

Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
Klinikum rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

**Die diagnostische Wertigkeit der perioperativen Bildgebung im
Vergleich zur intraoperativen Knochenzytologie zur Definition
knöcherner Resektionsgrenzen bei Patienten mit oralem
Plattenepithelkarzinom**

Daniela Patricia Rasthofer

München 2020

Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
Klinikum rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

**Die diagnostische Wertigkeit der perioperativen Bildgebung im
Vergleich zur intraoperativen Knochenzytologie zur Definition
knöcherner Resektionsgrenzen bei Patienten mit oralem
Plattenepithelkarzinom**

Daniela Patricia Rasthofer

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. Herbert Deppe

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Dr. Klaus Dietrich Wolff
2. Prof. Dr. Marcus Makowski

Die Dissertation wurde am 18.06.2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät Medizin am 03.11.2020 angenommen.

Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Arbeit wurden mit dem im Folgenden genannten Titel im Journal Oral Oncology zur Veröffentlichung angenommen.

Defining secure surgical bone margins in head and neck squamous cell carcinomas: The diagnostic impact of intraoperative cytological assessment of bone resection margins compared with preoperative imaging

Nieberler M., Stimmer H., **Rasthofer D.**, Nentwig K., Weirich G., Wolff K.-D.

Oral Oncology, 2020 Feb 12; 102:104579. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104579

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	3
2.1 Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms	3
2.2 Risikofaktoren	4
2.3 Diagnostik des Plattenepithelkarzinoms	6
2.3.1 Klinische Untersuchung	6
2.3.2 Biopsieformen	8
2.3.3 Bildgebende Diagnoseverfahren des Primärtumors	10
2.3.4 Bildgebende Verfahren zur Beurteilung lokoregionaler Lymphknoten	12
2.3.5 Bildgebende Verfahren zum Ausschluss Fernmetastasen/Zweittumor	13
2.4 Staging und prognostische Faktoren	13
2.5 Therapieformen	17
2.5.1 Chirurgische Entfernung des Primärtumors	17
2.5.2 Chirurgische Therapie bei lokoregionärer Metastasierung	18
2.5.3 Nicht-chirurgische Therapieformen	21
2.5.4 Rekonstruktionsformen	22
3. FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	24
4. MATERIAL UND METHODE	25
4.1 Patientenauswahl	25
4.2 Systematische Auswertung der bildgebenden Verfahren	29
4.2.1 Orthopantomographie	30
4.2.2 Computertomographie	30
4.2.3 Magnetresonanztomographie	34
4.3 Histologische Aufbereitung des Resektats	36
4.4 Intraoperative Knochenzytologie	37
5. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER DATEN	39
6. ERGEBNISSE	40
6.1 Patientengut	40
6.2 Ergebnisse der Orthopantomographie	44
6.3 Ergebnisse der Computertomographie	45

6.3.1 Knochenbeteiligung.....	45
6.3.3 Fernmetastasierung.....	50
6.4 Ergebnisse der Magnetresonanztomographie	52
6.5 Ergebnisse der intraoperativen Knochenzytologie	56
6.6 Ergebnisse der histologischen Aufbereitung	58
7. DISKUSSION	60
7.1 Material und Methode	60
7.1.1 Patientenauswahl.....	60
7.1.2 Bildgebung.....	61
7.1.3 Intraoperative Knochenzytologie	65
7.2 Ergebnisse des Patientenguts	68
7.3 Ergebnisse der Bildgebung.....	71
7.3.1 Orthopantomographie	71
7.3.2 Computertomographie.....	72
7.3.3 Magnetresonanztomographie.....	76
7.4 Ergebnisse der intraoperativen Knochenzytologie	79
8. ZUSAMMENFASSUNG	82
9. LITERATURVERZEICHNIS.....	84
10. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	98
Abbildungsverzeichnis	98
Tabellenverzeichnis	98
11. DANKSAGUNG.....	100

Abkürzungsverzeichnis

κ	Cohen- Kappa- Koeffizient
18F-FDG PET-CT	Fluor-18-Fluordesoxyglucose-Positronen- Emissions- Tomographie
ALT	anterolateraler Oberschenkellappen
ARR	absolute Risikoreduktion
CCR	richtige Klassifikationsrate
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CUP	Englisch für "carcinoma of unknown primary", unbekannter Primärtumor
DIN	Standard entsprechend dem Deutschen Institut für Normung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOR	diagnostische Odd-ratio
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
DVT	digitale Volumetomographie
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
FCR	falsche Klassifikationsrate
FNB	Feinnadelbiopsie
FOV	Field of view, maximales Messfeld
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	humaner Papilloma- Virus
HU	Hauptuntersuchungsgruppe
ICAB	intraoperative Knochenzytologie
KG	Kontrollgruppe
LK	Lymphknoten
MRI	Klinikum rechts der Isar
MRT	Magnetresonanztomographie
ND	Neck Dissection
NNT	„number needed to treat“, Anzahl der zu behandelnden Patienten
NPV	negativer Vorhersagewert
OK	Oberkiefer
OPT	Orthopantomographie
PECA	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen- Emissions- Tomographie
PPV	positiver Vorhersagewert
RFF	radiales Unterarmtransplantat
RRR	relative Risikoreduktion
SPECT	single photon emission computed tomography, Einzelphotonen- Emissionscomputertomographie
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TNM	„tumor, node, metastasis“
TSE	Turbo- Spin- Echo
Tx	Transplantat
UICC	Union for international cancer control
UK	Unterkiefer

1. Einleitung

Weltweit treten Plattenepithelkarzinome (PECA) der Mundhöhle bei 5% der Bevölkerung auf. Mit einer Inzidenz von 500.000 Neuerkrankungen pro Jahr zählt das PECA zu den 6. häufigsten Tumorerkrankungen. (Wienecke & Kraywinkel, 2019) Nach dem initialen Staging, welches die klinische und bildgebende Diagnostik beinhaltet, wird der Patient zur Planung des weiteren Vorgehens in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt. Neben der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie nehmen daran Spezialisten aus den Fachrichtungen Radiologie, Onkologie, Chirurgie und HNO teil. Als Therapieschema hat sich die primäre Tumorsektion mit direkter Rekonstruktion in einer Sitzung und gegebenenfalls adjuvanter Radio- und/oder Chemotherapie etabliert. Eine bestmögliche funktionelle Rehabilitation soll dem Patienten ermöglicht werden. Hierbei ist die präoperative Bildgebung mittels OPT, CT und/oder MRT als Planungsgrundlage für die Ausdehnung der Resektion und die anschließende Rekonstruktion von enormer Bedeutung. Intraoperativ werden die Resektionsränder auf Tumorfreiheit mit der Schnellschnittdiagnostik überprüft. Mit dieser Methode kann das Weichgewebe auf maligne Veränderungen untersucht werden. Knöcherne Bereiche benötigen bis zu zwei Wochen bis zur vollständigen Auswertung. Folglich sind die intraoperative histologische Kontrolle der knöchernen Resektionsgrenzen und der Nachweis einer knöchernen in sano Resektion für eine sichere primäre Rekonstruktion nicht gegeben. Aufgrund dessen entwickelte Nieberler et al. die intraoperative Knochenzytologie (ICAB). (Nieberler et al., 2014; Nieberler et al., 2016) Innerhalb einer Stunde kann mit Hilfe dieser Methode der knöcherne Resektionsrand intraoperativ untersucht werden und bei Nachweis von Karzinomzellen direkt nachreseziert werden.

Ziel der aktuellen Studie war es, die diagnostische Wertigkeit der perioperativen Bildgebung im Vergleich zur intraoperativen Knochenzytologie zur Definition knöcherner Resektionsgrenzen bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom zu analysieren. Die Ergebnisse wurden mit der postoperativen Histologie korreliert, welche als Referenz diente. Einerseits sollte die Genauigkeit der präoperativen Bildgebung im Hinblick auf die Beurteilung der Knochenbeteiligung durch das PECA und der Festlegung der Resektionsränder untersucht werden. Andererseits sollten die Ergebnisse der präoperativen Bildgebung mit denen der ICAB verglichen werden, um die Notwendigkeit der ICAB zu

erforschen. Ziel war es, diagnostische Algorithmen zu erarbeiten, die durch die Kombination aus Bildgebung, intraoperativer Schnellschnittdiagnostik und ICAB eine R0-Resektion an allen Absetzungsrändern ermöglichen soll. Durch die Konstellation aus Bildgebung und ICAB soll intraoperativ eine in sano Resektion an den knöchernen Absetzungsrändern erreicht werden. Ein karzinomfreies Transplantatlager soll geschaffen werden und eine Nachresektion vermieden werden. Das Operationsrisiko und die Ressourcen einer erneuten Operation können gespart werden. Die Prognose des Patienten kann verbessert werden, da das Risiko von Metastasen und Rezidiven gesenkt werden kann.

2. Literaturübersicht

2.1 Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms

Basierend auf den statistischen Daten der GLOBOCAN 2012 betreffen 5% aller malignen Tumorerkrankungen weltweit die Mundhöhle. (Ferlay et al., 2015; Howaldt, Vorast, Blecher, Reicherts, & Kainz, 2000) Als Mundhöhlenkarzinom werden alle malignen Veränderungen des harten - und weichen Gaumens, der Retromolarregion, der Innenwange, der vorderen 2/3 der Zunge, des Vestibulums, des Mundbodens und des nicht keratinisierten Bereichs des Lippenrots bezeichnet.

Im Jahr 2012 wurde eine Inzidenz von 300.000 und eine Sterberate von 145.000 für Lippen- und Mundhöhlenkarzinomen festgestellt. (Wienecke & Kraywinkel, 2019) Darunter ist das Plattenepithelkarzinom mit 95% der häufigste Tumor im Kopf- und Halsbereich. Die Gesellschaft für deutsche Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) verzeichnet durchschnittlich ca. 10.000 männliche Neuerkrankungen und ca. 3.700 Weibliche in Deutschland pro Jahr in den letzten fünf Jahren. (Kaatsch P, 2019) Dabei tritt das Plattenepithelkarzinom bei Männern zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr besonders häufig auf, bei Frauen zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr. (Howaldt et al., 2000) Die 5-Jahresüberlebensrate für das PECA liegt bei 50% abhängig von der Größe und Beteiligung von Nachbarstrukturen. (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015; Howaldt et al., 2000) Bei den fortgeschrittenen T-Stadien 3 und 4 der UICC TNM Klassifikation für maligne Mundhöhlenkarzinome sinkt die 5-Jahresüberlebensrate auf 30-50% ab, bei dem Frühstadium T1 steigt sie auf bis zu 80% an. (vgl. Abb. 1)

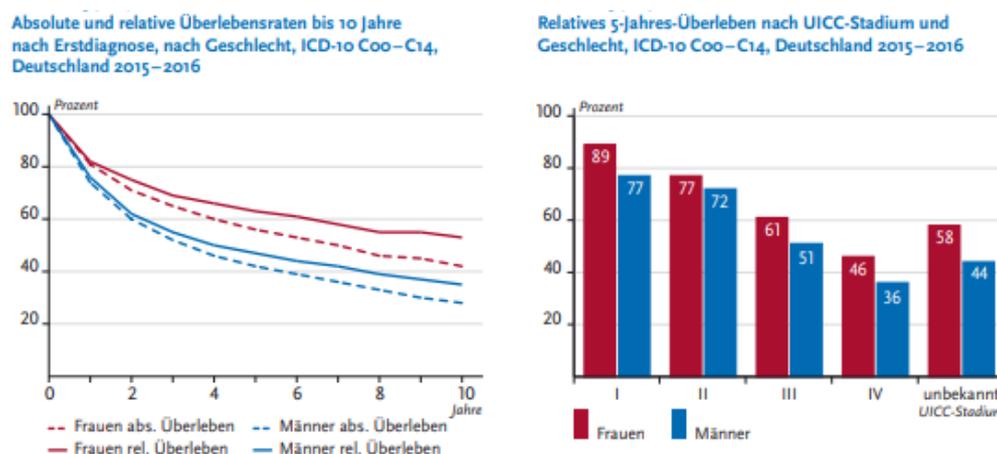


Abbildung 1: Überlebensraten und relative 5-Jahres-Überleben nach Erstdiagnose Mundhöhlenkarzinom, modifiziert nach (Kaatsch P, 2019)

2.2 Risikofaktoren

Chronischer Tabakkonsum gehört neben Alkoholabusus zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen. (Castellsagué et al., 2004; Petti, 2009) Dabei steigt die Gefahr an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken bei chronischen Tabakkonsum in Form von Zigaretten im Vergleich zu einem Nichtraucher um das 3,4- fache an. Für Zigarren ist das Erkrankungsrisiko 2,8- mal höher, für Pfeifen 1,9- mal, wobei der Anstieg abhängig von der Anzahl an Zigaretten pro Tag, Zeitdauer in Jahren und Art des Tabaks ist. (Castellsagué et al., 2004; Marron et al., 2010; Petti, 2009; Wyss et al., 2013) Bei Patienten, die das Rauchen beendet haben, sinkt die Gefahr an einen Tumor zu erkranken bereits nach ein bis vier Jahren. Nach 20 Jahren ist das Risiko vergleichbar mit dem eines Nichtrauchers. (Castellsagué et al., 2004; Marron et al., 2010) Auch der Konsum von Kau- und Schnupftabak ist ein prädisponierender Faktor für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen, wobei bei Schnupftabak das Risiko um das 3- fache und bei Kautabak um das 1,8- fache zunimmt. (Wyss et al., 2013)

Beim Risikofaktor Alkohol besteht ähnlich wie bei Tabak ein Zusammenhang zwischen Alkoholmenge, Zeitdauer, Art des Alkohols und dem Risikoanstieg an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle zu erkranken. Ab einer Menge von 25g Alkohol pro Tag steigt die Gefahr um das 1,9- bis 2,3- fache an. (Corrao, Bagnardi, Zambon, & Arico, 1999; Hashibe et al., 2007) Bei Kombination von chronischen Alkohol- und Tabakkonsum kann das Erkrankungsrisiko auf das 13- fache ansteigen. (Castellsagué et al., 2004; Hashibe et al., 2007) Bereits bei einem geringen Alkoholgenuss von ein bis zwei Gläsern pro Tag und gleichzeitigen Tabakkonsum von ein bis zehn Zigaretten pro Tag nimmt die Gefahr um das 5- fache zu. (Castellsagué et al., 2004)

Ein weiterer wichtiger prädisponierender Faktor ist das Kauen von Betelnuss und Betelblättern der Arekapalme. (Petti, 2009) Das ist insbesondere bei Herkunft der Betroffenen aus dem südostasiatischen Raum, Pakistan, Indien, Sri Lanka und einige afrikanischen Länder der Fall. Verschiedene Substanzen wie Betelnüsse, Kalziumhydroxid, Tabak, verflüssigte Betelnuss oder andere erfrischende und scharfe Bestandteile werden in Betelblättern eingewickelt und wie Kautabak konsumiert. (Hirono, 1981; IARC, 2004) Adel et al., Liao et al. und Lui et al. haben in ihren Studien gezeigt, dass das Kauen von Betelnuss vermehrt zu PECA der Mundhöhle führt. (Adel et al., 2016; Liao et al., 2014; Liu et al., 2015)

Neben dem Konsum von Alkohol, Tabak und Betelnuss kann auch eine einseitige Ernährung, wie beispielsweise ein erhöhter Verzehr von Fleisch oder gebratener, fetthaltiger und kohlenhydrathaltiger Nahrung, die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen fördern. (Bosetti et al., 2002; Chuang et al., 2012) Umgekehrt konnte nachgewiesen werden, dass eine ausgewogene mediterrane Ernährung mit Obst, Gemüse und ungesättigten Fettsäuren, das Risiko von Plattenepithelkarzinomen senkt. (Boeing et al., 2006; Bosetti et al., 2003; Chuang et al., 2012) Grund hierfür ist der hohe Gehalt an Antioxidantien wie Karotin, Folsäure, Vitamin C und E und Ballaststoffen. (Bosetti et al., 2003; Chuang et al., 2012; Ghiselli, D'Amicis, & Giacosa, 1997)

Der Nachweis von humanen Papilloma-Viren (HPV-16 und HPV-18) im Serum kann die Entstehung oraler und oropharyngealer Plattenepithelkarzinome begünstigen. (C. G. Huang et al., 2017; Husain & Neyaz, 2017; Mathew et al., 2011; Minawaer, Ahmatjan, & Suzuk, 2001) Betroffen sind hier insbesondere der Gaumen, die Zunge und der Mundboden. (Mathew et al., 2011) Im Vergleich zu nicht HPV-16 assoziierten Mundhöhlenkarzinomen ist die Prognose bei Nachweis von HPV-16 schlechter aufgrund der erhöhten Tendenz der Metastasierung und der daraus resultierenden geringeren Überlebensrate. (C. G. Huang et al., 2017; L. A. Lee et al., 2012; Minawaer et al., 2001)

2.3 Diagnostik des Plattenepithelkarzinoms

Die Diagnostik des oralen Plattenepithelkarzinoms stellt in der Praxis eine Herausforderung dar, da das Wachstum der Tumoren zunächst oft schmerzlos erfolgt. (Chiou, Lin, & Hsieh, 2016) In der Regel stellt sich der Patient erst einige Wochen nach Entdecken eines tastbaren Knotens oder eines unklaren Schleimhautbefundes bei einem Hausarzt oder Hauszahnarzt vor. Die verzögerte Diagnosestellung und der folglich verspätete Behandlungsbeginn können sich negativ auf die Überlebensrate auswirken. (Chiou et al., 2016) Chiou et al. konnten zeigen, dass ein schneller Behandlungsbeginn innerhalb von drei Wochen mit einem Anstieg der Überlebensrate von durchschnittlich 71 Tagen einhergeht. Veränderungen der Schleimhaut werden zudem oftmals vom Patienten fehlinterpretiert oder nicht bemerkt. (Chiou et al., 2016; Hollows, McAndrew, & Perini, 2000; Pitiphat et al., 2002) Deshalb ist eine regelmäßige Untersuchung der Mundschleimhaut sowohl von Zahnärzten als auch durch MKG-Chirurgen, HNO-Ärzte und Hausärzte unabdingbar und hat eine wichtige Bedeutung in der Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen. (Hollows et al., 2000; Marella et al., 2018) Hinzu kommt, dass die Aufklärung über orale Plattenepithelkarzinome und deren Risikofaktoren sehr gering verbreitet ist. (Awojobi, Scott, & Newton, 2012) Humphris et al. konnten in einer Studie veranschaulichen, dass Patienten, die eine Informationsbroschüre über Karzinome der Kopf- und Halsregion gelesen haben, einen Fragebogen über Symptome und Risiken besser ausfüllen konnten wie die nicht aufgeklärte Kontrollgruppe. (Humphris, Freeman, & Clarke, 2004; Humphris, Ireland, & Field, 2001) Typische Risikofaktoren wurden darüber hinaus von den informierten Patienten gemieden.

2.3.1 Klinische Untersuchung

Ärztlich festgestellte unklare Veränderungen der Mundschleimhaut können für zwei Wochen beobachtet werden und sollten spätestens danach zur weiteren Abklärung zu einem Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen überwiesen werden. (K. D. Wolff, Follmann, & Nast, 2012) Auch allgemeinmedizinische Symptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme oder Leistungsabfall, welche länger wie zwei Wochen anhalten, können auf ein Plattenepithelkarzinom hinweisen. (Urken et al., 1991)

Schleimhautveränderungen wie die Leukoplakie und Erythroplakie zählen zu den Präkanzerosen und können sich zu Plattenepithelkarzinomen entwickeln. (Irani, 2016) Unter einer Leukoplakie versteht man eine weißliche, nicht abwischbare Veränderung der Mund-

schleimhaut, welche sowohl klinisch als auch histologisch keiner anderen Veränderung zuzuordnen ist. (Kramer, Lucas, Pindborg, & Sobin, 1978) Die Leukoplakie tritt als homogene oder inhomogene Form auf. Die inhomogene Form stellt sich als unregelmäßig flache, exophytisch-wachsende, noduläre Schleimhautveränderung dar, welche vorwiegend weiße oder weiß-rote Anteile (Erythroleukoplakie) besitzt. (Neville & Day, 2002) Die Erythroplakie ist eine rote, flach bis erhabene, unregelmäßig begrenzte Schleimhautveränderung, welche ebenfalls klinisch und histologisch keiner anderen Anomalie entspricht. (Kramer et al., 1978; Summerlin, 1996) Jede Form der Leukoplakie und Erythroplakie kann sich in ein Karzinom entwickeln, jedoch ist die Tendenz bei der inhomogenen Form größer wie bei der Homogenen. (Summerlin, 1996; van der Waal, 2009) Das Risiko der malignen Entartung steigt zudem ab einem Patientenalter von 60 bis 70 Jahren, bei Lokalisation im Mundboden, der Unterlippe oder des lateralem Zungenrandes sowie bei Auftreten einer Erythroleukoplakie. (Cowan, Gregg, Napier, McKenna, & Kee, 2001; Waldron & Shafer, 1975) Schwellungen intra- oder extraoral im Bereich des Unterkiefers und des Halses, Zahnlockerungen, Taubheitsgefühl, Foetor ex ore, Blutungen, Ulzeration oder Veränderungen der Okklusion sind neben auffälligen Schleimhautveränderungen weitere klinische Faktoren, welche auf ein malignes Geschehen hinweisen können. (K. D. Wolff et al., 2012) Bei fortgeschrittenem Tumorwachstum kann es zu funktionellen Beeinträchtigungen wie Mundöffnungsbehinderungen, Schwierigkeiten beim Schlucken, Kauen oder Sprechen kommen. Darüber hinaus können eine Fraktur des Kiefers, ein Durchbruch zur äußeren Haut sowie starke Schmerzen auftreten.

Da die Frühbehandlung die Prognose des oralen Plattenepithelkarzinoms verbessert, hat man Methoden zur Beurteilung von Schleimhautveränderungen wie beispielsweise das Anfärben mit Toluidin-Blau oder die Autofluoreszenzdiagnostik (VELscope, identafi 3000) entwickelt. (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015; Pitiphat et al., 2002; Speight et al., 2017) Der Farbstoff Toluidin-Blau wird aufgrund des erhöhten Zellumsatzes von malignem Gewebe in dessen DNA eingebunden. (Zhang et al., 2005) Dadurch können Karzinome sichtbar gemacht werden. Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass die Verwendung von Toluidin-Blau aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität derzeit für die Primärdiagnostik nicht geeignet ist. (Awan, Morgan, & Warnakulasuriya, 2015; Patton, Epstein, & Kerr, 2008; Rashid & Warnakulasuriya, 2015; Zhang et al., 2005)



Abbildung 2: VELscope vor einer Biopsie der Zunge, modifiziert nach (Cicciù et al., 2019)

Die Autofluoreszenzdiagnostik (VELscope, identafi 3000) basiert auf den autofluoreszierenden Substanzen Kollagen und Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD), welche in der gesunden Mundschleimhaut enthalten sind. (Awan, Morgan, & Warnakulasuriya, 2011; Drezek et al., 2001; Yamamoto et al., 2017) Das vom VELscope abgegebene blaue Licht wird von der Mundschleimhaut aufgenommen und als grünes Licht emittiert. Durch eine maligne Veränderung des Gewebes wird das in der Basallamina enthaltene Kollagen zerstört und die FAD - Konzentration sinkt. Es wird kaum Licht emittiert und dieser Bereich wird als schwarzer Fleck sichtbar. Jedoch kann die Autofluoreszenzdiagnostik aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität derzeit noch keinen verlässlichen Unterschied zwischen benignen und malignen bzw. dysplastischen Läsionen machen und wird als Primärdiagnostik noch nicht empfohlen. (Amirchaghmaghi et al., 2017; Awan et al., 2015; Burian et al., 2017; Rashid & Warnakulasuriya, 2015; Yamamoto et al., 2017) Yamamoto et al. sehen in der Autofluoreszenzdiagnostik ein Potential in Hinblick auf das Screening von dysplastischen Mundschleimhautveränderungen und als Kontrolle nach operativem Eingriff im klinischen Alltag. (Yamamoto et al., 2017)

2.3.2 Biopsieformen

Die histologische Untersuchung des veränderten Gewebes mit einer repräsentativen Inzisionsbiopsie ist aktuell der Goldstandard in der Diagnosesicherung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle. (McCullough, Prasad, & Farah, 2010) Dabei wird bei Vorliegen eines auffälligen Schleimhautbefundes, der sich innerhalb von zwei Wochen nicht zurückbildet, eine Inzisionsbiopsie entnommen. Bei inhomogenen oder flächigen Befunden kann eine vollständige Exzisionsbiopsie sinnvoll sein, wenn dadurch

Mehrfachbiopsien vermieden werden können, oder die Inzisionsbiopsie die Läsion nicht repräsentieren kann. (Pentenero et al., 2003)

Bei sehr großen Läsionen, die eine Exzisionsbiopsie unmöglich machen, kann zur ersten Diagnosestellung eine Bürstenbiopsie sinnvoll sein. (Mehrotra, 2012) Desweiteren ist diese bei multiplen Schleimhautveränderungen oder unkooperativen Patienten angezeigt. Vorteile der Bürstenbiopsie sind die kostengünstige, non-invasive und einfache Anwendung, die auch in der Zahnarztpraxis möglich ist und eine hohe Akzeptanz durch den Patienten aufweist. (Maraki, Becker, & Boecking, 2004; Mehrotra, 2012; Remmerbach et al., 2001) Als Nachteil muss genannt werden, dass durch die Bürstenbiopsie lediglich die oberste Schicht und nicht die komplette Tiefe der Schleimhautveränderung untersucht wird. Die vollständige Untersuchung des auffälligen Gewebes ist Basis für die Diagnosestellung des PECA und vermeidet Falschaussagen. Entzündungen, Verunreinigungen durch Blut oder nekrotische Gewebereste können die Ergebnisse verfälschen. (Kujan et al., 2006)

Es liegen verschiedene Studien im Bezug auf die Bürstentechnik und Verarbeitung der entnommenen Zellen vor. Die am weitesten verbreitete Bürstentechnik ist die Cytobrush Plus, gefolgt von der OralCDx. (Hayama, Motta, Silva Ade, & Migliari, 2005; Maraki et al., 2004) Navone et al. konnten für die Cytobrush mit dem konventionellen Verfahren eine Sensitivität von 85.7% und Spezifität von 95.9% nachweisen. (Navone et al., 2007) Für die flüssigkeitsbasierte zytologische Aufbereitung lag die Sensitivität bei 95,1% und die Spezifität bei 99.0%. Verschiedene Studien bestätigen das Ergebnis von Navone et al., dass die flüssigkeitsbasierte zytologische Aufbereitung der Zellen unabhängig von der Art der Bürstentechnik bessere Ergebnisse wie die konventionelle Bürstenbiopsie liefert. (Hayama et al., 2005; Navone et al., 2007; Navone, Pentenero, & Gandolfo, 2011; Remmerbach, Pomjanski, Bauer, & Neumann, 2017)

Die Bürstenbiopsie kann zur alleinigen Diagnosesicherung derzeit noch nicht herangezogen werden. (Goodson, Smith, & Thomson, 2017; Jajodia et al., 2017; Maraki et al., 2004; Navone et al., 2011; Remmerbach et al., 2001) Sie ist dennoch eine sinnvolle Ergänzung bei unklaren Schleimhautbefunden oder zur Erstdiagnose bei sehr großen oder multiplen Läsionen. Eine halbjährliche Verlaufskontrolle durch eine Bürstenbiopsie bei Präkanzerosen wird ergänzend zur klinischen Verlaufskontrolle empfohlen.

2.3.3 Bildgebende Diagnoseverfahren des Primärtumors

Zur bildgebenden Primärdiagnostik und weiterführenden chirurgischen Planung werden derzeit insbesondere die MRT und die CT verwendet. (Palasz, Adamski, Gorska-Chrzastek, Starzynska, & Studniarek, 2017; Sarrión Pérez, Bagán, Jiménez, Margaix, & Marzal, 2015)

Die Vorteile der MRT sind der bessere Weichgewebek Kontrast im Vergleich zur CT, weshalb die Tumorgröße, die Tumorausdehnung und die umliegenden Weichteilstrukturen besser beurteilt werden können. (Kanda et al., 2013; Vidiri et al., 2010; Wiener, Pautke, Link, Neff, & Kolk, 2006) Die MRT eignet sich zur Feststellung von Tumorinfiltration ins Knochenmark, Gefäße oder Nerven. (Gu et al., 2010; Palasz et al., 2017; Vidiri et al., 2010) Durch Zungenbewegung oder Schlucken des Patienten während der Aufnahme können Bewegungsartefakte und folglich unscharfe MRT- Bilder entstehen, die zur Diagnostik nicht mehr herangezogen werden können. (Gu et al., 2010) Außerdem können Falsch-Aussagen durch Osteoradionekrose, Defekte aufgrund von dentalen Extraktionen, parodontal-entzündliche Prozesse oder chemical-shift-Artefakte hervorgerufen durch das Knochenmarkfett, verursacht werden. (Beyer, 2003; Chung et al., 1994; Crecco, Vidiri, Angelone, Palma, & Morello, 1999)

Im Gegensatz zur MRT weist die CT eine deutlich bessere Knochenauflösung auf, weshalb eine Infiltration oder Arrosion der Kortikalis durch das PECA diagnostiziert werden kann. (Gu et al., 2010; Vidiri et al., 2010) Das CT eignet sich darüber hinaus für das Tumorstaging entsprechend der TNM-Klassifikation, zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen und zur chirurgischen Planung der Resektion und der anschließenden Deckung des Knochendefektes. (Handschel et al., 2012) Der Studie von Li et al. zufolge gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der kontrastmittelverstärkten und der nicht-kontrastmittelverstärkten CT. (Chunjie Li et al., 2014) Sowohl der kortikale Knochen als auch das Knochenmark können gleichermaßen durch die CT beurteilt werden. Li et al. an nimmt an, dass ein Zusammenhang zwischen der Schichtdicke der CT und der Erkennung von Knocheninfiltration besteht. Als Nachteil muss genannt werden, dass Artefakte durch dentale Metalle zu Falschaussagen oder Nichterkennen von Knocheninfiltrationen führen können. (Gu et al., 2010) Die CT ist zudem limitiert in der Auswertung der Spongiosa ohne kortikalen Defekt, der perineuralen Ausdehnung des PECA und der Infiltration in alveolären Knochen. (Gu et al., 2010)

Gemäß der deutschen Leitlinie "Diagnostik und Management von Mundhöhlentumoren" von Wolff et al., 2012b, soll zur Diagnostik und für das Tumorstaging von PECA entweder die

MRT oder CT erfolgen. (Wolff K.-D., H., Nusser-Müller-Busch R., & Schmitter M., 2012) Wenn Metallrestorationen vorhanden sind, soll die MRT bevorzugt werden. Desweiteren wird als Basisdiagnostik das Orthopantomogramm (OPT) empfohlen. Dieses dient als Übersicht über den Ober- und Unterkiefer sowie des Zahnstatus, insbesondere im Hinblick auf eine adjuvante Strahlentherapie. Knocheninfiltration ist im OPT erst sichtbar, wenn bereits 30% des Knochenmineralgehalts verloren gegangen ist, weshalb sich das OPT nicht zur Beurteilung von Knochenbeteiligungen eignet. (Palasz et al., 2017; Rao et al., 2004)

Neuere Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die Kombination von PET mit CT oder MRT (PET-CT/ PET-MRT) können zur Diagnostik von unbekanntem Primärtumoren (Carcinoma of unknown primary, CUP), zur Beurteilung von Metastasen, bei CT- Artefakten oder zur Bestimmung des Glucose-Stoffwechsel, eines bereits durch Strahlentherapie vorbehandelten Karzinoms, hilfreich sein. (Abd El-Hafez et al., 2011; Babin, Desmots, Hamon, Benateau, & Hitier, 2008; Baek et al., 2008; Schimming, Juengling, Lauer, Altehofer, & Schmelzeisen, 2000) Dennoch kommen diese Verfahren zur Festlegung von Tumorgrenzen oder Erkennung von Knocheninfiltration alleinig nicht infrage, da es aufgrund von Entzündungen und erhöhter Hämatopoese zu Falschaussagen kommen kann. (Goerres, Schmid, Schuknecht, & Eyrich, 2005; Gu et al., 2010; H. S. Lee et al., 2014; Palasz et al., 2017; Schimming et al., 2000)

Auf die diagnostische Wertigkeit bezogen auf die Diagnosestellung bei PECA wurde auch die digitale Volumentomographie (DVT) untersucht. Linz et al. konnten zeigen, dass die Sensitivität (87.9%) und Spezifität (83.2%) vergleichbar mit der von CT und MRT sind. (Linz et al., 2015) Zur digitalen Planung von Implantaten werden von Zahnärzten vermehrt DVT-Aufnahmen verwendet. (Palasz et al., 2017) Bei der Auswertung dieser DVTs können PECA als Zufallsbefunde entdeckt werden.

Die geringe räumliche Auflösung und der geringe Weichteilkontrast können die Diagnose des PECA verfälschen. (Palasz et al., 2017) Kleine Knochendefekte sind schwer festzustellen und können mit parodontalen Entzündungen und Extraktionsdefekten verwechselt werden. Aus diesem Grund wird die alleinige Anwendung als bildgebende Diagnostik noch nicht empfohlen. In Kombination mit der CT oder MRT kann die DVT in Betracht gezogen werden. (Dreiseidler et al.; Linz et al., 2015)

2.3.4 Bildgebende Verfahren zur Beurteilung lokoregionaler Lymphknoten

Nicht nur zur Diagnostik des Primärtumors, sondern auch zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen im Halsbereich werden verschiedene bildgebende Diagnoseverfahren eingesetzt. (Norling et al., 2012; van den Brekel et al., 1993) Besonders häufig werden CT-, MRT- und Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. Studien konnten zeigen, dass die Ergebnisse der CT mit denen der MRT vergleichbar sind und eine Darstellung von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur möglich und als sinnvoll erachtet werden. (de Bondt et al., 2007; Norling et al., 2012; van den Brekel et al., 1993) Die CT stellt den infrahyoidalen Bereich besser dar, wohingegen die MRT Weichteile, zervikal gelegene Lymphknoten und Lymphknoten entlang der Gefäßnervenscheide besser erfassen kann. (van den Brekel et al., 1993)

Zum Lymphknoten-Staging des PECA mit der 18F-FDG PET-CT gibt es keine eindeutige Aussage bezüglich des diagnostischen Nutzen. Einige Studien zeigen höhere richtig-positive Werte im Vergleich zur CT oder MRT (Adams, Baum, Stuckensen, Bitter, & Hor, 1998; Ng et al., 2005; Stokkel, ten Broek, Hordijk, Koole, & van Rijk, 2000; Yamazaki et al., 2008), wohingegen andere Studien geringere richtig-positive Werte aufweisen. (Liao et al., 2011; Schoder et al., 2006; Schroeder et al., 2008; Seitz et al., 2009) Deshalb wird das 18F-FDG PET-CT nicht als alleinige, sondern als weiterführende Diagnostik empfohlen. (Ng et al., 2006; Schoder et al., 2006)

Als Standarduntersuchung gilt das Ultraschall, welches vergleichbare Ergebnisse wie die CT oder MRT zeigt. (de Bondt et al., 2007; Hohlweg-Majert et al., 2009; Norling et al., 2012) Es ist kostengünstiger und Verlaufskontrollen sind möglich. Die Ergebnisse sind stark abhängig von der Erfahrung des behandelnden Arztes und es kann lediglich die Halsregion untersucht werden. (Hohlweg-Majert et al., 2009) Da im Rahmen der Primärdiagnostik immer eine CT oder MRT angefertigt wird, kann die Ultraschalluntersuchung bei unsicheren Befunden unterstützend angewandt werden. Die Ultraschall unterstützte Feinnadelbiopsie (FNB) zur Abklärung von Lymphknotenmetastasen ist bei bereits tastbaren Lymphknoten hilfreich und der CT- bzw. MRT-Bildgebung hinsichtlich der Spezifität überlegen (de Bondt et al., 2007; Gençoğlu, Güneren, Gözü, Özsoy, & Vural, 2003; Lo et al., 2016) Bei kleinen PECA mit klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus sind den bildgebenden Verfahren wie CT, MRT oder Ultraschalluntersuchung Vorrang zu geben. (Borgemeester et al., 2008; Lo et al., 2016)

2.3.5 Bildgebende Verfahren zum Ausschluss Fernmetastasen/Zweittumor

Im Rahmen der Primärdiagnostik und des Stagingprozesses von PECA wird das Anfertigen eines Thorax-CTs empfohlen, da dieses eine hohe Sensitivität aufweist und Zweitkarzinome primär in der Lunge vorzufinden sind. (Arunachalam, Putnam, Jennings, Messersmith, & Robson, 2002; Ghosh et al., 2009; van den Brekel et al., 1993) Besonders häufig treten pulmonale Zweitkarzinome bei PECA der T-Kategorie 3 und 4 sowie bei Lymphknotenbefall des Levels IV auf. (Andrle, Schartinger, Schwentner, Deibl, & Sprinzl, 2009; Haughey, Gates, Arfken, & Harvey, 1992) Im Vergleich zur Knochenszintigraphie, der abdominalen Ultraschalluntersuchung und der konventionellen Röntgenaufnahme der Lunge weist die CT eine höhere Sensitivität und Spezifität auf. (Andrle et al., 2009; Arunachalam et al., 2002; Warner & Cox, 2003) Sowohl Lymphknotenmetastasen als auch pulmonale Zweittumoren können mit der CT erkannt werden. (Arunachalam et al., 2002) Darüber hinaus ist bei Verdacht eine zusätzliche Sonographie der Kopf- und Halsregion möglich. (Hohlweg-Majert et al., 2009)

Die PET-CT wird als weiterführende Diagnostik empfohlen, wenn durch die CT- und MRT-Bildgebung der Verdacht auf ein Rezidiv nicht bestätigt werden konnte oder zur Diagnose von unbekanntem Primärtumoren (CUP). (Fulop, Kasler, Remenar, Lengyel, & Borbely, 2012; Johansen, Eigtved, Buchwald, Theilgaard, & Hansen, 2002; Kyzas, Evangelou, Denaxa-Kyza, & Ioannidis, 2008)

2.4 Staging und prognostische Faktoren

Durch die Primärdiagnostik, welche sowohl klinische als auch bildgebende Verfahren beinhaltet, erfolgt präoperativ das Staging des Plattenepithelkarzinoms entsprechend der TNM-Klassifikation der UICC unter Berücksichtigung folgender Kriterien: Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (N), Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M), Grading (G), Residualtumor (R), Lymphgefäßinvasion (L) und Veneninvasion (V). (Wittekind, 2017) Tabelle 1 veranschaulicht die genaue Einteilung der TNM-Klassifikation entsprechend der 8. Auflage der UICC aufgeschlüsselt nach den einzelnen Kriterien. Je nach Zeitpunkt des Staging wird zwischen der präoperativen, klinischen und der postoperativen, pathologischen Stadieneinteilung unterschieden. Gekennzeichnet wird dies durch die zusätzliche Bezeichnung „c“ („clinical“, cTNM-Klassifikation) für präoperativ und „p“ („pathological“,

pTNM-Klassifikation) für postoperativ. Das pathologische Staging beinhaltet die mikroskopische Untersuchung des bei der Operation entfernten Gewebes und ist präziser wie die klinische TNM-Einteilung. Die zusätzliche Bezeichnung „y“ steht für die Einteilung nach Durchführung einer Radio- oder Chemotherapie, „m“ bei Vorliegen von mehreren Primärtumoren, „sn“ für die Bestimmung der M-Klassifikation nach der Sentinel-Methode, „i“ für die Untersuchung der Lymphknoten mit immunhistologischen Verfahren und „r“ als Staging bei Auftreten eines Rezidivs.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der UICC, 8.Auflage, modifiziert nach (Wittekind, 2017)

T-Klassifikation (Primärtumor)	TX Tis T0 T1 T2 T3 T4	Primärtumor nicht beurteilbar Carcinoma in situ kein Anhalt Primärtumor größte Tumorausdehnung 2cm Tumorausdehnung 2-4cm größte Tumorausdehnung >4cm Infiltration in Nachbarstrukturen
N-Klassifikation (regionäre Lymphknotenmetastasen)	NX N0 N1 N2a N2b N2c N3	regionäre Lymphknoten (LK) nicht beurteilbar keine regionären Lymphknotenmetastasen Metastase in solitären ipsilateralen LK bis 3 cm Metastase in solitären ipsilateralem LK, 3-6 cm Metastasen in multiplen ipsilateralen LK bis 6 cm Metastase in bi- oder kontralateralen LK bis 6 cm Metastasen >6cm
M-Klassifikation (Fernmetastasen)	MX M0 M1	Fernmetastasen nicht beurteilbar keine Fernmetastasen Fernmetastasen
R-Faktor (Residualtumor)	RX R0 R1 R2	Vorhandensein Residualtumor nicht beurteilbar kein Residualtumor mikroskopischer Residualtumor makroskopischer Residualtumor
G-Grading (Differenzierungsgrad)	GX G1 G2 G3 G4	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar gut differenziert mäßig differenziert schlecht differenziert undifferenziert
L-Klassifikation (Lymphgefäßinvasion)	L0 L1	keine Lymphgefäßinvasion nachweisbar Lymphgefäßinvasion
V-Klassifikation (Veneninvasion)	V0 V1 V2	keine Veneninvasion nachweisbar mikroskopisch erkennbare Veneninvasion makroskopisch erkennbare Veneninvasion

Das Staging ist entscheidend für die weitere Therapieplanung. Desweiteren kann durch die TNM-Klassifikation eine Tumorstadieneinteilung erfolgen und die Prognose abgeschätzt werden. (vgl. Tabelle 2)

Tabelle 2: Tumorstadieneinteilung nach UICC-Klassifikation, 8.Auflage, modifiziert nach (Wittekind, 2017)

Stadium	T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0,N1	M0
	T1	N1	
III	T1,T2	N2	M0
	T3	N0,N1,N2	M0
IVA	T1,T2,T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
IVB	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
IVC	jedes T	jedes N	M1

Die T-Klassifikation beschreibt Größe, Ausdehnung und Lage des PECA in Bezug zu umliegenden Nachbarstrukturen. (Nishimaki et al., 2002; O'Brien et al., 2003) Ein Anstieg der T-Kategorie und die Zunahme der Tumorgröße gehen mit einer schlechteren Prognose einher. Adel et al. und Leon et al. haben in ihren Studien nachgewiesen, dass durch eine höhere T-Klassifikation ein größeres Risiko von Zweit- oder Dritttumoren besteht und dadurch die 5-Jahresüberlebensrate von 68% auf bis zu 30% absinken kann. (Adel et al., 2016; Leon et al., 2012) Eine lokale Metastasierung in die regionären Lymphknoten führt ebenfalls zu einer schlechteren Prognose. (Jwa et al., 2012) Diese ist umso geringer, je mehr Lymphknoten und/oder Level befallen sind. Folglich bewirkt die präoperative Erkennung und anschließende Entfernung suspekter Lymphknoten ein besseres Outcome. Studien belegen, dass der Grad der Differenzierung des PECA einen Einfluss auf die Prognose des Patienten hat. (Fortin et al., 2001) Je stärker differenziert das PECA ist, umso seltener treten regionäre Lymphknoten- sowie Fernmetastasen auf, was eine Verbesserung der Prognose zur Folge hat. Außerdem hat ein kontinuierlich wachsender Tumor mit klarer Wachstumsfront eine positivere Prognose wie ein diskontinuierlich wachsendes Karzinom. (Wong, Keel, Glynn, & Varvares, 2000) Das Vorliegen einer perineuralen Infiltration birgt ein höheres Risiko für das Auftreten von Rezidiven, was zu einer schlechteren Prognose führt. (McMahon et al., 2003) Ein weiterer wichtiger Faktor, welcher direkt die Prognose des Patienten beeinflusst, ist der R-Faktor. (Nishimaki et al., 2002) Dieser gibt an inwieweit die Resektionsgrenzen tumorfrei sind. Eine R1- oder R2-Klassifikation ist mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden verglichen mit der R0-Einteilung. (Loree & Strong, 1990; Lubek & Magliocca, 2017; Shaw et al., 2004) Dabei gelten Resektionsgrenzen von weniger als 1mm als positiv, zwischen 1-3 mm als nahe Absetzungsränder und mehr als 5 mm als tumorfrei. (Loree & Strong, 1990;

McMahon et al., 2003; K. D. Wolff et al., 2012) Nieberler et al. konnte in mehreren Studien veranschaulichen, dass die intraoperative Knochenzytologie eine sinnvolle und sichere Ergänzung zum präoperativen Staging ist und positive Absetzungsränder vermieden werden können. (Nieberler et al., 2014; Nieberler et al., 2016)

Der Zusammenhang zwischen Überlebensrate und Knocheninfiltration des PECA wurde in mehreren Studien untersucht. (Ebrahimi, Murali, Gao, Elliott, & Clark, 2011; C. Li et al., 2017; Shaw et al., 2004; Wong et al., 2000) Bei Infiltration in den Knochen verschlechtert sich die Überlebensrate deutlich, da vermehrt Rezidive auftreten. Außerdem birgt die Knocheninfiltration ein höheres Risiko von R1-Resektionen und folglich Rezidive im Vergleich zu Karzinomen mit Arrosion des Knochens. (Shaw et al., 2004; Wong et al., 2000) In Metaanalysen von Li et al. und Ebrahimi et al. wurde dargelegt, dass sich die medulläre Knocheninfiltration auf die Überlebensrate negativ auswirkt. (Ebrahimi et al., 2011; C. Li et al., 2017) Die Beteiligung der Kortikalis hatte bei R0-Resektion keinen negativen Effekt auf das Outcome.

Zu den oben genannten Faktoren hat die Zeit zwischen Diagnostik und Beginn der Behandlung Auswirkung auf die Überlebensrate, weshalb die Therapie möglichst zügig eingeleitet werden sollte. (Chiou et al., 2016; Jones et al., 2006)

2.5 Therapieformen

Nach erfolgter Primärdiagnostik und Staging wird das weitere Vorgehen für jeden Patienten individuell durch ein interdisziplinäres Tumorboard entschieden. (Rodgers et al., 1993; Suh et al., 2004; K. D. Wolff et al., 2012) Dieses sollte Vertreter aus den Bereichen der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenbereich, Onkologie, Pathologie, Radiologie und Radiotherapie enthalten. (Ow & Myers, 2011) Als Therapieformen des PECA gibt es die alleinige chirurgische Behandlung, die alleinige Radio- oder Chemotherapie oder die Kombination aus chirurgischer Therapie, Radiotherapie und/oder Chemotherapie. (K. D. Wolff et al., 2012) Jede dieser Behandlungsoptionen sollte als Ziel die Tumorkontrolle bei möglichst geringer Beeinträchtigung des Patienten haben, sowohl in der Funktion als auch Ästhetik. Die Artikulation, Phonation, Kau- und Schluckfunktion sollte nach Möglichkeit während der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden.

2.5.1 Chirurgische Entfernung des Primärtumors

Für die Therapie des PECA liegt derzeit noch keine klare und einheitliche Studienlage vor, welche die Überlegenheit der Resektion im Vergleich zur Radio- oder Chemotherapie beweist. (K. D. Wolff et al., 2012) Bei der Entscheidung für oder gegen die operative Entfernung des Tumors muss der allgemeine Gesundheitszustand und die individuellen Umstände und Wünsche des Patienten berücksichtigt werden. (Ow & Myers, 2011; K. D. Wolff et al., 2012) Des Weiteren ist zu überlegen, ob eine Resektion mit tumorfreien Absetzungsrändern möglich ist, welche Lebensqualität nach der Operation erwartet werden kann und inwieweit postoperativ funktionelle Beeinträchtigungen auftreten werden. (Suh et al., 2004; K. D. Wolff et al., 2012)

Bei operablen Karzinomen und bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand sollte eine Resektion in Kombination mit einer Rekonstruktion durchgeführt werden, da eine alleinige Radiotherapie das Risiko der Osteoradionekrose birgt. (Rodgers et al., 1993) Außerdem weisen fortgeschrittene Tumoren der T3- und T4-Kategorie bei alleiniger Strahlentherapie eine erhöhte Gefahr der Rezidivierung auf, weshalb eine Kombination aus chirurgischer und radiotherapeutischer Behandlung erfolgen sollte. (Levendag et al., 1996; Rodgers et al., 1993)

Vor Resektion des Tumors muss eine genaue Planung bezüglich der anschließenden Rekonstruktion erfolgen. (K. D. Wolff et al., 2012) Sowohl die Resektion als auch die

Rekonstruktion sollte funktionelle und ästhetische Aspekte berücksichtigen und einen ausreichenden Sicherheitsabstand gewährleisten. (Rodgers et al., 1993; K. D. Wolff et al., 2012) Durch Kastenresektion oder Resektion der Innenspanne soll die Kontinuität des Unterkiefers erhalten werden, wenn der Tumor makroskopisch mindestens 5mm vom Knochen entfernt ist oder die intraoperative Schnellschnitt-untersuchung des Periosts karzinomfrei ist. (Abler, Roser, & Weingart, 2005; Brown et al., 2002; Muscatello, Lenzi, Pellini, Giudice, & Spriano, 2010) Auch bei direktem Knochenkontakt des Karzinoms kann die Durchgängigkeit des Unterkiefers gesichert werden, wenn sowohl intraoperativ als auch in der präoperativen Bildgebung keine knöcherne Arrosion oder Infiltration vorliegt. (Abler et al., 2005; Muscatello et al., 2010) Wenn hingegen präoperativ eine Knocheninfiltration festgestellt wurde, ist eine Segmentresektion mit Kontinuitätsunterbrechung indiziert. (Abler et al., 2005) Patienten mit einer Kastenresektion erholen sich im Vergleich zu Patienten mit einer Segmentresektion postoperativ schneller und haben folglich eine gesteigerte Lebensqualität. (Abler et al., 2005; Namaki et al., 2004; Rogers et al., 2004) Bei der Kontinuitätsresektion ist eine aufwendigere Rekonstruktion nötig, was sowohl die Funktion als auch Ästhetik stärker beeinträchtigen kann. (D. Wolff, Hassfeld, & Hofele, 2004) Im Bezug auf die Überlebensrate, Rezidive oder Zweittumoren konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den oben genannten chirurgischen Operationsmethoden festgestellt werden. (D. Wolff et al., 2004)

2.5.2 Chirurgische Therapie bei lokoregionärer Metastasierung

Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen treten trotz unauffälligen klinischen und bildgebenden Befunds histologisch in ca. 40% der oralen Plattenepithelkarzinome auf. (Byers et al., 1998; Shah, 1990) Deshalb sollte intraoperativ bei Entfernung des Primärtumors eine Ausräumung der Halslymphknoten, eine sog. Neck Dissection, erfolgen.

Die Halslymphknoten werden der Klassifikation nach Robbins zufolge in sechs Level eingeteilt. (Robbins et al., 2002; Robbins et al., 2008) Die Bezeichnung des jeweiligen Levels und dessen Begrenzungen werden in Tabelle 3 und Abbildung 3 veranschaulicht. Ein hohes Risiko für die Beteiligung der Halslymphknoten besteht für die Level I-III und ein vergleichbares geringes Risiko für das Level V. (Shah, 1990)

Tabelle 3: Klassifikation der Halslymphknoten nach Robbins, modifiziert nach (Robbins et al., 2002)

Level	Bezeichnung	Anatomische Begrenzung
I	Ia	ventral des vorderen Digastrikusbauches
	Ib	dorsal des vorderen Digastrikusbauches
II	IIa	ventral der Vena jugularis
	IIb	dorsal der Vena jugularis
III	mittlere jugulär	zwischen Höhe des Zungenbeins und der Membrana cricothyroidea
IV	untere jugulär	zwischen Höhe der Membrana cricothyroidea und Clavicula
V	Va	zwischen Musculus sternocleidomastoideus und Musculus trapezius, oberhalb des Omohyoideus
	Vb	zwischen Musculus sternocleidomastoideus und Musculus trapezius, unterhalb des Omohyoideus
VI	anterior prätracheal	zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum

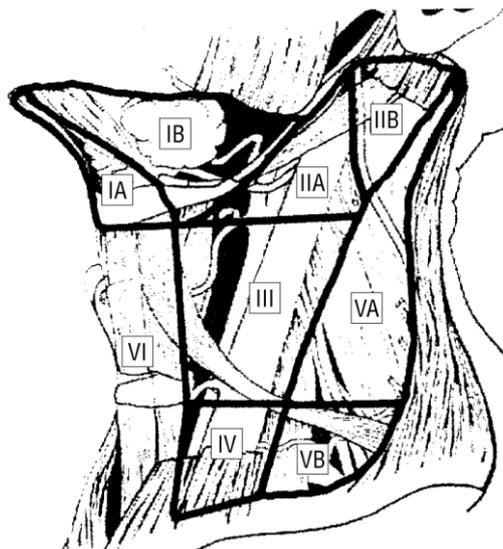


Abbildung 3: Lymphknotenlevel nach Robbins, modifiziert nach (Robbins et al., 2002)

Die Neck Dissection kann als prophylaktische (elektive) oder therapeutische (kurative) Maßnahme zum Einsatz kommen. (Robbins et al., 2008) Von einer elektiven Lymphknotenausräumung spricht man bei Vorliegen eines präoperativ unauffälligen Befundes, von einer kurativen bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen. Abhängig von der Ausdehnung der Lymphknotenausräumung können verschiedene Vorgehensweisen unterschieden werden, welche für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Bei der radikalen Neck Dissection werden alle Lymphknoten der Level I-V und zusätzlich der Nervus accessorius, die Vena jugularis und der Musculus sternocleidomastoideus entfernt. Eine Ausräumung der Level I-V mit Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen

wird als modifiziert-radikale Neck Dissection bezeichnet. Die selektive Neck Dissection beschreibt die Lymphknotenentfernung von einem bis vier beliebigen Level unter Erhalt aller nicht-lymphatischen Strukturen. In der Regel werden beim oralen PECA die Level I-III reseziert. (Shah, 1990) Bei Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht-lymphatischer Strukturen handelt es sich um eine erweiterte Neck Dissection. (Robbins et al., 2008)

Der Einsatz der verschiedenen Vorgehensweisen der Neck Dissection wurde mehrfach in der Literatur diskutiert. Eine modifizierte radikale Lymphknotenausräumung ist bei präoperativer cN3-Klassifikation, ausgedehnter extrakapsulärer Infiltration oder Verdacht auf Metastasen der Level IV und V indiziert. (Schiff, Roberts, El-Naggar, Garden, & Myers, 2005) Die nicht-lymphatischen Strukturen sollen nach Möglichkeit erhalten werden, damit eine gesteigerte postoperative Lebensqualität gewährleistet werden kann. (Inoue et al., 2006)

Bei klinischen cN1- und cN2-Status wird in mehreren Studien die selektive Neck Dissection empfohlen. (Ferlito, Rinaldo, Robbins, & Silver, 2006; Schiff et al., 2005; Shepard, Olson, Harari, Levenson, & Hartig, 2010; Wolfensberger et al., 2001) Auch bei präoperativen unauffälligen Lymphknotenstatus (cN0) ist aufgrund der hohen Metastasierungsrate des PECA unabhängig von der T-Kategorie eine elektive Lymphknotenausräumung empfohlen, um eine höhere rezidivfreie Überlebensrate zu erzielen. (Byers et al., 1999; D'Cruz et al., 2009; S. F. Huang et al., 2008; McGuirt, Johnson, Myers, Rothfield, & Wagner, 1995; Shah, 1990) Eine adjuvante, postoperative Radiotherapie ist bei histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen angeraten. (Shepard et al., 2010)

Eine beidseitige Lymphknotenausräumung sollte bei fortgeschrittenen Karzinomen der T3- oder T4- Klassifikation, bei Überschreitung der Mittellinie, bei Beteiligung des Mundbodens und des Zungenmunds oder bei diversen ipsilateralen Lymphknotenmetastasen in Betracht gezogen werden, da ein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung entlang beider Lymphbahnen besteht. (Capote-Moreno, Naval, Munoz-Guerra, Sastre, & Rodriguez-Campo, 2010; Kowalski et al., 1999; Olzowy, Tsalemchuk, Schotten, Reichel, & Harreus, 2011) Auch das Vorliegen einer perineuralen Invasion oder das Grading haben einen Einfluss auf die Bildung von kontralateralen Metastasen. (Capote-Moreno et al., 2010)

Vor Durchführung der Neck Dissection sollten die möglichen Komplikationen abgewägt werden, da durch die beidseitige Lymphknotenausräumung zusätzliche, postoperative

Komplikationen verursacht werden können. (Weiss, Wax, Haydon, Kaufman, & Hurst, 1993) Die beidseitig radikale oder modifiziert-radikale Form kann aufgrund der Entfernung beider Halsvenen einen starken Hirndruckanstieg mit systemischer Hypertonie (sog. Crushing-Reflex) hervorrufen. Deshalb sollte bei der Entfernung beider Halsvenen mit einem Hirndruckanstieg gerechnet werden.

2.5.3 Nicht-chirurgische Therapieformen

Zu den nicht-chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten zählen die Radiotherapie, die Chemotherapie oder die kombinierte Radiochemotherapie. Die alleinige Anwendung der Chemotherapie hat keine signifikante kurative Wirkung und wird nur in Kombination mit der Radiotherapie empfohlen. (Blanchard et al., 2011; Pignon, Bourhis, Domenge, & Designe, 2000) Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass eine Radiochemotherapie einen signifikant besseren Effekt wie eine alleinige Radiotherapie hat. (Oliver et al., 2007) Eine Radiotherapie oder Radiochemotherapie ist bei fortgeschritten Tumoren der T3- oder T4 Kategorie, knappen oder positiven Absetzungsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinfiltration oder bei extrakapsulärer Extension von Lymphknotenmetastasen indiziert. (Cooper et al., 2004; Peters et al., 1993)

Die Strahlentherapie macht sich ionisierende Strahlung zu Nutze und kann adjuvant nach Operation oder neoadjuvant vor Operation verabreicht werden. Auch eine palliative Intension zur Linderung der tumorbedingten Symptome ist möglich. Die verwendete Gesamtstrahlendosis von durchschnittlich 60 Gy wird aufgrund der Einschränkung durch das gesunde, umliegende Gewebe in kleinere Einzeldosen aufgeteilt. (Peters et al., 1993) Die Wirkung der Radiotherapie ist abhängig von der Gesamtstrahlendosis, den Einzeldosen und der Dauer der Behandlung. Die Bestrahlung sollte möglichst schnell nach dem operativen Eingriff erfolgen und innerhalb von 11 Wochen postoperativ abgeschlossen sein. (Ang et al., 2001; Awwad et al., 2002; Peters et al., 1993) Bei der konventionell-fraktionierten Strahlentherapie werden 1,8-2,0 Gy täglich für fünf Tage pro Woche verabreicht, bei der akzeleriert-fraktionierten Radiatio mehr als 10 Gy pro Woche. (Awwad et al., 2002) Die hyperfraktionierte Bestrahlung kommt als Behandlung im palliativen Stadium zum Einsatz. (Kimura et al., 2018) Im Vergleich zum konventionell fraktionierten Vorgehen werden höhere Einzeldosen verwendet, jedoch 10 Gy pro Woche nicht überschritten. (Bourhis et al., 2006) Die Einzeldosen werden für jedem Patienten individuell angepasst. Im Vergleich zur

konventionell-fraktionierten Strahlentherapie weisen die hyperfraktionierte und akzeleriert-fraktionierte eine besser Tumorkontrolle und Überlebensrate auf. (Awwad et al., 2002; Bourhis et al., 2006; Stuschke & Thames, 1997) Jedoch kommt es vorübergehend zu einer höheren Strahlentoxizität, weshalb vermehrt Nebenwirkungen wie Xerostomie, Fibrosen, Mukositis oder Ödeme auftreten. (Awwad et al., 2002) Eine Unterbrechung der Radiotherapie sollte aufgrund des schlechteren Behandlungserfolgs vermieden werden. (Robertson et al., 1998)

Die adjuvante Radiochemotherapie ist der Radiotherapie bei fortgeschrittenen, operablen und nicht metastasierenden Tumoren vorzuziehen. (Pignon et al., 2000) Auch bei Resektionsrändern von weniger als 5mm oder bei extrakapsulärer Infiltration der Lymphknotenmetastasen ist eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie indiziert. Der positive Effekt der Radiochemotherapie auf die Überlebensrate nimmt mit steigendem Alter des Patienten ab, insbesondere ab einem Alter von 60 Jahren. (Bourhis et al., 2006; Pignon et al., 2000) Als Chemotherapeutikum wird Cisplatin alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen empfohlen, da Cisplatin die Überlebensrate am stärksten positiv beeinflusst. (Budach, Hehr, Budach, Belka, & Dietz, 2006)

2.5.4 Rekonstruktionsformen

Für die Rekonstruktion des Defekts, der durch die chirurgische Entfernung des Primärtumors unter Einhaltung des Sicherheitsabstandes entstanden ist, gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten. (Wolff K.-D. et al., 2012) Diese sind abhängig von der anatomischen Lage der Resektion, der Größe und den Wünschen des Patienten. Die Deckung des Defektes soll sowohl die Ästhetik, als auch die Kau-, Sprech- und Schluckfunktion wiederherstellen. Der Weichteildefekt wird in der Regel nach der Resektion des Tumors in derselben Operation vorgenommen, um einen sichereren Verschluss der Wunde zu gewährleisten. Im Gegensatz dazu ist die Knochenrekonstruktion während der Resektion umstritten. (Hanken et al., 2015; Lin et al., 2014) Grund hierfür ist, dass die bisher etablierte intraoperative Schnellschnitt histologie lediglich das Weichgewebe und Periost nicht aber knöcherne Resektionsgrenzen beurteilen kann. Die vollständige histologische Aufbereitung des Knochenmaterials durch Entkalkung nimmt mehrere Tage in Anspruch. (Nieberler et al., 2017) Als Komplikation kann deshalb bei sofortiger knöcherner Rekonstruktion eine spätere Nachresektion mit Schädigung des Transplantats oder eine Bildung von Rezidiven auftreten.

Durch die direkte knöcherne Deckung und durch das Ersparen einer Zweioperation kann die Lebensqualität des Patienten signifikant verbessert werden, weshalb die sofortige Rekonstruktion angestrebt wird. (Nieberler et al., 2016; Rogers et al., 2004) Als Lösungsansatz haben Nieberler et al. in mehreren Studien die intraoperative Knochenzytologie vorgestellt. (Nieberler et al., 2014) Mit dieser Methode kann der knöcherne Absetzungsrand während der Operation auf Tumorfreiheit überprüft werden und ein karzinomfreies Transplantatlager geschaffen werden.

3. Fragestellung der Arbeit

Wie bereits in der Literaturübersicht dargestellt, gelten die CT und MRT als Routinediagnostik während des präoperativen Staging, obwohl Unsicherheiten bezüglich der exakten Beurteilung der Ausdehnung der Knocheninfiltration des PECA durch die präoperative Bildgebung bekannt sind. Anhand dieser Befundung findet die Planung der chirurgischen Entfernung des PECA statt. Die Art sowie Ausdehnung der Resektion, Durchführung einer Neck Dissection sowie einer Rekonstruktion werden festgelegt. Darüber hinaus gibt es derzeit keine intraoperative Überprüfung der knöchernen Resektionsgrenzen. Diese diagnostischen Unsicherheiten können zu R1-Resektionen führen, womit kein sicheres Transplantatlager für eine primäre Rekonstruktion gewährleistet werden kann. Aus dieser Problemstellung ergibt sich für diese Arbeit folgende Fragestellung:

1. Welche diagnostische Validität hat die präoperative Bildgebung im Bezug auf die Planung der knöchernen Resektionsgrenzen?
2. Hat die intraoperative Knochenzytologie im Vergleich zur präoperativen Bildgebung einen diagnostischen Mehrwert?
3. Und kann diese als Routinediagnostik während der Operation angewandt werden?

Jede Bildgebung soll einzeln auf dessen Genauigkeit und Übereinstimmung bezüglich einer Knocheninfiltration mit der postoperativen Histologie analysiert werden. Anschließend sollen die Ergebnisse der CT, MRT und OPT miteinander verglichen werden. In einem weiteren Schritt soll die präoperative Bildgebung mit der intraoperativen Knochenzytologie und der postoperativen Histologie korreliert werden, um die diagnostische Wertigkeit der intraoperativen zytologischen Beurteilung knöcherner Resektionsränder zu eruieren.

4. Material und Methode

4.1 Patientenauswahl

Die retrospektive Studie untersuchte zwei Patientengruppen mit insgesamt 210 Patienten. Die zu untersuchende Hauptgruppe (HU) umfasst 108 Patienten, davon 73 Männer und 35 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 63,4 Jahren am Tag der Operation zwischen Februar 2010 und April 2014. Die Kontrollgruppe (KG) besteht aus 102 Patienten, davon 66 Männer und 36 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahren am Tag der Operation zwischen März 2009 und Februar 2014. Bei allen Patienten wurde ein Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle diagnostiziert. Patienten mit benignen, odontogenen Tumoren, Knochendefekten aufgrund von Osteomyelitis oder Radionekrosen sowie Resektionen ohne Beteiligung des Knochens wurden nicht in die Studie miteinbezogen. Nach der präoperativen Bildgebung, welche ein OPT, CT und/oder MRT beinhaltet, unterzogen sich alle Patienten einer chirurgischen Entfernung des Primärtumors sowie einer modifiziert radikalen oder selektiven, ipsi- oder bilateralen Neck Dissection an der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Anschließend erfolgte die primäre Rekonstruktion. Um diese durchführen zu können, wurden die Resektionsränder durch die intraoperative Schnellschnitthistologie und bei der Hauptuntersuchungsgruppe zusätzlich durch die intraoperative Knochenzytologie auf Tumorfreiheit überprüft. Das Resektat wurde postoperativ histologisch vollständig aufbereitet und mit der präoperativen Bildgebung verglichen. Die Studie erfolgte im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und dem Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (Ethikvotum: 455/15s). Die klinischen Daten und Hauptkriterien der beiden Patientengruppen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Patientendaten wurden nach der UICC TNM Klassifikation maligner Tumore (8.Auflage) eingeteilt.

Tabelle 4: Patientendaten, eingeteilt nach der TNM-Klassifikation, 8.Auflage

Allgemeine Patientendaten		Hauptuntersuchungs- gruppe		Kontrollgruppe	
		n	%	n	%
Geschlecht	<i>männlich</i>	73	67.6	66	64.7
	<i>weiblich</i>	35	32.4	36	35.3
	<i>insgesamt</i>	108	100.0	102	100.0
Karnofsky-Index	<i>100</i>	60	55.6	58	56.8
	<i>90</i>	29	26.9	29	28.4
	<i>80</i>	12	11.1	11	10.8
	<i>70</i>	3	2.7	2	2.0
	<i>60</i>	2	1.9	1	1.0
	<i>50</i>	0	0.0	0	0.0
	<i>40</i>	2	1.9	1	1.0
Diagnose	<i>PECA</i>	94	87.1	89	87.2
	<i>1.Rezidiv</i>	9	8.3	7	6.9
	<i>2.Rezidiv</i>	2	1.9	0	0.0
	<i>Sekundärtumor</i>	1	0.9	4	3.9
	<i>CUP</i>	1	0.9	1	1.0
	<i>PECA Metastase</i>	1	0.9	0	0.0
	<i>Residualkarzinom</i>	0	0.0	1	1.0
Tumorgröße (pT)	<i>4a</i>	46	42.6	47	46.1
	<i>4b</i>	2	1.9	1	1.0
	<i>3</i>	17	15.8	10	9.8
	<i>2</i>	22	20.4	30	29.4
	<i>1</i>	14	13.0	14	13.7
	<i>Tis</i>	1	0.9	0	0.0
	<i>kein Tumor</i>	3	2.7	0	0.0
	<i>eine Daten</i>	3	2.7	0	0.0
Lymphknoten- status (pN)	<i>2a</i>	0	0.0	2	2.0
	<i>2b</i>	17	15.8	19	18.6
	<i>2c</i>	9	8.3	4	3.9
	<i>1</i>	13	12.0	13	12.7
	<i>0</i>	62	57.5	59	57.8
	<i>X</i>	5	4.6	5	4.9
	<i>kein Tumor</i>	1	0.9	0	0.0
	<i>keine Daten</i>	1	0.9	0	0.0
Fernmetastasen (pM)	<i>1</i>	4	3.7	0	0.0
	<i>0</i>	100	92.7	1	1.0
	<i>X</i>	1	0.9	23	22.5
	<i>keine Daten</i>	3	2.7	78	76.5
Grading (G)	<i>3</i>	19	17.7	15	14.7
	<i>2</i>	69	63.9	59	57.8
	<i>1</i>	13	12.0	15	14.7
	<i>2-3</i>	4	3.7	7	6.9
	<i>1-2</i>	0	0.0	1	1.0
	<i>3-4</i>	0	0.0	1	1.0
	<i>Keine Daten</i>	3	2.7	4	3.9

n=Anzahl ; PECA =Plattenepithelkarzinom der Kopf- und Halsregion; CUP=cancer of unknown primary

Im interdisziplinären Tumorboard wurde sowohl die Resektionsform als auch die Ausdehnung, Notwendigkeit einer Neck Dissection und Möglichkeit der Rekonstruktion anhand der klinischen Befunde, der präoperativen Bildgebung und unter Berücksichtigung funktioneller, ästhetischer und allgemeinmedizinischer Aspekte festgelegt. Eine eindeutige, präoperativ-sichtbare Infiltration des Tumors in den Knochen wurde durch eine vollständige Resektion des Knochens mit Kontinuitätsunterbrechung therapiert, eine Arrosion mit einer Kastenresektion. Bei keiner eindeutigen Infiltration mit Lokalisation des Tumors nahe dem Knochen oder bei nicht Beurteilbarkeit des Knochens aufgrund von Artefakten wurde intraoperativ die Resektionsform entschieden.

Tabelle 5: Übersicht über die Art der verwendeten Resektion und Rekonstruktion sowie der adjuvanten Strahlentherapie

	Art der Behandlung	Hauptunter- suchungsgruppe		Kontroll- gruppe	
		n	%	n	%
Gesamtanzahl		108	100.0	102	100.0
Resektions- verfahren	Kontinuitätsresektion	42	39.3	37	36.3
	Kastenresektion	40	37.4	19	18.6
	Oberkiefer teilresektion	15	14.0	26	25.5
	Innenspanne Unterkiefer	5	4.7	14	13.7
	OK- und UK-Teilresektion	2	1.9	4	3.9
	Teilresektion Schädelkalotte	2	1.9	0	0.0
	Oberflächlich/ Knochenscraper	1	0.9	2	2.0
Rekonstruktion von Weichteil und Knochen	RFF	46	43.0	52	51.0
	ALT	31	28.9	31	30.4
	Fibula-Transplantat	20	18.7	13	12.5
	Beckenkamm-Tx	1	0.9	1	1.0
	mit bestehenden Perforator-Tx	1	0.9	1	1.0
	Perforator-Tx Unterschenkel	1	0.9	1	1.0
	Primäre Wundheilung	1	0.9	2	2.0
	Beckenkamm-Tx und RFF	1	0.9	1	1.0
	RFF und ALT-Tx	1	0.9	1	1.0
	Nasolabial-Tx	2	1.9	1	1.0
	Plastische Deckung	2	1.9	1	1.0
Neck Dissection	beidseits	47	43.9	55	53.9
	ipsilateral	38	35.5	44	43.1
	Lymphknoten-Biopsie	2	1.9	0	0.0
	keine ND	20	18.7	3	2.9
Adjuvante Therapie	Radiotherapie	56	52.3	59	57.8
	Radio – und Chemotherapie	16	15.0	15	14.7
	Radiatio empfohlen	1	0.9	5	4.9
	Therapie von Patient abgelehnt	0	0.0	3	2.9
	keine Behandlung	34	31.8	20	19.6

RFF= radialer Unterarmklappen, ALT= anterolateraler Oberschenklappen, ND= Neck Dissection, Tx= Transplantat

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die verwendeten Resektions- und Rekonstruktionsarten sowie Neck Dissection und adjuvanter Strahlentherapie. Nach dem präoperativen Staging wurde zunächst bei allen Patienten das Plattenepithelkarzinom reseziert.

In der Hauptuntersuchungsgruppe kam in 39.3% der Patienten eine Kontinuitätsresektion, in 37.4% eine Kastenresektion und in 14.0% eine Oberkieferresektion zur Anwendung. Nach Durchführung der intraoperativen Knochenzytologie und Schnellschnitthistologie erfolgte bei R1 Resektion eine Nachkorrektur mit erneuter Kontrolle im Labor oder bei tumorfreien Absetzungsrändern entweder direkt oder in einer weiteren Operation die Deckung des entstandenen Defekts. Die am häufigsten verwendeten Rekonstruktionsformen waren sowohl in der Hauptuntersuchungsgruppe als auch in der Kontrollgruppe das Radialis-Transplantat mit 43.0% bzw. 51.0%, gefolgt vom ALT-Transplantat mit 28.9% bzw. 30.4% und dem Fibula-Transplantat mit 18.7% bzw. 12.5%.

In 85 Fällen der Hauptuntersuchungsgruppe wurde eine sofortige Ausräumung der Halslymphknoten durchgeführt, bei 2 lediglich eine Lymphknoten-Biopsie und 20 erhielten keine intraoperative Neck Dissection. Im Vergleich dazu fand in der Kontrollgruppe bei 99 Patienten eine sofortige einseitige oder beidseitige Neck Dissection statt und bei 3 Patienten wurde keine Lymphknotenausräumung durchgeführt. Das Resektat wurde an das pathologische Institut des Klinikum rechts der Isar geschickt und vollständig aufbereitet. Nach abgeschlossener Histologie und Einteilung des Tumors nach der UICC TNM Klassifikation (8. Auflage) wurde die adjuvante Radiotherapie festgelegt. Insgesamt wurden 115 Patienten postoperativ bestrahlt, 31 bekamen eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie und 6 Patienten wurde eine adjuvante Therapie empfohlen. 3 Patienten lehnten die Therapie ab und bei 54 Patienten erfolgte keine adjuvante Behandlung. Die Patienten wurden nach vollständig abgeschlossener Behandlung in ein Recall-System aufgenommen.

4.2 Systematische Auswertung der bildgebenden Verfahren

In der Hauptuntersuchungsgruppe wurde bei 105 Patienten präoperativ eine CT, bei 34 eine MRT und bei 55 ein OPT als Teil des klinischen Staging durchgeführt. Davon haben 12 alle drei bildgebenden Verfahren, 19 CT und MRT und 43 CT und OPT erhalten. Bei 31 Patienten wurde nur eine CT, bei 3 nur eine MRT und bei keinem nur ein OPT angefertigt. Patienten, welche klaustrophobisch, medizinisch stark beeinträchtigt oder schwanger waren, mit präoperativ erfolgter Chemo- und/oder Radiotherapie oder mit Allergien gegen das Kontrastmittel wurden von der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 6: Übersicht über den Abstand zwischen Bildgebung und Operation

Art der Bildgebung		CT	MRT	OPT
Gesamtanzahl der Patienten	107 (100%)	105 (97.22%)	34 (31.48%)	58 (53.70%)
Zeit zwischen Bildgebung und Operation in Tagen	10	32	13	21
	20	41	8	20
	30	18	7	7
	40	7	4	2
	50	2	1	0
	60	3	0	2
	70	1	0	1
	80	1	1	2
	>80	0	0	3
	Mittelwert	17,79	18,15	32,86
	Mittelwert mit >80	17,79	18,15	17,95
	Min	1	1	0
	Max	75	74	78

Durchschnittlich vergingen zwischen der CT- bzw. MRT-Aufnahme und der Operation 18 Tage, zwischen OPT und Operation 33 Tage. (vgl. Tabelle 6) Der geringste Zeitabstand betrug für die CT und MRT 1 Tag und für das OPT 0 Tage. Das längste Zeitintervall belief sich für die CT auf 75 Tage, für die MRT auf 74 Tage und für das OPT auf 362 Tage.

3 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da der Abstand zwischen Operation und OPT mehr als 80 Tage betrug. Somit konnte der Durchschnitt für das OPT auf 18 Tage gesenkt werden mit einem maximalen Abstand von 78 Tagen.

4.2.1 Orthopantomographie

Das OPT wurde sowohl prä- als auch postoperativ mit dem OraliX Multiscan der Firma Philips (Philips GmbH, Health Systems, Hamburg, Deutschland) in der Ambulanz der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikum rechts der Isar angefertigt. Die Aufnahmeparameter (kV, mA, mAs) waren abhängig von den Konstitutionstypen des Patienten, wobei durchschnittlich 70kV verwendet wurden. Desweiteren wurde auf eine korrekte Position des Patienten geachtet, welche die Bildqualität beeinflussen kann. Weitere Einflussfaktoren auf die Bildqualität sind die Aufnahmezeit, das Vorhandensein von metallischen Restaurationen oder Rekonstruktionsplatten sowie der Kontrast, die Zeichenschärfe und der Schleier.

Nach Anfertigung der OPTs wurden diese mit Hilfe eines Leuchtkastens, welcher die DIN-Norm 6856-1 erfüllt, ausgewertet. Auf die seitenkorrekte Anbringung des OPTs wurde geachtet. Im Anschluss erfolgte die systematische Auswertung der Bilder. Zunächst wurde die präoperative Aufnahme auf Auffälligkeiten im Kortikalisverlauf untersucht. Die Einteilung erfolgte in vier Kategorien: nicht beurteilbar aufgrund von Artefakten oder unzureichender Qualität, ohne knöchernen Befund, Arrosion oder Infiltration. Eine Arrosion lag vor, wenn der Kortikalisverlauf durchbrochen war, jedoch eine Tiefe von 5mm nicht überschritt. Als infiltriert wurden die OPTs deklariert, wenn eine klare Osteolyse des Knochens mit einer Tiefe von mehr als 5 mm vorhanden war bis hin zur vollständigen Kontinuitätsunterbrechung des Unterkiefers. Bei Vorhandensein eines auffälligen Befundes wurde dieser unter Angabe der Region, Größe (Länge, Breite, Tiefe) und Form notiert und im Anschluss mit der Histologie verglichen. Eine mesiale und distale Referenz wurde festgelegt und der mesiale bzw. distale Abstand ermittelt. Alle gemessenen Werte der prä- und postoperativen Bildgebung wurden miteinander korreliert.

4.2.2 Computertomographie

Die Computertomographie erfolgte mit Mehrschichtscannern, wobei 16, 64, 128 und 256 Schichten verwendet wurden. Die am häufigsten benutzten prä- und postoperativen CT-Geräte waren das Philips iCT256 (Philips GmbH, Health Systems, Hamburg, Deutschland) gefolgt vom Siemens Somatom Definition AS (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) und dem Siemens Sensation Cardiac 64 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland). Die genauen technischen Daten der jeweiligen CT-Scanner können Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Technische Parameter der CT-Scanner

CT- Gerät	Siemens Somatom Definition AS	Siemens Sensation Cardiac 64	Siemens Emotion 16 2007	Philips iCT256	GE Medical Systems Light Speed 16
Technische Parameter					
Anzahl der Schichten	20-128	64	20	256	64
Schichtdicke in mm	3	3	4	0.625	3
Dosiswert in kV	70	70	70	70	70
Rotationsgeschwindigkeit in s	0.28-0.5	0.37-0.5	0.5-1.5	0.27-0.5	0.6

Insgesamt wurden von den 108 Patienten der Hauptuntersuchungsgruppe präoperativ 105 und postoperativ 82 CTs angefertigt. (vgl. Tabelle 8)

Tabelle 8: Prä- und postoperative CT-Untersuchung

		CT präoperativ		CT postoperativ	
		n	%	n	%
Gesamtanzahl	Gesamtanzahl Patienten	108	100.0	108	100.0
	Patienten mit CT	105	97.2	82	75.9
	Patienten ohne CT	3	2.8	26	24.1
	Gesamtanzahl CTs	105	100.0	82	100.0
	CTs im Haus	84	80.0	77	93.9
	Fremd-CTs	21	20.0	5	6.1
Überweisende Kliniken	MRI- Poliklinik	78	74.3	72	87.9
	MRI- Ambulanz	5	4.8	3	3.7
	MRI- Radiologische Abteilung	1	0.9	2	2.4
	Klinikum Augsburg	2	1.9	0	0.0
	Neuroradiologie München	2	1.9	0	0.0
	Radio-log Hof	2	1.9	0	0.0
	Inn-Salzach-Klinikum Wasserburg	0	0.0	1	1.2
	Radiologisches Zentrum Rosenheim	0	0.0	1	1.2
	Radiologie Freising	0	0.0	1	1.2
	andere Einrichtungen	6	5.7	0	0.0
unbekannt	9	8.6	2	2.4	
CT-Scanner	Philips iCT 256	35	33.3	29	35.4
	Siemens Somatom Definition AS	35	33.3	40	48.8
	Siemens Sensation Cardiac64	15	14.3	4	4.9
	Siemens Emotion 16 2007	2	1.9	4	4.9
	GE Medical Systems, Light Speed16	2	1.9	0	0.0
	andere	7	6.7	3	3.6
	unbekannt	9	8.6	2	2.4

3 Patienten erhielten präoperativ und 26 Patienten postoperativ kein CT. 21 präoperative und 5 postoperative CT-Aufnahmen von überweisenden Kliniken oder Praxen wurden durch

den Radiologen auf Bildqualität, CT-Parameter und Zeitintervall zwischen CT und Operation untersucht und in die Studie mit einbezogen.

Alle CT-Bilder wurden 70 Sekunden nach der intravenösen Gabe von 70 ml Kontrastmittel angefertigt. Der Patient sollte während der Aufnahme möglichst nicht Schlucken und Atmen. Die multiplanare Rekonstruktion erfolgte in allen drei Ebenen senkrecht zum Primärtumor mit Hilfe eines Knochen- und Weichteilfenster. Die Aufnahmen wurden von einem Radiologen mit Hilfe des Radiant DICOM Viewer gemäß den gängigen radiologischen Kriterien beurteilt ohne Kenntnis über das histologische Ergebnis. Als Weichteiltumor wurde das Vorliegen einer Raumforderung mit tumorverdächtiger Form oder auffälliger Signalabschwächung charakterisiert. Im Hinblick auf die Knochenbeteiligung wurden die CT-Befunde in vier Gruppen eingeteilt: CT nicht beurteilbar, ohne pathologischen Befund, Arrosion des Knochens und Infiltration des Knochens.



Abbildung 4: Präoperatives CT-Bild mit starken Artefakten

Die CT- Bildgebung wurde als nicht beurteilbar eingestuft, wenn kein Tumor erkennbar war oder die Bildqualität aufgrund von Artefakten eingeschränkt war. (vgl. Abb. 4) Kein pathologischer Befund lag vor, wenn kein Zeichen der Knocheninfiltration erkennbar war, d.h. wenn der Tumor keinen direkten Kontakt mit Knochen aufwies und/oder die Kortikalis vollständig intakt war. Anhaltspunkte für eine Arrosion waren ein direkt angrenzender Tumor an den Knochen sowie eine oberflächliche Osteolyse der Kortikalis. Wenn der Tumor direkt an den Knochen angrenzte und eine vollständige Auflösung der Kortikalis und/oder eine Kontinuitätsunterbrechung des Unterkiefers vorlag, galt dies als Infiltration.



Abbildung 5: Prä- (li.) und postoperatives (re.) CT mit Vermessung der Länge und Breite des Defektes

Die größte Ausdehnung des Weichteiltumors wurde bestimmt und bei Vorhandensein einer Knochenbeteiligung die Breite, Höhe und Tiefe des Defekts vermessen. (vgl. Abb. 5)

Eine anteriore und posteriore Grenze der Breite des Knochendefekts sowie eine reproduzierbare, knöcherne Referenz wurde festgelegt. Der anteriore und posteriore Abstand zwischen Defekt und Referenz wurde auf dem prä- und postoperativen CT-Bild ermittelt. Die jeweilige Differenz wurde zwischen den prä- und postoperativen Defekt bestimmt. (vgl. Abb. 6) Die Referenzen wurden für jeden Patienten individuell festgesetzt, wobei die prä- und postoperative Referenz dieselbe waren.



**Abbildung 6: posteriorer Abstand zum Kiefergelenk im prä- und postoperativen CT-Bild
(li.: präoperativ, re.: postoperativ)**

Die präoperative CT-Bildgebung wurde außerdem auf Lymphknotenmetastasen der Hals- und Schädelbasisregion untersucht. Da physiologische Lymphknoten in der Regel eine ovale Form haben, wurden Lymphknoten mit einem Durchmesser von über 10mm und einer runden Form als pathologisch eingestuft. Der größte Durchmesser wurde vermessen und die Lokalisation notiert. Die Ergebnisse wurden wiederum mit der Histologie auf Übereinstimmung geprüft. Da während des präoperativen Staging in der Regel auch ein Thorax-CT angefertigt wurde, wurde dieses ebenfalls auf Fernmetastasen durch den Radiologen beurteilt. Abschließend wurde jeder Patient entsprechend der UICC TNM-Klassifikation (8. Auflage) eingeteilt.

4.2.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie wurde mit verschiedenen 1,5 Tesla MRT-Scannern durchgeführt. Die am häufigsten verwendeten MRT-Geräte waren das Siemens MAGNETOM Aera, Siemens MAGNETOM Avanto (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland), Philips Healthcare Ingenia oder Philips Healthcare Achieva (Philips GmbH, Health Systems, Hamburg, Deutschland).

Tabelle 9: Prä- und postoperative MRT- Bildgebung

MRT- Bildgebung		MRT präoperativ		MRT postoperativ	
		n	%	n	%
Gesamtanzahl MRT	Gesamtanzahl MRT	34	100.0	19	100.0
	MRTs im Haus	33	97.1	18	94.7
	Fremdbild	1	2.9	1	5.3
Aufnahmeort des MRTs	MRI Ambulanz	22	64.7	0	0.0
	MRI Poliklinik	11	32.4	9	47.4
	MRI Strahlentherapie	0	0.0	9	47.4
	Radiologie Rosenheim	0	0.0	1	5.2
	Klinikum Augsburg	1	2.9	0	0.0
MRT-Scanner	Siemens Aera	22	64.7	0	0.0
	Siemens Avanto	6	17.7	1	5.3
	Philips Ingenia	2	5.8	13	68.4
	Philips Achieva	0	0.0	2	10.5
	Unbekannt	4	11.8	3	15.8

Präoperativ wurde bei drei Patienten zur Diagnosesicherung und Staging ausschließlich eine MRT angefertigt. Bei den restlichen 31 Patienten erfolgte die MRT zusätzlich zur CT. Zur postoperativen Verlaufskontrolle und Recall wurde bei 19 Patienten eine MRT erstellt, wobei sich davon 9 Patienten nur einer MRT unterzogen, 10 sowohl CT als auch MRT. (vgl. Tabelle 9) Bei 15 Patienten fand keine postoperative Bildgebung statt. Prä- und postoperativ wurde

jeweils ein Fremd-MRT nach radiologischer Auswertung mit in die Studie eingeschlossen. Die präoperative MRT-Aufnahme stammte vom Klinikum Augsburg, die postoperative vom Radiologie Zentrum Rosenheim.

Alle MRT-Geräte wiesen dieselbe magnetische Flussdichte von 1.5 Tesla auf. Eine kombinierte Aufnahme der Kopf- und Halsregion wurde verwendet. T2- gewichtete Sequenzen in allen drei Ebenen (axial, koronal, sagittal) zur Beurteilung der flüssigkeitsgefüllten Räume und zur Abgrenzung von Tumoren gegenüber Zysten wurden entsprechend des Aufnahmeprotokolls erstellt. Axiale T1-gewichtete TSE- Sequenzen erfolgten vor und nach der intravenösen Gabe von Gadolinium-DTPA (0.1 mmol/kg). Koronal T1-gewichtete TSE- Sequenzen wurden nach Kontrastmittelgabe durchgeführt. Diese Aufnahmeeinstellungen dienen zur Beurteilung von fettreichem Gewebe, zur anatomischen Darstellung und zur Abgrenzung unbekannter Strukturen. Die Schichtdicke betrug 4mm für alle Sequenzen und Scanner. Das maximale Messfeld (FOV) unterscheidet sich zwischen den einzelnen MRT- Geräten. Für das Siemens Aera und Avanto kann das FOV mit 50 cm angegeben werden, für das Philips Igenia mit 55 cm und für das Philips Achieva mit 53 cm.

Ein Radiologe wurde zur Beurteilung der MRT-Aufnahmen herangezogen ohne Kenntnisse über die Ergebnisse der anderen Bildgebungen und der Histologie. Es erfolgte die gleiche Einteilung für die Einstufung der Knochenbeteiligung wie bei der CT: nicht beurteilbar, ohne Knochenbeteiligung, Arrosion und Infiltration des Knochens. Als nicht beurteilbar wurden die MRT- Aufnahmen eingeteilt, wenn aufgrund von starken Artefakten der Knochen nicht sichtbar war. Keine Knochenbeteiligung lag vor, wenn der Primärtumor klar vom Knochen abgrenzbar war und dieser unauffällig war. Eine Arrosion des Knochens wurde durch den Radiologen deklariert, wenn der Primärtumor direkt an den Knochen angrenzte und ein unregelmäßiger Kortikalisverlauf zu sehen war, die Kortikalis jedoch noch nicht vollständig durchbrochen war. Als infiltriert wurde der Knochen bezeichnet, wenn der Primärtumor direkt an den Knochen angrenzte, eine Kontinuitätsunterbrechung des Knochens vorlag oder ein positives Knochenmarksignal zu sehen war. Bei vorhandener Arrosion oder Infiltration wurde die Breite, Höhe und Tiefe des vorhandenen Defekts ausgemessen. Nach Möglichkeit wurde eine anteriore und posteriore Grenze sowie eine reproduzierbare, knöcherne Referenz festgelegt. Von dieser Referenz wurde sowohl prä- als auch postoperativ ein anteriorer und posteriorer Abstand vermessen.

Die Lymphknoten des Halses wurden auf Auffälligkeiten untersucht. Im Gegensatz zur CT kann die MRT Lymphknoten erfassen, die kleiner als 10mm sind. Deshalb wurden Lymphknoten auch kleiner 10 mm mit einer runden Form und einem verstärkten Signal in der T1-gewichteten Sequenz als pathologisch eingestuft. Der größte Durchmesser wurde gemessen und die genaue Lokalisation notiert.

4.3 Histologische Aufbereitung des Resektats

Das entnommene Tumorgewebe wurde im pathologischen Institut der Technischen Universität des Klinikum rechts der Isar aufbereitet und mit der präoperativen Bildgebung korreliert. Dabei dienten die histologischen Ergebnisse als Goldstandard und wurden durch den jeweiligen Pathologen gemäß der UICC TNM-Klassifikation (8.Auflage) eingeteilt.

Nach der Fixierung in 4%-igen Paraformaldehyd wurden die Tumorpräparate durch eine 10%-ige EDTA-Lösung auf der Basis von destillierten Wasser mit einen pH-Wert von 7,4 entkalkt und in Paraffin eingebettet. Die entkalkten, in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Proben wurden anschließend mit Hilfe eines Mikrotoms in 4- μ m dicke Scheiben geschnitten und auf Glasobjektträger aufgezogen. Vor der Färbung erfolgte die Entfernung des Paraffins zweimal mit Xylol und im Anschluss mit einer Kombination Xylol und Ethanol. Die darauffolgende Rehydrierung wurde durch Behandlung der Präparate mit Ethanol erreicht. Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung wurde gemäß der Herstelleranleitung und mit Hilfe des Färbekits durchgeführt. (Hämatoxylin-Eosin-Lösung, Merck, Darmstadt, Deutschland) Um eine langfristige Stabilität der Proben zu erzielen, wurden diese nach der Färbung gewaschen, erneut mit Ethanol dehydriert, sowie mit einer Kombination aus Xylol und Ethanol behandelt. Nach einer 10 minütigen Behandlung mit Xylol wurden die Präparate versiegelt und mit einem Deckglas versehen. (Thermo Scientific[®], Menzel glass slides, Braunschweig, Germany)

Die Präparate wurden von einem erfahrenen Pathologen untersucht und in drei Gruppen eingeteilt ohne die Ergebnisse der präoperativen Bildgebung zu kennen. Die erste Gruppe wies keine Beteiligung des Knochens auf. Bei der zweiten Gruppe lag eine Arrosion des Knochens vor, d.h. der Tumor erreichte die Oberfläche der Kortikalis, jedoch nicht das Knochenmark. Die dritte Gruppe beinhaltete die Fälle mit einer Infiltration des Tumors in die Kortikalis und ins Knochenmark. Desweiteren wurden die Randschnitte des Präparates auf

Tumorfreiheit beurteilt und folglich der R-Klassifikation sowie alle Befunde entsprechend der UICC TNM-Klassifikation (8.Auflage) eingeteilt.

4.4 Intraoperative Knochenzytologie

Das Resektat wurde nach Entfernung des Tumors direkt an das pathologische Institut der Technischen Universität München gesendet und während der laufenden Operation auf Tumorfreiheit der Randschnitte untersucht.

Zunächst wurden die Knochenresektionsränder mit einem sterilen Tuch von oberflächlichen Verunreinigungen wie beispielsweise Blut oder verschleppten Karzinomzellen gereinigt. Anschließend wurden mit einem sterilen Skalpell oder mit der Cytobrush Proben von den knöchernen Absetzungsrändern entnommen (Cytobrush Plus GT; Medscand Medical, Malmö, Schweden). Das gewonnene Material wurde auf einer sauberen Glasplatte verteilt und eine Minute mit der Delaunay-Lösung fixiert. Im Anschluss wurden die Proben fünf Minuten mit Hilfe des Hemacolorkits angefärbt (Merck Millipore, Darmstadt, Deutschland).

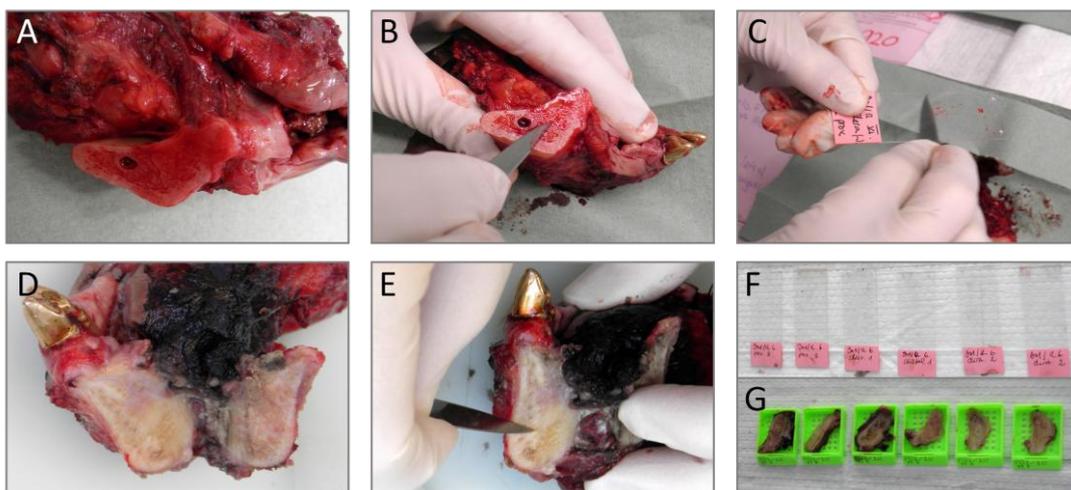


Abbildung 7: Vorgehen bei der Probengewinnung, modifiziert nach (Nieberler et al., 2014)

Das aufbereitete Material wurde von zwei Zytopathologen unabhängig voneinander beurteilt und innerhalb von 20 Minuten dem zuständigen Chirurgen die Ergebnisse mitgeteilt. Die Zytologie wurde als unzureichend eingestuft, wenn starke Verunreinigen mit Blut, insuffizientes Zellmaterial durch Austrocknung, zu wenig Zellmaterial oder hauptsächlich trabekulärer Knochen vorhanden war. Als adäquat und ohne Zeichen einer Malignität wurden die Proben eingeordnet, wenn Osteoblasten und/oder hämatopoetische Zellen und/oder Lipozyten zu finden waren. Als adäquat mit Verdacht auf Malignität wurden die Präparate bezeichnet, wenn eine geringe Anzahl an abnormalen Zellen und gleichzeitig

eine hohe Anzahl an Entzündungszellen erkannt wurden. Als letzte Möglichkeit wurden die Abstriche als adäquat mit Vorhandensein von Malignität klassifiziert, wenn atypische Epithelzellen festgestellt werden konnten, welche die zytologischen Kriterien für Malignität erfüllten: Anisozytose, Anisokaryose mit unregelmäßigen Zellkernmembranen, vergrößerte Zellkerne mit vergrößerten Zellkernvolumina, prominente und multiple Nuklei, hyperchromatische Nuklei mit unregelmäßiger Chromatinverteilung und Mitose. Verdächtige und positive Befunde wurden zusammengefasst, da bei beiden als Konsequenz die operative Nachresektion folgte.

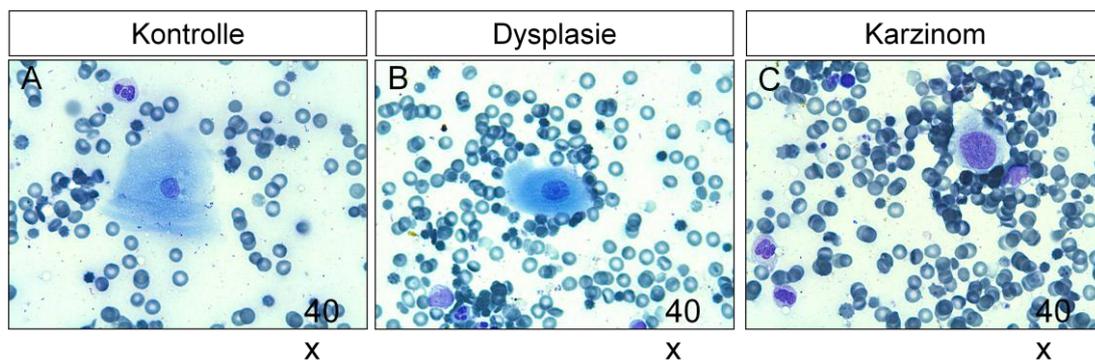


Abbildung 8: Abstriche entnommen aus gesunden und karzinom-infiltrierten Gewebe in Hematoxylin und Eosin-Färbung, modifiziert nach (Nieberler et al., 2014)

Negativ – und Positivkontrollen wurden für jede Resektion angefertigt. Dabei stammte die Positivkontrolle vom zentralen Bereich des Karzinoms, die Negativkontrolle vom gesunden Knochen.

Da pro Patient mehrere Tumorabsetzungsränder und dementsprechend mehrere zytologische Befunde vorhanden waren, wurde für die statistische Auswertung die Ergebnisse der intraoperativen Knochenzytologie (ICAB) wie folgt zusammengefasst: Wenn alle Randschnitte von einem Patienten negativ waren, wurde das Gesamtergebnis als negativ gewertet. Sobald einer der Randschnitte positiv war, wurde das zytologische Gesamtergebnis insgesamt als positiv deklariert. Die Ergebnisse der Zytologie wurden nach vollständiger Durchführung der histologischen Aufbereitung des kompletten Resektats mit dieser verglichen. Bei positivem Gesamtergebnis wurde die Lokalisation des positiven Absetzungsrandes sowohl für die Zytologie als auch für die Histologie bestimmt und mit der präoperativen Bildgebung korreliert, um eine mögliche Ursache zu evaluieren. Die intraoperative Knochenzytologie wurde nach der R-Klassifikation in R0 für Absetzungsrand tumorfrei bzw. negativ oder R1 für Vorhandensein von Resttumor bzw. positiver Absetzungsrand eingeteilt.

5. Statistische Auswertung der Daten

Mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS für Windows Version 20 (SPSS Inc. Chicago, Illinois USA) wurde die Auswertung der Daten durchgeführt. Für einfache Berechnungen wurde das Programm Microsoft Office Excel 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet. Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (PPV) und negativer Vorhersagewert (NPV) wurden bestimmt. Zur Ermittlung des Maßes der Übereinstimmung der Ergebnisse wurde der Cohen-Kappa-Koeffizient (κ) berechnet. Die relative Risikoreduktion (RRR), welche aufgrund der Durchführung der intraoperativen Knochenzytologie entsteht, wurde ermittelt, sowie die dafür notwendige Anzahl der behandelten Patienten (NNT).

6. Ergebnisse

6.1 Patientengut

210 Patienten wurden in die Studie miteinbezogen. Es erfolgte eine Einteilung in eine Hauptuntersuchungsgruppe (HU) mit 108 Patienten im Zeitraum vom Februar 2010 bis April 2014 sowie in eine Kontrollgruppe (KG) mit 102 Patienten im Zeitraum vom März 2009 bis Februar 2014.

Die Verteilung der Männer und Frauen war insgesamt auf die Seite der Männer verschoben. 73 (67.6%) der erkrankten 108 Patienten waren Männer und 35 (32.4%) Frauen bzw. 66 (64.7%) der 102 Kontrollpatienten Männer und 36 (35.3%) Frauen. (vgl. Abb. 9)

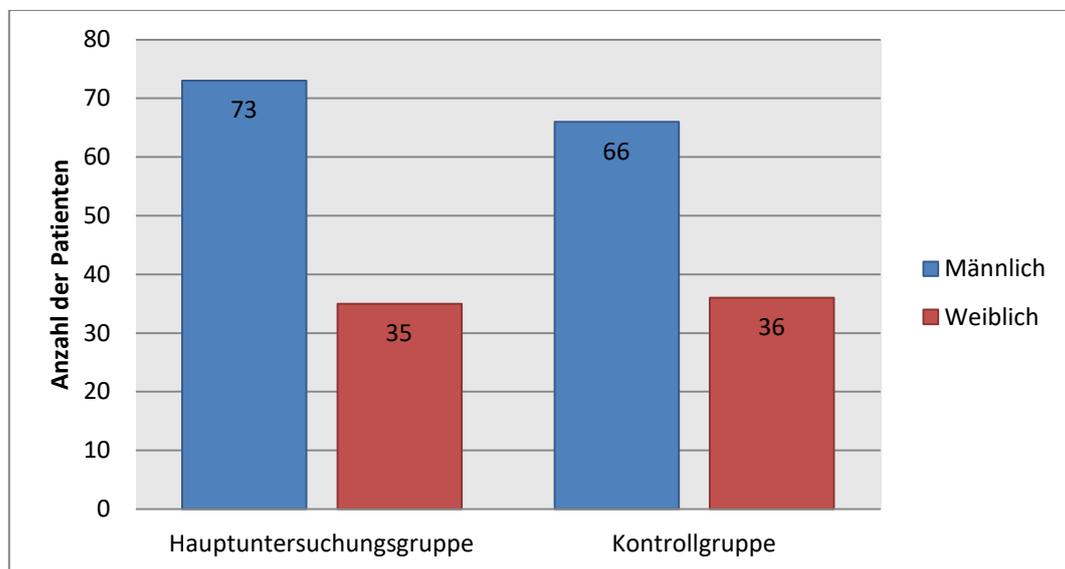


Abbildung 9: Gesamtverteilung erkrankte Männer und Frauen der Hauptuntersuchungs- und Kontrollgruppe

Am Tag der Operation betrug das Alter durchschnittlich 63.4 Jahre (± 10.9 Jahre) für Männer und Frauen der Hauptuntersuchungsgruppe und 62.4 Jahre (± 9.9 Jahre) für Männer und Frauen der Kontrollgruppe. Die Altersspanne erstreckte sich von 27 bis 89 Jahren in der Hauptuntersuchungsgruppe und in der Kontrollgruppe von 40 bis 88 Jahren. Um das Alter statistisch besser darstellen zu können, wurde folgende Einteilung vorgenommen und in Abbildung 10 und 11 veranschaulicht: Gruppe 1: 0-30 Jahre, Gruppe 2: 30-50 Jahre, Gruppe 3: 50-70 Jahre, Gruppe 4: > 70 Jahre.

Das Durchschnittsalter der erkrankten Frauen war in beiden Patientengruppen signifikant höher wie das der Männer und lag bei 66.0 Jahren (± 13.3 Jahre) für Frauen und 62.2 Jahren (± 9.5 Jahre) für Männer in der Hauptuntersuchungsgruppe. In der Kontrollgruppe betrug

das Durchschnittsalter der Frauen 67.4 Jahre (± 10.7 Jahre) und das der Männer 59.7 Jahre (± 8.3 Jahre).

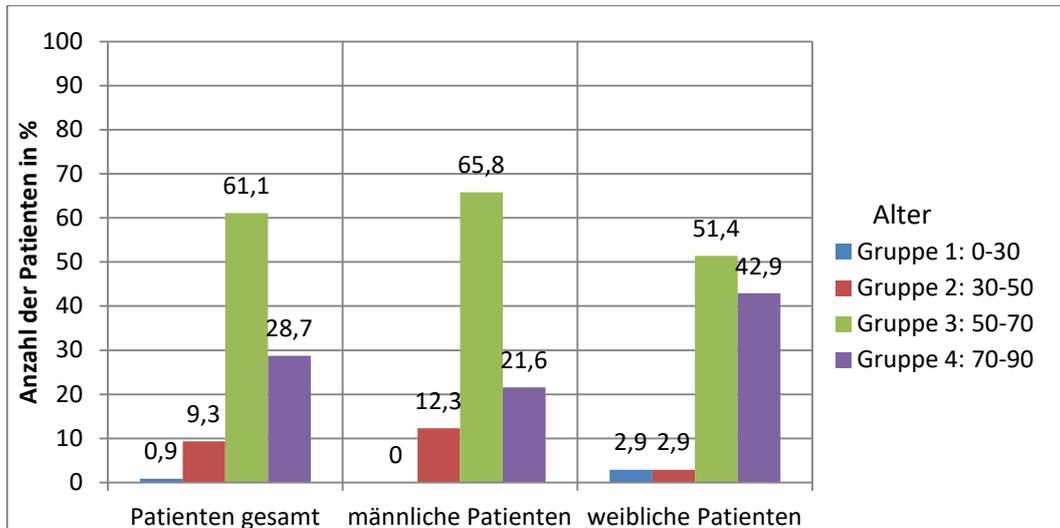


Abbildung 10: Altersverteilung insgesamt und abhängig vom Geschlecht (Hauptuntersuchungsgruppe)

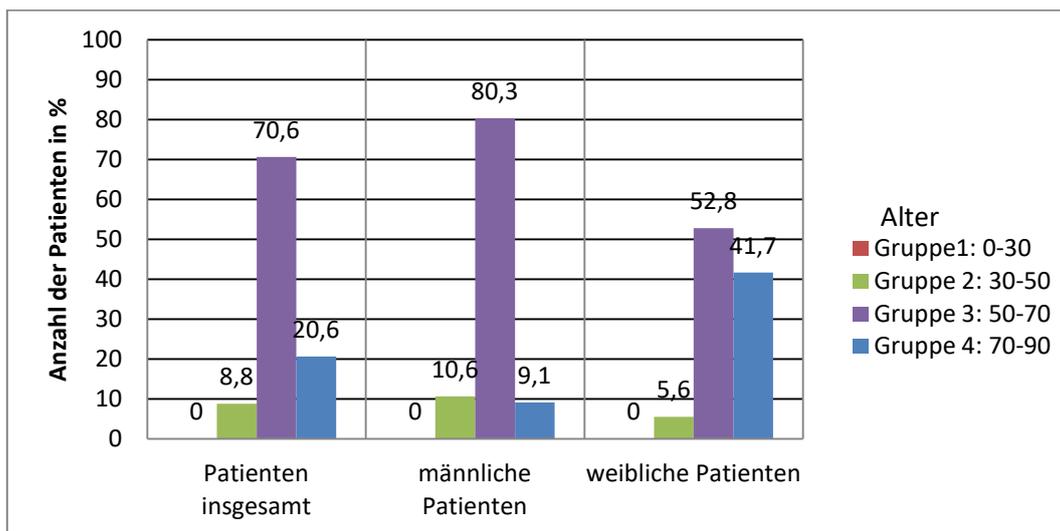


Abbildung 11: Altersverteilung insgesamt und abhängig vom Geschlecht (Kontrollgruppe)

Deutlich wird dies zudem bei Betrachtung des maximalen Alters und der Alterszeiträume. Das Altersmaximum der Frauen betrug 89 bzw. 88 Jahre für die Hauptuntersuchungs- bzw. Kontrollgruppe, das der Männer 79 bzw. 80 Jahre. Im Alterszeitraum zwischen 70 und 90 Jahren lagen 42.9% bzw. 41.7% aller weiblichen Patienten der Hauptuntersuchungsgruppe bzw. Kontrollgruppe. Im Vergleich dazu waren im Alter zwischen 70 und 90 in der Hauptuntersuchungsgruppe nur 21.6% der männlichen Patienten an einen PECA erkrankt. In der Kontrollgruppe lag der Anteil bei 9.1%. Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Patienten beider Untersuchungsgruppen war der Altersabschnitt zwischen 30 und 50 Jahren deutlich geringer vertreten. Für die Hauptuntersuchungsgruppe kann der

Anteil der Männer mit 12.3% angegeben werden, für die Kontrollgruppe mit 10.6%. Der Anteil der Frauen macht in der Hauptuntersuchungsgruppe 2.7% und in der Kontrollgruppe 5.6% aus. Der Altersabschnitt von 50 bis 70 Jahren war bei den Männern mit 65.8% bzw. 80.3% in der Hauptuntersuchungs- bzw. Kontrollgruppe stärker vertreten wie bei den Frauen mit 51.4% bzw. 52.8%. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in dieser Studie Männer früher an einen PECA erkrankten wie Frauen.

Die Ergebnisse beider Patientengruppen wurden im Hinblick auf die Lokalisation des Plattenepithelkarzinoms betrachtet. Die Region des Mundbodens dominierte mit 39,5% gefolgt von der Region des Unterkiefers mit 29,5%. (vgl. Abb. 12) Der dritthäufigste Ort war mit 19,0% der Gaumen und Oberkiefer, gefolgt von der Wangenregion mit 6,7%. Am geringsten vertreten waren Plattenepithelkarzinome der Orbita- und Temporalregion, der Zunge, des Oropharynx und bei gleichzeitigen Auftreten im Ober- und Unterkiefer.

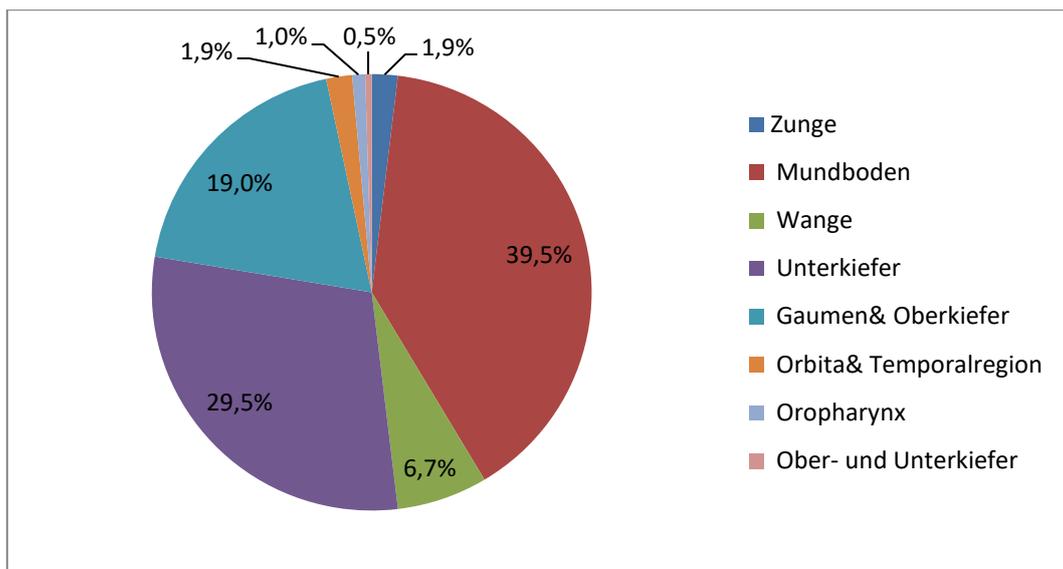


Abbildung 12: Verteilung der Lokalisation des Plattenepithelkarzinoms

Der Karnofsky-Index, welcher die körperlichen und sozialen Aktivitäten der Patienten beschreibt, wurde zur Beurteilung der Lebensqualität für beide Patientengruppen erstellt. (vgl. Abb. 13)

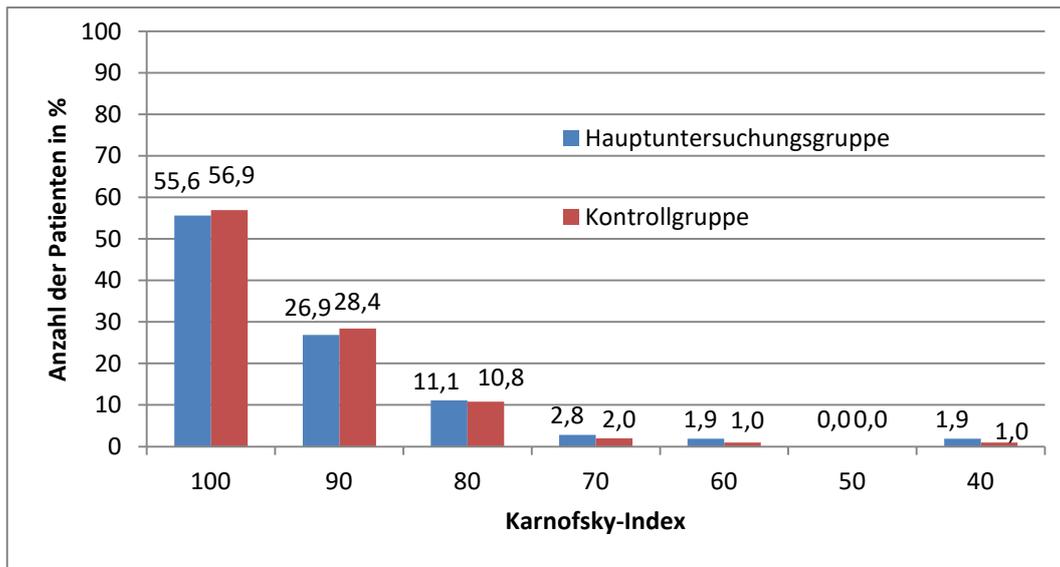


Abbildung 13: Einteilung des Patientenkollektivs nach dem Karnofsky-Index

In der Hauptuntersuchungsgruppe wurden 55.6% der Patienten aufgrund keiner vorhandenen Beschwerden mit der Karnofsky-Klasse 100 bewertet. In die Karnofsky-Kategorie 90 wurden 26.9% der Patienten eingeteilt, da mit minimalen Symptomen vorlagen. 11.1% der Patienten zeigten erkennbare Symptome, jedoch waren Aktivitäten unter Anstrengung möglich, was dem Index 80 entspricht. Zur Kategorie 70 wurden 2.8% der Patienten gezählt, da deutliche Einschränkungen vorhanden waren. Die Patienten konnten sich noch selbst versorgen, jedoch konnten sie nicht mehr der regulären Arbeit nachgehen. Zu den Indizes unter 70 wurden insgesamt 4 Patienten bzw. 3.8% gerechnet. Diese Patienten benötigten eine zunehmende Hilfestellung bis hin zur medizinischen Betreuung.

Die Karnofsky-Werte der einzelnen Kategorien für die Kontrollgruppe sind vergleichbar mit der Hauptuntersuchungsgruppe. 56.9% der Patienten wurden dem Karnofsky-Wert 100 zugeordnet, 28.4% dem Index 90, 10.8% der Kategorie 80. Lediglich 2 Patienten wurden in die Karnofsky-Klasse 70 eingeteilt und jeweils ein Patient in die Kategorie 60 und 40. Der Anteil an Patienten, welcher nach der Behandlung eine unzureichende Lebensqualität hat oder im Alltag stark eingeschränkt ist, beträgt insgesamt 10.6% der Patienten.

6.2 Ergebnisse der Orthopantomographie

Von den 108 Patienten der Hauptuntersuchungsgruppe wurde bei 55 ein OPT präoperativ durchgeführt wie unter Punkt 4.2.1 beschrieben. Die Korrelation mit der postoperativen Histopathologie ergab 22 richtig-positive, 16 richtige-negative, 5 falsch-positive und 12 falsch-negative Fälle. (vgl. Tabelle 10)

Tabelle 10: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation von präoperativer OPT und postoperativer Histologie

	n %	Sensitivität in %	Spezifität in %	PPV in %	NPV in %	κ
Patienten	108					
davon	55	64.7	76.2	81.5	57.1	0.3845
OPT	100%					p<0.008
CI 95%		42.1-77.1	52.8-91.8	59.3-92.3	35.7-73.6	
Richtig positiv	22 40.0%					
Richtig negativ	16 29.1%					
Falsch positiv	5 9.1%					
Falsch negativ	12 21.8%					

Daraus konnte eine Sensitivität von 64.7% und eine Spezifität von 76.2% berechnet werden. Der positive Vorhersagewert betrug 81.5% und der negative Vorhersagewert 57.1%. Die Berechnung des Cohen- Kappa- Koeffizienten ergab einen Wert von 0.3845 mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0.008$. Die richtige Klassifikationsrate kann mit 69.1%, die falsche Klassifikationsrate mit 30.9% und die DOR mit 5.9 angegeben werden.

Präoperativ konnte im OPT durchschnittlich ein Knochendefekt von 2.60 cm Breite und 1.26 cm Tiefe vermessen werden. Der Abstand von der präoperativ festgelegten Referenz zum Defekt betrug im Durchschnitt rechts 5.26 cm und links 5.48 cm. In der postoperativ angefertigten OPT konnte eine durchschnittliche Breite von 7.04 cm, Tiefe von 2.09 cm, Abstand vom linken Absetzungsrand von 6.01 cm und vom Absetzungsrand rechts 6.14 cm festgestellt werden. Präoperativ wurde mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm geplant, welcher weder am Absetzungsrand rechts mit einem Abstand von 0.88 cm und links mit 0.53 cm umgesetzt wurde.

6.3 Ergebnisse der Computertomographie

6.3.1 Knochenbeteiligung

Wie unter Punkt 4.2.2 beschrieben und in Tabelle 8 dargestellt wurden in der Hauptuntersuchungsgruppe präoperativ 105 und postoperativ 82 CTs angefertigt. Davon wiesen 35 CTs präoperativ und 7 postoperativ Artefakte auf. (vgl. Tabelle 11) Von den 35 präoperativen CTs mit Artefakten wurden 33 im Haus und 2 außerhalb angefertigt. Postoperativ wurden von den 7 CTs mit Artefakten 6 im Haus und 1 außerhalb erstellt.

Tabelle 11: Übersicht über die Anzahl der Artefakte in der CT-Bildgebung

Artefakte	CT- Untersuchung	präoperativ		postoperativ	
	Gesamtanzahl CTs	105	100.0	82	100.0
	keine Artefakte	70	66.7	75	91.5
	Artefakte	35	33.3	7	8.5
	<i>davon CTs im Haus</i>	33	94.3	6	85.7
	<i>davon Fremdbilder</i>	2	5.7	1	14.3

Bei drei Patienten erfolgte präoperativ keine CT, sondern nur eine MRT. 10 CT- Bilder wurden nicht mit in die Auswertung einbezogen, da eine präoperative Befundung aufgrund von Artefakten nicht sicher möglich war. Der Vergleich der präoperativen CT- Bildgebung mit der postoperativen Histopathologie der 95 CT- Bilder ergab 61 richtig-positive Fälle, 17 richtig-negative, 10 falsch-positive und 7 falsch-negative.

Tabelle 12: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen CT mit der postoperativen Histologie

	n	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	κ
	%	in %	in %	in %	in %	
Patienten	108					0.55 p<0.001
Davon	95	89.7	63.0	85.9	70.8	
CTs	100%					
CI 95%		79.9-95.8	42.4-80.6	75.6-93.0	48.9-87.4	
Richtig positiv	61					
	64.2					
Richtig negativ	17					
	17.9					
Falsch positiv	10					
	10.5					
Falsch negativ	7					
	7.4					

Als „positiv“ wurde die CT-Bildgebung eingestuft, sobald ein positiver Knochenbefund vorhanden war. Dabei war irrelevant, ob der Knochen arrodirt oder bereits infiltriert war.

Aus der Korrelation konnte eine Sensitivität von 89.7%, eine Spezifität von 63.0%, ein positiver Vorhersagewert von 85.9%, ein negativer Vorhersagewert von 70.8%, eine richtige Klassifikationsrate von 82.1%, eine falsche Klassifikationsrate von 17.9% und eine DOR von 14.8 berechnet werden. Der Cohen-Kappa-Koeffizient konnte mit 0.55 und einer statistischen Signifikanz von $p < 0.001$ angegeben werden.

Im Anschluss wurden alle Fälle, bei denen eine Arrosion vorlag, aus der Auswertung herausgenommen. Nur Patienten bei denen sowohl prä- als auch postoperativ eine Infiltration diagnostiziert wurde, wurden mit der postoperativen Histologie verglichen. (vgl. Tabelle 13) Die Sensitivität konnte mit einem Wert von 92.0%, die Spezifität mit 68.0%, der positiver Vorhersagewert mit 85.2%, der negative Vorhersagewert mit 81.0%, die richtige Klassifikationsrate mit 84.0%, die falsche Klassifikationsrate mit 16.0% und die DOR mit 24.4 berechnet werden. Der Cohen- Kappa-Koeffizient betrug 0.63 mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0.001$.

Tabelle 13: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen CT mit der postoperativen Histopathologie im Hinblick auf die Infiltration

	n %	Sensitivität in %	Spezifität in %	PPV in %	NPV in %	κ
Patienten	108					
Davon	75	92.0	68.0	85.2	81.0	0.625
CTs	100.0					$p < 0.001$
CI 95%		80.8-97.8	46.5-85.1	72.9-93.4	58.1-94.6	
Richtig positiv	46 61.3					
Richtig negativ	17 22.7					
Falsch positiv	8 10.7					
Falsch negativ	4 5.3					

Danach wurden alle Fälle mit Infiltration vernachlässigt und nur die Patienten berücksichtigt bei denen sowohl prä- als auch postoperativ eine Arrosion diagnostiziert wurde. (vgl. Tabelle 14) Die Sensitivität für diese Korrelation betrug 25.0%, die Spezifität 89.5%, der positiver Vorhersagewert 33.3%, der negative Vorhersagewert 85.0%, die richtige Klassifikationsrate 78.3%, die falsche Klassifikationsrate 21.7% und die DOR 2.8. Der Cohen-Kappa-Koeffizient wurde mit 0.16 und einer statistischen Signifikanz $p < 0.5$ berechnet.

Tabelle 14: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen CT mit der postoperativen Histopathologie im Hinblick auf die Arrosion

	n %	Sensitivität in %	Spezifität in %	PPV in %	NPV in %	κ
Patienten	108					
Davon	23	25.0	89.5	33.3	85.0	0.16
CTs	100.0					p<0.5
CI 95%		0.6-80.6	66.9-98.7	0.8-90.6	72.1-96.8	
Richtig	1					
positiv	4.4					
Richtig	17					
negativ	73.9					
Falsch	2					
positiv	8.7					
Falsch	3					
negativ	13.0					

In der präoperativen CT- Bildgebung konnte für den Weichteiltumor ein durchschnittlicher Wert von 3.61 cm mit einer Standardabweichung (SD) von 1.59 cm gemessen werden. Für die vermessene Breite betrug der Wert durchschnittlich 1.82 cm mit einer Standardabweichung von 1.32 cm. Postoperativ konnte die durchschnittliche Breite mit 5.04 cm bei einer Standardabweichung von 3.04 cm angegeben werden. Die durchschnittlich vermessene Tiefe in der präoperativen CT-Bildgebung belief sich auf 0.29 cm bei einer Standardabweichung von 0.63 cm und postoperativ auf 1.10 cm mit einer Standardabweichung von 0.74 cm.

Bei Berechnung der Differenz aus der prä- und postoperativen Breite konnten sowohl negative als auch positive Werte berechnet werden. Für die negativen Werte konnte ein Mittelwert von 0.3 cm angegeben werden. Das würde eine durchschnittliche Überschätzung von 0.3 cm bedeuten, d.h. es wurde präoperativ ein größerer Defekt definiert wie postoperativ tatsächlich entfernt wurde. Der Mittelwert der positiven Differenzwerte betrug 3.45 cm. Präoperativ wurde der Knochendefekt durchschnittlich um 3.45 cm unterschätzt, d.h. es wurde mehr Knochen weggenommen wie präoperativ im CT erkennbar war. Die kleinste Differenz belief sich auf 0.3 cm, die Maximaldifferenz auf 13.5 cm. Abbildung 14 stellt eine Aufschlüsselung der Häufigkeiten für die einzelnen Differenzintervalle dar. Dabei wurde eine Einteilung der Differenz zwischen prä- und postoperativen Breite in 1 cm Schritten vorgenommen und die Häufigkeit der einzelnen Intervalle bestimmt.

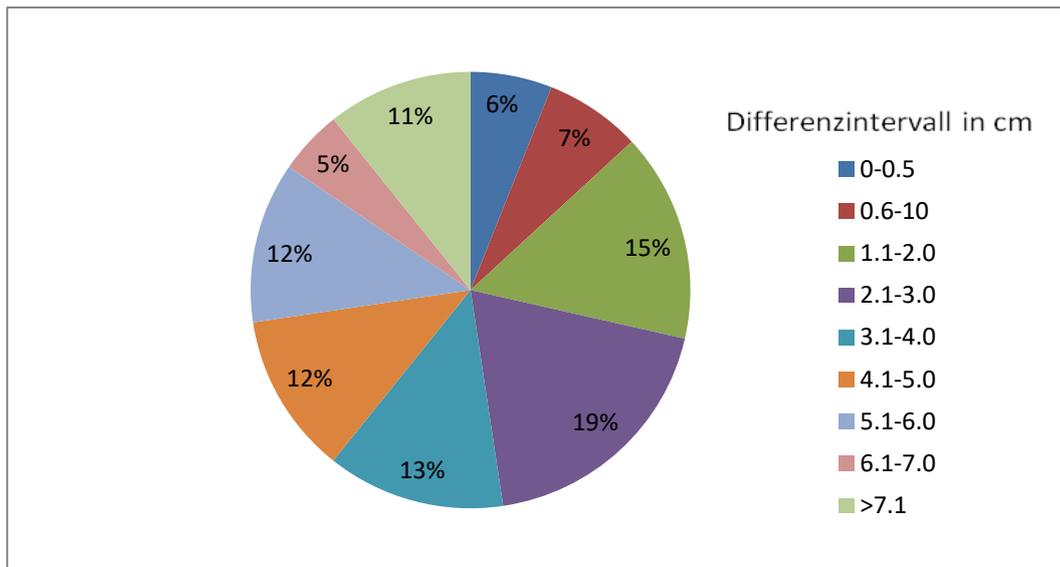


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der prä- und postoperativen Differenz für die vermessene Breite

Im Anschluss wurde der Unterschied der Abstände von festgelegten Referenzpunkten vor und nach der Resektion rechts und links des Knochendefekts berechnet. Die durchschnittliche Differenz zwischen dem prä- und postoperativen Abstand rechts konnte mit 1.86 cm und einer Standardabweichung von 1.74 cm angegeben werden. Die Maximaldifferenz betrug 9.30 cm und die Minimaldifferenz 1.00 cm. Für den linken Abstand konnte eine durchschnittliche Differenz von 2.02 cm mit einer Standardabweichung von 1.93 cm, einem Minimum von 0 cm und einem Maximum von 8.20 cm berechnet werden.

Abbildung 15 zeigt eine Aufschlüsselung der Häufigkeiten der durchschnittlichen Unterschiede der prä- und postoperativen Abstände. Dabei wurde wie in Abbildung 14 die Differenz in 1 cm Schritten eingeteilt und die Anzahl der Fälle in den jeweiligen Intervallen berechnet. Es gab keinen signifikanten Unterschied der Häufigkeitsverteilung für die Differenz des rechten und linken Abstands. Für beide Abstände nahm die Häufigkeit mit zunehmender Differenz ab. Für den rechten Abstand lag die Differenz zwischen prä – und postoperativen CT- Bildgebung in 21.1% der Patienten zwischen 0 und 0.5 cm sowie zwischen 0.6 und 1.0 cm und 2.1-3.0 cm. 19.3% fielen in den Bereich zwischen 1.1 und 2.0 cm und 8.8% zwischen 4.1 und 5.0 cm. Für die restlichen 8.9% war die Differenz größer als 5 cm. Für den linken Abstand betrug die Differenz für 23.2% zwischen 0 und 0.5 cm, für 17.9% 0.6 bis 1.0 cm, für 21.4% 1.1- 2.0 cm, für 16.1% 2.1 bis 3.0 cm, für 10.7% 4.1 bis 5.0 cm und für die restlichen 10.8% größer als 5 cm.

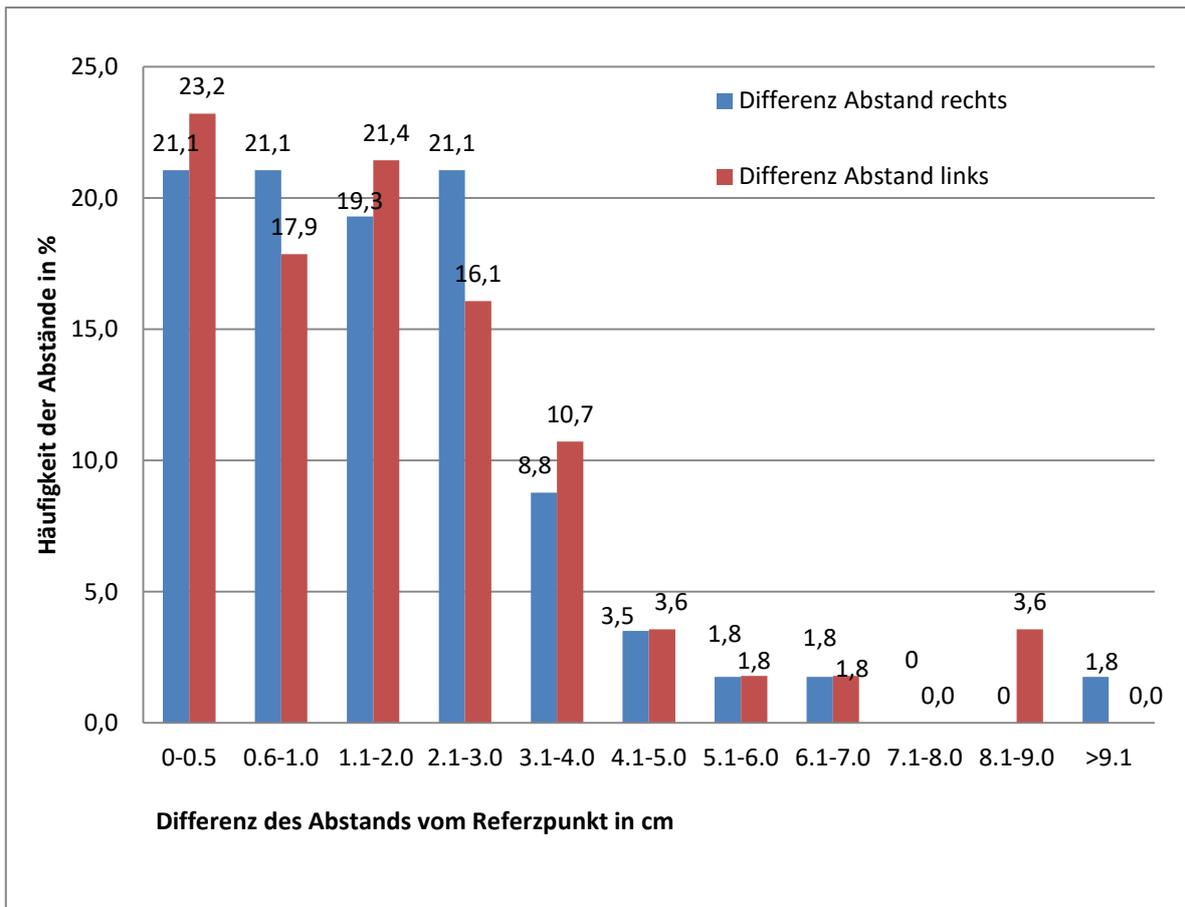


Abbildung 15: Durchschnittlicher Abstand rechts und links vom Referenzpunkt

Für jeden Patienten wurde der Referenzpunkt individuell festgelegt, von welchen die oben berechneten Abstände rechts bzw. links sowie prä- bzw. postoperativ vermessen wurden. Die Referenzpunkte wurden so ausgewählt, dass diese nach der Resektion noch vorhanden waren und demnach pro Patient prä- und postoperativ der gleiche war. Abbildung 16 und 17 zeigen eine Übersicht über die jeweiligen Referenzpunkte für die Abstände rechts sowie links.

Die häufigsten Referenzpunkte rechts war das Collum rechts mit 35.7%, das linke Collum mit 12.5%, die Zähne 33 bzw. 43 distal, die Unterkiefermitte bzw. die Zähne 31 und 41 mesial sowie das Foramen mentale bzw. die Zähne 35 und 45 distal.

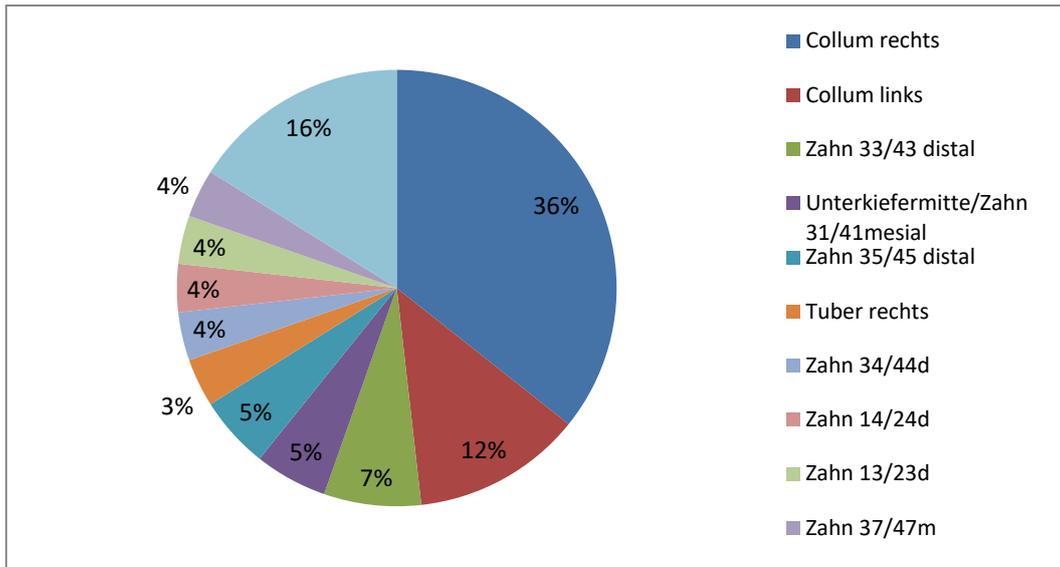


Abbildung 16: Referenzpunkte rechts

Links betragen die häufigsten Referenzpunkte 42.9% für das Collum links, 10.7% für das Collum rechts, 7.1% für die Zähne 36 bzw. 46 distal, 5.4% für die Unterkiefermitte bzw. die Zähne 31/41 mesial und ebenfalls 5.4% für den Tuber links. (vgl. Abb. 17)

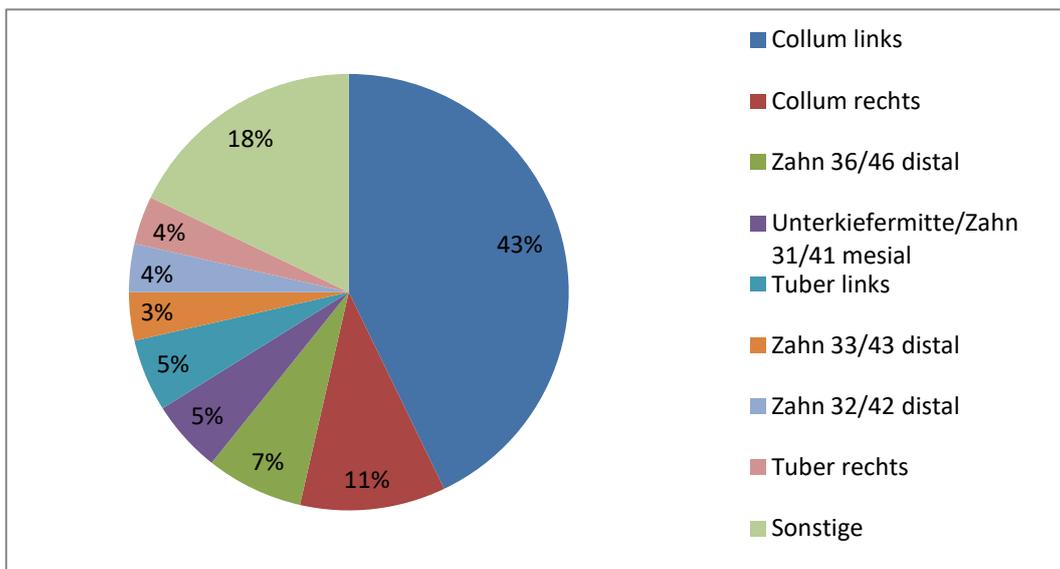


Abbildung 17: Referenzpunkte links

6.3.3 Fernmetastasierung

Für die Abklärung einer möglichen Fernmetastasierung wurde in der Hauptuntersuchungsgruppe präoperativ bei Vorhandensein eines Thorax-CTs dieses auf Auffälligkeiten untersucht und die Ergebnisse anschließend mit der Histopathologie verglichen. (vgl. Tabelle 15) Es wurde bei 40 Patienten ein Thorax-CT angefertigt und dieses durch den Radiologen auf Veränderungen ausgewertet. Zwei Patienten hatten einen

positiven Thorax-Befund. Im Vergleich mit der postoperativen Histopathologie lag bei 4 Patienten ein pM1-Stadium und bei einem Patienten das pMX-Stadium vor. Bei 100 Patienten konnten Fernmetastasen ausgeschlossen werden und bei drei Patienten lagen keine Daten vor. Bei Korrelation der positiven präoperativen Thorax-CT Befunde mit den pM1-Fällen gab es keinen Zusammenhang. Patienten mit positivem Thorax-Befund waren postoperativ unauffällig und umgekehrt.

Tabelle 15: Ergebnisse der präoperativen Thorax-CT und der postoperativen Histopathologie

		n (%)
Thorax- CT	Gesamtanzahl Patienten	108 (100.0)
	kein Thorax-CT	68 (63.0)
	Thorax-CT erfolgt	40 (37.0)
	<i>davon Thorax-CT ohne Befund</i>	38 (35.1)
	<i>davon Thorax CT- mit Befund</i>	2 (1.9)
pM- Klassifikation	0	100 (92.6)
	1	4 (3.7)
	X	1 (0.9)
	Keine Daten	3 (2.8)

6.4 Ergebnisse der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie wurde präoperativ in 34 Fällen und postoperativ in 19 Fällen angefertigt wie unter Punkt 4.2.3 beschrieben. Davon gab es sowohl präoperativ als auch postoperativ ein MRT-Fremdbild, welches mit in die Studie mit einbezogen wurde. Die Ergebnisse der Korrelation aus MRT-Bildgebung und Histopathologie sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Berechnung ergab 10 richtig-positive, 8 richtig-negative, 4 falsch-positive und 12 falsch-negative Fälle. Daraus wurden eine Sensitivität von 45.5%, eine Spezifität von 66.7%, ein positiver Vorhersagewert von 71.4%, ein negativer Vorhersagewert von 40.0%, eine richtige Klassifikationsrate von 52.9%, eine falsche Klassifikationsrate von 47.1% und ein DOR von 1.7 berechnet. Der Cohen-Kappa-Koeffizient konnte mit 0.11 und einer statistischen Signifikanz von $p < 0.473$ angegeben werden.

Tabelle 16: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen MRT mit der postoperativen Histopathologie

	n %	Sensitivität in %	Spezifität in %	PPV in %	NPV in %	κ
Patienten	108					
Davon	34	45.5	66.7	71.4	40.0	0.11
MRTs	100%					$p < 0.473$
CI 95%		25.6-67.2	34.9-90.1	44.9-99.2	18.1-61.6	
Richtig positiv	10 30.6					
Richtig negativ	8 22.2					
Falsch positiv	4 11.1					
Falsch negativ	12 36.1					

Bei dieser Auswertung wurden alle Fälle als positiv gewertet bei denen präoperativ ein Knochenbefund vorlag. Dabei war es irrelevant, ob eine Infiltration oder Arrosion diagnostiziert wurde. Beim folgenden Vergleich wurden alle Fälle berücksichtigt, bei denen sowohl prä- als auch postoperativ eine Infiltration vorlag, d.h. alle Fälle mit Arrosion wurden vernachlässigt (vgl. Tabelle 17). Aus den 9 richtig-positiven, 8 richtig-negativen, 4 falsch-positiven und 9 falsch-negativen Fällen konnte eine Sensitivität von 50.0%, eine Spezifität von 66.7%, ein positiver Vorhersagewert von 69.2%, ein negativer Vorhersagewert von 47.1%, eine richtige Klassifikationsrate von 56.7%, eine falsche Klassifikationsrate von 43.3% und eine DOR von 2.0 berechnet werden. Der Cohen-Kappa-Koeffizient betrug 0.16 mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0.475$.

Tabelle 17: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen MRT mit der postoperativen Histopathologie im Hinblick auf die Infiltration

	n %	Sensitivität in %	Spezifität in %	PPV in %	NPV in %	κ
Patienten	108					
Davon	30	50.0	66.7	69.2	47.1	0.16
MRTs	100%					p<0.475
CI 95%		26.0-73.9	34.9-90.1	38.6-90.9	22.9-72.2	
Richtig positiv	9 30.0					
Richtig negativ	8 26.7					
Falsch positiv	4 13.3					
Falsch negativ	9 30.0					

In der nächsten Auswertung wurden die Patienten mit Infiltration vernachlässigt und alle Fälle mit Arrosion berücksichtigt (vgl. Tabelle 18). Der Vergleich ergab keine richtig-positiven, 8 richtig-negative, keine falsch-positiven und 4 falsch-negative Fälle, woraus eine Sensitivität von 0.0%, eine Spezifität von 100.0%, kein positiver Vorhersagewert und ein negativer Vorhersagewert von 66.7% errechnet wurden. Die richtige Klassifikationsrate betrug 66.7% und die falsche Klassifikationsrate 33.3%. Die DOR sowie der Cohen-Kappa-Koeffizient konnten nicht berechnet werden.

Tabelle 18: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen MRT mit der postoperativen Histopathologie im Hinblick auf die Arrosion

	n %	Sensitivität in %	Spezifität in %	PPV in %	NPV in %	κ
Patienten	108					
Davon	12	0	100.0	NaN	66.7	0
MRTs	100%					p=NaN
CI 95%		NaN	69.2-100.0	NaN	9.43-99.6	
Richtig positiv	0 0.0					
Richtig negativ	8 66.7					
Falsch positiv	0 0.0					
Falsch negativ	4 33.3					

Der vermessene Weichteiltumor konnte für die MRT-Bildgebung mit durchschnittlich 2.20 cm und einer Standardabweichung von 2.10 cm angegeben werden. Präoperativ wurde ein

knöcherner Defekt von 1.82 cm mit einer Standardabweichung von 1.62 cm vermessen. Postoperativ betrug die vermessene Breite des knöchernen Defekts 3.91 cm bei einer Standardabweichung von 1.69 cm. Bei Berechnung der Differenz aus prä- und postoperativer Breite konnten wie bei der CT sowohl positive als auch negative Werte ermittelt werden. Für die negativen Werte konnte ein Mittelwert von 0.75 cm berechnet werden, was bei zwei Patienten der Fall war. Der Mittelwert der positiven Differenzwerte belief sich auf 2.23 cm mit einer Standardabweichung von 1.77 cm. Die kleinste Differenz betrug 0 cm und die größte Differenz 5.90 cm.

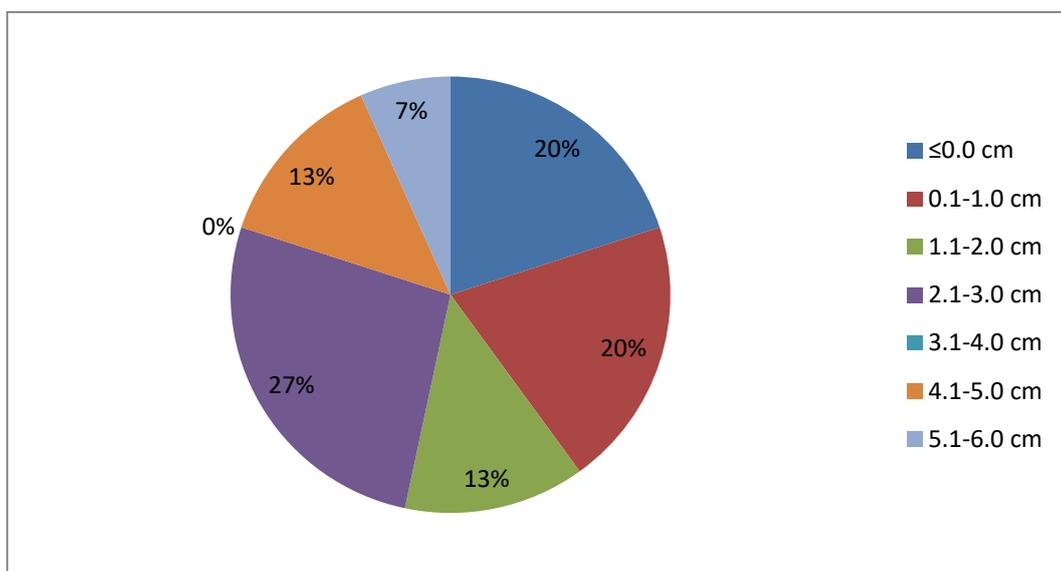


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der prä- und postoperativen Differenz für die vermessene Breite der MRT

Abbildung 18 stellt eine Aufschlüsselung der Häufigkeiten für die einzelnen Differenzintervalle dar. Dabei wurde eine Einteilung der Differenz zwischen prä- und postoperativen Breite in 1 cm Schritten vorgenommen und die Häufigkeit der einzelnen Intervalle bestimmt.

Für die MRT-Bildgebung liegen zu wenige Daten vor, um einen adäquaten Vergleich zwischen den prä- und postoperativen Referenzpunkt zu ziehen. Der Grund dafür ist, dass im postoperativen Recall überwiegend ein CT angefertigt wurde. Desweiteren können knöcherne Strukturen nicht genau abgegrenzt werden, weshalb eine Abstandsmessung zu ungenau wäre. Folglich gibt es für die MRT- Bildgebung keinen direkten Vergleich zwischen prä- und postoperativ vermessenen Abständen zum Referenzpunkt.

Nachfolgend wurden die 31 Patienten, welche sowohl ein MRT als auch ein CT präoperativ erhalten haben, miteinander verglichen. Es wurde untersucht, warum neben der

routinemäßigen CT-Bildgebung zusätzlich eine MRT angefertigt wurde. Wie Abbildung 19 zu entnehmen diente in 8% der Fälle die MRT als einzige präoperative Bildgebung, da kein CT vorlag. Zusätzlich zur CT-Bildgebung wurde bei 34% der Patienten ein MRT angefertigt, da das CT ein Fremdbild war. Desweiteren konnten als mögliche Gründe für die zusätzliche MRT-Anfertigung bei 26% der Patienten ein sehr kleiner Knochenbefund präoperativ und bei 20% der Patienten das Vorliegen von Artefakten in der CT- Bildgebung angegeben werden. Eine kombinierte Ursache aus Fremdbild und kleinem Knochenbefund war bei 9% der Patienten festzustellen. Bei 3% der Patienten trat die Kombination aus Fremdbild und Artefakt als möglicher Grund auf.

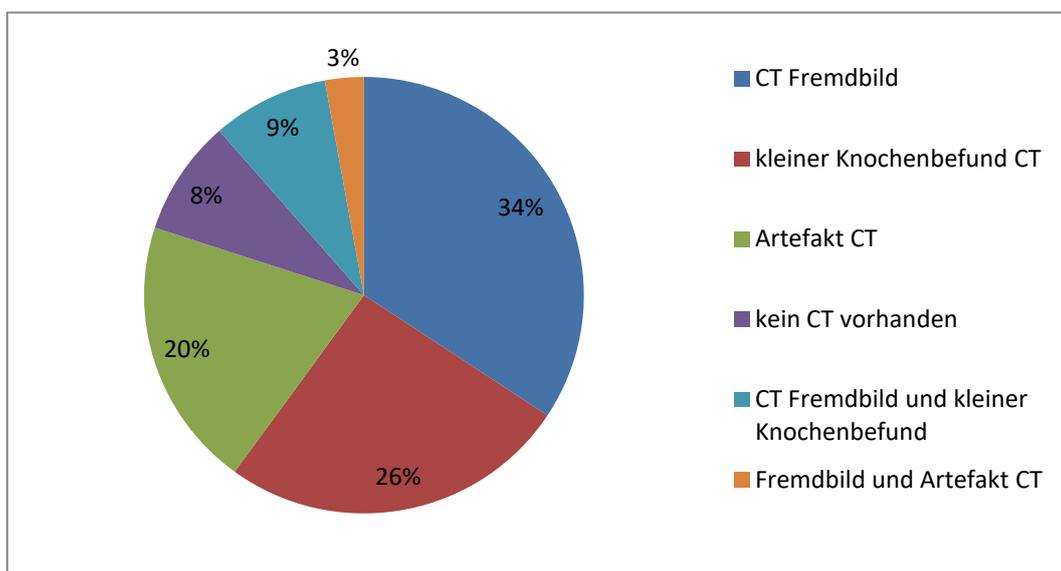


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung für die Ursache der zusätzlichen MRT-Anfertigung

Durchschnittlich vergingen zwischen CT- und MRT- Anfertigung 5.8 Tage. Bei 16 Patienten wurde die MRT direkt nach der CT erstellt. Am gleichen Tag erfolgte die Bildgebung bei 12 Patienten und bei drei Patienten wurde die MRT vor der CT durchgeführt.

6.5 Ergebnisse der intraoperativen Knochenzytologie

Die intraoperative Knochenzytologie (ICAB) wurde bei 107 Patienten durchgeführt. Davon waren im Vergleich mit der postoperativen Histopathologie 11 Patienten richtig-positiv, 89 richtig-negativ, 4 falsch-positiv und 3 falsch-negativ. (vgl. Tabelle 19)

Tabelle 19: Ergebnisse der intraoperativen Knochenzytologie

	n %	Sensitivität in %	Spezifität in %	PPV in %	NPV in %	κ
Patienten	108					
Davon	107	78.6	95.7	77.3	96.7	0.72
ICABs	100%					p<0.001
CI 95%		49.2-95.3	89.4-98.8	44.9-92.2	90.8-99.3	
Richtig positiv	11 10.3					
Richtig negativ	89 83.2					
Falsch positiv	4 3.7					
Falsch negativ	3 2.8					

Folglich konnte intraoperativ bei 11 Patienten noch befallene Randschnitte diagnostiziert und nachreseziert werden. Bei 89 Patienten wurden die Randschnitte korrekterweise als tumorfrei erkannt. Bei vier Patienten konnten in der intraoperativen Knochenzytologie Tumorzellen nachgewiesen werden, obwohl in der Histopathologie keine vorhanden waren. Bei drei Patienten konnten die noch vorhandenen Tumorzellen in den Randschnitten durch die ICAB nicht festgestellt werden. Dies spiegelte sich in einer hohen richtigen Klassifikationsrate (CCR) von 93.5% und demzufolge einer niedrigen falschen Klassifikationsrate (FCR) von 6.5% wieder.

Aus diesen Daten konnte eine Sensitivität von 78.6% und eine Spezifität von 95.7% berechnet werden. Der positive Vorhersagewert betrug 77.3%, der negative Vorhersagewert 96.7% und die DOR 81.6. Der Cohen-Kappa-Koeffizient konnte mit einem Wert von 0.72 und einer statistischen Signifikanz von p<0.001 errechnet werden.

Für die Berechnung der absoluten und relativen Risikoreduktion (ARR/RRR) und der Anzahl zu behandelnder Patienten (NNT) durch die ICAB wurde die Kontrollgruppe von 102 Patienten verwendet. Der Gesamtresektionsstatus R war in der Hauptuntersuchungsgruppe für 14.9% der Patienten positiv und für 18.6% in der Kontrollgruppe. Der Anteil der R1-

Resektionen, welche nur den Knochen betrafen, lag für die Hauptuntersuchungsgruppe bei 5.6% und für die Kontrollgruppe bei 8.8%.

Daraus konnte für die Hauptuntersuchungsgruppe im Bezug auf die knöchernen Resektionsgrenzen eine relative Risikoreduktion von 47.5% im Vergleich zur Kontrollgruppe errechnet werden. Für den gesamten Resektionsstatus beträgt die relative Risikoreduktion 25.4%. Die genauen Ergebnisse können Tabelle 20 entnommen werden.

Tabelle 20: Übersicht über die Risikoreduktion durch die Anwendung der ICAB

Resektions- status R	n ICAB(%)	n Kontroll- gruppe (%)	ARR	RRR in %	NTT	ΔR ICAB vs. Kontroll- gruppe
R (knöchern)						
0	103 (94.4)	93 (91.2)	0.0419	47.53	23.84	4
1	5 (5.6)	9 (8.8)				
Gesamt	108 (100.0)	102 (100.0)				
R (gesamt)						
0	93 (86.1)	83 (81.4)	0.0474	25.44	21.10	4
1	15 (14.9)	19 (18.6)				
Gesamt	108 (100.0)	102 (100.0)				
n= Anzahl, ARR= absolute Risikoreduktion, RRR= relative Risikoreduktion, NTT= Anzahl der zu behandelnden Patienten, Δ R= Differenz der Resektionsstatus						

6.6 Ergebnisse der histologischen Aufbereitung

Die Auswertung der postoperativen histologischen Aufbereitung ergab einen durchschnittlichen Weichteiltumor der Größe von 3.36 cm. Von den 108 Patienten hatten 34 (31.5%) keinen auffälligen Knochenbefund. 17 Patienten zeichneten sich durch eine oberflächliche Arrosion der Kompakta aus. Bei insgesamt 57 Patienten (52.8%) konnte eine Infiltration des Knochens festgestellt werden. Von diesen 57 Patienten hatten 29 Patienten eine Infiltration der Kompakta und 28 Patienten eine Infiltration der Kompakta und der Spongiosa (vgl. Abb. 20).

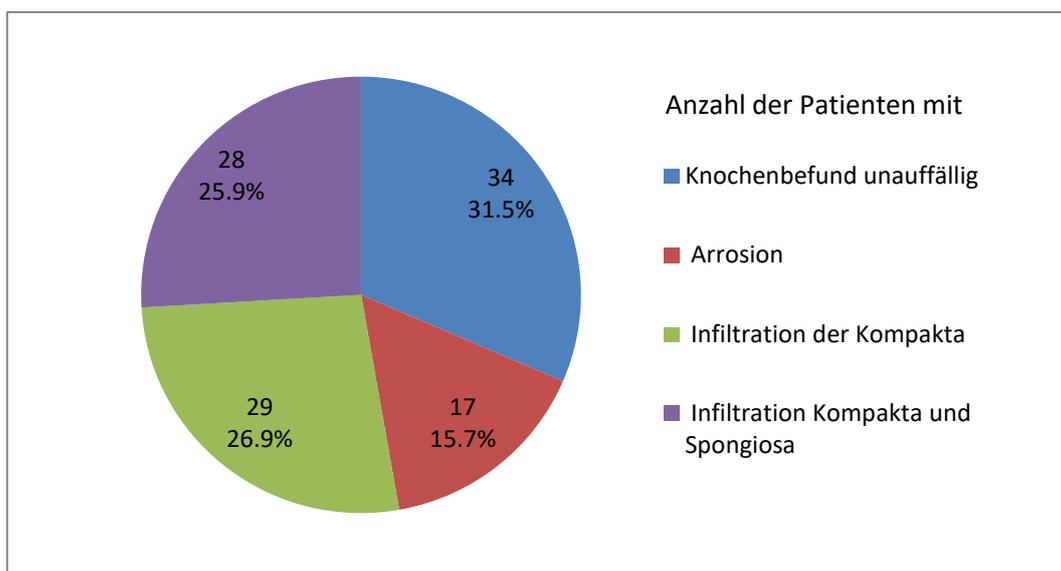


Abbildung 20: Ergebnisse der histologischen Aufbereitung

Alle Patienten wurden nach der pTNM Klassifikation der UICC (8. Auflage) eingeteilt, was in Tabelle 21 veranschaulicht wird.

Tabelle 21: Einteilung der Patienten nach der pTNM-Klassifikation der UICC

pTNM	Klasse	Hauptgruppe		Kontrollgruppe	
		n	%	n	%
TumorgroÙe (pT)	4a	46	42.6	47	46.1
	4b	2	1.9	1	1.0
	3	17	15.8	10	9.8
	2	22	20.4	30	29.4
	1	14	13.0	14	13.7
	Tis	1	0.9	0	0.0
	kein Tumor	3	2.7	0	0.0
	keine Daten	3	2.7	0	0.0
Lymphknotenstatus (pN)	2a	0	0.0	2	2.0
	2b	17	15.8	19	18.6
	2c	9	8.3	4	3.9
	1	13	12.0	13	12.7
	0	62	57.5	59	57.8
	X	5	4.6	5	4.9
	kein Tumor	1	0.9	0	0.0
	keine Daten	1	0.9	0	0.0
Fernmetastasen (pM)	1	4	3.7	0	0.0
	0	100	92.7	79	77.5
	X	1	0.9	23	22.5
	keine Daten	3	2.7	0	0.0
Grading (G)	3	19	17.7	15	14.7
	2	69	63.9	59	57.8
	1	13	12.0	15	14.7
	2-3	4	3.7	10	9.9
	keine Daten	3	2.7	3	2.9
Perineuralinvasion (Pn)	0	95	88.0	91	89.2
	1	11	10.2	11	10.8
	2	0	0.0	0	0.0
	kein Tumor	1	0.9	0	0.0
	keine Daten	1	0.9	0	0.0
LymphgefäÙe (L)	0	96	88.9	90	88.2
	1	10	9.2	8	7.8
	2	0	0.0	0	0.0
	kein Tumor	0	0.0	0	0.0
	keine Daten	2	1.9	4	3.9
Venen (V)	0	106	98.1	96	94.1
	1	0	0.0	2	2.0
	2	0	0.0	0	0.0
	kein Tumor	0	0.0	0	0.0
	keine Daten	2	1.9	4	3.9
Resektionsstatus (R)	0	93	86.9	83	81.4
	1	15	13.1	19	18.6
	davon R1 (knöchern)	5	4.6	9	8.8
	davon R1 (weichteil)	1	0.9	10	9.8

7. Diskussion

Ziel der Studie war es, die diagnostische Genauigkeit der präoperativen Bildgebung bei Beurteilung einer möglichen Knochenbeteiligung von Plattenepithelkarzinomen zu untersuchen. Desweiteren wurde herausgearbeitet, ob die intraoperative Knochenzytologie einen diagnostischen Mehrwert im Vergleich zur präoperativen Diagnostik aufweist.

7.1 Material und Methode

7.1.1 Patientenauswahl

Die Gesamtfallzahl von 210 Patienten in dieser Studie ist im Vergleich zu anderen Studien aus der Literatur, welche sich ebenfalls mit der präoperativen Diagnostik des PECA beschäftigt haben, verhältnismäßig hoch. (Gu et al., 2010; Handschel et al., 2012; Kushraj, Chatra, Shenai, & Rao, 2011). Linz et al. und Hakim et al. haben mit 197 und 210 Patienten eine vergleichsweise hohe Patientenkohorte. (Hakim et al., 2014; Linz et al., 2015) Für die Auswertung der Bildgebung und der intraoperativen Knochenzytologie war insbesondere die Hauptuntersuchungsgruppe relevant. Bei Betrachtung der Patientenfallzahl von 108 Patienten haben die Untersuchungen von Handschel et al. und Abd El-Hafez et al. mit 107 und 114 Patienten eine ähnliche Fallzahl. (Abd El-Hafez et al., 2011; Handschel et al., 2012) Eine Vielzahl weiterer Studien wie beispielsweise von Gu et al., Imaizumi et al. oder Kushraj et al. weisen mit Untersuchungsgruppen von 46, 51 und 15 Patienten vergleichsweise geringe Fallzahlen auf, was die diagnostische Aussagekraft erheblich verringert. (Gu et al., 2010; Imaizumi et al., 2006; Kushraj et al., 2011)

Die Auswahl des Patientenguts erfolgte nach den unter 4.1 beschriebenen Kriterien. Hervorzuheben ist hierbei die Einheitlichkeit des Kollektivs bezüglich der Diagnose, Therapie und Diagnostik. Ausschließlich Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und gleichzeitiger Beteiligung knöcherner Strukturen wurde in die Studie aufgenommen. Desweiteren erfolgte bei allen Patienten eine prä- und postoperative Bildgebung in Form eines CTs oder MRTs, sowie nach Möglichkeit ein OPT. Studien untersuchten weiterhin die präoperative Bildgebung im Hinblick auf die Detektion von Knocheninfiltration. Keine dem Autor bekannte Studie betrachtete einzig die Kombination von CT, MRT und OPT. Van Cann et al. überprüften neben der MRT, CT, OPT die SPECT. (Van Cann et al., 2008) Linz et al. verglichen CT, MRT, OPT, Knochenszintigrafie und DVT. (Linz et al., 2015) Imaizumi et al.

betrachteten die CT und MRT, Rajesh et al. zusätzlich dazu die SPECT. (Imaizumi et al., 2006; Rajesh, Khan, Kendall, Hayter, & Cherryman, 2008) Gu et al. beschäftigten sich in ihrer Veröffentlichung mit der CT, MRT und PET-CT. (Gu et al., 2010) In der vorliegenden Studie wurde kein PET-CT, DVT oder SPECT aufgrund der geringen Fallzahlen miteinbezogen. Die PET-CT wird bei Verdacht auf Fernmetastasen oder bei einem CUP (=Cancer of unknown primary) angefertigt. Die DVT kommt aufgrund der geringen Weichgewebstdarstellung, des sehr kleinen Diagnosefensters und der auftretenden Bewegungsartefakte zur Diagnosestellung und Operationsplanung alleine nicht in Frage. Zur SPECT liegen derzeit widersprüchliche Studien vor, weshalb dieses an der Klinik nicht als Routineuntersuchung durchgeführt wird. (Hakim et al., 2014; Kolk et al., 2014; Kushraj et al., 2011; Linz et al., 2015)

Zusätzlich zur intraoperativen Schnellschnitthistologie und der vollständigen postoperativen histo-pathologischen Aufbereitung wurde in der Haupt-untersuchungsgruppe von 108 Patienten die intraoperative Knochenzytologie zur direkten Kontrolle der knöchernen Resektionsränder durchgeführt. Der Vergleich erfolgte mit der postoperativen Histologie, der Kontrollgruppe ohne ICAB und mit der präoperativen Bildgebung, um die diagnostische Validität der ICAB zu eruieren. Nieberler et al. konnten in mehreren Studien zeigen, dass die ICAB eine verlässliche diagnostische Aussagekraft bezüglich der Karzinomfreiheit der Resektionsränder hat. (Nieberler, 2013; Nieberler et al., 2014; Nieberler et al., 2016; Nieberler et al., 2018) In diesen Studien wurde die Methodik der ICAB untersucht und nicht der mögliche diagnostische Mehrwert der ICAB im Vergleich zur präoperativen Bildgebung. Deshalb erfolgte in dieser Untersuchung der direkte Vergleich zwischen der ICAB und der präoperativen Bildgebung in einer Patientengruppe.

7.1.2 Bildgebung

Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren sind abhängig von den verwendeten Geräten, deren Bildqualität, sowie der durchgeführten systematischen Auswertung, was im folgenden Abschnitt diskutiert werden soll.

In der Literatur wurde die Abhängigkeit der CT- Bildqualität von der Dosis, dem Rauschen, dem Pitch-Faktor und weiteren verschiedenen CT-Aufnahmeparametern beschrieben. (Kaufman et al., 2018; Primak, McCollough, Bruesewitz, Zhang, & Fletcher, 2006; Scholtz et al., 2015) Das Rauschen und folglich die Bildqualität kann durch höheren Röhrenstrom,

längere Rotationszeit, höhere Röhrenspannung, erhöhte Schichtdicke, verringerten Pitch-Faktor und breitere Detektorkollimation verbessert werden. (Primak et al., 2006) Abzuwägen ist bei einer breiteren Detektorkollimation die damit einhergehende verringerte Ortsauflösung und bei einem ein höheren Röhrenstrom, einer höheren Röhrenspannung und einen niedrigeren Pitch-Faktor ein Anstieg der Strahlendosis. Um den Patienten einer möglichst geringen Strahlendosis aussetzen, wurden die Dual-Energy-CT und die CT mit herabgesenkter Röhrenspannung auf 80 kVp untersucht. Beide Techniken eignen sich durch Absenkung der Strahlendosis bei gleichbleibend guter Bildqualität hervorragend für die Tumorabgrenzung im Hals- Kopf Bereich und können für die klinische Anwendung empfohlen werden. (Scholtz et al., 2015; Tawfik et al., 2011; Toepker et al., 2014) Schmid et al. und Hempel et al. stellten in zwei unabhängigen Studien die Abhängigkeit der Bildqualität und Dosis von den im Handel erhältlichen verschiedenen iterativen Rekonstruktionsmethoden dar. (Hempel, Niklas Bongers, Braun, Ernemann, & Bier, 2019; Schmid, Uder, & Lell, 2017) Dabei konnten beide übereinstimmend zeigen, dass niedrigere Strahlendosen und eine höhere Bildqualität durch automatisierte Röhrenspannungsadaptionen und der iterativen Rekonstruktionsmethode ADMIRE erzielt werden.

Für die prä- bzw. postoperative CT-Bildgebung wurde das Philips iCT256 (Philips GmbH, Deutschland), Siemens Somatom Definition AS (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Deutschland) und Siemens Sensation Cardiac 64 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Deutschland) verwendet. In Tabelle 7 sind einige der durchschnittlich verwendeten Aufnahmeparameter dargestellt. Es konnten nicht alle relevanten Einflussgrößen evaluiert werden, da diese herstelllerspezifisch sind und keine Angaben gemacht wurden. Vergleicht man diese untereinander so können starke Unterschiede festgestellt werden. Wie im Aufnahmeprotokoll und in der Literatur empfohlen, wurden zur Strahlendosisreduktion die CT-Parameter für jeden Patienten zusätzlich individuell angepasst. Da diese Kenngrößen einen entscheidenden Einfluss auf die Bildqualität haben, ist die Genauigkeit oftmals schwierig vergleichbar. Darüber hinaus wurden in der Literatur verschiedene CT-Scanner verwendet. Linz. et al., Kolk et al. und Hakim et al. verwendeten dieselben CT- Geräte wie in dieser Studie und können als Vergleich herangezogen werden. (Hakim et al., 2014; Kolk et al., 2014; Linz et al., 2015) Gu et al. weisen im Hinblick auf die Röhrenspannung von 120 kVp und den Röhrenstrom von 200 mAs ähnliche Werte wie die CT- Scanner in dieser

Untersuchung auf und kommen als Vergleichsstudie in Frage. (Gu et al., 2010) In einigen Studien wurden das Gerät und dessen genauen technischen Aufnahmeparameter nicht genannt. (Imaizumi et al., 2006; Rajesh et al., 2008) Die Beurteilung dieser Studien und der Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie sind möglich, aber mit Einschränkungen behaftet.

Die MRT- Bildgebung erfolgte mit dem Siemens MAGNETOM Aera, Siemens MAGNETOM Avanto (Siemens Healthcare GmbH, Deutschland), Philips Healthcare Ingenia oder Philips Healthcare Achieva (Philips GmbH, Deutschland). Die Feldstärke und Schichtdicke war bei allen Geräten gleich und betrug 1.5 Tesla und 4 mm Schichtstärke. Das maximale Messfeld (FOV) betrug zwischen 50 und 55 cm. Linz et al. führten die MRT- Bildgebung ebenfalls mit dem Siemens MAGNETOM Avanto durch und haben dementsprechend vergleichbare Aufnahmeparameter. (Linz et al., 2015) In der Literatur wurden in der Regel 1.5 Tesla Geräte verwendet mit Ausnahme von der Studie von Abd- El Hafez et al., in welcher sowohl 1.5 Tesla als auch 3.0 Tesla Geräte zum Einsatz kamen. (Abd El-Hafez et al., 2011; Imaizumi et al., 2006; Vidiri et al., 2010) Die Schichtdicke kann durchschnittlich mit 3-4 mm angegeben werden, was mit Wert aus dieser Studie vergleichbar ist. Abweichend davon setzten Gu et al. einen MRT- Scanner mit einer Schichtdicke von 6mm ein, welcher wiederum ein kleineres FOV von 20-30cm hatte. (Gu et al., 2010)

Auch die Bildqualität der MRT ist abhängig von den Aufnahmeparametern, wobei im Gegensatz zur CT wesentlich mehr Einstellungen verändert werden können. (Beyer, 2003) Dabei kann zwischen Faktoren unterschieden werden, die den Kontrast oder die das Signal- zu Rausch- Verhältnis beeinflussen. Die Optimierung des Kontrastes hilft bei der Abgrenzung von gesunden zu pathologisch veränderten Geweben. Dieser ist abhängig von der Repetitionszeit (TR), der Echozeit (TE), der Inversionszeit (TI) sowie den Flipwinkel bei der Gradiententechnik. So folgt aus einer Zunahme der TR- oder TE-Zeit ein Anstieg der T2- Wichtung weshalb maligne Veränderungen diagnostiziert werden können. T1-gewichtete Bilder haben einen guten Kontrast, jedoch kann ein pathologisches Geschehen weniger gut erkannt werden. Weiterhin wird zur Verbesserung des Kontrastes vor der Anfertigung des MRTs Kontrastmittel wie Gadolinium-DTPA verabreicht. Die Magnetfeldstärke, die Schichtdicke, Qualität der Empfangs- und HF-Spulen, die Bandbreite der Empfangsspulen, das FOV oder die Voxelgröße können eine Änderung des Signal- zu Rausch- Verhältnisses

bewirken. Dabei führt ein gutes Signal- zu Rausch- Verhältnis zur guten Darstellung von Gewebestrukturen ohne vom Rauschen überlagert zu werden. (Beyer, 2003)

Im folgenden Abschnitt wird auf die verwendete Auswertung und deren Einfluss auf die ermittelten Ergebnisse eingegangen. Die präoperative Bildgebung wurde retrospektiv in zwei Schritten ausgewertet. Im ersten Schritt wurde die Bildgebung durch den Radiologen ohne Kenntnisse der anderen Befunde gesichtet und in vier Klassen eingeteilt. Die Ergebnisse wurden für jede Bildgebung mit der postoperativen Histologie korreliert. Die Fragestellung für die statistische Auswertung bezog sich hierbei auf die Beteiligung des Knochens. Für die CT- und MRT- Bildgebung wurde die Fragestellung aufgeschlüsselt in Infiltration und Arrosion und die jeweiligen Ergebnisse miteinander korreliert. Ziel war es im ersten Schritt die Übereinstimmung der Bildgebung mit der Histologie zu überprüfen, um die diagnostischen Mittel anhand der errechneten statistischen Parameter miteinander vergleichen zu können. Imaizumi et al. untersuchten ebenfalls die MRT und CT und differenzierten hierbei zwischen Beteiligung der Kortikalis, des Knochenmarks und des Nervus alveolaris inferior. (Imaizumi et al., 2006) Andere Publikationen unterschieden ähnlich wie in dieser Studie zwischen Infiltration des Tumors bis ins Knochenmark und Arrosion der Kortikalis, wobei diese Unterscheidung bei Erstellung der Statistik nicht integriert wurde. (Hakim et al., 2014; Linz et al., 2015; Vidiri et al., 2010) Abd- El Hafez legten den Fokus auf die Beteiligung des Knochenmarks. (Abd El-Hafez et al., 2011) Viele weitere Veröffentlichungen gaben als Kriterium die Beteiligung des Knochens im Allgemeinen an und spezifizierten nicht zwischen Knochenmark und Kortikalis. (Kolk et al., 2014; Nieberler et al., 2016; Van Cann et al., 2008; Wiener et al., 2006)

In einem zweiten Schritt wurden die prä- und postoperativen Aufnahmen der jeweiligen Bildgebungen miteinander verglichen. Hierbei wurde von dem Radiologen der Weichteiltumor vermessen, die Lymphknoten gesichtet, bei sichtbarer Knochenbeteiligung die Breite und Tiefe vermessen sowie eine prä- und postoperative Referenz individuell für jeden Patienten festgelegt. Anschließend wurde der jeweilige Abstand zwischen dem Defekt und der Referenz vermessen und miteinander verglichen, um eine Überschätzung oder Unterschätzung der jeweiligen Bildgebungen im Bezug auf die Knochenbeteiligung durch Karzinomwachstum darzustellen. Als Nachteil dieser Vermessung können Messfehler, Ungenauigkeiten aufgrund der Vermessung durch mehrere Schichten der CT- Aufnahme, Auftreten von Artefakten oder unterschiedliche prä- bzw. postoperative Geräte genannt

werden. In der Literatur konnte lediglich die Studie von Brown et al. gefunden werden, welche eine Über- bzw. Unterschätzung verschiedener Bildgebungen untersucht haben, jedoch wurde eine andere Methode verwendet. (Brown, Griffith, Phelps, & Browne, 1994) Für die Evaluation der Genauigkeit der CT sowie der genauen Korrelation der prä- und postoperativen Resektionsränder kann als Ausblick das Matching via moderner, digitaler Computerprogramme genannt werden. Dabei könnte mittels STL- Datensatz das prä- und postoperative CT- Bild übereinander gelagert werden und dreidimensional ausgewertet werden. Von Interesse wäre hierbei insbesondere, ob die präoperativ festgelegten Resektionsgrenzen mit den postoperativen übereinstimmen und bei Unstimmigkeiten den Fehler zu evaluieren.

7.1.3 Intraoperative Knochenzytologie

Bei Durchsicht der Literatur zur intraoperativen Beurteilung der knöchernen Resektionsränder konnten Publikationen mit verschiedenen Ansätzen gefunden werden. Keine dieser Veröffentlichungen konnte sich bisher klinisch etablieren. Grund dafür waren Limitationen bezüglich der geringen Fallzahl oder der verwendeten Methoden wie beispielsweise bei den Studien von Forrest et al. (Forrest, Schuller, Karanfilov, & Lucas, 1997; Forrest, Schuller, Lucas, & Sullivan, 1995) Die Untersuchungen von Bilodeau und Chiosea et al. wiesen neben den genannten Einschränkungen zusätzlich eine geringe Sensitivität auf. (Bilodeau & Chiosea, 2011) Mahmood et al. wandten bereits 2001 eine zytologische Aufbereitung von Gewebeproben an, welche sich als kostengünstig und zeiteffizient mit sensitiven Ergebnissen herausstellte. (S. Mahmood, Conway, & Ramesar, 2001) Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und der Studienbedingungen konnte keine Aussage getroffen werden, ob sich das Verfahren bei einer großen Patientenfallzahl im klinischen Alltag beweisen könnte.

Andere Publikationen haben Scheiben aus kortikalen Knochen durch ein spezielles Osteotom oder zylindrische Knochenproben durch Trepanbohrer gewonnen und überprüft. (Oxford & Ducic, 2006; Wysluch, Stricker, Holzle, Wolff, & Maurer, 2010) Diese Methoden birgt die Gefahr von falsch-positiven Ergebnissen durch Kontamination mit Blut, Karzinomgewebe oder Bohrspähne. Zusätzlich ist die Aufbereitung zu Proben sehr techniksensitiv aufgrund der sehr harten Textur von kortikalen Knochen. Weisberger et al. konnten mittels Mikrowellenbestrahlung die Knochenentkalkung beschleunigt. (Weisberger, Hilburn,

Johnson, & Nguyen, 2001) Das Verfahren benötigt spezielles Equipment und eine Vielzahl an Arbeitsschritten bei einer Dauer von drei Stunden, weshalb sich die Methode nicht etablieren konnte. Viel versprechende Ansätze konnten in aktuellen Studien gefunden werden. Haase et al. transferierte Proteine durch Immunoblotting mittels des sog. „Tissue ProtTrans-Verfahrens“ vom Resektionsrand auf eine Membran und untersuchte diese via Infrarotlaserscanner. (Haase et al., 2018) Die Untersuchung wurde anhand eines Gewebemodells durchgeführt und dauerte 3,5 Stunden. Die mögliche Untersuchungstiefe wurde nicht angegeben. Durch Gamma-Glutamyl-Peptidase aktivierte fluoreszierende Marker wurden in der Veröffentlichung von Slooter et al. analysiert. (Slooter et al., 2018) Die Evaluation der entnommenen Gewebeproben erfolgte ex-vivo, wobei der Autor eine direkte in vivo Applikation anstrebt, weshalb toxikologische Untersuchungen notwendig und zukünftig geplant sind. Auch Van Keulen et al. haben sich mit der Thematik der Markierung durch Immunfluoreszenz beschäftigt. (van Keulen et al., 2019) Im Gegensatz zu Slooter et al. wurde ein fluoreszenzmarkierter Antikörper 1-4 Tage präoperativ intravenös verabreicht und das Gewebe nach Resektion optisch via Infrarot-Licht bis 5 mm Tiefe dargestellt. Die Darstellung der Resektionsränder mittels Raman-Spektroskopie wurde von Barroso et al. durchgeführt, jedoch bedarf es nach eigenen Angaben des Autors weitere Verbesserungen. (Barroso et al., 2018) Bei allen aufgeführten Studien wurden hohe Sensitivitäten und Spezifitäten angegeben. Jedoch sind weiterführenden Untersuchungen und Verbesserungen notwendig, um diese als Routineuntersuchung zu etablieren.

Auch das vorgestellte Verfahren der intraoperativen Knochenzytologie weist Fehlerquellen auf. Aus diesem Grund wurde der methodische Ansatz in den letzten Jahren verbessert. Wie Nieberler et al. in einer Studie beschrieben haben, eignet sich die Cytobrush zur Probenentnahme besser als das Skalpell. (Nieberler et al., 2016) In dieser Studie wurden bereits alle Proben mit der Cytobrush entnommen. Desweiteren wurden die Arbeitsprozesse sowie die Infrastruktur zwischen Operation und Pathologie strukturiert und optimiert. Die Verarbeitungszeit des Abstrichs konnte auf 5 Minuten reduziert werden, um eine bessere Qualität zu erzielen. Verschiedene Färbungen der Proben wurden getestet und es stellte sich heraus, dass die HE-Färbung am geeignetsten war. Die Evaluation der Proben erfolgte unabhängig von zwei erfahrenen Zytopathologen. Diese konnten eine ansteigende Lernkurve bei Beurteilung der Proben verzeichnen und die diagnostische Aussagekraft konnte gesteigert werden. Durch eine präoperative Radiotherapie entstanden falsch-positive und

falsch-negative Ergebnisse, da durch die Bestrahlung die Zellmorphologie irreversibel verändert wurde. Deshalb wurde in der Untersuchung Patienten mit einer präoperativen Strahlentherapie ausgeschlossen. Falsch-positive Ergebnisse kommen außerdem durch Kontamination bei der Probenentnahme zustande, weshalb auf eine saubere Entnahmetechnik geachtet wurde. Diese Fehlerquelle konnte bisher noch nicht vollständig eliminiert werden. Falsch-negative Resultate können aufgrund der bisherigen Limitation der ICAB auf 5 mm Tiefe entstanden sein. Nieberler et al. stellten deshalb die Cellspin-Zentrifugation und immunfluoreszenz-zytologische Markierung von Karzinomzellen vor. (Nieberler et al., 2018) Durch Aufreinigung der Zellen aus Knochenproben kann ein Gewebevolumen von bis zu 1cm³ inklusive des Nervus alveolaris inferior zytologisch beurteilt werden und die immunfluoreszierende Markierung führt zu einer besseren Detektion von Karzinomzellen. Die ICAB konnte sich in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikum rechts der Isar in den letzten Jahren etablieren und wird routinemäßig angewandt. Als nächster Schritt ist in den kommenden Jahren eine Multicenter-Studie geplant. (Nieberler et al., 2016; Nieberler et al., 2017; Nieberler et al., 2018)

7.2 Ergebnisse des Patientenguts

Der prozentuelle Anteil der erkrankten Männer im Vergleich zur Frauengruppe ist deutlich höher ausgefallen. In der Hauptuntersuchungsgruppe waren 67.6% Männer und 32.4% Frauen betroffen, was einem Verhältnis von 2:1 entspricht. Die gleiche Verteilung kann auch in der Kontrollgruppe mit 64.7% Männern und 35.3% Frauen gefunden werden. In die Studie von Linz et al. wurden 66.5% Männer und 33.5% Frauen miteinbezogen, woraus sich ein gleiches Verhältnis wie in dieser Untersuchung ergibt. Eine vergleichbare Geschlechterverteilung ist in den Studien von Van Cann et al., Vidiri et al. und Wiener et al. zu finden. (Van Cann et al., 2008; Vidiri et al., 2010; Wiener et al., 2006) Abweichend von den Ergebnissen gibt es Studien, bei denen die Geschlechterverteilung zwar auch auf die Seite der Männer verschoben ist, jedoch der Anteil der erkrankten Männer signifikant höher ist. (Gu et al., 2010; Kessler et al., 2007; Ng et al., 2005) Als Beispiel können die Studien von Ng et al. mit 129 Männern und lediglich fünf Frauen oder von Gu et al. mit 39 Männern und 7 Frauen genannt werden. (Gu et al., 2010; Ng et al., 2005) Als Grund kann möglicherweise das Alter der Studien aus den Jahren 2003 bis 2007 und der längere Untersuchungszeitraum aufgeführt werden.

Das Durchschnittsalter der Patienten in dieser Studie betrug am Tag der Operation 63.4 Jahre (± 10.4 Jahre) in der Hauptuntersuchungsgruppe und 62.4 Jahre (± 9.9 Jahre) in der Kontrollgruppe. Betrachtet man das Durchschnittsalter in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten so waren die erkrankten Frauen in unsere Studie signifikant älter wie die Männer (vgl. Abb. 10 und 11). Die weiblichen Patienten waren in der Hauptuntersuchungsgruppe durchschnittlich 66.0 Jahre und in der Kontrollgruppe 67.4 Jahre alt. Im Vergleich dazu kann das Durchschnittsalter der Männer in der Hauptuntersuchungsgruppe mit 62.2 Jahren und 59.7 Jahren in der Kontrollgruppe angegeben werden. Diese Daten können durch bereits vorhandene Studien zu Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle bestätigt werden. Kruse, Bredell und Grätz gaben das mittlere Alter der Männer mit 61.0 Jahren und das der Frauen mit 65.4 Jahren an. (Kruse, Bredell, & Gratz, 2011) Diese Ergebnisse und das durchschnittliche Alter stimmen mit dieser Studie überein. Mahmood et al. konnten ebenfalls bestätigen, dass Männer früher an einem Plattenepithelkarzinom wie Frauen erkranken. (N. Mahmood et al., 2018) Im Vergleich war das allgemeine Durchschnittsalter der Patienten von 45.6 Jahren zu dieser Untersuchung signifikant niedriger. Die Studie von

Mamood wurde in Pakistan durchgeführt. Das geringere Durchschnittsalter kann möglicherweise mit der unterschiedlichen länderspezifischen Kultur, dem Vorkommen von Betelnuss und Kautabak und mangelnder Aufklärung erklärt werden. Auffallend bei Durchsicht der Literatur war außerdem, dass häufig ein mittleres Alter genannt wurde ohne zwischen Mann und Frau zu differenzieren. Dieses betrug zwischen 60 und 65 Jahren, was mit dem Durchschnittsalter aus dieser Untersuchung übereinstimmt. (Linz et al., 2015; Mazzawi et al., 2018; Van Cann et al., 2008; Wiener et al., 2006)

Bei Betrachtung der Lokalisation des Primärtumors war in der Studie am häufigsten der Mundboden betroffen, gefolgt von der Mandibula bzw. des Alveolarkamms, sowie der harte Gaumen. Selten waren die Wange, Zunge oder Temporalregion betroffen. Im Vergleich zu Studien von Van Cann et al. und Vidiri et al. war auch hier der Mundboden am Häufigsten betroffen. (Van Cann et al., 2008; Vidiri et al., 2010) Als zweithäufigste Region gaben Van Cann et al. die Retromolarregion an, gefolgt vom Alveolarkamm. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Retromolarregion nicht explizit betrachtet, sondern alle Fälle zur Kategorie Mandibula bzw. Alveolarkamm zusammengefasst. Die Studien von Linz et al. und Wiener et al. bestätigen zudem die Ergebnisse, da diese ebenfalls den Alveolarkamm und Mundboden als Hauptlokalisation aufgeführt haben. (Linz et al., 2015; Wiener et al., 2006) Als Unterschied zu diesen Studien ist festzustellen, dass das Plattenepithelkarzinom bei dieser Patientengruppe seltener an der Zunge, jedoch häufiger am harten Gaumen auftrat.

Als weitere Angabe zum Patientengut neben der bereits diskutierten Alters- und Geschlechterverteilung sowie Lokalisation des Primärtumors wurde in fast allen Studien die TNM-Klassifikation angeführt. Dabei erfolgte in der Regel die T-Einteilung mit Ausnahme von vereinzelt Studien. (Gu et al., 2010; Van Cann et al., 2008) Das Fehlen der T-Kategorie kann problematisch bei Beurteilung der Ergebnisse der Studien werden, da große Karzinome wie beispielsweise aus der T3 und T4 Kategorie leichter zu diagnostizieren sind. Folglich lassen sich die Sensitivitäten und Spezifitäten von Studien mit hohem Anteil an T4-Karzinomen nur bedingt mit Studien mit geringen T4 Anteil und hohem T2 oder T1 Anteil vergleichen.

In der vorliegenden Untersuchung war die prozentuale Verteilung der T-Einteilung wie folgt:

Hauptuntersuchungsgruppe: pT4 (44.5%) > pT2 (22.4%)> pT3 (15.8%)> pT1 (13.0%)

Kontrollgruppe: pT4 (47.1%)> pT2 (29.4%)>pT1 (13.7%)>pT3 (9.8%).

Bei der Literaturrecherche ergaben sich mehrere Publikationen, die sowohl mit der Verteilung von pT4>pT2>pT3>pT1 als auch mit den prozentualen Anteilen der jeweiligen T-Klasse übereinstimmten. (Goel et al., 2016; Nieberler et al., 2017; Vidiri et al., 2010) Lediglich die Veröffentlichung von Vidiri et al. wies einen geringfügig höheren Anteil an pT4-Fällen auf. (Vidiri et al., 2010) Im Gegensatz dazu existierten Studien mit einer Verteilung von pT1>pT2>pT4>pT3, wobei mehr als 60% der jeweiligen Patientenkollektive der Klasse T1 und T2 zugeordnet wurden. (Kahling et al., 2016; Mazzawi et al., 2018) Besonders markant war der Anstieg des T1-Anteils um 20-30% bei gleichzeitigem Absinken des T4- Anteiles um 20-30%. Wiener et al. verzeichneten mit Abstand den größten T1 und T2 Anteil von 91% und Linz et al. mit 60% den geringsten T1- und T2- Anteil. (Linz et al., 2015; Wiener et al., 2006) In einigen Studien wurden zusätzlich zur T-Einteilung, der Lymphknotenstatus N, die Fernmetastasierung M und das Grading G vorgenommen. (Kahling et al., 2016; Mazzawi et al., 2018; Nieberler et al., 2017; Wiener et al., 2006) Lymphknotenmetastasen werden in der Regel präoperativ stets mitbeurteilt, aber nicht in allen Studien mituntersucht. Somit ist dieser Faktor nur dann relevant für die Ergebnisse, wenn die Lymphknoten miteinbezogen wurden. Die M- und G- Klassifikation spielt bei der Bewertung der Patientenprognose eine Rolle, jedoch nicht zur Beurteilung der Ergebnisse des jeweiligen bildgebenden Verfahrens. Bei der Analyse des Lymphknotenstatus ergab sich folgende Einteilung:

Hauptuntersuchungsgruppe: pN0(57.5%)>pN2b(15.8%)>pN1(12.0%)>pN2c(8.3%)>pNX(4.6%)

Kontrollgruppe: pN0(57.8%)>pN2b(18.6%)>pN1(12.7%)>pNX(4.9%)>pN2c(3.9%)/pN2a(3.9%)

Bei Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur deckten sich diese sowohl mit der Verteilung pN0>pN2>pN1 als auch mit den jeweiligen prozentualen Anteilen. (Kahling et al., 2016; Mazzawi et al., 2018; Nieberler et al., 2017) Mindestens 50% des Patientenguts der jeweiligen Untersuchungsreihen waren pN0, d.h. die Lymphknoten waren karzinomfrei.

Bei Bedarf erfolgte die ebenfalls zur TNM- Klassifikation dazugehörige L, V, Pn und R-Einteilung. Insbesondere der Resektionsstatus gibt Aufschluss auf die Genauigkeit der präoperativen Diagnostik. Wenn diese sehr gut ist, dann sollten die auftretenden R1- Fälle gegen 0 gehen. Die Ergebnisse dieser Studie zur R-Einteilung werden im Abschnitt 7.3 genau diskutiert.

7.3 Ergebnisse der Bildgebung

7.3.1 Orthopantomographie

Bei Durchsicht der Literatur konnte festgestellt werden, dass die OPT mit Ausnahme der Studie von Rao et al. im Zusammenhang mit anderen präoperativen Bildgebungen analysiert wurde. Die Sensitivitäten und Spezifitäten waren dabei mit 55-92% und 61-100% breit gestreut. (Hendriks, Maal, Dieleman, Van Cann, & Merks, 2010; Momin et al., 2009) Die vorliegenden Ergebnisse lagen mit einer Sensitivität von 64.7% und einer Spezifität von 76.2% in denselben Streuungsbereich. Somit wird bei 64.7% der Patienten eine Knocheninfiltration durch das OPT richtig erkannt werden. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass ca. 1/3 der Patienten präoperativ fälschlicherweise als gesund bzw. ohne Knochenbefund eingestuft werden würden, was die Gefahr einer R1-Resektion erhöht. 76.2% der Patienten wurden prä- und postoperativ als gesund erkannt, jedoch wurden ca. ¼ der Patienten fälschlicherweise als krank deklariert und somit zu viel Knochen reseziert. Da neben den Sensitivitäten und Spezifitäten die Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit des Testergebnisses zur Beurteilung der diagnostischen Validität von Bedeutung ist, wurde der positive und negative Vorhersagewert bestimmt. Der positive Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bei einem positiven präoperativen Knochenbefund (= positives Testergebnis) tatsächlich ein solcher postoperativ vorliegt. Der negative Vorhersagewert bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person bei negativem präoperativem Knochenbefund (= negatives Testergebnis) de facto postoperativ ein negatives Ergebnis aufweist. In der Untersuchung lag der richtige Vorhersagewert (= PPV) bei 81.5% und der negative Vorhersagewert (=NPV) bei 57.1%. Desweiteren wurde der Cohen-Kappa- Koeffizient berechnet, welcher das Maß der Übereinstimmung zweier Stichproben beschreibt. Dieser betrug für das OPT 0.385, was einer ausreichenden Übereinstimmung des OPT-Befundes zum histo-pathologischen Befund entspricht.

Vergleicht man die Ergebnisse mit denen aus der Literatur im Einzelnen, so wiesen Linz et al. und Van Cann et al. mit 59% und 61% vergleichbare Sensitivitäten auf, wobei Linz et al. mit 82% eine geringfügig höhere Spezifität beschrieben und Van Cann et al. mit 61% eine niedrigere Spezifität. (Linz et al., 2015; Van Cann et al., 2008) Linz et al. untersuchten 197 Patienten über einen Zeitraum von 8 Jahren mit einem gleichmäßig verteilten T- Stadium. Van Cann et al. hatten eine ähnliche Patientengruppe wie in dieser Studie, jedoch ohne

Angabe der T- Kategorie. Eine geringere Sensitivität von 55% bei stark erhöhter Spezifität war bei Hendrixx et al. zu finden, wobei hier ein sehr kleines Patientengut miteinbezogen wurde. (Hendrixx et al., 2010) Im Gegensatz dazu wiesen Rao et al. signifikant bessere Ergebnisse mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 88% auf. (Rao et al., 2004) Möglicherweise lag das am Alter der Studie und dem alleinigen Vergleich mit der klinischen Untersuchung. Desweiteren fehlten jegliche Daten zum verwendeten OPT-Gerät sowie der TNM- Klassifikation, weshalb diese Veröffentlichung vernachlässigt wurde. Kushraj et al. hatten mit 75% eine ähnliche Sensitivität wie die Angaben in der restlichen Literatur, jedoch eine sehr hohe Spezifität von 100%. (Kushraj et al., 2011) Das kann durch die sehr geringe Patientenfallzahl von 15 begründet werden, weshalb sich die Untersuchung nicht als Vergleich eignet. Die PPV bzw. NPV war lediglich bei Linz et al. und Hendrixx et al. zu finden und kann mit 79.9% bzw. 61.9% und 85.7% bzw. 68.8% angegeben werden. Somit lag die PPV dieser Studie genau zwischen den beiden Werten. Die NPV war etwas geringer wie die aus den beiden Veröffentlichungen. Insgesamt waren in allen drei Studien die PPV und NPV für das OPT gering. Der Cohen-Kappa- Koeffizient wurde in keiner Publikation aufgeführt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die OPT nur eine geringe diagnostische Aussagekraft hat und als alleinige präoperative Bildgebung nicht geeignet ist, um die knöchernen Resektionsgrenzen präoperativ zu definieren. Das korreliert mit den Aussagen aus der vorliegenden Literatur. Das OPT wird nicht als alleinige präoperative Diagnostik empfohlen, sondern sollte im klinischen Alltag z.B. in Praxen auf Grundlage einer rechtfertigenden Indikation regelmäßig als Übersichtsaufnahme angefertigt werden. Falls die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms feststeht, kann das OPT als Übersichtsaufnahme über den Zahnstatus sinnvolle Anhaltspunkte bieten.

7.3.2 Computertomographie

Die CT und MRT gelten als Routinediagnostik für das präoperative Staging von oralen Plattenepithelkarzinomen und wurden in der Literatur in Hinblick auf ihre diagnostische Wertigkeit bereits mehrfach diskutiert. Die CT wurde entweder alleinig oder in Kombination mit anderen bildgebenden Diagnoseverfahren wie die MRT, die SPECT, die DVT oder die PET-CT untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien wiesen eine große Streuung der statistischen Parameter auf ähnlich der OPT-Ergebnisse. Für die Sensitivität wurden Werte zwischen 42-100%, für die Spezifität Werte zwischen 57-100%, für die PPV Werte zwischen 57-100% und

für die NPV Werte zwischen 63-100% angegeben. Die berechneten Ergebnisse lagen in den genannten Streubereichen und betragen für die Sensitivität 89.7%, für die Spezifität 63.0%, für den positiven Vorhersagewert 85.9% und für den negativen Vorhersagewert 70.8%. Vergleichsweise hoch ist die Sensitivität mit 89.7%. Das bedeutet, dass bei 9/10 der Patienten die prä- und postoperativen positiven Knochenbefunde übereingestimmt haben. Die Spezifität von 63.0% war vergleichsweise gering. Somit wird zwar in 2/3 der Fälle der Knochen als gesund erkannt, jedoch bedeutet das im Umkehrschluss, dass bei den restlichen 1/3 der postoperativ negativ-deklarierten Knochenbefunden präoperativ fälschlicherweise ein positiver Knochenbefund festgestellt wurde. Diese Patienten wurden unnötigerweise, wie im Falle einer Knochenbeteiligung, in Form einer Kontinuitätsresektion behandelt. Der Cohen- Kappa-Koeffizient wurde mit 0.55 berechnet, was einer moderaten Übereinstimmung der prä- und postoperativen CT-Ergebnisse entspricht.

Von Interesse waren die Ergebnisse der Korrelation von CT-Bildgebung mit der Histopathologie bei Spezifizierung der Knochenbeteiligung in Infiltration und Arrosion. Bei Betrachtung der Infiltrationsfälle konnte sowohl eine höhere Sensitivität (92.0%), als auch eine höhere Spezifität (68.0%), NPV (81.0%) und ein höherer Cohen- Kappa-Wert berechnet werden. Im Vergleich dazu waren die Werte für die Arrosion signifikant schlechter. Die Sensitivität, PPV und κ -Koeffizient sanken auf 25.0%, 33.3% und 0.16 ab. Umgekehrt wurden die Spezifität und NPV mit 89.5% und 85.0% besser. Demnach ist das CT geeignet große Tumoren und deren Knocheninfiltration zu diagnostizieren. Bei kleinen Karzinomen mit nur geringer Infiltration bzw. bei Vorliegen einer Arrosion hat die CT eine geringere Verlässlichkeit. Bei Betrachtung der postoperativen Histologie können diese beiden Aussagen unterstrichen werden. Lediglich bei einem Patienten konnte durch das CT präoperativ eine Arrosion festgestellt werden, obwohl bei 17 Patienten postoperativ histologisch eine Arrosion gesichert werden konnte. Jedoch sind die oben genannten Ergebnisse vom Patientengut und dessen T- Verteilung abhängig, weshalb die oben genannten Schlussfolgerungen mit Einschränkungen behaftet sind. Wie unter 7.2 bereits diskutiert, wies unsere Kohorte einen großen Anteil an großen Karzinomen der Klasse T4 auf, weshalb folglich mehr Infiltrations- wie Arrosionsfälle vorlagen. Bei Betrachtung der Arrosion konnten demnach deutlich weniger Gesamtfälle mit-einbezogen werden und somit lagen weniger richtig-positive wie richtig-negative Fälle vor. Das erklärt auch die starke Abnahme der Sensitivität bei gleichzeitiger Zunahme der Spezifität.

Bei der Literaturrecherche divergierten die Ergebnisse bei Betrachtung aller vier beschriebenen statistischen Parameter, im Vergleich zu den hier vorgestellten Ergebnissen. Deshalb werden die Parameter einzeln miteinander verglichen. Die vorliegenden Ergebnisse der Sensitivität entsprachen denen von Handschel et al. (82.6%), Kolk et al. (89.0%) und Goerres et al. (92.0%). (Goerres et al., 2005; Handschel et al., 2012; Kolk et al., 2014) Handschel et al. hatten mit 107 Patienten ein zahlenmäßig ähnliches Patientenkollektiv. Kolk et al. und Goerres et al. lagen mit 30 und 34 Patienten deutlich darunter, wobei bei Kolk et al. die T-Verteilung den Ergebnissen dieser Untersuchung entsprach. Kleinere Sensitivitätswerte wiesen die Studien von Gu et al. (41.7%), Hakim et al. (63%) oder Linz et al. (63.6%) auf. (Gu et al., 2010; Hakim et al., 2014; Linz et al., 2015). Jedoch hatten die Publikationen von Linz et al. und Hakim et al. mit 197 und 210 Patienten hohe Fallzahlen. Im Gegensatz zu der vorgestellten Studie untersuchten Linz et al. und Hakim et al. überwiegend T1- und T2-Karzinome, was die geringere Sensitivität bei gleichzeitig höherer Spezifität erklären würde.

Bei Durchsicht der Literatur im Hinblick auf die Ergebnisse der Spezifität der CT- Bildgebung konnte festgestellt werden, dass der vorliegende Wert von 63% an der unteren Grenze des oben beschriebenen Streuungsbereichs liegt. (Gu et al., 2010; Hakim et al., 2014; Handschel et al., 2012; Kolk et al., 2014; Wiener et al., 2006) Lediglich die Publikation von Curran et al. lag mit einem Wert von 57% unter dem vorliegenden Ergebnis. (Curran, Toner, Quinn, Wilson, & Timon, 1996) Diese Studie wurde aufgrund des Alters sowie der geringen Fallzahl von 29 Patienten nicht berücksichtigt. Bei Vergleich der 17 richtig-negativen Patienten der CT mit den 34 tatsächlichen postoperativen histo-pathologisch manifestierten Fällen, so konnte festgestellt werden, dass doppelt so viele Patienten präoperativ als gesund hätten deklariert werden müssen. Somit wäre die Spezifität höher. Erklärt werden kann das möglicherweise dadurch, dass CT-Bilder mit Artefakten nicht ausgeschlossen wurden und die Beurteilung erschwert war. Einen weiteren Einfluss spielt die Befundung des Radiologen. Ein unklarer oder nah angrenzender Knochenbefund könnte eher einer Pathologie zugewiesen worden sein als diesen zu übersehen, weshalb weniger richtig-negative Fälle entstehen könnten. Des Weiteren lagen aufgrund der T-Verteilung der Patientenkohorte verhältnismäßig weniger richtig-negative Fälle vor, da ein größerer Anteil an T4-Karzinomen mit Knochenbeteiligung vorhanden war.

Die errechnete PPV von 85.9% kann mit Untersuchungen von Hakim et al. (81.0%), Handschel et al. (82.6%) und Imaizumi et al. (89.0%) verglichen werden. (Hakim et al., 2014; Handschel et al., 2012; Imaizumi et al., 2006) Deutlich unter diesen Wert lag beispielsweise die Veröffentlichung von Vidiri et al. mit einer PPV von 73.0%. (Vidiri et al., 2010) Gu et al., Kushraj et al. und Kolk et al. haben sogar eine PPV von 100% beschrieben, was bedeuten würde, dass die CT mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% eine Knochenbeteiligung als solche erkennen würde. (Gu et al., 2010; Kolk et al., 2014; Kushraj et al., 2011) Zu erklären ist die sehr hohe PPV möglicherweise mit den geringen Fallzahlen dieser Studien. Übereinstimmende Werte für die NPV zeigten Hakim et al. (63.0%), Linz et al. (77.5%) oder Gu et al. (82.9%). Die errechnete NPV mit 70.8% lag in der Mitte dieser Werte. Auch hier konnten Publikationen mit signifikant höheren Ergebnissen von 95-100% gefunden werden, wobei diese aus den Jahren 2005 und 2006 stammten. (Goerres et al., 2005; Imaizumi et al., 2006; Wiener et al., 2006)

Der durchschnittliche vermessene Weichteiltumor im CT betrug 3.61 cm. In der postoperativen Histologie wurde dieser mit 3.36 cm angegeben. Die Abweichung von 0.25 cm könnte aufgrund des angestrebten Sicherheitsabstands von 0.5cm und durch Schrumpfung des Resektats entstanden sein und liegt im Toleranzbereich. Folglich konnte durch die CT präoperativ der Weichteiltumor sehr genau bestimmt werden.

Wie bereits im Ergebnisteil beschrieben, wurde bei Knochenbeteiligung präoperativ der entstandene Defekt vermessen und mit der postoperativen Bildgebung korreliert. Präoperativ wurde dieser mit durchschnittlich mit 1.82 cm berechnet und postoperativ mit 5.04 cm. Der Mittelwert der Differenz aus prä- und postoperativer Breite betrug für die positiven Werte 3.45 cm und für die Negativen 0.3 cm, was einer Unterschätzung von 3.45 cm und einer Überschätzung von 0.3 cm entspricht. Vergleicht man diese Werte mit der Literatur, so kann festgestellt werden, dass die wenigsten Studien eine Größe des Knochendefektes angegeben haben. Das kann durch die schwierige und mit Fehlern behaftete Messmethode begründet werden. Brown et al. haben in einer Publikation Überschätzungen und Unterschätzungen für MRT, OPT und CT untersucht. (Brown et al., 1994) Dabei wurde für das CT und OPT eine Tendenz der Unterschätzung und für die MRT eine Überschätzung angegeben. Die berechneten Werte zeigten ebenfalls eine vermehrte Unterschätzung, jedoch lagen die Ergebnisse um ein Vielfaches über denen von Brown et al. Begründet werden können diese Abweichungen mit der unterschiedlichen Messmethode.

Die Einteilung der Differenzwerte in Häufigkeitsintervalle verdeutlicht die Ungenauigkeit der CT im Hinblick auf die Festlegung der Resektionsgrenzen. Lediglich 6% der Fälle lagen im Differenzintervall von 0 bis 0.5 cm und demnach innerhalb des Sicherheitsabstandes. (vgl. Abb. 15)

7.3.3 Magnetresonanztomographie

In der Literatur wird allgemein die Meinung vertreten, dass die MRT bei Beurteilung des Weichgewebes sowie der Knocheninfiltration ins Knochenmark der CT überlegen ist. (Imaizumi et al., 2006; K. D. Wolff et al., 2012). Die CT soll im Gegensatz dazu Knochenarrosionen und die Beteiligung der Kortikalis besser erkennen. Wie unter 7.3.2 bereits dargestellt, hatte die CT in der Untersuchung keine Vorteile bei Beurteilung von Knochenarrosionen und kleiner Knochenbeteiligungen. Im Gegensatz dazu konnten große Knochendefekte von der CT gut erkannt werden. Desweiteren konnte der Weichteiltumor ebenso ohne signifikanten Unterschied zur histologischen Untersuchung vermessen werden. Bei Durchsicht der Literatur gab es ähnlich wie bei der CT und OPT kontroverse Aussagen zur MRT und breit gestreute Sensitivitäten zwischen 58% und 100% sowie Spezifitäten zwischen 54% und 100%. Die Streuung des positiven bzw. negativen Vorhersagewerts lag zwischen 55% und 95% bzw. 80 und 100%. Die berechneten Ergebnisse betragen für die Sensitivität 45.8%, für die Spezifität 66.7%, für den PPV 73.3% und für den NPV 38.1%. Der Cohen-Kappa-Koeffizient konnte mit 0.11 ($p < 0.473$) berechnet werden, was einer schlechten Übereinstimmung der Ergebnisse entspricht. Ähnlich wie bei der CT, wurde die MRT in Hinblick auf Beurteilung der Infiltration und Arrosion genauer betrachtet. Da durch diese Berechnung die bereits geringe MRT- Anzahl weiter reduziert wurde, konnte im Gegensatz zur CT keine qualitative Aussage diesbezüglich getroffen werden.

Im Vergleich zur Literatur lag die beschriebene Sensitivität von 45.8% deutlich unter den Ergebnissen anderer Publikation. (Gu et al., 2010; Kolk et al., 2014; Linz et al., 2015; Vidiri et al., 2010) Als mögliche Erklärung für die geringe Sensitivität wäre die niedrige Anzahl an mit einbezogenen MRTs denkbar. Als Routinediagnostik wurde in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar vorwiegend das CT durchgeführt, weshalb weniger MRT-Bilder vorlagen.

Eine ebenfalls geringere Sensitivität konnte in der Veröffentlichung von Gu et al. (58%) gefunden werden. (Gu et al., 2010) Diese könnte möglicherweise aufgrund von

Ungenauigkeiten durch die vergleichsweise hohe Schichtdicke von 6mm des verwendeten MRT- Scanners entstanden sein. Sehr hohe Sensitivitäten beschrieben Studien von Wiener et al. (100%), Imaizumi et al. (96%) oder El- Hafez et al. (97%). (Abd El-Hafez et al., 2011; Imaizumi et al., 2006; Wiener et al., 2006) El-Hafez et al. integrierten eine große Patientenkohorte und verwendeten ein 3 Tesla-Gerät, was eine höhere Spezifität erklären würde. (Abd El-Hafez et al., 2011) Die Studien von Imaizumi et al. und Wiener et al. stammten aus den Jahr 2006 und hatten eine mittlere Patientenfallzahl. Die Patientengruppe von Wiener et al. unterschied sich darüber hinaus durch einen größeren Anteil an T1- und T2 klassifizierten Karzinomen.

Bei Korrelation der Spezifitäten fällt auf, dass sich die Ergebnisse mit 66.7% im unteren Drittel des Streuungsbereichs aus der Literatur befanden. Imaizumi et al. und Abd El-Hafez et al. lagen mit 54% und 61% unter diesen Wert. (Abd El-Hafez et al., 2011; Imaizumi et al., 2006) Imaizumi et al. untersuchten die MRT auf Beurteilung der Kortikalis und des Knochenmark. Von Interesse war hierbei, dass für die Beurteilbarkeit der Kortikalis eine Spezifität von 54% und für die des Knochenmarks 81% angegeben wurde. Das stimmt mit der allgemeinen Aussage überein, dass die MRT für die Beurteilung des Knochenmarks besser als für die Kortikalis geeignet ist. Jedoch hatte das CT für die Beurteilung der Knochenmarkinfiltration in der Studie bessere Sensitivitäten und Spezifitäten wie die MRT, weswegen Imaizumi et al. zur Diagnostik das CT empfiehlt. Van Cann et al., Gu et al., Kolk et al. oder Wiener et al. zeigten bessere Ergebnisse für die MRT. In diesen Publikationen wird im Gegensatz zu Imaizumi et al. wiederum geraten, die MRT vorzugsweise als Routinediagnostik einzusetzen. (Gu et al., 2010; Kolk et al., 2014; Van Cann et al., 2008; Wiener et al., 2006)

Der PPV aus der beschriebenen Untersuchung kann mit der Studie von Vidiri et al. aufgrund des ähnlichen Wertes von 76%, der Patientenfallzahl (n=36) und der übereinstimmenden T-Kategorie verglichen werden. (Vidiri et al., 2010) Es konnten auch deutlich geringere positive Vorhersagewerte wie bei Abd El-Hafez et al. oder höhere Werte wie beispielsweise in den Studien von Kolk et al. oder Gu et al. gefunden werden. (Abd El-Hafez et al., 2011; Gu et al., 2010; Kolk et al., 2014) Im Gegensatz zur PPV war die NPV geringer wie in der Literatur beschrieben. Der geringste zu findende negative Vorhersagewert wurde in der Untersuchung von Hendriks et al. beschrieben, wobei selbst dieser mit 80% um das Doppelte den vorliegenden Wert überstieg. (Hendriks et al., 2010) Demnach lag die Wahrscheinlichkeit,

dass in der Untersuchungsreihe ein Patient durch die MRT präoperativ wirklich als gesund erkannt wurde, nur bei 40%.

Der vermessene Weichteiltumor wurde für die präoperative Bildgebung mit durchschnittlich 2.20 cm berechnet. Im Gegensatz dazu betrug dieser in der postoperativen histopathologischen Aufbereitung durchschnittlich 3.36 cm. Somit konnte der Weichteiltumor in der MRT mit einer größeren Ungenauigkeit wie in der CT und einer Unterschätzung von 1.16cm bestimmt werden. Vergleicht man nun abschließend die Ergebnisse der verschiedenen präoperativen Bildgebungen untereinander, so schnitt die MRT im Vergleich zur CT und selbst zur OPT signifikant schlechter ab. Jedoch birgt auch die CT diagnostische Unsicherheiten und ist keine verlässliche Diagnostik zur Festlegung der Resektionsgrenzen aufgrund der häufig auftretenden Metallartefakten. Deshalb ist eine zusätzliche intraoperative Überprüfung der Resektionsränder sinnvoll und notwendig.

7.4 Ergebnisse der intraoperativen Knochenzytologie

Das Ziel bei der operativen Entfernung des PECA ist die vollständige R0-Resektion unter Erhalt wichtiger Nachbarstrukturen mit anschließender primärer Rekonstruktion. Der Resektionsstatus beeinflusst maßgeblich die Prognose und Überlebensrate des Patienten. Dieser kann im Gegensatz zu den anderen prognostischen Faktoren wie Tumorgröße, Grading, Lymphknotenbeteiligung direkt durch die Therapie kontrolliert werden. Wie bereits aufgezeigt weist das präoperative Staging, insbesondere die Bildgebungstechniken, Unsicherheiten bezüglich der Beurteilung einer möglichen Knochenbeteiligung und der genauen Ausdehnung der Resektion auf. Zusätzlich ist die intraoperative Schnellschnitthistologie auf das Weichgewebe begrenzt. Der Nachweis von karzinomfreien Weichgewebe gibt keinen Aufschluss, ob Restkarzinomzellen im Knochen vorhanden sind. Dieser muss zur genauen Untersuchung entkalkt werden, was jedoch mehrere Tage dauern kann. Diese diagnostische Lücke verlangt nach einer intraoperativen Überprüfung der knöchernen Resektionsränder, um eine R1- Resektion zu vermeiden.

Wie bereits unter 7.1.3 diskutiert, wurden in der Literatur verschiedene Ansätze zur intraoperativen Evaluierung der Resektionsgrenzen beschrieben. Jedoch konnten sich außer der ICAB noch keine Methode klinisch etablieren, obwohl die verschiedenen Studien sehr gute Ergebnisse mit hohen Sensitivitäten zwischen 77-100% und Spezifitäten zwischen 80-100% zeigten. (Forrest et al., 1997; S. Mahmood et al., 2001; Oxford & Ducic, 2006; Wysluch et al., 2010) Die Ergebnisse der Untersuchung mit ICAB lagen mit einer Sensitivität von 78.6%, einer Spezifität von 95.7%, einem positiven Vorhersagewert von 77.3% und einem negativen Vorhersagewert von 96.7% in den oben genannten Bereich. Im Vergleich zu den Ergebnissen der MRT schnitt die ICAB deutlich besser ab. Bei Gegenüberstellung mit der CT fiel auf, dass die Sensitivität der CT von 89.7% und der positive Vorhersagewert der CT von 85.7% die Werte der ICAB übertrafen. Im Gegensatz dazu waren die Spezifität und der negative Vorhersagewert der ICAB deutlich besser wie die der CT. Jedoch war der Vergleich der ICAB mit der Bildgebung über die oben genannten Parameter nur bedingt möglich, da die ICAB zu einem anderen Zeitpunkt de facto intraoperativ und die CT bzw. MRT präoperativ angefertigt wurden. Desweiteren wurden die Ergebnisse der ICAB in dieser Untersuchung stark zusammengefasst, da sich die Fragestellung auf die jeweiligen Patienten bezogen hatte und nicht auf die einzelnen Absetzungsränder. Vergleicht man die

vorliegenden Ergebnisse mit denen aus der Studie von Nieberler et al., so konnte festgestellt werden, dass bei Betrachtung der einzelnen Absetzungsränder eine signifikant höhere Sensitivität von 95.3% und ein positiver Vorhersagewert von 93.8% erzielt werden konnten. (Nieberler et al., 2014) Das bedeutet, dass in 95.3% der Resektionsränder bzw. 78.6% der Patienten ein positiver Absetzungsrand als solcher erkannt wurde und während der Operation nachreseziert werden konnte. Im Umkehrschluss konnte in 95.7% der Patienten bzw. Abstriche diese als gesund diagnostiziert werden und eine Übertherapie vermieden werden.

Der Gesamtresektionsstatus betrug in der Kontrollgruppe bei 15 Patienten R1. Durch die ICAB konnte der positive knöcherne R-Status von ursprünglich 9 auf final 5 Patienten reduziert werden. Drei der fünf R1- Resektionen könnten möglicherweise durch Verunreinigung der Proben oder durch zu geringer Tiefe der ICAB und folglich negativem ICAB-Ergebnis trotz positiven histologischen Befunds entstanden sein. Als mögliche Ursache muss bei den zwei weiteren R1-Resektionen eine zu geringe Nachresektion bei fehlender, erneuter Kontrolle durch die ICAB angenommen werden, da die ICAB ein positives Ergebnis intraoperativ gezeigt hatte. Betrachtet man die CT-Ergebnisse dieser fünf Patienten so war bei drei Patienten die Bildgebung mit Artefakten behaftet. Bei vier Patienten wurde durch den Radiologen eine knöcherne Infiltration festgestellt mit einem Knochendefekt zwischen 1.5 cm und 3 cm und einem Durchschnitt von 1.86 cm. Die Differenz zwischen prä- und postoperativ vermessener Breite für die vier Patienten lag zwischen 2.3 cm und 5.9 cm bei einem Durchschnitt von 3.42 cm. Bei einem Patienten wurde in der CT kein pathologischer Befund diagnostiziert, obwohl Artefakte vorlagen. In der zusätzlich angefertigten MRT bei diesen Patienten konnte eine Knochenbeteiligung dargestellt werden, jedoch konnte keine genaue Defektausdehnung durch den Radiologen definiert werden. In der Nachkontrolle waren bis 2015 drei der fünf Patienten verstorben. Diese Aufschlüsselung der Ergebnisse verdeutlicht erneut die Ungenauigkeit der präoperativen Bildgebung und die Notwendigkeit der intraoperativen Überprüfung der Resektionsränder. Durch die ICAB konnte eine Reduktion der positiven Resektionsränder erzielt werden. Das konnte durch die Berechnung der absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0.0419 und der relativen Risikoreduktion (RRR) von 47.5% unterstrichen werden. Somit trat der knöcherne R1- Status durch die ICAB 47.5% weniger auf. Bei Betrachtung des Gesamtresektionsstatus konnte eine relative Risikoreduktion von 25.4% erzielt werden. Die signifikant geringere RRR im Hinblick auf den

Gesamtresektionsstatus zeigte, dass durch die ICAB zwar der knöchernen Resektionsrand kontrolliert werden konnte, jedoch dieser unabhängig von der Untersuchung des Weichgewebes war. Dieses sollte zusätzlich durch die intraoperative Schnellschnitthistologie kontrolliert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die ICAB eine sinnvolle Ergänzung zur präoperativen und intraoperativen Schnellschnitthistologie darstellt und erforderlich ist, um ein karzinomfreies Transplantatlager für eine primäre Rekonstruktion zu schaffen. Diese ist aufgrund der besseren Prognose bei sofortiger Rekonstruktion und der geringeren Mehrbelastung des Patienten empfohlen. Desweiteren können dadurch Ressourcen gespart werden, welche durch eine Zweitoperation in Anspruch genommen werden müssten.

8. Zusammenfassung

Die präoperative Bildgebung stellt für das initiale Staging von oralen Plattenepithelkarzinomen eine wichtige Planungsgrundlage dar. Trotz des technischen Fortschritts der verschiedenen Bildgebungstechniken kann die Beteiligung knöcherner Strukturen präoperativ nicht immer eindeutig beurteilt werden. Eine intraoperative Kontrolle der knöchernen Resektionsränder ist daher entscheidend, um eine vollständige Entfernung des Plattenepithelkarzinoms zu gewährleisten. Die intraoperative Knochenzytologie (ICAB) hat sich an der Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München zur Überprüfung der knöchernen Resektionsränder etabliert.

Im Rahmen dieser Studie sollte die diagnostische Genauigkeit der präoperativen Bildgebung bei Beurteilung einer möglichen Knochenbeteiligung untersucht werden. Des Weiteren wurde die präoperative Diagnostik mit der intraoperativen Knochenzytologie verglichen, um einen möglichen diagnostischen Mehrwert durch die ICAB zu eruieren. Ziel war es durch die Kombination aus präoperativer Bildgebung, histologischen Schnellschnitt und intraoperativer Knochenzytologie eine R0-Resektion an den knöchernen Absetzungsrändern zu erreichen.

In der vorliegenden Untersuchung unterzogen sich 108 Patienten mit dem Krankheitsbild eines oralen Plattenepithelkarzinoms nach Möglichkeit einer Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Orthopantomographie (OPT) für das präoperative Staging. Im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards wurde anhand der präoperativen Diagnostik die Art der Resektion, Resektionsgrenzen festgelegt und eine mögliche Rekonstruktion geplant. Intraoperativ wurden die knöchernen Absetzungsränder durch die ICAB überprüft und nach vorliegendem Befund gegebenenfalls nachreseziert. Das entnommene Resektat wurde postoperativ vollständig vom pathologischen Institut aufbereitet. Durch einen Radiologen wurden alle prä- und postoperativen Bildgebungen auf eine knöcherne Beteiligung untersucht. Diese Ergebnisse und die der ICAB wurden jeweils mit den histopathologischen Befunden verglichen.

Die CT zeigte eine Sensitivität von 89.7%, eine Spezifität von 63.0%, einen positiven Vorhersagewert (PPV) von 85.9%, einen negativen Vorhersagewert (NPV) von 70.8% und ein Cohen-Kappa-Koeffizient von 0.55 mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0.001$.

Für die MRT konnte eine Sensitivität von 45.5%, eine Spezifität von 66.7%, ein PPV von 71.4%, ein NPV von 40.0% und ein Cohen-Kappa-Koeffizient von 0.11 bei einer statistischen Signifikanz $p < 0.473$ berechnet werden.

Die Werte für die OPT betragen für die Sensitivität 64.7%, für die Spezifität 76.2%, für die PPV 81.5%, für die NPV 57.1% und für den Cohen-Kappa-Koeffizient 0.3845 mit $p < 0.008$.

Im Vergleich dazu konnten für die ICAB eine Sensitivität von 78.6%, eine Spezifität von 95.7%, eine PPV von 73.3%, eine NPV von 96.7% und ein Cohen-Kappa-Koeffizient von 0.72 mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0.001$ bestimmt werden. Für die ICAB wurde die absolute und relative Risikoreduktion (ARR/RRR) bestimmt. Die ARR kann für den knöchernen R-Status mit 0.0419 und die RRR mit 47.5% angegeben werden. Für den Gesamtresektionsstaus betrug die ARR 0.0474 und die RRR 25.4%. Außerdem konnte gezeigt werden, dass durch die ICAB die knöchernen R1- Resektionen von 9 auf 5 reduziert werden konnten.

Die Ergebnisse veranschaulichen, dass die präoperative Bildgebung alleine nicht ausreicht, um die knöchernen Resektionsgrenzen festzulegen. Deshalb ist die intraoperativen Überprüfung der Resektionsränder durch die ICAB eine sinnvolle Ergänzung zur präoperativen Diagnostik und zur intraoperativen Schnellschnitthistologie des Weichgewebes. Mit Hilfe der ICAB steigt die Wahrscheinlichkeit ein karzinomfreies Transplantatlager für eine primäre Rekonstruktion zu schaffen. Diese ist aufgrund der besseren Prognose bei sofortiger Rekonstruktion und der reduzierten Operationszeit für den Patienten indiziert. Desweiteren können durch Vermeidung von Zweitoperationen Ressourcen gespart werden.

9. Literaturverzeichnis

- Abd El-Hafez, Y. G., Chen, C.-C., Ng, S.-H., Lin, C.-Y., Wang, H.-M., Chan, S.-C., . . . Yen, T.-C. (2011). Comparison of PET/CT and MRI for the detection of bone marrow invasion in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncology*, 47(4), 288-295. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.02.010>
- Abler, A., Roser, M., & Weingart, D. (2005). [On the indications for and morbidity of segmental resection of the mandible for squamous cell carcinoma in the lower oral cavity]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 9(3), 137-142. doi:10.1007/s10006-005-0607-7
- Adams, S., Baum, R. P., Stuckensen, T., Bitter, K., & Hor, G. (1998). Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med*, 25(9), 1255-1260.
- Adel, M., Liao, C. T., Lee, L. Y., Hsueh, C., Lin, C. Y., Fan, K. H., . . . Yen, T. C. (2016). Incidence and Outcomes of Patients With Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma and Fourth Primary Tumors: A Long-term Follow-up Study in a Betel Quid Chewing Endemic Area. *Medicine (Baltimore)*, 95(12), e2950. doi:10.1097/md.0000000000002950
- Amirchaghmaghi, M., Mohtasham, N., Delavarian, Z., Shakeri, M. T., Hatami, M., & Mozafari, P. M. (2017). The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.10.019>
- Andrle, J., Schartinger, V. H., Schwentner, I., Deibl, M., & Sprinzl, G. M. (2009). Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate? *J Laryngol Otol*, 123(8), 885-888. doi:10.1017/s0022215109005258
- Ang, K. K., Trotti, A., Brown, B. W., Garden, A. S., Foote, R. L., Morrison, W. H., . . . Peters, L. J. (2001). Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51(3), 571-578.
- Arunachalam, P. S., Putnam, G., Jennings, P., Messersmith, R., & Robson, A. K. (2002). Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 27(5), 409-411.
- Awan, K. H., Morgan, P. R., & Warnakulasuriya, S. (2011). Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncology*, 47(4), 274-277. doi:<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.02.001>
- Awan, K. H., Morgan, P. R., & Warnakulasuriya, S. (2015). Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders--a clinicopathological evaluation. *Clin Oral Investig*, 19(9), 2267-2272. doi:10.1007/s00784-015-1457-9
- Awojobi, O., Scott, S. E., & Newton, T. (2012). Patients' perceptions of oral cancer screening in dental practice: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 12, 55. doi:10.1186/1472-6831-12-55
- Awwad, H. K., Lotayef, M., Shouman, T., Begg, A. C., Wilson, G., Bentzen, S. M., . . . Eissa, S. (2002). Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. *Br J Cancer*, 86(4), 517-523. doi:10.1038/sj.bjc.6600119
- Babin, E., Desmots, C., Hamon, M., Benateau, H., & Hitier, M. (2008). PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas. *Clin Otolaryngol*, 33(1), 47-51. doi:10.1111/j.1749-4486.2007.01569.x

- Baek, C. H., Chung, M. K., Son, Y. I., Choi, J. Y., Kim, H. J., Yim, Y. J., . . . Jeong, H. S. (2008). Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *J Nucl Med*, *49*(9), 1422-1428. doi:10.2967/jnumed.108.051649
- Barroso, E. M., Ten Hove, I., Bakker Schut, T. C., Mast, H., van Lanschot, C. G. F., Smits, R. W. H., . . . Koljenovic, S. (2018). Raman spectroscopy for assessment of bone resection margins in mandibulectomy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*, *92*, 77-87. doi:10.1016/j.ejca.2018.01.068
- Beyer, H.-K. (2003). Artefakte bei MRT-Untersuchungen *MRT der Gelenke und der Wirbelsäule: Radiologisch-orthopädische Diagnostik* (pp. 41-50). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Bilodeau, E. A., & Chiosea, S. (2011). Oral Squamous Cell Carcinoma with Mandibular Bone Invasion: Intraoperative Evaluation of Bone Margins by Routine Frozen Section. *Head Neck Pathol*. doi:10.1007/s12105-011-0264-0
- Blanchard, P., Baujat, B., Holostenco, V., Bourredjem, A., Baey, C., Bourhis, J., & Pignon, J. P. (2011). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*, *100*(1), 33-40. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.036
- Boeing, H., Dietrich, T., Hoffmann, K., Pischon, T., Ferrari, P., Lahmann, P. H., . . . Riboli, E. (2006). Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control*, *17*(7), 957-969. doi:10.1007/s10552-006-0036-4
- Borgemeester, M. C., van den Brekel, M. W., van Tinteren, H., Smeele, L. E., Pameijer, F. A., van Velthuysen, M. L., & Balm, A. J. (2008). Ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of the clinically N0 neck: factors influencing its accuracy. *Head Neck*, *30*(11), 1505-1513. doi:10.1002/hed.20903
- Bosetti, C., Gallus, S., Trichopoulou, A., Talamini, R., Franceschi, S., Negri, E., & La Vecchia, C. (2003). Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *12*(10), 1091-1094.
- Bosetti, C., Talamini, R., Levi, F., Negri, E., Franceschi, S., Airoldi, L., & La Vecchia, C. (2002). Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer*, *87*(11), 1230-1233. doi:10.1038/sj.bjc.6600639
- Bourhis, J., Overgaard, J., Audry, H., Ang, K. K., Saunders, M., Bernier, J., . . . Pignon, J. P. (2006). Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*, *368*(9538), 843-854. doi:10.1016/s0140-6736(06)69121-6
- Brown, J. S., Griffith, J. F., Phelps, P. D., & Browne, R. M. (1994). A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*, *32*(6), 347-359.
- Brown, J. S., Kalavrezos, N., D'Souza, J., Lowe, D., Magennis, P., & Woolgar, J. A. (2002). Factors that influence the method of mandibular resection in the management of oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*, *40*(4), 275-284.
- Budach, W., Hehr, T., Budach, V., Belka, C., & Dietz, K. (2006). A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer*, *6*, 28. doi:10.1186/1471-2407-6-28
- Burian, E., Schulz, C., Probst, F., Palla, B., Troltsch, M., Maglitter, F., . . . Otto, S. (2017). Fluorescence based characterization of early oral squamous cell carcinoma using the Visually Enhanced Light Scope technique. *J Craniomaxillofac Surg*, *45*(9), 1526-1530. doi:10.1016/j.jcms.2017.05.021
- Byers, R. M., Clayman, G. L., McGill, D., Andrews, T., Kare, R. P., Roberts, D. B., & Goepfert, H. (1999). Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure. *Head Neck*, *21*(6), 499-505.

- Byers, R. M., El-Naggar, A. K., Lee, Y. Y., Rao, B., Fornage, B., Terry, N. H., . . . Wolf, P. J. (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. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199803)20:2<138::AID-HED7>3.0.CO;2-3 [pii]
- Capote-Moreno, A., Naval, L., Munoz-Guerra, M. F., Sastre, J., & Rodriguez-Campo, F. J. (2010). Prognostic factors influencing contralateral neck lymph node metastases in oral and oropharyngeal carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*, *68*(2), 268-275. doi:10.1016/j.joms.2009.09.071
- Carreras-Torras, C., & Gay-Escoda, C. (2015). Techniques for early diagnosis of oral squamous. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, *20*(3), e305-315. doi:10.4317/medoral.20347
- Castellsagué, X., Quintana, M. J., Martínez, M. C., Nieto, A., Sánchez, M. J., Juan, A., . . . Bosch, F. X. (2004). The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *International Journal of Cancer*, *108*(5), 741-749. doi:10.1002/ijc.11627
- Chiou, S. J., Lin, W., & Hsieh, C. J. (2016). Assessment of duration until initial treatment and its determining factors among newly diagnosed oral cancer patients: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, *95*(50). doi:10.1097/md.0000000000005632
- Chuang, S. C., Jenab, M., Heck, J. E., Bosetti, C., Talamini, R., Matsuo, K., . . . Hashibe, M. (2012). Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control*, *23*(1), 69-88. doi:10.1007/s10552-011-9857-x
- Chung, T. S., Yousem, D. M., Seigerman, H. M., Schlakman, B. N., Weinstein, G. S., & Hayden, R. E. (1994). MR of mandibular invasion in patients with oral and oropharyngeal malignant neoplasms. *AJNR Am J Neuroradiol*, *15*(10), 1949-1955.
- Cicciù, M., Cervino, G., Fiorillo, L., D'Amico, C., Oteri, G., Troiano, G., . . . Laino, L. (2019). Early Diagnosis on Oral and Potentially Oral Malignant Lesions: A Systematic Review on the VELscope® Fluorescence Method. *Dentistry Journal*, *7*(3), 93.
- Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., . . . Fu, K. K. (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, *350*(19), 1937-1944. doi:10.1056/NEJMoa032646
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., & Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction*, *94*(10), 1551-1573.
- Cowan, C. G., Gregg, T. A., Napier, S. S., McKenna, S. M., & Kee, F. (2001). Potentially malignant oral lesions in northern Ireland: a 20-year population-based perspective of malignant transformation. *Oral Dis*, *7*(1), 18-24.
- Crecco, M., Vidiri, A., Angelone, M. L., Palma, O., & Morello, R. (1999). Retromolar trigone tumors: evaluation by magnetic resonance imaging and correlation with pathological data. *Eur J Radiol*, *32*(3), 182-188.
- Curran, A. J., Toner, M., Quinn, A., Wilson, G., & Timon, C. (1996). Mandibular invasion diagnosed by SPECT. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, *21*(6), 542-545.
- D'Cruz, A. K., Siddachari, R. C., Walvekar, R. R., Pantvaidya, G. H., Chaukar, D. A., Deshpande, M. S., . . . Chaturvedi, P. (2009). Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue: need for a randomized controlled trial. *Head Neck*, *31*(5), 618-624. doi:10.1002/hed.20988
- de Bondt, R. B., Nelemans, P. J., Hofman, P. A., Casselman, J. W., Kremer, B., van Engelshoven, J. M., & Beets-Tan, R. G. (2007). Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol*, *64*(2), 266-272. doi:10.1016/j.ejrad.2007.02.037
- Dreiseidler, T., Alarabi, N., Ritter, L., Rothamel, D., Scheer, M., Zöller, J. E., & Mischkowski, R. A. A comparison of multislice computerized tomography, cone-beam computerized tomography, and single photon emission

- computerized tomography for the assessment of bone invasion by oral malignancies. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 112(3), 367-374. doi:10.1016/j.tripleo.2011.04.001
- Drezek, R., Brookner, C., Pavlova, I., Boiko, I., Malpica, A., Lotan, R., . . . Richards-Kortum, R. (2001). Autofluorescence Microscopy of Fresh Cervical-Tissue Sections Reveals Alterations in Tissue Biochemistry with Dysplasia. *Photochemistry and Photobiology*, 73(6), 636-641. doi:10.1562/0031-8655(2001)073<0636:AMOFCT>2.0.CO;2
- Ebrahimi, A., Murali, R., Gao, K., Elliott, M. S., & Clark, J. R. (2011). The prognostic and staging implications of bone invasion in oral squamous cell carcinoma. *Cancer*, 117(19), 4460-4467. doi:10.1002/cncr.26032
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., . . . Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5), E359-386. doi:10.1002/ijc.29210
- Ferlito, A., Rinaldo, A., Robbins, K. T., & Silver, C. E. (2006). Neck dissection: past, present and future? *J Laryngol Otol*, 120(2), 87-92. doi:10.1017/s0022215105004512
- Forrest, L. A., Schuller, D. E., Karanfilov, B., & Lucas, J. G. (1997). Update on intraoperative analysis of mandibular margins. *Am J Otolaryngol*, 18(6), 396-399.
- Forrest, L. A., Schuller, D. E., Lucas, J. G., & Sullivan, M. J. (1995). Rapid analysis of mandibular margins. *Laryngoscope*, 105(5 Pt 1), 475-477. doi:10.1288/00005537-199505000-00004
- Fortin, A., Couture, C., Doucet, R., Albert, M., Allard, J., & Tetu, B. (2001). Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers? *J Clin Oncol*, 19(21), 4107-4116. doi:10.1200/jco.2001.19.21.4107
- Fulop, M., Kasler, M., Remenar, E., Lengyel, Z., & Borbely, K. (2012). [The role of PET-CT in detecting unknown primary tumour in patients with cervical lymph node metastases]. *Magy Onkol*, 56(2), 84-92. doi:MagyOnkol.2012.56.2.84
- Gençoğlu, U., Güneren, E., Gözü, A., Özsoy, Z., & Vural, G. (2003). The coherence between fine needle aspiration cytology and histopathology of palpable neck nodes in lower lip carcinoma patients. *European Journal of Plastic Surgery*, 26(2), 82-84. doi:10.1007/s00238-003-0483-z
- Ghiselli, A., D'Amicis, A., & Giacosa, A. (1997). The antioxidant potential of the Mediterranean diet. *Eur J Cancer Prev*, 6 Suppl 1, S15-19.
- Ghosh, S. K., Roland, N. J., Kumar, A., Tandon, S., Lancaster, J. L., Jackson, S. R., . . . Jones, T. M. (2009). Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 31(12), 1563-1570. doi:10.1002/hed.21124
- Goel, V., Parihar, P. S., Parihar, A., Goel, A. K., Waghvani, K., Gupta, R., & Bhutekar, U. (2016). Accuracy of MRI in Prediction of Tumour Thickness and Nodal Stage in Oral Tongue and Gingivobuccal Cancer With Clinical Correlation and Staging. *J Clin Diagn Res*, 10(6), TC01-05. doi:10.7860/JCDR/2016/17411.7905
- Goerres, G. W., Schmid, D. T., Schuknecht, B., & Eyrich, G. K. (2005). Bone invasion in patients with oral cavity cancer: comparison of conventional CT with PET/CT and SPECT/CT. *Radiology*, 237(1), 281-287. doi:10.1148/radiol.2371041228
- Goodson, M. L., Smith, D. R., & Thomson, P. J. (2017). Efficacy of oral brush biopsy in potentially malignant disorder management. *J Oral Pathol Med*, 46(10), 896-901. doi:10.1111/jop.12627
- Gu, D. H., Yoon, D. Y., Park, C. H., Chang, S. K., Lim, K. J., Seo, Y. L., . . . Bae, S. H. (2010). CT, MR, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiologica*, 51(10), 1111-1119. doi:10.3109/02841851.2010.520027

- Haase, C., Lethaus, B., Knuchel-Clarke, R., Holzle, F., Cassataro, A., & Braunschweig, T. (2018). Development of a Rapid Analysis Method for Bone Resection Margins for Oral Squamous Cell Carcinoma by Immunoblotting. *Head Neck Pathol*, *12*(2), 210-220. doi:10.1007/s12105-017-0856-4
- Hakim, S. G., Wieker, H., Trenkle, T., Sieg, P., Konitzer, J., Holl-Ulrich, K., & Jacobsen, H. C. (2014). Imaging of mandible invasion by oral squamous cell carcinoma using computed tomography, cone-beam computed tomography and bone scintigraphy with SPECT. *Clin Oral Investig*, *18*(3), 961-967. doi:10.1007/s00784-013-1042-z
- Handschel, J., Naujoks, C., Depprich, R. A., Kübler, N. R., Kröpil, P., Kuhlemann, J., . . . Sproll, K. C. (2012). CT-scan is a valuable tool to detect mandibular involvement in oral cancer patients. *Oral Oncology*, *48*(4), 361-366. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.11.009
- Hanken, H., Wilkens, R., Riecke, B., Al-Dam, A., Tribius, S., Kluwe, L., . . . Grobe, A. (2015). Is immediate bony microsurgical reconstruction after head and neck tumor ablation associated with a higher rate of local recurrence? *J Craniomaxillofac Surg*, *43*(3), 373-375. doi:10.1016/j.jcms.2015.01.006
- Hashibe, M., Brennan, P., Benhamou, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M. P., . . . Boffetta, P. (2007). Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*, *99*(10), 777-789. doi:10.1093/jnci/djk179
- Haughey, B. H., Gates, G. A., Arfken, C. L., & Harvey, J. (1992). Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, *101*(2 Pt 1), 105-112. doi:10.1177/000348949210100201
- Hayama, F. H., Motta, A. C., Silva Ade, P., & Migliari, D. A. (2005). Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, *10*(2), 115-122.
- Hempel, J. M., Niklas Bongers, M., Braun, K., Ernemann, U., & Bier, G. (2019). Noise reduction and image quality in ultra-high resolution computed tomography of the temporal bone using advanced modeled iterative reconstruction. *Acta Radiol*, 284185118820699. doi:10.1177/0284185118820699
- Hendrikx, A. W. F., Maal, T., Dieleman, F., Van Cann, E. M., & Merckx, M. A. W. (2010). Cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma: results of the preliminary study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *39*(5), 436-439. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.02.008
- Hirono, I. (1981). Natural carcinogenic products of plant origin. *Crit Rev Toxicol*, *8*(3), 235-277. doi:10.3109/10408448109109659
- Hohlweg-Majert, B., Metzger, M. C., Voss, P. J., Holzle, F., Wolff, K. D., & Schulze, D. (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. doi:10.1007/s00432-008-0487-y
- Hollows, P., McAndrew, P. G., & Perini, M. G. (2000). Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *British Dental Journal*, *188*, 262. doi:10.1038/sj.bdj.4800449
- Howaldt, H. P., Vorast, H., Blecher, J. C., Reicherts, M., & Kainz, M. (2000). The DÖSAK tumor register results. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, *4*(1), S216-S225. doi:10.1007/pl00014543
- Huang, C. G., Lee, L. A., Liao, C. T., Yen, T. C., Yang, S. L., Liu, Y. C., . . . Tsao, K. C. (2017). Molecular and serologic markers of HPV 16 infection are associated with local recurrence in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, *8*(21), 34820-34835. doi:10.18632/oncotarget.16747

- Huang, S. F., Kang, C. J., Lin, C. Y., Fan, K. H., Yen, T. C., Wang, H. M., . . . Chang, J. T. (2008). Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. *Cancer*, *112*(5), 1066-1075. doi:10.1002/cncr.23278
- Humphris, G. M., Freeman, R., & Clarke, H. M. M. (2004). Risk perception of oral cancer in smokers attending primary care: a randomised controlled trial. *Oral Oncology*, *40*(9), 916-924. doi:https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2004.04.008
- Humphris, G. M., Ireland, R. S., & Field, E. A. (2001). Immediate knowledge increase from an oral cancer information leaflet in patients attending a primary health care facility: a randomised controlled trial. *Oral Oncology*, *37*(1), 99-102. doi:https://doi.org/10.1016/S1368-8375(00)00069-5
- Husain, N., & Neyaz, A. (2017). Human papillomavirus associated head and neck squamous cell carcinoma: Controversies and new concepts. *J Oral Biol Craniofac Res*, *7*(3), 198-205. doi:10.1016/j.jobcr.2017.08.003
- IARC, I. A. f. R. o. C. (2004). Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, *85*, 1-334.
- Imaizumi, A., Yoshino, N., Yamada, I., Nagumo, K., Amagasa, T., Omura, K., . . . Kurabayashi, T. (2006). A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *AJNR Am J Neuroradiol*, *27*(1), 114-122.
- Inoue, H., Nibu, K., Saito, M., Otsuki, N., Ishida, H., Onitsuka, T., . . . Saikawa, M. (2006). Quality of life after neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *132*(6), 662-666. doi:10.1001/archotol.132.6.662
- Irani, S. (2016). Pre-Cancerous Lesions in the Oral and Maxillofacial Region: A Literature Review with Special Focus on Etiopathogenesis. *Iran J Pathol*, *11*(4), 303-322.
- Jajodia, E., Raphael, V., Shunyu, N. B., Ralte, S., Pala, S., & Jitani, A. K. (2017). Brush Cytology and AgNOR in the Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Acta Cytol*, *61*(1), 62-70. doi:10.1159/000451050
- Johansen, J., Eigtved, A., Buchwald, C., Theilgaard, S. A., & Hansen, H. S. (2002). Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope*, *112*(11), 2009-2014. doi:10.1097/00005537-200211000-00018
- Jones, T. M., Hargrove, O., Lancaster, J., Fenton, J., Shenoy, A., & Roland, N. J. (2006). Waiting times during the management of head and neck tumours. *The Journal of Laryngology & Otology*, *116*(4), 275-279. doi:10.1258/0022215021910744
- Jwa, E., Lee, S. W., Kim, J. S., Park, J. H., Kim, S. S., Kim, Y. S., . . . Ahn, S. D. (2012). Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with pathologically positive neck lymph node. *Radiat Oncol J*, *30*(4), 173-181. doi:10.3857/roj.2012.30.4.173
- Kaatsch P, S. C., Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Treml K, Vollmer G, Weg-Remers S, Benjamin Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Haberland J, Kraywinkel K, Antje Wienecke A. (2019). Krebs in Deutschland für 2015/2016 (Vol. 12. Ausgabe, pp. 160). Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V (GEKID).
- Kahling, C., Langguth, T., Roller, F., Kroll, T., Krombach, G., Knitschke, M., . . . Wilbrand, J. F. (2016). A retrospective analysis of preoperative staging modalities for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*, *44*(12), 1952-1956. doi:10.1016/j.jcms.2016.09.005
- Kanda, T., Kitajima, K., Suenaga, Y., Konishi, J., Sasaki, R., Morimoto, K., . . . Sugimura, K. (2013). Value of retrospective image fusion of 18F-FDG PET and MRI for preoperative staging of head and neck cancer: Comparison with PET/CT and contrast-enhanced neck MRI. *European Journal of Radiology*, *82*(11), 2005-2010. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.06.025

- Kaufman, A. E., Pruzan, A. N., Hsu, C., Ramachandran, S., Jacobi, A., Fayad, Z. A., & Mani, V. (2018). Effect of varying computed tomography acquisition and reconstruction parameters on semi-automated clot volume quantification. *World J Radiol*, *10*(3), 24-29. doi:10.4329/wjr.v10.i3.24
- Kessler, P., Grabenbauer, G., Leher, A., Bloch-Birkholz, A., Vairaktaris, E., Neukam, F. W., & Sauer, R. (2007). [Five year survival of patients with primary oral squamous cell carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study]. *Strahlenther Onkol*, *183*(4), 184-189. doi:10.1007/s00066-007-1469-8
- Kimura, K., Itoh, Y., Okada, T., Kubota, S., Kawamura, M., Nakahara, R., . . . Naganawa, S. (2018). Study Protocol: Prospective Study of Concurrent Chemoradiotherapy with S-1 and Hypofractionated Radiotherapy for Outpatients with Early Glottic Squamous Cell Carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*, *19*(5), 1195-1199. doi:10.22034/apjcp.2018.19.5.1195
- Kolk, A., Schuster, T., Chlebowski, A., Lange, P., Scheidhauer, K., Kesting, M., . . . Weitz, J. (2014). Combined SPECT/CT improves detection of initial bone invasion and determination of resection margins in squamous cell carcinoma of the head and neck compared to conventional imaging modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *41*(7), 1363-1374. doi:10.1007/s00259-014-2726-6
- Kowalski, L. P., Bagietto, R., Lara, J. R., Santos, R. L., Tagawa, E. K., & Santos, I. R. (1999). Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck*, *21*(2), 104-110.
- Kramer, I. R., Lucas, R. B., Pindborg, J. J., & Sobin, L. H. (1978). Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, *46*(4), 518-539.
- Kruse, A. L., Bredell, M., & Gratz, K. W. (2011). Oral cancer in men and women: are there differences? *Oral Maxillofac Surg*, *15*(1), 51-55. doi:10.1007/s10006-010-0253-6
- Kujan, O., Desai, M., Sargent, A., Bailey, A., Turner, A., & Sloan, P. (2006). Potential applications of oral brush cytology with liquid-based technology: results from a cohort of normal oral mucosa. *Oral Oncol*, *42*(8), 810-818. doi:10.1016/j.oraloncology.2005.11.024
- Kushraj, T., Chatra, L., Shenai, P., & Rao, P. K. (2011). Bone invasion in oral cancer patients: a comparison between Orthopantomograph, conventional computed tomography, and single positron emission computed tomography. *J Cancer Res Ther*, *7*(4), 438-441. doi:10.4103/0973-1482.92012
- Kyzas, P. A., Evangelou, E., Denaxa-Kyza, D., & Ioannidis, J. P. (2008). 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, *100*(10), 712-720. doi:10.1093/jnci/djn125
- Lee, H. S., Kim, J. S., Roh, J. L., Choi, S. H., Nam, S. Y., & Kim, S. Y. (2014). Clinical values for abnormal (1)(8)F-FDG uptake in the head and neck region of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Radiol*, *83*(8), 1455-1460. doi:10.1016/j.ejrad.2014.05.020
- Lee, L. A., Huang, C. G., Liao, C. T., Lee, L. Y., Hsueh, C., Chen, T. C., . . . Yen, T. C. (2012). Human Papillomavirus-16 Infection in Advanced Oral Cavity Cancer Patients Is Related to an Increased Risk of Distant Metastases and Poor Survival. *PLoS One*, *7*(7). doi:10.1371/journal.pone.0040767
- Leon, X., Martinez, V., Lopez, M., Garcia, J., Venegas Mdel, P., Esteller, E., & Quer, M. (2012). Second, third, and fourth head and neck tumors. A progressive decrease in survival. *Head Neck*, *34*(12), 1716-1719. doi:10.1002/hed.21977
- Levendag, P. C., Nowak, P. J., van der Sangen, M. J., Jansen, P. P., Eijkenboom, W. M., Planting, A. S., . . . van Putten, W. L. (1996). Local tumor control in radiation therapy of cancers in the head and neck. *Am J Clin Oncol*, *19*(5), 469-477.
- Li, C., Lin, J., Men, Y., Yang, W., Mi, F., & Li, L. (2017). Does Medullary Versus Cortical Invasion of the Mandible Affect Prognosis in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg*, *75*(2), 403-415. doi:10.1016/j.joms.2016.08.005

- Li, C., Men, Y., Yang, W., Pan, J., Sun, J., & Li, L. (2014). Computed Tomography for the Diagnosis of Mandibular Invasion Caused by Head and Neck Cancer: A Systematic Review Comparing Contrast-Enhanced and Plain Computed Tomography. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(8), 1601-1615. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.02.014
- Liao, C. T., Wallace, C. G., Lee, L. Y., Hsueh, C., Lin, C. Y., Fan, K. H., . . . Yen, T. C. (2014). Clinical evidence of field cancerization in patients with oral cavity cancer in a betel quid chewing area. *Oral Oncol*, 50(8), 721-731. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.04.010
- Liao, C. T., Wang, H. M., Huang, S. F., Chen, I. H., Kang, C. J., Lin, C. Y., . . . Yen, T. C. (2011). PET and PET/CT of the neck lymph nodes improves risk prediction in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Nucl Med*, 52(2), 180-187. doi:10.2967/jnumed.110.082370
- Lin, C. H., Kang, C. J., Tsao, C. K., Wallace, C. G., Lee, L. Y., Lin, C. Y., . . . Liao, C. T. (2014). Priority of fibular reconstruction in patients with oral cavity cancer undergoing segmental mandibulectomy. *PLoS One*, 9(4), e94315. doi:10.1371/journal.pone.0094315
- Linz, C., Müller-Richter, U. D. A., Buck, A. K., Mottok, A., Ritter, C., Schneider, P., . . . Bluemel, C. (2015). Performance of cone beam computed tomography in comparison to conventional imaging techniques for the detection of bone invasion in oral cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(1), 8-15. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2014.07.023
- Liu, B., Shen, M., Xiong, J., Yuan, Y., Wu, X., Gao, X., . . . Jian, X. (2015). Synergistic effects of betel quid chewing, tobacco use (in the form of cigarette smoking), and alcohol consumption on the risk of malignant transformation of oral submucous fibrosis (OSF): a case-control study in Hunan Province, China. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 120(3), 337-345. doi:10.1016/j.oooo.2015.04.013
- Lo, W. C., Cheng, P. W., Wang, C. T., Shueng, P. W., Hsieh, C. H., Chang, Y. L., & Liao, L. J. (2016). The Effect of Radiotherapy on Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy and the Ultrasound Characteristics of Neck Lymph Nodes in Oral Cancer Patients after Primary Treatment. *PLoS One*, 11(3). doi:10.1371/journal.pone.0149346
- Loree, T. R., & Strong, E. W. (1990). Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg*, 160(4), 410-414.
- Lubek, J. E., & Magliocca, K. R. (2017). Evaluation of the Bone Margin in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 29(3), 281-292. doi:10.1016/j.coms.2017.03.005
- Mahmood, N., Hanif, M., Ahmed, A., Jamal, Q., Saqib, & Khan, A. (2018). Impact of age at diagnosis on clinicopathological outcomes of oral squamous cell carcinoma patients. *Pak J Med Sci*, 34(3), 595-599. doi:10.12669/pjms.343.14086
- Mahmood, S., Conway, D., & Ramesar, K. C. (2001). Use of intraoperative cytologic assessment of mandibular marrow scrapings to predict resection margin status in patients with squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*, 59(10), 1138-1141. doi:S0278-2391(01)94335-6 [pii] 10.1053/joms.2001.26710
- Maraki, D., Becker, J., & Boecking, A. (2004). Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med*, 33(7), 398-404. doi:10.1111/j.1600-0714.2004.0235.x
- Marella, G. L., Raschella, F., Solinas, M., Mutolo, P., Potenza, S., Milano, F., . . . Migaldi, M. (2018). The diagnostic delay of oral carcinoma. *Ig Sanita Pubbl*, 74(3), 249-263.
- Marron, M., Boffetta, P., Zhang, Z. F., Zaridze, D., Wunsch-Filho, V., Winn, D. M., . . . Hashibe, M. (2010). Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol*, 39(1), 182-196. doi:10.1093/ije/dyp291

- Mathew, A., Mody, R. N., Patait, M. R., Razooki, A. A., Varghese, N. T., & Saraf, K. (2011). Prevalence and relationship of human papilloma virus type 16 and type 18 with oral squamous cell carcinoma and oral leukoplakia in fresh scrapings: a PCR study. *Indian J Med Sci*, *65*(5), 212-221. doi:10.4103/0019-5359.106612
- Mazzawi, E., El-Naaj, I. A., Ghantous, Y., Balan, S., Sabo, E., Rachmiel, A., & Leiser, Y. (2018). Clinical significance of preoperative imaging in oral squamous cell carcinoma compared with lymph node status: a comparative retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, *125*(5), 423-430. doi:10.1016/j.oooo.2017.11.021
- McCullough, M. J., Prasad, G., & Farah, C. S. (2010). Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: an update on the epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Aust Dent J*, *55* Suppl 1, 61-65. doi:10.1111/j.1834-7819.2010.01200.x
- McGuirt, W. F., Jr., Johnson, J. T., Myers, E. N., Rothfield, R., & Wagner, R. (1995). Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *121*(3), 278-282.
- McMahon, J., O'Brien, C. J., Pathak, I., Hamill, R., McNeil, E., Hammersley, N., . . . Junor, E. (2003). Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*, *41*(4), 224-231.
- Mehrotra, R. (2012). The role of cytology in oral lesions: a review of recent improvements. *Diagn Cytopathol*, *40*(1), 73-83. doi:10.1002/dc.21581
- Minawaer, Ahmatjan, A., & Suzuk, L. (2001). [Detection of HPV type 16, 18 infection and p53 protein overexpression in oral squamous cell carcinoma]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, *36*(6), 451-453.
- Momin, M. A., Okochi, K., Watanabe, H., Imaizumi, A., Omura, K., Amagasa, T., . . . Kurabayashi, T. (2009). Diagnostic accuracy of cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion of lower gingival carcinoma: Comparison with conventional panoramic radiography. *European Journal of Radiology*, *72*(1), 75-81. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.06.018
- Muscatello, L., Lenzi, R., Pellini, R., Giudice, M., & Spriano, G. (2010). Marginal mandibulectomy in oral cancer surgery: a 13-year experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *267*(5), 759-764. doi:10.1007/s00405-009-1045-1
- Namaki, S., Matsumoto, M., Ohba, H., Tanaka, H., Koshikawa, N., & Shinohara, M. (2004). Masticatory efficiency before and after surgery in oral cancer patients: comparative study of glossectomy, marginal mandibulectomy and segmental mandibulectomy. *J Oral Sci*, *46*(2), 113-117.
- Navone, R., Burlo, P., Pich, A., Pentenero, M., Broccoletti, R., Marsico, A., & Gandolfo, S. (2007). The impact of liquid-based oral cytology on the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. *Cytopathology*, *18*(6), 356-360. doi:10.1111/j.1365-2303.2006.00402.x
- Navone, R., Pentenero, M., & Gandolfo, S. (2011). Liquid-based cytology in oral cavity squamous cell cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, *19*(2), 77-81. doi:10.1097/MOO.0b013e328343af10
- Neville, B. W., & Day, T. A. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*, *52*(4), 195-215.
- Ng, S. H., Yen, T. C., Chang, J. T., Chan, S. C., Ko, S. F., Wang, H. M., . . . Liao, C. T. (2006). Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol*, *24*(27), 4371-4376. doi:10.1200/jco.2006.05.7349
- Ng, S. H., Yen, T. C., Liao, C. T., Chang, J. T., Chan, S. C., Ko, S. F., . . . Wong, H. F. (2005). 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med*, *46*(7), 1136-1143.

- Nieberler, M. (2013). *Entwicklung und klinische Etablierung einer intraoperativen zytologischen Diagnostik der Knocheninfiltration bei Kopf-Hals-Karzinomen mit Charakterisierung von $\alpha v\beta 6$ Integrin als Biomarker invasiver Karzinomzellen.*
- Nieberler, M., Hausler, P., Drecoll, E., Stoeckelhuber, M., Deppe, H., Holzle, F., . . . Weirich, G. (2014). Evaluation of intraoperative cytological assessment of bone resection margins in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer Cytopathol*, 122(9), 646-656. doi:10.1002/cncy.21428
- Nieberler, M., Haussler, P., Kesting, M. R., Kolk, A., Deppe, H., Weirich, G., & Wolff, K. D. (2016). Clinical Impact of Intraoperative Cytological Assessment of Bone Resection Margins in Patients with Head and Neck Carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 23(11), 3579-3586. doi:10.1245/s10434-016-5208-1
- Nieberler, M., Haussler, P., Kesting, M. R., Kolk, A., Stimmer, H., Nentwig, K., . . . Wolff, K. D. (2017). Intraoperative cell isolation for a cytological assessment of bone resection margins in patients with head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 55(5), 510-516. doi:10.1016/j.bjoms.2017.02.006
- Nieberler, M., Reuning, U., Kessler, H., Reichart, F., Weirich, G., & Wolff, K. D. (2018). Fluorescence imaging of invasive head and neck carcinoma cells with integrin $\alpha v\beta 6$ -targeting RGD-peptides: an approach to a fluorescence-assisted intraoperative cytological assessment of bony resection margins. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 56(10), 972-978. doi:10.1016/j.bjoms.2018.11.003
- Nishimaki, T., Kanda, T., Nakagawa, S., Kosugi, S., Tanabe, T., & Hatakeyama, K. (2002). Outcomes and prognostic factors after surgical resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. *Int Surg*, 87(1), 38-44.
- Norling, R., Grau, C., Nielsen, M. B., Homoe, P., Sorensen, J. A., Lambertsen, K., . . . von Buchwald, C. (2012). Radiological imaging of the neck for initial decision-making in oral squamous cell carcinomas--a questionnaire survey in the Nordic countries. *Acta Oncol*, 51(3), 355-361. doi:10.3109/0284186X.2011.640346
- O'Brien, C. J., Lauer, C. S., Fredricks, S., Clifford, A. R., McNeil, E. B., Bagia, J. S., & Koulmandas, C. (2003). Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer--but what thickness? *Head Neck*, 25(11), 937-945. doi:10.1002/hed.10324
- Oliver, R. J., Clarkson, J. E., Conway, D. I., Glenny, A., Macluskey, M., Pavitt, S., . . . Worthington, H. V. (2007). Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd006205. doi:10.1002/14651858.CD006205.pub2
- Olzowy, B., Tsalemchuk, Y., Schotten, K. J., Reichel, O., & Harreus, U. (2011). Frequency of bilateral cervical metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 352 cases after bilateral neck dissection. *Head Neck*, 33(2), 239-243. doi:10.1002/hed.21436
- Ow, T. J., & Myers, J. N. (2011). Current management of advanced resectable oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 4(1), 1-10. doi:10.3342/ceo.2011.4.1.1
- Oxford, L. E., & Ducic, Y. (2006). Intraoperative evaluation of cortical bony margins with frozen-section analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 134(1), 138-141. doi:S0194-5998(05)01838-3 [pii] 10.1016/j.otohns.2005.09.007
- Palasz, P., Adamski, L., Gorska-Chrzastek, M., Starzynska, A., & Studniarek, M. (2017). Contemporary Diagnostic Imaging of Oral Squamous Cell Carcinoma - A Review of Literature. *Pol J Radiol*, 82, 193-202. doi:10.12659/pjr.900892
- Patton, L. L., Epstein, J. B., & Kerr, A. R. (2008). Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc*, 139(7), 896-905; quiz 993-894.
- Pentenero, M., Carrozzo, M., Pagano, M., Galliano, D., Broccoletti, R., Scully, C., & Gandolfo, S. (2003). Oral mucosal dysplastic lesions and early squamous cell carcinomas: underdiagnosis from incisional biopsy. *Oral Dis*, 9(2), 68-72. doi:10.1034/j.1601-0825.2003.02875.x

- Peters, L. J., Goepfert, H., Ang, K. K., Byers, R. M., Maor, M. H., Guillaumondegui, O., . . . et al. (1993). Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *26*(1), 3-11.
- Petti, S. (2009). Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol*, *45*(4-5), 340-350. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.05.018
- Pignon, J. P., Bourhis, J., Domenge, C., & Designe, L. (2000). Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*, *355*(9208), 949-955.
- Pitiphat, W., Diehl, S. R., Laskaris, G., Cartsos, V., Douglass, C. W., & Zavras, A. I. (2002). Factors Associated with Delay in the Diagnosis of Oral Cancer. *Journal of Dental Research*, *81*(3), 192-197. doi:10.1177/0810192
- Primak, A. N., McCollough, C. H., Bruesewitz, M. R., Zhang, J., & Fletcher, J. G. (2006). Relationship between noise, dose, and pitch in cardiac multi-detector row CT. *Radiographics*, *26*(6), 1785-1794. doi:10.1148/rg.266065063
- Rajesh, A., Khan, A., Kendall, C., Hayter, J., & Cherryman, G. (2008). Can magnetic resonance imaging replace single photon computed tomography and computed tomography in detecting bony invasion in patients with oral squamous cell carcinoma? *Br J Oral Maxillofac Surg*, *46*(1), 11-14. doi:10.1016/j.bjoms.2007.08.024
- Rao, L. P., Das, S. R., Mathews, A., Naik, B. R., Chacko, E., & Pandey, M. (2004). Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram. *Int J Oral Maxillofac Surg*, *33*(5), 454-457. doi:10.1016/j.ijom.2003.10.006
- Rashid, A., & Warnakulasuriya, S. (2015). The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *J Oral Pathol Med*, *44*(5), 307-328. doi:10.1111/jop.12218
- Remmerbach, T. W., Pomjanski, N., Bauer, U., & Neumann, H. (2017). Liquid-based versus conventional cytology of oral brush biopsies: a split-sample pilot study. *Clin Oral Investig*, *21*(8), 2493-2498. doi:10.1007/s00784-017-2047-9
- Remmerbach, T. W., Weidenbach, H., Pomjanski, N., Knops, K., Mathes, S., Hemprich, A., & Bocking, A. (2001). Cytologic and DNA-cytometric early diagnosis of oral cancer. *Anal Cell Pathol*, *22*(4), 211-221.
- Robbins, K. T., Clayman, G., Levine, P. A., Medina, J., Sessions, R., Shaha, A., . . . Wolf, G. T. (2002). Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *128*(7), 751-758.
- Robbins, K. T., Shaha, A. R., Medina, J. E., Califano, J. A., Wolf, G. T., Ferlito, A., . . . Day, T. A. (2008). Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *134*(5), 536-538. doi:10.1001/archotol.134.5.536
- Robertson, C., Robertson, A. G., Hendry, J. H., Roberts, S. A., Slevin, N. J., Duncan, W. B., . . . Keane, T. J. (1998). Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *40*(2), 319-329.
- Rodgers, L. W., Jr., Stringer, S. P., Mendenhall, W. M., Parsons, J. T., Cassisi, N. J., & Million, R. R. (1993). Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck*, *15*(1), 16-19.
- Rogers, S. N., Devine, J., Lowe, D., Shokar, P., Brown, J. S., & Vaugman, E. D. (2004). Longitudinal health-related quality of life after mandibular resection for oral cancer: a comparison between rim and segment. *Head Neck*, *26*(1), 54-62. doi:10.1002/hed.10351

Sarrión Pérez, M. G., Bagán, J. V., Jiménez, Y., Margaix, M., & Marzal, C. (2015). Utility of imaging techniques in the diagnosis of oral cancer. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(9), 1880-1894. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2015.07.037>

Schiff, B. A., Roberts, D. B., El-Naggar, A., Garden, A. S., & Myers, J. N. (2005). Selective vs modified radical neck dissection and postoperative radiotherapy vs observation in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131(10), 874-878. doi:10.1001/archotol.131.10.874

Schimming, R., Juengling, F. D., Lauer, G., Althofer, C., & Schmelzeisen, R. (2000). Computer-aided 3-D 99mTc-DPD-SPECT reconstruction to assess mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinoma: diagnostic improvement or not? *J Craniomaxillofac Surg*, 28(6), 325-330. doi:10.1054/jcms.2000.0171

Schmid, A. I., Uder, M., & Lell, M. M. (2017). Reaching for better image quality and lower radiation dose in head and neck CT: advanced modeled and sinogram-affirmed iterative reconstruction in combination with tube voltage adaptation. *Dentomaxillofac Radiol*, 46(1), 20160131. doi:10.1259/dmfr.20160131

Schoder, H., Carlson, D. L., Kraus, D. H., Stambuk, H. E., Gonen, M., Erdi, Y. E., . . . Wong, R. J. (2006). 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med*, 47(5), 755-762.

Scholtz, J. E., Kaup, M., Kraft, J., Noske, E. M., Scheerer, F., Schulz, B., . . . Wichmann, J. L. (2015). Objective and subjective image quality of primary and recurrent squamous cell carcinoma on head and neck low-tube-voltage 80-kVp computed tomography. *Neuroradiology*, 57(6), 645-651. doi:10.1007/s00234-015-1512-x

Schroeder, U., Dietlein, M., Wittekindt, C., Ortmann, M., Stuetzer, H., Vent, J., . . . Krug, B. (2008). Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the N0 neck in T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx? *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 117(11), 854-863. doi:10.1177/000348940811701111

Seitz, O., Chambron-Pinho, N., Middendorp, M., Sader, R., Mack, M., Vogl, T. J., & Bisdas, S. (2009). 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology*, 51(10), 677-686. doi:10.1007/s00234-009-0586-8

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.

Shaw, R. J., Brown, J. S., Woolgar, J. A., Lowe, D., Rogers, S. N., & Vaughan, E. D. (2004). The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 26(10), 861-869. doi:10.1002/hed.20036

Shepard, P. M., Olson, J., Harari, P. M., Levenson, G., & Hartig, G. K. (2010). Therapeutic selective neck dissection outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 142(5), 741-746. doi:10.1016/j.otohns.2009.12.033

Slooter, M. D., Handgraaf, H. J. M., Boonstra, M. C., van der Velden, L.-A., Bhairosingh, S. S., Que, I., . . . Löwik, C. W. G. M. (2018). Detecting tumour-positive resection margins after oral cancer surgery by spraying a fluorescent tracer activated by gamma-glutamyltranspeptidase. *Oral Oncology*, 78, 1-7. doi:<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.12.006>

Speight, P. M., Epstein, J., Kujan, O., Lingen, M. W., Nagao, T., Ranganathan, K., & Vargas, P. (2017). Screening for oral cancer—a perspective from the Global Oral Cancer Forum. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 123(6), 680-687. doi:10.1016/j.oooo.2016.08.021

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

Stuschke, M., & Thames, H. D. (1997). Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37(2), 259-267.

- Suh, J. D., Sercarz, J. A., Abemayor, E., Calcaterra, T. C., Rawnsley, J. D., Alam, D., & Blackwell, K. E. (2004). Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *130*(8), 962-966. doi:10.1001/archotol.130.8.962
- Summerlin, D. J. (1996). Precancerous and cancerous lesions of the oral cavity. *Dermatol Clin*, *14*(2), 205-223.
- Tawfik, A. M., Kerl, J. M., Razek, A. A., Bauer, R. W., Nour-Eldin, N. E., Vogl, T. J., & Mack, M. G. (2011). Image quality and radiation dose of dual-energy CT of the head and neck compared with a standard 120-kVp acquisition. *AJNR Am J Neuroradiol*, *32*(11), 1994-1999. doi:10.3174/ajnr.A2654
- Toepker, M., Czerny, C., Ringl, H., Fruehwald-Pallamar, J., Wolf, F., Weber, M., . . . Klug, C. (2014). Can dual-energy CT improve the assessment of tumor margins in oral cancer? *Oral Oncol*, *50*(3), 221-227. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.12.001
- Urken, M. L., Weinberg, H., Vickery, C., Buchbinder, D., Lawson, W., & Biller, H. F. (1991). Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *117*(7), 733-744.
- Van Cann, E. M., Koole, R., Oyen, W. J., de Rooy, J. W., de Wilde, P. C., Slootweg, P. J., . . . Stoelinga, P. J. (2008). Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. *Int J Oral Maxillofac Surg*, *37*(6), 535-541. doi:10.1016/j.ijom.2008.02.009
- van den Brekel, M. W., Castelijns, J. A., Stel, H. V., Golding, R. P., Meyer, C. J., & Snow, G. B. (1993). Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *250*(1), 11-17.
- van der Waal, I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*, *45*(4-5), 317-323. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.05.016
- van Keulen, S., van den Berg, N. S., Nishio, N., Birkeland, A., Zhou, Q., Lu, G., . . . Rosenthal, E. L. (2019). Rapid, non-invasive fluorescence margin assessment: Optical specimen mapping in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, *88*, 58-65. doi:https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.11.012
- Vidiri, A., Guerrisi, A., Pellini, R., Manciocco, V., Covello, R., Mattioni, O., . . . Crecco, M. (2010). Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *29*(1), 73. doi:10.1186/1756-9966-29-73
- Waldron, C. A., & Shafer, W. G. (1975). Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer*, *36*(4), 1386-1392.
- Warner, G. C., & Cox, G. J. (2003). Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol*, *32*(2), 107-109.
- Weisberger, E. C., Hilburn, M., Johnson, B., & Nguyen, C. (2001). Intraoperative microwave processing of bone margins during resection of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *127*(7), 790-793. doi:00a00184 [pii]
- Weiss, K. L., Wax, M. K., Haydon, R. C., 3rd, Kaufman, H. H., & Hurst, M. K. (1993). Intracranial pressure changes during bilateral radical neck dissections. *Head Neck*, *15*(6), 546-552.
- Wienecke, A., & Kraywinkel, K. (2019). Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. *Der Onkologe*, *25*(3), 190-200. doi:10.1007/s00761-019-0534-0
- Wiener, E., Pautke, C., Link, T. M., Neff, A., & Kolk, A. (2006). Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur J Radiol*, *58*(1), 113-118. doi:10.1016/j.ejrad.2005.11.006

- Wittekind, C. (2017). *TNM Klassifikation maligner Tumoren* (Vol. 8.Auflage). Weinheim: Wiley-VCH.
- Wolfensberger, M., Zbaeren, P., Dulguerov, P., Muller, W., Arnoux, A., & Schmid, S. (2001). Surgical treatment of early oral carcinoma-results of a prospective controlled multicenter study. *Head Neck*, *23*(7), 525-530.
- Wolff, D., Hassfeld, S., & Hofele, C. (2004). Influence of marginal and segmental mandibular resection on the survival rate in patients with squamous cell carcinoma of the inferior parts of the oral cavity. *J Craniomaxillofac Surg*, *32*(5), 318-323. doi:10.1016/j.jcms.2004.05.005 S1010-5182(04)00086-1 [pii]
- Wolff K.-D., B. F., Beck J., Bikowski K., Böhme P., Budach W., Burkhardt A., Danker, H., E. W., Engers K., Fietkau R., Frerich B., Gauler T., Germann G., GittlerHebestreit N., Grötz K., Horch R., Ihrler S., Keilholz U., Lell M., Lübbe A., Mantey W., Nusser-Müller-Busch R., P. H., Paradies K., Reichert T., Reinert S., Schliephake H., & Schmitter M., S. S., Westhofen M., Wirz S., Wittlinger M. (2012). S 3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-1000L.html>
- Wolff, K. D., Follmann, M., & Nast, A. (2012). The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int*, *109*(48), 829-835. doi:10.3238/arztebl.2012.0829
- Wong, R. J., Keel, S. B., Glynn, R. J., & Varvares, M. A. (2000). Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, *110*(1), 65-72. doi:10.1097/00005537-200001000-00013
- Wysluch, A., Stricker, I., Holzle, F., Wolff, K. D., & Maurer, P. (2010). Intraoperative evaluation of bony margins with frozen-section analysis and trephine drill extraction technique. A preliminary study. *Head Neck*. doi:10.1002/hed.21350
- Wyss, A., Hashibe, M., Chuang, S. C., Lee, Y. C. A., Zhang, Z. F., Yu, G. P., . . . Olshan, A. F. (2013). Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*, *178*(5), 679-690. doi:10.1093/aje/kwt029
- Yamamoto, N., Kawaguchi, K., Fujihara, H., Hasebe, M., Kishi, Y., Yasukawa, M., . . . Hamada, Y. (2017). Detection accuracy for epithelial dysplasia using an objective autofluorescence visualization method based on the luminance ratio. *Int J Oral Sci*, *9*(11), e2. doi:10.1038/ijos.2017.37
- Yamazaki, Y., Saitoh, M., Notani, K., Tei, K., Totsuka, Y., Takinami, S., . . . Kitagawa, Y. (2008). Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med*, *22*(3), 177-184. doi:10.1007/s12149-007-0097-9
- Zhang, L., Williams, M., Poh, C. F., Laronde, D., Epstein, J. B., Durham, S., . . . Rosin, M. P. (2005). Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res*, *65*(17), 8017-8021. doi:10.1158/0008-5472.can-04-3153

10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überlebensraten und relative 5-Jahres-Überleben nach Erstdiagnose Mundhöhlenkarzinom, modifiziert nach (Kaatsch P, 2019).....	3
Abbildung 2: VELscope vor einer Biopsie der Zunge, modifiziert nach (Cicciù et al., 2019)	8
Abbildung 3: Lymphknotenlevel nach Robbins, modifiziert nach (Robbins et al., 2002).....	19
Abbildung 4: Präoperatives CT-Bild mit starken Artefakten	32
Abbildung 5: Prä- (li.) und postoperatives (re.) CT mit Vermessung der Länge und Breite des Defektes	33
Abbildung 6: posteriorer Abstand zum Kiefergelenk im prä- und postoperativen CT-Bild.....	33
Abbildung 7: Vorgehen bei der Probengewinnung, modifiziert nach (Nieberler et al., 2014).....	37
Abbildung 8: Abstriche entnommen aus gesunden und karzinom-infiltrierten Gewebe in Hematoxylin.....	38
Abbildung 9: Gesamtverteilung erkrankte Männer und Frauen der Hauptuntersuchungs- und Kontrollgruppe ...	40
Abbildung 10: Altersverteilung insgesamt und abhängig vom Geschlecht (Hauptuntersuchungsgruppe).....	41
Abbildung 11: Altersverteilung insgesamt und abhängig vom Geschlecht (Kontrollgruppe).....	41
Abbildung 12: Verteilung der Lokalisation des Plattenepithelkarzinoms.....	42
Abbildung 13: Einteilung des Patientenkollektivs nach dem Karnofsky-Index.....	43
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der prä- und postoperativen Differenz für die vermessene Breite	48
Abbildung 15: Durchschnittlicher Abstand rechts und links vom Referenzpunkt.....	49
Abbildung 16: Referenzpunkte rechts	50
Abbildung 17: Referenzpunkte links.....	50
Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der prä- und postoperativen Differenz für die vermessene Breite der MRT	54
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung für die Ursache der zusätzlichen MRT-Anfertigung	55
Abbildung 20: Ergebnisse der histologischen Aufbereitung	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der UICC, 8.Auflage, modifiziert nach (Wittekind, 2017)	14
Tabelle 2: Tumorstadieneinteilung nach UICC-Klassifikation, 8.Auflage, modifiziert nach (Wittekind, 2017) ..	15
Tabelle 3: Klassifikation der Halslymphknoten nach Robbins, modifiziert nach (Robbins et al., 2002)	19
Tabelle 4: Patientendaten, eingeteilt nach der TNM-Klassifikation, 8.Auflage	26
Tabelle 5: Übersicht über die Art der verwendeten Resektion und Rekonstruktion sowie der adjuvanten Strahlentherapie.....	27
Tabelle 6: Übersicht über den Abstand zwischen Bildgebung und Operation	29
Tabelle 7: Technische Parameter der CT-Scanner.....	31
Tabelle 8: Prä- und postoperative CT-Untersuchung	31
Tabelle 9: Prä- und postoperative MRT- Bildgebung	34
Tabelle 10: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation von präoperativer OPT und postoperativer Histologie.....	44
Tabelle 11: Übersicht über die Anzahl der Artefakte in der CT-Bildgebung	45
Tabelle 12: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen CT mit der postoperativen Histologie.....	45
Tabelle 13: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen CT mit der postoperativen Histopathologie im Hinblick auf die Infiltration.....	46
Tabelle 14: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen CT mit der postoperativen Histopathologie im Hinblick auf die Arrosion	47
Tabelle 15: Ergebnisse der präoperativen Thorax-CT und der postoperativen Histopathologie.....	51
Tabelle 16: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen MRT mit der postoperative Histopathologie	52
Tabelle 17: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen MRT mit der postoperativen	

<i>Histopathologie im Hinblick auf die Infiltration.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 18: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation der präoperativen MRT mit der postoperativen Histopathologie im Hinblick auf die Arrosion</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 19: Ergebnisse der intraoperativen Knochenzytologie</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 20: Übersicht über die Risikoreduktion durch die Anwendung der ICAB</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 21: Einteilung der Patienten nach der pTNM-Klassifikation der UICC.....</i>	<i>59</i>

11. Danksagung

Mein Dank richtet sich an meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Dr. med. dent. Klaus Dietrich Wolff, Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München für die Überlassung des Themas.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Markus Nieberler für die Betreuung bei der Durchführung und Anfertigung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr.med. Herbert Stimmer für die Unterstützung bei Auswertung der bildgebenden Diagnostik bedanken.

Vielen Dank an meine Eltern und meine beiden Schwestern. Ohne euch hätte ich das alles nicht erreicht.

Ein herzliches Dankeschön an meine Freunde, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit stets motiviert haben. Insbesondere möchte ich Basti für seine Tipps, seine Motivation sowie für die Durchsicht meiner Dissertation danken.