

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Kopf – Neuro – Zentrum

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie

Direktor: Prof. Dr. Dr. Martin Gosau

## **„Einfluss und Vorhersagewahrscheinlichkeit der präoperativen radiologischen Diagnostik beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle auf die folgenden Therapieentscheidungen“**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Kai Nikolas Schlürmann

aus Fulda, Deutschland

Hamburg 2020

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:  
07.08.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:**

**PD Dr. Dr. Henning Hanken**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:**

**Prof. Dr. Ibrahim Nergiz**

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1. Theoretischer Hintergrund .....	6
1.2. Diagnose des PEC der Mundhöhle am UKE.....	7
1.2.1. Klinische Untersuchung .....	8
1.2.2. Bildgebende Verfahren .....	10
1.2.2.1. Die Computertomographie (CT) .....	10
1.2.2.2. Die Magnetresonanztomographie (MRT).....	12
1.2.2.3. Die digitale Volumentomographie (DVT) .....	13
1.2.3. Gewebeprobe und histopathologische Untersuchung.....	14
1.2.4. Staging.....	15
1.2.5. Die postoperative Diagnostik .....	17
1.2.5.1. Das Präparat des Primärtumors .....	18
1.2.5.2. Das Präparat der zervikalen Lymphknotenmetastasen .....	18
1.2.5.3. Zusätzliche bildgebenden Verfahren .....	19
1.3. Die Therapie des PEC der Mundhöhle.....	19
1.3.1. Die chirurgische Therapie des Primärtumors .....	20
1.3.2. Die Neck Dissection (ND) .....	23
1.3.3. Strahlentherapie/Chemotherapie .....	26
1.3.4. Die Behandlung des lokoregionären Rezidivs.....	27
1.3.5. Die palliative und palliativmedizinische Therapie .....	28
1.4. Intention der Arbeit.....	28
1.5. Arbeitshypothesen .....	30

1.6. Forschungsfragen .....	30
2. Material und Methode.....	32
2.1. Studiendesign .....	32
2.2. Statistikplanung.....	33
2.3. Literaturrecherche .....	37
3. Ergebnis.....	39
3.1. Statistische Auswertung.....	39
3.1.1. Analyse des Patientengutes.....	39
3.1.2. Berechnungen für die Arbeitsfragen 1 bis 4 .....	53
3.1.3. Berechnungen für die Arbeitsfragen 5-6 .....	61
3.1.4. Berechnungen für die Arbeitsfragen 7-8 .....	74
1.2. Ergebnisse der Literaturrecherche .....	83
4. Diskussion.....	103
4.1. Diskussion der Methode.....	103
4.1.1. Diskussion der Eignung des Patientengutes.....	103
4.1.2. Diskussion des Studiendesigns .....	106
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	107
4.2.1. Diskussion der Arbeitsfrage 1 .....	110
4.2.2. Diskussion der Arbeitsfrage 2 .....	115
4.2.3. Diskussion der Arbeitsfrage 3 .....	119
4.2.4. Diskussion der Arbeitsfrage 4 .....	123
4.2.5. Diskussion der Arbeitsfrage 5 .....	126
4.2.6. Diskussion der Arbeitsfrage 6 .....	130
4.2.7. Diskussion der Arbeitsfrage 7 .....	134
4.2.8. Diskussion der Arbeitsfrage 8 .....	136
4.3. Medizinethische Diskussion des Begriffs „Übertherapie“ .....	140

4.4. Beantwortung der Arbeitshypothese und Fazit.....	142
5. Zusammenfassung .....	145
6. Abkürzungsverzeichnis .....	148
7. Literaturverzeichnis.....	150
8. Abbildungsverzeichnis.....	169
9. Tabellenverzeichnis.....	171
10. Danksagung.....	175
11. Lebenslauf .....	176
12. Eidesstattliche Erklärung.....	176

## 1. Einleitung

Die jährliche Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms (PEC) der Mundhöhle liegt in der BRD bei etwa 10 000 Neuerkrankungen. Weltweit werden mehr als 500 000 Neufälle pro Jahr registriert (Wolff et al., 2012). Damit ist das Plattenepithelkarzinom (PEC) die sechsthäufigste maligne Neoplasie. Etwa dreiviertel der Erkrankten sind männlich (Scheer, Zöller & Kreppel, 2012) mit einem Altersgipfel um das 60. Lebensjahr (Howaldt, Vorast, Blecher, Reicherts & Kainz, 2004). Tumoren der Mundhöhle gehen fast ausschließlich (zu 95%) vom unverhornten Plattenepithel der Mundschleimhaut aus (Talamini et al., 2002). Die Prognose des PEC der Mundhöhle ist abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose, der Ausdehnung und Ausbreitung des Tumors, dem Differenzierungsgrad, der Lokalisation und vom Befall der Lymphknoten im Halsbereich. Als Hauptrisikofaktoren gelten Alkohol- und/oder Tabakabusus und/oder eine einseitige Ernährung (Dahlstrom et al., 2003). Die Therapie ist konsequent interdisziplinär ausgerichtet und vereinigt die Kompetenz aller beteiligten Fachrichtungen (Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG), Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO), Strahlentherapie, Onkologie, Allgemein- und Zahnmedizin) (Wolff et al., 2012). Die Erstdiagnose basiert auf einer klinischen Untersuchung, dem histologischen Nachweis anhand einer Gewebeprobe und einer präoperativen radiologischen Diagnostik zur Einschätzung einer potentiellen Knocheninvasion und des Befalls von Lymphknoten des Halses. Hierzu kommen in der Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg (UKE) die Computertomografie (CT), die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Digitale Volumentomographie (DVT) zum Einsatz. Die aus diesen bildgebenden Verfahren abgeleiteten Erkenntnisse haben wesentlichen Einfluss auf die folgenden Therapieentscheidungen. Daher möchte die vorliegende Arbeit dazu beitragen, die Eignung der drei verwendeten Verfahren zur präoperativen Tumordiagnostik des PEC der Mundhöhle zu untersuchen und zu bewerten.

## 1.1. Theoretischer Hintergrund

Der folgende theoretische Teil der Arbeit dient der Darstellung und Erläuterung aller zum Verständnis der Studie notwendigen Basisinformationen zur Diagnostik und Therapie des PEC der Mundhöhle am UKE. Im Wesentlichen wird hierbei der verwendete Diagnose/Therapie-Algorithmus nachvollzogen, der sich an der S3 Leitlinie aus dem Jahr 2012 (verlängerte Gültigkeit nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat bis November 2017) orientiert.

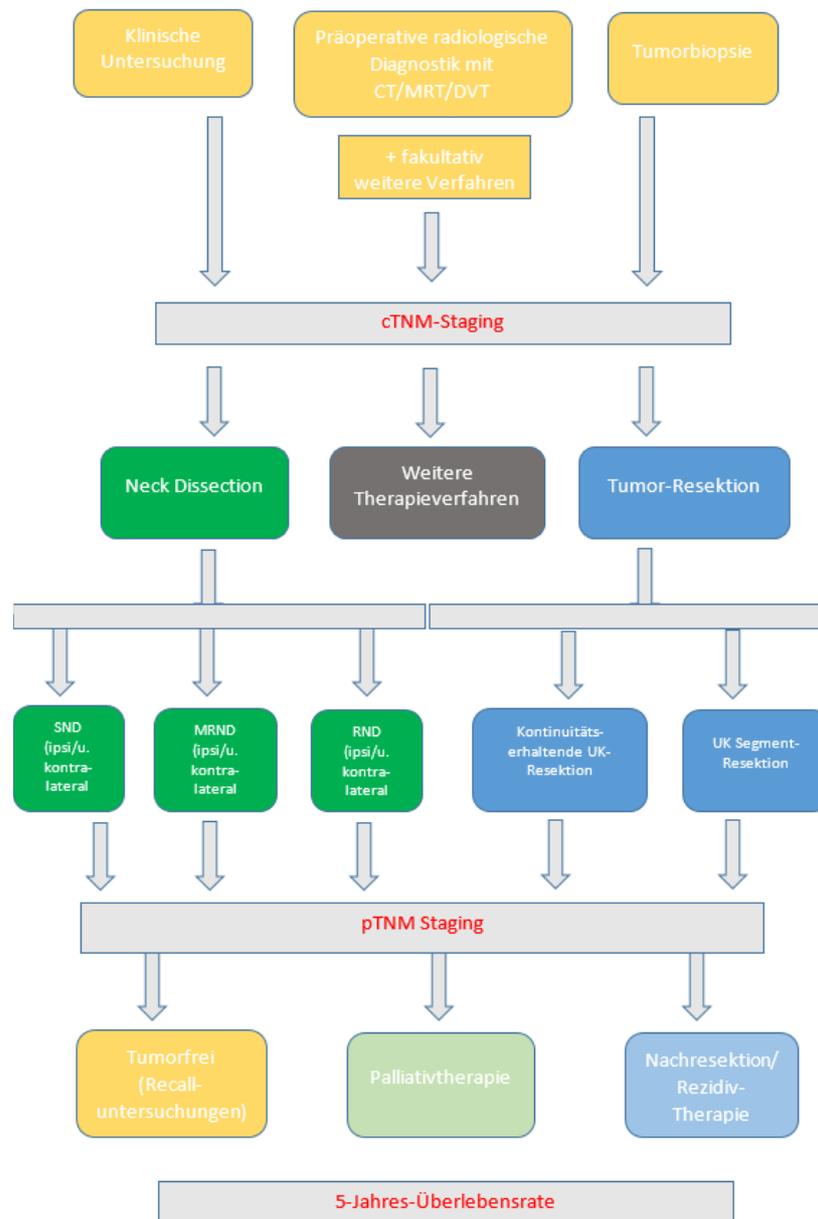


Abbildung 1: Vereinfachter Diagnose/Therapiealgorithmus des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle

## 1.2. Diagnose des PEC der Mundhöhle am UKE

Hauptbestandteile der Anfangsdiagnose sind zunächst eine mund-, kiefer- und gesichtschirurgische, zahnmedizinische und ggf. HNO-ärztliche klinische Untersuchung, eine präoperative radiologische Diagnostik und eine Gewebeentnahme. Dabei sollte die Tumorbiopsie erst nach der Bildgebung erfolgen, da ansonsten das Kontrastmittelverhalten im zu untersuchenden Bereich verändert sein könnte (Wolff et al., 2012). Um das Ausmaß der Erkrankung und damit die indizierte Therapie festlegen zu können, müssen weitere Untersuchungen, wie eine Röntgenaufnahme des Thorax oder ein CT des Thorax durchgeführt werden. Eventuell werden noch ein CT beziehungsweise eine Sonographie des Oberbauchs (Ausschluss von Fernmetastasen), eine Szintigraphie (Ausschluss bzw. Ausmaß einer Knocheninfiltration), eine Halssonographie (Ausschluss von Lymphknotenmetastasen) und eine Panendoskopie (Suche nach Zweitkarzinomen) angefertigt (Scheer, Zöller & Kreppel, 2012) (s. Tab. 1).

**Tabelle 1: Übersicht über Staging-Untersuchungen beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle**

Eigene Darstellung nach (Scheer, Zöller & Kreppel, 2012, o. S.)

Staginguntersuchungen	Klinische Bedeutung
Computertomographie	Knocheninfiltration & Lymphknotenmetastasen
Digitale Volumetomographie	Knocheninfiltration & Zahnstatus
Magnetresonanztomographie	Weichteildiagnostik
Röntgenaufnahme des Thorax	Screening auf Fernmetastasen
Oberbauchsonographie	Screening auf Fernmetastasen
Szintigraphie	Knocheninfiltration & Fernmetastasen
Halssonographie	Lymphknotenmetastasen
Probiopsie	Histologische Diagnosesicherung
Panendoskopie	Suche nach Zweitkarzinomen

Anhand dieser so gewonnenen Informationen erfolgt eine Einteilung des Tumors in die cTNM-Klassifikation, das sogenannte „Staging“ (Scheer, Zöller & Kreppel, 2012). Dabei muss zwischen einer cTNM-Klassifikation und einer pTNM-Klassifikation differenziert werden. Die klinische TNM (cTNM) ist eine vorläufige diagnostische Einteilung, die auf allen präoperativ zur Verfügung stehenden Informationen basiert und Resultat des Staging ist. Die pathologische TNM (pTNM) berücksichtigt auch die Ergebnisse aller postoperativen histopathologischen Untersuchungen und dient dazu, die anfänglich erarbeitete Therapiestrategie zu überprüfen und gegebenenfalls zu modifizieren.

### **1.2.1. Klinische Untersuchung**

Die klinische Untersuchung bezieht sich auf alle unklaren Veränderungen der Mundschleimhaut, die seit mehr als 14 Tagen bestehen und nicht ganz eindeutig einer Irritation (z.B. eine Prothesendruckstelle) oder einer Verletzung (z.B. durch eine kieferorthopädische Apparatur) zuzuordnen sind (Irmey, Jordan, Stieber, Schwenger & Ehrenfeld, 2010). Ein Überschuss an Gewebe und ein Gewebedefekt sind dabei gleichermaßen zu beachten. Es folgt eine farbliche Beurteilung der betreffenden Stelle. Durch ein vorsichtiges Betasten wird geprüft, ob die Läsion Verhärtungen aufweist. Ein Leitsymptom des PEC ist eine Keratinisierung der Schleimhaut. Diese Verhornung imponiert meist als leukoplakische (weiße) Auflagerung an einem seitlichen Randwall eines zentralen Ulkus (Irmey, Jordan, Stieber, Schwenger & Ehrenfeld, 2010) (s. Abb. 2).



## **Abbildung 2: Plattenepithelkarzinom der Zunge**

(Kreppel, Zöller & Scheer, 2012, o. S.)

Eine Vorstufe eines solchen Ulkus kann sich jedoch auch lediglich als knotige Verdickung des Epithels oder eher flächige Läsion darstellen, die im weiteren Verlauf der Erkrankung dann dazu tendiert in Form eines Zapfens in die Tiefe zu wachsen. Fakultative Begleitsymptome sind eine Schwellung der Halslymphknoten, eine Lockerung benachbarter Zähne, Mundgeruch, Blutungen, umschriebene Taubheitsgefühle und/oder eine eingeschränkte Beweglichkeit der Zunge. Generalisierte Symptome sind eine unklare Gewichtsabnahme, mangelnder Appetit, Antriebslosigkeit und ein erhöhtes Schlafbedürfnis (Irmey, Jordan, Stieber, Schwenzler & Ehrenfeld, 2010). Auch bei einem klinisch relativ unspektakulären Befund sind bei der Erstvorstellung bei fast der Hälfte der Patienten (40%) bereits Lymphknotenmetastasen feststellbar (Kruchten, 2011). Dahingegen treten Beeinträchtigungen der Kaufunktion, der Mundöffnung Schluckbeschwerden und ausstrahlende Schmerzen erst in einem relativ weit fortgeschrittenen Tumorstadium auf. Dann ist auch eine Invasion in den Knochen des Alveolarfortsatzes möglich. PEC der Mundhöhle können auch multilokulär Vorkommen und bereits zu einem frühen Zeitpunkt in die Lunge streuen, falls LK befallen sind. Daher sollte bereits zeitgleich mit der zahnmedizinischen klinischen Untersuchung eine fachärztliche Untersuchung der Lunge beziehungsweise eine Bronchoskopie erfolgen (Chow, Lee, Choi, Chan & Lam, 2009).

Es gibt hinsichtlich der Lokalisation der Neoplasie sechs anatomische Bezirke der Mundhöhle, die mit ICD Codes ((ICD-10 C00, C02-C06) International Classification of Diseases) versehen sind: An der Mundschleimhaut sind das die Regionen der Oberlippe und Unterlippe, der Wange, der Retromolarregion und der obere und untere Mundvorhof. Den zweiten und dritten Bezirk bildet der gesamte Oberkiefer- beziehungsweise Unterkieferalveolarfortsatz inklusive der befestigten Gingiva. Der vierte Bereich betrifft den harten Gaumen. Eine häufige Lokalisation des PEC ist auch an der Zunge festzustellen. Hier wird zwischen dem Zungenrücken und der Unterseite der Zunge unterschieden. Der sechste Bezirk schließt den gesamten Mundbodenbereich ein (Wittekind, 2017). Vier von

fünf PEC der Mundhöhle sind in der fünften und sechsten Region (vorderer, seitlicher Zungenrand und im vorderen Mundbodenbereich) in unmittelbarer Nähe zum knöchernen Unterkiefer lokalisiert (Reichart, 2000).

### **1.2.2. Bildgebende Verfahren**

Als bildgebende Verfahren im Rahmen der Primärdiagnostik werden am UKE eingesetzt: CT, MRT, DVT, OPG (Orthopantomogramm), Sonographie (Ultraschall), PET (Positronen- Emissions Tomographie)-CT, Szintigraphie, ÖGD (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie) und die Pandendoskopie (Endoskopie der oberen Atem- und Speisewege). Als Goldstandard hinsichtlich der Beurteilung einer möglichen Knocheninvasion eines PEC der Mundhöhle und zur Klassifikation des Tumors (T-Kategorie) gelten die CT und MRT Verfahren (Vidiri et al., 2010).

Für die Wertigkeit des neueren DVT Verfahrens für die Primärdiagnostik besteht derzeit noch keine gesicherte Evidenz (Wolff et al., 2012). Das OPG wird lediglich zur zahnmedizinischen Basisdiagnostik verwendet und gilt für die Tumordiagnostik als unzureichend (Rao et al., 2004). Da die vorliegende Studie den Einfluss und die Vorhersagewahrscheinlichkeit der präoperativen radiologischen Diagnostik beim PEC der Mundhöhle auf die folgenden Therapieentscheidungen des CT, des MRT und des DVT vergleichen will, werden diese drei Verfahren im Folgenden genauer erläutert.

#### **1.2.2.1. Die Computertomographie (CT)**

Die Computertomographie (CT) ist ein Schnittbildverfahren, welches auf der Röntgentechnik basiert. Hauptvorteil im Vergleich zu einer konventionellen Röntgenaufnahme ist die Möglichkeit verschiedene Strukturen überlagerungsfrei darzustellen, da die Strahlenquelle aus verschiedenen Richtungen auf das Objekt trifft. Der Hauptnachteil besteht in einer relativ hohen Strahlenbelastung für den Patienten (Buzug, 2004).

Die Aufnahmedauer moderner CT-Gerätevarianten beträgt nur wenige Sekunden. Beim Spiral-CT dreht sich die Strahlenquelle spiralförmig um den

Patienten. Bei der Erweiterung dieses Typs (Mehrzeilen-Spiral-CT) wird zusätzlich die Anzahl der Detektoren erhöht und auf diese Weise die Möglichkeiten der bildlichen Darstellung erweitert. Computertomographen der neuesten Generation (Volumen-CT und Dual-Source-CT) sind in der Lage mehrere hundert Schichten pro Drehung zu scannen. Das Dual-Source-System arbeitet dafür mit zwei voneinander unabhängigen Strahlenquellen. Damit können Artefakte und Bildstörungen weiter minimiert werden (DKFZ, 2014).

### **Artefakte**

Trotz dieser Innovationen lassen sich Artefakte jedoch nie gänzlich ausschließen. Bei der CT-Bildgebung haben sie zum Teil gerätebedingte-, patientenbedingte und/oder physikalische Ursachen (Buzug, 2004).

Zu den gerätebedingten Artefakten zählt der sogenannte „Kanteneffekt“. Synonyme sind Teilvolumeneffekt oder Partialvolumeneffekt. Er kommt dadurch zustande, dass ein Detektor einen scharfen Übergang der Intensität innerhalb seines Auflösungsgebietes als Mittelwert errechnet. Somit kommt es zu einer unscharfen und leicht verschwommenen Darstellung der Kanten (Thiel & Haßfeld, 2001).

Das wichtigste patientenbedingte Artefakt entsteht sowohl durch eine willkürliche Bewegung des Patienten, als auch durch seine Atmung oder seinen Herzschlag. Im Bereich der Mundhöhle ist auch mit Metallartefakten durch prothetische Rekonstruktionen zu rechnen. Es kommt zu streifenförmigen Projektionen, die sich vom Metall ausgehend über die gesamte CT-Aufnahme erstrecken (Thiel & Haßfeld, 2001).

Zu der Gruppe der physikalischen Artefakte gehört das sogenannte „Aufhärtungs-Artefakt“. Synonyme sind fading oder dishing. Er entsteht dadurch, dass die Energie der Röntgenstrahlung nicht vollkommen konstant ist und führt zu schattenförmigen Darstellungen auf dem CT-Bild (Buzug, 2004).

### **1.2.2.2. Die Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die Magnetresonanztomographie (MRT oder Kernspintomographie) ist ebenfalls ein Schnittbildverfahren mit einer dreidimensionalen Anwendungsmöglichkeit (Schmidt, Haug, Schoenberg & Reiser, 2006). Allerdings kommt sie ohne die Anwendung von potentiell schädlichen Röntgenstrahlen aus. Nachteilig wirken sich der erhöhte Zeitbedarf (etwa 15-20 Min) für die Erstellung der MRT-Aufnahmen und die relativ hohen Kosten aus (Reiche, 2017).

Obwohl die MRT Bildgebung nebenwirkungs- und risikoarm ist, gibt es spezielle Kontraindikationen für dieses Verfahren. Diese beziehen sich auf alle Strukturen in einem menschlichen Körper, die verstärkt auf die Anwendung einer magnetischen Kraft durch Erwärmung reagieren (z. B. Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate, Stents, Metallsplitter, Knochennägel,- Schrauben oder Platten, Implantate und/oder prothetischer Zahnersatz). Die Domäne des MRT ist die Darstellung von Weichgewebe. In der Ausschlussdiagnostik von malignen Veränderungen leistet sie einen wichtigen Beitrag. Hierin ist sie anderen bildgebenden Verfahren überlegen. Allerdings sinkt die Darstellungsmöglichkeit der jeweiligen Gewebe mit deren Wassergehalt. Daher ist das MRT für die Tumordiagnostik in Hartgeweben wie beispielsweise dem Kieferknochen der CT-Darstellung unterlegen (Schiwarth, 2016). In der Tumordiagnostik wird die MRT-Diagnostik oftmals mit anderen Verfahren kombiniert. Beispiele sind die intraoperative Magnetresonanztomographie, die Magnetresonanz-Angiographie (MRA) und das PET-MRT (DKFZ, 2017).

#### **Artefakte**

Nachfolgend werden die am häufigsten vorkommenden Artefakte der Bildgebungen erläutert.

Vergleicht man die Artefakt-Anfälligkeit von MRT und CT, so ist das Magnetresonanzverfahren störungsanfälliger. Auch hier gibt es gerätebedingte-, patientenbedingte und/oder physikalische Ursachen.

Analog zum Partialvolumeneffekt des CT gibt es auch beim MRT immer dann einen Kantenartefakt, wenn die Unterschiede der Signalstärke bei den

Übergängen von einem Gewebetyp zu einem anderen Typ groß sind und diese Grenze innerhalb eines „Voxel“ (3D Entsprechung zum „Pixel“) liegt. Dabei codiert ein Voxel etwa  $\text{mm}^3$ . Es resultiert eine Unschärfe (Suter, 2001).

Die Gruppe der Bewegungsartefakte sind beim MRT aufgrund der langen Zeitdauer der Untersuchung ein großes Problem. Selbst bei sehr guter Compliance des Patienten kann er seine physiologischen Bewegungen (z.B. den Herzschlag, den Blutfluss, die Atmung und die Darmperistaltik) nicht abstellen. Es resultiert das sogenannte „ghosting“ (Weishaupt, 2009).

Bildverzerrungen können auch durch die magnetische Suszeptibilität entstehen. Diese physikalische Größe ist ein Maß für die Eigenschaft von Geweben oder Stoffen (z.B. Metallen) sich durch ein externes Magnetfeld magnetisieren zu lassen. Dadurch kann das bereits bestehende Magnetfeld zusätzlich verstärkt werden (Wameling & Billebaut, 2014).

Bei der digitalen Berechnung des Bildes durch das Computerprogramm werden aperiodische Signale in ein kontinuierliches Spektrum zerlegt (Fourier-Transformation). Durch diesen Rechenprozess können ebenfalls diverse Unregelmäßigkeiten in der bildlichen Darstellung auftreten (Suter, 2001).

### **1.2.2.3. Die digitale Volumentomographie (DVT)**

Die digitale Volumentomographie (DVT; *Cone beam computed tomography*) ist genau wie das CT ein auf der Röntgentechnik basierendes Schnittbildverfahren. Es erlaubt eine dreidimensionale Rekonstruktion des Untersuchungsobjektes bei einer relativ geringen Strahlenbelastung (Rother, 2006). Es ist primär geeignet auch kleinere Hochkontraststrukturen darzustellen. Für die Bildgebung im Weichgewebe ist es aufgrund der geringeren Kontrastauflösung nur bedingt einsetzbar (Loubele, Jacobs & Maes, 2008).

Das Rekonstruktionsergebnis wird dreidimensional in kugelförmiger oder zylindrischer Form dargestellt. Die Bilder setzen sich aus Voxeln mit Kantenlängen von 0,08 - 0,40 Millimetern zusammen (Ritter, Neugebauer & Zöller, 2009). Die Auflösung ist abhängig von der Voxelzahl pro Volumeneinheit.

Moderne DVT-Geräte können mehr als 2000 dieser Bildpunkte in 1 mm<sup>3</sup> darstellen (Kopp & Ottl, 2010). Die Größe der Voxel ist wiederum abhängig von der Einstellung des *Field of View* (FoV). Um eine gute Auflösung zu gewährleisten sollten bei einer Vergrößerung des FoV eine Verkleinerung der Voxel eingestellt werden. Dies geht jedoch nur bei der Verwendung von Flachbilddetektoren (Becker, 2012).

### **Artefakte**

Bei Verwendung der gefilterten Rückprojektion als Bildrekonstruktionsschema können Unschärfen auftreten (Kramme, 2011). Ebenso kommt es beispielsweise durch metallhaltigen festsitzenden Zahnersatz zu Auslöschungsartefakten oder Aufhärtungsartefakten, die unter Umständen noch ausgeprägter ausfallen, als bei einer konventionellen CT-Aufnahme (Zhang, Zhang & Zhu, 2007).

Bei einer willkürlichen oder unwillkürlichen Bewegung des Patienten während der Aufnahme kommt es weniger zu einer räumlichen Verzerrung wie beim CT, sondern eher zu einer Reduzierung des Auflösungsvermögens. Dadurch leidet die geometrische Präzision jedoch nicht. Daher ist die DVT-Technik geeignet im Rahmen einer Hochkontrastdarstellung Tumoren innerhalb von Hartgeweben darzustellen. Somit überschneidet sich ihr Indikationsbereich bei der Hartgewebisdarstellung mit dem der CT-Technik (Rother, 2006).

#### **1.2.3. Gewebeprobe und histopathologische Untersuchung**

Der eigentliche Nachweis eines Tumors erfolgt durch die histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe. Die Biopsie wird dabei nicht aus dem Zentrum des Tumors (Nekrosezone), sondern aus dem Randbereich (Progressionszone) entnommen. Eine Inzision mit einem scharfen Skalpell ist dafür geeigneter als eine Bürstenbiopsie, die vermehrt falsch negative Befunde generiert (Wolff et al., 2012). Bei einem unklaren Befund der histopathologischen Untersuchung sollte die Gewebeentnahme wiederholt werden (Bailey, Blanchaert & Ord, 2001; Barnes, Eveson, Reichart & Sidransky, 2005). Die histopathologische Anfangsuntersuchung hilft dabei, den Tumor in die cTNM-Klassifikation einzuteilen.

#### 1.2.4. Staging

Beim dem aus der beschriebenen Anfangsdiagnostik resultierenden Staging des Tumors geht es darum, seine Malignität und sein Schadenspotential (Prognose) möglichst detailliert zu erfassen. Zudem soll durch ein einheitliches Klassifikationsschema gewährleistet sein, dass die Ergebnisse von klinischen Studien vergleichbar sind und evaluiert werden können. Dafür wird am UKE das von der UICC (*union internationale contre le cancer*) propagierte TNM-Klassifikationssystem genutzt. Hierbei werden die Tumorausdehnung in Zentimetern (T-Stadium T1- T3) und die Beteiligung benachbarter Strukturen (T-Stadium T4a, T4b) erfasst. Das N-Stadium beschreibt den regionalen Lymphknotenbefall und deren Größe in cm (N-Stadium N1, N2). Das M-Stadium dokumentiert eine Ja/Nein Zuordnung für M0 = keine Fernmetastasen und M1= Fernmetastasen (s. Tab. 2).

Kritiker der TNM-Klassifikation bemängelten, dass die Einteilung dem differenzierten Charakter einer malignen Neoplasie nur bedingt gerecht wird und daher nur eine deskriptive Funktion haben kann (Carr, 1983). Daher wird mittlerweile eine neuere Modifikation der TNM-Klassifikation für Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches empfohlen (8. Auflage; 2017). Diese erweitert die N-Stadien in vier Kategorien: N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen (Lk); N1 = solitärer ipsilateraler Lk  $\leq 3$  cm; N2a = solitärer ipsilat. Lk  $> 3$  bis  $\leq 6$  cm; N2b = multiple ipsilaterale Lk  $\leq 6$  cm; N2c = bilaterale Lk  $\leq 6$  cm; N3 = Lk  $> 6$  cm; N3a = Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung; N3b = Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung (Kübrich, 2017). Die folgende Tabelle zeigt die aktualisierte 8. Auflage der Klassifikation (Doescher, Veit & Hoffmann, 2017, S. 958).

**Tabelle 2: TNM-Klassifikation für Mundhöhlenkarzinome.**

(Doescher, Veit, & Hoffmann, 2017, S.958)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tcis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und 5 mm oder weniger maximale Invasionstiefe
T2	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mehr als 5 mm aber nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder maximale Invasionstiefe von mehr als 10 mm
T4a	Lippe: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, in Mundhöhlenboden oder in Haut (Kinn oder Nase)
T4a	Mundhöhle: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen der Maxilla oder Mandibula, in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Lippe und Mundhöhle: Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung*
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Da ein Teil der Datenerhebung jedoch vor der Einführung des neuen TNM Systems erfolgte, wird in der vorliegenden Arbeit auf das UICC-System Bezug genommen.

### 1.2.5. Die postoperative Diagnostik

Im Rahmen der postoperativen Untersuchungen werden das entfernte Tumorgewebe, das Knochenresektat (falls vorhanden) und die entfernten Lymphknoten histologisch ausgewertet und fakultativ noch weitere bildgebende Verfahren eingesetzt. Die Ergebnisse werden in der pTNM-Klassifikation zusammengefasst und dokumentiert. Diese Einteilung ist die Grundlage für eine Bestimmung des Erkrankungsstadiums und wegweisend für das weitere therapeutische Vorgehen.

In der Stadiengruppierung der UICC für das PEC der Mundhöhle werden die einzelnen deskriptiven Parameter der pTNM-Einteilung mit einer Wichtung belegt. Beispielsweise führt das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1) unabhängig von den Parametern T und N automatisch zur Eingruppierung in das höchste Krankheitsstadium (Stadium IVc). Das Vorliegen einer Tumorinvasion in den Kieferknochen erhöht den T-Wert automatisch auf T4, unabhängig von der Ausdehnung des Tumors in Millimetern (Wieker, 2012). Das Krankheitsstadium 0 beschreibt das Vorliegen eines *Carcinoma in situ* (Tcis) (s. Tab. 3).

**Tabelle 3: Stadiengruppierung für Mundhöhlenkarzinome**

(Scheer, Zöller, & Kreppel, 2012)

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1,T2, T3	N1, N0,N1	M0 Mo
IVa	T1,T2,T3 T4a	N2, N0,N1,N2	M0 Mo
IVb	jedes T T4b	N3, jedes N	M0 M0
IVc	jedes T	jedes N	M1

### **1.2.5.1. Das Präparat des Primärtumors**

Für die histologische Auswertung des Tumorpräparates ist es von großer Bedeutung, dass die genaue anatomische Entnahmestelle dokumentiert wurde und mit einem ausreichenden Abstand zum Tumorrand (mindestens 10 mm) reseziert wurde. Das Belassen eines Residualtumors (R+ Situation) muss ebenfalls detailliert beschrieben werden. Diese Informationen müssen dem Pathologen zwingend zugänglich gemacht werden (Wolff et al., 2012).

Am UKE werden folgende Parameter dokumentiert: die Lokalisation des Tumors, die Größe des Tumors in mm, der histologische Typ des Tumors, der histologische Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading), die Invasionstiefe in mm und ob Invasionen von Lymph- oder Blutgefäßen oder perineurale Invasionen nachweisbar sind. Es erfolgt eine differenzierte Einteilung in ein pT-Stadium. Bei einem Teil der Patienten wird auch eine Schnellschnitthistologie durchgeführt. Obwohl der Nutzen dieses Verfahrens bisher noch nicht mit ausreichender Evidenz belegt werden konnte, gilt sie als ein probates Mittel, um eine R0-Resektion abzusichern (Ribeiro, Goddon, Wilson, Butterworth & Woodwards, 2003).

### **1.2.5.2. Das Präparat der zervikalen Lymphknotenmetastasen**

Das Neck Dissection-Präparat gibt nicht nur histologische Hinweise auf die Qualität des Lymphknotenbefalls, sondern auch die Quantität und die Lokalisation der entnommenen Lymphknoten (LK) ist wichtig. Dabei verschlechtert sich die Prognose mit einer erhöhten Anzahl von befallenen Knoten. Zudem wirkt es sich ebenfalls negativ aus, wenn kaudale Bereiche (Level IV und Level V) betroffen sind. Eine Vergrößerung der LK mit einer Kapselüberschreitung ist ebenfalls ungünstig (Woolgar, Rogers, Lowe, Brown & Vaughan, 2003).

Im Zusammenhang mit der histopathologischen Untersuchung des Präparates von zervikalen Lymphknotenmetastasen werden am UKE die Parameter Nodal pos/neg, die Größe der Lymphknotenmetastase in mm, das Level der positiven LK, die Anzahl der positiven LK, die Anzahl der pos. LK/Präparat und die

extrakapsuläre Ausdehnung (ECE) erfasst. Anhand dieser Daten erfolgt eine differenzierte Einteilung in ein pN-Stadium (N0 bis zum Endbefund Nx).

### **1.2.5.3. Zusätzliche bildgebenden Verfahren**

Die weitere Diagnostik mittels bildgebender Verfahren ergänzt die Befundung der Resektate und erfolgt nach Beurteilung der Gesamtsituation durch ein Expertengremium. Durch den fakultativen Einsatz von Sonographie, PET-CT, ÖGD, Szintigraphie und/oder weiteren Röntgenaufnahmen wird die pTNM-Klassifikation präzisiert und das weitere therapeutische Vorgehen daran angepasst.

Beim Auftreten eines Erst- oder auch Zweitrezidivs wird analog verfahren.

## **1.3. Die Therapie des PEC der Mundhöhle**

Am UKE wird die Therapiestrategie individuell für jeden Patienten von den Mitgliedern des Tumorboards erarbeitet. Das Gremium des Tumorboards ist interdisziplinär besetzt mit Angehörigen der Fachrichtungen MKG, HNO, Radiologie, Onkologie und Strahlentherapie sowie der Pathologie. Somit ist gewährleistet, dass die bestehenden Therapieschemata zum Wohle des Patienten jeweils zeitnah individuell angepasst und modifiziert werden. Die therapeutischen Optionen beinhalten die chirurgische Entfernung des primären Tumors, eine obligate ND, eine Strahlentherapie, eine Chemotherapie, eine spezielle Chemotherapie und/oder eine Radiochemotherapie.

*„Die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ist generell abhängig von der Lage und Größe des Primärtumors, dem Allgemeinzustand des Patienten, der voraussichtlichen behandlungsbedingten Morbidität mit ihren funktionellen und ästhetischen Konsequenzen sowie dem voraussichtlichen Behandlungserfolg“* (Wolff et al., 2012, S. 34).

Daher ist bei der Therapieplanung für ein PEC der Mundhöhle die kurative Ausrichtung der Therapie keine Selbstverständlichkeit. Unter Umständen kommt

das Tumorboard auch zu der Erkenntnis, dass eine palliative Therapieintention der realen Krankheitssituation eher entspricht.

### **1.3.1. Die chirurgische Therapie des Primärtumors**

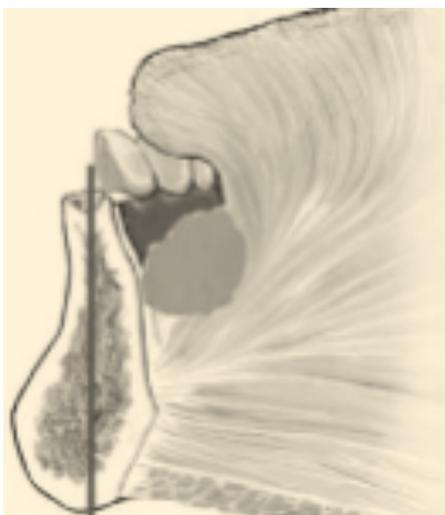
Eine chirurgische Resektion des Primärtumors sollte erfolgen, wenn die Chance besteht, tumorfreie Resektionsränder zu erreichen. Das bedeutet, dass der Tumor vollständig entfernt werden kann, ohne die Lebensqualität des betroffenen Menschen über ein zumutbares Maß hinaus zu beschneiden. Bei einem Abstand der Neoplasie von weniger als 10 mm vom Kieferknochen wird im Allgemeinen die Indikation einer Osteotomie des angrenzenden Knochens gesehen (Reichart et al., 2002). Unter Umständen wird auch auf die Resektion des Primärtumors verzichtet, weil sich die Prognose und die allgemeine gesundheitliche Verfassung des Patienten zu schlecht darstellen (Hossamo, 2015). Bei einer verfehlten R0-Resektion (verbliebener Tumorrest) sollte nachreseziert werden (Bailey, Blanchaert & Ord, 2001).

Befindet sich der Primärtumor im Bereich des Oberkiefers, so müssen der betreffende Teil des Processus alveolaris und des Os palatum entfernt werden. Je nach Lokalisation der Neoplasie müssen auch der Orbita- und/oder Kieferhöhlenboden, Teile des Os zygomaticum, des Os ethmoidale und des Processus pterygoideus reseziert werden. Dadurch resultiert unter Umständen eine fehlende Trennung von Mundhöhle und Nasenhöhle (Hausamen et al., 2012).

Im Unterkiefer werden in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung drei Techniken der Knochenresektion eingesetzt. Dabei sind die Spangen- und die Kastenresektion kontinuierätserhaltend und die Segmentresektion kontinuierätunterbrechend. Wie radikal die Resektion erfolgen sollte, kann in Grenzfällen intraoperativ durch eine Schnellschnittuntersuchung des Periosts entscheiden werden (Abler, Roser & Weingart, 2005). Die knöchernen Absetzungsränder müssen in gesundem Gewebe verlaufen (R0-Resektion) und es dürfen keine histologisch fraglich infiltrierte Grenzgebiete festgestellt werden (Genden et al., 2010). Die Kontinuität des häufig betroffenen Unterkiefers

sollte bei einem vertretbaren Risiko nach Möglichkeit erhalten werden (Namaki et al., 2004). Allerdings darf das Periost nicht infiltriert sein und es sollte ein Abstand zwischen der Neoplasie und dem unteren Rand der Mandibula von mehr als 5 mm bestehen (Abler, Roser & Weingart, 2005). Einige Autoren betonen die Notwendigkeit der Unversehrtheit der Kortikalis als limitierenden Faktor des Erhalts der Knochenspange (Muscatello, Lenzi, Pellini, Giudice & Spriano, 2010). Sollte jedoch bereits bei der präoperativen radiologischen Diagnostik eine Knocheninvasion darstellbar sein, so ist eine kontinuieritätsunterbrechende Resektion anzuraten (Abler, Roser & Weingart, 2005).

1. die Spangenresektion (*sagittal resection*): Hierbei wird an der betroffenen Kieferseite die Kortikalis reseziert, während sie an der kontralateralen Kieferseite mitsamt der Kieferbasis erhalten bleibt. Sie kann je nach Lokalisation des Tumors als Resektion der Innenspange oder der Außenspange indiziert sein (s. Abb. 3). Auch eine schräge Osteotomiefläche ist möglich (s. Abb. 4).



**Abbildung 3: Vertikale (sagittale) Innenspangenresektion**

(Hausamen et al., 2012, S. 495)

2. die Kastenresektion (*rim resection*): Es wird ein „Kasten“ mitsamt Kortikalis herauspräpariert, während die Kieferbasis geschont wird (s. Abb. 4).



**Abbildung 4: Horizontale Kastenresektion (durchgezogene Linie);  
Innenspangenresektion mit schräger Osteotomiefläche (gestrichelte Linie)**

(Hausamen et al., 2012, S. 495)

3. Die Kieferteilresektion: Synonyme für diese Operationstechnik sind die Unterkieferkontinuitätsresektion oder Segmentresektion. Bei dieser radikalen Form der Resektion wird die Kontinuität des Unterkiefers durchbrochen. Der Zugang erfolgt in der Regel von extraoral (Hossamo, 2015). Die Kontinuität kann entweder zeitgleich oder zu einem späteren Zeitpunkt mit Hilfe von Rekonstruktionsplatten aus Titan wiederhergestellt werden (Celik et al., 2002).

Die Autoren Celik et al. wiesen in einer Studie aus dem Jahr 2002 nach, dass bei den kontinuitätserhaltenden Resektionen (*sagittal resection, rim resection*) das Risiko der Entwicklung einer späteren Osteoradionekrose (ORN) größer war, als bei der Unterkieferteilresektion. Als Grund hierfür nannten sie die Deckung des Knochendefektes mit vaskularisiertem Gewebe (Celik et al., 2002). Die spätere Rekonstruktion des Unterkiefers durch ein Knochentransplantat trägt dann erheblich zur Wiederherstellung bzw. Verbesserung der Lebensqualität bei (Rogers et al., 2004).

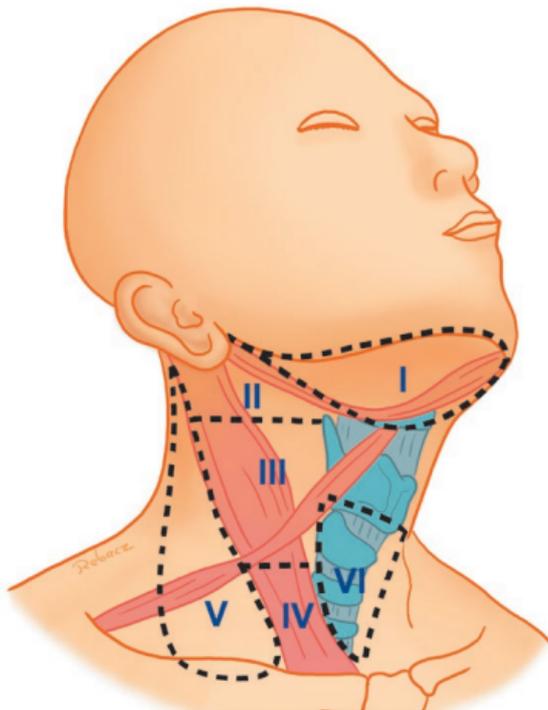
Sowohl das Ausmaß als auch das Muster der Knocheninvasion muss bei der Wahl des Resektionsverfahrens berücksichtigt werden und anhand des bildmorphologischen Korrelats der radiologischen Diagnostik beurteilt und intraoperativ bestätigt werden. Hinsichtlich der Infiltrationsarten gibt es eine arrodierend-erosive Variante, eine infiltrierend-destruierende Variante und diverse Mischformen. Die erosive Version stellt sich in der radiologischen Bildgebung mit eher glatten Begrenzungsrandern dar und verursacht schüsselförmige Defekte. Dahingegen sehen die Knochenläsionen bei der destruierenden Version unregelmäßig und ohne scharfe Umrisse aus (Jimi et al., 2011). Eine weitere Knocheninfiltrationsvariante besteht aus einer vaskulären Embolisation durch Tumorzellen, die sich bis auf den medullären Teil des Kieferknochens erstreckt, ohne dabei die Integrität der Kortikalis sichtbar zu beeinträchtigen. Diese Version ist weder durch die radiologische Bildgebung noch intraoperativ makroskopisch erkennbar, sondern ausschließlich durch die postoperative histopathologische Untersuchung des Resektates nachweisbar (Bolzoni et al., 2004).

### **1.3.2. Die Neck Dissection (ND)**

Die Übersetzung des Begriffes „Neck Dissection“ ist „Halslymphknotenausräumung“. Da bis zu 40 Prozent aller Patienten mit einem PEC der Mundhöhle okkulte Lymphknotenmetastasen im Halsbereich aufweisen, ist eine ND in der Regel obligat. Weil der Befall der Knoten meist in einer initialen Phase nicht adäquat darstellbar ist, erfolgt die Ausräumung unabhängig vom klinischen N-Stadium (auch bei cN0) im Rahmen einer prophylaktischen, elektiven Neck Dissection (END) (Huang et al., 2009; D`Cruz et al., 2009). Wenn der Primärtumor im mittleren Drittel des *Cavum oris* lokalisiert ist und bei allen Mundbodenkarzinomen erfolgt die Ausräumung beidseits (Bikowski et al., 2014). Wird zu Beginn der Therapie auf diese prophylaktische Ausräumung verzichtet, so bleibt die Prognose trotz einer zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholtten radikalen Variante deutlich reduziert (van den Brekel, Castelijns & Snow, 1998).

Die Metastasierung der LK erfolgt nach einem bestimmten Muster. Teilt man den Halsbereich in sechs anatomisch begrenzte Gebiete auf, so entstehen nach der

Klassifikation nach Robbins sechs Lymphknotenregionen (Level). Dies sind die submentalen LK und submandibulären LK ventral und dorsal des vorderen Venter digastricus (Level IA + IB), die kraniale juguläre LK-Gruppe ventral und dorsal der Vena jugularis (Level IIA + IIB), die mittlere juguläre LK-Gruppe zwischen der Höhe des Os hyoideum und der Membrana cricothyroidea (Level III), die kaudale juguläre LK-Gruppe zwischen der Höhe der Membrana cricothyroidea und dem Schlüsselbein (Level IV), das posteriore Halsdreieck zwischen dem Musculus sternocleidomastoideus und dem Musculus trapezius oberhalb und unterhalb des M. omohyoideus (Level VA + VB) und die vordere prätracheale LK-Gruppe zwischen der Höhe des Zungenbeins und der Fossa jugularis (Level VI) (Robbins & Denys, 2000) (s. Abb. 5).



**Abbildung 5: Lymphknotenlevel I-VI**

(Bikowski et al., 2014, S. 32)

Beim PEC der Mundhöhle sind in der überwiegenden Anzahl der Fälle die ersten drei Level betroffen. Eine Ausnahme bilden Karzinome der Zunge, bei denen auch oftmals Metastasen im vierten Level detektiert werden (Byers et al., 1997). Eine Metastasierung in das fünfte Level kommt fast nie vor (Smith et al., 2004).

Daher hängt die Radikalität der ND von dem Staging des Tumors und seiner genauen Lokalisation ab (Werner, 2013).

Es gibt verschiedene Varianten dieser Operation. Bei der radikalen Neck Dissection (RND) werden alle LK der Level I, II, III, IV und V ausgeräumt. Dabei werden der Nervus accessorius, die Vena jugularis interna und der Musculus sternocleidomastoideus ebenfalls entfernt. Bei einer Modifikation dieses Eingriffs, der modifizierten radikalen Neck Dissection (MRND), können unter Umständen der Nerv und/oder die Vene und/oder der Muskel erhalten werden. Dahingegen beschränkt sich die am häufigsten durchgeführte selektive Neck Dissection (SND) auf die Entfernung der LK in den ersten drei Leveln (Bikowski et al., 2014). Eine ipsilaterale SND am UKE wird meist aus prophylaktischen Gründen erwogen. Die anderen Varianten haben meist eine kurative Intention.

**Tabelle 4: Varianten der Neck Dissection**

(Bikowski et al., 2014, S. 32)

Radikale Neck-dissection	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphknoten-Level I-V</li> <li>• 11. Hirnnerv (Nervus accessorius, lat.: „zusätzlicher Nerv“)</li> <li>• Innere Drosselvene (Vena jugularis interna)</li> <li>• Großer Kopfwendermuskel (Musculus sternocleidomastoideus, lat.: Muskel zwischen Brustbein, Schlüsselbein und Schädelbasis)</li> </ul>
Modifizierte radikale Neck-dissection	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphknoten-Level I-V</li> <li>• Erhalt einer oder mehrerer Strukturen, die bei der radikalen Neck-dissection entfernt werden (Nervus accessorius, Vena jugularis interna, Musculus sternocleidomastoideus)</li> </ul>
Selektive Neck-dissection	Lymphknoten-Level I-III

Das therapeutische Vorgehen in Abhängigkeit von der cTNM-Klassifikation am UKE stellt sich in Anlehnung an die interdisziplinäre Leitlinie zur ND bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft (2008) folgendermaßen dar (Bootz & Howaldt, 2009) (s. Tab. 5):

**Tabelle 5: Neck Dissection in Abhängigkeit von der cTNM Klassifikation**

cTNM	Resektion	Neck Dissection
Tcis	+	-
cT1	+	SND
cT2	+	SND
cT3	+	SND
cT4	+	SND
cN0		SND
cN1		SND/MRND
cN2		SND/MRND/RND
cN3		MRND/RND

Ob der Eingriff einseitig oder beidseitig ausgeführt wird hängt von der Lokalisation des Tumors und dem klinischen Nodalstatus ab. Bei cN0 wird in der Regel auf eine kontralaterale Ausräumung verzichtet. Bei cN+ wird beidseitig operiert.

### 1.3.3. Strahlentherapie/Chemotherapie

Die Strahlentherapie wird sowohl in kurativer Therapie-Intention als auch in palliativen Fällen eingesetzt. Sie kann als alleinige Maßnahme gewählt werden, aber auch mit einer Operation und/oder einer Chemotherapie kombiniert sein (neoadjuvant oder adjuvant) (Bikowski et al., 2014). Als ausschließliche Therapieoption kommt die hochdosierte Strahlentherapie dann zum Einsatz, wenn der Tumor aufgrund seiner Lokalisation und/oder Ausdehnung nicht operabel ist (hyperfraktionierte-akzelerierte Radiotherapie (HART)). Oftmals wird die Wirkung der hochenergetischen Strahlung durch die zeitgleiche Applikation von radiosensibilisierenden Substanzen (z.B. Zytostatika) zusätzlich unterstützt (Hossamo, 2015). Standardmäßig wird etwa 5 x wöchentlich für ungefähr 6 Wochen perkutan bestrahlt. In Ausnahmefällen ist auch eine intraorale Bestrahlung möglich (interstitielle Brachytherapie). Hier befindet sich die Strahlenquelle direkt im Tumorgewebe und ermöglicht eine gezielte, eng umschriebene Dosiserhöhung (*boost*) (Schwenzer & Ehrenfeld, 2010). Die Strahlenapplikation beim PEC der Mundhöhle erfolgt grundsätzlich intensitätsmoduliert. Das bedeutet, dass die verschiedenen eingegrenzten

Zielbereiche mit unterschiedlichen Dosen bestrahlt werden. Auf diese Weise können die Nebenwirkungen minimiert werden (Bikowski et al., 2014).

Die Kombination der Strahlentherapie mit einer Chemotherapie kommt primär dann zum Einsatz, wenn der Tumor auf operativem Wege nicht vollständig entfernt werden konnte und/oder bei nachgewiesenen LK-Metastasen mit extrakapsulärem Wachstum, wenn eine nachträgliche Resektion nicht erfolgversprechend ist. Bei einer Tumorklassifikation von pT3 oder pT4 oder einer Beurteilung der LK mit pN2 oder pN3 ist eine adjuvante Radio/Chemotherapie (RCT) mit einer Gesamtstrahlendosis von etwa 60 Gray indiziert (Hossamo, 2015).

Das Prinzip der Chemotherapie besteht darin, durch eine medikamenteninduzierte Störung des Wachstumszyklus des Tumors, seine Ausbreitung zu verhindern. Das geschieht in der Regel durch das Zytostatikum *Cisplatin* oder durch die Kombination von *Cisplatin* mit anderen Substanzen (z.B. *5-Fluorouracil*). Die Kombination einer Radiotherapie mit der Applikation des Antikörpers *Cetuximab* verfolgt einen ähnlichen Therapieansatz. Hierbei bindet der Antikörper fest an einen Rezeptor eines Wachstumsfaktors, der für die Proliferation der Epidermis benötigt wird und den das PEC für sein Wachstum braucht (*epidermal growth factor receptor*, (EGFR)). Somit ist *Cetuximab* in der Lage, sowohl die Wirkung der Radio- als auch der Chemotherapie effektiv zu unterstützen (Bikowski et al., 2014).

#### **1.3.4. Die Behandlung des lokoregionären Rezidivs**

Bei etwa jedem fünften Patienten mit einem PEC der Mundhöhle tritt ein lokoregionäres Rezidiv auf (Wolff, et al., 2012). In einem solchen Fall muss entweder erneut operiert werden und/oder eine Kombinationstherapie (Radio-Chemotherapie) eingeleitet werden. Dabei spricht das Tumorboard nach dem Ergebnis des histopathologischen *Re-Staging* des Tumors eine Therapieempfehlung aus, die gemeinsam mit dem Patienten und den Angehörigen besprochen werden sollte. Unter Umständen sollte der Patient über palliative Therapiealternativen aufgeklärt werden (Wolff et al., 2012).

### **1.3.5. Die palliative und palliativmedizinische Therapie**

Für den Übergang von einer kurativen zu einer palliativ intendierten Therapieausrichtung kann es naturgemäß keine definierte Grenze geben. Diese Entscheidung sollte immer vom interdisziplinär besetzten Tumorboard und vom betroffenen Patienten selber und seinen Angehörigen gemeinsam getroffen werden. Ein starker Konsens der Autoren der S3 Leitlinie eine Palliativtherapie anzuraten besteht dann, wenn

„• *das lokoregionäre Tumorwachstum so weit fortgeschritten ist, dass eine Resektion aus anatomischen und/oder funktionellen Gründen nicht mehr möglich und auch von einer Strahlentherapie kein kurativer Effekt mehr zu erwarten ist,*

• *der Allgemeinzustand des Patienten so stark reduziert ist, dass eine chirurgische Therapie unmöglich und auch die Durchführung einer Strahlentherapie ausgeschlossen ist,*

• *der Patient nach bereits erfolgter radikaler chirurgischer oder konservativer Therapie ein lokoregionäres Rezidiv erlitten hat und eine Salvage Therapie (Rettungsoperation, Zweitbestrahlung) aus operationstechnischen oder strahlenbiologischen Gründen nicht mehr möglich ist,*

• *Fernmetastasen vorhanden sind\** (Wolff et al., 2012, S. 57).

## **1.4. Intention der Arbeit**

Das Hauptanliegen der vorliegenden Arbeit besteht darin, die Eignung der präoperativen bildgebenden Verfahren, die derzeit zur radiologischen Diagnostik des PEC der Mundhöhle am UKE zum Einsatz kommen, zu beurteilen. Die radiologische Diagnostik zielt in erster Linie darauf ab, eine mögliche Knocheninvasion des Primärtumors darzustellen beziehungsweise auszuschließen, da dieser Parameter für die weitere Prognose und Therapieplanung von ausschlaggebender Bedeutung ist. Oftmals erfolgt das Staging des Tumors auch extern. Dann werden im Tumorboard lediglich die Befunde besprochen und entschieden, wie ausgedehnt reseziert wird.

Daher werden zunächst die Sensitivität (Sen), die Spezifität (Spe) und der positive und negative prädiktive Vorhersagewert (PPV, NPV) der CT-Bildgebung, des MRT und des DVT hinsichtlich ihres Vermögens diese Einteilung präzise

vorzunehmen, statistisch berechnet. Dies geschieht durch den Vergleich des vermuteten Knocheninvasionsstatus der radiologischen Anfangsdiagnose (*bone invasion*) mit den Resultaten des postoperativen histopathologischen Befundes.

Die Durchführung einer Neck Dissection (ND) ist im Rahmen der Tumortherapie obligat und nicht direkt von einem vermuteten Befall der Lymphknoten aufgrund der radiologischen Anfangsdiagnostik abhängig. Wenn man jedoch den anfänglichen cN-Wert (klinischer Nodal-Wert) des initialen Staging mit dem histopathologisch gewonnenen postoperativen pN-Wert (pathologischer Nodal-Wert) vergleicht, so kann man auch hier Aussagen über die Eignung der Verfahren zur Lymphknotendiagnostik ableiten. Dafür werden alle Werte  $cN > 0$  als vermuteter Lymphknotenbefall gewertet und alle Werte  $pN > 0$  als bestätigter Lymphknotenbefall. Der Wert  $cN = 0$  wird als nicht vermuteter Lymphknotenbefall und der Wert  $pN = 0$  als bestätigter Nicht-Befall bewertet.

Die Auswertung der Daten erfolgt zunächst für jede Art der Bildgebung einzeln und dann für alle möglichen Kombinationen (CT/MRT/DVT). Auf diese Weise können Aussagen zum Nutzen des jeweiligen bildgebenden Verfahrens gemacht werden.

Bei der weiteren statistischen Auswertung wird der Focus auf diejenigen Patienten gerichtet, bei denen aufgrund einer falsch positiven oder falsch negativen radiologischen Knocheninvasionsvermutung beziehungsweise einer nicht korrekten Lymphknotenbefallsvermutung eine „falsche“ Zuordnung erfolgte. Für diese Patienten wird statistisch dargestellt, ob und was sich dadurch hinsichtlich des operativen Konzeptes und hinsichtlich des Outcomes ihrer Therapie (Todesrate) geändert hat. Dies geschieht für die Knocheninvasion zunächst durch einen statistischen Vergleich mit den Patienten der pT-Gruppe, in die sie eigentlich gehört hätten. Analog dazu werden zur Beurteilung der Auswirkungen einer initial falschen Annahme des Lymphknotenbefalls die pN-Werte herangezogen. Durch die Gegenüberstellung wird deutlich, ob sich eine falsch positive oder falsch negative Einteilung zum Nachteil für den Patienten ausgewirkt hat. Dabei sei bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass Staging-Untersuchungen niemals hundertprozentig genau sein können. Die

Gründe dafür werden im Rahmen der methodischen Diskussion näher erläutert werden.

Zudem werden die auf den Daten der UKE ermittelten Ergebnisse mit den Resultaten anderer Tumortherapiezentren verglichen, um auf diese Weise den verwendeten Diagnose- und Therapiealgorithmus zu hinterfragen.

Aus dem Grund einer besseren Lesbarkeit verzichtet die vorliegende Arbeit auf die Differenzierung zwischen Arzt und Ärztin und/oder Patient und Patientin und verwendet die männliche Form der Nomen wertneutral für beide Geschlechter.

### **1.5. Arbeitshypothesen**

Folgende beiden Arbeitshypothesen sollen geprüft werden:

- Es kommt im untersuchten Patientenkollektiv aufgrund einer uneindeutigen präoperativen radiologischen Beurteilung der Knocheninvasion und des Lymphknotenbefalls zu radikaleren Therapieentscheidungen (z.B. der Entfernung von Anteilen des Unterkiefers oder ausgedehnteren Halslymphknotenausräumungen) oder zu Therapieauslassungen (z.B. Verzicht auf kontralaterale SND). Eine Form der Überversorgung kann auftreten, wenn innerhalb der kurativen Ausrichtung der Therapie ein zu hoch angesetztes cT-Stadium oder cN-Stadium dazu führt, dass Resektionen und/oder radikalere Formen der ND durchgeführt werden, die bei einer genaueren Klassifikation unterlassen worden wären. Daher wird sich der Fokus der statistischen Auswertungen auf die „falsch“ zugeordneten Patienten beziehen.
- Falsch negative Zuordnungen im Rahmen der radiologischen Anfangsdiagnostik haben keine Auswirkungen auf die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten.

### **1.6. Forschungsfragen**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen folgende Forschungsfragen behandelt werden:

1. Wie stellt sich der Zusammenhang zwischen einer anhand einer CT-Aufnahme vermuteten/übersehenen Knocheninvasion bzw. eines Lymphknotenbefalls durch ein Plattenepithelkarzinom und einer durch eine postoperative histopathologische Untersuchung bestätigten/widerlegten Invasion bzw. Befalls dar?
2. Wie stellt sich der Zusammenhang zwischen einer anhand einer MRT-Aufnahme vermuteten/übersehenen Knocheninvasion bzw. eines Lymphknotenbefalls durch ein Plattenepithelkarzinom und einer durch eine postoperative histopathologische Untersuchung bestätigten/widerlegten Invasion bzw. Befalls dar?
3. Wie stellt sich der Zusammenhang zwischen einer anhand einer DVT-Aufnahme vermuteten/übersehenen Knocheninvasion bzw. eines Lymphknotenbefalls durch ein Plattenepithelkarzinom und einer durch eine postoperative histopathologische Untersuchung bestätigten/widerlegten Invasion bzw. Befalls dar?
4. Wie stellt sich der Zusammenhang einer anhand einer Kombination der radiologischen bildgebenden Verfahren vermuteten/übersehenen Knocheninvasion bzw. eines Lymphknotenbefalls durch ein Plattenepithelkarzinom und einer durch eine postoperative histopathologische Untersuchung bestätigten/widerlegten Invasion bzw. Befalls dar?
5. Wie wirkt sich eine falsch positive oder falsch negative radiologische Anfangsdiagnose hinsichtlich einer Knocheninvasionsvermutung auf das gewählte Unterkieferresektionsverfahren aus?
6. Wie wirkt sich eine falsch positive oder falsch negative radiologische Anfangsdiagnose hinsichtlich der Vermutung eines Lymphknotenbefalls auf die Art der gewählten ND aus?
7. Wie wirkt sich eine falsch positive oder falsch negative radiologische Anfangsdiagnose hinsichtlich einer Knocheninvasionsvermutung auf das Outcome der Therapie (5-Jahres-Überlebensrate) für den Patienten aus?

8. Wie wirkt sich eine falsch positive oder falsch negative radiologische Anfangsdiagnose hinsichtlich der Vermutung eines Lymphknotenbefalls auf das Outcome des Patienten (5-Jahres-Überlebensrate) aus?

## **2. Material und Methode**

### **2.1. Studiendesign**

Die vorliegende Primärstudie ist eine unizentrische, retrospektive Datenanalyse. Dafür standen die Patientenakten von 323 Patienten des UKE mit der Diagnose eines PEC der Mundhöhle zur Verfügung. Die Erfassung der Rohdaten in Excel-Tabellen erfolgte über einen Zeitraum von 9 Jahren (2010-2019). Die Datenerhebungen für die statistischen Auswertungen erfolgten ab 2015 bis Januar 2019.

Einschlusskriterium für die Untersuchung der Eignung der bildgebenden Verfahren im Rahmen der Anfangsdiagnostik eines PEC der Mundhöhle war ein aufgrund einer CT-, einer MRT- und/oder einer DVT- Bildgebung prognostizierter Knocheninvasionsstatus/Lymphknotenstatus, der durch die postoperative histopathologische Befundung des Knochenresektates / der resezierten Halslymphknoten belegt- oder widerlegt werden konnte. Bei einer vermuteten Knocheninvasion in die Kortikalis wurde der Patient unabhängig von der Größe des Primärtumors in die Gruppe cT4 eingeordnet. Die histopathologische Befundung wurde anhand von HE-Präparaten vorgenommen.

Generelle Ausschlusskriterien waren unvollständige und/oder fehlerhafte Verlaufsdokumentationen in der Patientenakte oder wenn es aus den verschiedensten Gründen nicht zur Durchführung der Therapie am UKE gekommen war. Die statistische Auswertung der Frage 5 bezieht sich ausschließlich auf Patienten, bei denen eine UK-Teilresektion durchgeführt worden war. Bei Frage 6 wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen keine ND durchgeführt worden ist. Für die Statistik der Frage 7 und 8 konnten nur die Daten derjenigen Patienten ausgewertet werden, deren Datum der Erstdiagnose

in den Jahren 2010 bis 2014 lag, da sonst keine Aussagen zur 5-Jahres-Überlebensrate hätten gemacht werden können (s. Tab. 6).

**Tabelle 6: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie (eigene Darstellung)**

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>- alle Patienten des UKE mit PEC der Mundhöhle im Zeitraum von 2010 – 2019 bei denen eine präoperative Bildgebung mit CT und/oder MRT und/oder DVT durchgeführt wurde, aufgrund dessen eine cTNM Klassifikation erfolgte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- eine unvollständige oder fehlerhafte Verlaufsdokumentation in der Patientenakte</li> <li>- eine Therapieverweigerung des Patienten</li> <li>- Frage 5: alle Patienten, bei denen keine UK-Resektion durchgeführt wurde</li> <li>- Frage 6: alle Patienten, bei denen keine ND durchgeführt wurde</li> <li>- Frage 7 und 8: alle Patienten, deren Datum der Erstdiagnose nach 2014 liegt.</li> </ul>

## 2.2. Statistikplanung

Zum Datenbankmanagement wurde das Softwareprogramm Excel® von Microsoft eingesetzt. Die statistische Auswertung erfolgt mit dem SPSS Statistikprogramm des IBM Konzerns (IBM, Armonk, NY, USA, Version 24). Das Programm ermöglicht sowohl tabellarische Darstellungsformen als auch die Erstellung von Graphiken, um auf diese Weise Signifikanzen oder Trends zu verdeutlichen. SPSS kann gleichermaßen zur rein deskriptiven Auswertung und für statistische Korrelationsberechnungen verwendet werden.

Die deskriptive Statistik erfasst:

- das Patientenalter (s. Tab. Stammdaten)
- das Geschlecht (s. Tab. Stammdaten)

- die Lokalisation des Tumors (s. Tab. Histologie)
- das Tumorstadium (pT Stadium, pN Stadium, M-Stadium; UICC Stadium; s. Tab. Histologie)
- das Therapieschema (Unterteilung: OP + ND; OP + ND + Radio/Chemotherapie) (s. Tab. Therapie)

Die Unterscheidung dient nur dazu einzuschätzen, in wie weit unsere Klientel dem „Durchschnittsklientel“ von Patienten mit PEC der Mundhöhle entspricht (Vergleichbarkeit zu anderen Studien). Desweiteren keine weitere Unterteilung, da die Diagnose durch bildgebende Verfahren unabhängig von diesen Parametern erfolgt.

Untersuchung der Vorhersagewahrscheinlichkeit der diagnostischen radiologischen Bildgebung für eine Knocheninvasion/ für einen LK-Befall (Fragen 1-4). Der Schwerpunkt der Auswertung liegt auf der Berechnung der statistischen Größen Sensitivität (Sen), Spezifität (Spe), positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) für die verschiedenen radiologischen Bildgebungen. Die folgende Graphik veranschaulicht die Zusammenhänge (s. Abb. 6).

	Ergebnis des postop. histopath. Befundes (+)	Ergebnis des postop. histopath. Befundes (-)	
Knocheninvasion/ LK-Befund (+)	a	b	PPV: $a/(a+b)$
Knocheninvasion/ LK-Befund (-)	c	d	NPV: $c/(c+d)$
	Sensitivität $a/(a+c)$	Spezifität $b/(b+d)$	

**Abbildung 6: Zusammenhänge der statistischen Größen : Sen; Spe; PPV; NPV**

Eigene Darstellung nach (Weiß, 2010, S. 38)

Die Sen ist ein Maß dafür, wie sicher das jeweilige Verfahren eine Knocheninvasion eines PEC der Mundhöhle diagnostizieren kann. Dafür wird der Quotient aus allen richtig positiven Diagnosen und der Summe von richtig positiven und falsch negativen Diagnosen gebildet (Weiß, 2010).

Die Spe der radiologischen Verfahren drückt in der vorliegenden Arbeit die Wahrscheinlichkeit aus, dass negative Diagnosen (keine Knocheninvasion) zuverlässig erkannt werden. Das bedeutet, dass nicht fälschlicherweise Knocheninfiltrationen angenommen werden, die nicht existent sind. Für die Berechnung wird der Quotient aus den richtig negativen Diagnosen und der Summe der falsch positiven und richtig negativen Diagnosen gebildet (Weiß, 2010).

Der PPV zeigt an, wie viele Patienten, bei denen anhand der Bildgebung eine Knocheninvasion vermutet wurde, diese auch tatsächlich hatten. Dahingegen zeigt der NPV, bei wie vielen Patienten im Rahmen der radiologischen Diagnostik keine Knocheninvasion vermutet wurde und sie diese auch tatsächlich nicht hatten (Weiß, 2010).

Die Durchführung einer END erfolgt im Rahmen der Tumorthherapie des UKE bei CN0 prophylaktisch (Level 1-3; bei cN1 auch ausgedehnter) und ist nicht direkt von der radiologischen Anfangsdiagnostik abhängig. Wenn man jedoch den anfänglichen cN-Wert des initialen Staging mit dem histopathologisch gewonnenen postoperativen pN Wert vergleicht, so kann man auch hier Aussagen über die Eignung der Verfahren zur Lymphknotendiagnostik ableiten. Dafür werden alle Werte  $cN > 0$  als vermuteter Lymphknotenbefall gewertet und alle Werte  $pN > 0$  als bestätigter Lymphknotenbefall. Der Wert  $cN = 0$  wird als nicht vermuteter Lymphknotenbefall und der Wert  $pN = 0$  als bestätigter Nicht-Befall bewertet. Eine nachgewiesene Knocheninvasion führt automatisch unabhängig von der Tumorgöße zu der Einstufung pT4 (s. Tab. Diagnose).

Frage 1:

- Knocheninvasion - CT/ Knocheninvasion Pathobefund: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) (s. Tab. Diagnose).
- cN-Wert- CT/ pN Pathobefund: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) (s. Tab. Diagnose)

Frage 2:

- Knocheninvasion - MRT/ Knocheninvasion Pathobefund: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) (s. Tab. Diagnose).
- cN-Wert- MRT/ pN Pathobefund: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) (s. Tab. Diagnose)

Frage 3:

- Knocheninvasion - DVT/ Knocheninvasion Pathobefund: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) (s. Tab. Diagnose).
- cN-Wert- DVT/ pN Pathobefund: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) (s. Tab. Diagnose)

Frage 4:

- Knocheninvasion - CT/MRT/ DVT Knocheninvasion Pathobefund: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) (s. Tab. Diagnose).
- cN-Wert- CT/MRT/DVT/ pN Pathobefund: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) (s. Tab. Diagnose)

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einer initialen „fehlerhaften“ Einschätzung und dem Outcome der Therapie aus Sicht des Patienten (Fragen 5-8). Bei der weiteren statistischen Auswertung wird der Focus auf diejenigen Patienten gerichtet, bei denen eine falsch positive oder falsch negative Knocheninvasionsvermutung/LK-Befallsvermutung aufgrund der radiologischen Anfangsdiagnostik dokumentiert ist. Dafür wird ihre Therapiemethode (Resektion/Art der ND) mit der Therapieplanung derjenigen Patienten verglichen, in welche Gruppe sie eigentlich hätten eingestuft werden müssen (Fragen 5-6).

Des Weiteren wird das Therapieresultat der betroffenen Patienten mit dem Therapieresultat der Patienten verglichen, in welche Gruppe sie eigentlich hätten eingestuft werden müssen (Fragen 7-8). Zur Darstellung des Therapieresultates wird die 5-Jahres-Überlebensrate berechnet. Durch die Gegenüberstellung wird deutlich, ob sich eine falsch positive oder falsch negative Einteilung zum Nachteil für den Patienten ausgewirkt hat.

Allerdings hängt das Outcome der Therapie von vielen weiteren unterschiedlichen Faktoren ab. Die Beeinflussung des Resultates durch das Weiterbestehen von Risikofaktoren (Nikotin, Alkohol, mangelnde Mundhygiene, Ernährung), die Tumorlokalisierung, verschiedene Arten der Knocheninvasion, HPV 16, Multimorbidität und/oder zeitlichen Verzögerungen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit als „*black box*“ betrachtet. Die Wertigkeit dieser Parameter müsste dann in weiteren Studien ermittelt werden.

Für die Berechnung der 5-Jahres-Überlebensrate werden nur Patientendaten verwendet mit einem Datum der Erstdiagnose von 2010 bis 2014 und zu der Rubrik „verstorben ja/nein“ in Beziehung gesetzt.

### **2.3. Literaturrecherche**

Es erfolgt eine systematische Literaturrecherche zur Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden empirischen Untersuchung in den aktuellen wissenschaftlichen

Zusammenhang. Dafür werden Fachbücher, Hochschulschriften (Dissertationen), Artikel aus Fachzeitschriften und „graue Literatur“ genutzt.

Die Literaturrecherche für aktuelle Vergleichsstudien erfolgt primär mit Hilfe der englischsprachigen textbasierten Meta-Datenbank PubMed der nationalen medizinischen Datenbank der USA, die gleichzeitig einen kostenfreien Zugang zu den Datenbanken MEDLINE, OLDMEDLINE (vor 1966) und PubMed CENTRAL bietet. Diese Referenzdatenbank listet alle Studien für den medizinisch/naturwissenschaftlichen Bereich, die in gängigen Fachzeitschriften veröffentlicht wurden und enthält ebenfalls Links auf Volltextzeitschriften. Die Recherche kann damit zusätzlich auf die Datenbanken Cochrane Data Base, Dimdi, Medline, medpilot und google scholar ausgedehnt werden (McEntyre & Lipman, 2001).

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Statistische Auswertung

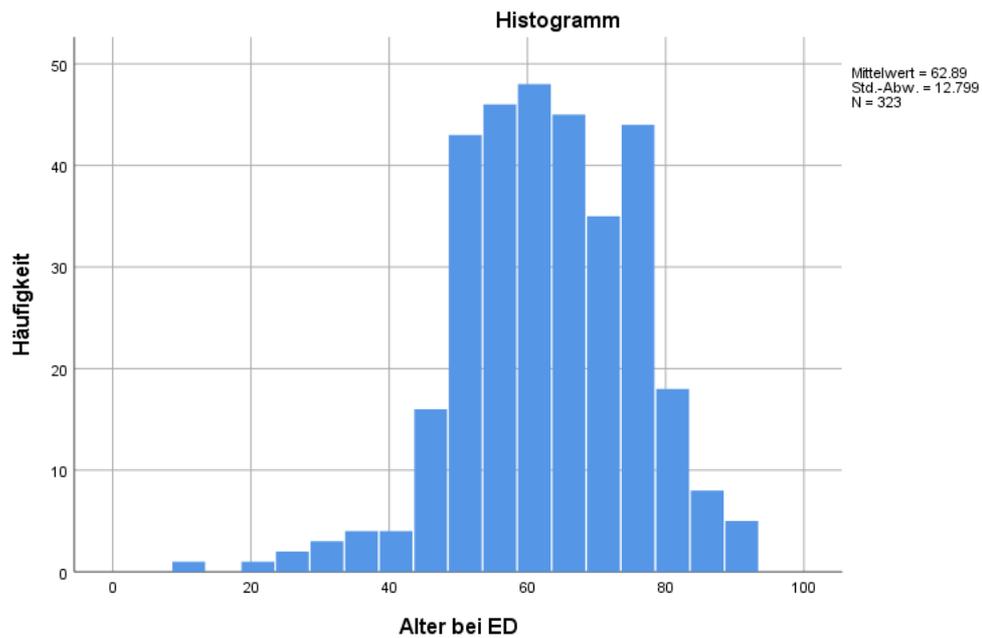
#### 3.1.1. Analyse des Patientengutes

In die Datenauswertung wurden insgesamt 323 Patienten eingeschlossen. Bei all diesen Patienten wurde eine präoperative Bildgebung mit CT und/oder MRT und/oder DVT durchgeführt, aufgrund dessen eine cTNM-Klassifikation erfolgte. Das durchschnittliche Lebensalter bei der Erstdiagnose betrug 62,89 Jahre mit einer Standard-Abweichung von 12.799. Der jüngste Patient war 11 Jahre alt und der älteste Patient war 93 Jahre alt (s. Tab. 7).

**Tabelle 7: Alter bei ED in Jahren**

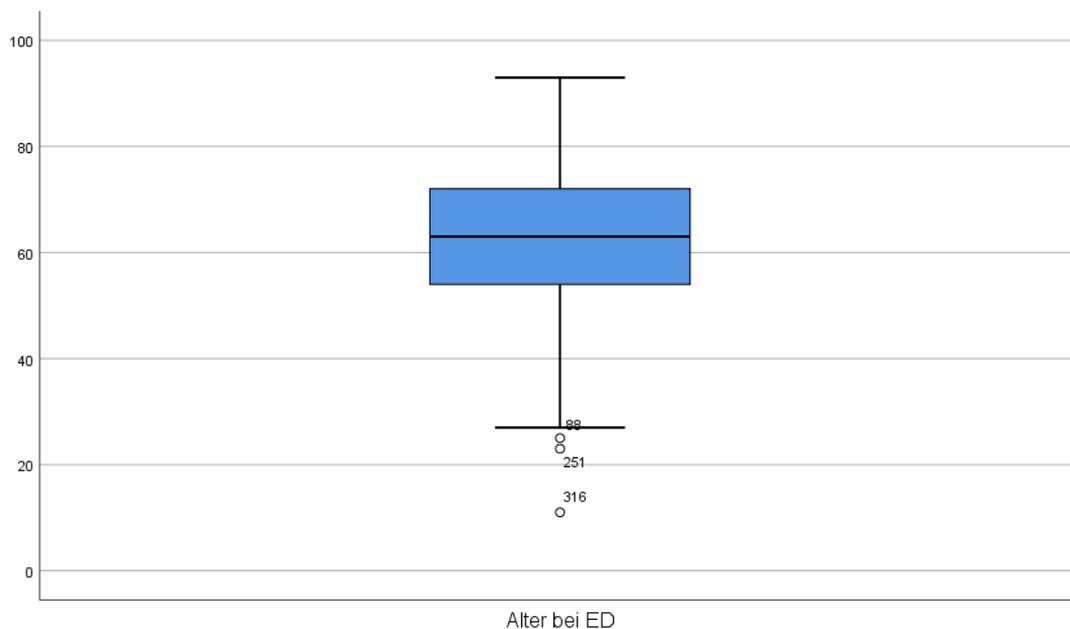
Patientenanzahl	323
Mittelwert	62.89
M	63.00
Standard-Abweichung	12.799
Minimum	11
Maximum	93

Das folgende Histogramm verdeutlicht, dass der Großteil der Patienten bei der Erstdiagnose zwischen 50 und 75 Jahren alt war. Jüngere Patienten in der ersten und zweiten Lebensdekade sind seltene Ausnahmen. Die Auftretenswahrscheinlichkeit nimmt in der dritten und vierten Dekade langsam zu, um dann in der achten und neunten Dekade langsam wieder abzunehmen (s. Abb. 7).



**Abbildung 7: Histogramm: Alter bei ED**

Der errechnete symmetrische Boxplot zeigt, dass man auf eine annähernde Normalverteilung der Daten schließen kann. Man erkennt, dass einige moderate Ausreißer (o) im Modell vorkommen. Es gibt also ein paar Patienten, die im Vergleich sehr jung sind. Ein junges Alter ist in diesem Datensatz also eher die Ausnahme (s. Abb. 8).



**Abbildung 8: Boxplot: Alter bei ED**

Der nachfolgenden Tabelle ist die Geschlechterverteilung zu entnehmen. 135 von 324 Patienten waren weiblich und 189 von 324 Patienten waren männlich. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 41,7% zu 58,3% zugunsten der Männer. Der Unterschied ist nicht signifikant (s. Tab. 8).

**Tabelle 8: Geschlechterverteilung**

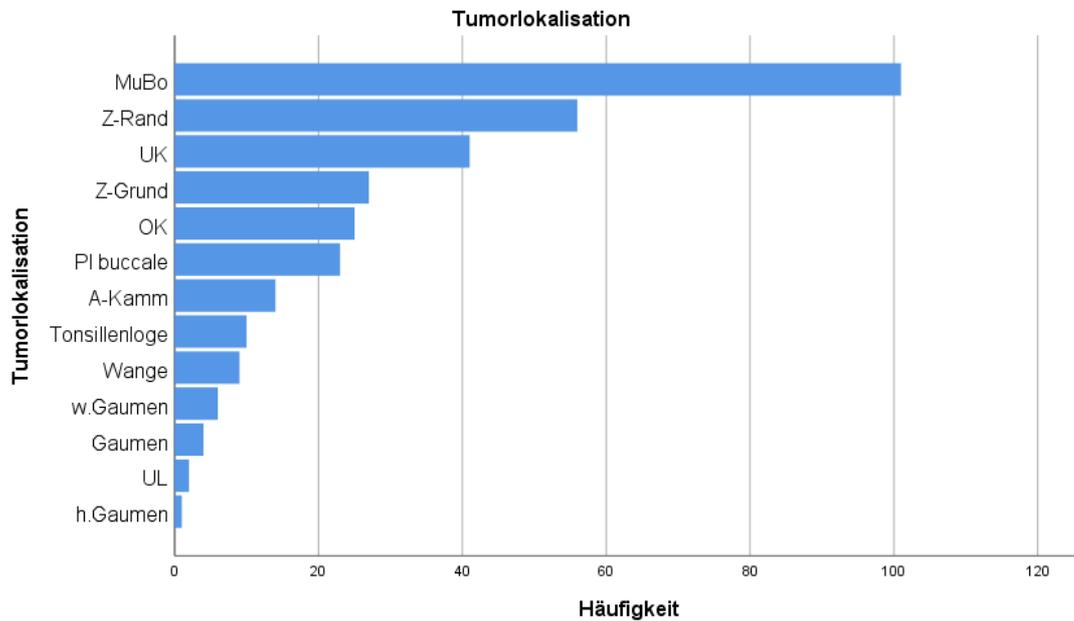
	Häufigkeit	Prozent
weiblich	135	41.7
männlich	189	58.3
gesamt	324	100.0

Die nachfolgende Tabelle gibt Auskunft über die Tumorlokalisation der diagnostizierten Neoplasien. Diese Angabe konnte bei 319 von 324 Patienten den Krankenakten entnommen werden. 101/319 der Karzinome (31,7%) waren im Mundboden lokalisiert. Am zweithäufigsten war der Zungenrand betroffen (56/319 oder 17,6%). Desweiteren in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit: Unterkiefer, Zungengrund, Oberkiefer, Alveolarkamm, Tonsillenloge, Wange, weicher Gaumen, Unterlippe, harter Gaumen (s. Tab. 9).

**Tabelle 9 : Tumorlokalisation**

	Häufigkeit	Prozent
MuBo	101	31.2
A-Kamm	14	4.3
UK	41	12.7
OK	25	7.7
PI buccale	23	7.1
Z-Grund	27	8.3
Z-Rand	56	17.3
Wange	9	2.8
UL	2	0.6
w.Gaumen	6	1.9
h.Gaumen	1	0.3
Tonsillenloge	10	3.1
gesamt	319	98.5
fehlend System	5	1.5
gesamt	324	100.0

Die graphische Darstellung verdeutlicht die diversen Lokalisationen (s. Abb. 9).



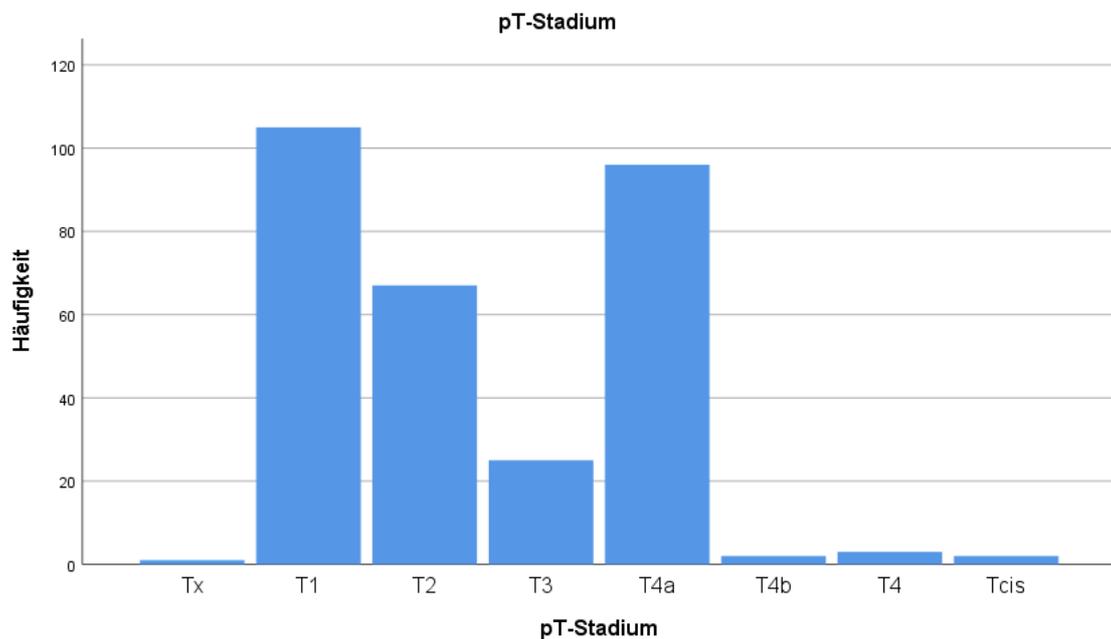
**Abbildung 9: Tumorlokalisationen**

Die folgende Tabelle gibt Auskunft über das Tumorstadium (pT-Stadium) der diagnostizierten Karzinome. Dieses konnte nur bei 301/324 Patienten aus den Krankenakten entnommen werden. 105/301 Neoplasien befanden sich bei der Erstdiagnose im T1 Stadium; das sind 34,9% der Gesamtzahl. Am zweithäufigsten war mit 96/301 und 31,9% das Stadium pT4a vertreten. Die Stadien pTx, pTcis und pT4b kamen nur selten vor (s. Tab. 10).

**Tabelle 10: pT-Stadien**

	Häufigkeit	Prozent
Tx	1	0.3
T1	105	32.4
T2	67	20.7
T3	25	7.7
T4a	99	30.7
T4b	2	0.6
Tcis	2	0.6
gesamt	301	92.9
fehlend System	23	7.1
gesamt	324	100.0

Das folgende Blockdiagramm veranschaulicht die unterschiedliche Verteilungshäufigkeit der einzelnen pT-Stadien mit den Häufungen in den Stadien pT1 bis pT4a (s. Abb. 10).



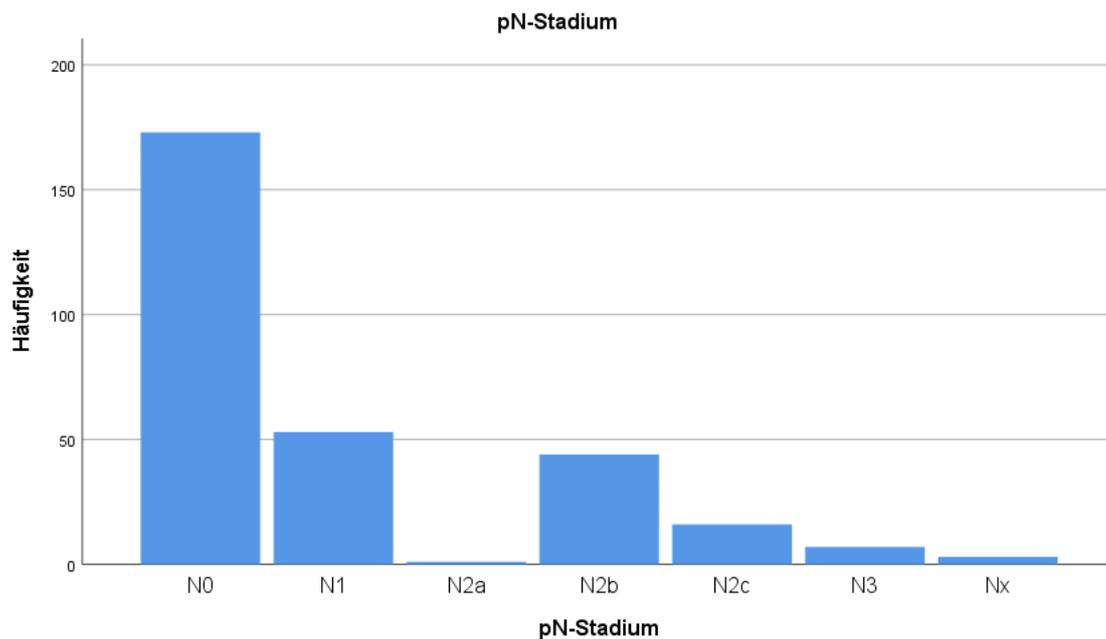
**Abbildung 10 : Blockdiagramm: pT-Stadien**

Die nächste Tabelle zeigt das pN-Stadium von 297/324 Patienten. Dieses konnte bei 27 Patienten den Krankenakten nicht entnommen werden. Bei 173/297 Patienten (58,2%) wurde das Stadium pN0 angenommen. Bei nur einem Patienten wurde pN2a diagnostiziert (s. Tab. 11).

**Tabelle 11: pN-Stadien**

	Häufigkeit	Prozent
N0	173	53.4
N1	53	16.4
N2a	1	0.3
N2b	44	13.6
N2c	16	4.9
N3	73	2.2
Nx	2	0.9
gesamt	297	91.7
fehlend System	27	8.3
gesamt	324	100.0

Das Blockdiagramm der pN-Stadien zeigt, dass bei der überwiegenden Anzahl der Patienten das Stadium pN0 angenommen wurde. pN2a war selten. Am zweit- und dritthäufigsten waren pN1 und pN2b (s. Abb. 11).



**Abbildung 11 : Blockdiagramm: pN-Stadien**

Der nachfolgenden Tabelle kann entnommen werden, dass bei 309/324 Patienten das M-Stadium erfasst wurde. Bei 304 Patienten (98,4%) wurden keine Fernmetastasen detektiert. 5 Patienten (1,6%) befanden sich im M1 Stadium (s. Tab. 12).

**Tabelle 12 : M-Stadien**

	Häufigkeit	Prozent
M0	304	93.8
M1	5	1.5
gesamt	309	95.4
fehlend System	15	4.6
gesamt	324	100.0

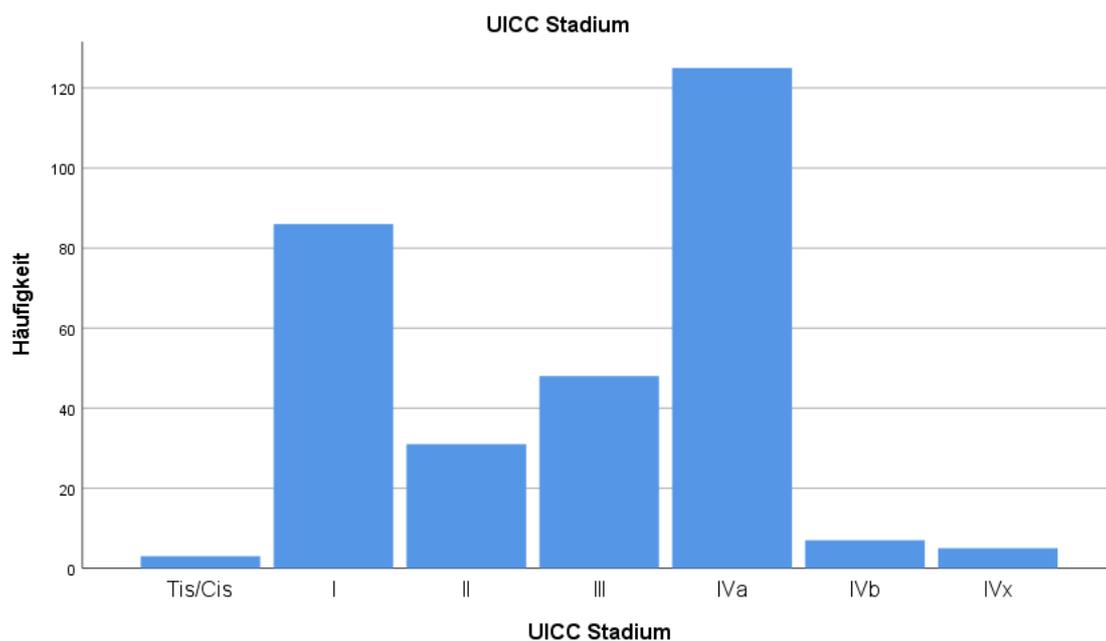
Bezüglich des UICC-Stadiums konnte eine Klassifikation bei 305/324 Patienten vorgenommen werden. Am häufigsten war das Stadium IVa mit 125/305 Fällen

(41,0%) vertreten. Nur 3 Patienten (1,0%) wurden in die Gruppe Tis/Cis eingeordnet (s. Tab. 13).

**Tabelle 13 : UICC-Stadien**

	Häufigkeit	Prozent
Tis/Cis	3	0.9
I	86	26.5
II	31	9.6
III	48	14.8
IVa	127	40.1
IVb	7	2.3
gesamt	305	94.1
fehlend System	19	5.9
gesamt	324	100.0

Die Balken des nachfolgenden Diagrammes stehen für die Häufigkeitsverteilungen der Eingruppierung der Patienten in die UICC-Stadien. Nach dem Stadium IVa kamen die Stadien I, III und II am häufigsten vor (s. Abb. 12).



**Abbildung 12 : Balkendiagramm: UICC-Stadien**

Die gewählten Therapieschemata unterschieden sich primär darin, mit welchen anderen therapeutischen Ansätzen die Operation kombiniert worden war. Eine Tumorresektion wurde bei 299 von 321 Patienten (93,1%) durchgeführt. Bei 22 Patienten (6,9%) wurde auf eine Operation verzichtet (s. Tab. 14).

**Tabelle 14 : Tumorresektion**

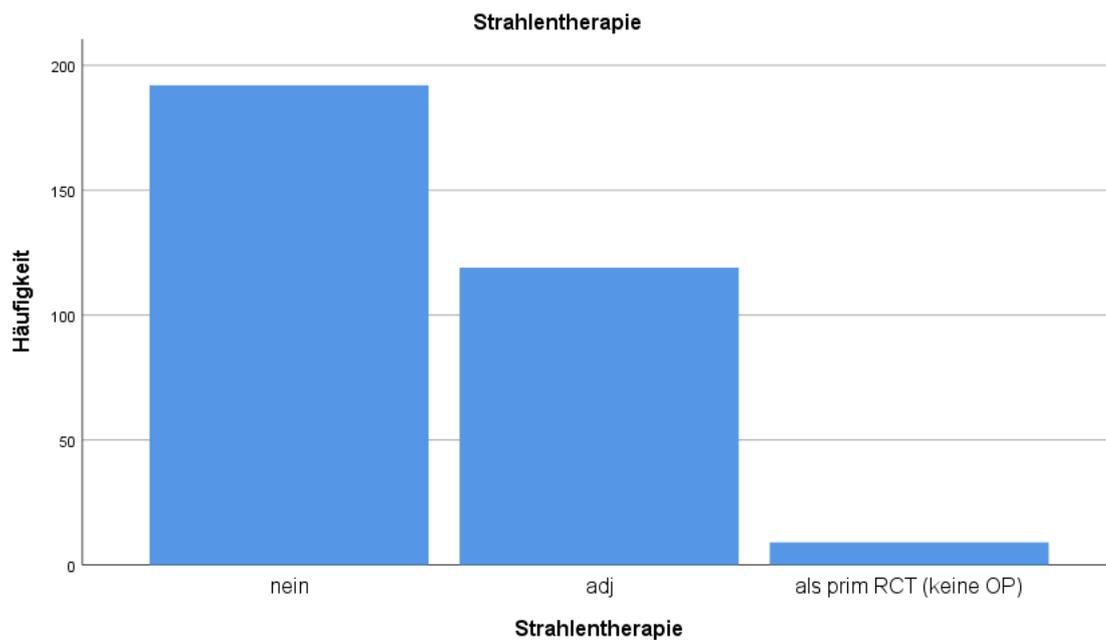
	Häufigkeit	Prozent
nein	22	6.8
ja	299	92.3
gesamt	321	99.1
fehlend System	3	0.9
gesamt	324	100.0

Die Strahlentherapie wurde bei 119 von 320 Patienten (37,2%) mit der Tumorresektion kombiniert. Bei 9 Patienten (2,8%) wurde sie als alleinige Maßnahme durchgeführt (s. Tab. 15).

**Tabelle 15 : Strahlentherapie**

	Häufigkeit	Prozent
nein	192	59.3
adjuvant	119	36.7
Als prim RCT (keine OP)	9	2.8
gesamt	320	98.8
fehlend System	4	1.2
gesamt	324	100.0

Das nachfolgende Balkendiagramm veranschaulicht, dass die Strahlentherapie bei mehr als der Hälfte der Patienten (59,3%) nicht zum Einsatz kam. Bei den übrigen Patienten wurde sie zum allergrößten Teil mit einer Tumorresektion kombiniert (s. Abb. 13).



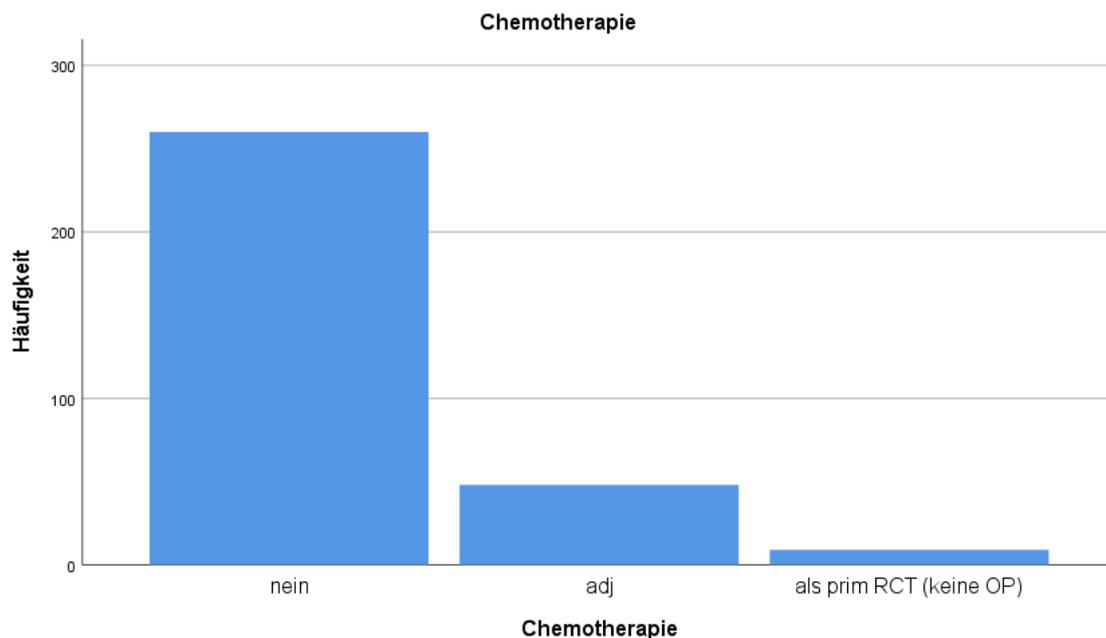
**Abbildung 13: Balkendiagramm: Strahlentherapie**

Eine Chemotherapie kam bei 48 von 317 Patienten (15,1%) in Verbindung mit einer Operation zum Einsatz. In 9 Fällen (2,8%) wurde sie als alleinige Therapieform gewählt (s. Tab. 16).

**Tabelle 16 : Chemotherapie**

	Häufigkeit	Prozent
nein	260	80.2
adjuvant	48	14.8
Als prim RCT (keine OP)	9	2.8
gesamt	317	97.8
fehlend System	7	2.2
gesamt	324	100.0

Auf eine Chemotherapie wurde bei 80,2% der Patienten verzichtet. Bei wenigen Patienten wurde sie mit einer Tumorsektion kombiniert. Der Anteil der Patienten, die nur mit einer Chemotherapie behandelt wurden war entsprechend klein (s. Abb. 14).



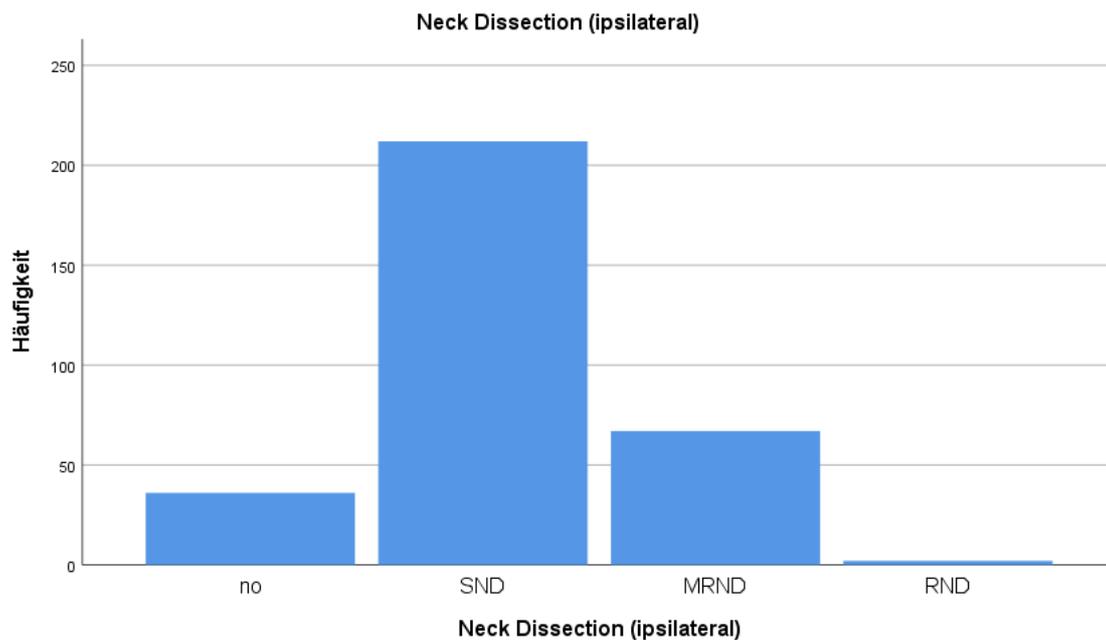
**Abbildung 14 : Balkendiagramm: Chemotherapie**

Relativ unabhängig vom Staging des Primärtumors wurde auf der ipsilateralen Seite bei 212 von 317 Patienten (66,9%) eine SND, bei 67 von 317 Patienten (21,1%) eine MRND und bei 2 Patienten (0,6%) eine RND durchgeführt. Lediglich bei 36/317 Patienten (11,4%) wurde auf eine ND ganz verzichtet (s. Tab. 17).

**Tabelle 17 : Neck Dissection (ipsilateral)**

	Häufigkeit	Prozent
nein	36	11.1
SND	212	65.4
MRND	67	20.7
RND	2	0.6
gesamt	317	97.8
fehlend System	7	2.2
gesamt	324	100.0

Das nachfolgende Balkendiagramm macht deutlich, dass die ipsilaterale SND bei den meisten Patienten das Mittel der Wahl darstellte. Bei etwa jedem fünften Patienten entschied das Tumorboard auf eine MRND. Eine RND war sehr selten (s. Abb. 15).



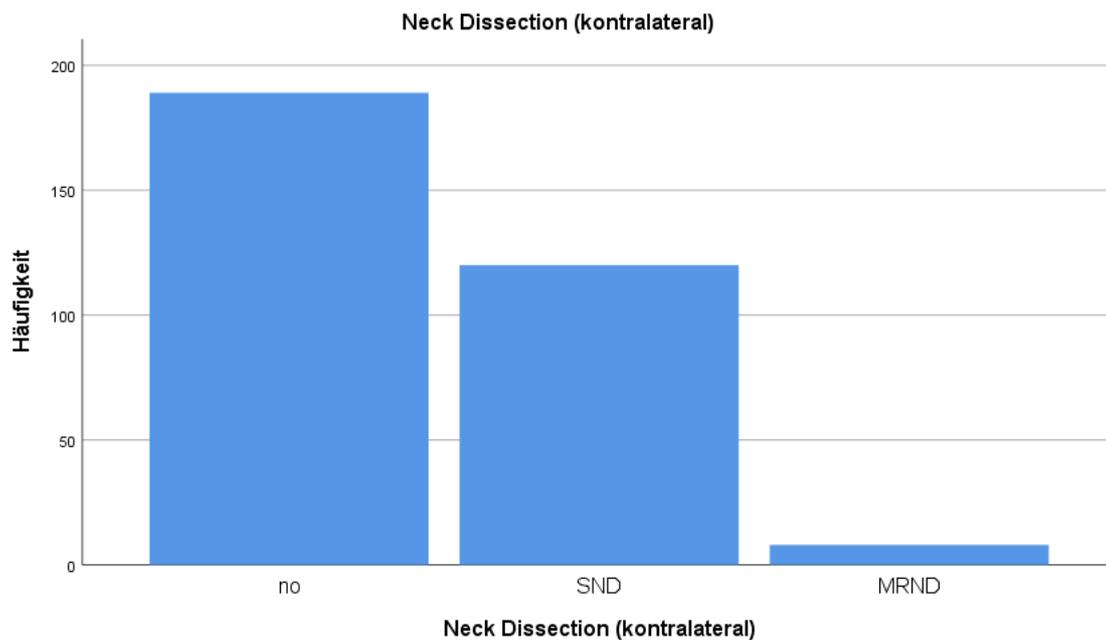
**Abbildung 15 : Balkendiagramm: ND (ipsilateral)**

Bei 189 /317 Patienten (59,6%) wurde auf die Einbeziehung der kontralateralen Seite verzichtet, da der Tumor nicht nahe der Mittellinie war und auch kein LK-Befall vermutet wurde. In 120/317 Fällen (37,9%) erfolgte eine SND und in 8 Fällen (2,5%) eine MRND der kontralateralen Seite (s. Tab. 18).

**Tabelle 18: Neck Dissection (kontralateral)**

	Häufigkeit	Prozent
nein	189	58.3
SND	120	37.0
MRND	8	2.5
gesamt	317	97.8
fehlend System	7	2.2
gesamt	324	100.0

Eine RND der kontralateralen Seite wurde bei keinem Patienten durchgeführt. Das Balkendiagramm veranschaulicht die Häufigkeit der Therapieentscheidungen bezüglich der Notwendigkeit und des Ausmaßes, die kontralaterale Seite einzubeziehen (s. Abb. 16).



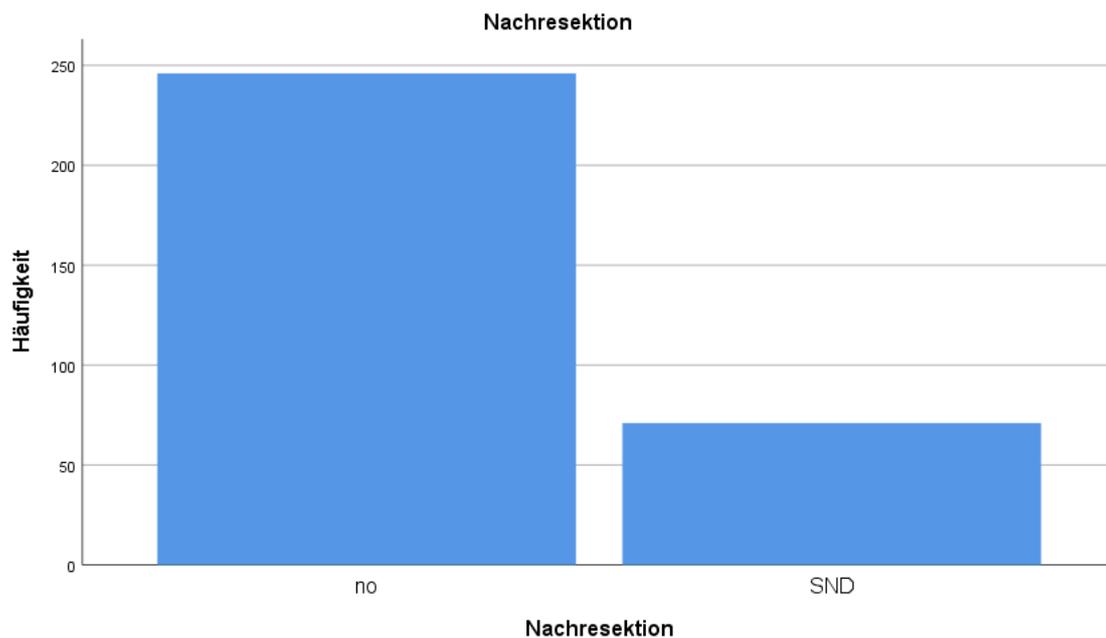
**Abbildung 16 : Balkendiagramm: ND (kontralateral)**

Bei insgesamt 71 von 317 Patienten (22,4%) erfolgte eine Nachresektion. Bei diesen Patienten war der Tumor überwiegend im OK lokalisiert. Die SND wurde bei der zweiten Operation durchgeführt (s. Tab. 19). In den statistischen Auswertungen erschienen diese Fälle als Nachresektion.

**Tabelle 19 : Nachresektion**

	Häufigkeit	Prozent
nein	246	75.9
SND	71	21.9
gesamt	317	97.8
fehlend System	7	2.2
gesamt	324	100.0

Das Diagramm zeigt, in wie vielen Fällen eine Nachresektion in Form einer SND als notwendig erachtet wurde (s. Abb. 17).



**Abbildung 17 : Balkendiagramm: Nachresektion ND**

Bei der Nachresektion kam es in 15/254 Fällen (5,9%) zu einer nachträglichen Erweiterung der ND (s. Tab. 20).

**Tabelle 20 : ND/Erweiterung bei Nachresektion**

	Häufigkeit	Prozent
nein	239	73.8
ja	15	4.6
gesamt	254	78.4
fehlend System	70	21.6
gesamt	324	100.0

Das nachfolgende Balkendiagramm zeigt, dass es nur in relativ wenigen Fällen notwendig war, die ND im Rahmen der Nachresektion zu erweitern (s. Abb. 18).

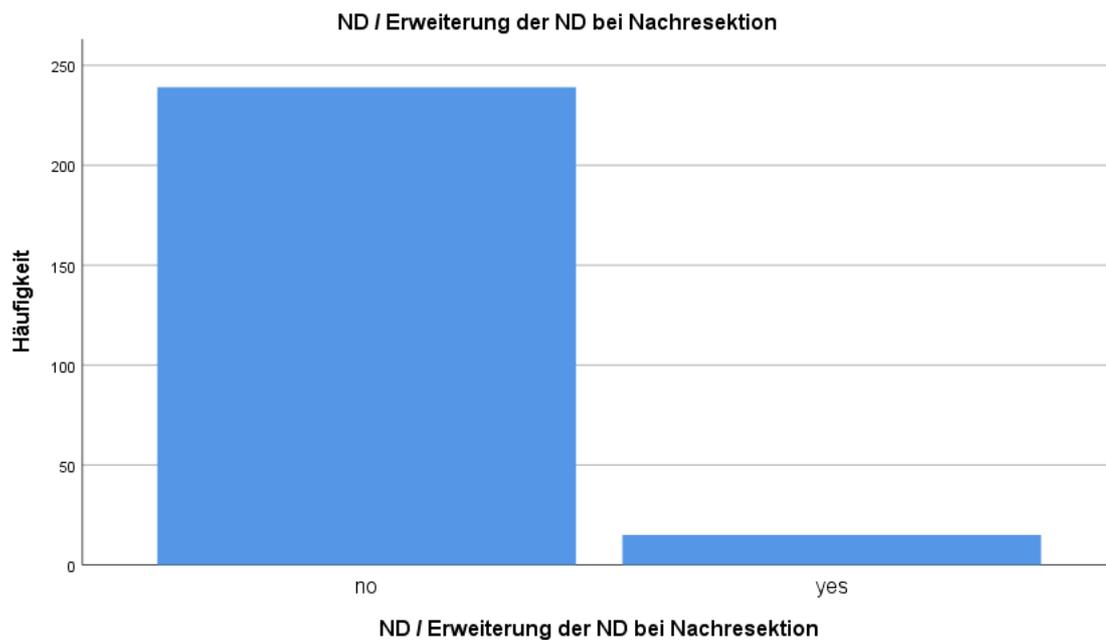


Abbildung 18: Balkendiagramm: ND/Erweiterung bei Nachresektion

Die folgende Tabelle fasst die häufigsten Therapieschemata noch einmal zusammen. Es wird ersichtlich, dass bei 168 Patienten eine Tumorresektion in Verbindung mit einer ipsilateralen ND, aber ohne weitere adjuvante Therapieansätze durchgeführt wurde (s.Tab.21).

Tabelle 21: Kombinationen der Therapieansätze

							Anzahl	
OP = Resektion	nein	ND_insgesamt	nein	Strahlentherapie	nein	Chemotherapie	nein	6
							adj	1
							neoadj	0
							als prim RCT (keine OP)	1
			adj			Chemotherapie	nein	0
							adj	1
							neoadj	0
							als prim RCT (keine OP)	1
			neoadj			Chemotherapie	nein	0
							adj	0
							neoadj	0
							als prim RCT (keine OP)	0
			als prim RCT (keine OP)			Chemotherapie	nein	3
							adj	0
							neoadj	0
							als prim RCT (keine OP)	2
		ja	Strahlentherapie	nein		Chemotherapie	nein	0
							adj	0
							neoadj	0
							als prim RCT (keine OP)	0
			adj			Chemotherapie	nein	0
							adj	0
							neoadj	0
							als prim RCT (keine OP)	0
			neoadj			Chemotherapie	nein	0
							adj	0
							neoadj	0
							als prim RCT (keine OP)	0
			als prim RCT (keine OP)			Chemotherapie	nein	0
							adj	0
							neoadj	0
							als prim RCT (keine OP)	0
	ja	ND_insgesamt	nein	Strahlentherapie	nein	Chemotherapie	nein	8

				adj	0
				neoadj	0
				als prim RCT (keine OP)	0
	adj		Chemotherapie	nein	1
				adj	2
				neoadj	0
				als prim RCT (keine OP)	0
	neoadj		Chemotherapie	nein	0
				adj	0
				neoadj	0
				als prim RCT (keine OP)	0
	als prim RCT (keine OP)		Chemotherapie	nein	0
				adj	0
				neoadj	0
				als prim RCT (keine OP)	0
ja	Strahlentherapie	nein	Chemotherapie	nein	168
				adj	2
				neoadj	0
				als prim RCT (keine OP)	0
	adj		Chemotherapie	nein	70
				adj	41
				neoadj	0
				als prim RCT (keine OP)	0
	neoadj		Chemotherapie	nein	0
				adj	0
				neoadj	0
				als prim RCT (keine OP)	0
	als prim RCT (keine OP)		Chemotherapie	nein	0
				adj	0
				neoadj	0
				als prim RCT (keine OP)	0

### 3.1.2. Berechnungen für die Arbeitsfragen 1 bis 4

Im Folgenden werden die errechneten statistischen Werte für die einzelnen bildgebenden Verfahren in allen ihren Kombinationen dargestellt:

Die folgende Kreuztabelle gibt an, bei wie vielen Patienten mit einem CT-Befund (in allen Kombinationen) im Rahmen der Anfangsdiagnostik eine Knocheninvasion diagnostiziert wurde. Von insgesamt 289 Patienten wurde bei 65 Patienten durch die initiale CT-Aufnahme eine Knocheninvasion vermutet und bei 224 Patienten nicht. Bei 58 Patienten (89,2%) bestätigte sich die Annahme der Knochenbeteiligung durch den pathologischen Befund. Bei 201 Patienten (89,7%) bestätigte sich durch den pathologischen Befund, dass bei einem fehlenden Hinweis auf eine Knochenbeteiligung im CT auch wirklich keine Invasion vorhanden war.

**Tabelle 22 : Kreuztabelle: Knocheninvasion/CT-Befund**

*Knocheninvasion CT-Befund \* Knocheninvasion Pathobefund? Kreuztabelle*

		Knocheninvasion Pathobefund		Gesamt
		nein	ja	
nein	Anzahl	201	23	224

Knocheninvasion CT-Befund	% innerhalb von Knocheninvasion CT-Befund	89.7%	10.3%	100.0%
	ja	Anzahl	7	58
	% innerhalb von Knocheninvasion CT-Befund	10.8%	89.2%	100.0%
Gesamt	Anzahl	208	81	289
	% innerhalb von Knocheninvasion CT-Befund	72.0%	28.0%	100.0%

Damit lässt sich für die CT-Bildgebung im Rahmen der Anfangsdiagnostik die Sen für eine Detektion des Knochenbefalls mit 71,60%, die Spezifität mit 96,64%, der PPV mit 89,23% und der NPV mit 89,73% berechnen.

Die nächste Kreuztabelle gibt an, bei wie vielen Patienten aufgrund des CT-Befundes (mit allen möglichen Kombinationen) im Rahmen der Anfangsdiagnostik ein Befall der Lymphknoten vermutet wurde. Dies war bei 94 von 236 Patienten (39,8%) der Fall. Bei 59 Patienten bestätigte sich dieser Verdacht (62,77%). In 119 Fällen, bei denen kein Befall vermutet wurde, waren die Lymphknoten tatsächlich nicht betroffen.

Somit lassen sich für die CT-Bildgebung im Rahmen der Anfangsdiagnostik die Sen für die Detektion eines Lymphknotenbefalls mit 62,77%, die Spezifität mit 83,80%, der PPV mit 71,95% und der NPV mit 77,27% berechnen.

**Tabelle 23 : Kreuztabelle: LK-Befall/CT-Befund**

*cN \* pN Kreuztabelle*

		pN			
		N0	mind. N1	Gesamt	
cN	N0	Anzahl	119	35	154
		% innerhalb von cN	77.3%	22.7%	100.0%
	mind. N1	Anzahl	23	59	82
		% innerhalb von cN	28.0%	72.0%	100.0%
Gesamt		Anzahl	142	94	236
		% innerhalb von cN	60.2%	39.8%	100.0%

Die folgende Kreuztabelle zeigt, bei wie vielen Patienten aufgrund des MRT-Befundes im Rahmen der Anfangsdiagnostik eine Knocheninvasion diagnostiziert wurde. Von insgesamt 58 Patienten wurde bei 9 Patienten (15,52 Prozent) durch die initiale MRT-Aufnahme eine Knocheninvasion vermutet und bei 49 Patienten (84,48%) nicht. Bei 8 Patienten (88,88%) bestätigte sich die Annahme der Knochenbeteiligung durch den pathologischen Befund. Bei 41/49 Patienten (83,67%) bestätigte sich durch den pathologischen Befund MRT, dass der Knochen tatsächlich nicht beteiligt war.

Damit lassen sich für die MRT-Aufnahmen im Rahmen der Anfangsdiagnostik die Sen für eine Detektion des Knochenbefalls mit 50,00%, die Spezifität mit 97,62%, der PPV mit 88,89% und der NPV mit 83,68% angeben.

**Tabelle 24 : Kreuztabelle: Knocheninvasion/MRT-Befund**

*Knocheninvasion MRT-Befund \* Knocheninvasion Pathobefund Kreuztabelle*

		Knocheninvasion		Gesamt	
		Pathobefund?			
		nein	ja		
Knocheninvasion MRT-Befund	no	Anzahl	41	8	49
		% innerhalb von Knocheninvasion MRT-Befund	83.7%	16.3%	100.0%
	yes	Anzahl	1	8	9
		% innerhalb von Knocheninvasion MRT-Befund	11.1%	88.9%	100.0%
Gesamt		Anzahl	42	16	58
		% innerhalb von Knocheninvasion MRT-Befund	72.4%	27.6%	100.0%
Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV		
50,000	97,62	88,89	83,67		

Die nächste Kreuztabelle gibt an, bei wie vielen Patienten aufgrund des MRT-Befundes im Rahmen der Anfangsdiagnostik eine Beteiligung der Lymphknoten

vermutet wurde. Dies war bei 21 von 52 Patienten (40,38%) der Fall. Bei 13 Patienten (61,9%) bestätigte sich dieser Verdacht. Bei 22 Patienten der initial als negativ eingestuft 31 Patienten waren die Lymphknoten tatsächlich nicht betroffen. (68,75%)

Also errechnen sich für die MRT-Bildgebung im Rahmen der Anfangsdiagnostik die Sen für die Detektion eines Lymphknotenbefalls mit 59,09%, die Spezifität mit 73,33%, der PPV mit 61,91% und der NPV mit 70,97%.

**Tabelle 25 : Kreuztabelle: LK-Befall/MRT-Befund**

*cN \* pN Kreuztabelle*

		pN			
		N0	mind. N1	Gesamt	
cN	N0	Anzahl	22	9	31
		% innerhalb von cN	71.0%	29.0%	100.0%
	mind. N1	Anzahl	8	13	21
		% innerhalb von cN	38.1%	61.9%	100.0%
Gesamt		Anzahl	30	22	52
		% innerhalb von cN	57.7%	42.3%	100.0%

Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
59,091	73,333	61,905	70,968

Die nachfolgende Kreuztabelle verdeutlicht, bei wie vielen Patienten aufgrund des DVT-Befundes im Rahmen der Anfangsdiagnostik eine Knocheninvasion diagnostiziert wurde. Von insgesamt 40 Patienten wurde bei 18 Patienten (45,0%) durch die DVT-Aufnahme der Anfangsdiagnostik eine Knocheninvasion vermutet und bei 22/40 Patienten (55,0%) nicht. Bei 18 Patienten bestätigte sich die Annahme der Knochenbeteiligung durch den pathologischen Befund. Bei 20 Patienten (90,9%) bestätigte sich durch den pathologischen Befund, dass auch wirklich keine Invasion vorlag.

Somit ergeben sich für die initialen DVT-Aufnahmen eine Sen für eine Detektion des Knochenbefalls mit 90,00%, eine Spezifität mit 100,00%, der PPV mit 100,00% und der NPV mit 90,91%.

**Tabelle 26: Kreuztabelle: Knocheninvasion/DVT-Befund**

*Knocheninvasion DVT-Befund \* Knocheninvasion Pathobefund Kreuztabelle*

		Knocheninvasion Pathobefund			
		nein	ja	Gesamt	
Knocheninvasion DVT-Befund	no	Anzahl	20	2	22
		% innerhalb von Knocheninvasion DVT-Befund	90.9%	9.1%	100.0%
	yes	Anzahl	0	18	18
		% innerhalb von Knocheninvasion DVT-Befund	0.0%	100.0%	100.0%
Gesamt		Anzahl	20	20	40
		% innerhalb von Knocheninvasion DVT-Befund	50.0%	50.0%	100.0%

Eine weitere Kreuztabelle zeigt, bei wie vielen Patienten aufgrund des initialen DVT-Befundes ein Befall der Lymphknoten vermutet wurde. Dies war bei 17 von 36 Patienten (47,22%) der Fall. Bei 10 Patienten (58,8%) bestätigte sich dieser Verdacht. Bei 18 der 19 initial als negativ eingestuften Patienten (94,73%) waren die Lymphknoten tatsächlich nicht betroffen.

Daraus lassen sich für die DVT-Aufnahmen im Rahmen der Anfangsdiagnostik die Sen für die Detektion eines Lymphknotenbefalls mit 90,91%, die Spezifität mit 72,00%, der PPV mit 58,82% und der NPV mit 94,74% bestimmen.

**Tabelle 27: Kreuztabelle: LK-Befall/DVT-Befund**

*cN \* pN Kreuztabelle*

		pN		Gesamt	
		N0	mind. N1		
cN	N0	Anzahl	18	1	19
		% innerhalb von cN	94.7%	5.3%	100.0%
	mind. N1	Anzahl	7	10	17
		% innerhalb von cN	41.2%	58.8%	100.0%
Gesamt		Anzahl	25	11	36
		% innerhalb von cN	69.4%	30.6%	100.0%

Die nächste Kreuztabelle zeigt, bei wie vielen Patienten aufgrund einer Kombination der Möglichkeiten der Bildgebung im Rahmen der Anfangsdiagnostik eine Knocheninvasion diagnostiziert wurde. Von insgesamt 258 Patienten wurde bei 89 Patienten (34,5%) durch die Kombination CT/MRT/DVT-Aufnahme initial eine Knocheninvasion vermutet und bei 169/258 Patienten (65,5%) nicht. Bei 63 Patienten (70,8%) bestätigte sich die Annahme der Knochenbeteiligung durch den pathologischen Befund. Bei 155 Patienten (91,7%) bestätigte sich durch den pathologischen Befund, dass auch wirklich keine Invasion vorlag.

Es errechnet sich für die Kombination der initialen CT/MRT/DVT-Aufnahmen eine Sensitivität für eine Detektion des Knochenbefalls mit 81,82%, eine Spezifität mit 85,63%, der PPV mit 70,79% und der NPV mit 91,72%.

**Tabelle 28 : Kreuztabelle: Knocheninvasion/CT/MRT/DVT-Befund**

*cTStadium\_Invasion\_ja\_nein \* Knocheninvasion Pathobefund Kreuztabelle*

		Knocheninvasion			
		Pathobefund		Gesamt	
		nein	ja		
cTStadium_Invasion_ja_nein	no	Anzahl	155	14	169
		% innerhalb von	91.7%	8.3%	100.0%
		cTStadium_Invasion_ja_nein			
	yes	Anzahl	26	63	89
	% innerhalb von	29.2%	70.8%	100.0%	
	cTStadium_Invasion_ja_nein				
Gesamt		Anzahl	181	77	258
		% innerhalb von	70.2%	29.8%	100.0%
		cTStadium_Invasion_ja_nein			

Die letzte Kreuztabelle macht deutlich, bei wie vielen Patienten aufgrund der initialen Kombination von CT/MRT/DVT-Aufnahmen eine Beteiligung der Lymphknoten vermutet wurde. Dies war bei 87 von 261 Patienten (33,33 %) der Fall. Bei 62 Patienten (71,3%) bestätigte sich dieser Verdacht. Bei 135 der initial

als negativ eingestuft 174 Patienten (77,6%) waren die Lymphknoten tatsächlich nicht betroffen.

Daraus lassen sich für die Kombination von CT/MRT/DVT-Aufnahmen im Rahmen der Anfangsdiagnostik die Sen für die Detektion eines Lymphknotenbefalls mit 61,39%, die Spezifität mit 84,38%, der PPV mit 71,26% und der NPV mit 77,59% bestimmen.

**Tabelle 29 : Kreuztabelle: LK-Befall/CT/MRT/DVT-Befund**

*cN \* pN Kreuztabelle*

			pN		
			N0	mind. N1	Gesamt
cN	N0	Anzahl	135	39	174
		% innerhalb von cN	77.6%	22.4%	100.0%
	mind. N1	Anzahl	25	62	87
		% innerhalb von cN	28.7%	71.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl		160	101	261
	% innerhalb von cN		61.3%	38.7%	100.0%

Die Auswertung der Excel-Tabellen ergab, dass bei 229 Patienten für die Anfangsdiagnostik ausschließlich ein CT als bildgebendes Verfahren angefertigt wurde. Bei 18 Patienten wurde nur eine MRT-Aufnahme gemacht. Es gab zwei Fälle, die nur aufgrund eines DVT/CT beurteilt wurden. Die Kombination CT + MRT wurde 23 Mal gewählt. Nur zweimal wurde das DVT mit einem MRT kombiniert. Die Kombination von allen drei bildgebenden Verfahren (CT+MRT+DVT) kam zehnmal vor. Insgesamt wurde bei 284/284 Patienten die Bildgebung dokumentiert.

Die nächsten beiden Übersichtstabellen fassen alle errechneten Sensitivitätswerte, Spezifitätswerte, den PPV und den NPV der drei diagnostischen Tools bei der Detektion von Knocheninvasionen (s. Tab. 30) und LK-Befall (s. Tab. 31) zusammen. Damit bilden sie die Ergebnisdarstellung der Arbeitsfragen 1 bis 4.

**Tabelle 30: Knocheninvasion Übersicht**

	<b>n</b>	<b>Sen</b>	<b>Spe</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
<b>CT allein</b>	229	67,80	96,470	86,96	89,61
<b>MRT allein</b>	18	20,00	100,00	100,00	76,47
<b>CT + MRT</b>	23	95,24	0,00	100,00	0,00
<b>DVT + MRT</b>	2	Nur „no“	100,00	---	100,00
<b>CT+DVT+MRT</b>	10	75,00	100,00	100,00	85,71

Die größte Gruppe besteht aus den Fällen, bei denen ausschließlich ein CT angefertigt wurde (n = 229). Hier war es ohne Probleme möglich, die entsprechenden statistischen Werte zu berechnen (Sen = 67,80%; Spe = 96,47%; PPV = 86,96%; NPV = 89,61%).

Alle anderen Gruppen waren so klein, dass die errechneten Werte sehr stark von den Einzelfällen abhängen. Damit sind dann durchgängig die optimalen Werte von 100% erreicht. Auch gab es bei beispielsweise bei der Kombination von CT und MRT nur Fälle, bei denen eine Knocheninvasion vorlag. Damit errechnet sich dann eine Spezifität von 0%, da es keine Möglichkeit gab, ein negatives Ergebnis zu detektieren.

Obwohl die Kombination der drei bildgebenden Verfahren nur bei insgesamt 10 Patienten zur Anfangsdiagnose verwendet wurde, zeigt sich, dass sich die Werte durch die Ergänzung noch einmal deutlich verbessern ließen (Sen = 75%; Spe = 100,00%; PPV = 100,00%; NPV = 85,71%).

Bei der Übersichtstabelle für den diagnostizierten Nodal-Status der einzelnen radiologischen Verfahren stellt sich die Datenlage im Wesentlichen ähnlich dar.

**Tabelle 31: Nodal-Status Übersicht**

	<b>n</b>	<b>Sen</b>	<b>Spe</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
<b>CT allein</b>	182	59,72	88,18	76,79	76,98
<b>MRT allein</b>	16	40,00	100,00	100,00	78,57
<b>CT + MRT</b>	23	58,33	54,55	58,33	54,55
<b>DVT + MRT</b>	3	Nur „no“	33,33	0,00	100,00
<b>CT+DVT+MRT</b>	10	80,00	80,00	80,00	80,00

Die größte Gruppe bilden wieder die Fälle mit einer alleinigen CT-Diagnostik (n = 182). Die statistischen Werte errechneten sich zu: Sen = 59,77%; Spe = 88,18%; PPV = 76,79%; NPV = 76,98%.

Auch hier waren jeweils die Gruppen mit DVT-Beteiligung so klein, dass die sehr gute Performance nicht verallgemeinert werden kann.

Durch die Kombination der drei Verfahren (CT/MRT/DVT) verbesserten sich auch hier die Werte deutlich (Sen = 80%; Spe = 80,00%; PPV = 80,00%; NPV = 80,00%).

### 3.1.3. Berechnungen für die Arbeitsfragen 5-6

Die nachfolgende Tabelle listet auf, bei wie vielen Patienten eine Knochenrekonstruktion erfolgte und woher die Transplantate entnommen wurden. In die Auswertung wurden 300 Patienten einbezogen. Bei 184/300 Patienten (56,8%) war keine Rekonstruktion erforderlich. Bei den übrigen Patienten kamen zum größten Teil Fibula-Transplantate (93) und Becken-Transplantate (13) zur Anwendung.

**Tabelle 32 : Rekonstruktion durch Knochentransplantate**

<i>Rekonstruktion Knochen</i>			
		Häufigkeit	Prozent
	keine	184	56.8
	Fibula	93	28.7
	Becken	13	4.0
	Scapula	8	2.5
	andere	2	.6
	Gesamt	300	92.6
Fehlend	1.2	1	0.3
	System	23	7.1
	Gesamt	24	7.4
Gesamt		324	100.0

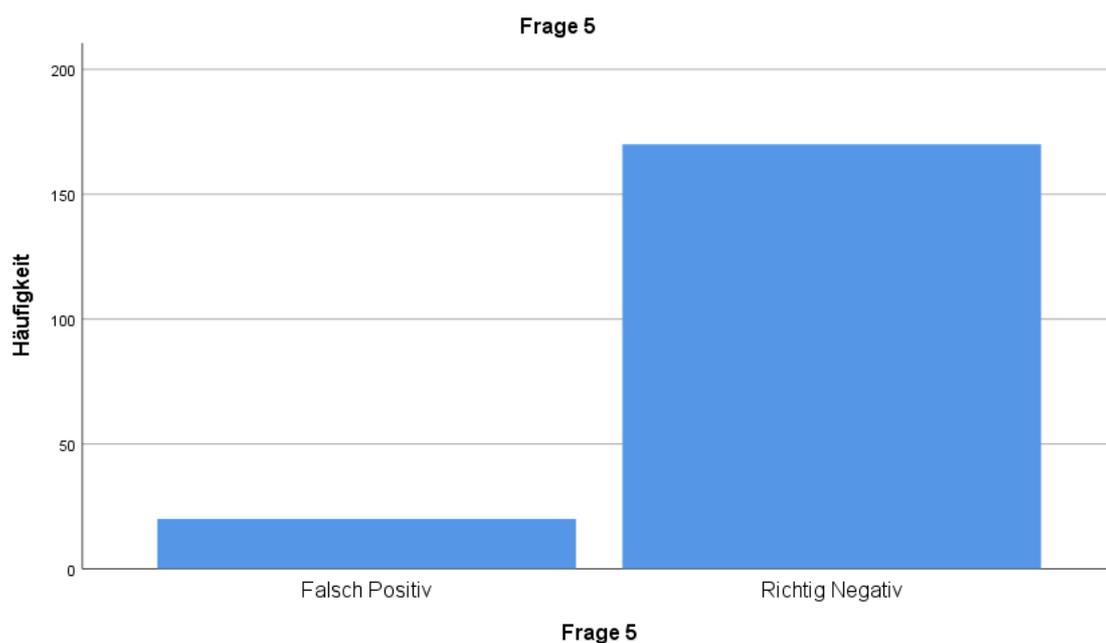
Für die Erstellung der nächsten Tabelle wurde der T-Status der Patienten wie folgt zusammengefasst: (1-3)= nein, 4= ja (also Knocheninvasion). Tx wurde als „missing“ definiert. Daraus ergeben sich hinsichtlich einer falsch positiv oder

richtig negativen Eingruppierung folgende Werte: von 180 Patienten wurden 25 falsch positiv (13,9%) und 155 richtig negativ (86,1%) eingestuft.

**Tabelle 33 : Falsch positiv und richtig negative Einstufungen bzgl. einer Knocheninvasion**

<i>Gruppe 1</i>		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Falsch Positiv	25	7,74
	Richtig Negativ	155	47.99
	Gesamt	180	55.73
Fehlend	System	143	44.27
Gesamt		323	100.0

Grafisch stellt sich dieser Sachverhalt wie folgt dar:



**Abbildung 19 : Blockdiagramm: Häufigkeit von falsch positiven und richtig negativen Einstufungen bzgl. einer Knocheninvasion**

Damit kann eine Kreuztabelle erstellt werden, die die Häufigkeitsverteilungen der beiden Variablen darstellt. Sie zeigt, dass 15 Patienten von 25 (60,0%) aufgrund einer falsch positiven Eingruppierung möglicherweise eine zu ausgedehnte Kieferresektion erhalten hatten. Bei 31 von 155 Patienten (20,0%) ließ sich ein

adäquater Sicherheitsabstand nur durch die knöcherne Resektion erreichen. Sie erhielten demnach ein knöchernes Transplantat, obwohl sie richtig negativ eingruppiert worden waren.

**Tabelle 34: Kreuztabelle: falsch positiv/richtig negativ**

*Kreuztabelle*

			kn_Transplantat		Gesamt
			nein	ja	
Frage 5	Falsch Positiv	Anzahl	10	15	25
		% innerhalb von Frage 5	40.0%	60.0%	100.0%
	Richtig Negativ	Anzahl	124	31	155
		% innerhalb von Frage 5	80.0%	20.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	134	46	180	
	% innerhalb von Frage 5	74.4%	25.6%	100.0%	

Zur Errechnung einer möglichen Abhängigkeit der Variablen voneinander wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die folgende Tabelle gibt an, ob die Häufigkeitsverteilungen der Kontingenztabelle darauf hindeuten, ob die beiden Variablen voneinander unabhängig sind oder nicht. Es kann ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Zuordnung und der Knochenresektion nachgewiesen werden (Asymptotische zweiseitige Signifikanz = 0,000). Bei den falsch positiven ist der Anteil an Transplantaten deutlich erhöht (60% vs. 20%).

**Tabelle 35 : Chi-Quadrat-Test falsch pos/richtig neg/knöchernes Transplantat**

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	18.105 <sup>a</sup>	1	.000		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	16.064	1	.000		
Likelihood-Quotient	15.833	1	.000		
Exakter Test nach Fisher				.000	.000
Zusammenhang linear-mit-linear	18.005	1	.000		
Anzahl der gültigen Fälle	180				

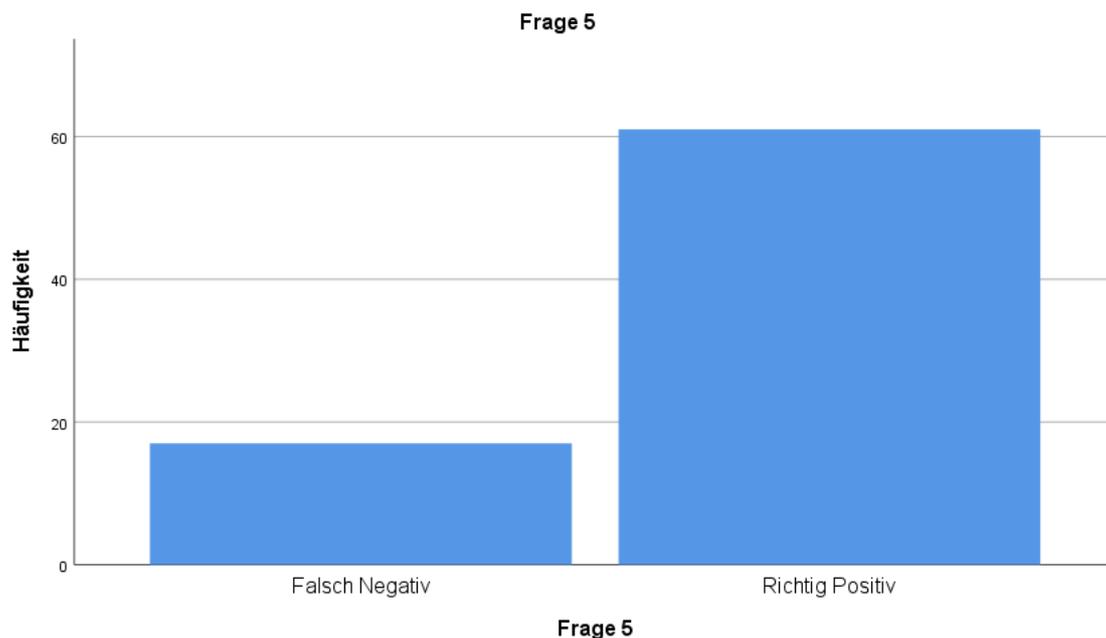
- a. 0 Zellen (0.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6.39.
- b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Für eine Betrachtung der falsch negativen und richtig positiven Eingruppierungen ergibt sich folgende Häufigkeitstabelle: von 77 Patienten wurden 14 Patienten (18,18%) falsch negativ und 63 Patienten (81,82%) richtig positiv eingestuft.

**Tabelle 36 : Falsch negative und richtig positive Einstufungen bzgl. einer Knocheninvasion**

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Falsch Negativ	14	4,33
	Richtig Positiv	63	19.50
	Gesamt	77	23.83
Fehlend	System	246	76.17
Gesamt		323	100.0

Es folgt das zugehörige Blockdiagramm.



**Abbildung 20 : Blockdiagramm: Häufigkeit von falsch negativen und richtig positiven Einstufungen bzgl. einer Knocheninvasion**

Die Kreuztabelle zeigt die Häufigkeitsverteilungen der beiden Variablen. Sie zeigt, dass 5 Patienten von 14 (35,71%) aufgrund einer falsch negativen Eingruppierung keine Knochentransplantation erhalten hatten. Bei 20 Patienten

(31,7%) kam es nicht zu einer Operation, obwohl sie richtig positiv eingruppiert worden waren.

**Tabelle 37: Kreuztabelle: falsch negativ/richtig positiv**

*Kreuztabelle*

			kn. Transplantat		Gesamt
			nein	ja	
Frage 5	Falsch Negativ	Anzahl	5	9	14
		% innerhalb von Frage 5	35.7%	64.3%	100.0%
	Richtig Positiv	Anzahl	20	43	63
		% innerhalb von Frage 5	31.7%	68.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl		25	52	77
	% innerhalb von Frage 5		32.5%	67.5%	100.0%

Auch hier wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Es kann für die falsch negativen/richtig positiven Patienten kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zuordnung und der Knochenresektion nachgewiesen werden (Asymptotische zweiseitige Signifikanz = 0,774).

**Tabelle 38 : Chi-Quadrat-Test falsch neg/richtig pos/knöchernes Transplantat**

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	.082 <sup>a</sup>	1	.774		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood-Quotient	.081	1	.776		
Exakter Test nach Fisher				.762	.502
Zusammenhang linear-mit-linear	.081	1	.776		
Anzahl der gültigen Fälle	77				

a. 1 Zellen (25.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4.55.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Insgesamt wurden hinsichtlich einer Knocheninvasion 25 Patienten falsch positiv und 14 falsch negativ bewertet.

Ergebnis Frage 5: Daraus ergibt sich, dass im UKE falsch positive Patienten in hochsignifikantem Umfang mit einer Knochenresektion therapiert wurden. Diese Vorgehensweise könnte als „Übertherapie“ ausgelegt werden. Allerdings müssen hier die Lokalisation des Tumors und der geforderte Sicherheitsabstand in Betracht gezogen werden, die eine Knochenresektion erfordern können.

Die falsch negativen Patienten wurden ebenfalls alle mit einer Unterkieferresektion therapiert. Somit kam es nicht zu einer Unterlassung einer notwendigen Operation (Untertherapie).

Die Häufigkeitstabellen (s. Tab. 39+40) für die durchgeführten Halslymphknotenausräumungen im Zusammenhang mit inkorrekten Zuordnungen stellen sich wie folgt dar: 25/160 Patienten (15,6%) wurden bezüglich eines Lymphknotenbefalls falsch positiv eingeordnet. 135/160 Patienten (84,4%) richtig negativ. Auf der anderen Seite wurden die Lymphknoten von insgesamt 101 Patienten bei 39 Patienten (38,6%) falsch negativ bewertet und bei 62 Patienten (61,4%) richtig positiv.

**Tabelle 39: Falsch positiv und richtig negative Einstufungen bzgl. eines LK-Befalls**

<i>Frage 6</i>		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Falsch Positiv	25	7.7
	Richtig Negativ	135	41.7
	Gesamt	160	49.4
Fehlend	System	164	50.6
Gesamt		324	100.0

**Tabelle 40 : Falsch negative und richtig positive Einstufungen bzgl. eines LK-Befalls**

<i>Frage 6</i>		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Falsch Negativ	39	12.07
	Richtig Positiv	61	18.89
	Gesamt	100	30.96
Fehlend	System	223	69.04
Gesamt		323	100.0

Die dazugehörigen Blockdiagramme (s. Abb. 21 + 22) verdeutlichen die Häufigkeitsverteilungen der Zuordnungen.

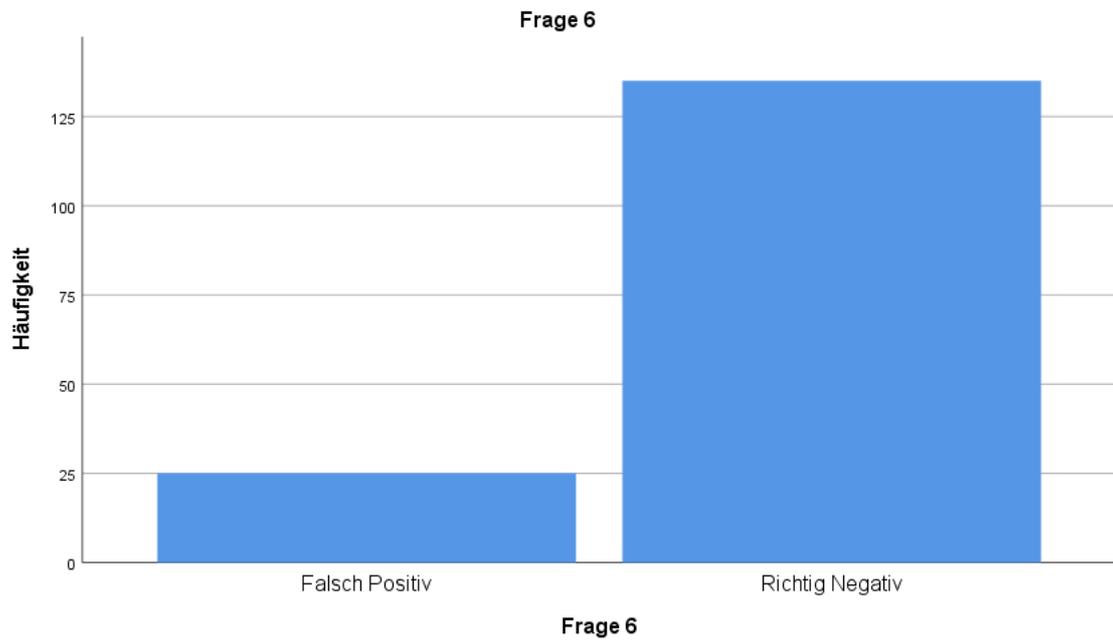
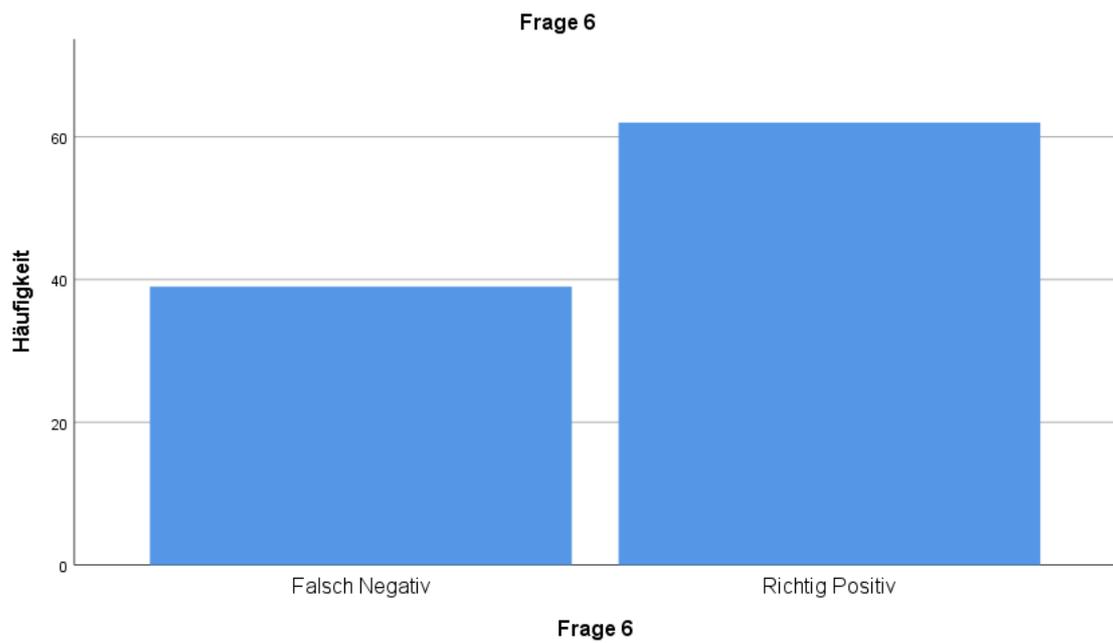


Abbildung 21: Blockdiagramm: Häufigkeit von falsch positiven und richtig negativen Einstufungen bzgl. eines LK-Befalls



**Abbildung 22: Blockdiagramm: Häufigkeit von falsch negativen und richtig positiven Einstufungen bzgl. eines LK-Befalls**

Aus den unterschiedlichen Varianten der Halslymphknotenausräumungen ergeben sich verschiedene Kreuztabellen, deren Variablen jeweils mit einem Chi-Quadrat-Test untersucht werden:

**Tabelle 41 : Kreuztabelle: falsch pos/richtig neg./ipsilat. ND**

*Kreuztabelle*

			Neck Dissection (ipsilateral)			
			nein	SND	MRND	Gesamt
Frage 6	Falsch Positiv	Anzahl	2	11	12	25
		% innerhalb von Frage 6	8.0%	44.0%	48.0%	100.0%
	Richtig Negativ	Anzahl	7	123	5	135
		% innerhalb von Frage 6	5.2%	91.1%	3.7%	100.0%
Gesamt	Anzahl		9	134	17	160
	% innerhalb von Frage 6		5.6%	83.8%	10.6%	100.0%

**Tabelle 42 : Chi-Quadrat-Test: falsch pos/richtig neg./ipsilat. ND**

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	44.842 <sup>a</sup>	2	.000
Likelihood-Quotient	32.486	2	.000
Zusammenhang linear-mit-linear	22.543	1	.000
Anzahl der gültigen Fälle		160	

Es besteht hier ein signifikanter Zusammenhang, da der Chi<sup>2</sup>-Test einen hochsignifikanten p-Wert aufweist (<.001). An den markierten prozentualen Anteilen der ersten Tabelle, kann man erkennen, dass es zwischen den beiden Gruppen deutliche Unterschiede gibt. Die richtig negativen Fälle werden viel häufiger mit einer SND behandelt und sehr viel seltener mit einer MRND. Die Klassifikation hat steht damit in einem Zusammenhang mit der Art der ND.

Wenn der Operateur anhand der Bildgebung von einem LK-Befall ausging (falsch positiv) so wählte er öfter eine ipsilat. MRND anstelle einer SND. Eine falsch positive Zuordnung führte also zu einem radikaleren Vorgehen.

**Tabelle 43:Kreuztabelle: falsch pos/richtig neg./kontralat. ND**

*Kreuztabelle*

			Neck Dissection (kontralateral)			
			nein	SND	MRND	Gesamt
Frage 6	Falsch Positiv	Anzahl	14	11	0	25
		% innerhalb von Frage 6	56.0%	44.0%	0.0%	100.0%
	Richtig Negativ	Anzahl	92	42	1	135
		% innerhalb von Frage 6	68.1%	31.1%	0.7%	100.0%
Gesamt	Anzahl		106	53	1	160
	% innerhalb von Frage 6		66.3%	33.1%	0.6%	100.0%

**Tabelle 44 : Chi-Quadrat-Test: falsch pos/richtig neg./kontralat. ND**

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1.713 <sup>a</sup>	2	.425
Likelihood-Quotient	1.808	2	.405
Zusammenhang linear-mit-linear	1.146	1	.284
Anzahl der gültigen Fälle		160	

a. 2 Zellen (33.3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist .16.

Da die asymptotische zweiseitige Signifikanz 0.425 beträgt, kann kein Zusammenhang zwischen der Einteilung und der Behandlung nachgewiesen werden.

**Tabelle 45 :Kreuztabelle: falsch pos/richtig neg./Erweiterung der ND bei Nachresektion**

*Kreuztabelle*

			ND / Erweiterung der ND bei Nachresektion		Gesamt
			no	yes	
Frage 6	Falsch Positiv	Anzahl	22	0	22
		% innerhalb von Frage 6	100.0%	0.0%	100.0%
	Richtig Negativ	Anzahl	102	3	105
		% innerhalb von Frage 6	97.1%	2.9%	100.0%
Gesamt	Anzahl		124	3	127
	% innerhalb von Frage 6		97.6%	2.4%	100.0%

**Tabelle 46 : Chi-Quadrat-Test: falsch pos/richtig neg./Erweiterung der ND bei Nachresektion**

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	.644 <sup>a</sup>	1	.422		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	.001	1	.976		
Likelihood-Quotient	1.156	1	.282		
Exakter Test nach Fisher				1.000	.562
Zusammenhang linear-mit-linear	.639	1	.424		
Anzahl der gültigen Fälle	127				

a. 2 Zellen (50.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist .52.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Da es sich um eine 2x2 Tabelle mit kleinen Fallzahlen handelt, kann hier der Fisher-Test interpretiert werden. Der p-Wert ist hier nicht signifikant. Es besteht demnach kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen Einordnung und Behandlung.

Im Folgenden die Berechnungen für die falsch negativen und richtig positiven Eingruppierungen jeweils als Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests für die Varianten der ND.

**Tabelle 47 : Kreuztabelle: falsch neg./richtig pos./ipsilat. ND**

			Neck Dissection (ipsilateral)				Gesamt
			nein	SND	MRND	RND	
Frage 6	Falsch Negativ	Anzahl	1	34	4	0	39
		% innerhalb von Frage 6	2.6%	87.2%	10.3%	0.0%	100.0%
	Richtig Positiv	Anzahl	5	17	37	2	61
		% innerhalb von Frage 6	8.2%	27.9%	60.7%	3.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl		6	51	41	2	100
	% innerhalb von Frage 6		6.0%	51.0%	41.0%	2.0%	100.0%

**Tabelle 48 : Chi-Quadrat-Test: falsch neg./richtig pos./ipsilat. ND**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	33.685 <sup>a</sup>	3	.000
Likelihood-Quotient	37.204	3	.000
Zusammenhang linear-mit-linear	15.592	1	.000
Anzahl der gültigen Fälle	100		

Hier besteht wieder ein hochsignifikanter Zusammenhang, was auch an den prozentualen Anteilen in der ersten Tabelle klar ersichtlich wird. Die Aussagekraft des Chi<sup>2</sup>-Test wird etwas eingeschränkt, da die Fallzahl in einigen Zellen sehr klein ist, da die prozentualen Abweichungen zum Teil aber sehr massiv sind, ist das Ergebnis dennoch ernst zu nehmen.

Die Auswertung zeigt, dass eine falsch negative Zuordnung dazu führte, dass die Ausräumung der LK weniger radikal erfolgte. Die Patienten mit einer falsch negativen Einschätzung erhalten deutlich seltener eine MRND oder RND als die

Patienten mit einer richtig positiven Zuordnung. Da der LK-Befall falsch eingeschätzt wurde, erhielten sie „nur“ eine SND.

**Tabelle 49 : Kreuztabelle: falsch neg./richtig pos./kontralat. ND**

*Kreuztabelle*

			Neck Dissection (kontralateral)			
			nein	SND	MRND	Gesamt
Frage 6	Falsch Negativ	Anzahl	23	15	1	39
		% innerhalb von Frage 6	59.0%	38.5%	2.6%	100.0%
	Richtig Positiv	Anzahl	17	38	6	61
		% innerhalb von Frage 6	27.9%	62.3%	9.8%	100.0%
Gesamt	Anzahl		40	53	7	100
	% innerhalb von Frage 6		40.0%	53.0%	7.0%	100.0%

**Tabelle 50 : Chi-Quadrat-Test: falsch neg./richtig pos./kontralat. ND**

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10.101 <sup>a</sup>	2	.006
Likelihood-Quotient	10.307	2	.006
Zusammenhang linear-mit-linear	9.606	1	.002
Anzahl der gültigen Fälle	100		

Auch hier zeigen sich große Unterschiede in den prozentualen Anteilen, was zu einem hochsignifikanten p-Wert führt. Wieder besteht ein Zusammenhang zwischen Einordnung der Patienten und Behandlung.

Eine falsch negative Zuordnung führte zu einer ND, die nicht auf die kontralaterale Seite ausgedehnt wurde.

**Tabelle 51 : Kreuztabelle: falsch neg./richtig pos./Erweiterung der ND bei Nachresektion**

*Kreuztabelle*

			ND / Erweiterung der ND bei Nachresektion		Gesamt
			nein	ja	
Frage 6	Falsch Negativ	Anzahl	21	5	26
		% innerhalb von Frage 6	80.8%	19.2%	100.0%
	Richtig Positiv	Anzahl	44	5	49
		% innerhalb von Frage 6	89.8%	10.2%	100.0%
Gesamt	Anzahl		65	10	75
	% innerhalb von Frage 6		86.7%	13.3%	100.0%

**Tabelle 52 : Chi-Quadrat-Test: falsch neg./richtig pos./Erweiterung der ND bei Nachresektion**

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1.198 <sup>a</sup>	1	.274		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	.544	1	.461		
Likelihood-Quotient	1.149	1	.284		
Exakter Test nach Fisher				.302	.227
Zusammenhang linear-mit- linear	1.182	1	.277		
Anzahl der gültigen Fälle	75				

a. 1 Zellen (25.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3.47.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Es besteht kein nachweisbarer Zusammenhang ( $p=.302$ ).

Insgesamt wurden hinsichtlich eines LK-Befalls von den 261 Patienten 25 falsch positiv und 39 falsch negativ eingeschätzt.

Ergebnis Frage 6: Demnach besteht ein Zusammenhang zwischen der Therapie der falsch negativen Zuordnung hinsichtlich des LK-Befalls und der Wahl des Verfahrens der ND. Daraus folgt, dass die Ausdehnung der ND präoperativ hinterfragt werden sollte.

### 3.1.4. Berechnungen für die Arbeitsfragen 7-8

Es werden nur die 140 Patienten berücksichtigt, die Ihre Erstdiagnose bis spätestens Mai 2014 erhalten haben. 30 dieser Personen sind bereits verstorben und 56 leben noch. Bei 54 liegt bedauerlicherweise ein *lost to follow up* vor. Damit errechnet sich eine Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate von 65,1%.

Bei den beiden nächsten Kreuztabellen werden einmal nur die falsch-negativen mit den richtig-positiven Ergebnissen verglichen (Die falsch-negativen werden also mit der Gruppe verglichen, in die sie eigentlich hätten eingeordnet werden sollen). Dann werden die falsch positiven mit den richtig negativen verglichen (falsch positiv wird also mit der Patientengruppe verglichen, der sie eigentlich angehören müsste).

Das heißt, dass unterschiedliche Patientenzahlen pro Kreuztabelle auftreten können. Dass weniger als 140 vorkommen liegt an einem *lost to follow up* und daran, dass nicht immer die Zuordnung in „falsch negativ, richtig positiv etc.“ getroffen werden konnte (aufgrund fehlender Werte z.B. bei cT-Stadium).

Die folgende Kreuztabelle setzt die falsch negativen und richtig positiven Eingruppierungen bzgl. der Knocheninvasion zu der 5-Jahres-Überlebensrate in Beziehung. Von den 31 erfassten Patienten sind 12 Patienten (38,7%) innerhalb von 5 Jahren verstorben und 19 Patienten (61,3%) nicht. In der Gruppe der Verstorbenen gab es keine falsch negative Zuordnung bzgl. der Knocheninvasion.

**Tabelle 53: Kreuztabelle: falsch neg./richtig pos. bzgl. der Knocheninvasion/verstorben innerhalb von 5 J.**

*Kreuztabelle*

			Verstorben		
			nicht innerhalb von 5 Jahren verstorben	innerhalb von 5 Jahren verstorben	Gesamt
Frage 5	Falsch Negativ	Anzahl	5	0	5
		% innerhalb von Frage 5	100.0%	0.0%	100.0%
	Richtig Positiv	Anzahl	14	12	26

	% innerhalb von Frage 5	53.8%	46.2%	100.0%
Gesamt	Anzahl	19	12	31
	% innerhalb von Frage 5	61.3%	38.7%	100.0%

**Tabelle 54 : Chi-Quadrat-Test: falsch neg./richtig pos. bzgl. der Knocheninvasion/ verstorben innerhalb von 5 J.**

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3.765 <sup>a</sup>	1	.052		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	2.071	1	.150		
Likelihood-Quotient	5.491	1	.019		
Exakter Test nach Fisher				.128	.068
Zusammenhang linear-mit- linear	3.644	1	.056		
Anzahl der gültigen Fälle	31				

a. 2 Zellen (50.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1.94.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ( $p= 0,128$ )

Die nächste Kreuztabelle setzt die falsch positiven und richtig negativen Eingruppierungen bzgl. einer Knocheninvasion zu der 5-Jahres-Überlebensrate in Beziehung. Von den 39 erfassten Patienten sind 11 Patienten (28,2%) innerhalb von 5 Jahren verstorben und 28 Patienten (71,8%) nicht. In der Gruppe der Verstorbenen gab es eine initial falsch positive Zuordnung bzgl. der Knocheninvasion, die trotzdem verstorben ist.

**Tabelle 55 : Kreuztabelle: falsch pos./richtig neg. bzgl. der Knocheninvasion/verstorben innerhalb von 5 J.**

*Kreuztabelle*

			Verstorben		Gesamt
			nicht innerhalb von 5 Jahren verstorben	innerhalb von 5 Jahren verstorben	
Frage 5	Falsch Positiv	Anzahl	3	1	4
		% innerhalb von Frage 5	75.0%	25.0%	100.0%
	Richtig Negativ	Anzahl	25	10	35
		% innerhalb von Frage 5	71.4%	28.6%	100.0%
Gesamt	Anzahl		28	11	39
	% innerhalb von Frage 5		71.8%	28.2%	100.0%

**Tabelle 56: Chi-Quadrat-Test: falsch pos./richtig neg. bzgl. der Knocheninvasion/verstorben innerhalb von 5 J.**

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	.023 <sup>a</sup>	1	.880		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood-Quotient	.023	1	.879		
Exakter Test nach Fisher				1.000	.687
Zusammenhang linear-linear	.022	1	.882		
Anzahl der gültigen Fälle	39				

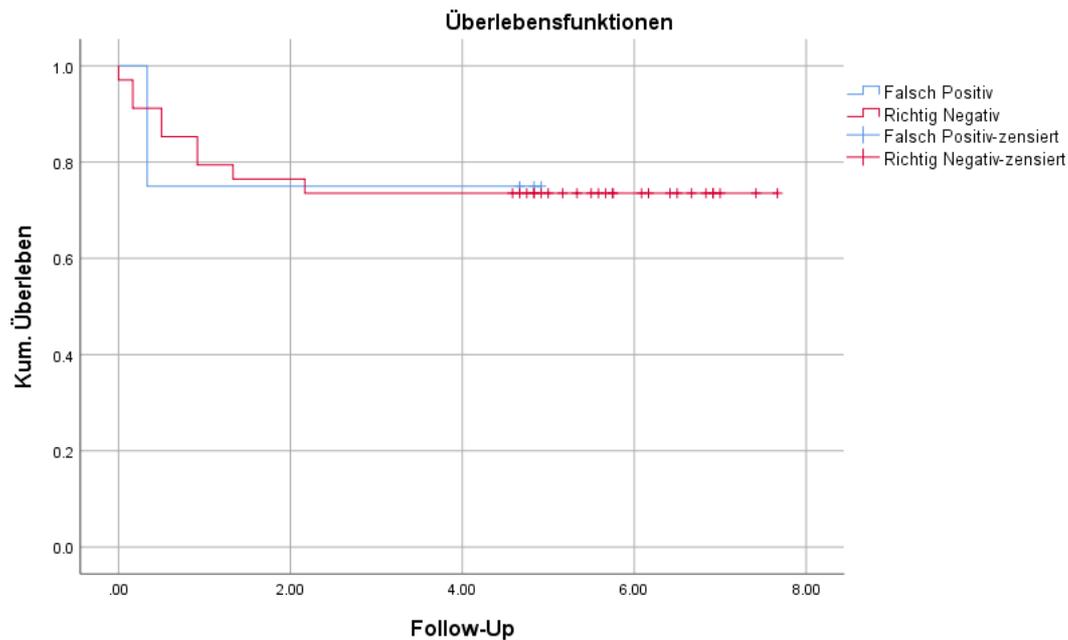
a. 2 Zellen (50.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1.13.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Es besteht auch hier kein Zusammenhang ( $p=1.000$ ).

Neben einfachen Kreuztabellen kann man sich hier aber auch die Kaplan-Meier Kurven betrachten und Tests auf Unterschiede für die Überlebenskurven durchführen.

Für die falsch positiven Zuordnungen bzgl. der Knocheninvasion ergibt sich:



**Abbildung 23 : Kaplan-Meier-Kurve: Überleben in Abhängigkeit von einer falsch positiven Zuordnung bzgl. der Knocheninvasion**

Der Log-Rank-Test prüft, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kurven gibt. Da der p-Wert hier eindeutig nicht signifikant ist ( $p=0,997$ ) besteht kein nachweisbarer Unterschied im Überleben.

**Tabelle 57 : Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei falsch positiver Zuordnung bzgl. der Knocheninvasion**

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.000	1	.997
Breslow (Generalized	.001	1	.975

Wilcoxon)

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Frage 5.

Für die falsch negativen Zuordnungen bzgl. der Knocheninvasion ergibt sich:

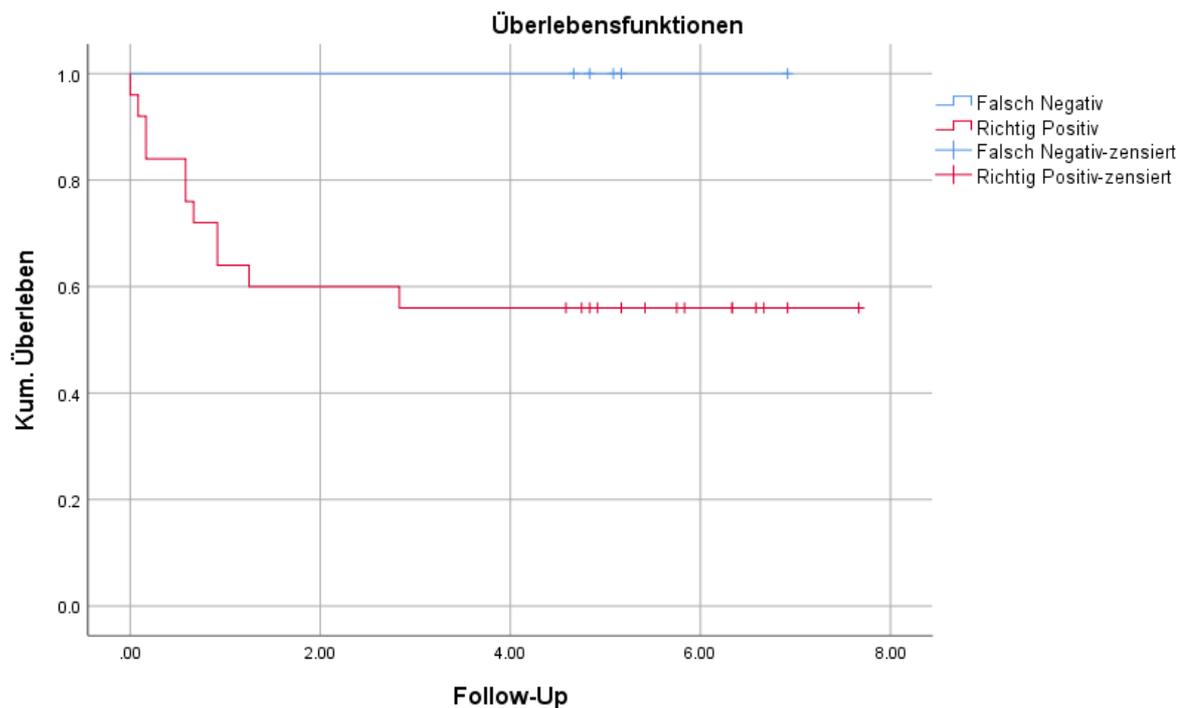


Abbildung 24 : Kaplan-Meier-Kurve: Überleben in Abhängigkeit von einer falsch negativen Zuordnung bzgl. der Knocheninvasion

Auch hier besteht kein signifikanter Unterschied ( $p=0,092$ ).

Tabelle 58 : Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei falsch negativer Zuordnung bzgl. der Knocheninvasion

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.843	1	.092
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2.775	1	.096

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Frage 5.

Die folgende Kreuztabelle setzt die falsch positiven und richtig negativen Eingruppierungen bzgl. eines LK-Befalls zu der 5-Jahres-Überlebensrate in Beziehung. Von den 43 erfassten Patienten sind 9 Patienten (20,9%) innerhalb von 5 Jahren verstorben und 34 Patienten (79,1%) nicht. In der Gruppe der Verstorbenen gab es 2 initial falsch positive Zuordnung bzgl. des LK-Befalls, wo

die Patienten trotzdem verstorben sind. 7 Personen verstarben, obwohl sie richtig negativ eingestuft waren.

**Tabelle 59 : Kreuztabelle: falsch pos./richtig neg. bzgl. des LK-Befalls innerhalb von 5 J.**

*Kreuztabelle*

			Verstorben		Gesamt
			nicht innerhalb von 5 Jahren verstorben	innerhalb von 5 Jahren verstorben	
Frage 6	Falsch Positiv	Anzahl	5	2	7
		% innerhalb von Frage 6	71.4%	28.6%	100.0%
	Richtig Negativ	Anzahl	29	7	36
		% innerhalb von Frage 6	80.6%	19.4%	100.0%
Gesamt	Anzahl		34	9	43
	% innerhalb von Frage 6		79.1%	20.9%	100.0%

**Tabelle 60 : Chi-Quadrat-Test: falsch pos./richtig neg. bzgl. des LK-Befalls innerhalb von 5 J.**

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	.295 <sup>a</sup>	1	.587		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	.001	1	.972		
Likelihood-Quotient	.277	1	.598		
Exakter Test nach Fisher				.624	.457
Zusammenhang linear-mit- linear	.288	1	.591		
Anzahl der gültigen Fälle	43				

a. 1 Zellen (25.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1.47.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Einordnung und der Überlebensrate.

Die nächste Kreuztabelle setzt die falsch negativen und richtig positiven Eingruppierungen bzgl. eines LK-Befalls zu der 5-Jahres-Überlebensrate in Beziehung. Von den 18 erfassten Patienten sind 6 Patienten (33,3%) innerhalb von 5 Jahren verstorben und 12 Patienten (66,7%) nicht. In der Gruppe der Verstorbenen gab es 2 initial falsch negative Zuordnungen bzgl. des LK-Befalls. 4 Personen wurden falsch negativ eingeordnet – überlebten aber die letzten 5 Jahre.

**Tabelle 61 : Kreuztabelle: falsch neg./richtig pos. bzgl. des LK-Befalls innerhalb von 5 J.**

*Kreuztabelle*

			Verstorben		
			nicht innerhalb von 5 Jahren verstorben	innerhalb von 5 Jahren verstorben	Gesamt
Frage 6	Falsch Negativ	Anzahl	4	2	6
		% innerhalb von Frage 6	66.7%	33.3%	100.0%
	Richtig Positiv	Anzahl	8	4	12
		% innerhalb von Frage 6	66.7%	33.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl		12	6	18
	% innerhalb von Frage 6		66.7%	33.3%	100.0%

**Tabelle 62 : Chi-Quadrat-Test: falsch neg./richtig pos. bzgl. des LK-Befalls innerhalb von 5 J.**

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	.000 <sup>a</sup>	1	1.000		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood-Quotient	.000	1	1.000		
Exakter Test nach Fisher				1.000	.694
Zusammenhang linear-mit-linear	.000	1	1.000		
Anzahl der gültigen Fälle	18				

a. 3 Zellen (75.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2.00.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Es besteht auch hier kein Zusammenhang zwischen der Einordnung und der Überlebensrate.

Für die falsch positiven Zuordnungen bzgl. des LK-Befalls ergibt sich in der Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven:

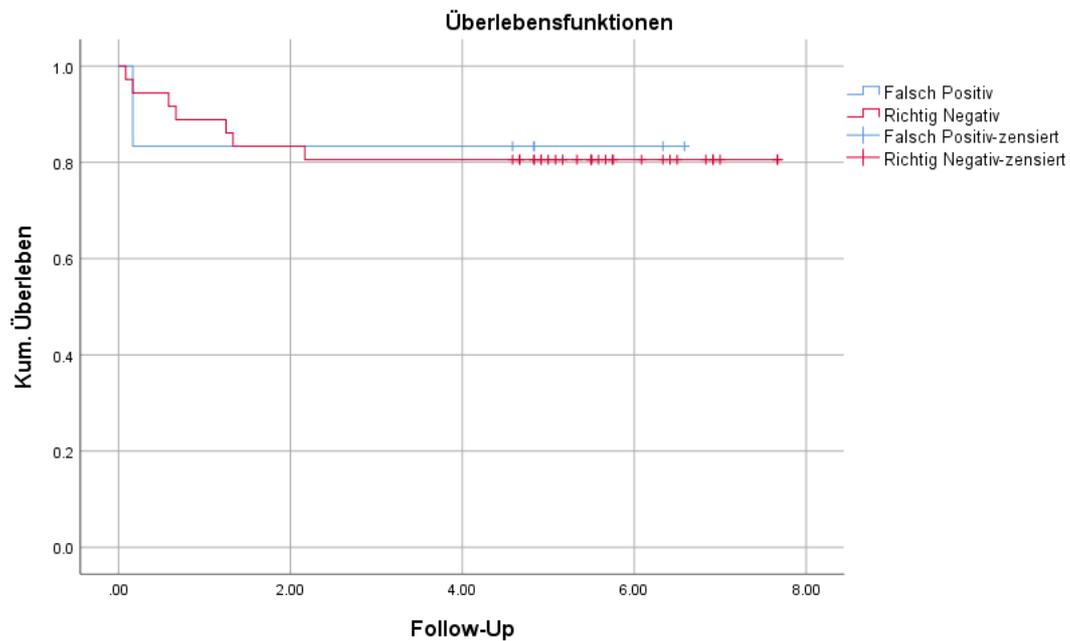


Abbildung 25 : Kaplan-Meier-Kurve: Überleben in Abhängigkeit von einer falsch positiven Zuordnung bzgl. des LK-Befalls

Es gibt keinen nachweisbaren Unterschied zwischen den beiden Gruppen beim Überleben.

Tabelle 63 : Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei falsch positiver Zuordnung bzgl. des LK-Befalls

<i>Gesamtvergleiche</i>			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.013	1	.908
Breslow (Generalized	.003	1	.958
Wilcoxon)			

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Frage 6.

Für die falsch negativen Zuordnungen bzgl. des LK-Befalls ergibt sich in der Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven:

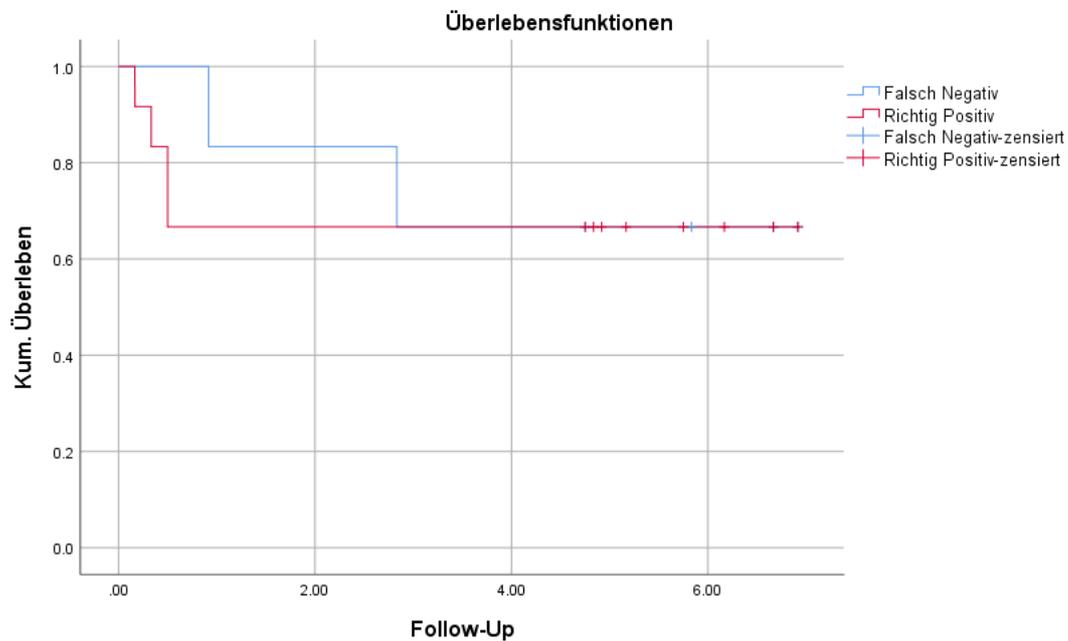


Abbildung 26 : Kaplan-Meier-Kurve: Überleben in Abhängigkeit von einer falsch negativen Zuordnung bzgl. des LK-Befalls

Auch hier sind keine statistisch nachweisbaren Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beim Überleben feststellbar.

Tabelle 64 : Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei falsch negativer Zuordnung bzgl. des LK-Befalls

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.045	1	.831
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.189	1	.663

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Frage 6.

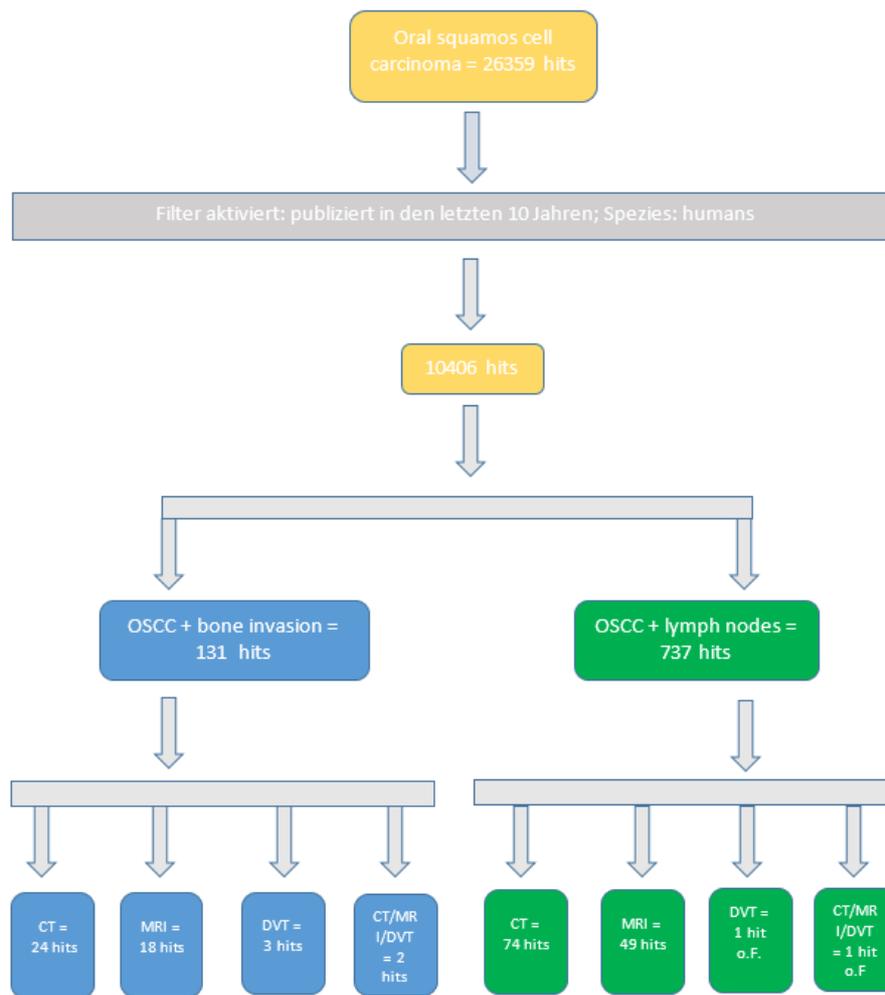
Die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate der 140 Patienten lag bei 65,1%. Wenn man diese Rate mit den Überlebensraten der falsch eingeordneten Patienten vergleicht, so sind die Unterschiede nicht signifikant. Das bedeutet, dass eine

initial unsaubere Zuordnung keine Auswirkungen auf das Überleben hatte. Von den falsch negativ eingeordneten Patienten hinsichtlich der Knocheninvasionsvermutung überlebten alle 5 Patienten den Zeitraum von 5 Jahren. Ein falsch positiv eingruppiertes Patient dagegen verstarb.

Von den 6 falsch negativ eingeordneten Patienten hinsichtlich des LK-Befalls überlebten 4 Patienten den Zeitraum von 5 Jahren; 2 dagegen verstarben. Hier verstarben 2 falsch positiv zugeordnete Patienten ebenfalls.

## **1.2. Ergebnisse der Literaturrecherche**

Grundlage der erfolgten Literaturrecherche war die Datenbank PubMed. Für die Arbeitsfragen 1 bis 4 wurden die Basisstichwörter „*oral squamous cell carcinoma*“ und „*bone invasion*“ bzw. „*lymph nodes*“ nacheinander mit den Sekundärstichwörtern „*CT*“, „*MRI*“ und „*cone beam computed tomography*“ kombiniert. Der letzte Suchlauf wurde im Januar 2019 durchgeführt. Da die primäre Recherche 26.359 Treffer (*hits*) ergab, wurden die Filter „*Humans*“ und „publiziert in den letzten 10 Jahren“ für alle folgenden Rechenschritte aktiviert. Die folgende Graphik veranschaulicht den Screening-Prozess für die Vergleichsstudien (s. Abb. 27):



**Abbildung 27: Flow chart Literaturrecherche/Screening-Prozess PubMed**

Die Ergebnisse wurden im Anschluss anhand von Titel und Abstract auf ihre Themenrelevanz hin gesichtet und (aus)sortiert. Speziell die Ergebnisse für DVT-Studien wurden durch die Recherche anhand der Funktion „*similar articles*“ ergänzt und mit einem \* versehen.

Für die Arbeitsfragen 5 bis 8 wurden die gleichen Basisstichwörter verwendet und mit den Sekundärstichwörtern „*rim mandibulectomy*“; „*segmental mandibulectomy*“; „*marginal mandibulectomy*“ bzw. „*radical neck dissection*“; „*modified radical neck dissection*“; „*selective neck dissection*“; „*elective neck dissection*“ und „*survival rate*“ kombiniert. Einige aktuelle Dissertationen und

Publikationen waren (noch) nicht in PubMed gelistet und sind ebenfalls mit einem \* gekennzeichnet.

Zum Teil wurden Studien in der tabellarischen Übersicht (Tabellen 66-73) für die Fragen 1 bis 8 doppelt aufgeführt, da sie für die Diskussion mehrerer Fragestellungen interessant sind. Die Studien sind nach dem Datum ihrer Publikation gelistet.

Basis der Bewertung der gesichteten Studien hinsichtlich ihrer für die vorliegende Arbeit relevanten Erkenntnisse ist das sogenannte „PICO- Schema“. Dabei steht „P“ für *population* beziehungsweise *problem* (Erkrankung), „I“ für *intervention* (Diagnose, Therapie), „C“ für *comparison* (Alternative, Vergleich) und „O“ für *outcome* (Bewertung der Maßnahme) (Wolff, Nast, Rosumek, Sammain & Follmann, 2012). Anhand dieses Schemas wurden die gesichteten Studien gezielt zur Klärung der konkreten Arbeitsfragen (1 bis 8) der vorliegenden Studie herangezogen (s. Tab. 65).

**Tabelle 65: PICO Schema**

	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
Frage 1	Verdacht eines PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion und Lymphknotenbefall	Diagnostik mit CT	Vergleich: cT/pT und Vergleich cN/pN	Sen, Spe, PPV,NPV für Knocheninvasion und Lymphknotenbefall
Frage 2	Verdacht eines PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion und Lymphknotenbefall	Diagnostik mit MRT	Vergleich: cT/pT und Vergleich cN/pN	Sen, Spe, PPV,NPV für Knocheninvasion und Lymphknotenbefall
Frage 3	Verdacht eines PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion und Lymphknotenbefall	Diagnostik mit DVT	Vergleich: cT/pT und Vergleich cN/pN	Sen, Spe, PPV,NPV für Knocheninvasion und Lymphknotenbefall
Frage 4	Verdacht eines PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion und Lymphknotenbefall	Diagnostik mit CT/MRT/DVT	Vergleich: cT/pT und Vergleich cN/pN	Sen, Spe, PPV,NPV für Knocheninvasion und Lymphknotenbefall
Frage 5	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion	Diagnostik mit CT/MRT/DVT	Abhängigkeit der OP von cT	Zusammenhang zwischen der

				Therapie und der Primärdiagnostik
Frage 6	PEC der Mundhöhle mit Lymphknotenbefall	Diagnostik mit CT/MRT/DVT	Abhängigkeit der ND (SND,MRND,RND) von cN	Zusammenhang zwischen der Art der ND und der Primärdiagnostik
Frage 7	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion	Diagnostik mit CT/MRT/DVT	Zusammenhang zwischen pT und der 5-Jahres Überlebensrate,	5-Jahres Überlebensrate,
Frage 8	PEC der Mundhöhle mit Lymphknotenbefall	Diagnostik mit CT/MRT/DVT	Zusammenhang zwischen pN und der 5-Jahres Überlebensrate,	5-Jahres Überlebensrate,

Alle Studien, die unter dem Aspekt der Knocheninvasion gesichtet wurden, sind blau gerahmt. Alle Studien, die sich auf den Befall von LK beziehen sind grün gerahmt.

PubMed-Literaturrecherche Frage 1:

Wie stellt sich der Zusammenhang zwischen einer anhand einer CT-Aufnahme vermuteten/übersehenen Knocheninvasion bzw. eines Lymphknotenbefalls durch ein Plattenepithelkarzinom und einer durch eine postoperative histopathologische Untersuchung bestätigten/widerlegten Invasion bzw. Befalls dar?

Suchwörter: oral squamous cell carcinoma; bone invasion; CT;

oral squamous cell carcinoma; lymph nodes; CT;

**Tabelle 66 : Recherche zu Frage 1**

	P	I	C	O
(Czerwonka et al., 2017)	Prospektive Kohortenstudie: PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 45 Patienten	Diagnostik mit CT/DVT	Vergleich CT/DVT	CT: Sen = 86%; Spe = 68%; DVT: Sen = 91%; Spe = 60%; Fazit: Das DVT war sensitiver als das CT; hatte aber eine geringere Spezifität

(Kolk, et al., 2014)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 30 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI/ SPECT-CT	Vergleich: CT/MRI/ SPECT-CT mit pT	SPECT-CT: Sen = 100%; Spe = 100%; PPV = 100%; NPV = 100% CT: Sen = 89%; Spe = 100%; PPV = 100%; NPV = 88% MRI: Sen = 95%; Spe = 94%; PPV = 95%; NPV = 94% Fazit: SPECT-CT ist in der Diagnostik einer Knocheninvasion der Kombination CT/MRI überlegen
(Hakim, et al., 2014)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 48 Patienten	Diagnostik mit CT/DVT/SPECT	Vergleich: CT/DVT/SPECT mit pT	CT: Sen = 63 % DVT: Sen = 93%; CT: Spe = 81% DVT: Spe = 62% CT: hohe Spe und guter PPV DVT: höhere Sen und besserer NPV Fazit: DVT + MRT kann CT+ MRT ersetzen
(Uribe, Rojas, & Rosas, 2013)	Review: 5 RCT Studien	Diagnostik mit CT/MRI/DVT/OPG / PET-CT	Vergleich: CT/MRI/DVT/OPG / PET-CT mit pT	CT: Sen 0 83% MRI: Sen = 94% DVT: Sen = 91% CT: Spe = 100% MRI: Spe = 100% DVT: Sen = 100% Fazit: Alle gängigen Verfahren sind geeignet, eine Knocheninvasion zu detektieren

(Kushraj, Chatra, Shenai, & Rao, 2011)	PEC der Mundhöhle 15 Patienten (8 Patienten mit Knocheninvasion)	Diagnostik mit OPG/CT/SPECT	Vergleich: OPG/CT/SPECT mit pT	CT: Sen = 75%; Spe = 100% SPECT: Sen = 100%; Spe = 14,3% Fazit: SPECT zeigte zwar eine sehr gute Sen, aber auch zu viele falsch positive Resultate; das konventionelle CT ist geeignet, um eine Knocheninvasion zu detektieren
(Gu, et al., 2010)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 46 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI/ (18)F-FDG PET/CT	Vergleich: CT/MRI/ (18)F-FDG PET/CT mit pT	CT: Sen = 41,7%; Spe = 100%; PPV = 100%; NPV = 82,95% MRI: Sen = 58,3%; Spe = 97,1%; PPV = 87,5%; NPV = 86,8% CT+ MRI: Sen = 66,7%; Spe = 100%; PPV = 100%; NPV = 89,5% Fazit: Die Kombination der Verfahren bringt bessere Ergebnisse, als die alleinige Nutzung.
(Mazzawi et al., 2018)	PEC der Mundhöhle mit LK-Status cN1 64 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI	Vergleich: CT/MRI mit pN	CT: Sen = 48% Spe = 76,3% MRI: Sen = 43,8% Spe = 70,0% Fazit: Das CT ist für die LK-Diagnostik ungeeignet
(Norling, et al., 2014)	PEC der Mundhöhle mit LK-Status cN0 51 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI	Vergleich: CT/MRI mit pN	16 von 51 Patienten (31%) waren falsch negativ eingestuft

				Fazit: CT/MRI wenig geeignet zur Diagnose LK
(Furukawa, Dillon, Futran, & Anzai, 2014)	PEC der Mundhöhle mit LK-Status cN0 32 Patienten	Diagnostik mit CT	Vergleich: CT mit pN	14 von 32 Patienten hatten LK-Metastasen und 6 Pat. einen extrakapsulären LK-Befall Fazit: Das CT ist für die LK-Diagnostik ungeeignet
(Schroeder, et al., 2008)	PEC der Mundhöhle mit cTNM-Status cT1-T2; cN0; cM0 17 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI	Vergleich: CT/MRI mit pN	CT: 5/17 richtig pos. und 4/17 falsch pos. eingestuft MRI: 4/17 richtig pos. und 10/17 falsch pos. eingestuft Fazit: CT bei etwa jedem 4. Pat. falsche Einstufung (falsch pos.)

PubMed-Literaturrecherche Frage 2:

Wie stellt sich der Zusammenhang zwischen einer anhand einer MRT-Aufnahme vermuteten/übersehenen Knocheninvasion bzw. eines Lymphknotenbefalls durch ein Plattenepithelkarzinom und einer durch eine postoperative histopathologische Untersuchung bestätigten/widerlegten Invasion bzw. Befalls dar?

Stichwörter: oral squamous cell carcinoma; bone invasion; MRI;

oral squamous cell carcinoma; lymph nodes; MRI;

Tabelle 67: Recherche zu Frage 2

	P	I	C	O
Farrow et al., 2016	Retrospektive Datenanalyse: PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion (n = 35)	Diagnostik mit MRI/CT	Vergleich: CT/MRI mit pT	MRI: Sen = 100%; Spe = 57,1% CT: Sen = 100%; Spe = 61,9% Fazit: MRI und CT sind gleichwertig

(Li, et al., 2014)*	16 Studien mit insgesamt 490 Patienten mit PEC der Mundhöhle und Knocheninvasion (nur UK)	Diagnostik mit MRI	Vergleich: CT/MRI mit pT	MRI: Sen = 78%; Spe = 83% Fazit: MRI war sensitiver als CT; aber weniger spezifisch
(Abd El-Hafez, et al., 2011)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 114 Patienten	Diagnostik mit PET-CT /MRI	Vergleich: PET-CT/MRI mit pT	MRI: Sen = 97%; Spe = 61% PET-CT: Sen = 78%; Spe = 83% Fazit: Ein negatives MRI kann eine Knocheninvasion definitiv ausschließen. Ein positives MRI sollte bei bezahnten Patienten durch ein PET/CT kontrolliert werden.
(Vidiri, et al., 2010)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 36 Patienten	Diagnostik mit MRI/MDCT	Vergleich: MRI/MDCT mit pT	MRI: Sen = 93%; Spe = 82 %; PPV = 76 %; NPV = 95% MDCT: Sen = 79%; Spe = 82 %; PPV = 73 %; NPV = 86% Fazit: MRI hatte eine größere Sensitivität als MDCT eine Knocheninvasion zu diagnostizieren. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.
(Gu, et al., 2010)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 46 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI/ (18)F-FDG PET/CT	Vergleich: CT/MRI/ (18)F-FDG PET/CT mit pT	CT: Sen = 41,7%; Spe = 100%; PPV = 100%; NPV = 82,95% MRI: Sen = 58,3%; Spe = 97,1%; PPV = 87,5%; NPV = 86,8% CT+ MRI:

				<p>Sen = 66,7%;          Spe = 100%;          PPV = 100%;          NPV = 89,5%</p> <p>Fazit: Die Kombination der Verfahren bringt bessere Ergebnisse, als die alleinige Nutzung.</p>
(Baek, et al., 2008)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion und Implantaten 64 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI/PET/CT	Vergleich: CT/MRI/PET/CT mit pT	<p>CT: Sen = 77,8%          MRI: Sen = 85,2%          PET/CT: Sen = 96,3%</p> <p>Fazit: bei Patienten mit Implantaten ist die CT/MRI Diagnostik eingeschränkt</p>
(Van Cann, et al., 2008)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 66 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI/ CE/X-ray/ SPECT	Vergleich: CT/MRI/ CE/X-ray/ SPECT mit pT	<p>CT:          Sen = 58,1 %;          Spe = 95,7 %;</p> <p>MRI:          Sen = 62,8 %;          Spe = 100 %;</p> <p>Fazit:          Routinemäßig sollten CT+MRI eingesetzt werden. Falls damit die Knocheninvasion nicht darstellbar ist, sollte zusätzlich eine SPECT Bildgebung erfolgen</p>
(Rajesh, Khan, Kendall, Hayter, & Cherryman, 2008)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 23 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI/SPECT	Vergleich: CT/MRI/SPECT mit pT	<p>MRI:          Sen = 100%;          Spe = 75%;</p> <p>Fazit: In der Routinediagnostik für das PEC der Mundhöhle ist MRT ausreichend; CT bringt Vorteile bei einer Lokalisation in der Maxilla aufgrund der Knochenstruktur</p>
(Mazzawi et al., 2018)	PEC der Mundhöhle mit LK-Status cN1	Diagnostik mit CT/MRI	Vergleich: CT/MRI mit pN	<p>CT:          Sen = 48%          Spe = 76,3%</p>

	64 Patienten			MRI: Sen = 43,8% Spe = 70,0% Fazit: CT/MRI führen zur Unterdiagnose der LK
Imai et al., 2017	Retrospektive Datenanalyse; PEC der Mundhöhle mit cT1; cN0 67 Patienten	Diagnostik mit MRI	Vergleich: END/klinische Beobachtung	Für die präoperative Beurteilung der Notwendigkeit einer END ist die MRI für T1N0-PEC geeignet
(Norling, et al., 2014)	PEC der Mundhöhle mit LK-Status cN0 51 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI	Vergleich: CT/MRI mit pN	16 von 51 Patienten (31%) waren falsch negativ eingestuft Fazit: CT/MRI wenig geeignet zur Diagnose LK
(Eley, Watt- Smith, Boland, Potter, & Golding, 2014)	PEC der Maxilla mit Knocheninvasion und LK-Befall 39 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI	Vergleich: Vorhersage der Tumorgroße und LK Befall anhand MRI oder cT mit pT	Fazit: MRI ist geeigneter als das cTNM staging, um bei Tumoren der Maxilla das Überleben der Patienten zu prognostizieren
(Nakamoto, et al., 2009)	PEC der Mundhöhle mit positiven LK 46 Patienten	Diagnostik mit MRI/PET-CT	Vergleich: MRI mit MRI+PET- CT mit pN	MRI: Sen = 98%; MRI+PET/CT: Sen = 100% Fazit: Es ist sinnvoll vor allem bei dem Verdacht eines Rezidivs, die MRI Bildgebung mit dem PET-CT zu kombinieren

### PubMed-Literaturrecherche Frage 3:

Wie stellt sich der Zusammenhang zwischen einer anhand einer DVT-Aufnahme vermuteten/übersehenen Knocheninvasion bzw. eines Lymphknotenbefalls durch ein Plattenepithelkarzinom und einer durch eine postoperative histopathologische Untersuchung bestätigten/widerlegten Invasion bzw. Befalls dar?

Suchwörter: oral squamous cell carcinoma; bone invasion; cone-beam computed tomography;

oral squamous cell carcinoma; lymph nodes; cone-beam computed tomography;

**Tabelle 68 : Recherche zu Frage 3**

	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
(Czerwonka et al., 2017)	Prospektive Kohortenstudie: PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 45 Patienten	Diagnostik mit CT/DVT	Vergleich CT/DVT	CT: Sen = 86%; Spe = 68%; DVT: Sen = 91%; Spe = 60%; Fazit: Das DVT war sensitiver als das CT; hatte aber eine geringere Spezifität
(Pałasz et al., 2017)	Review	Diagnostik mit CT/MRI/DVT	Vergleich CT, MRI, DVT	DVT: Sen = 98-93%; Spe = 60-96,5%; DVT/MRI ist gleich gut wie CT/MRI
(Linz et al., 2015)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 197 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI/DVT	Vergleich DVT mit CT	DVT Sen = 84,8%; CT Sen = 83,2%; DVT und CT zeigten eine vergleichbare Genauigkeit (P = 0,188 und P = 0,771).
(Hakim, et al., 2014)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 48 Patienten	Diagnostik mit CT/DVT/SPECT	Vergleich: CT/DVT/SPECT mit pT	CT: Sen = 63 % DVT: Sen = 93%; CT: Spe = 81% DVT: Spe = 62% CT: hohe Spe und guter PPV DVT: höhere Sen und besserer NPV (d.h. kann Invasion sicher ausschließen und Übertherapie verhindern) Fazit: DVT + MRT kann CT+ MRT ersetzen
(Hendrixx, Maal, Dielemann,	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion	Diagnostik mit MRI/DVT	Vergleich: MRI/DVT mit pT	DVT: Sen = 91% MRI: Sen = 82% DVT: Spe = 100%

Van Cann, & Merckx, 2010)	23 Patienten			MRI: Spe = 67% Fazit: DVT hat das Potential eine Knocheninvasion vorherzusagen; der Einsatz wird durch die geringe Sensibilität limitiert
(Dreisiedler, et al., 2011)*	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 77 Patienten	Diagnostik mit CT/DVT/SPECT	Vergleich: CT/DVT/SPECT mit pT	DVT: Sen = 92% Spe = 97% PPV = 98% NPV = 88% Fazit: Das DVT ist geeignet, das CT im Hinblick auf die Diagnose einer Knocheninvasion zu ersetzen
*(Sarrion Perez, Bagan, Jiminez, Margaix, & Marzal, 2015)	Review: Eignung von bildgebenden Verfahren zur Detektion: des Primärtumors (8 Studien), der Knocheninvasion (19 Studien) und des LK-Befalls (28 Studien)	Diagnostik mit CT/MRI/PET/DVT	Vergleich: CT/MRI/PET/DVT mit pT bzw. pN	Fazit: PET-CT und DVT haben gute Resultate gezeigt, die noch durch weitere Studien bestätigt werden müssen. CT und MRI waren hinsichtlich der Beurteilung der LK besser.

Es wurden keine Studien mit Aussagen über die Beurteilung von LK mittels DVT gefunden. Die 1 angezeigte Studie: J Oral Maxillofac Surg. 2007 Apr; 65(4):766-71. *The use of cone beam computed tomography as an aid in evaluating and treatment planning for mandibular cancer.* Closmann JJ1, Schmidt BL. trägt nicht zur Beantwortung der Frage bei. Stattdessen wurde eine \*Studie über die Funktion „similar articles“ gewählt.

PubMed-Literaturrecherche Frage 4:

Wie stellt sich der Zusammenhang einer anhand einer Kombination der radiologischen bildgebenden Verfahren vermuteten/übersehenen Knocheninvasion bzw. eines Lymphknotenbefalls durch ein Plattenepithelkarzinom und einer durch eine postoperative histopathologische Untersuchung bestätigten/widerlegten Invasion bzw. Befalls dar?

Suchwörter: oral squamous cell carcinoma; bone invasion; CT; MRI; cone-beam computed tomography;

oral squamous cell carcinoma; lymph nodes; CT; MRI; cone-beam computed tomography;

**Tabelle 69: Recherche zu Frage 4**

	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
* (Linz, et al., 2015)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 197 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI/DVT/OPG/Szintigraphie	Vergleich: CT/MRI/DVT/OPG/Szintigraphie mit pT	PPV/NPV von DVT/Szintigraphie waren vergleichbar mit PPV/NPV von CT/MRI
(Hakim, et al., 2014)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 48 Patienten	Diagnostik mit CT/DVT/SPECT	Vergleich: CT/DVT/SPECT mit pT	CT: Sen = 63 % DVT: Sen = 93%; CT: Spe = 81% DVT: Spe = 62% CT: hohe Spe und guter PPV DVT: höhere Spe und besserer NPV (d.h. kann Invasion sicher ausschließen und Übertherapie verhindern) Fazit: DVT + MRT kann CT+ MRT ersetzen
* (Uribe, Rojas, & Rosas, 2013)	Review: 5 RCT Studien	Diagnostik mit CT/MRI/DVT/OPG / PET-CT	Vergleich: CT/MRI/DVT/OPG / PET-CT mit pT	CT: Sen = 83% MRI: Sen = 94% DVT: Sen = 91% CT: Spe = 100% MRI: Spe = 100% DVT: Sen = 100% Fazit: Alle gängigen Verfahren sind geeignet, eine Knocheninvasion zu detektieren
(Hendriks, Maal, Dielemann, Van Cann, & Merks, 2010)	PEC der Mundhöhle mit Knocheninvasion 23 Patienten	Diagnostik mit OPG/DVT	Vergleich: OPG/DVT mit pT	DVT: Sen = 91% MRI: Sen = 82% DVT: Spe = 100% MRI: Spe = 67% Fazit: DVT hat das Potential eine

				Knocheninvasion vorherzusagen; der Einsatz wird durch die geringe Sensibilität limitiert
* (Norling, et al., 2014)	PEC der Mundhöhle mit LK-Status cN0 51 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI	Vergleich: CT/MRI mit pN	16 von 51 Patienten (31%) waren falsch negativ eingestuft Fazit: CT/MRI wenig geeignet zur Diagnose LK
* (Schroeder, et al., 2008)	PEC der Mundhöhle mit cTNM-Status cT1-T2; cN0; cM0 17 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI	Vergleich: CT/MRI mit pN	CT: 5/17 richtig pos. + 4/17 falsch pos. eingestuft MRI: 4/17 richtig pos. + 10/17 falsch pos. eingestuft Fazit: MRI bei jedem 4. Pat. falsche Einstufung (falsch pos).
* (Krabbe, et al., 2008)	PEC der Mundhöhle mit LK-Status cN0 38 Patienten	Diagnostik mit CT/MRI/FDG-PET	Vergleich: CT/MRI/FDG-PET mit pN	FDG-PET: Sen 50%; Spe 97% Fazit: FDG-PET war besser als CT/MRI; aber die Sen ist immer noch zu gering

PubMed-Literaturrecherche Frage 5:

Wie wirkt sich eine falsch positive oder falsch negative radiologische Anfangsdiagnose hinsichtlich einer Knocheninvasionsvermutung auf das gewählte Unterkieferresektionsverfahren aus?

Suchwörter: [oral squamous cell carcinoma](#); [rim mandibulectomy](#); [segmental mandibulectomy](#); [marginal mandibulectomy](#)

Die Recherche ergab nur 4 geeignete hits ohne Filterung. Es wurden zwei Dissertationen (\*), die über Google gefunden wurden, hinzugenommen.

**Tabelle 70: Recherche zu Frage 5**

	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
(Jansen, 2017)*	PEC der Mundhöhle; 224 Patienten mit einer Kontinuitätsresektion des UK; 35 Patienten mit einer Kastenresektion	Diagnostik mit CT	Vergleich: Outcome Kontinuitätsresektion und Kastenresektion bei vergleichbarem Tumor-Staging; Verhältnis Kontinuitätsresektion zu Kastenresektion = $224/35 = 6,4$	5-jahres-Überlebensrate bei Kontinuitätsresektion = 57%; 5-Jahres-Überlebensrate bei Kastenresektionen = 68%; Fazit: eine Kastenresektion verringert die Überlebenschance nicht. Wahl des OP-Verfahrens ist abhängig vom Behandler
(Mucke, 2011)	PEC der Mundhöhle; 150 Patienten mit einer Segmentresektion; 68 Patienten mit einer Kastenresektion des UK; 116 Patienten mit einer marginalen UK-Resektion	Diagnostik mit CT/MRT/Sonographie/Szintigraphie	Vergleich: Verhältnis Kontinuitätsresektion zu Kastenresektion zu marginaler UK-Resektion = $150/68/116$ ; Verhältnis Kontinuitätsresektion zu Kastenresektion = $150/68 = 2,2$	Fazit: bei den marginalen UK-Resektionen gab es eine hohe Rate an unerwarteten Knocheninvasionen; das Outcome der Kontinuitätsresektion und der Kastenresektion war nahezu identisch
(Fabisch, 2011)*	PEC der Mundhöhle; 36 Patienten mit einer Kontinuitätsresektion des UK; 8 Patienten mit einer Kastenresektion	Diagnostik mit CT/Sonographie/Szintigraphie	Vergleich: Verhältnis Kontinuitätsresektion zu Kastenresektion = $36/8 = 4,5$	Fazit: Wahl des OP-Verfahrens abhängig von Invasionsart: Kontinuitätsresektion nur, wenn Markraum betroffen, Einbruch der Kortikalis, fehlende Knochenhöhe; Kein Zusammenhang zwischen Art des OP-Verfahrens und 5-Jahres-Überlebensrate
(Patel, Dirven, Swinson, Gao, & O'Brien, 2008)	PEC der Mundhöhle; 111 Patienten mit Kontinuitätsresektion oder Kastenresektion	Diagnostik mit CT/MRT	Vergleich: Outcome Kontinuitätsresektion und Kastenresektion bei vergleichbarem Tumor-Staging	5-jahres-Überlebensrate bei beiden Resektionsarten = 71%; Fazit: die Resektionsart korreliert nicht mit der Überlebensrate.
(Abler, Roser, & )	PEC der Mundhöhle; 112 Patienten mit Kontinuitätsresekti	Diagnostik mit CT/MRT	Vergleich: Outcome Kontinuitätsresekti	Bei pos. Schnellschnitt-Untersuchung

Weingart, 2005)	on und 40 Patienten mit Kastenresektion		on und Kastenresektion	Kasten- und/oder Innenspangenresektion - pT1-pT3: bei positivem präoperativen Staging bzgl. Knocheninfiltration: Kontinuitätsresektion
(Guerra, Campo, Gias, & Perez, 2003)	PEC der Mundhöhle; 37 Patienten mit Kontinuitätsresektion und 13 Patienten mit Kastenresektion	Diagnostik mit CT	Vergleich: Outcome Kontinuitätsresektion und Kastenresektion	5-jahres-Überlebensrate bei beiden Resektionsarten = 56,97%; Fazit: die Resektionsart korreliert nicht mit der Überlebensrate.

PubMed-Literaturrecherche Frage 6:

Wie wirkt sich eine falsch positive oder falsch negative radiologische Anfangsdiagnose hinsichtlich der Vermutung eines Lymphknotenbefalls auf die Art der gewählten Neck Dissection aus?

Stichwörter: oral squamous cell carcinoma; lymph nodes; radical neck dissection; modified radical neck dissection; selective neck dissection, elective neck dissection

**Tabelle 71: Recherche zu Frage 6**

	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
(Omura, 2014)	PEC der Mundhöhle; k.A. zur Zahl der gesichteten Studien	k.A. zur präoperativen Bildgebung	Review zum derzeitigen Standard der Therapie des PEC der Mundhöhle	Fazit: eine END wird bei cN0 grundsätzlich empfohlen, da das Risiko versteckter Metastasen bei über 20% liegt; eine MRND ist Goldstandard bei cN>0; eine RND ist bei cN>1 und/oder extrakapsulärer Ausbreitung das Mittel der Wahl

(Murer, Huber, Haile, & Stoeckli, 2011)	PEC der Mundhöhle; 62 Patienten mit cN0; 33 P. mit Biopsie des Wächterlymphknoten (SNB) und 29 P. mit einer END	k.A. zur präoperativen Bildgebung	Vergleich: Outcome SNB und END	In der Gruppe mit der SNB gab es signifikant weniger postoperative Komplikationen und eine bessere Schulterfunktion Fazit: P. mit cN0 sollte eine SNB anstelle einer END angeboten werden
(Kohler, Cunha, & Kowalski, 2010)	PEC der Mundhöhle; 481 Patienten; 336 P. mit RND; 91 P. mit MRND mit Schonung des N. accessorius; 54 P. mit MRND mit Schonung des N. accessorius und der V. jugularis	k.A. zur präoperativen Bildgebung	Vergleich: Outcome RND und MRND	Fazit: Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebensrate und des Rezidiv-freien Intervalls in Abhängigkeit davon, ob die RND oder MRND gewählt wurde. RND = MRND
(Mourouzis, Pratt, & Brennan, 2010)	PEC der Mundhöhle; 17 Patienten; 13 P. mit cN0 unter Beobachtung („watchful waiting“ (ww)); 4 P. mit cN0 und END	k.A. zur präoperativen Bildgebung	Vergleich: Outcome Beobachtung versus END	2 P. der Beobachtungsgruppe entwickelten innerhalb der ersten 18 M. Metastasen Fazit: Aufgrund der hohen Rate an verborgenen LK-Metastasen sollte bei einem Stadium cN0 eine END durchgeführt werden
(Yuen, Ho, Chow, & Yao, 2009)	PEC der Mundhöhle; 71 Patienten; 35 P. mit cN0 unter Beobachtung; 36 P. mit cN0 und elektiver SND	k.A. zur präoperativen Bildgebung	Vergleich: Outcome Beobachtung versus elektiver SND	11 P. aus der Beobachtungsgruppe und 2 P. aus der ND-Gruppe entwickelten LK-Metastasen; die 5-Jahres-Überlebensraten unterschieden sich nicht Fazit: Beobachtung kann eine akzeptable Alternative zu END sein, wenn die strikte Einhaltung eines Krebsüberwachungsprotokolls gewährleistet ist.

PubMed-Literaturrecherche Frage 7:

Wie wirkt sich eine falsch positive oder falsch negative radiologische Anfangsdiagnose hinsichtlich einer Knocheninvasionsvermutung auf das Outcome der Therapie (5-Jahres-Überlebensrate) für den Patienten aus?

Stichwörter: [oral squamous cell carcinoma](#); [bone invasion](#); [survival rate](#)

**Tabelle 72 : Recherche zu Frage 7**

	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
(Yoshida, et al., 2018)	PEC der Mundhöhle; 78 Patienten	Keine Aussagen zu den verwendeten Diagnosetools	Prognostische Faktoren beim PEC	Markknocheninvasion und LK Invasion waren unabhängige Prädiktoren für ein reduziertes Gesamtüberleben (p=0.015, 0.048);
(Jansen, 2017)*	PEC der Mundhöhle; 110 Patienten	Keine Aussagen zu den verwendeten Diagnosetools	Vergleich: Überlebensraten bei Kontinuitäts- und Kastenresektion und bei Knocheninvasion	5-Jahres-Überlebensrate des gesamten Kollektivs = 59%; bei Kontinuitätsresektion = 57%; Bei Kastenresektion = 68%; ohne Knocheninvasion 69%; mit Knocheninvasion = 43%;
(Eley, Watt-Smith, Boland, Potter, & Golding, 2014)	PEC der Mundhöhle; 62 Patienten	Diagnostik durch MRT	5- Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom cT-Staging aufgrund eines MRT	Eine automatische Hochstufung aller Tumoren in cT4 aufgrund des MRT war dem cTNM-Staging überlegen
(Ebrahimi, Murali, Gao, Elliot, & Clark, 2011)	PEC der Mundhöhle; 498 Patienten mit kurativer Therapieausrichtung ; davon 102 P. mit einer histologisch bestätigten Knocheninvasion;	Diagnostik durch histopathologischen Befund	5- Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Grad der Knocheninvasion	Die 5-Jahres-Überlebensraten variierten mit dem Grad der Knocheninvasion und der Tumorgroße. Fazit: das derzeit übliche Procedere alle Tumoren mit einer Beteiligung der Kortikalis in T4 einzustufen, sollte überdacht werden.
(Kruchten, 2011)*	PEC der Mundhöhle; 215 Patienten	Keine Aussagen zu den verwendeten Diagnosetools	5- Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von cT; cN und R-Status	5-Jahres-Überlebensrate des gesamten Kollektivs = 65%; T1 bei 80 % ; T2 bei 66 % ; T3 bei 46 % ; T4 bei 40 % . N0 bei 83% N+ bei 36% R0 bei 80 % ; R1 bei 63 % ;

				R2 bei 50 %. Fazit: Keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Resektionsart
(Patel, Dirven, Swinson, Gao, & O'Brien, 2008)	PEC der Mundhöhle; 111 Patienten mit einer Kontinuitätsresektion oder einer Kastenresektion	Keine Aussagen zu den verwendeten Diagnosetools	5- Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von cT und R-Status	5-Jahres-Überlebensrate des gesamten Kollektivs = 71%; mit Knocheninvasion = 62 %; ohne Knocheninvasion = 81 %; R0 bei 74 %; R1 bei 54 %; Fazit: Keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Resektionsart

PubMed-Literaturrecherche Frage 8:

Wie wirkt sich eine falsch positive oder falsch negative radiologische Anfangsdiagnose hinsichtlich der Vermutung eines Lymphknotenbefalls auf das Outcome der Therapie (5-Jahres-Überlebensrate) für den Patienten aus?

Stichwörter: **oral squamous cell carcinoma; lymph nodes; survival rate**

**Tabelle 73 : Recherche zu Frage 8**

	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
(Hasegawa et al., 2018)	PEC der Mundhöhle mit pN1; multizentrische, retrospektive Datenanalyse	k.A. zur präoperativen Bildgebung	5- Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von pN1 und pN2	3-jährige kumulative OS-Rate pN1 = 77,2%; 3-jährige kumulative OS-Rate pN2 = 66,8%;
(Liu, Chen, Wang, Chen, & Chang, 2013)	PEC der Mundhöhle; 72 Patienten mit ausschließlicher Operation + ND; cT 1 = 44; cT 2 = 22;	k.A. zur präoperativen Bildgebung	5- Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von cT; cN und R	Die 5-Jahres-Überlebensrate des gesamten Kollektivs = 77,3%; Fazit: Das Rezidiv von LK-Metastasen war der am meisten

	cT 3 = 6			ausschlaggebende Faktor für eine reduzierte Lebenserwartung
(Noguti, et al., 2012)	PEC der Mundhöhle; k.A. zur Zahl der gesichteten Studien	k.A. zur präoperativen Bildgebung	Review zur Bedeutung der von Metastasen für das Outcome der Therapie	Die 5-Jahres-Überlebensrate bei pN+ = 25-40%; bei pN0 = 90%; die Rate okkulten LK-Metastasen wird mit 15-60% angegeben Fazit: Wichtigster prognostischer Wert war pN0 oder pN+
(Kruchten, 2011)*	PEC der Mundhöhle; 215 Patienten	Keine Aussagen zu den verwendeten Diagnosetools	5- Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von cT; cN und R-Status	5-Jahres-Überlebensrate des gesamten Kollektivs = 65%; T1 bei 80 %; T2 bei 66 %; T3 bei 46 % ; T4 bei 40 %. N0 bei 83% N+ bei 36% R0 bei 80 %; R1 bei 63 %; R2 bei 50 %. Fazit: Wichtigster prognostischer Wert war pN0 oder pN+
(Jerjes, et al., 2010)	PEC der Mundhöhle; 115 Patienten	k.A. zur präoperativen Bildgebung	5- Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von pTNM	10/10 Patienten mit pN+ und extrakapsulärem Wachstum verstarben

## **4. Diskussion**

### **4.1. Diskussion der Methode**

In der methodischen Diskussion wird die Eignung der verwendeten Daten zur Informationsgewinnung hinterfragt und es werden mögliche methodische Fehler (*Bias*) des verwendeten Studiendesigns aufgezeigt.

#### **4.1.1. Diskussion der Eignung des Patientengutes**

Die Teilnehmer dieser unizentrischen Studie stellten sich fortlaufend mit dem Verdacht eines PEC der Mundhöhle in der MKG des UKE vor. Es erfolgte keine Selektion hinsichtlich demographischer Faktoren. Die Anzahl der Studienteilnehmer (n = 323) übertrifft die Größe der Patientenkohorten vergleichbarer Studien (z.B. n = 259 in einer Studie der ZMK Düsseldorf (Jansen, 2017); n = 287 ZMK Freiburg (Christ, 2013); n = 149 der ZMK Lübeck (Wieker, 2012)).

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose betrug 62,89 Jahre mit einer Standard-Abweichung von 12,8 Jahren. Der jüngste Patient war 11 Jahre alt und der älteste Patient war 93 Jahre alt. Der Großteil der Patienten war zwischen 50 und 75 Jahren alt. Jüngere Patienten in der ersten und zweiten Lebensdekade waren seltene Ausnahmen. Nach einer Statistik des Robert-Koch-Institut (RKI) betrug das mittlere Erkrankungsalter für ein PEC der Mundhöhle der Jahre 2009 und 2010 in der BRD bei Männern 61 Jahre und bei Frauen 65 Jahre (RKI, 2012). Damit entsprach die Klientel in dieser Hinsicht dem erwarteten Altersdurchschnitt.

Die Studienteilnehmer waren zu 58,3% männlich und zu 41,7% weiblich. Dies entspricht den absoluten Werten von 189 Männern und 135 Frauen. Damit sind in der Klientel der Untersuchung ungewöhnlich viele weibliche Patienten vertreten. Der erwartete Wert wäre gewesen, dass Männer bundesweit zwei bis dreimal so häufig betroffen sind wie Frauen (Scheer, Zöller & Kreppel, 2012).

Der relativ hohe Anteil von Frauen entspricht jedoch der Beobachtung, dass sich bei einer zunehmenden Angleichung der Lebensgewohnheiten von Männern und Frauen (hinsichtlich des Alkohol- und/oder Tabakkonsums) auch die Erkrankungsraten geschlechtsunabhängig darstellen.

Die Lokalisation des PEC stellte sich als typisch im Vergleich zur Literatur dar. In der vorliegenden Studie waren die Karzinome folgendermaßen verteilt: Die PEC der Mundhöhle waren mit 31,2% am häufigsten im lateralen und anterioren Mundboden und am Zungenrand und -grund (17,3%) lokalisiert. Die restlichen Bereiche waren in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit vertreten: Unterkiefer, Zungenrund, Oberkiefer, Alveolarkamm, Tonsillenloge, Wange, weicher Gaumen, Unterlippe, harter Gaumen. Dies entspricht in etwa auch den Verteilungsraten der Universitätsklinik Düsseldorf, wo 23% im Mundboden, 17% in der Zunge, 7% am Unterkiefer und 11% der PEC an der Lippe zu finden waren (Fabisch, 2011). Diese bevorzugten Lokalisationen des PEC der Mundhöhle werden ebenfalls von einer großen Studie mit mehr als 3000 Patienten der Autoren Cheng & Myers (2000) bestätigt. Sie ermittelten einen Anteil von 28% an Mundbodenkarzinomen und sogar von 32% an Zungenkarzinomen (Chen & Myers, 2000). Die Lokalisation des Tumors beeinflusst sowohl die Operationstechnik als auch die Prognose (Oliveira et al., 2008), da Tumoren im anterioren Bereich der Mundhöhle in der Regel später metastasieren als im posterioren Bereich (Gellrich et al., 2004).

Die Verteilung des Tumorstadiums stellte sich bei den Patienten des UKE so dar, dass die Kategorie pT1 (105/301) mit 32,4% am häufigsten vertreten war. Es folgen die Gruppen von pT4a (96/301) mit 29,6% und pT2 (67/301) mit 20,7%. Am seltensten kam es zu einer Einstufung in die Tx Kategorie (1/301) mit 0,3%.

Nach Erhebungen der Universitätsklinik Düsseldorf waren die Klassifikationen cT1 und cT2 mit etwa jeweils 30% vertreten. Das restliche Drittel verteilte sich auf die Gruppen cT3, cT4 und sonstige (Fabisch, 2011). Zahlen des DÖSAK-Tumorregisters aus dem Jahr 2000 geben für Kategorie cT1 Verteilungsraten von 20 bis 36% an; für cT2 sind es 17 bis 48%; für cT3-Karzinome 4 bis 31% und für

die Kategorie cT4 liegen sie bei 36 bis 60% (Howaldt, Vorast, Blecher, Reicherts & Kainz, 2004).

Die häufige Einstufung von Patienten der vorliegenden Studie in die Kategorie T4a hängt damit zusammen, dass bei einer vermuteten Knocheninvasion in die Kortikalis der Patient unabhängig von der Größe des Primärtumors in diese Gruppe eingeordnet wurde.

Hinsichtlich der präoperativen Beurteilung des LK-Befalls wurden am UKE173/297 Patienten (58%) als cN0 eingruppiert. Die Klassifikation nach cN1 (53/297) und cN2b (44/297) machen jeweils etwa 15% aus. Die weiteren Gruppen waren eher selten vertreten.

Im Vergleich dazu waren es an der Universitätsklinik Düsseldorf 52% in der Gruppe cN0, 15% in der Gruppe cN1, die gleiche Anzahl in der Gruppe cN2 und jeweils 9% in den Gruppen cNx und „ohne Angabe“. Es gab keine Patienten mit der Klassifikation cN3 und cN4 (Fabisch, 2011). Vergleichszahlen des DÖSAK-Tumorregisters geben 34% für die Klassifikation cN0, 27% für cN1 und 38% für cN2 an. Eine Eingruppierung in das Stadium cN3 kommt nur sehr selten vor (Howaldt, Vorast, Blecher, Reicherts & Kainz, 2004).

Eine Tumorresektion wurde bei 299 von 321 Patienten (92,3%) durchgeführt. Bei 18 Patienten entschied das Tumorboard, auf eine Operation zu verzichten. 4 Patienten entschieden sich gegen eine operative Maßnahme. Die Strahlentherapie wurde bei 119 von 320 Patienten (36,7%) mit der Tumorresektion kombiniert. Bei 9 Patienten (2,8%) wurde sie als alleinige Maßnahme durchgeführt. Eine Chemotherapie kam bei 48 von 317 Patienten (14,8%) in Verbindung mit einer Operation zum Einsatz. In 9 Fällen (2,8%) wurde sie als alleinige Therapieform gewählt. Relativ unabhängig vom Staging des Primärtumors wurde auf der ipsilateralen Seite bei 212 von 317 Patienten (65,4%) eine SND, bei 67 von 317 Patienten (20,7%) eine MRND und bei 2 Patienten (0,6%) eine RND durchgeführt. Lediglich bei 36/317 Patienten (11,1%) wurde auf eine ND ganz verzichtet.

Das bedeutet, dass das am häufigsten angewandte Therapiekonzept am UKE in einer Tumorresektion in Verbindung mit einer ipsilateralen ND ohne weitere adjuvante Therapieansätze besteht. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die zugehörige Tumorformel am häufigsten auftritt.

Bei den Patienten der Vergleichsstudie aus Düsseldorf wurde bei 62% eine Tumorresektion durchgeführt; bei etwa jedem vierten Patienten eine Kombinationstherapie und bei jedem zehnten Patienten eine Operation mit einer Strahlentherapie (Fabisch, 2011).

Damit entspricht das Studienkollektiv des UKE dem „Durchschnittsklientel“ von Patienten mit PEC der Mundhöhle. Somit können die weiteren Ergebnisse mit den Erkenntnissen diverser ähnlicher Studien verglichen werden.

#### **4.1.2. Diskussion des Studiendesigns**

Retrospektive Primärstudien stehen in dem Ruf, dass die Qualität der verwendeten Rohdaten oftmals mangelhaft sei (Müllner, 2005). Dieses Manko kann für die vorliegende Arbeit für die Fragen 1 bis 4 weitgehend ausgeschlossen werden. Die verwendeten Informationen beziehen sich alle auf die nachvollziehbar dokumentierte radiologische- und histopathologische Diagnostik, so dass höchstens eine Verfälschung durch einen unsachgemäßen Übertrag in die Excel-Tabelle denkbar wäre. Die Angaben hinsichtlich der Operationstechnik für die Tumorresektionen und/oder die LK-Ausräumungen entstammen den Operationsberichten, die ebenfalls mit großer Sorgfalt verfasst werden. Die Angaben hinsichtlich des Outcomes der Therapie (5-Jahres-Überlebensraten) waren jedoch leider zum Teil unvollständig, da einige Patienten unter den von ihnen angegebenen Kontaktdaten nicht mehr zu erreichen waren.

Der Terminus „Bias“ ist in der medizinischen Statistik als die *„Tendenz von Studienergebnissen zur systematischen Abweichung von dem unbekanntem wahren Wert“* definiert (Egger & Smith, 1998, S. 61). Bias leitet sich aus dem Englischen ab und kann mit „Verzerrungsfehler“ übersetzt werden. Es gibt sowohl systematische Bias, die meist im Studiendesign begründet sind, als auch zufällige Bias, die durch Unzulänglichkeiten bei der Durchführung einer Studie

entstehen (Kunz, Ollenschläger, Raspe, Jonitz & Kolkmann, 2000). Für die vorliegende Arbeit sind das selection bias und das publication bias nicht auszuschließen.

Als Selektionsbias wird der systematische Fehler, der dadurch entsteht, dass Studienteilnehmer nicht zufällig, sondern selektiv den einzelnen Probandengruppen zugeordnet werden, bezeichnet. Auch wenn diese Selektion ungewollt und/oder unbewusst vorgenommen wird, führt sie dazu, dass bereits im Vorfeld keine Vergleichbarkeit der Studiengruppen besteht. Unterschiede im Outcome bei den Gruppen können dann dieser fehlenden Vergleichbarkeit geschuldet sein und weniger der gezielten Intervention (Egger & Smith, 1998).

Ein Publikationsbias kommt dadurch zu Stande, dass es weitaus attraktiver ist, positive beziehungsweise signifikante Resultate zu publizieren, als Ergebnisse, die unterhalb der statistischen Relevanz bleiben. Erstere Studien finden in der Fachwelt mehr Beachtung (Easterbrook, Berlin, Gopalan & Matthews, 1991; Egger & Smith, 1998). Der sogenannte "*English-Language-Bias*" ist eine spezielle Form von Publikationsbias und beschreibt die Gepflogenheit, dass Studien, die in englischer Sprache verfasst sind, vermehrt veröffentlicht werden. Auch die größte medizinische Datenbank (PubMed) verwendet die englische Sprache (Egger & Smith, 1998). Für die Literaturrecherche wurde auch in der vorliegenden Arbeit die Suche auf deutsch- und englischsprachige Originalarbeiten beschränkt.

## **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

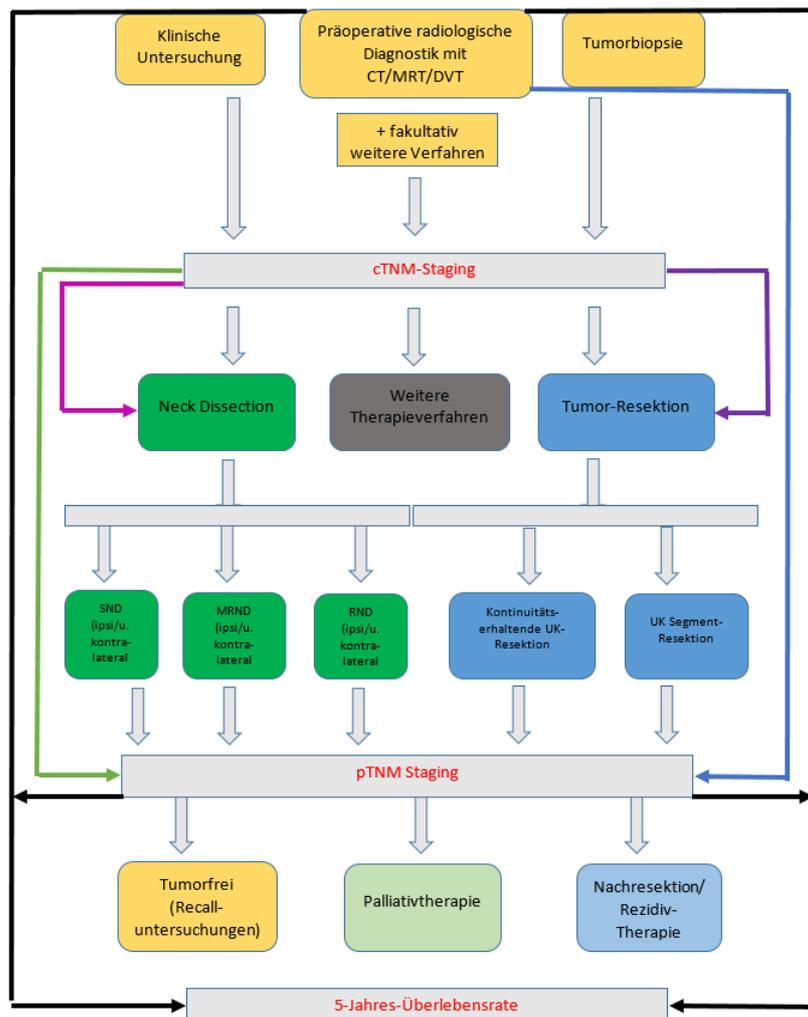
Im Rahmen der inhaltlichen Diskussion werden die statistisch ermittelten Zusammenhänge interpretiert und bewertet. Die Forschungsfragen werden beantwortet und damit die Arbeitshypothesen bestätigt oder widerlegt. Zudem werden die Ergebnisse durch den Vergleich mit anderen aktuellen Studien mit einem ähnlichen Forschungsinteresse verglichen und in Beziehung gesetzt.

Ein grundlegendes Problem der statistischen Auswertung der retrospektiv erhobenen Daten der vorliegenden empirischen Untersuchung besteht darin, dass es keine direkten und vor allem ausschließlichen Beziehungen zwischen

den Parametern der statistischen Berechnungen gibt. Zur eindeutigen Beantwortung der Arbeitsfragen 1 bis 6 hätten eigentlich Patienten zur Verfügung stehen müssen, deren gesamtes therapeutisches Procedere bis zum pTNM-Staging ausschließlich auf der jeweiligen bildgebenden Diagnostik (CT oder MRT oder DVT) beruht hätte. Sehr häufig wurden die verschiedenen Diagnosetools jedoch individuell kombiniert. Bei Aussagen zum Zusammenhang zwischen der präoperativen Bildgebung und dem diagnostizierten LK-Befall verschärft sich das Problem dadurch, dass von vorne herein das cN-Staging als Ausgangsparameter für die Berechnung benutzt werden musste. In diese Größe fließen jedoch nicht nur die bildgebenden Verfahren, sondern zusätzlich auch die Erkenntnisse aus der klinischen Untersuchung ein. In der nachfolgenden Grafik wird diese Ausgangssituation durch die blauen bzw. grünen Pfeile visualisiert (s. Abb. 33).

Bei Frage 5 und 6 stellt sich die Situation so dar, dass keine weiteren Einflussfaktoren auf die Korrelation zwischen dem cT Staging bzw. dem cN Staging und der Wahl des Operationsverfahrens Einfluss nahmen (s. violette und pinkfarbene Pfeile Abb. 28). Aber auch hier ist es möglich, dass ein zuvor geplantes Vorgehen durch eine Schnellschnittuntersuchung kurzfristig modifiziert wurde.

Bei Frage 7 und 8 wurde das gesamte diagnostische und therapeutische Procedere zunächst als „black box“ betrachtet (s. schwarze Pfeile der Abb. 28). Aufgrund der großen Anzahl möglicher Einflussparameter ist es jedoch problematisch, von der präoperativen bildgebenden Diagnostik direkte Zusammenhänge auf die 5-Jahres-Überlebensrate abzuleiten. Aus diesem Grund und um eine bessere Vergleichbarkeit zu anderen Studien zu gewährleisten, wurde der Zusammenhang zwischen dem pTNM-Staging und dem Therapie-Outcome ebenfalls berechnet (s. kurze schwarze Pfeile Abb. 28).



**Abbildung 28: Darstellung des statistischen Ansatzes anhand des vereinfachten Diagnose/Therapiealgorithmus des PEC der Mundhöhle am UKE**

Durch die detaillierte Fragestellung musste die gesamte Patientenkohorte in verschiedene Untergruppen aufgeteilt werden. Die daraus resultierende Gruppengröße war zum Teil so gering, dass eine statistische Auswertung nicht mehr möglich war.

Vor diesem Hintergrund müssen die statistischen Ergebnisse der vorliegenden Studie als Hinweise auf mögliche Zusammenhänge und nicht als Fakten interpretiert werden. Allerdings ist die beschriebene Problematik nicht einem mangelhaften Studiendesign geschuldet und nicht ein spezifisches Manko der vorliegenden Arbeit. Vielmehr ergibt sie sich daraus, dass es aus ethischen Gründen nicht zulässig sein kann, die notwendige Diagnostik auf ein bestimmtes Verfahren einzugrenzen; wohlwissend, dass keines der zur Verfügung stehenden

Tools geeignet ist, die gesamte Komplexität des Krankheitsgeschehens eines PEC der Mundhöhle zu erfassen.

#### **4.2.1. Diskussion der Arbeitsfrage 1**

Die konventionelle CT-Bildgebung ist für die präoperative Diagnostik eines PEC der Mundhöhle in nahezu allen Tumorzentren fest etabliert. In den meisten Studien wird sie als Referenz zur Beurteilung anderer Verfahren verwendet. Domäne der CT ist die Tumordarstellung im Hartgewebe. Allerdings können prothetische Versorgungen mit Metallanteilen bei bezahnten Patienten in der Region des Alveolarfortsatzes zu Artefakten führen.

Die derzeit noch gültige S3- Leitlinie: „Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie“ mit der Registernummer 007 - 100OL vom November 2012 empfiehlt für die präoperative Basisdiagnostik eines PEC der Mundhöhle eine CT- oder eine MRT- Bildgebung, deren Ergebnisse auch gleichzeitig in das cTNM-Staging einfließen. Obwohl mittlerweile das PET-CT mit einer sehr hohen Sensitivität ebenfalls zur Diskussion steht, wird diese Aussage zur Eignung von CT und MRT durch zahlreiche Studien älteren und neueren Datums gestützt (Wax, Myers, Gona, Husain & Nabi, 2003; Yen et al., 2005; Hafidh, Lacy, Hughes, Duffy & Timon, 2006; Krabbe et al., 2008; Seitz et al., 2009). Die Frage ob dem CT oder dem MRT der Vorzug gegeben werden sollte, wird kontrovers diskutiert. Für das CT sprechen das unkomplizierte und kürzere Procedere des Aufnahmeverfahrens und eine bessere Darstellung einer Kortikalisarrosion (Imaizumi et al., 2006; Van Cann et al., 2008). Als Vorteile des MRT werden die höheren Sensitivitätswerte, die bessere Darstellung einer Infiltration des Knochenmarks (Bolzoni et al., 2004) und die geringere Artefakt-Anfälligkeit durch prothetische Versorgungen genannt (Wiener, Pautke, Link, Neff & Kolk, 2006).

Czerwonka et al. (2017) führten eine prospektive Kohortenstudie mit 45 Patienten durch, die an einem PEC der Mundhöhle mit einer Knocheninvasion des Unterkiefers litten. Es wurde entweder eine marginale oder segmentale Unterkieferresektion durchgeführt. Patienten und Chirurgen waren für die Ergebnisse der präoperativ durchgeführten radiologischen Anfangsdiagnostik

verblindet. Als Goldstandard diene die histopathologische Untersuchung. Die Sensitivität und Spezifität des CT betrug 86,0% beziehungsweise 68,0%. Beim DVT betrug die Sensitivität 91,0% und die Spezifität 60,0%. Damit bietet ein DVT im Vergleich zum CT eine leicht verbesserte Sensitivität auf Kosten einer reduzierten Spezifität bei der Beurteilung der Knocheninvasion (Czerwonka, Bissada, Goldstein & Wood, 2017).

Eine Studie der Autoren Kolk et al. aus dem Jahr 2014 kommt zu dem Ergebnis, dass das SPECT-CT (Single Photon Emission Computed Tomography) in der Diagnostik einer Knocheninvasion der Kombination CT/MRI überlegen ist. Hier wurden eine Sensitivität und eine Spezifität von 100% festgestellt. Allerdings ist diese nuklearmedizinische Methode als präoperatives Diagnoseverfahren recht aufwendig, da hierbei zunächst radioaktive Substanzen appliziert werden müssen. Dem CT wird dagegen in dieser Studie nur eine Sensitivität von 89% bescheinigt. Das heißt, dass bei 11 von 100 Patienten die Knocheninvasion unentdeckt blieb (Kolk et al., 2014).

Hakim et al. (2014) sehen dagegen in einem CT eine gute Möglichkeit im Rahmen der klinischen Routinearbeit eine gute erste Übersicht zu erlangen. Sie heben beim CT eine gute Spezifität und einen guten PPV hervor. Allerdings ergaben die Auswertungen eines Vergleichs-DVT deutlich bessere Resultate für den NPV. Daher sehen sie bei der CT-Bildgebung die Gefahr einer Übertherapie und schlagen als Alternative die Kombination von DVT und MRT für die Routinediagnostik vor (Hakim et al., 2014).

In einer Review-Studie, die 5 RCT Studien berücksichtigt, verglichen die Autoren Uribe, Rojas, & Rosas (2013) die Eignung von CT, MRT, DVT, OPG und PET-CT als bildgebendes Verfahren für die präoperative Tumordiagnostik einer Knocheninvasion im Unterkiefer. Alle Verfahren zeigten eine ausreichende bis hohe diagnostische Genauigkeit. Hier wurden für das CT durchschnittliche Werte für Sensitivität und Spezifität von 83% und 100% ermittelt. Beim MRT waren die Sen = 94% die Spe = 100% und beim DVT waren es Sen = 91% und Spe = 100%. Damit lagen sowohl das MRT als auch das DVT hinsichtlich der Sensitivität über den durchschnittlichen Werten für das CT (Uribe, Rojas & Rosas, 2013).

Eine Studie von Kushraj, Chatra, Shenai, & Rao (2011) weist anhand des SPECT-CT darauf hin, dass eine gute Sensitivität (100%) jedoch dann nichts nutzt, wenn sie nicht ebenfalls mit einer guten Spezifität (14,3%) gepaart ist. Zu viele falsch positive Resultate führen möglicherweise zu radikalen Operationen. Daher geben die Autoren dem CT mit einer Sensitivität von nur 75% aber einer Spezifität von 100% den Vorzug (Kushraj, Chatra, Shenai & Rao, 2011).

Die Autoren Gu et al. ermittelten in ihrer Studie aus dem Jahr 2010 für das CT und auch für das MRT extrem niedrige Sensitivitätswerte von nur 41,7% bzw. 58,3%. Daher raten sie zu der routinemäßigen Kombination der beiden Verfahren. Auf diese Weise kann der Sensitivitätswert auf 66,7% gesteigert werden, bei gleichzeitiger Spezifität und PPV von 100% und einem NPV von 89,5% (Gu et al., 2010).

Einen noch niedrigeren Wert für die Sensitivität des CT (33%) fanden die Autoren Babin, Desmots, Mamon, Benateau & Hitier in ihrer Studie aus dem Jahr 2008. Da die Werte für die Spe = 100%, PPV = 100% und NPV = 87% jedoch gut waren, empfehlen sie die Kombination von CT und PET-CT. Dadurch konnten die Sensitivität und auch der NPV auf 100% gesteigert werden (Babin, Desmots, Hamon, Benateau & Hitier, 2008).

Das CT gehört an der UKE zum Diagnosestandard und wurde bei 262 von 284 Patienten eingesetzt. Die insgesamt ermittelten Werte für eine Detektion des Knochenbefalls unter Mitwirkung einer initialen CT-Aufnahme waren:

Sen = 71,61%; Spe = 96,64%; PPV = 89,23%; NPV = 89,73%.

Bei einer ausschließlichen Diagnostik mit einem CT alleine ergaben sich:

Sen = 67,80%; Spe = 96,47%; PPV = 86,96%; NPV = 89,61%.

Damit bewegt sich die errechnete Sen des CT (71,61%) im Vergleich zu den Resultaten anderer Studien im mittleren Bereich. Die höchsten Sensitivitätswerte wurden mit 92% und 100% bei Studien der Autoren Acton et al. und Imaizumi et al. errechnet (Acton, Layt, Gwynne, Cooke & Seaton, 2000; Imaizumi et al., 2006). Czerwonka et al. und die Autoren Vidiri et al. lagen mit (86,0% und 74%

ebenfalls im mittleren Bereich (Czerwonka, Bissada, Goldstein & Wood, 2017; Vidiri et al., 2010). Auffällig niedrige Werte publizierten Gu et al. und Babin et al. mit 41,7% und 33% (Gu et al., 2010; Babin, Desmots, Hamon, Benateau & Hitier, 2008).

Die Spe für das CT wurde in der vorliegenden Untersuchung mit 96,64% berechnet. In Relation zu den Ergebnissen vergleichbarer Studien liegt dieses Ergebnis im oberen Bereich. Gu et al. postulierten für das CT eine Spe von 100% und Babin et al. von 78% (Gu et al., 2010; Babin, Desmots, Hamon, Benateau & Hitier, 2008). Czerwonka et al. ermittelten 68% (Czerwonka, Bissada, Goldstein & Wood, 2017). Der niedrigste Wert mit 57% wurde bei Curran et al. ausgewiesen (Curran, Toner, Quinn, Wilson & Timon, 1996).

Der PPV der CT-Aufnahmen der vorliegenden Studie mit 89,23% liegt zwischen den Resultaten von Imaizumi et al. und Vidiri et al. (Imaizumi et al., 2006; Vidiri et al., 2010). Imaizumi et al. dokumentierten einen PPV von 100%; Vidiri et al. von 73% und Zieron et al. von 65% (Imaizumi et al., 2006; Vidiri et al., 2010; Zieron, Lauer, Remmert & Sieg, 2001).

Das Resultat für den NPV ist mit 89,73% auch im mittleren Bereich einzuordnen. Vergleichswerte sind hier: 100% bei Imaizumi et al.; 73% bei Vidiri et al. und 65% bei Zieron et al. (Imaizumi et al., 2006; Vidiri et al., 2010; Zieron, Lauer, Remmert & Sieg, 2001).

Hinsichtlich der präoperativen Beurteilung eines möglichen Lymphknotenbefalls konnte keine Studie gefunden werden, die das CT für diesen Zweck als geeignet betrachtet.

Die Autoren Norling et al. wiesen bei 16 von 51 Patienten, die klinisch als cN0 eingestuft worden waren, trotz der Kombination des CT mit einem MRT, durch die histopathologische Befundung einen LK-Befall nach (Norling et al., 2014).

Eine ähnliche Studie führten die Autoren Furukawa, Dillon, Futran, & Anzai, durch. Sie stellten anhand von CT-Aufnahmen bei 32 Patienten mit einem PEC der Mundhöhle eine Anfangsdiagnose von cN0. Bei der histopathologischen

Untersuchung stellte sich jedoch heraus, dass 14 der 32 Patienten LK-Metastasen hatten und 6 Patienten einen extrakapsulären LK-Befall (Furukawa, Dillon, Futran & Anzai, 2014).

Bei den Autoren Schroeder et al. hatten 6 von 17 Patienten mit einem präoperativen Staging von cT1-T2 cN0 cM0 letztendlich doch LK-Metastasen. Beim CT wurden 5 von 17 richtig positiv und 4 von 17 falsch positiv beurteilt. Beim MRT waren es 5 richtig positive und 10 falsch positive Beurteilungen (Schroeder et al., 2008).

Die vorliegenden statistischen Berechnungen weisen für die Sen, die Spe, den PPV und den NPV des CT hinsichtlich des Vermögens einen LK-Befall zu detektieren folgende Werte aus:

Sen = 62,77%; Spe = 83,80%; PPV = 71,98%; NPV = 77,27%

Bei einer ausschließlichen Diagnostik mit einem CT alleine ergaben sich hinsichtlich des LK-Befalls:

Sen = 59,72%; Spe = 88,18%; PPV = 76,79%; NPV = 76,98%.

Das bedeutet, dass aufgrund des CT der LK-Befall nicht zuverlässig beurteilt werden kann. Insbesondere ist die Gefahr von falsch negativen Ergebnissen zu hoch. Damit bestätigt sich, dass die CT-Bildgebung nicht geeignet ist, um einen LK-Befall sicher auszuschließen (Gu et al., 2010; Babin, Desmonts, Hamon, Benateau & Hitier, 2008).

### **Beantwortung der Arbeitsfrage 1**

Bei 25 Patienten kam es anhand der CT-Aufnahme zu einer falsch positiven Einschätzung der Knocheninvasion. In diesen Fällen wäre möglicherweise eine Knochenresektion zu vermeiden gewesen. Dieser Wert ist jedoch im Vergleich zu dem richtig vermutetem Invasionsgeschehen akzeptabel. Bei 14/229 Patienten ging man anhand der CT-Bildgebung davon aus, dass der Knochen nicht befallen sei, was sich durch den pathologischen Befund widerlegen ließ. Damit birgt eine Diagnosestellung bzgl. des Knochenbefalls durch ein CT die

Gefahr, dass etwa bei jedem dreizehnten Patienten die Invasivität des PEC zu gering eingeschätzt wird.

Die absolute Anzahl von 25 Fällen einer falsch positiven LK-Diagnostik könnte bei diesen Patienten eine radikalere Variante der ND bedingt haben. Da diese Operationsentscheidung am UKE jedoch nur bedingt von der präoperativen cN-Klassifikation abhängig gemacht wird, hatte der niedrige Sensitivitätswert des CT in dieser Hinsicht keine Auswirkungen. Der schlechte Spezifitätswert des CT für die LK-Diagnostik dagegen unterstreicht in Analogie zu den Empfehlungen der Vergleichsstudien, wie wenig geeignet das CT für die Weichgewebsdiagnostik ist. Die absolute Anzahl von 39/182 Fällen einer falsch negativen Diagnostik könnte unter Umständen den Operateur dazu verleitet haben, nicht radikal genug zu operieren. Daher wird am UKE für die Beurteilung der Weichteile die CT-Bildgebung oftmals mit anderen Verfahren kombiniert.

#### **4.2.2. Diskussion der Arbeitsfrage 2**

Die Domäne des MRT ist die Weichgewebsdiagnostik. In neuerer Zeit gewinnt das MRT auch für die Hartgewebsdiagnostik immer mehr an Bedeutung (Kolk et al., 2014). Die Aufnahmetechnik generiert jedoch primär einen guten Weichteilkontrast und ermöglicht so eine detailreiche Darstellung dieser Strukturen. Allerdings ist sie ebenso wie die CT-Aufnahme anfällig für Artefakte aufgrund von metallischen Restaurationen. Nachteilig auf die Patienten-Compliance wirkt sich auch die zeitaufwendige Aufnahmetechnik aus.

Farrow et al. (2016) führten eine retrospektive Datenanalyse mit 35 Patienten durch, die ein PEC der Mundhöhle hatten. Bei 9 Patienten wurde durch den histologischen Befund eine Knocheninvasion nachgewiesen. Sowohl das MRT als auch das CT konnte alle diese 9 Patienten herausfiltern. Damit war für beide Verfahren eine Sensitivität von 100,0% gegeben. Die Spezifitäten mit 61,9% für das CT und 57,1% für das MRT waren ähnlich. Die Autoren empfehlen das MRT als *Single Imaging Technik* bei der präoperativen Beurteilung des PEC der Mundhöhle. In Kombination mit PET/CT könnte die Spezifität erhöht werden, um die Anzahl von Unterkieferresektionen zu reduzieren (Farrow et al., 2016).

Im Rahmen einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 wurden 16 Studien mit insgesamt 490 Patienten mit PEC der Mundhöhle und Knocheninvasion der Mandibel hinsichtlich der Fragestellung, in wie weit das MRT für die Hartgewebsdiagnostik geeignet ist, untersucht. Für das MRT wurden eine durchschnittliche Sen von 78% und Spe von 83% berechnet. Damit war es sensitiver als das CT; allerdings weniger spezifisch (Li et al., 2014).

Eine Studie der Autoren Abd El-Hafezet al. (2011) ermittelte bei einem Vergleich zwischen PET-CT und MRI genau gegensätzliche Verhältnisse. Hier bestand das Patientengut aus 114 Teilnehmern. Dabei stellte sich für das PET-CT eine höhere Spezifität (83% zu 61%) als für das MRT heraus. Allerdings verhielten sich die Werte für die Sensitivität konträr (78% zu 97%). Das bedeutet, dass eine negative Befundung in einem MRT eine Knocheninvasion definitiv ausschließen kann. Ein positives MRT sollte bei bezahnten Patienten durch ein PET/CT kontrolliert beziehungsweise bestätigt werden, um eine Übertherapie zu vermeiden (Abd El-Hafez et al., 2011).

Vidiri et al. (2010) verglichen bei 36 Patienten MRT Aufnahmen mit der *Multidetector Computed Tomography* (MDCT). Dabei zeigte sich, dass das MRT eine höhere Sensitivität besaß, um eine Knocheninvasion zu detektieren. Allerdings waren die Unterschiede zwischen beiden Verfahren statistisch nicht signifikant (Vidiri et al., 2010).

Die Autoren Gu et al. (2010) empfehlen das MRT mit einem CT oder einem (18)F-FDG PET/CT zu kombinieren. Das MRT als alleinige Bildgebung hatte Werte von: Sen = 58,3%; Spe = 97,1%; PPV = 87,5%; NPV = 86,8%. In Kombination mit dem CT konnte bei der Spezifität und dem PPV die 100 Prozent-Marke erreicht werden (Sen = 66,7%; Spe = 100%; PPV = 100%; NPV = 89,5%) (Gu et al., 2010).

In einer Studie aus dem Jahr 2008 wird darauf hingewiesen, dass die Kombination CT/MRT bei Patienten mit metallischen prothetischen Versorgungen problematisch ist, da beide Verfahren anfällig für Artefakte in diesen Darstellungsbereichen sind. Die Autoren Baek et al. (2008) konnten

nachweisen, dass die CT/MRT Diagnostik bei vollbezahnten Patienten und/oder Patienten mit Implantat-Versorgungen nur eingeschränkt zu empfehlen ist (CT: Sen = 77,8%; MRI: Sen = 85,2%) Durch die Ergänzung der Bildgebung mit einem PET-CT konnte die Sensitivität auf 96,3% gesteigert werden (Baek et al., 2008).

Van Cann et al. (2008) raten in ihrer Studie mit 67 Patienten zu folgendem Procedere: Eine CT/MRT Diagnostik sollte routinemäßig angewendet werden. Falls damit jedoch keine Knocheninvasion darstellbar ist, sollte aufgrund der eingeschränkten Sensitivität der beiden Verfahren (CT: Sen = 58,1%; MRT: Sen 62,8%) zusätzlich eine SPECT Bildgebung erfolgen (Van Cann et al., 2008).

Dahingegen ermittelten die Autoren Rajesh, Khan, Kendall, Hayter, & Cherryman in ihrer Untersuchung mit 23 Patienten eine hundertprozentige MRT-Sensitivität für die Knocheninvasion bei einem PEC der Mundhöhle. Daraus leiten sie ab, dass bei der routinemäßigen präoperativen Bildgebung ein MRT ausreichend sei. Allerdings schränken sie diese Empfehlung dahingehend ein, dass es bei einem Befall der Maxilla aufgrund der Knochenstruktur ratsam sei, noch zusätzlich ein CT anzufertigen (Rajesh, Khan, Kendall, Hayter & Cherryman, 2008).

Die in unserer Studie insgesamt ermittelten Werte für eine Detektion des Knochenbefalls unter Mitwirkung einer initialen MRT-Aufnahme waren:

Sen = 50,00%; Spe = 97,62%; PPV = 88,89%; NPV = 83,68%.

Die Sensitivität des MRT hinsichtlich der Hartgewebsdiagnostik ist im Vergleich zu anderen Studien sehr gering. Bei Farrow et al. und Rajesh et al. wurden beispielsweise jeweils 100% angegeben (Farrow et al., 2016; Rajesh, Khan, Kendall, Hayter & Cherryman, 2008). Andere Studien weisen Sensitivitäten für das MRT von 58,3% (Gu et al., 2010), 62,8% (Van Cann et al., 2008) oder 78,3% (Li et al., 2014) auf. Die Spe mit 98,36% für die Knochen-Bildgebung war im Vergleich deutlich besser.

Bei einer ausschließlichen Diagnostik mit einem MRT alleine ergaben sich:

Sen = 20,00%; Spe = 100,00%; PPV = 100,00%; NPV = 76,47%.

Allerdings war hier die Untersuchungsgruppe zu klein (n=18), um aussagekräftige Werte zu generieren.

Eine aktuelle Studie aus Israel von Mazzawi et al. (2018) verglich die Befunde der präoperativen radiologischen Bildgebung durch CT und MRT mit den Ergebnissen der postoperativen Histopathologie. Die Sensitivitäten für den Nachweis metastasierter Halslymphknoten an einer Schwelle von 1 cm lagen beim CT bei 48% (P = .02) und bei der MRI bei 43,8% (P = .3). Die Spezifitäten lagen bei 76,3% (CT) und 70% (MRI). Was die 1,5 cm-Schwelle betrifft, so betragen die Sensitivitäten 36% (CT) (P = .002) beziehungsweise 31,3% (MRT) (P = .5) und die Spezifitäten 91,5% (CT) und 76,7% (MRT). Damit erwiesen sich beide Verfahren als nicht empfindlich genug und würden bei einem signifikanten Teil der Patienten zu Unterdiagnosen führen (Mazzawiet al., 2018).

Imai et al. (2017) empfehlen aufgrund der Ergebnisse ihrer retrospektiven Datenanalyse bei 67 Patienten mit einem PEC der Mundhöhle mit cT1; cN0 die alleinige Anwendung des MRT als präoperative diagnostische Bildgebung zur Beurteilung der Notwendigkeit einer END. Bei ihrem Patientengut lag die Rate der okkulten Halsmetastasen bei 29,9%. Daher erachten sie eine END auch für Patienten mit cN0 für vertretbar (Imai et al., 2017).

Auch Norling et al. (2014) kommen in ihrer retrospektiven Datenanalyse zu dem Schluss, dass eine präoperative sichere Beurteilung der LK nicht belegt werden kann. In ihrer Studie wurden bei 16 von 51 Patienten, welche aufgrund einer CT/MRT Diagnostik mit cN0 eingestuft worden waren, durch die postoperative histopathologische Untersuchung befallene LK nachgewiesen. Das bedeutet, dass bei jedem dritten Betroffenen ein falsch negatives Ergebnis vorlag (Norling et al., 2014).

Eley, Watt-Smith, Boland, Potter & Golding (2014) weisen darauf hin, dass in ihrer Studie mit 39 Patienten mit einem PEC der Maxilla mit Knocheninvasion und LK-Befall das alleinige MRT geeigneter war, das Überleben der Patienten zu prognostizieren, als es das cTNM-Staging vermochte (Eley, Watt-Smith, Boland, Potter & Golding, 2014).

Nakamoto et al. schlagen vor, vor allem bei dem Verdacht eines Rezidivs, die MRT-Diagnostik durch ein PET-CT zu ergänzen. Sie ermittelten für das MRT eine Sensitivität von 98% und für die Kombination beider Verfahren eine Sensitivität von 100% (Nakamoto et al., 2009).

Die insgesamt ermittelten Werte der vorliegenden Arbeit für eine Detektion eines LK-Befalls unter Mitwirkung einer initialen MRT-Aufnahme waren:

Sen = 59,09%; Spe = 73,33%; PPV = 61,91%; NPV = 70,97%.

In unserer Studie zeigten sich sowohl für die Sen des MRT als auch für die Spe hinsichtlich des LK-Befalls keine optimalen Werte. Damit besteht die Gefahr falsch negativer Beurteilungen. Dieses Ergebnis stellt die Eignung des MRT für die LK Diagnostik in Frage. Dieses Resultat wird durch die Ergebnisse von Norling et al. und Mazzawi et al. gestützt, die in ihren Studien zu vergleichbaren Werten kamen (Norling et al., 2014; Mazzawi et al., 2018).

## **Beantwortung der Arbeitsfrage 2**

In der vorliegenden Studie konnten nur 18 Patienten generiert werden, bei denen die präoperative Diagnostik ausschließlich auf einer MRT Aufnahme beruhte. Bei diesen Fällen zeigte sich das MRT in Analogie zu den in der Literatur genannten Werten nicht optimal für eine sichere Hartgewebs- und Weichgewebsdiagnostik. Allerdings ist auch die gesamte MRT-Gruppe mit  $n = 83$  eigentlich zu klein, um statistisch haltbare Aussagen treffen zu können.

### **4.2.3. Diskussion der Arbeitsfrage 3**

Das DVT hat sich seit seiner Einführung 1997 als diagnostisches Tool zur Hartgewebsdiagnostik auch in der MKG zunehmend etabliert. Allerdings wird es in der S3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ der zahnärztlichen Basisdiagnostik zugeordnet und für die Beurteilung einer Knocheninvasion oder eines LK-Befalls bei einem PEC der Mundhöhle als unzureichend klassifiziert (Wolff et al., 2012). Hauptvorteil im Vergleich zum CT ist jedoch die geringere Strahlenexposition und die geringere Anfälligkeit für Artefakte bei einer gleichzeitig guten Auflösung. Durch das „Cone-beam-

Strahlenbündel“ in Form eines Kegels wird nur ein einziger Umlauf der Strahlenquelle benötigt. Ein logistischer Vorteil besteht darin, dass ein DVT Gerät mittlerweile in der Regel in den Zahnkliniken direkt verfügbar ist und die Patienten nicht erst in die Radiologie überwiesen werden müssen. Dadurch lassen sich Zeit und Kosten sparen. Auch nimmt die Anzahl verfügbarer DVT-Geräte in großen zahnärztlichen Praxen zu. Dadurch ist zu erwarten, dass - bei entsprechender diagnostischer Schulung der Betreiber – zukünftig auch vermehrt „Zufallsdiagnosen“ zusammen mit der klinischen Untersuchung möglich werden.

Im Rahmen ihrer prospektiven Kohortenstudie mit Patienten mit einem PEC der Mundhöhle mit Invasion des Unterkiefers (n = 45) verglichen Czerwonka et al. (2017) die Resultate der präoperativ durchgeführten radiologischen Anfangsdiagnostik von CT und DVT. Als Goldstandard diente die pathologische Untersuchung. Das DVT generierte im Vergleich zum CT eine leicht verbesserte Sensitivität (Sen = 91% DVT zu 86% CT). Die Spezifität war allerdings reduziert (Spe = 60% DVT zu 68% CT) (Czerwonka, Bissada, Goldstein & Wood, 2017).

Eine polnische Autorengruppe um Pałasz et al. (2017) führte ein Review zur Beurteilung der derzeitigen radiologischen Anfangsdiagnostik beim PEC der Mundhöhle durch. Die DVT Bildgebung zeigte in diversen Studien eine Sensitivität von 89,0 bis 93,0%. Die Spezifitätswerte bewegten sich im Bereich von 60 bis 96,5%. Damit sahen die Autoren den Nutzen des DVT für die Beurteilung einer Knocheninvasion bestätigt. Für die Beurteilung der Weichteile sollte das DVT durch weitere diagnostische Tools ergänzt werden (Pałasz, Adamski, Górska-Chrząstek, Starzyńska & Studniarek, 2017)

Linz et al. (2015) verglichen die Eignung des DVT mit konventionellen bildgebenden Verfahren zur Diagnostik des PEC der Mundhöhle. Insgesamt 197 Patienten bekamen zwischen Januar 2007 und April 2013 im Rahmen des präoperativen Staging eine DVT Aufnahme. Die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit des DVT wurde mit der Panoramaröntgenaufnahme (PR), der Mehrschicht-Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Knochenszintigraphie (BS) mit dem McNemar-Test verglichen. Die Histopathologie und das klinische Follow-up dienten als Referenz für das

Vorhandensein einer Knocheninvasion. DVT (Sen = 84,8%) und CT (Sen = 83,2%) zeigten eine vergleichbare Genauigkeit ( $P = 0,188$  und  $P = 0,771$ ). DVT war der PR deutlich überlegen, die auf der Grundlage eines DVT-Datensatzes (Sen = 74,1%,  $P = 0,002$ ) rekonstruiert wurde (Linz et al., 2015).

Hakim et al. (2014) untersuchten in einer ganz ähnlichen Studie 48 Patienten mit einem PEC der Mundhöhle und verglichen darin die Sensitivität und die Spezifität der CT- und der DVT-Diagnostik. Als Goldstandard stand die postoperative histopathologische Untersuchung zur Verfügung (pT). Sie ermittelten für das CT eine Sensitivität von 63% und für das DVT von 93%. Dies spricht für eine deutliche Überlegenheit des DVT hinsichtlich des Vermögens eine Knocheninvasion sicher zu erkennen. Die Spezifität wird dagegen für das CT mit 81 und für das DVT mit 62% angegeben. Das bedeutet, dass das DVT weniger geeignet ist, um nicht-erkrankte Personen zu identifizieren. Somit zeigt das CT eine hohe Spezifität und einen guten PPV, während das DVT eine höhere Sensitivität und einen besseren NPV aufweist. Mit diesem Vermögen kann es eine Knocheninvasion sicher ausschließen und damit Übertherapien verhindern. Die Autoren kommen zu dem Fazit, dass die Kombination von DVT und MRT zukünftig im präoperativen diagnostischen Procedere die Kombination CT/MRT ersetzen sollte (Hakim et al., 2014).

Die Autoren Dreisiedler et al. verglichen das Diagnosepotential von CT/DVT und SPECT bei 77 Patienten mit einem PEC der Mundhöhle. Sie dokumentierten für das DVT eine Sen = 92%; Spe = 97%; PPV = 98% und NPV = 88%. Ihr Fazit: Das DVT ist geeignet, das CT im Hinblick auf die Diagnose einer Knocheninvasion zu ersetzen (Dreisiedler et al., 2011).

Auch die Autoren Hendrikx et al. (2010) sprachen bereits 2010 dem DVT das Potential zu, ein routinemäßiges Diagnosetool der präoperativen Diagnostik einer Knocheninvasion des Unterkiefers eines PEC der Mundhöhle zu werden. Sie verglichen im Rahmen ihrer Studie mit 23 PEC-Patienten die Werte von OPG, MRT und DVT (OPG: Sen = 55%, Spe = 92%; MRT: Sen = 82%, Spe = 67; DVT: Sen = 91%, Spe = 100%) gegen den Goldstandard der Knochenhistologie. Dabei

war das DVT den beiden anderen Verfahren überlegen (Hendriks, Maal, Dielemann, Van Cann & Merks, 2010).

Momin et al. (2009) verglichen die Eignung von OPG und DVT zur Detektion einer Knocheninvasion des UK bei PEC Patienten. Auch hier sprachen die ermittelten Werte deutlich für eine DVT-Diagnostik (DVT: Sen = 89% OPG: Sen = 73%; DVT: Spe = 99% OPG: Spe = 56%) (Momin et al., 2009).

Im vorliegenden Patientengut gab es keine Patienten, bei denen ausschließlich eine DVT-Aufnahme für die präoperative Diagnostik gemacht worden war. Daher ist auch anhand dieser Studie ein direkter Vergleich zwischen DVT und CT nur sehr eingeschränkt möglich. Es wurden folgende Werte für eine Detektion des Knochenbefalls ermittelt:

Sen = 90%, Spe = 100,00%, PPV = 100,00%, NPV = 90,91%.

Die hohe Spezifität macht wahrscheinlich, dass unnötige Resektionen vermieden werden. Allerdings kann man aus diesen Einzelfällen keine statistisch relevanten Ergebnisse ableiten.

In einem Review aus dem Jahr 2015 vergleichen die Autoren Sarrion Perez et al. (2015) die Eignung von bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET-CT, DVT) zur Detektion des Primärtumors (8 Studien), der Knocheninvasion (19 Studien) und des LK-Befalls (28 Studien). Dabei zeigte sich die Kombination aus CT/MRT für die Beurteilung von befallenen LK dem CET-CT und dem DVT Verfahren überlegen (Sarrion Perez, Bagan, Jiminez, Margaix & Marzal, 2015).

Aufgrund der Erfahrung anderer wissenschaftlicher Studien mit größeren DVT-Befundungsgruppen muss davon abgeraten werden, die Beurteilung von Weichgewebe auf eine DVT Bildgebung zu stützen (Hakim et al., 2014; Hendriks, Maal, Dielemann, Van Cann & Merks, 2010; Momin et al., 2009).

### **Beantwortung der Arbeitsfrage 3**

In der neueren Literatur wird die Kapazität und Eignung der DVT-Technologie für die Hartgewebsdiagnostik von Tumoren der Mundhöhle zum Teil sehr

vielversprechend dargestellt (Czerwonka, Bissada, Goldstein & Wood, 2017; Pałasz, Adamski, Górska-Chrzastek, Starzyńska & Studniarek, 2017; Linz et al., 2015; Hakim et al., 2014; Hendriks, Maal, Dielemann, Van Cann & Merckx, 2010; Momin et al., 2009). Die Autoren Haßfeld & Rother (2008) sehen in der DVT Bildgebung ein Verfahren, welches dem CT bei der 3D Visualisierung einer Knocheninvasion gleichwertig ist (Haßfeld & Rother, 2008). Hashimoto et al. (2007) halten die DVT Bildgebung in dieser Hinsicht sogar für überlegen (Hashimoto, Kawashima & Kameoka, 2007). Diese Potentialeinschätzung scheint - von den technischen Möglichkeiten moderner DVT-Geräte her - gerechtfertigt und nachvollziehbar. Für einen statistisch gesicherten Nachweis fehlen dafür jedoch am UKE die entsprechend dokumentierten Patientenfälle. Bis ein empirisch belegbarer Nachweis der Eignung der DVT erbracht werden kann, würde es auch dann, wenn man bereits jetzt beginnen würde die routinemäßige präoperative Diagnostik mit Hilfe des DVT durchzuführen, noch mehrere Jahre dauern. Hier sollten entsprechende prospektive Studien konzipiert werden, um der Frage nachzugehen, ob die CT-Bildgebung zukünftig durch DVT-Aufnahmen ersetzt werden sollte. Für das DVT sprechen dabei die meist bessere Verfügbarkeit in den MKG-Kliniken, die geringere Strahlenbelastung bei gleichzeitig hoher Auflösung und die mögliche Nutzung von Visualisierungssoftware zur Simulation geplanter Operationen (Resektionen und Rekonstruktionen). Beim DVT darf nicht auf eine zusätzliche Abklärung eines potentiellen LK-Befalls durch eine additive Diagnostik verzichtet werden. Nach einem CT wird in der Regel keine weitere Diagnostik durchgeführt, bei einem DVT muss allerdings ein MRT erfolgen.

#### **4.2.4. Diskussion der Arbeitsfrage 4**

Um den Anforderungen einer adäquaten präoperativen Diagnostik zu genügen, ist es unter Umständen sinnvoll, die Diagnosetools zu kombinieren. Da sich die Kompetenzbereiche von CT und DVT stark überschneiden, kommen hier in erster Linie die bewährte Kombinationen CT+ MRT oder die neuere Variante DVT + MRT in Frage.

Die Autoren Linz et al.(2015) kommen in einer groß angelegten Studie mit 197 Patienten mit einem PEC der Mundhöhle und Knocheninvasion zu der Erkenntnis, dass jede geprüfte Methode (CT/MRI/DVT/ OPG/Szintigraphie) Vor- und Nachteile aufweist und die bestmögliche Kombination daher in weiteren prospektiven Studien geklärt werden müsse. Sie fanden heraus, dass der PPV und der NPV der Kombination DVT/Szintigraphie mit dem PPV und dem NPV der Kombination CT/MRT vergleichbar ist (Linz et al., 2015).

Hakim et al. (2014) geben der Kombination DVT/MRT den Vorzug, da das DVT eine höhere Empfindlichkeit für die kortikale Knocheninvasion und einen besseren NPV zeige (Hakim et al., 2014).

Das Review der Autoren Uribe, Rojas & Rosas (2013) untersuchte hinsichtlich der Fragestellung des geeignetsten Verfahrens 5 RCT-Studien, in denen das CT, MRT, DVT, OPG und das PET-CT verglichen wurden. Sie ermittelten für die Sensitivität von CT, MRT und DVT die Werte 83,0%, 94,0% und 91,0%. Die Spezifität wurde durchgängig für alle drei Verfahren mit dem Bestwert von 100% dokumentiert. Daher wurden alle diese Tools als geeignet eingestuft, um eine Knocheninvasion zu detektieren (Uribe, Rojas & Rosas, 2013).

Eine Dissertation aus dem Jahr 2012 zum „*Stellenwert der digitalen Volumentomographie in der Diagnostik einer Mandibularinfiltration durch das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle*“ favorisiert das DVT im Vergleich zum CT, da beim CT der Röntgenstrahl konstruktionsbedingt erheblich eingeblendet werden muss (Wieker, 2012). Dadurch steht ein nicht geringer Anteil der Energie der Röntgenstrahlung nicht zur eigentlichen Bildgebung zur Verfügung, sondern belastet das benachbarte Gewebe ohne zu einem diagnostischen Mehrwert beizutragen. Demgegenüber ist das DVT nicht auf eine Einblendung angewiesen, da hier die Detektion zweidimensional erfolgt. Hier steht die gesamte Dosis der Strahlung zur Generierung des Bildes zur Verfügung (Ludlow & Ivnaovic, 2008). Ein weiterer Vorteil des DVT gegenüber dem CT ergibt sich aus der unterschiedlichen Prozessierung der Rohdaten. Hier benötigt das DVT einen „Verarbeitungsschritt“ weniger. Beim CT wird eine eindimensionale Aufnahme zunächst zweidimensional aufbereitet, um daraus ein

dreidimensionales Bild zu berechnen. Das DVT nimmt jedoch direkt zweidimensionale Rohdaten auf. Daher reicht hier ein Verrechnungsschritt, um eine echte 3D-Bildgebung zu generieren (Wieker, 2012)

Zur Hypothese der besseren Eignung des DVT für die Hartgewebsdiagnostik kann jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine Aussage getroffen werden.

Im vorliegenden Patientengut wurde auch die Kombination von CT und DVT eingesetzt. Diese Kombination ist sicherlich strahlenhygienisch nicht sinnvoll. Das CT weglassen geht nach derzeitigem Wissenstand nur, wenn auch ein MRT gemacht wird. Allerdings konnten durch diese „doppelte Absicherung“ die Sensitivitätswerte von 67,80% (nur CT) auf 75,00% (Kombination CT/MRT/DVT) gesteigert werden. Die Spezifitätswerte erreichten durch die Kombination sogar den optimalen Wert von 100,00%.

Die Autoren Norling et al. (2014), Schroeder et al. (2008) und Krabbe et al. (2008) fanden allesamt auch durch eine Kombination von den betreffenden Verfahren keine zufriedenstellende Möglichkeit, den LK Befall zufriedenstellend darzustellen (Norling et al., 2014; Schroeder et al., 2008; Krabbe et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit erzielte die Kombination von CT/MRT/DVT-Aufnahmen im Rahmen der Anfangsdiagnostik für die Detektion eines Lymphknotenbefalls folgende Werte: Sen = 80,00%, Spe = 80,00%, PPV = 80,00%, NPV = 80,00%. Diese Ergebnisse bergen die Gefahr, dass ein vorliegender Lymphknotenbefall übersehen wird (falsch negative Resultate), was unter allen Umständen vermieden werden sollte.

#### **Beantwortung der Arbeitsfrage 4**

Durch die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der routinemäßig angewendeten bildgebenden Verfahren am UKE kann die Quote falsch positiver und falsch negativer präoperativen Einschätzungen hinsichtlich einer Knocheninvasion auf ein geringes Maß gesenkt werden. Hinsichtlich der Weichgewebsdiagnostik mit MRT und allen möglichen Kombinationen mit

Sensitivitäts- und Spezifitätswerten um die 80% sind die Ergebnisse weniger zufriedenstellend.

#### **4.2.5. Diskussion der Arbeitsfrage 5**

Der Trend hinsichtlich der Wahl des Operationsverfahrens geht in den letzten Jahren eindeutig in die Richtung, dass vermehrt kontinuierätserhaltende Kastenresektionen oder Innenspangenresektionen durchgeführt werden (Namaki et al., 2004). Sie werden laut S3 Leitlinie dann angeraten, wenn „*weder in der Bildgebung noch im intraoperativen Befund eine Arrosion der Kortikalis erkennbar ist*“ (Wolff et al., 2012, S. 35).

Verschiedene Invasionsmuster lassen sich unterschiedlich deutlich durch die radiologische Bildgebung darstellen. Eine Läsion mit glatten Rändern und eher schüsselförmigen Konturen weist auf eine erosive Form der Knocheninfiltration hin. In diesem Fall ist eine Invasion der Mandibel schwerer erkennbar, als bei einem aggressiv arrodierendem Wachstum des Tumors mit unregelmäßiger Begrenzung (Jimi et al., 2011; Pandey et al., 2007). Infiltriert der Tumor den Knochen jedoch auf dem Wege einer vaskulären Embolisation, die sich bis auf den medullären Teil des Kieferknochens erstreckt, ohne dabei die Integrität der Kortikalis sichtbar zu beeinträchtigen, so ist diese durch die präoperative Bildgebung nicht darstellbar (Bolzoni et al., 2004). Allerdings ist eine möglichst detaillierte Orientierung über den Zustand der knöchernen Strukturen mittels des Diagnosetools wichtig für die Wahl des Resektionsverfahrens.

Vorteile einer kontinuierätserhaltenden Resektion sind die deutlich verbesserte Ästhetik und die geringe postoperative Funktionseinschränkung für den Patienten (Namaki et al., 2004). Becker et al. (2012) konnten nachweisen, dass bei einer Kastenoperation oder einer Innenspangenoperation die Patienten weniger unter postoperativen Schmerzen, Schluckstörungen und/oder Fehlernährung litten, als Patienten mit einer Unterkieferresection (Becker et al., 2012). Allerdings wurde hier nicht nach der Art der Rekonstruktionen differenziert. Eine Kontinuitätsresektion dagegen ist dann indiziert, wenn bereits aufgrund der präoperativen radiologischen Diagnostik eine Invasion des

Kieferknochens zu erkennen war (Abler, Roser & Weingart, 2005). Sie geht mit einer deutlichen Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (Rogers et al., 2004).

Somit liegt der Fokus neuerer wissenschaftlicher Studien darin, die vertretbaren Grenzen auszuloten, bis zu denen auf eine radikale Kontinuitätsdurchtrennende Resektion verzichtet werden kann, ohne das Leben des Patienten zu gefährden. In der S3 Leitlinie aus dem Jahr 2012 wird empfohlen, die Kontinuität des UK immer dann zu erhalten, wenn keine Knocheninvasion vorliegt (Wolff et al., 2012). Ein eindeutiges Therapiekonzept für die Fälle mit nachgewiesener Knocheninfiltration wird bisher dort jedoch nicht beschrieben.“ *Für die Auswahl der Resektionstechnik des Primärtumors sowie für die Technik der Rekonstruktion sind keine kontrollierten randomisierten Vergleichsstudien verfügbar. Die Entscheidung über das Vorgehen bei der Resektion sowie Rekonstruktion hängt daher in erster Linie von der Erfahrung des Operateurs sowie dem Patientenwunsch ab*“ (Wolff et al., 2012, S. 36).

In einer aktuellen Studie der Universitätsklinik Düsseldorf wurden von 259 Patienten mit einem PEC der Mundhöhle 86% mit einer Kontinuitätsresektion des UK und 14% mit einer Kastenresektion therapiert. Das entspricht einem Verhältnis von 6,4/1 zugunsten des radikaleren Verfahrens. Dieses Vorgehen wird damit erklärt, dass es in den Jahren der Datenerhebung (1996 bis 2010) kein operatives Standardverfahren und auch keine Richtlinien innerhalb der Klinik gab. Außerdem wird die sehr radikale Ausrichtung der Mandibularesektionen auf mangelhafte Ergebnisse in Bezug auf die Spezifität der bildgebenden Verfahren (überwiegend CT) zurückgeführt. Daher war es in Düsseldorf bisher behandlerabhängig, welches operative Vorgehen gewählt wurde (Jansen, 2017).

Eine Studie aus dem Jahr 2011 wertete Daten von insgesamt 334 Patienten aus. Davon wurden 150 Patienten mit einer Kontinuitätsresektion des UK, 68 Patienten mit einer Kastenresektion und 116 Patienten mit einer marginalen UK-Resektion therapiert. Obwohl im Rahmen der präoperativen Diagnostik die verschiedensten bildgebenden Verfahren (CT, MRT, Sonographie und/oder Szintigraphie) genutzt worden waren, wurde bei den marginalen UK-Resektionen

eine hohe Rate an unerwarteten Knocheninvasionen festgestellt. Das Outcome der Kontinuitätsresektion und der Kastenresektion war nahezu identisch. Das Verhältnis Kontinuitätsresektion zu Kastenresektion war  $150/68 = 2,2$  (Mucke, 2011).

Im Rahmen einer Dissertation aus dem Jahr 2011 wurden die Daten von 36 Patienten mit einer Kontinuitätsresektion des UK und 8 Patienten mit einer Kastenresektion (Verhältnis 4,5/1) zum verwendeten Diagnosetool und dem Outcome der operativen Therapie in Beziehung gesetzt. Die präoperative bildgebende Diagnostik erfolgte durch CT, Sonographie und Szintigraphie. Die Ergebnisse der Patienten mit einer Kontinuitätsresektion stellen sich folgendermaßen dar: Präoperativ wurde bei der Hälfte der Betroffenen keine Knocheninvasion diagnostiziert, was sich intraoperativ und pathohistologisch auch bestätigte. In 12,5% der Fälle kam es durch die Anfangsdiagnose zu einem falsch positiven Ergebnis (Sen = 71,43%). Bei 10 von 36 Patienten stimmten die präoperative Vermutung eines Knochenbefalls und die postoperative Auswertung überein. Bei 2 Patienten kam es jedoch zu einer falsch negativen Diagnose (Spe = 88,89%). Die präoperativen Knocheninvasionsvermutungen bei den 8 Patienten mit einer Kastenresektion waren ausnahmslos richtig (Sen = 100%; Spe = 100%). Hier lag bei 7 Patienten keine Knocheninvasion vor. Aufgrund der falsch negativen Ergebnisse wurde das Fazit gezogen, dass sich die Wahl des Operationsverfahrens nicht ausschließlich an der bildgebenden Diagnostik, sondern vornehmlich an der Art der intraoperativ festgestellten Knocheninvasion richten sollte. Eine Kontinuitätsresektion sollte nur dann erfolgen, wenn der Markraum betroffen ist, der Tumor in die Kortikalis eingebrochen ist und/oder nach einer Kastenresektion keine ausreichende Restknochenhöhe verbleiben würde. Hinsichtlich der 5 Jahres-Überlebensrate zeigte sich keine Abhängigkeit vom Resektionsverfahren (Fabisch, 2011). Dass die Art der Unterkieferresektion nicht mit der Überlebensrate korreliert, wurde ebenso von den Autoren Patel et al. bestätigt, die 111 Patienten mit einer Kontinuitätsresektion oder Kastenresektion nachuntersuchten (Patel, Dirven, Swinson, Gao & O'Brien, 2008).

Die Autoren Abler, Roser & Weingart schlugen 2005 folgenden Therapiealgorithmus hinsichtlich der Wahl des Unterkieferresektionsverfahrens vor: Wenn präoperativ keine Knocheninfiltration vermutet wurde, sich jedoch intraoperativ durch eine Schnellschnittuntersuchung eine Knocheninvasion herausstellt, sollte keine Kasten- und/oder Innenspangenresektion durchgeführt werden, sondern eine Kontinuitätsunterbrechende Variante. Bei einem positiven präoperativen Staging bezüglich einer Knocheninfiltration und einer Tumorausdehnung von pT1 bis pT3 wird eine Kontinuitätserhaltende Resektion empfohlen (Abler, Roser & Weingart, 2005).

In der vorliegenden Studie wurden 299/321 Patienten (92,3%) mit einer Resektion therapiert. Bei allen Patienten erfolgte eine Unterkieferteilresektion.

Im Vergleich zu anderen Zentren wird somit am UKE radikaler operiert. Dieses Ergebnis widerspricht dem Trend, die Radikalität der Verfahren nach Möglichkeit zu reduzieren. Studien der Autoren Jansen et al., Mucke et al. und Patel et al. weisen eine Relation von 6,4/1, 2,2/1 und 4,5/1 zugunsten der Segmentresektionen aus (Jansen, 2017; Mucke, 2011; Patel, Dirven, Swinson, Gao & O'Brien, 2008).

Allerdings ist es durch das radikalere Vorgehen möglich, den Sicherheitsabstand sicher einzuhalten und/oder auszudehnen und dadurch die Rezidivgefahr zu senken.

### **Beantwortung der Arbeitsfrage 5**

Insgesamt wurden hinsichtlich einer Knocheninvasion 25 Patienten falsch positiv und 14 falsch negativ bewertet. Bei dieser verbleibenden Unsicherheit der bildgebenden Diagnostik ist eine zu knappe Resektion zu risikoreich. Eine nachträgliche Nachresektion würde die Prognose zusätzlich verschlechtern. Auch eine notwendig werdende Bestrahlung eines zu knappen Resektionsrandes würde den Patienten zusätzlich hinsichtlich seiner Lebensqualität einschränken, ohne das Letalitätsrisiko sicher zu senken.

Die falsch negativen Patienten wurden ebenfalls alle mit einer Unterkieferresektion therapiert. Somit kam es nicht zu einer Unterlassung einer notwendigen Operation. Die radikale Vorgehensweise des UKE wird nach unserer Ansicht dadurch legitimiert, dass die präoperative Diagnostik 14 falsch negative Knocheninvasionsvermutungen generierte. Für diese Patienten war die radikale Ausrichtung der Operationsstrategie möglicherweise überlebenswichtig. Eine „falsche“ cT-Einstufung hat am UKE in der Regel höchstens Einfluss auf die Planung der operativen Therapie. Das notwendige Ausmaß der Resektion ergibt sich jedoch daraus, wie sich der Tumor intraoperativ darstellt. Daher ist die Genauigkeit der präoperativen bildgebenden Diagnostik für die letztendlich ausgeführte Operationsvariante nicht wesentlich ausschlaggebend.

#### **4.2.6. Diskussion der Arbeitsfrage 6**

Bei der Literaturrecherche zu der Frage, wie sich eine falsch positive oder falsch negative radiologische Anfangsdiagnose hinsichtlich der Vermutung eines Lymphknotenbefalls auf die Art der gewählten Neck Dissection auswirkt, wurden keine Studien gefunden, bei denen die Entscheidung über die Radikalität der Neck Dissection ausschließlich aufgrund der präoperativen Bildgebung beruhte. Sie wurde immer aufgrund des Ergebnisses des gesamten Staging-Prozesses und anhand eines klinikinternen Therapiekonzeptes getroffen. In lediglich einer Studie aus dem Jahr 1998 wurde aus einem MRT Befund (vermutliche Knocheninvasion des Tumors > 4 Millimeter) die direkte Indikation zu einer ipsilateralen RND abgeleitet (Byers et al., 1998). Verschiedene Studien raten aufgrund einer schlechten Kontrastauflösung von Strukturen des Weichgewebes bei CT und DVT davon ab, diese für die Weichgewebs-Diagnostik einzusetzen (Hashimoto, Kawashima & Kameoka, 2007; Haßfeld & Rother, 2008).

Da beim PEC der Mundhöhle in durchschnittlich einem Drittel der Fälle eine okkulte LK-Metastasierung vorliegt, empfehlen die Autoren der S3 Leitlinie auch bei einem Staging von cN0 eine END. Diese sollte grundsätzlich und unabhängig von der Größe und Ausdehnung des Primärtumors erfolgen (D`Cruz et al., 2009; Huang et al., 2009). Die END bei cN0 sollte selektiv erfolgen. Radikalere Varianten (MRND, RND) brachten keine Verbesserung im Outcome für die

Patienten (Leon et al., 2001). Für das PEC der Mundhöhle wird im Rahmen einer END allgemein die Ausräumung der LK-Level I bis III angeraten (Jinet al., 2008). Ob eine ipsilaterale SND oder einer bilaterale SND erwogen werden sollte, ist von der Lokalisation des Primärtumors in Relation zur Gesichtsmitte abhängig (De Zinis, Bolzoni, Piazza & Nicolai, 2006).

Bei einem Staging von cN+ sollte eine MRND oder RND erfolgen (Patel, Dirven, Swinson, Gao, & O'Brien, 2008) (Kohler, Cunha, & Kowalski, 2010). Die beiden Verfahren werden in der aktuellen Leitlinie hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle als gleichwertig angesehen (Wolff et al., 2012). In Ausnahmefällen kann auch eine SND in Kombination mit einer Radio-Chemo-Therapie erwogen werden (Shepard, Olson, Harari, Levenson & Hartig, 2010).

Für eine Erweiterung der ND auf die kontralaterale Seite spricht eine große Ausdehnung des Primärtumors, der positive Befund zahlreicher LK der ipsilateralen Seite, ein hohes Grading und/oder ein mittellinienüberschreitender Befund. Allerdings reicht es auf der Gegenseite die ND auf die Level I bis III zu beschränken (Koo, Lim, Lee & Choi, 2006).

Ein Review zum Standard der Therapie des PEC der Mundhöhle aus dem Jahr 2014 bestätigt die MRND als Goldstandard für alle Fälle mit einem klinisch nachgewiesenen LK-Befund. Eine RND ist bei cN>2 und/oder extrakapsulärer Ausbreitung das Mittel der Wahl (Omura, 2014).

Die Autoren Murer et al. (2011) verglichen das Outcome hinsichtlich postoperativer Komplikationen und einer eingeschränkten Schulterfunktion zweier Patientengruppen mit cN0 (n=62), von denen die erste Kohorte (n=33) mit einer Biopsie des Wächterlymphknotens (SNB) und die zweite Kohorte mit einer END therapiert worden waren. Da die Studienteilnehmer der ersten Gruppe deutlich weniger postoperative Beschwerden hatten, schlagen die Autoren vor, allen Patienten mit cN0 eine SNB als Alternative zu einer END anzubieten (Murer, Huber, Haile & Stoeckli, 2011).

Im Jahr 2010 wurde eine groß angelegte Studie mit 481 Teilnehmern mit PEC der Mundhöhle (cN>0) durchgeführt, um der Frage nachzugehen, ob sich das

Outcome hinsichtlich der Überlebensrate und des rezidivfreien Intervalls einer MRND und einer RND aus Sicht des Patienten unterscheiden. Dafür wurden drei Patientenkohorten gebildet. 336 Personen wurden mit einer RND; 91 Personen mit einer MRND unter Schonung des N. accessorius und 54 Personen mit einer MRND unter Schonung des N. accessorius und der V. jugularis therapiert. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebensrate und des rezidivfreien Intervalls in Abhängigkeit davon, ob die RND oder MRND gewählt wurde (Kohler, Cunha & Kowalski, 2010).

Eine Studie aus dem Jahr 2009 (n=71) propagiert die Strategie der engmaschigen Beobachtung unter strikter Einhaltung eines Krebsüberwachungsprotokolls als eine akzeptable Alternative zu einer END bei cN0, da sich das Outcome hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensraten bei den Vergleichsgruppen nicht unterschied (Yuen, Ho, Chow, & Yao, 2009). Jüngere Studien widersprechen dieser Ansicht, da beispielsweise bei einer Untersuchung von Mourouzis et al. (2010) (n=17) mehrere Patienten innerhalb der ersten 18 Monate nach Erstdiagnose LK-Metastasen entwickelten (Mourouzis, Pratt & Brennan, 2010).

Bei den Patienten des UKE wurde nur in 36/317 Fällen keine ND zu Beginn der Therapie durchgeführt. Dieser Wert bezieht sich größtenteils auf die Oberkieferkarzinome. Diese werden in der Regel zweizeitig operiert. Die ND wird erst zeitgleich mit der Rekonstruktion gemacht. In den statistischen Auswertungen erscheinen diese Fälle als Nachresektionen.

Alle anderen Fälle erhielten sofort entweder eine ipsilaterale SND (65,4%) oder MRND (20,7%). Nur bei 2 Patienten (0,6%) wurde die Variante der RND als notwendig erachtet.

Auf der kontralateralen Seite ist in 120/317 Fällen (37,0%) eine SND; in 8 Fällen (20,7%) eine MRND und keine RND dokumentiert. Die Daten weisen darauf hin, dass am UKE die Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie hinsichtlich einer END der ipsilateralen Seite auch bei einem cN0 Staging umgesetzt werden. Auch die geringe Anzahl der RND entspricht den Erkenntnissen, dass die MRND und die

RND als nahezu gleichwertig einzustufen sind (Patel, Dirven, Swinson, Gao & O'Brien, 2008; Kohler, Cunha & Kowalski, 2010).

### **Beantwortung der Arbeitsfrage 6**

Insgesamt wurden hinsichtlich eines LK-Befalls von den 261 Patienten 25 falsch positiv und 39 falsch negativ eingeschätzt.

Wenn der Operateur anhand der Bildgebung von einem LK-Befall ausging (falsch positiv) so wählte er öfter eine ipsilaterale MRND anstelle einer SND. Eine falsch positive Zuordnung führte also zu einem radikaleren Vorgehen. Die Auswertung zeigt, dass eine falsch negative Zuordnung dazu führte, dass die Ausräumung der LK weniger radikal erfolgte. Die Patienten mit einer falsch negativen Einschätzung erhielten deutlich seltener eine MRND oder RND als die Patienten mit einer richtig positiven Zuordnung. Eine falsch negative Zuordnung führte zu einer ND, die nicht auf die kontralaterale Seite ausgedehnt wurde. Demnach besteht ein Zusammenhang zwischen der Therapie der falsch negativen Zuordnung hinsichtlich des LK-Befalls und der Wahl des Verfahrens der ND.

Die Radikalität der gewählten ND am UKE erfolgt leitliniengerecht auf Basis des in Kapitel 2.3.2. beschriebenen Therapieschemas. Daher war davon auszugehen, dass eine falsch positive oder falsch negative initiale Einschätzung des LK-Befalls keine therapeutischen Konsequenzen für die Art der ND haben würde. Diese Annahme hat sich durch die Auswertung der vorliegenden Daten nicht bestätigt. Falsch positive Patienten erhielten eine kontralaterale ND, was als Übertherapie gewertet werden könnte. Bei den falsch negativen Patienten wurde aufgrund der nicht richtigen Zuordnung eine kontralaterale ND unterlassen.

Die Anzahl der ipsilateralen MRNDs im Vergleich zur Anzahl der ipsilateralen SNDs ist am UKE im Vergleich zu anderen Studien relativ hoch (Omura, 2014). Vor dem Hintergrund, dass letztendlich das Überleben des Patienten zu einem großen Teil vom pN-Status abhängig ist, ist diese Ausdehnung der Lymphknotenresektion jedoch eher positiv zu beurteilen.

#### 4.2.7. Diskussion der Arbeitsfrage 7

Das PEC der Mundhöhle ist einer der Tumoren, die sich als extrem rezidivanfällig erwiesen haben (Fietkau, Müller & Iro, 2007). Daten des DÖSAK-Tumorregisters aus dem Jahr 2004 weisen eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 52,4% aus (Howaldt, Vorast, Blecher, Reicherts & Kainz, 2004). Das RKI publizierte für die Jahre 2009/2010 für die BRD absolute Überlebensraten bis 5 Jahre nach Erstdiagnose (ICD-10, Co-14) in einer ähnlichen Größenordnung (RKI, 2012)

Diese konstant niedrigen Resultate zeigen sich seit Jahren relativ unabhängig von wechselnden chirurgischen Therapiekonzepten (Hausamen et al., 2012).

Eine aktuelle japanische Studie von Yoshida et al. (2018) untersuchte die Zusammenhänge zwischen der Art der Knocheninvasion des PEC und dem Gesamtüberleben. Es sollte festgestellt werden, ob die Knocheninvasion ein unabhängiger prognostischer Faktor ist. Die Studie war eine retrospektive Datenanalyse von 78 Patienten mit PEC der Mundhöhle, die sich einer Operation mit kurativer Absicht unterzogen hatten. Das Niveau der Knocheninvasion wurde pathologisch kategorisiert als „medulläre“, „kortikale“ oder „keine“ Knocheninvasion. Bei 29/78 Patienten wurde eine kortikale- und bei 22/78 Patienten eine medulläre Knocheninvasion festgestellt. Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen medullärer Knocheninvasion und Tumorgroße ( $p=0,017$ ), pathologischer N-Klassifikation ( $p<0,001$ ), Differenzierung ( $p=0,017$ ) und lymphovaskulärer Invasion ( $p=0,007$ ). Markknocheninvasion und lymphovaskuläre Invasion waren unabhängige Prädiktoren für ein reduziertes Gesamtüberleben ( $p=0.015$ ,  $0.048$ ); die Markknocheninvasion war auch ein unabhängiger Prädiktor für ein reduziertes krankheitsspezifisches Überleben ( $p=0.018$ ) (Yoshida et al., 2018).

Bei einem Vergleich des Outcomes von Unterkieferkontinuitäts- und Kastenresektion ( $n = 110$ ) lebten im Mittel des gesamten Kollektivs 59% nach einem Zeitraum von 5 Jahren noch. Dabei hing die Überlebensrate mehr von einer bestätigten Knocheninvasion (mit Knocheninvasion = 43%; ohne Knocheninvasion 69%) als von der Art des Resektionsverfahrens ab (bei Kontinuitätsresektion = 57%; bei Kastenresektion = 68%) (Jansen, 2017).

Eine große Studie aus dem Jahr 2011 mit 498 Patienten mit kurativer Therapieausrichtung (davon 102 Patienten mit einer histologisch bestätigten Knocheninvasion) dokumentierte die 5- Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Grad der Knocheninvasion. Hier variierten die Werte sowohl mit der Tatsache der Invasion als auch mit der Tumorgöße. Die Autoren interpretierten das Ergebnis so, dass das derzeitig übliche Procedere alle Tumoren mit einer Beteiligung der Kortikalis in T4 einzustufen, nicht zu einer Verbesserung der Überlebenschancen führte (Ebrahimi, Murali, Gao, Elliot & Clark, 2011).

Eine Studie mit 215 Patienten aus dem gleichen Jahr ermittelte eine durchschnittliche 5- Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von cT; cN und R-Status von 65%. Dabei zeigte sich ebenfalls eine negative Korrelation zwischen der Tumorgöße und der Überlebenswahrscheinlichkeit (T1 bei 80 %; T2 bei 66 %; T3 bei 46 %; T4 bei 40 %). Die Werte des Resektionsrandstatus entwickelten sich ähnlich (R0 bei 80%; R1 bei 63%; R2 bei 50%. Die größten Unterschiede entstanden jedoch beim Vergleich der Einstufung N0 und N+. Hier war die Relation 83% Überlebenswahrscheinlichkeit bei N0 zu 36% Überlebenschance bei N+ (Kruchten, 2011).

Diese Ergebnisse werden durch eine 3 Jahre ältere Studie der Autoren Patel et al. (2008) bestätigt. Sie protokollierten das Outcome der Therapie von 111 Patienten nach Kontinuitätsresektion oder Kastenresektion des Unterkiefers. Hier lag die 5-Jahres-Überlebensrate des gesamten Kollektivs bei 71%. Bei vorliegender Knocheninvasion waren es 62%; ohne Knocheninvasion 81%; bei einem Status R0 waren es 74% und bei R1 54%. Die Art des operativen Verfahrens hatte wiederum keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (Patel, Dirven, Swinson, Gao & O'Brien, 2008).

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einem Datum der Erstdiagnose in den Jahren 2010 bis 2014 lag im UKE im Mittel bei 65,1%. Damit ist sie im Vergleich zu den Resultaten anderer Studien hoch und etwa 10% besser als der weltweite Durchschnitt: 52,4% bei Howaldt et al.; 59% bei Jansen und 65% bei Kruchten (Howaldt, Vorast, Blecher, Reicherts & Kainz, 2004; Jansen, 2017;

Kruchten, 2011). Dieses exzellente Resultat möglicherweise dem konsequent radikalen chirurgischen Therapieansatz geschuldet. sein.

Allerdings konnte in der vorliegenden Arbeit bei einigen Patienten das Outcome der Therapie nicht mehr ermittelt werden, da es zu einem *loss of follow up* gekommen war. Ob diese Patienten eine externe Nachsorge präferierten oder ob es diese Patienten aufgrund ihres guten Gesundheitszustandes nicht mehr für nötig erachtet haben, an den Recall-Terminen teilzunehmen oder ob sie zwischenzeitlich verstorben sind, ist daher retrospektiv nicht mehr zu eruieren.

### **Beantwortung der Arbeitsfrage 7**

Wenn man die Rate von 65,1% mit den Überlebensraten der falsch eingeordneten Patienten vergleicht, so sind die Unterschiede nicht signifikant. Das bedeutet, dass eine irrtümliche Zuordnung keine Auswirkungen auf das Überleben hatte. Von den falsch negativ eingeordneten Patienten hinsichtlich der Knocheninvasionsvermutung überlebten alle 5 Patienten den Zeitraum von 5 Jahren. Ein falsch positiv eingruppiertes Patient dagegen verstarb. Von den 6 falsch negativ eingeordneten Patienten hinsichtlich des LK-Befalls überlebten 4 Patienten den Zeitraum von 5 Jahren; 2 dagegen verstarben. Hier verstarben 2 falsch positiv zugeordnete Patienten ebenfalls.

Damit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einer in der Bildgebung fehlerhaften Einschätzung des Knochenbefalls und der Überlebensrate.

### **4.2.8. Diskussion der Arbeitsfrage 8**

Während der letzten 30 Jahre hat sich das Wissen über die verschiedenen Parameter, die das Überleben bei einem PEC der Mundhöhle determinieren stetig vergrößert. Leider ist die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate nicht in einem vergleichbaren Maße gestiegen (Rapidis et al., 2009). Als Hauptprognosefaktor hat sich der LK-Befall herauskristallisiert (Liu, Chen, Wang, Chen & Chang, 2013; Noguti et al., 2012). Allerdings hat sich ebenso gezeigt, dass weder die routinemäßige präoperative radiologische Diagnostik, noch die übliche histopathologische Anfangsuntersuchung geeignet sind,

Mikrometastasen zuverlässig zu detektieren. In dem Maße, wie sich die Methoden verfeinert haben, zeigten sich auch mehr okkulte LK-Metastasen (Ambrosch & Brinck, 1996). Die Schätzungen wie viele okkulte Mikrometastasen durch eine CT oder MRT Aufnahme erkannt werden können, variieren stark. Als ungefähre Richtwert werden nicht mehr als 40 bis 60% genannt (Genden et al., 2010). Von daher ist es nicht verwunderlich, dass auch die Angaben über versteckte LK-Metastasen besonders in den frühen Stadien des PEC der Mundhöhle stark differieren (6% bis 46%) (Capote et al., 2007). Die Autoren Ferlito et al. (2008) sprechen den herkömmlichen Methoden des präoperativen Staging die Fähigkeit ab, isolierte neoplastische Zellen und Mikrometastasen zu detektieren (Ferlito, Rinaldo, Devaney, Nakashiro & Hamakawa, 2008). Auch die herkömmliche lichtmikroskopische histopathologische Untersuchung durch eine Anfärbung des Präparates in einer HE-Färbung (Hämatoxylin/Eosin) zeigt bei weitem nicht alle mikroskopischen Foci, die durch eine immunohistochemische und molekulare Analyse darstellbar sind (Ferlito, Rinaldo, Devaney, Nakashiro & Hamakawa, 2008).

Hasegawa et al., (2018) führten eine aktuelle multizentrische, retrospektive Datenanalyse mit Patienten mit einem PEC der Mundhöhle durch, die eine Einstufung in die Kategorie pN1 oder pN2 hatten. Sie ermittelten eine 3-jährige kumulative Gesamtüberlebensrate von 77,2% für die pN1-Fälle und von 66,8% für die pN2-Fälle. Eine ND in Kombination mit einer Strahlentherapie (RT) und/oder einer Chemoradiotherapie (CCRT) war mit einem besseren krankheitsspezifischen Überleben und Gesamtüberlebensraten assoziiert als die alleinige operative Therapie ( $P < 0,05$ ) (Hasegawa et al., 2018).

Das Problem des Fehlens einer zuverlässigen Darstellbarkeit von befallenen LK spiegeln die Ergebnisse der meisten Studien zum Zusammenhang zwischen der präoperativen Diagnostik und dem Outcome der Therapie. Bei einem cN0 Staging, welches sich auch postoperativ als richtig negativ erweist, scheint die Art der ND keine ausschlaggebende Rolle zu spielen. In der S3 Leitlinie findet sich dazu folgender Kommentar: *„Zahlreiche Therapiestudien konnten bezüglich der lokoregionären Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens beim cN0-Hals*

*keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der selektiven Neck-dissection (Level I-III) und der modifizierten radikalen Neck-dissection ...oder der radikalen Neck-dissection ... nachweisen“ (Wolff et al., 2012, S. 39.) Wenn allerdings ein LK-Befall vorliegt, so reduziert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit ebenfalls unabhängig von der Art der ND drastisch (Kruchten, 2011).*

Bei einer Studie aus dem Jahr 2013 mit 72 Patienten, die ausschließlich chirurgisch durch eine Resektion und eine ND therapiert wurden (cT1 bis cT3) betrug die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate 77,3%. Dieser Durchschnittswert kam dadurch zustande, dass fast alle Patienten mit pN0 überlebten, während die meisten Patienten mit pN>0 verstarben. Das Rezidiv von LK-Metastasen war der am meisten ausschlaggebende Faktor für eine reduzierte Lebenserwartung (Liu, Chen, Wang, Chen & Chang, 2013).

Ein Review aus dem Jahr 2012 beschäftigte sich mit der Bedeutung von Metastasen für das Outcome der Therapie. Hier wurden durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensraten bei pN+ von 25% bis 40% und bei pN0 mit 90% ermittelt. Die Rate okkulten LK-Metastasen lag bei 15% bis 60% (Noguti et al., 2012).

Ähnlich stellen sich die Ergebnisse einer Dissertation aus dem Jahr 2011 dar. Hier wurden die durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensraten eines Kollektivs von 215 Patienten in Abhängigkeit von cT; cN und dem R-Status retrospektiv analysiert. Es ergab sich eine Gesamt-Überlebensrate von 65%. Sie lag bei T1; N0 und R0 bei jeweils 80 bzw. 83%. Den niedrigsten Wert von 36% hatte die Gruppe pN+. Dabei waren die Faktoren der Tumorausdehnung und der Radikalität der Resektion im Vergleich zum prognostischen Wert des LK-Befalls weniger ausschlaggebend (Kruchten, 2011).

Bei einer Nachuntersuchung von 115 Studienteilnehmern verstarben alle (10/10) Studienteilnehmer mit einem primären Staging von pN+ und extrakapsulärer Ausbreitung innerhalb des 5- Jahreszeitraums (Jerjes et al., 2010). Dabei kommt hinsichtlich der Prognose der kontralateralen Halsseite eine besondere Bedeutung zu. Hier ermittelten zwei Studien einen relativ hohen Prozentsatz an

falsch negativen Ergebnissen in der Anfangsdiagnostik. Die Autoren Bier-Laning et al. (2009) dokumentierten eine Rate von 10% und die Autoren Lam et al. (1980) sogar 22% (Bier-Laning, Durazo-Arvizu, Muzaffar & Petrzelli, 2009; Lam, Wong, Lim & Ong, 1980).

Die Werte spiegeln die Erkenntnisse anderer Studien, dass der Befall oder Nicht-Befall der Halslymphknoten ganz erheblichen Einfluss auf das Outcome der Therapie nimmt. Bei einem pN+ -Status und extrakapsulärer Ausbreitung dominiert dieser Parameter die schlechte Prognose fast vollständig (Jerjes et al., 2010; Liu, Chen, Wang, Chen & Chang, 2013). Zum Vergleich: 5-Jahres-Überlebensrate bei cN0 = 90% und bei pN+ = 25-40% bei Noguti et al.; 5-Jahres-Überlebensrate bei cN0 = 83% und bei pN+ = 36% bei Kruchten (Noguti et al., 2012; Kruchten, 2011).

### **Beantwortung der Arbeitsfrage 8**

Der vorliegende statistische Vergleich des Outcomes der Therapie der falsch positiv- und/oder negativ eingruppierten Patienten am UKE bezieht sich nicht auf das pN-Stadium, sondern auf die präoperative klinische Beurteilung (cN). (cN>0 statt cN0/Outcome; cN= statt cN>0 Outcome). Wie jedoch bereits erläutert ist diese LK-Befallsvermutung nur als Vermutung einzustufen. Daher erklärt sich die relativ große Anzahl von initial falschen Zuordnungen. In der Gruppe der Verstorbenen gab es 2 initial falsch positive Zuordnung bzgl. des LK-Befalls, in welchen Fällen die Patienten trotzdem verstorben sind. Ferner gab es 2 initial falsch negative Zuordnungen bzgl. des LK-Befalls, die betroffenen Patienten verstarben. 4 Personen wurden falsch negativ eingeordnet. Sie erhielten eine additive Strahlentherapie und überlebten die letzten 5 Jahre.

Die klinischen Zuordnungen waren nicht allein ausschlaggebend für die Wahl der ND (s. Kap.4.2.6.). Daher konnten sie letztendlich die Letalitätsprognose des Patienten weder positiv noch negativ beeinflussen.

### 4.3. Medizinethische Diskussion des Begriffs „Übertherapie“

Die statistischen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben gezeigt, dass einige Patienten aufgrund der präoperativen radiologischen Diagnostik einem falsch positiven cT-Stadium und/oder einem falsch positiven cN-Stadium zugeordnet wurden. Das bedeutet, dass sie anhand der bildgebenden Diagnostik „kranker“ eingestuft wurden, als sie tatsächlich waren. Sie wurden dementsprechend radikaler therapiert, was sich jedoch eher zu ihren Gunsten (höhere Überlebenschancen), als zu ihren Ungunsten auswirkte.

In den Medien wird im Zusammenhang mit der medizinischen Versorgung oftmals der Begriff der „Übertherapie“ verwendet. Dieser Terminus ist zumeist sehr negativ besetzt. In einem Grußwort zur Fachtagung Ethik heißt es: *„Das Schlagwort Übertherapie meint knapp vereinfacht medizinische Maßnahmen, die keine für den Patienten sinnvollen und nützlichen Behandlungsziele erreichen“* (Weixler & Jox, 2017, S. 2).

Aber wie stellt sich eine Übertherapie beim Vorliegen einer lebensbedrohlichen Erkrankung aus medizinethischer Sicht dar? Was bedeutet „sinnvolle“ und „nützliche Behandlungsziele“ im Falle eines Patienten mit einem PEC der Mundhöhle?

Das sinnvollste erreichbare Behandlungsziel ist ohne Zweifel das Überleben dieses potentiell tödlichen Tumorleidens. Dieses Ziel wurde durch die Übertherapie zwar nicht garantiert, aber die Chancen darauf wurden keinesfalls gemindert (vielleicht sogar etwas verbessert). Demgegenüber stehen sekundäre Behandlungsziele wie beispielsweise eine verbesserte Lebensqualität, eine vollständige Rehabilitation der Kaufunktion und/oder die Erhaltung eines ästhetischen Erscheinungsbildes. Die Erreichung dieser Ziele wurde durch die Übertherapie nicht verhindert, sondern sie können durchaus mit einer zeitlichen Verzögerung erreicht werden.

Auch muss man bezogen auf die Therapie eines PEC der Mundhöhle zwischen zwei Arten der „Überversorgung“ unterscheiden. Dieser Begriff trifft einerseits auf medizinische Maßnahmen zu, die durchgeführt wurden, obwohl sie dem

Patienten nicht (mehr) geholfen haben. Darunter fallen beispielsweise Resektionen und Operationen oberhalb der „Palliativgrenze“. Allerdings ist der Übergang zwischen kurativer und palliativer Therapieausrichtung nicht klar definiert und es entsteht eine Grauzone. Für das PEC der Mundhöhle leitet sich die Grenzziehung beim Therapiealgorithmus des UKE in Analogie zur aktuellen S3 Leitlinie aus den Kriterien des überschießenden lokoregionären Tumorwachstums, einem nicht zu erwartenden kurativen Effekt der Radiotherapie, einem stark reduzierten Allgemeinzustand des Patienten und dem Vorhandensein von Fernmetastasen ab (Wolff et al., 2012). Unter diesen Bedingungen wäre eine trotzdem durchgeführte Salvage-Therapie (OP und/oder Bestrahlung) unter Umständen als Übertherapie zu bezeichnen.

Eine zweite Form der Überversorgung kann dann auftreten, wenn innerhalb der kurativen Ausrichtung der Therapie ein zu hoch angesetztes cT-Stadium oder cN-Staging dazu führt, dass Unterkieferteilresektionen und/oder radikalere Formen der ND durchgeführt werden, die bei einer korrekten Klassifikation unterlassen worden wären. Das wäre für den Patienten tatsächlich zunächst mit einer Einschränkung seiner Lebensqualität, seiner Kaufunktion und/oder seinem äußeren Erscheinungsbild verbunden. Allerdings sind das, wie bereits erwähnt, nur sekundäre individuelle Behandlungsziele.

Viel wichtiger als das Anstreben einer hundertprozentigen Spezifität für ein Diagnostiktool bei einem solchen Patientenkontext ist jedoch die Sensitivitätsrate. In der vorliegenden Arbeit gab es aufgrund der Anfangsdiagnostik diverse falsch negative Ergebnisse. Das bedeutet, dass einige Menschen als „gesünder“ eingestuft wurden, als sie tatsächlich waren und dementsprechend eigentlich radikaler hätten therapiert werden müssen. Glücklicherweise ist dies aufgrund dessen, dass ein gewisses Maß an therapie-immanenter Übertherapie toleriert wird, passiert. Denn wenn das nicht der Fall gewesen wäre, so wären diese Individuen aufgrund der unzureichenden Sensitivität der Diagnostik unter Umständen verstorben.

Daher ist vor allem auch die elektive Neck Dissection bei einem präoperativen cN0-Stadium keine Übertherapie im negativen Sinne, sondern zählt nach dem

ICD-Code Z40.0 zu den „*prophylaktischen Operationen wegen Risikofaktoren in Verbindung mit bösartigen Neubildungen*“ (Krollner, 2017, o. S.). Zudem ist es ein Staging-Verfahren.

Somit ist es zwar wichtig und richtig, sich der Einschränkungen der diversen Diagnosetools hinsichtlich ihrer Spezifität bewusst zu sein; die Wahl des Diagnoseverfahrens sollte jedoch eher von einer möglichst guten Sensitivität abhängen. Ökonomische Überlegungen zur Kostenersparnis durch eine konsequente Vermeidung von Übertherapie sollten bei lebensbedrohlichen Erkrankungen außer Acht gelassen werden. Das Tumorboard sollte in Übereinstimmung mit dem Patienten die Therapie auswählen, die die Wahrscheinlichkeit des Erreichens des individuellen primären Behandlungszieles des betreffenden Patienten unter medizinischen und psychologischen Gesichtspunkten am ehesten stützt.

#### **4.4. Beantwortung der Arbeitshypothese und Fazit**

In der Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung muss die Hypothese, dass es in einem gewissen Maße durch eine uneindeutige präoperative radiologische Beurteilung der Knocheninvasion und des Lymphknotenbefalles zu radikaleren Therapieentscheidungen kommt, prinzipiell bestätigt werden.

Bei 25 Patienten wurden hinsichtlich der Knocheninvasion falsch positive Vermutungen aufgedeckt und bei 25 Patienten hinsichtlich eines LK-Befalles. Allerdings wurde dadurch die Wahl des operativen Vorgehens hinsichtlich der Resektionsart nicht - und hinsichtlich des Ausmaßes der ND - nur geringfügig beeinflusst.

Bei den Patienten, bei denen irrtümlich ein LK-Befall vermutet worden war, wurden die LK-Ausräumungen auf die kontralaterale Seite ausgedehnt und/oder eine MRND anstelle einer SND durchgeführt. Vor dem Hintergrund, dass sich in der Literatur und auch in der vorliegenden Arbeit ein positiver Nodal-Status als

entscheidender Parameter für das Überleben dieser Erkrankung herauskristallisiert hat, sollte die daraus entstehende Übertherapie toleriert werden. Die falsch positiven präoperativen Zuordnungen resultieren aus der Tatsache, dass die derzeit zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren (CT/MRT/DVT) die anzustrebende Marke einer hundertprozentigen Sensitivität nicht erreichen. Ohne ein bildmorphologisches Korrelat hinsichtlich der Knocheninvasion bzw. des LK-Befalls in der Bildgebung, sind daher diese Fälle nicht zu vermeiden.

Bei 14 Patienten wurden hinsichtlich der Knocheninvasion falsch negative Anfangsdiagnosen gestellt und bei 39 Patienten hinsichtlich eines LK-Befalls. Diese „falschen“ Zuordnungen führten glücklicherweise bei keinem Patienten dazu, dass auf eine radikale Unterkieferresection verzichtet wurde; zumal der Operateur intraoperativ die Operationsvariante modifizieren kann. Bei den LK schützt die standardmäßige elektive ipsilaterale SND bei diesen Grenzfällen in der Regel davor, dass diese Fehleinschätzung fatale Folgen für den Patienten hat. Auf diese Form der kalkulierten „Übertherapie“ sollte daher auf keinen Fall verzichtet werden.

Auch wenn es derzeit kein optimales Verfahren für die präoperative Bildgebung gibt, zeigen das CT und das DVT hinsichtlich der Sensitivität für die Hartgewebsdiagnostik gute Werte. Allerdings kommt es aufgrund der geringeren Spezifität vermehrt auch zu falsch positiven Einschätzungen. Für die Weichgewebsdiagnostik ist das MRT das Mittel der Wahl. Die besten Resultate konnten durch die Kombination von CT/MRT oder DVT/MRT erzielt werden.

Das diagnostische und therapeutische Procedere am UKE erfolgt weitgehend leitlinienorientiert. Hinsichtlich der Kompetenzüberschneidung von CT und DVT sollten zukünftige prospektive Studien konzipiert werden, die einen direkten Vergleich dieser beiden Verfahren ermöglichen. Gegebenenfalls wäre zu prüfen, ob das besser verfügbare und vielseitigere DVT in Kombination mit einem MRT die routinemäßige CT/MRT Bildgebung ersetzen könnte (AWMF, 2017). In Bezug auf das therapeutische Vorgehen ist in den letzten Jahren ein Trend zunehmend kontinuieritätserhaltend zu operieren, festzustellen. Er findet seine Entsprechung in

der aktuellen wissenschaftlichen Literatur. Allerdings kommen einige Studien zu Kastenresektionen aus Häusern, in denen die Patienten nach einer kontinuieritätsunterbrechenden Resektion nicht durch mikrovaskuläre chirurgische Maßnahmen entsprechend rehabilitiert wurden. Unter der Bedingung einer adäquaten Rekonstruktion ist dem radikaleren Vorgehen der Vorzug zu geben.

Eine Modifikation des derzeitigen Therapiealgorithmus der LK-Ausräumungen erscheint aufgrund der aktuellen Studienlage nicht anzuraten.

## 5. Zusammenfassung

**Intention der Arbeit:** Die unizentrische, retrospektive Studie untersucht die Daten von 323 Patienten des UKE mit einem Plattenepithelkarzinom (PEC) der Mundhöhle im Hinblick darauf, in wie weit die präoperative radiologische Bildgebung Einfluss auf die folgenden Therapieentscheidungen genommen hat.

**Material und Methode:** Bei den Studienteilnehmern wurden im Zeitraum von 2010 bis 2019 im Rahmen der präoperativen Diagnostik CT, MRT und/oder DVT Aufnahmen angefertigt, die als Basis für ein cTNM-Staging und die Durchführung entsprechender chirurgischer Maßnahmen dienten. Es wurden die Sensitivität (Sen), die Spezifität (Spe) und der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) der bildgebenden Verfahren berechnet, indem das postoperative pTNM Staging als Grundlage genommen wurde. Auch wurde die Art der Neck Dissection zum klinischen Status des Halses (cN) in Beziehung gesetzt. Abschließend wurde statistisch geprüft, ob die operative Therapie, die sich aus dem initial uneindeutigen präoperativen Befund hergeleitet hat, das Outcome der Therapie (die 5-Jahres-Überlebensrate) aus Sicht des Patienten beeinflusst hat.

**Ergebnisse:** Das CT und das DVT zeigten hinsichtlich der Hartgewebsdiagnostik ähnlich gute Werte (Sen CT=71,61%; Sen DVT= 90,00%; Spe CT=96,64%; Spe DVT=100,00%). Für die Weichgewebsdiagnostik erwiesen sie sich als weniger geeignet. Das MRT zeigte hinsichtlich der Lymphknotenbeurteilung eine Sensitivität von 59,10% und eine Spezifität von 73,33%.

**Fazit:** Die Kombination CT/MRT oder DVT/MRT kann für die präoperative radiologische Diagnostik empfohlen werden. Es kam im gesamten Patientengut zu 14 falsch negativen und 25 falsch positiven Knocheninvasions-Vermutungen. Bei der Lymphknotendiagnostik wurden 39 falsch-negative und 25 falsch-positive Fälle ermittelt. Die falsch-positiven oder -negativen Zuordnungen führten bei keinem Patienten dazu, dass sich das operative Vorgehen hinsichtlich der Unterkieferresektion geändert hat. Allerdings differierte die Wahl des Verfahrens

bei der Neck Dissection (ND). Eine uneindeutige erste Befundung zeigte sich statistisch nicht relevant für das Outcome der Gesamttherapie.

**Klinische Relevanz:** Eine Unterkieferteilresektion ist für den Patienten zunächst mit größerer Morbidität verbunden. Allerdings rechtfertigen eine sehr gute Überlebensrate und eine gute Rehabilitation aufgrund moderner Rekonstruktionsverfahren dieses Vorgehen. Die Rate der falsch positiven Ergebnisse sollte nicht dazu führen, dass von dem Prinzip der kontrollierten Übertherapie hinsichtlich der Ausdehnung der ND abgewichen wird.

## **Abstract**

**Objectives:** The unicentric, retrospective study investigates the data of 323 patients of the UKE with diagnosed OSCC with regard to the influence of the preoperative radiological imaging to the following therapy-decisions.

**Material and Methods:** CT, MRI and / or CBCT were taken during the period from 2010 to 2018, which served as a basis for cTNM staging and the corresponding surgical procedures. The sensitivity (Sen), the specificity (Spe) and the positive (PPV) and negative predictive value (NPV) of the imaging methods were calculated by defining postoperative pTNM staging as the gold standard. The causal relationship between cN and radical neck dissection (RND), modified radical neck dissection (MRND) or selective neck dissection (SND) was evaluated. Finally, it was examined if the operative therapy, which was derived from the initially preoperative staging, influenced the outcome of the therapy (the 5-year survival rate) from the patient's point of view.

**Results:** CT and the CBCT showed similarly good values with regard to hard tissue diagnostics (Sen CT=71,61%; Sen DVT= 90,00%; Spe CT=96,64%); Spe DVT=100,00%). They proved to be unsuitable for soft tissue diagnostics. The MRI showed a sensitivity of 59,10% and a specificity of 73,33% in terms of the LK assessment.

**Conclusions:** The combination CT/MRT or DVT/MRT can be recommended for preoperative radiological diagnostics. There were 14 false negative and 25 false positive bone invasion assumptions in the entire patient population. The LK diagnosis revealed 39 false negative and 25 false positive cases. The false positive or negative assignments did not change the surgical procedure for UK resection in any patient. However, the choice of procedure for ND differed. An ambiguous initial diagnosis was not statistically relevant for the outcome of the overall therapy.

**Clinical Relevance:**

A segmental mandibulectomy is initially associated with greater morbidity for the patient. However, a very good survival rate and good rehabilitation due to modern reconstruction procedures justify this procedure. The rate of false positive results should not lead to a deviation from the principle of controlled overtreatment with regard to the extent of ND.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

cN-Wert	klinischer Nodal-Wert
CT	Computertomografie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DÖSAK	Deutsch - Österreichisch - Schweizerischer Arbeitskreis
DVT	Digitale Volumetomografie
ECE	extrakapsuläre Ausdehnung
EGFR	epidermal growth factor receptor
END	elektive Neck Dissection
FBP	filtered Backprojection
FOV	Field of View
FPD	Flat-Panel-Detectors
HART	hyperfraktionierte-akzelerierte Radiotherapie
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HPV 16	humanes Papilloma-Virus 16
HU	Houndsfield-Unit
ICD Code	International Classification of Diseases
LK	Lymphknoten
MDCT	Multidetector computed tomography
MKG	Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie
MRND	modifizierte radikale Neck Dissection
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT/MRI	Magnetresonanztomografie
MSOT	multispectral optoacoustic tomography
ND	Neck Dissection
NPV	negativer prädiktiver Wert (Vorhersagewert)
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

o. F.	ohne Filter
OPG	Orthopantomogramm
ORN	Osteoradionekrose
OSCC	oral squamous cell carcinoma
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET-CT	Positronen- Emissions-Tomographie-CT
PET-MRT	Positronen- Emissions-Tomographie-MRT
pN-Wert	pathologischer Nodal-Wert
PPV	positiver prädiktiver Wert (Vorhersagewert)
RCT	Radio/Chemotherapie
RKI	Robert-Koch-Institut
RND	radikale Neck Dissection
Sen	Sensitivität
SND	selektive Neck Dissection
Spe	Spezifität
SPECT-CT	Single Photon Emission Computed Tomography
TIS	Carzinoma in situ
TNM	Tumorklassifikation
UICC	union internationale contre le cancer
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
Ww	watchful waiting

## 7. Literaturverzeichnis

- Abd El-Hafez, Y., Chen, C., Ng, S., Lin, C., Wang, H., Chan, S., Yen, T. (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 Oncol.*, 47 (4) ; 288-295.
- 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.
- Acton, C., Layt, C., Gwynne, R., Cooke, R. & Seaton, D. (2000). Investigative modalities of mandibular invasion by squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 110 (12); 2050-2055.
- Ambrosch, P. & Brinck, U. (1996). Detection of nodal micrometastases in head and neck cancer by serial sectioning and immunostaining. *Oncology*, (10); 1221-1226.
- Baba, R., Konno, Y., Ueda, K. & Ikeda, S. (2002). Comparison of flat-panel detector and imageintensifier detector for cone-beam CT. . *Computerized medical imaging and graphics the official journal of the Computerized Medical Imaging Society*, 26 (3); 153-158.
- Babin, E., Desmonts, 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.
- Baek, C., Chung, M., Son, Y., Choi, J., Kim, H., Yim, Y., Jeong, H. (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.

- Bailey, J., Blanchaert, R. & Ord, R. (2001). Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *J Oral Maxillofac Surg.*, 59 (11526566); 1007-1010.
- Barnes, L., Eveson, J., Reichart, P. & Sidransky, D. (2005). *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours (WHO Classification of Tumours)*. Lyon: IARC Press.
- Becker, A. (2012). *Orthodontic Treatment of Impacted Teeth*. Wiley-Blackwell Verlag.
- Becker, S., Menzebach, M., Kuchler, T., Hertrampf, K., Wenz, H. & Wiltfang, J. (2012). Quality of life in oral cancer patients--effects of mandible resection and socio-cultural aspects. *J Craniomaxillofac Surg.*, 40 (1) ; 24-27.
- Bier-Laning, C., Durazo-Arvizu, R., Muzaffar, K. & Petrzzelli, G. (2009). Primary tumor thickness as a risk factor for contralateral cervical metastases in T1/T2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.*, 119 (5) ; 883-888.
- Bikowski, K., Budach, W., Danker, H., Gauler, T., Mantey, W. & Wolff, K. (Februar 2014). *Mundhöhlenkrebs ; Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten; 1. Auflage*. Abgerufen am 02. Juni 2017 von [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-100p\\_S3\\_Mundhoehlenkarzinom\\_2014-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100p_S3_Mundhoehlenkarzinom_2014-02.pdf).
- Bolzoni, A., Cappiello, J., Piazza, C., Peretti, R., Maroldi, R., Farina, D. & Nicolai, P. (2004). Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130 (7) ; 837-843.
- Bootz, F., & Howaldt, K. (2009). *Kopf-Hals-Zumore*. München: Zuckerschwerdt-Verlag.

- Buzug, T. (2004). *Einführung in die Computertomographie*. Berlin: Springer-Verlag.
- Byers, R., El-Naggar, A., Lee, Y., Rao, B., Fornage, B. & Terry, N. (1998). Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck.*, 20(2) ; 138-144.
- Byers, R., Weber, R., Andrews, T., McGill, D., Kare, R. & Wolf, P. (1997). Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* ,19 (1) ; 14-19.
- Capote, A., Escorial, V., Munoz-Guerra, M., Rodriguez-Campo, F., Gamallo, C. & Naval, L. (2007). Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma—does it influence recurrence and survival? *Head Neck.*, 29 ; 3-11.
- Carr, D. (1983). Is staging of cancer of value? *Cancer* (51) ; 2503-2505.
- Celik, N., Wei, F., Chen, H., Chen, M., Huang, W., Tsai, F. & Chen, Y. (2002). Osteoradionecrosis of the mandible after oromandibular cancer surgery. *Plast Reconstr Surg*, (109) ; 1875-1881.
- Chen, A. & Myers, J. (2000). Cancer of the oral cavity,. *Curr. Probl. Surg.*, (37); 633-731.
- Chow, T., Lee D.T.Y., Choi, C., Chan, T. & Lam, S. (2009). Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery.*, 135 (9) ; 882-885.
- Christ , A. (2013). *Retrospektive Analyse von Malignomen der Mundhöhle mit Schwerpunkt auf Mundboden- und Zungentumoren*. Freiburg: Med Dissertation.

- Curran, A., 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., Siddachari, R., Walvekar, R., Pantvaidya, G., Chaukar, D. & Deshpande, M. (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.
- Dahlstrom, K., Adler-Storthz, K., Etzel, K., Liu, Z., Dillon, L. & El-Naggar, A. (2003). Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis. *Clinical cancer research* : 2003;9(7):2620-6. Epub 2003/. *Clinical cancer research*, 9 (7) ; 2620-2626.
- De Zinis, L., Bolzoni, A., Piazza, C. & Nicolai, P. (2006). Prevalence and localization of nodal metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: role and extension of neck dissection. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.*, 263 (12) ; 1131-1135.
- DKFZ. (01. August 2014). *Computertomographie*. (D. K. (DKFZ)., Herausgeber) Abgerufen am 14. Mai 2017 von <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/computertomographie.php>.
- DKFZ. (17. März 2017). *Kernspintomographie*. Abgerufen am 05. Mai 2017 von <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/kernspintomographie-faq.php#inhalt3>.
- Doescher, J., Veit, J., & Hoffmann, T. (2017). Die 8 Ausgabe der TNM-Klassifikation. *HNO*, 65 (12); 956-961
- Dreisiedler, T., Alarabi, N., Ritter, L., Rothamel, D., Scheer, M., Zöller, J. & Mischkowski, R. (2011). 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112 (3) ; 367-374.
- Easterbrook, P., Berlin, J., Gopalan, R. & Matthews, D. (1991). Publication bias in clinical research. *Lancet.*, (337) ; 867-872.
- Ebrahimi, A., Murali, R., Gao, K., Elliot, M. & Clark, J. (2011). The prognostic and staging implications of bone invasion in oral squamous cell carcinoma. *Cancer*, 117 (19) ; 4460-4467.
- Egger, M. & Smith, G. (1998). Bias in location and selection of studies. *BMJ.*, 16 ; 61-66.
- Eley, K., Watt-Smith, S., Boland, P., Potter, M. & Golding, S. (2014). MRI pre-treatment tumour volume in maxillary complex squamous cell carcinoma treated with surgical resection. *J Craniomaxillofac Surg.*, 42(2) ; 119-124.
- Fabisch, K. (2011). *Die Unterkieferresektion bei der operativen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle: Ein Vergleich des Knochenbefalls, der Komplikationen und der Rehabilitation bei Kontinuitäts- und Kastenresektionen*. Abgerufen am 20. April 2017 von <http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-25504/Dissertation%20Druckreif%20PdfA.pdf>.
- Ferlito, A., Rinaldo, A., Devaney, K., Nakashiro, K. & Hamakawa, H. (2008). Detection of lymph node micrometastases in patients with squamous carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, (265) ; 1147-1153.
- Fietkau, R., Müller, R. & Iro, H. (2007). Adjuvante Behandlung von Tumoren der Kopf-Hals-Region. *Onkologie*, (13) ; 109-117.
- Furukawa, M., Dillon, J., Futran, N. & Anzai, Y. (2014). The prevalence of lymph node metastases in clinically N0 necks with oral cavity squamous cell carcinoma: is CT good enough for nodal staging? *Acta Radiol.*, 55(5) ; 570-578.

- Gellrich, N., Gutwald, R., Winterer, J., Henne, K., Digel, W., Maier, W., Henss, H. (2004). Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge,. *Tumorzentrum-Freiburg (Hrsg.): Kopf-Hals-Tumoren*, S. 5-30.
- Genden, E., Ferlito, A., Silver, C., Takes, R., Suarez, R., Owen, M., Rinaldo, A. (2010). Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 267 (7) ; 1001-1017.
- Gu, D., Yoon, D., Park, C., Chang, S., Lim, K., Seo, Y., Bae, S. (2010). CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiol.*, 51(10) ; 1111-1119.
- Guerra, M., Campo, F., Gias, L. & Perez, J. (2003). Rim versus sagittal mandibulectomy for the treatment of squamous cell carcinoma: two types of mandibular preservation. *Head Neck.*, 25(12) ; 982-989.
- Hafidh, M., Lacy, P., Hughes, J., Duffy, G. & Timon, C. (2006). Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.*, 263 (9) ; 853-859.
- Hakim, S., Wieker, H., Trenkle, T., Sieg, P., Konitzer, J., Holl-Ulrich, K. & Jacobson, H. (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.
- Hashimoto, K., Kawashima, S. & Kameoka, S. (2007). Comparison of image validity between cone beam computed tomography for dental use and multidetector row helical computed tomography. *Dento maxillo facial radiology.*, 36 (8) ; 465-471.
- Haßfeld, S. & Rother, U. (2008). Röntgendiagnostik in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. *Der MKG-Chirurg.*, 1 (2) ; 137-147.

- Hausamen, J., Machtens, E., Reuther, J., Eufinger, H., Kübler, A. & Schliephake, H. (2012). *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Berlin: Springer-Verlag.
- Hendriks, A., Maal, T., Dielemann, F., Van Cann, E. & Merkx, M. (2010). Cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma: results of the preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 39 (5) ; 436-439.
- Hoffmann, K. (2008). Cone-Beam-Tomografie mit FPD : Funktionsweise und Anwendungen. *Digital Dental News*, (2) ; 23-24.
- Hossamo, J. (2015). *Risikofaktoren der Entwicklung der Osteoradionekrose des Kiefers im Rahmen der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-und Halsbereich*. Abgerufen am 17. Mai 2017 von [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000016406/Dissertation\\_Jaber\\_Hossamo.pdf](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000016406/Dissertation_Jaber_Hossamo.pdf).
- Howaldt, H., Vorast, H., Blecher, J., Reicherts, M. & Kainz, M. (2004). Ergebnisse aus dem DÖSAK Tumorregister. *Mund Kiefer Gesichtschir.* . *Mund Kiefer Gesichtschir.* , 4 (1) ; 216-225.
- Huang, S., Kang, C., Lin, C., Fan, K., Yen, T. & Wang, H. (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.
- Imaizumi, A., Yoshino, N., Yamada, I., Nagumo, K., Amagasa, T. & Omura, K. (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.
- Imola, M., Gapany, M., Grund, F., Djalilian, H., Fehling, S. & Adams, G. (2001). Technetium 99m single positron emission computed tomography

- scanning for assessing mandible invasion in oral cavity cancer. *Laryngoscope*, 111 (3) ; 373-381.
- Irmey, G., Jordan, A., Stieber, H., Schwenzer, N. & Ehrenfeld, M. (2010). *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie; Lehrbuchreihe zur Aus- und Weiterbildung; 4. Auflage* . Georg Thieme Verlag KG.
- Jansen, T. (2017). *Unterkieferresektionen bei der operativen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle: Ein Vergleich von Kontinuitäts- und Kastenresektion*. Abgerufen am 20. April 2017 von [https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-43553/Dissertation\\_TJansen\\_Endfassung\\_DRUCK31012017.pdf](https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-43553/Dissertation_TJansen_Endfassung_DRUCK31012017.pdf).
- Jerjes, W., Upile, W., Petrie, A., Riskalla, A., Hamdoon, Z., Vourvachis, M., Hopper, C. (2010). Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head Neck Oncol*, (2) ; 9-18.
- Jimi, E., Furuta, H., Matsuo, K., Tominaga, K., Takahashi, T. & Nakanishi, O. (2011). The cellular and molecular mechanisms of bone invasion by oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*, 17 (5) ; 462-468.
- Jin, W., Ye, W., Zheng, J., Zhou, L., Zhu, H. & Zhang, Z. (2008). Occult cervical lymph node metastases in 100 consecutive patients with cN0 tongue cancer. *Chinese Medical Journal.*, 121 (19) ; 1871-1874.
- Katsumata, A., Hirukawa, A. & Okumura, S. (2007). Effects of image artifacts on gray-value density in limited-volume cone-beam computerized tomography. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics*. 2007;104(6):829-36., 104 (6) ; 829-836.
- Kohler, H., Cunha, I. & Kowalski, L. (2010). Impact of modified radical neck dissections on the number of retrieved nodes, recurrence and survival. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 76(3) ; 374-377.

- 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.
- Koo, B., Lim, Y., Lee, J. & Choi, E. (2006). Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head & Neck*, 28 (10) ; 896-901.
- Kopp, S. & Ottl, P. (2010). Digitale Volumentomografie–Makro versus Mikro. *Digital Dental News.*, (4) ; 42-48.
- Krabbe, C., Dijkstra, P., Pruijm, J., van der Laan, B., van der Wal, J., Gravendeel, J. & Roodenburg, J. (2008). FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral Oncol.*, 44 (1) ; 31-36.
- Kramme, R. (2011). *Medizintechnik: Verfahren – Systeme – Informationsverarbeitung* (4. Ausg.). Springer.
- Kreppel, M., Zöller, J. & Scheer, M. (30. August 2012). *Diagnostik und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms*. Abgerufen am 30. Mai 2017 von <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/oralchirurgie/mundschleimhauterkrankungen/diagnostik-und-therapie-des-oralen-plattenepithelkarzinoms>.
- Krollner, B. (2017). *ICD-Code*. Abgerufen am 22. April 2017 von <http://www.icd-code.de/icd/code/Z40.-.html>.
- Kruchten, A. (29. März 2011). *Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, eine retrospektive Analyse von 215 Fällen unter besonderer Berücksichtigung der onkologischen Resultate multimodaler Therapiekonzepte sowie deren Nebenwirkungen*. Abgerufen am 05. Mai 2017 von [http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2011/8080/pdf/KruchtenAnke\\_2011\\_03\\_29.pdf](http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2011/8080/pdf/KruchtenAnke_2011_03_29.pdf).

- Kübrich, M. (04. Juli 2017). *Kopf-Hals-Tumoren inkl. Nasopharynx-Ka.; Klassifikation*. Abgerufen am 18. Oktober 2017 von [http://www.onkologie2017.de/solidetumoren/hno/kopf\\_klassifikation.htm](http://www.onkologie2017.de/solidetumoren/hno/kopf_klassifikation.htm).
- Kunz, R., Ollenschläger, G., Raspe, H., Jonitz, G. & Kolkmann, F. (2000). *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Köln:: Dt. Ärzte-Verl.
- Kushraj, T., Chatra, L., Shenai, P. & Rao, P. (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.
- Lam, K., Wong, J., Lim, S. & Ong, G. (1980). Surgical treatment of cervical lymph nodes in carcinoma of the tongue. *Aust N Z J* 50 ; 37-41.
- Leon, X., Quer, M., Orus, C., Sancho, F., Bague, S. & Burgues, J. (2001). Selective dissection of levels II-III withintraoperative control of the upper and middle jugular nodes: a therapeutic option for the N0 neck. *Head Neck*, 23 (6) ; 441-446.
- Li, C., Yang, W., Men, Y., Wu, F., Pan, J. & Li, L. (14. November 2014). *Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Mandibular Involvement from Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Abgerufen am 01. Mai 2017 von <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112267>.
- Linz, C., Müller-Richter, U., Buck, A., 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. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 44(1) ; 8-15.
- Liu, C., Chen, H., Wang, P., Chen, H. & Chang, Y. (2013). Patterns of recurrence and second primary tumors in oral squamous cell carcinoma treated with surgery alone. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 29 (10); 554-559.

- Loubele, M., Jacobs, R. & Maes, F. (2008). Image quality vs radiation dose of four cone beam computed tomography scanners. *Dentomaxillofacial radiology*, 37 (6) ; 309-318.
- Ludlow, J. & Ivnaovic, M. (2008). Comparative dosimetry of dental CBCT devices and 64-slice CT for oral and maxillofacial radiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 106 (1 ) ; 106-114.
- McEntyre, J. & Lipman, D. (Mai 2001). PubMed: bridging the information gap. *Canadian medical Association Journal*, 164 (9) ; 18-26.
- Momin, M., 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. *Eur J Radiol.*, 72(1) ; 75-81.
- Mourouzis, C., Pratt, C. & Brennan, P. (2010). Squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate: is there a need for elective neck dissection? *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 48 (5) ; 345-348.
- Much, J. (07. Dezember 2005). *Computertomographie*. Abgerufen am 14. Juni 2017 von <http://www9.in.tum.de/seminare/ps.WS05.gdbv/ausarbeitungen/CT.pdf>.
- Mucke, T. (2011). The role of tumor invasion into the mandible of oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 137 (1) ; 165-171.
- Müllner, M. (2005). *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik – Evidenz Based Medicine*. Wien-New York: Springer Verlag.
- Murer, K., Huber, G., Haile, S. & Stoeckli, S. (2011). Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 33(9) ; 1260-1264.

- Muscatello, L., Lenzi, R., Pellini, R., Giudice, M. & Spriano, G. (2010). Marginal mandibulectomy in oral cancer surgery: A 13-year experience. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.*, 267 (5) ; 759-764.
- Nakamoto, Y., Tamai, K., Saga, T., Higashi, T., Hara, T., Suga, T., Togashi, K. (2009). Clinical value of image fusion from MR and PET in patients with head and neck cancer. *Mol Imaging Biol.*, 11(1) ; 46-53.
- 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.
- Noguti, J., De Moura, C., De Jesus, G., Da Silva, V., Hossaka, T., Oshima, C. & Ribeiro, D. (2012). Metastasis from oral cancer: an overview. *Cancer Genomics Proteomics*, 9 (5) ; 329-335.
- Norling, R., Buron, B., Therkildsen, M., Henriksen, B., von Buchwald, C. & Nielsen, M. (2014). Staging of cervical lymph nodes in oral squamous cell carcinoma: adding ultrasound in clinically lymph node negative patients may improve diagnostic work-up. *PLoS One*, 9 (3) ; e90360.
- Oliveira, L., Ribeiro-Silva, A., Costa, J., Simoes, A., Matteo, M. & Zucoloto, S. (2008). Prognostic factors and survival analysis in a sample of oral squamous cell carcinoma patients,. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 106(5) ; 685-695.
- Omura, K. (2014). Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.*, 19(3) ; 423-430.
- Pandey, M., Rao, L., Das, S., Mathews, A., Chacko, E. & Naik, B. (2007). Patterns of mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma of the mandibular region. *World J Surg Oncol*, (5) ; 12-16.

- Patel, R., Dirven, R., Swinson, B., Gao, K. & O'Brien, C. (2008). The prognostic impact of extent of bone invasion and extent of bone resection in oral carcinoma. *Laryngoscope*, 118 (5) ; 780-785.
- 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.
- Rao, L., Das , S., Mathews, A., Naik, B., Chacko, E. & Pandey, M. (2004). Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.*, 33 (5) : 454-457.
- Rapidis, A., Gullane, P., Langdon, J., Lefebvre, J., Scully, C. & Shah, J. (2009). Major advances in the knowledge and understanding of the epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis, management and prognosis of oral cancer. *Oral Oncol.*, 45 ; 299-300.
- Reichart, P. (2000). Primärprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen. *Mund Kiefer Gesichtschir*, (4) ; 357-364.
- Reichart, P., Hausamen, J., Becker, J., Neukam, F., Schliephake, H. & Schmelzeisen, R. (2002). *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Curriculum Chirurgie, Band III*. Berlin: Quintessenz-Verlag.
- Reiche, D. (28. Juli 2017). *Magnetresonanztomographie: Vor- und Nachteile*. Abgerufen am 18. Oktober 2017 von <https://www.gesundheit.de/medizin/untersuchungen/untersuchungsmethoden/magnetresonanztomographie-vor-und-nachteile>.
- Ribeiro, N., Goddon, D., Wilson, G., Butterworth, D. & Woodwatts, R. (2003). Do frozen sections help achieve adequate surgical margins in the resection of oral carcinoma? *Int J Oral Maxillofac Surg.* , 32 (12729775) ; 152-158.

- Ritter, L., Neugebauer, J. & Zöller, J. (2009). DVT Indikationen und Anwendung. *BDIZ EDI konkret.*, S. 76-79.
- RKI. (2012). *Krebs in Deutschland ; 3.2 Mundhöhle und Rachen*. Abgerufen am 12. April 2017 von [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2013/kid\\_2013\\_c00-14\\_mundhoehle\\_rachen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c00-14_mundhoehle_rachen.pdf?__blob=publicationFile).
- Robbins, K. & Denys, D. (2000). Neck Dissection Classification. In J. Johnson, & A. Shaha, *Proceedings of the 5th International Conference in Head and Neck Cancer* (S. 365-370). Madison: Omnipress.
- Rogers, S., Devine, J., Lowe, D., Shokar, P., Brown, J. & Vaugman, E. (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.
- Rother, U. J. (2006). *Moderne bildgebende Diagnostik in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde* (2.Auflage Ausg.). München: Elsevier Urban& Fischer.
- Sarrion Perez, M., Bagan, J., Jiminez, Y., Margaix, M. & Marzal, C. (2015). Utility of imaging techniques in the diagnosis of oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg.*, 43 (9) ; 1880-1894.
- Scarfe, W. & Farman, A. (2008). What is cone-beam CT and how does it work? *Dental clinics of North America*, 52 (4) ; 707-730.
- Scheer, M., Zöller, J., & Kreppel, M. (30. August 2012). *Diagnostik und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms*. Abgerufen am 05. Mai 2017 von <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/oralchirurgie/mundschleimhauterkrankungen/diagnostik-und-therapie-des-oralen-plattenepithelkarzinoms>.

- Schiwarth, E. (17. November 2016). *Magnetresonanztomographie*. Abgerufen am 5. April 2017 von <http://www.lifeline.de/diagnose/mrt-kernspintomographie-id31498.html>.
- Schmidt, G., Haug, A., Schoenberg, S. & Reiser, M. (2006). Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. *EurRadiol*, 16 ; 1216-1225.
- Schroeder, U., Dietlein, M., Wittekind, 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.
- Schulze, R., Heil, U. & Gross, D. (2011). Artefacts in CBCT: a review. *Dento maxillo facial radiology*, 40 (5) ; 265-273.
- Schwenzer, N. & Ehrenfeld, M. (2010). *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie; 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart: Thieme-Verlag.
- Seitz, O., Chambron-Pinho, N., Middendorp, M., Sader, R., Mack, M. & Vogl, T. (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.
- Shepard, P., Olson, J., Harari, P., Levenson, G. & Hartig, G. (2010). Therapeutic selective neck dissection outcomes. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2010;142(5):741-6. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.*, 142 (5) ; 741-746.
- Smith, G., O'Brien, C., Clark, J., Shannon, K., Clifford, A. & McNeil, E. (2004). Management of the neck in patients with T1 and T2 cancer in the mouth. *Br J Oral Maxillofac Surg.*, 42 (6) ; 494-500.

- Suter, D. (2001). *Kernspintomographie (MRI)*. Abgerufen am 06. Mai 2017 von [https://e3.physik.uni-dortmund.de/~suter/Vorlesung/Medizinphysik\\_06/9\\_Folien.pdf](https://e3.physik.uni-dortmund.de/~suter/Vorlesung/Medizinphysik_06/9_Folien.pdf).
- Talamini, R., Bosetti, C., La Vecchia, C., Dal Maso, L., Levi, F. & Bidoli, E. (2002). Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer causes & control* 13 (10) ; 957-964.
- Thiel, H. & Haßfeld, S. (2001). *Schnittbilddiagnostik in MKG-Chirurgie und Zahnmedizin; CT, MRT und konventionelle bildgebende Verfahren ; 1. Auflage*. Stuttgart: Thieme-Verlag.
- Uribe, S., Rojas, L. & Rosas, C. (2013). Accuracy of imaging methods for detection of bone tissue invasion in patients with oral squamous cell carcinoma. *Dentomaxillofac Radiol.*, 42(6) ; 20120346.
- Van Cann, E., Koole, R., Oyen, W., de Rooy, J., de Wilde, P., Slootweg, P., Stoelinga, P. (2008). Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 37 (6) ; 535-541.
- van den Brekel, M., Castelijns, J. & Snow, G. (1998). Diagnostic evaluation of the neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 31 (4) ; 601-620.
- 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. *J Exp Clin Cancer Res.*, (29); 73-75.
- Vidiri, A., Ruscito, P., Pichi, B., Pellini, R., Covello, R. & Sperduti, I. (2007). Oral cavity and base of the tongue tumors. Correlation between clinical, MRI and pathological staging of primary tumor. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research.*, 26 (4) ; 575-582.

- Vidiri, Guerrisi, A., Pellini, R., Manciocco, V., Covello, R. & Mattioni, O. (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. *J Exp Clin Cancer Res.* (29); 73-78.
- Wameling, J. & Billebaut, B. (2014). MRT-Bildgebung: ein Einblick in die Welt der Artefakte; Artifacts in MRI. *Radiopraxis*, 7 (3) ; 131-139.
- Wax, M., Myers, L., Gona, J., Husain, S. & Nabi, H. (2003). The role of positron emission tomography in the evaluation of the N-positive neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(3):163-7. Epub 2003/09/06. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 129(3) ; 163-167.
- Weishaupt, D. (2009). Artefakte im MR-Bild. In D. Weishaupt, V. Koechli, & B. Marincek, *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* (S. 121-128). Berlin ; Heidelberg: Springer-Verlag.
- Weiß, C. (2010). *Basiswissen Medizinische Statistik (Springer Lehrbuch)*; 5. Auflage. Heidelberg: Springer- Verlag.
- Weixler, D. & Jox, R. (17. März 2017). *Grußwort zur Fachtagung "Ethik"*. Abgerufen am 21. April 2017 von [https://www.meduniwien.ac.at/web/fileadmin/content/kommunikation/events/2017/02/Programm\\_2.\\_Fachtag\\_Ethik\\_2017\\_print.pdf](https://www.meduniwien.ac.at/web/fileadmin/content/kommunikation/events/2017/02/Programm_2._Fachtag_Ethik_2017_print.pdf).
- Werner, J. (2013). *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differenzialdiagnostik*. Berlin: Springer-Verlag.
- Wieker, H. (2012). *Stellenwert der digitalen Volumentomographie in der Diagnostik einer Mandibularinfiltration durch das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle*. Abgerufen am 29. März 2017 von <http://www.zhb.uni-luebeck.de/epubs/ediss1193.pdf>.

- Wiener, E., Pautke, C., Link, T., 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.
- Wittekind, C. (2017). *TNM Klassifikation maligner Tumoren ; 8. Auflage*. Wiley VCH Verlag GmbH & Co KG aA.
- Wolff, K., Bootz, F., Beck, J., Bikowski, K., Böhme, P., Budach, W., Wittlinger, M. (September 2012). *S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom ; Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms; Version 2.0*. Abgerufen am 29. April 2017 von [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007\\_100OLI\\_S3\\_Mundhoehlenkarzinom\\_122012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007_100OLI_S3_Mundhoehlenkarzinom_122012-verlaengert.pdf).
- Wolff, Nast, A., Rosumek, S., Sammain, A. & Follmann, M. (November 2012). *Leitlinienreport der S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms*. Abgerufen am 30. März 2017 von [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007\\_100OLm\\_S3\\_Mundhoehlenkarzinom\\_112012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007_100OLm_S3_Mundhoehlenkarzinom_112012-verlaengert.pdf).
- Woolgar, J., Rogers, S., Lowe, D., Brown, J. & Vaughan, E. (2003). Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol.* 39 (12509965); 130-137.
- Yen, T., Chang, J., Ng, S., Chang, Y., Chan, S. & Wang, H. (2005). Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with 18F-FDG PET: comparison with head and neck CT/MRI and histopathology. *J Nucl Med.*, 46 (5) ; 775-781.
- Yuen, A., Ho, C., Chow, T. & Yao, T. (2009). Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head & Neck*, 31 (6) ; 765-772.
- Zhang, Y., Zhang, L. & Zhu, X. (2007). Reducing metal artifacts in cone-beam CT images by preprocessing projection data. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 67 (3) ; 924-932.

Zieron, J., Lauer, I., Remmert, S. & Sieg, P. (2001). Single photon emission tomography: scintigraphy in the assessment of mandibular invasion by head and neck cancer. *Head Neck*, 23(11) ; 979-984.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachter Diagnose/Therapiealgorithmus des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle .....	6
Abbildung 2: Plattenepithelkarzinom der Zunge.....	9
Abbildung 3: Vertikale (sagittale) Innenspangenresektion .....	21
Abbildung 4: Horizontale Kastenresektion (durchgezogene Linie); Innenspangenresektion mit schräger Osteotomiefläche (gestrichelte Linie) ....	22
Abbildung 5: Lymphknotenlevel I-VI.....	24
Abbildung 6: Zusammenhänge der statistischen Größen : Sen; Spe; PPV; NPV .....	34
Abbildung 7: Histogramm: Alter bei ED.....	40
Abbildung 8: Boxplot: Alter bei ED .....	40
Abbildung 9: Tumorlokalisationen .....	42
Abbildung 10 : Blockdiagramm: pT-Stadien .....	43
Abbildung 11 : Blockdiagramm: pN-Stadien.....	44
Abbildung 12 : Balkendiagramm: UICC-Stadien .....	45
Abbildung 13: Balkendiagramm: Strahlentherapie .....	47
Abbildung 14 : Balkendiagramm: Chemotherapie.....	48
Abbildung 15 : Balkendiagramm: ND (ipsilateral).....	49
Abbildung 16 : Balkendiagramm: ND (kontralateral).....	50
Abbildung 17 : Balkendiagramm: Nachresektion ND .....	51
Abbildung 18: Balkendiagramm: ND/Erweiterung bei Nachresektion .....	52
Abbildung 19 : Blockdiagramm: Häufigkeit von falsch positiven und richtig negativen Einstufungen bzgl. einer Knocheninvasion .....	62
Abbildung 20 : Blockdiagramm: Häufigkeit von falsch negativen und richtig positiven Einstufungen bzgl. einer Knocheninvasion .....	64
Abbildung 21:Blockdiagramm: Häufigkeit von falsch positiven und richtig negativen Einstufungen bzgl. eines LK-Befalls .....	67
Abbildung 22: Blockdiagramm: Häufigkeit von falsch negativen und richtig positiven Einstufungen bzgl. eines LK-Befalls.....	68

Abbildung 23 : Kaplan-Meier-Kurve: Überleben in Abhängigkeit von einer falsch positiven Zuordnung bzgl. der Knocheninvasion.....	77
Abbildung 24 : Kaplan-Meier-Kurve: Überleben in Abhängigkeit von einer falsch negativen Zuordnung bzgl. der Knocheninvasion .....	78
Abbildung 25 : Kaplan-Meier-Kurve: Überleben in Abhängigkeit von einer falsch positiven Zuordnung bzgl. des LK-Befalls .....	81
Abbildung 26 : Kaplan-Meier-Kurve: Überleben in Abhängigkeit von einer falsch negativen Zuordnung bzgl. des LK-Befalls.....	82
Abbildung 27: Flow chart Literaturrecherche/Screening-Prozess PubMed .....	84
Abbildung 28: Darstellung des statistischen Ansatzes anhand des vereinfachten Diagnose/Therapiealgorithmus des PEC der Mundhöhle am UKE .....	109

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über Staging-Untersuchungen beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle .....	7
Tabelle 2: TNM-Klassifikation für Mundhöhlenkarzinome.....	16
Tabelle 3: Stadiengruppierung für Mundhöhlenkarzinome .....	17
Tabelle 4: Varianten der Neck Dissection .....	25
Tabelle 5: Neck Dissection in Abhängigkeit von der cTNM Klassifikation.....	26
Tabelle 6: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie (eigene Darstellung) .....	33
Tabelle 7: Alter bei ED in Jahren.....	39
Tabelle 8: Geschlechterverteilung.....	41
Tabelle 9 : Tumorlokalisierung .....	41
Tabelle 10: pT-Stadien .....	42
Tabelle 11: pN-Stadien.....	43
Tabelle 12 : M-Stadien .....	44
Tabelle 13 : UICC-Stadien .....	45
Tabelle 14 : Tumorresektion .....	46
Tabelle 15 : Strahlentherapie.....	46
Tabelle 16 : Chemotherapie.....	47
Tabelle 17 : Neck Dissection (ipsilateral).....	48
Tabelle 18: Neck Dissection (kontralateral).....	49
Tabelle 19 : Nachresektion .....	50
Tabelle 20 : ND/Erweiterung bei Nachresektion .....	51
Tabelle 21: Kombinationen der Therapieansätze .....	52
Tabelle 22 : Kreuztabelle: Knocheninvasion/CT-Befund .....	53
Tabelle 23 : Kreuztabelle: LK-Befall/CT-Befund .....	54
Tabelle 24 : Kreuztabelle: Knocheninvasion/MRT-Befund .....	55
Tabelle 25 : Kreuztabelle: LK-Befall/MRT-Befund.....	56
Tabelle 26: Kreuztabelle: Knocheninvasion/DVT-Befund .....	57
Tabelle 27: Kreuztabelle: LK-Befall/DVT-Befund.....	57
Tabelle 28 : Kreuztabelle: Knocheninvasion/CT/MRT/DVT-Befund .....	58

Tabelle 29 : Kreuztabelle: LK-Befall/CT/MRT/DVT-Befund .....	59
Tabelle 30: Knocheninvasion Übersicht .....	60
Tabelle 31: Nodal-Status Übersicht.....	60
Tabelle 32 : Rekonstruktion durch Knochentransplantate .....	61
Tabelle 33 : Falsch positiv und richtig negative Einstufungen bzgl. einer Knocheninvasion.....	62
Tabelle 34: Kreuztabelle: falsch positiv/richtig negativ.....	63
Tabelle 35 : Chi-Quadrat-Test falsch pos/richtig neg/knöchernes Transplantat	63
Tabelle 36 : Falsch negative und richtig positive Einstufungen bzgl. einer Knocheninvasion.....	64
Tabelle 37: Kreuztabelle: falsch negativ/richtig positiv.....	65
Tabelle 38 : Chi-Quadrat-Test falsch neg/richtig pos/knöchernes Transplantat	65
Tabelle 39: Falsch positiv und richtig negative Einstufungen bzgl. eines LK- Befalls.....	66
Tabelle 40 : Falsch negative und richtig positive Einstufungen bzgl. eines LK- Befalls.....	66
Tabelle 41 : Kreuztabelle: falsch pos/richtig neg./ipsilat. ND.....	68
Tabelle 42 : Chi-Quadrat-Test: falsch pos/richtig neg./ipsilat. ND .....	68
Tabelle 43:Kreuztabelle: falsch pos/richtig neg./kontralat. ND.....	69
Tabelle 44 : Chi-Quadrat-Test: falsch pos/richtig neg./kontralat. ND .....	69
Tabelle 45 :Kreuztabelle: falsch pos/richtig neg./Erweiterung der ND bei Nachresektion.....	70
Tabelle 46 : Chi-Quadrat-Test: falsch pos/richtig neg./Erweiterung der ND bei Nachresektion.....	70
Tabelle 47 : Kreuztabelle: falsch neg./richtig pos./ipsilat. ND.....	71
Tabelle 48 : Chi-Quadrat-Test: falsch neg./richtig pos./ipsilat. ND .....	71
Tabelle 49 : Kreuztabelle: falsch neg./richtig pos./kontralat. ND.....	72
Tabelle 50 : Chi-Quadrat-Test: falsch neg./richtig pos./kontralat. ND .....	72
Tabelle 51 : Kreuztabelle: falsch neg./richtig pos./Erweiterung der ND bei Nachresektion.....	73
Tabelle 52 : Chi-Quadrat-Test: falsch neg./richtig pos./Erweiterung der ND bei Nachresektion.....	73

Tabelle 53: Kreuztabelle: falsch neg./richtig pos. bzgl. der Knocheninvasion/verstorben innerhalb von 5 J. ....	74
Tabelle 54 : Chi-Quadrat-Test: falsch neg./richtig pos. bzgl. der Knocheninvasion/ verstorben innerhalb von 5 J. ....	75
Tabelle 55 : Kreuztabelle: falsch pos./richtig neg. bzgl. der Knocheninvasion/verstorben innerhalb von 5 J. ....	76
Tabelle 56: Chi-Quadrat-Test: falsch pos./richtig neg. bzgl. der Knocheninvasion/verstorben innerhalb von 5 J. ....	76
Tabelle 57 : Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei falsch positiver Zuordnung bzgl. der Knocheninvasion .....	77
Tabelle 58 : Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei falsch negativer Zuordnung bzgl. der Knocheninvasion .....	78
Tabelle 59 : Kreuztabelle: falsch pos./richtig neg. bzgl. des LK-Befalls innerhalb von 5 J.....	79
Tabelle 60 : Chi-Quadrat-Test: falsch pos./richtig neg. bzgl. des LK-Befalls innerhalb von 5 J.....	79
Tabelle 61 : Kreuztabelle: falsch neg./richtig pos. bzgl. des LK-Befalls innerhalb von 5 J.....	80
Tabelle 62 : Chi-Quadrat-Test: falsch neg./richtig pos. bzgl. des LK-Befalls innerhalb von 5 J.....	80
Tabelle 63 : Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei falsch positiver Zuordnung bzgl. des LK-Befalls .....	81
Tabelle 64 :Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei falsch negativer Zuordnung bzgl. des LK-Befalls .....	82
Tabelle 65: PICO Schema .....	85
Tabelle 66 : Recherche zu Frage 1 .....	86
Tabelle 67: Recherche zu Frage 2.....	89
Tabelle 68 : Recherche zu Frage 3.....	93
Tabelle 69: Recherche zu Frage 4.....	95
Tabelle 70: Recherche zu Frage 5.....	97
Tabelle 71: Recherche zu Frage 6.....	98
Tabelle 72 : Recherche zu Frage 7.....	100

Tabelle 73 : Recherche zu Frage 8.....	101
----------------------------------------	-----

## 10. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr PD. Dr. Dr. Henning Hanken für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem gilt mein Dank Frau Dr. Dr. Clarissa Precht, die mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Widmen möchte ich meine Arbeit den zahlreichen Studienteilnehmern, von denen einige die Fertigstellung dieser Arbeit nicht mehr erlebt haben. In der schwierigen Lebensphase ihrer Tumortherapie zeigten sie sich sehr kooperativ, beantworteten geduldig unsere anamnestischen Fragen und willigten in die wissenschaftliche Auswertung ihrer Daten ein.

Vielen Dank dafür.

## **11. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## **12. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....