresektion und des Absetzungsrandes diskutiert wird (Frerich 2010).

Ebenso sind die zugrundeliegenden Ursachen für das Auftreten von Rezidiven bis dato allerdings nicht hinreichend bewertet. Mögliche Einflussfaktoren sind das Tumorstadium, die intraoperative Kontrolle des Resektionsstatus und die Ausdehnung der Tumorresektion.

Ziel dieser Studie war es, den aktuellen Standard der intraoperativen Diagnostik mittels Schnellschnittuntersuchung zu hinterfragen und die Relevanz auf das Rezidivaufreten und die Prognose der Patienten herauszuarbeiten.

Um diese Frage zu untersuchen, wurden verschiedene Aspekte beleuchtet. Zum einen wurde eine mögliche Korrelation zwischen den intraoperativen Schnellschnittergebnissen und dem definitiven Resektionsstatus untersucht. Weiterhin wurde auf die klinische Relevanz des intraoperativen Schnellschnitts und des finalen Absetzungsrandes in Bezug auf die Rezidivhäufigkeit und die Prognose der Patienten eingegangen.

Von den 194 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden neben den persönlichen Daten der Patienten, wie Geschlecht und Alter bei Erstdiagnosestellung, die Untersuchungsvariablen TNM-Klassifikation, Therapieregime, Rezidivaufreten, Todeszeitpunkt und die Ergebnisse der intraoperativen und finalen histologischen Untersuchung erhoben.

Es erkrankten weniger weibliche als männliche Patienten und das mittlere Erkrankungsalter lag bei über 60 Jahren. Dies entspricht den Daten des deutschen Krebsregisters. Gemäß den Daten des Krebsregisters erkrankten Männer im Mittel mit 63 Jahren und Frauen mit 66 Jahren (Krebsregister Deutschland 2013)

In der vorliegenden Studie bestand ein sehr heterogenes Kollektiv hinsichtlich der Tumorgößen (T1-4). Bekannt ist, dass mit zunehmender Tumorgöße die in-sano-Resektion erschwert wird und sich die Prognose der Patienten verschlechtert (Carinci et al. 1998, Mukherji et al. 2000, Nishimaki et al. 2002).

Zahlreiche Studien beschreiben die Relevanz eines ausreichenden Resektionsabstands für das rezidivfreie Überleben und die gesamte Prognose der Patienten. Das Erreichen eines R0-Resektionsrandes ist das oberste Ziel einer Tumorsektion (Sutton et al. 2003, Bradley et al. 2007, Upile et al. 2007, Rogers et al. 2009, Hinni et al. 2013).

Bis dato gibt es nur Empfehlungen hinsichtlich der metrischen Vorgaben eines ausreichenden Resektionsrandes. Nach der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms wird nach allgemeinem Expertenkonsens ein minimaler Abstand von 3-5mm als finaler Absetzungsrand und ein makroskopischer Abstand von 10mm vom Tumorrang angegeben (Wolff 2012). Entsprechend sind die Ergebnisse einiger Studien, welche ebenfalls einen finalen Absetzungsrand von 5mm als orientierenden Wert angeben (Kurita et al. 2010, Hinni et al. 2013, Anderson et al. 2015, Varvares et al. 2015)

In dieser Studie wurden ebenfalls von mikroskopisch definierten 5mm als sicherer finaler histologischer Absetzungsrand ausgegangen.

Ein Hauptziel dieser Untersuchung war es, die intraoperativen Schnellschnittergebnisse mit dem definitiven Resektionsstatus zu korrelieren.

In der vorliegenden Studie hatten 90% der Patienten ein negatives intraoperatives Schnellschnittergebnis und 10% der Patienten intraoperativ ein positives Schnellschnittergebnis, woraufhin eine gezielte Nachresektion erfolgte.

Betrachtet man die Ergebnisse eines positiven Schnellschnittergebnisses mit nachfolgender Nachresektion, zeigte sich, dass trotz positivem intraoperativen Schnellschnittergebnis und folgender Nachresektion bei positivem intraoperativen Schnellschnittergebnis in 42% der Patienten eine R1-Situation vorlag, was einen deutlichen Einfluss auf die Rezidiv- und Überlebensrate hat ($p=0,046/0,046$).

Allerdings traten auch im Falle eines intraoperativ negativen Schnellschnittergebnisses in 11% der Patienten eine R1 Situation auf ($p=0,001$).

Weiterhin zeigten Patienten mit intraoperativ negativen Schnellschnittabsetzungsrändern einen größeren metrischen Absetzungsrand (0,54cm) als Patienten mit einem initial positiven Absetzungsrand (0,43cm) ($p=0,050$). Ein geringerer Absetzungsrand wird in der Literatur einheitlich als Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven und ein schlechteres Überleben bewertet (Frerich 2010).

Dies kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen kann der Tumor in seiner Ausdehnung eine Größe erreicht haben, welche eine karzinomzellfreie Resektion aufgrund der anatomischen Situation erschwert. Eine präoperative Einschätzung der Karzinomausdehnung zur Therapieentscheidung erfolgt auf der Basis verschiedener Staginguntersuchungen (wie z.B. einer Schnittbildgebung). Die Übertragung der gewonnenen Informationen und Demarkierung des malignen Gewebes ist allerdings im Rahmen der operativen Resektion nicht eindeutig möglich. Somit verbleibt das Risiko, dass ein verbleibender Karzinomrest intraoperativ nicht erfasst wird (Nieberler 2018). Zum anderen wird nicht immer exakt der Bereich bei der Nachresektion erfasst, welcher bei der initialen Untersuchung noch Karzinomgewebe aufwies. Daher sind genaue Angaben bei der Probenerfassung und Übergabe an die Pathologie essentiell (Kerawala and Ong 2001).

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Genauigkeit der metrischen Angaben der Absetzungsrande kann auch die Schrumpfung des Gewebes nach Entnahme und nach Fixierung sein (Batsakis 1999, Upile et al. 2007).

Die Datenlage zum Einsatz der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik ist sehr heterogen. Einige Arbeitsgruppen beschreiben sie als verlässliche Methode zur lokalen Tumorkontrolle (Layfield et al. 2017), weitere postulieren, dass die intraoperative Schnellschnittdiagnostik zwar in ausgewählten Fällen sinnvoll sein kann, ein genereller Einsatz allerdings fraglich ist (Gerber et al. 2011).

Besonders vergleichend mit Patienten mit final positiven Absetzungsrändern werden Vorzüge der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik beschrieben (Byers et al. 1978, Varvares et al. 2015).

Pathak et al. haben in einer vergleichenden Studie von Patienten, bei denen die Tumorresektion mit intraoperativem Schnellschnitt durchgeführt wurde mit Fällen verglichen, bei denen keine intraoperative Schnellschnittdiagnostik angewandt wurde. Sie konnten keine Verbesserung des Patientenoutcomes durch Anwendung einer intraoperativen Schnellschnittdiagnostik nachweisen. Allerdings wurde in dieser

Untersuchung die Schnellschnittdiagnostik besonders bei ausgedehnten Karzinomen verwendet, wohingegen vorwiegend kleine Karzinome ohne Schnellschnittdiagnostik reseziert wurden T1/T2 (Pathak et al. 2009).

Andere Arbeitsgruppen beschreiben sogar, dass Patienten mit einem initial positiven intraoperativen Resektionsrand, welcher durch Nachresektionen zu einem negativen Resektionsrand umgewandelt wurde eine signifikant schlechtere Überlebensrate aufwiesen (Patel et al. 2010, Chang et al. 2013).

Auch Ettl et al. zeigten, dass der Informationsgewinn der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik fraglich ist. Besonders Patienten mit initial positiven Resektionsrändern, welche bis zur Erlangung eines tumorzellfreien Absetzungsrandes nachreseziert wurden, erlitten mehr Rezidive (Ettl et al. 2016).

Diese Ergebnisse konnten durch unsere Studie nicht bestätigt werden.

Die untersuchten Patienten mit einem positiven intraoperativen Schnellschnittergebnis, folgender Nachresektion und finaler R0-Situation zeigten eine ähnliche Überlebensrate und eine geringere Rezidivrate als Patienten mit initialer R0-Situation.

Ein weiterer Aspekt der Studie war die Untersuchung der klinischen Relevanz des intraoperativen Schnellschnitts und des finalen histologischen Absetzungsrandes in Bezug auf die Rezidivhäufigkeit und die Prognose der Patienten.

Hierbei zeigte sich, dass es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Rezidivrate bei Patienten mit intraoperativ positivem Schnellschnittergebnis mit folgender Nachresektion oder negativem Schnellschnittergebnis gab ($p=0,417$).

Dem gegenüber zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied bei Patienten mit einem karzinomzellfreien Absetzungsrand oder Patienten mit verbleibenden Karzinomzellresten. Im Falle einer endgültigen R1-Situation trat eine signifikant höhere Rezidivrate auf als bei Patienten mit einer R0-Situation ($p=0,003$).

Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens von Rezidiven zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei den untersuchten Gruppen. Rezidive traten bei positiven Schnellschnittergebnissen früher auf als bei negativen Schnellschnittergebnissen ($p=0,229$).

Bei Betrachtung der Überlebensrate zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei Patienten mit positivem intraoperativen Schnellschnittergebnis und Patienten mit negativem intraoperativen Schnellschnittergebnis.

Die Überlebensrate nach 2 Jahren ($p=0,010$) und nach 4 Jahren ($p=0,050$) war bei Patienten mit negativem Schnellschnittergebnis deutlich höher. Interessanterweise änderte sich wenig hinsichtlich der 2- und 4-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit positivem Absetzungsrand, was unter anderem an dem vermehrten Auftreten von Frührezidiven liegen kann.

Bei der Analyse der over-all-Überlebensrate zeigte sich ein signifikanter Unterschied nur bei Patienten mit einem finalen karzinomfreien Resektionsstatus ($p=0,000$). Ein Einfluss des intraoperativen Schnellschnittergebnisses zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,075$). Die Patienten mit positivem Schnellschnittergebnis verstarben im Median nach 21 Monaten, wohingegen die Patienten mit negativem Schnellschnittergebnis nach 48 Monaten verstarben ($p=0,075$).

In der folgenden Studie wurde abschließend das intraoperative Schnellschnittergebnis mit der finalen Histologie korreliert und ein Einfluss auf das postoperative Überleben und die Rezidivrate abgegrenzt. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rezidiv- und Überlebensrate konnte weder für einen initial negativen, noch für einen initial positiven Schnellschnittergebnis mit nachfolgender R0-Situation gezeigt werden ($p=0,141/0,134$). Allerdings zeigte sich ein entscheidender Einfluss des finalen Resektionsstatus auf die Rezidivrate und das Patientenüberleben. Patienten mit initial positivem Schnellschnittabsetzungsrand und erfolgreicher Nachresektion mit der Erzielung einer R0-Situation, hatten eine signifikant niedrigere Rezidivrate (9%) und eine signifikant höhere Überlebensrate (75%) als bei Patienten mit einem initial negativen Schnellschnittergebnis mit folgender Nachresektion und dennoch abschließender R1-Situation ($p=0,046/0,046$).

Durch Varvarez et al. wird ebenfalls beschrieben, dass der finale Resektionsrand einen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle und das rezidivfreie Überleben hat. Sie empfehlen eine Nachresektion eines initial positiven Schnellschnittergebnisses, um ein prognostisch besseres Ergebnis zu erzielen (Varvares et al. 2015).

Allerdings ist der intraoperative Schnellschnitt keine Garantie für final karzinomfreie Absetzungsänder. Ein weiterer entscheidender Nachteil ist, dass durch den

intraoperativen Schnellschnitt nicht der exakte metrische Absetzungsrand bestimmt werden kann (Gandour-Edwards et al. 1993).

Dies wurde ebenfalls durch die Gruppe um DiNardo gezeigt, welche ebenfalls eine hohe Genauigkeit für die intraoperative Schnellschnittdiagnostik nachwies, allerdings wurde ebenfalls beschrieben, dass nicht alle Patienten mit positiven Absetzungsrändern erfasst werden (DiNardo et al. 2000).

Ein weiteres Problem bei der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik ist ein Faktor, welcher allerdings ebenso auf die Angaben des finalen histologischen Absetzungsrandes angewendet werden kann. Es gibt eine erhöhte Fehleranfälligkeit bei der Übertragung und Verwertung der Proben durch den Chirurgen oder Pathologen (Gandour-Edwards et al. 1993, Olson et al. 2011). Der Informationsverlust bei der Übertragung der Schnellschnittdiagnostik kann unterschiedlich bedingt sein. Zum einen durch mangelnde Kommunikation zwischen Chirurgen und Pathologen und zum anderen durch unklare Bezeichnung der anatomischen Topographie. Eine besondere Herausforderung liegt somit ebenfalls bei der Nachresektion der verbleibenden Karzinomzellreste, in einigen Fällen werden genau diese daher nicht erfasst (Kerawala and Ong 2001).

Bei dieser Analyse ist allerdings zu berücksichtigen, dass der Resektionsstatus nicht als alleiniger Einfluss auf das rezidivfreie Überleben und die lokale Tumorkontrolle angenommen wird (Patel et al. 2010).

Dies haben neben weiteren Arbeitsgruppen auch Barry et al. beschrieben, welche keine signifikante Korrelation zwischen dem Resektionsabstand und der lokalen Tumorkontrolle zeigten (Barry et al. 2015). Weiterhin gibt es Ansätze, dass eine radikalere Tumorresektion gegenüber Resektionen mit knappen freien Absetzungsrändern nicht überlegen ist (Nathan et al. 2000, Steiner et al. 2001, Upile et al. 2007). Besonders, weil die lokale Immunkompetenz des Gewebes durch radiale Resektionen herabgesetzt wird und eine größere Wundfläche mit potentiellen Wundheilungsstörungen den Beginn einer adjuvanten Therapie verzögern und die Prognose somit verschlechtern kann (Upile et al. 2007).

Vielmehr werden auch histologische Einflussfaktoren, wie das Tumorigradung oder auch der Lymphknotenbefall auf das rezidivfreie Überleben der Patienten diskutiert (Brandwein-Gensler et al. 2005, Ettl et al. 2016).

Die Therapie der Wahl bei operationsfähigen Patienten ist allerdings die chirurgische Resektion des Karzinoms. Das Ziel einer chirurgisch onkologischen Operation ist allerdings die komplette Entfernung des Karzinoms, ohne Karzinomzellrückstände (Upile et al. 2007, Wolff 2012). Bekannt ist auch, dass der Resektionsstatus einen bedeutenden Einfluss auf das Rezidivaufreten hat (Upile et al. 2007).

Daher sind weitere Faktoren zu diskutieren, welche einen Einfluss auf eine in sano Resektion haben und diese erschweren können.

Die Noxeneinwirkung erfolgt im Bereich der gesamten Mundhöhle, weswegen es zu einem multifokalen Befall mit Vorläuferläsionen und Zellen unterschiedlicher Malignitätsgrade und sogar zu einer ‚field cancerisation‘ kommt. Daher ist es besonders schwierig alle Bereiche zu erfassen und daher ergibt sich ein erhöhtes Risiko erneut Neoplasien oder Rezidive entlang der Absetzungsränder zu entwickeln, welche zuvor histologisch keinen Anhalt für Malignität zeigten. Bei der Diagnose eines intraoralen Plattenepithelkarzinoms beträgt die Wahrscheinlichkeit ein Zweitkarzinom zu entwickeln etwa 20% (Dakubo et al. 2007, Mohan and Jagannathan 2014).

Es gibt durch diese Noxeneinwirkung viele Bereiche mit alterierten Zellen, welche zur Entwicklung syn- oder metachroner Tumoren führt. Regelmäßige Kontrollen sind daher sehr wichtig (Cortesina and Martone 2006, Upile et al. 2007) Diese Bereiche mit alterierten Zellen, welche zur Entwicklung syn- oder metachroner Tumoren führen können, unterstreichen die Relevanz regelmäßiger Kontrollen im Rahmen der Tumornachsorge, insbesondere da 76% der Rezidive in den ersten 2 Jahren nach der Erstdiagnose entstehen (Boysen et al. 1992, Mohan and Jagannathan 2014).

Karzinome wachsen nicht entlang linearer Grenzen. Vielmehr weisen sie ein irreguläres und aggressives Wachstum auf, weswegen lange davon ausgegangen wurde, dass besonders radikale und ausgedehnte Tumorresektionen besser für die lokale Tumorkontrolle sind (Thabet et al. 2000, Upile et al. 2007).

Weiterhin weisen sie ein komplexes, dreidimensionales Wachstum mit Karzinomausläufern auf, welches die Definition eines eindeutig freien Absetzungsrandes erschwert und vielmehr die Definition einer Absetzungszone in den Vordergrund rückt (Nowacki et al. 1996, Spiro et al. 1999, Meier et al. 2005).

Eine Herausforderung stellen auch die komplexen intraoralen anatomischen Verhältnisse dar, welche sich limitierend auf die in sano Karzinomresektion auswirken können.

Ein entscheidender limitierender Faktor, eine in sano Resektion zu erzielen, ist allerdings, dass im Rahmen der Karzinomresektion keine exakte Übertragung der Informationen aus den präoperativen Untersuchungen der klinischen und bildgebenden Diagnostik in die intraoperative Situation möglich ist. Es wird sich auf die visuelle und palpatorische Einschätzung des Operateurs verlassen. Dies birgt große Ungenauigkeiten, je nach Operateur, und keine objektivierbaren Ergebnisse. Dieser mangelnde Transfer präoperativer Informationen zur Sichtbarmachung von Karzinomgewebe unterstreicht die Relevanz zukünftiger intraoperativer Möglichkeiten zur Tumorvisualisierung (Nieberler 2018).

Die Ergebnisse zeigen, dass ein ausreichender Resektionsrand von großer Bedeutung für das rezidivfreie Überleben und die postoperative Prognose von Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom ist.

Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik dient als wichtiges Instrument zur intraoperativen Tumorkontrolle, welche jedoch kein signifikanter Prädiktor für Rezidivverhalten und die Überlebensrate darstellt. Nach unseren Ergebnissen erhalten 42% der Fälle trotz intraoperativer Schnellschnittkontrolle eine verfehlte R0-Resektion. Diese Patienten haben eine entsprechend schlechtere Prognose.

Durch gezielte Nachresektion kann das Rezidivrisiko bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom minimiert und das Überleben verbessert werden.

Jedoch ist die lokale Tumorkontrolle bei fortgeschrittenen Karzinomen trotz intraoperativer Schnellschnittdiagnostik erschwert.

7. Zusammenfassung

Trotz der fortlaufenden Entwicklung im Rahmen der Diagnostik und Therapie eines oralen Plattenepithelkarzinoms zeigte sich in den vergangenen Jahren kein bedeutender Fortschritt hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate. Daher steht die Verbesserung der Diagnostik und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms im ständigen Fokus aktueller Forschung (Frerich 2010).

Mögliche Einflussfaktoren für die schlechte Prognose sind unter anderem das Tumorstadium, die Metastasierung und das Auftreten von Rezidiven. Ein ausreichender Resektionsrand ist von großer Bedeutung für das rezidivfreie Überleben und die postoperative Prognose von Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom.

Ziel der Arbeit war die Evaluation des Einflusses des intraoperativen Schnellschnittes sowie des endgültigen Resektionsrades auf die Rezidivrate und das Patientenüberleben.

Es konnte gezeigt werden, dass die Schnellschnittdiagnostik als wichtiges Instrument zur intraoperativen Tumorkontrolle dient und ein wichtiges Mittel zur Erzielung einer R0-Situation darstellt. Dennoch tritt in einigen Fällen trotz Schnellschnittanalyse eine verfehlte R0-Resektion auf. Besonders bei ausgedehnten Karzinomen stellt die lokale Tumorkontrolle bei Patienten mit positiver Schnellschnittdiagnostik und finalen Absetzungsändern eine Herausforderung dar. Einerseits ist das Erreichen einer lokalen Tumorfreiheit das höchste Ziel einer Tumorresektion, auf der anderen Seite möchte man unnötig radikale Resektionen mit einem negativen Einfluss auf die Funktion und Ästhetik der Patienten vermeiden. Dies ist bislang mit der herkömmlichen Schnellschnittdiagnostik noch nicht hinlänglich möglich. Ein möglicher Ansatzpunkt zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle kann die Verbesserung des intraoperativen Informationsgewinns darstellen. Dazu wäre beispielsweise eine visuelle Darstellung des Karzinomgewebes zur Abgrenzung der Ränder wünschenswert, wozu bereits Erkenntnisse in aktuellen experimentellen Studien gewonnen werden und mit dieser Studie die Relevanz dieses Fortschritts unterstrichen wird.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Intraorale Aufnahme eines oralen Plattenepithelkarzinoms im Bereich des dorsalen Zungenrandes rechts	5
Abbildung 2: Intraoperativ gewonnenes Karzinomresektat mit Fadenmarkierungen	8
Abbildung 3: Intraoperativ entnommenes Tumorsektat	10
Abbildung 4: Klare Angaben der Topographie des Resektates mittels Fadenmarkierungen	15
Abbildung 5: Biopsate nach intraoraler Probeentnahme	15
Abbildung 6: Boxplot: Analyse des finalen Absetzungsrandes nach einem initial positiven oder negativen Schnellschnittergebnis	29
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: Zeitliche Darstellung der Rezidivrate in Bezug auf das intraoperative Schnellschnittergebnis	32
Abbildung 8: Boxplot: Einfluss des Schnellschnittergebnisses auf das Rezidivaufreten in Monaten	33
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: A: Zeitlicher Zusammenhang zwischen der Überlebensrate und dem finalen Resektionsstatus. B: Zeitliche Darstellung der Überlebensrate in Bezug auf das intraoperative Schnellschnittergebnis in Monaten	34
Abbildung 10: Boxplot: Einfluss des intraoperativen Schnellschnittergebnisses auf die Überlebensrate	35
Abbildung 11: Einfluss des Schnellschnittergebnisses mit resultierender R0-Situation auf die Rezidiv- und Überlebensrate	36
Abbildung 12: Einfluss eines positiven Schnellschnittergebnisses mit nachfolgender Nachresektion und resultierender R0- oder R1-Situation auf die postoperative Rezidiv- und Überlebensrate	37

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Einteilung des Resektionsstatus nach Definition der UICC 2017	11
Tabelle 2: Die Einteilung der Tumorausdehnung nach Definition der UICC 2017	12
Tabelle 3: Die Einteilung des Tumorgradings nach Definition der UICC 2017 und Wittekind 2010	12
Tabelle 4: Die Einteilung des Lymphknotenbefalls nach Definition der UICC 2017	13
Tabelle 5: Lokalisationen des oralen Plattenepithelkarzinoms innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs	24
Tabelle 6: Einteilung der untersuchten Fälle nach TNM-Klassifikation, Resektionsstatus, Grading und extrakapsulärem Wachstum	25
Tabelle 7: Untersuchung der Patienten hinsichtlich der adjuvanten Therapie, des intraoperativen Schnellschnittergebnisses, des Auftretens eines Rezidivs und des postoperativen Patientenüberlebens	27
Tabelle 8: Korrelation zwischen dem intraoperativen Schnellschnittergebnis und dem postoperativen Resektionsstatus	28
Tabelle 9: Vergleichende Untersuchung hinsichtlich des intraoperativen Schnellschnittergebnisses und der postoperativen Rezidivrate	30
Tabelle 10: Einfluss des finalen R-Status auf das Auftreten von Rezidiven	31

10. Literaturverzeichnis

Adyanthaya, S. and M. Jose (2013). "Quality and safety aspects in histopathology laboratory." Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP **17**(3): 402-407.

Akhter, M., S. Hossain, Q. B. Rahman and M. R. Molla (2011). "A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis." Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP **15**(2): 168-176.

Amit, M., T. C. Yen, C. T. Liao, P. Chaturvedi, J. P. Agarwal, L. P. Kowalski, A. Ebrahimi, J. R. Clark, M. Kreppel, J. Zoller, E. Fridman, V. A. Bolzoni, J. P. Shah, Y. Binenbaum, S. G. Patel and Z. Gil (2013). "Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study." Cancer **119**(24): 4242-4248.

Anderson, C. R., K. Sisson and M. Moncrieff (2015). "A meta-analysis of margin size and local recurrence in oral squamous cell carcinoma." Oral Oncol **51**(5): 464-469.

Arcega, R. S., J. S. Woo and H. Xu (2019). "Performing and Cutting Frozen Sections." Methods Mol Biol **1897**: 279-288.

Bailey, J. S., R. H. Blanchaert, Jr. and R. A. Ord (2001). "Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy." J Oral Maxillofac Surg **59**(9): 1007-1010; discussion 1011.

Barry, C. P., F. Ahmed, S. N. Rogers, D. Lowe, F. Bekiroglu, J. S. Brown and R. J. Shaw (2015). "Influence of surgical margins on local recurrence in T1/T2 oral squamous cell carcinoma." Head Neck **37**(8): 1176-1180.

Batsakis, J. G. (1999). "Surgical excision margins: a pathologist's perspective." Adv Anat Pathol **6**(3): 140-148.

Boysen, M., O. Lovdal, J. Tausjo and F. Winther (1992). "The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck." Eur J Cancer **28**(2-3): 426-430.

Bradley, P. J., K. MacLennan, R. H. Brakenhoff and C. R. Leemans (2007). "Status of primary tumour surgical margins in squamous head and neck cancer: prognostic implications." Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg **15**(2): 74-81.

Brandwein-Gensler, M., M. S. Teixeira, C. M. Lewis, B. Lee, L. Rolnitzky, J. J. Hille, E. Genden, M. L. Urken and B. Y. Wang (2005). "Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival." Am J Surg Pathol **29**(2): 167-178.

Brasilino de Carvalho, M. (1998). "Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx." Head Neck **20**(1): 16-21.

Byers, R. M., K. I. Bland, B. Borlase and M. Luna (1978). "The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck." Am J Surg **136**(4): 525-528.

Byers, R. M., A. K. El-Naggar, Y. Y. Lee, B. Rao, B. Fornage, N. H. Terry, D. Sample, P. Hankins, T. L. Smith and P. J. Wolf (1998). "Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue?" Head Neck **20**(2): 138-144.

Byers, R. M., R. S. Weber, T. Andrews, D. McGill, R. Kare and P. Wolf (1997). "Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue." Head Neck **19**(1): 14-19.

Carinci, F., S. Pelucchi, A. Farina, G. De Franciscis and C. Calero (1998). "Extension as a prognostic factor in oropharyngeal cancer: largest mucosal dimension compared with number of (sub)sites involved." Br J Oral Maxillofac Surg **36**(6): 440-445.

Chang, A. M., S. W. Kim, U. Duvvuri, J. T. Johnson, E. N. Myers, R. L. Ferris, W. E. Gooding, R. R. Seethala and S. I. Chiosea (2013). "Early squamous cell carcinoma of the oral tongue: comparing margins obtained from the glossectomy specimen to margins from the tumor bed." Oral Oncol **49**(11): 1077-1082.

Cortesina, G. and T. Martone (2006). "Molecular metastases markers in head and neck squamous cell carcinoma: review of the literature." Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale **26**(6): 317-325.

Dahlstrom, K. R., K. Adler-Storthz, C. J. Etzel, Z. Liu, L. Dillon, A. K. El-Naggar, M. R. Spitz, J. T. Schiller, Q. Wei and E. M. Sturgis (2003). "Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis." Clin Cancer Res **9**(7): 2620-2626.

Dakubo, G. D., J. P. Jakupciak, M. A. Birch-Machin and R. L. Parr (2007). "Clinical implications and utility of field cancerization." Cancer Cell Int **7**: 2.

Dammann, F., M. Horger, M. Mueller-Berg, H. Schlemmer, C. D. Claussen, J. Hoffman, S. Eschmann and R. Bares (2005). "Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET." AJR Am J Roentgenol **184**(4): 1326-1331.

Dietel, M. (1996). "Diagnostische Molekularpathologie." Dtsch Arztebl Int **93**(44).

DiNardo, L. J., J. Lin, L. S. Karageorge and C. N. Powers (2000). "Accuracy, utility, and cost of frozen section margins in head and neck cancer surgery." Laryngoscope **110**(10 Pt 1): 1773-1776.

dos Santos, C. R., J. Goncalves Filho, J. Magrin, L. F. Johnson, A. Ferlito and L. P. Kowalski (2001). "Involvement of level I neck lymph nodes in advanced squamous carcinoma of the larynx." Ann Otol Rhinol Laryngol **110**(10): 982-984.

Du, E., T. J. Ow, Y. T. Lo, A. Gersten, B. A. Schiff, A. B. Tassler and R. V. Smith (2016). "Refining the utility and role of Frozen section in head and neck squamous cell carcinoma resection." Laryngoscope **126**(8): 1768-1775.

Ettl, T., A. El-Gindi, M. Hautmann, M. Gosau, F. Weber, C. Rohrmeier, M. Gerken, S. Muller, T. Reichert and C. Klingelhofer (2016). "Positive frozen section margins predict local recurrence in R0-resected squamous cell carcinoma of the head and neck." Oral Oncol **55**: 17-23.

Frerich, B. (2010). "Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien." MKG Chirurg **01/2010**.

Gandour-Edwards, R. F., P. J. Donald and D. A. Wiese (1993). "Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis in head and neck surgery: experience at a university medical center." Head Neck **15**(1): 33-38.

Gerber, S., C. Gengler, K. W. Gratz and A. L. Kruse (2011). "The impact of frozen sections on final surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral cavity and lips: a retrospective analysis over an 11 years period." Head Neck Oncol **3**: 56.

Goodwin, W. J., Jr. (2000). "Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means?" Laryngoscope **110**(3 Pt 2 Suppl 93): 1-18.

Hinni, M. L., A. Ferlito, M. S. Brandwein-Gensler, R. P. Takes, C. E. Silver, W. H. Westra, R. R. Seethala, J. P. Rodrigo, J. Corry, C. R. Bradford, J. L. Hunt, P. Stojan, K. O. Devaney, D. R. Gnepp, D. M. Hartl, L. P. Kowalski, A. Rinaldo and L. Barnes (2013). "Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review." Head Neck **35**(9): 1362-1370.

Hohlweg-Majert, B., M. C. Metzger, P. J. Voss, F. Holzle, K. D. Wolff and D. Schulze (2009). "Preoperative cervical lymph node size evaluation in patients with malignant head/neck tumors: comparison between ultrasound and computer tomography." J Cancer Res Clin Oncol **135**(6): 753-759.

Holzle, F., M. R. Kesting, G. Holzle, A. Watola, D. J. Loeffelbein, J. Ervens and K. D. Wolff (2007). "Clinical outcome and patient satisfaction after mandibular reconstruction with free fibula flaps." Int J Oral Maxillofac Surg **36**(9): 802-806.

Jaafar, H. (2006). "Intra-operative frozen section consultation: concepts, applications and limitations." The Malaysian journal of medical sciences : MJMS **13**(1): 4-12.

Jones, A. S., D. E. Phillips, T. R. Helliwell and N. J. Roland (1993). "Occult node metastases in head and neck squamous carcinoma." Eur Arch Otorhinolaryngol **250**(8): 446-449.

Kaanders, J. H. and G. J. Hordijk (2002). "Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation." Radiother Oncol **63**(3): 299-307.

Kerawala, C. J. and T. K. Ong (2001). "Relocating the site of frozen sections--is there room for improvement?" Head Neck **23**(3): 230-232.

Kovács, A. F. (2004). "Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer." International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **33**(5): 447-453.

Kurita, H., Y. Nakanishi, R. Nishizawa, T. Xiao, T. Kamata, T. Koike and H. Kobayashi (2010). "Impact of different surgical margin conditions on local recurrence of oral squamous cell carcinoma." Oral Oncol **46**(11): 814-817.

Layfield, E. M., R. L. Schmidt, M. Esebua and L. J. Layfield (2017). "Frozen Section Evaluation of Margin Status in Primary Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck: A Correlation Study of Frozen Section and Final Diagnoses." Head and neck pathology **12**(2): 175-180.

Layfield, E. M., R. L. Schmidt, M. Esebua and L. J. Layfield (2018). "Frozen Section Evaluation of Margin Status in Primary Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck: A Correlation Study of Frozen Section and Final Diagnoses." Head Neck Pathol **12**(2): 175-180.

Liu, T., B. Chua and M. Batstone (2018). "Postoperative Radiotherapy for Oral Squamous Cell Carcinoma With Histologic Risk Factors: Are We Over-Treating?" J Oral Maxillofac Surg **76**(7): 1565-1570.

Lonneux, M., G. Lawson, C. Ide, R. Bausart, M. Remacle and S. Pauwels (2000). "Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient." Laryngoscope **110**(9): 1493-1497.

Markopoulos, A. K. (2012). "Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma." The Open Dentistry Journal **6**: 126-130.

McMahon, J., C. J. O'Brien, I. Pathak, R. Hamill, E. McNeil, N. Hammersley, S. Gardiner and E. Junor (2003). "Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer." British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **41**(4): 224-231.

Meier, J. D., D. A. Oliver and M. A. Varvares (2005). "Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey." Head Neck **27**(11): 952-958.

Miyawaki, A., H. Hijioka, T. Ishida, E. Nozoe, N. Nakamura and R. Oya (2015). "Intraoperative frozen section histological analysis of resection samples is useful for the control of primary lesions in patients with oral squamous cell carcinoma." Molecular and clinical oncology **3**(1): 55-62.

Mohan, M. and N. Jagannathan (2014). "Oral field cancerization: an update on current concepts." Oncology reviews **8**(1): 244-244.

Mukherji, S. K., S. M. O'Brien, R. J. Gerstle, M. Weissler, W. Shockley, J. A. Stone and M. Castillo (2000). "The ability of tumor volume to predict local control in surgically treated squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx." Head Neck **22**(3): 282-287.

Nathan, C. O., K. Sanders, F. W. Abreo, R. Nassar and J. Glass (2000). "Correlation of p53 and the proto-oncogene eIF4E in larynx cancers: prognostic implications." Cancer Res **60**(13): 3599-3604.

Nieberler, M. R., U.; Gorpas, D.; Nentwig, K.; Reichart, F.; Kessler, H.; Wolff, K.-D. (2018). "Intraoperatives molekulares Bioimaging von Kopf-Hals- Karzinomen." MKG-Chirurg(4): 259-267.

Nieuwenhuis, E. J., J. A. Castelijns, R. Pijpers, M. W. van den Brekel, R. H. Brakenhoff, I. van der Waal, G. B. Snow and C. R. Leemans (2002). "Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node?" Head Neck **24**(3): 282-289.
Nishimaki, T., T. Kanda, S. Nakagawa, S. Kosugi, T. Tanabe and K. Hatakeyama (2002).

"Outcomes and prognostic factors after surgical resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas." Int Surg **87**(1): 38-44.

Nowacki, M. P., P. Janik and P. M. Nowacki (1996). "Inflammation and metastases." Med Hypotheses **47**(3): 193-196.

O'Brien, C. J., J. R. Adams, E. B. McNeil, P. Taylor, P. Laniewski, A. Clifford and G. D. Parker (2003). "Influence of bone invasion and extent of mandibular resection on local control of cancers of the oral cavity and oropharynx." International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **32**(5): 492-497.

Olson, S. M., M. Hussaini and J. S. Lewis, Jr. (2011). "Frozen section analysis of margins for head and neck tumor resections: reduction of sampling errors with a third histologic level." Mod Pathol **24**(5): 665-670.

Onkologie, D. G. f. H. u. m. (2019). "Positionspapier Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie."

Pałasz, P., Ł. Adamski, M. Górka-Chrzastek, A. Starzyńska and M. Studniarek (2017). "Contemporary Diagnostic Imaging of Oral Squamous Cell Carcinoma - A Review of Literature." Polish journal of radiology **82**: 193-202.

Parsons, J. T., W. M. Mendenhall, S. P. Stringer, N. J. Cassisi and R. R. Million (1997). "An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity." Int J Radiat Oncol Biol Phys **39**(1): 137-148.

Patel, R. S., D. P. Goldstein, J. Guillemaud, G. A. Bruch, D. Brown, R. W. Gilbert, P. J. Gullane, K. M. Higgins, J. Irish and D. J. Enepekides (2010). "Impact of positive frozen section microscopic tumor cut-through revised to negative on oral carcinoma control and survival rates." Head Neck **32**(11): 1444-1451.

Pathak, K. A., R. W. Nason, C. Penner, N. R. Viallet, D. Sutherland and P. D. Kerr (2009). "Impact of use of frozen section assessment of operative margins on survival in oral cancer." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **107**(2): 235-239.

Pathologen, B. D. (2017). "S1-Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches." Deutsche Krebsgesellschaft für Pathologie **1**(1.0): 1-26.

Rao, L. P., S. R. Das, A. Mathews, B. R. Naik, E. Chacko and M. Pandey (2004). "Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram." Int J Oral Maxillofac Surg **33**(5): 454-457.

Ribeiro, N. F., D. R. Godden, G. E. Wilson, D. M. Butterworth and R. T. Woodward (2003). "Do frozen sections help achieve adequate surgical margins in the resection of oral carcinoma?" Int J Oral Maxillofac Surg **32**(2): 152-158.

Rodgers, L. W., S. P. Stringer, W. M. Mendenhall, J. T. Parsons, N. J. Cassisi and R. R. Million (1993). "Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth." Head & Neck **15**(1): 16-19.

Rogers, S. N., J. S. Brown, J. A. Woolgar, D. Lowe, P. Magennis, R. J. Shaw, D. Sutton, D. Errington and D. Vaughan (2009). "Survival following primary surgery for oral cancer." Oral Oncol **45**(3): 201-211.

Sathiasekar, A. C., D. G. Mathew, M. S. Jaish Lal, A. A. Arul Prakash and K. U. Goma Kumar (2017). "Oral Field Cancerization and Its Clinical Implications in the Management in Potentially Malignant Disorders." Journal of pharmacy & bioallied sciences **9**(Suppl 1): S23-S25.

Sessions, D. G., G. J. Spector, J. Lenox, S. Parriott, B. Haughey, C. Chao, J. Marks and C. Perez (2000). "Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer." Laryngoscope **110**(10 Pt 1): 1764-1772.

Shah, J. P. (1990). "Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract." Am J Surg **160**(4): 405-409.

Shah, J. P. and Z. Gil (2009). "Current concepts in management of oral cancer--surgery." Oral Oncol **45**(4-5): 394-401.

Sheahan, P., C. O'Keane, J. N. Sheahan and T. P. O'Dwyer (2003). "Effect of tumour thickness and other factors on the risk of regional disease and treatment of the N0 neck in early oral squamous carcinoma." Clin Otolaryngol Allied Sci **28**(5): 461-471.

Slootweg, P. J., G. J. Hordijk, Y. Schade, R. J. van Es and R. Koole (2002). "Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology." Oral Oncol **38**(5): 500-503.

Spiro, J. D., R. H. Spiro, J. P. Shad, R. B. Sessions and E. W. Strong (1988). "Critical assessment of supraomohyoid neck dissection." The American Journal of Surgery **156**(4): 286-289.

Spiro, R. H., O. Guillaumondegui, Jr., A. F. Paulino and A. G. Huvos (1999). "Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer." Head Neck **21**(5): 408-413.

Steiner, W., P. Ambrosch, C. F. Hess and M. Kron (2001). "Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma." Otolaryngol Head Neck Surg **124**(1): 58-67.

Stokkel, M. P., F. W. ten Broek, G. J. Hordijk, R. Koole and P. P. van Rijk (2000). "Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography." Ann Surg **231**(2): 229-234.

Sutton, D. N., J. S. Brown, S. N. Rogers, E. D. Vaughan and J. A. Woolgar (2003). "The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma." Int J Oral Maxillofac Surg **32**(1): 30-34.

Talamini, R., C. Bosetti, C. La Vecchia, L. Dal Maso, F. Levi, E. Bidoli, E. Negri, C. Pasche, S. Vaccarella, L. Barzan and S. Franceschi (2002). "Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study." Cancer Causes Control **13**(10): 957-964.

Tankere, F., A. Camproux, B. Barry, C. Guedon, J. Depondt and P. Gehanno (2000). "Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases." Laryngoscope **110**(12): 2061-2065.

Thabet, M. H., M. Talaat and A. M. Rizk (2000). "Pitfalls in the surgical management of cancer of the larynx and hypopharynx." Otolaryngol Head Neck Surg **123**(4): 482-487.

Thomas, B., M. Stedman and L. Davies (2014). "Grade as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma: a population-based analysis of the data." Laryngoscope **124**(3): 688-694.

Upile, T., C. Fisher, W. Jerjes, M. El Maaytah, A. Searle, D. Archer, L. Michaels, P. Rhys-Evans, C. Hopper, D. Howard and A. Wright (2007). "The uncertainty of the surgical margin in the treatment of head and neck cancer." Oral Oncol **43**(4): 321-326.

Varvares, M. A., S. Poti, B. Kenyon, K. Christopher and R. J. Walker (2015). "Surgical margins and primary site resection in achieving local control in oral cancer resections." Laryngoscope **125**(10): 2298-2307.

Villaret, D. B. and N. A. Futran (2003). "The indications and outcomes in the use of osteocutaneous radial forearm free flap." Head Neck **25**(6): 475-481.

Weijers, M., G. B. Snow, P. D. Bezemer, J. E. van der Wal and I. van der Waal (2002). "The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma: an analysis of 37 patients." J Oral Pathol Med **31**(1): 11-15.

Wolff, K. D. (2012). "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms." AWMF Leitlinie 2.0.

Wolff, K. D., M. Follmann and A. Nast (2012). "The diagnosis and treatment of oral cavity cancer." Dtsch Arztebl Int **109**(48): 829-835.

Woolgar, J. A., S. N. Rogers, D. Lowe, J. S. Brown and E. D. Vaughan (2003). "Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread." Oral Oncol **39**(2): 130-137.

Yardimci, G., Z. Kutlubay, B. Engin and Y. Tuzun (2014). "Precancerous lesions of oral mucosa." World journal of clinical cases **2**(12): 866-872.

Zeleftsky, M. J., L. B. Harrison, D. E. Fass, J. G. Armstrong, J. P. Shah and E. W. Strong (1993). "Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins." Int J Radiat Oncol Biol Phys **25**(1): 17-21.

Zini, A., R. Czerninski and H. D. Sgan-Cohen (2010). "Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites." J Oral Pathol Med **39**(4): 299-305.

11. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Katharina Helena Nentwig
Geburtsdatum: 26.05.1991
Geburtsort: Bonn

Berufliche Laufbahn

Seit 2017 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)

Studium

2009-2014 Studium der Humanmedizin: Erster und zweiter Studienabschnitt der ärztlichen Prüfung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2014-2015 Praktisches Jahr und dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der Technischen Universität München
01/2016 Erhalt der ärztlichen Approbation
2015-2019 Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
04/2019 Erhalt der zahnärztlichen Approbation

Schulische Laufbahn

1997-2001 Montessorischule Bonn
2001-2009 Friedrich-Ebert-Gymnasium Bonn

12. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Markus Nieberler herzlich für die Erteilung des interessanten Themas dieser Dissertation und seine Unterstützung in den vergangenen Jahren bedanken. Besonderer Dank gilt seiner immerzu freundlichen Hilfsbereitschaft, mit der er mir immer begegnete. In sämtlichen Phasen der Erstellung dieser Arbeit wurde ich von ihm professionell und kompetent und in stetiger Hilfe und Motivation begleitet.

Ebenso möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Dr. Andreas Kolk und der gesamten Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie für die Ermöglichung dieser Arbeit bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, besonders meinen Eltern und meinem Partner Nikolai Tschürtz bedanken, die mich während des gesamten Studiums der Zahnmedizin stets unterstützten.