

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Reliabilität von CT und MRT hinsichtlich einer knöchernen
Invasion bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich – Vergleich zum
Goldstandard der Histologie**

Lucia Johanna Holzner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Denys J. Loeffelbein
2. Prof. Dr. Marcus Makowski

Die Dissertation wurde am 24.01.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2022 angenommen.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
2. KOPF-HALS-TUMOREN	4
2.1 EPIDEMIOLOGIE	4
2.2 ÄTIOLOGIE	5
2.3 KLASSIFIKATION	7
2.4 DIAGNOSTIK	12
2.4.1 KLINIK	12
2.4.2 BILDGEBUNG	14
2.4.3 HISTOPATHOLOGIE	18
2.5 STAGING UND PROGNOSE	18
2.6 THERAPIE	20
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	23
3.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	24
3.3 DATENERHEBUNG	24
3.4 PRÄOPERATIVE BILDGEBUNG	26
3.4.1 COMPUTERTOMOGRAPHIE	26
3.4.2. MAGNETRESONANZTHERAPIE	28
3.5 POSTOPERATIVE HISTOLOGIE	28
3.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG	29
3.6.1 PATIENTENKOHORTEN	30
3.6.2 KAPPA-KOEFFIZIENT NACH COHEN	30
3.6.3 GÜTEKRITERIEN EINES DIAGNOSTISCHEN TESTS	32
3.6.4 ANALYSE DER STICHPROBE MIT MRT UND CT-BILDGEBUNG	33

4. ERGEBNISSE	34
4.1 BASISDEMOGRAPHIE	34
4.2 PATIENTEN DER ERSTEN KOHORTE	37
4.2.1 INTERRATER AGREEMENT ZWISCHEN RADIOLOGISCHEN UND PATHOHISTOLOGISCHEN BEFUNDEN	38
4.2.2 GÜTEKRITERIEN VON CT & MRT	39
4.3 PATIENTEN DER ZWEITEN KOHORTE	45
4.3.1 INTERRATER AGREEMENT ZWISCHEN RADIOLOGISCHEM UND PATHOHISTOLOGISCHEM BEFUND	45
4.3.2 GÜTEKRITERIEN VON CT & MRT	46
4.4 KORRELATION DER STICHPROBE MIT DATEN BEIDER BILDGEBUNGEN	51
4.4.1 INTERRATER AGREEMENT ZWISCHEN CT & MRT	51
4.4.2 VERGLEICH DER RICHTIGKEIT DER BEFUNDE VON CT & MRT	51
4.5 FALLBEISPIELE	53
5. DISKUSSION	56
6. ZUSAMMENFASSUNG	70
7. LITERATURVERZEICHNIS	72
8. DANKSAGUNG	87

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
EBV	Ebstein-Barr-Virus
FDG	Fluordesoxyglucose
FoV	Field of View
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Humane Papillomaviren
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MPR	multiplanare Reformatierung
MRT	Magnetresonanztomographie
OPG	Orthopantomographie
PECA	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
UICC	Union internationale contre le cancer
TSE	Turbo-Spin-Echo
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Die statistische Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO) berichtet von 5464 Todesfällen durch Malignome der Lippe, Mundhöhle und des Pharynx allein im Jahre 2015 in Deutschland (WHO 2015). Weltweit stellen maligne Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich mit 4,8 % aller Krebsleiden die vierthäufigsten Tumorneuerkrankungen dar. Das Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich vertritt die häufigste Entität in der Region und wird in den USA für 12000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich gemacht. Folglich gilt das Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich als siebthäufigste Tumorerkrankung weltweit (McGuire 2016). Außerdem werden über 90 % der Neoplasien der Mundhöhle als Plattenepithelkarzinome identifiziert. (Kamangar et al. 2006; Mayne ST 2006; Siegel et al. 2014; Thompson 2006) Typischerweise infiltrieren Tumorzellen dieser Kopf-Hals-Malignome im fortgeschrittenen Tumorstadium in benachbarte Gewebe wie Knochen oder Muskulatur. Die Inzidenz einer knöchernen Beteiligung durch diese Tumoren beträgt 12-56 %. (Brown et al. 2002; Tsue et al. 1994) Besonders für die Wahl der richtigen Therapiemöglichkeit ist die präoperative Kenntnis über eine potentielle knöcherne Infiltration bzw. über das Ausmaß der Beteiligung unabkömmlich. Dabei beeinflusst die Ausdehnung des Tumors besonders die Resektionsart, die Entscheidung über eine spätere Rekonstruktion des entfernten Knochens und die Wahl der adjuvanten Therapie. Auch die für den Patienten besonders wichtige Einschätzung der Heilungschancen und Prognose wird maßgeblich vom Knochenstatus bestimmt. Das Ziel eines operativen Eingriffs stellt dabei immer die ausreichende Entfernung von Tumorgewebe sowie des ins Tumorgeschehen involvierten Nachbargewebes dar. Studien zufolge üben vor allem tumorfreie Resektionsränder nach der Primäroperation großen Einfluss auf die Überlebensrate aus und nicht das Vorliegen einer tumorösen Beteiligung des Knochens an sich. (Mucke et al. 2011) Verbliebende Tumorzellen bergen die Gefahr

des Lokalrezidivs und eines folglich ungünstigeren Krankheitsverlaufs. (Ash et al. 2000; Binahmed et al. 2007; O'Brien et al. 2003; Pandey et al. 2009; Patel et al. 2008) Andererseits muss eine Übertherapie im Sinne einer zu radikalen Resektion von Knochengewebe in jedem Fall verhindert werden. Der Verlust von Gesichtsschädelknochen zieht in den meisten Fällen ästhetische und funktionelle Einschränkungen nach sich, infolgedessen die Lebensqualität der Patienten deutlich sinkt. (Depprich et al. 2011) Genaue Staginguntersuchungen sind daher für die sorgfältige Therapieplanung unabdingbar. In der klinischen Routine am Klinikum der Technischen Universität München bestehen diese aus einer ausführlichen klinischen Untersuchung und morphologischer Bildgebung, wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) (Arya et al. 2014; Hermans 2006; Rumboldt et al. 2006; Schlumpf et al. 2014). Bereits die klinische Untersuchung des Patienten durch bimanuelle Palpation kann dem Behandler Hinweise auf die Haftung des Tumors am Knochen, im Sinne einer eventuellen knöchernen Mitbeteiligung, liefern. Allerdings muss diese Methode als nicht sensitiv genug betrachtet werden und liefert daher keine ausreichend verlässlichen Informationen (Acton et al. 2000; Van Cann et al. 2008). Chirurgen sind also vor allem auf valide radiologische Befunde angewiesen, um die richtigen praktischen und onkologischen Entscheidungen zu fällen. Nach der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie ist die Mitresektion von Knochen bei einem radiologischen Hinweis auf jegliche Form von ossärer Beteiligung durch Tumorzellen indiziert (Wolff K.-D. 2021). Üblicherweise wird in der Beurteilung durch den Radiologen eine Unterscheidung zwischen kortikaler Arrosion und Infiltration der Spongiosa unterschieden. Im Falle eines rein kortikalen Befalls der Mandibula beispielsweise kann die Unterkieferkontinuität durch Spangen- oder Kastenresektion meist erhalten bleiben. Daher kommt der radiologischen Trennung zwischen Arrosion und Infiltration in den Markraum enorme klinische Bedeutung zu. Derzeit gelten CT und MRT als radiologische Methoden der ersten Wahl in der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren (Abd El-Hafez

et al. 2011; Imaizumi et al. 2006; Rumboldt et al. 2006; Van Cann et al. 2008; Vidiri et al. 2010). Deren Reliabilität in der Vorhersage einer knöchernen Beteiligung durch Tumorzellen wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Ältere Studien berichten von Sensitivitätswerten von 100 % und einer Spezifität von 97 %, einem positiv prädiktiven Wert von 92 % und einem negativ prädiktiven Wert von 100 % für die CT (Close et al. 1986), während bei späteren Untersuchungen vor allem eine hohe Anzahl falsch negativer Ergebnisse auffällt (Brown et al. 1994) und die Gütekriterien auf Sensitivitätswerte von 41 % bis 58 % sinken (Gu et al. 2010; Van Cann et al. 2008). Auch die MRT liefert strittige Meinungen über die Verlässlichkeit in der Detektion einer knöchernen Beteiligung. Sensitivitätswerte vergangener Studien bewegen sich in einer großen Range zwischen 58-94 % (Gu et al. 2010; van den Brekel et al. 1998).

Ziel dieser retrospektiven Studie war es die Bildgebungen MRT und CT als klinische Routinediagnostik auf ihre diagnostische Sicherheit und Wertigkeit bezüglich der tumorösen Beteiligung von Knochengewebe zu prüfen.

Anhand einer - verglichen zu älteren Forschungen - hohen Patientenzahl wurde die diagnostische Güte der zwei konkurrierenden Bildgebungen in der Evaluation einer knöchernen Mitbeteiligung ermittelt. Dabei dienten die histopathologischen Befunde des Tumorsektats als Referenzstandard und wurden mit den radiologischen Ergebnissen von MRT und CT korreliert. Außerdem sollte die Frage geklärt werden, ob der Unterschied zwischen knöcherner Arrosion und Infiltration durch die beiden Bildgebungen verlässlich getroffen werden kann und sich durch die Trennung therapeutische Schlüsse ziehen lassen.

2. KOPF-HALS-TMOREN

2.1 EPIDEMIOLOGIE

Tumoren im Kopf-Hals-Bereich stellen die siebthäufigste Tumorerkrankung dar. Weltweit werden jährlich mehr als 500.000 Neuerkrankungen und eine Inzidenz von 30.000 notiert, im Jahr 2013 waren global 4,6 Millionen Menschen betroffen und wurden 362.000 Todesfälle durch Kopf-Hals-Karzinome verzeichnet. Im Jahr 2008 wurde in einer weltweiten Schätzung durch GLOBOCAN 2008 die Inzidenz von Karzinomen nur im Bereich der Lippen- und der Mundhöhle auf über 263.020 und die Anzahl der Todesfälle auf 128.000 geschätzt (Ferlay et al. 2010; Jemal et al. 2011; McGuire 2016).

Im Jahr 2012 gab es in Europa 250.00 Fälle von Kopf-Hals-Tumoren, also vier Prozent der Gesamtinzidenz aller Krebserkrankungen. 63.500 Menschen starben allein im Jahre 2015 an Ihrer Erkrankung. In der statistischen Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden 5464 Todesfälle durch Malignome der Lippe, Mundhöhle und des Pharynx in Deutschland im Jahre 2012 gezählt (WHO 2015).

Der Begriff der Kopf-Hals-Tumoren schließt einige anatomische Regionen und verschiedene Tumorentitäten mit ein. Nach der ICD-10-Klassifikation werden Kopf-Hals-Karzinome nach ihrer Lokalisation in Mundhöhlenkarzinome (Lippen-, Zungen-, Gingiva-, Mundboden-, und Gaumenkarzinome), Parotistumoren und Pharynxkarzinome (Tonsillen-, Oropharynx-, Nasopharynx- und Hypopharynxkarzinome) eingeteilt. Sie zeichnen sich durch ein weites Spektrum an Lokalisation, Entitäten und folglich erforderlichen Therapiekonzepten aus.

In über 90% der Fälle handelt es sich dabei um Plattenepithelkarzinome. Seltener werden Karzinome der Speicheldrüsen, Melanome oder Basaliome der Haut und Sarkome diagnostiziert (Walker et al. 2003).

Die größte Gruppe bilden die Karzinome der Mundhöhle und des Rachens, die wiederum zu 90% von Plattenepithel ausgehen. Circa 5% der Mundhöhlenkarzinome

sind Adenokarzinome, unter anderem ausgehend von Speicheldrüsengewebe. Die Mundhöhle bezeichnet den Bereich der Lippen, der Wangenschleimhaut, dem Mundboden und dem harten Gaumen; nach anterior bilden die Lippen und nach posterior der Übergang zum weichen Gaumen bzw. der arcus palatoglossus die anatomische Begrenzung. Außerdem schließt die Mundhöhle die vorderen 2/3 der Zunge, das retromolare Dreieck, den Alveolarfortsatz und die Gingiva des Ober- und Unterkiefers mit ein.

Männer sind mit einer einem Verhältnis von 2:1 bis 4:1 wesentlich häufiger betroffen als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter von Kopf-Hals-Tumoren liegt bei Männern bei 55-65, bei Frauen bei 50-75 Jahren. Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Erkrankung sind Tabakrauchen und Alkohol, was aufgrund des häufigeren Konsums die höhere Inzidenz bei Männern erklärt. Durch die Abnahme des Rauchens vor allem in den westlichen Industrienationen ist die Inzidenz in den letzten Jahren zurückgegangen. Jedoch ist seit den 1980er Jahren der Anteil der erkrankten Frauen gestiegen und auch das mittlere Erkrankungsalter gesunken. Dieser Prozess wird durch den Einfluss des Humanen Papillomavirus (HPV) auf die Tumorentstehung vor allem im Oropharynx und die Zunahme dieser Karzinome erklärt. (Bertz et al. 2006); (Koch-Institut 2017).

2.2 ÄTIOLOGIE

Die Entstehung von Kopf-, Halstumoren kann als multifaktorieller Prozess betrachtet werden. Hauptrisikofaktoren für das Auftreten eines Mundhöhlenkarzinoms sind wie bereits erwähnt Tabakrauchen und Alkoholkonsum. Beide Faktoren stehen in einer synergistischen Beziehung, dadurch erhöht die Kombination der beiden Noxen das Risiko der Entstehung eines Karzinoms um das 30-fache. Nikotin- bzw. Alkoholabusus allein führt zu einer 6-fach erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit. (Hashibe et al. 2009; Talamini et al. 2002) Zudem konnte nachgewiesen werden,

dass die Reduktion des Nikotinkonsums das Erkrankungsrisiko deutlich verringert. Außerdem konnte die Dosisabhängigkeit des Karzinomrisikos bestätigt werden, demnach ist die Entstehungswahrscheinlichkeit proportional zur täglich konsumierten Zigarettenmenge, Häufigkeit des Rauchens und zur Zahl der pack years. Gleichzeitig weisen Raucher, die eine geringe Dosis konsumieren, keine erhöhten Erkrankungszahlen im Vergleich zu Nichtrauchern auf. Jedoch erhöht die Kombination zwischen Alkoholkonsum und Tabakrauch in moderatem Ausmaß, die per se ein niedriges Erkrankungsrisiko aufweisen, zu Hochrisikopatienten. Begründet wird der synergistische Effekt in der durch Alkohol erleichterten Aufnahme des Karzinogens in die Mundschleimhaut (Applebaum et al. 2007; Hashibe et al. 2007; Rodriguez et al. 2004). Auch rauchfreier Konsum von Tabak, wie Kautabak, ist assoziiert zur Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms. Die vor allem in Indien und Südostasien beliebte Betelnuss stellt einen weiteren Risikofaktor dar (Anantharaman et al. 2011; Petti 2009).

Neben den Hauptrisikofaktoren scheint auch die Nahrung einen Einfluss auf die Karzinomentstehung zu haben, dabei wirkt sich vor allem eine einseitige Ernährung mit Fleisch und Fetten negativ aus. Dagegen konnte häufiger Konsum von Zitrusfrüchten, Gemüse, Olivenöl und Fischölen konnte in Studien einen protektiven Effekt aufweisen (De Stefani et al. 2005; Franceschi et al. 1999; Oreggia et al. 2001).

Seit den 70er Jahren ist die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen, vor allem im Bereich des Oropharynx, Zungengrunds und der Tonsillen, gestiegen. Dabei sind insbesondere jüngere Patienten, die keine typischen Risikofaktoren aufweisen, betroffen. Es konnte eine Assoziation zwischen dem onkogenen Humanen Papillomavirus nachgewiesen werden. Der HPV-Virus ist die häufigste sexuell übertragbare Erkrankung in den USA, vor allem der Genotyp HPV-16 wurde als krebsverursachend identifiziert. Die Prognose und Überlebenschancen von Patienten mit HPV-positiven oropharyngealen Karzinomen ist statistisch besser als diejenige der Patienten mit HPV-negativen Tumoren. Außerdem präsentieren sich

HPV-assoziierte Primärtumoren häufiger in frühen T1/T2- Stadien (Chaturvedi et al. 2008; Dahlstrom et al. 2003; Hammarstedt et al. 2006; Herrero et al. 2003; Marur et al. 2010; O'Sullivan et al. 2016; Ramqvist et al. 2011). Gleichzeitig wurde eine Korrelation zwischen einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und nasopharyngealen Tumoren nachgewiesen. Das Virus stellt dabei einen wichtigen Faktor in der Pathogenese von Tumoren im Nasopharynx dar, es konnte jedoch bisher kein Bezug zur Ätiologie von Mundhöhlenkarzinomen hergestellt werden (Cruz et al. 1997).

Weitere exogene Faktoren stellen mechanische Irritationen, wie Prothesenränder oder Druckstellen, dar. Außerdem konnte die Assoziation zwischen Karzinomrisiko und mangelhafter Mundhygiene hergestellt werden (Balaram et al. 2002; Chang et al. 2013; Talamini et al. 2000). Auch bei Patienten mit chronischer Parodontitis konnte ein erhöhtes Risiko von Mundhöhlenkarzinomen nachgewiesen werden (Tezal et al. 2007).

Diese extrinsischen Ursachen werden durch eine endogene Prädisposition zur Kanzerogenese verstärkt. So beeinflussen auch genetische Faktoren, wie erhöhte Mutagensensibilität oder eine herabgesetzte DNA-Reparaturkapazität, die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren (Cheng et al. 2002; Elahi et al. 2003; Elahi et al. 2002).

2.3 KLASSIFIKATION

Die vom Franzosen Pierre Denoix begründete TNM-Klassifikation gilt bis heute als die international anerkannte Stadieneinteilung von malignen Tumoren. Seit 1950 werden die Einteilungskriterien regelmäßig von der *Union internationale contre le cancer* (UICC) aktualisiert.

Dabei beschreiben die drei Buchstaben die anatomische Ausbreitung des Tumors. Das T steht für die Ausdehnung des Primärtumors, N für das Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen und M für das Auftreten von Fernmetastasen. Je nach Zeitpunkt der Bestimmung wird die Stadienangabe zudem präoperativ mit einem c (klinisch, cTNM) oder postoperativ mit einem p (pathohistologisch, pTNM) versehen. Der Sicherheitsfaktor (certainty C) beschreibt die Genauigkeit der Diagnosestellung. Die Klassifikation erlaubt es dem Kliniker Rückschlüsse auf Therapieplanung und Prognose zu ziehen, außerdem dient eine systematische Einteilung dem Vergleich verschiedener Tumorpatienten und der wissenschaftlichen Erforschung von Krebserkrankungen (Mucke et al. 2016; Wolff et al. 2012).

Basierend auf der TNM-Klassifikation lassen sich maligne Tumoren in vier UICC Stadien einteilen, die mit lateinischen Ziffern graduiert werden. Dabei werden die Kriterien unterschiedlich gewichtet, so dass aufgetretene Fernmetastasen automatisch die Einteilung in die oberste Kategorie IVC bedeuten.

Die R-Klassifikation gibt Auskunft, ob die Schnittländer des Resektats residuale Tumorzellen enthalten, dabei wird zwischen mikro- oder makroskopisch erkennbarem Residualtumor unterschieden. Gerade dieser Unterteilung wird große Bedeutung beigemessen, da sie maßgeblich die Therapieentscheidung und die Prognose des Patienten beeinflusst.

Der Differenzierungsgrad der Neoplasie wird mittels der G-Klassifikation benannt. Das histopathologische Grading gibt Auskunft darüber, wie stark sich das Tumorgewebe ausgehend vom Ursprungsgewebe verändert hat, also über den Malignitätsgrad. Der Differenzierungsgrad wird anhand der Zellpleomorphie, der Mitoserate, des Zellreichtums und des Vorhandenseins von Nekrosen bestimmt (Wittekind et al. 2010).

Die verschiedenen Kategorien werden im Folgenden in Übersichtstabellen dargestellt:

Tumorausdehnung	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	TX	Primärtumor nicht beurteilbar
	Tis	Carcinoma in Situ
	T1	Tumorausdehnung ≤ 2 cm
	T2	Tumorausdehnung ≤ 4 cm
	T3	Tumorausdehnung > 4 cm
	T4	Infiltration in Nachbarstrukturen (z.B. Knochen, Muskulatur)

Tabelle 1 T-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms

Lymphknotenstatus	N0	Kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen
	NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
	N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten ≤ 3 cm
	N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen

		Lymphknoten ≥ 3 cm ≥ 6 cm
	N2b	Metastase in multiplen ipsilateralen Lymphknoten ≤ 6 cm
	N2c	Metastase in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten ≤ 6 cm
	N3	Metastase > 6 cm

Tabelle 2 N-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms

Fernmetastasen	M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
	MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
	M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 3 M-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinom

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1,2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0

	IVA	T1,2,3	N2	M0
		T4a	N0, N1, N2	M0
	IVB	T4b	N0, N1, N2	M0
		Jedes T	N3	M0
	IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4 UICC-Stadien des Mundhöhlenkarzinoms

Diagnostischer Sicherheitsfaktor	C0	Klinische Untersuchung, Röntgen, Endoskopie
	C1	Spezielle Untersuchungsmethoden (CT, MRT, Sonographie, Biopsie)
	C2	Fernmetastasen vorhanden
	C3	Chirurgische Exploration mit Biopsie, Zytologie
	C4	Vollständige pathologische Aufarbeitung
	C5	Autopsie

Tabelle 5 C-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms

R-Faktor	R0	Kein Residualtumor
	RX	Vorhandensein eines Residualtumors nicht beurteilbar
	R1	Mikroskopischer Residualtumor
	R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 6 R-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms

Histopathologisches Grading	GX	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar
	G1	Gut differenziert
	G2	Mäßig differenziert
	G3	Schlecht differenziert
	G4	Undifferenziert

Tabelle 7 histopathologische Malignitätsgraduierung

2.4 DIAGNOSTIK

2.4.1 KLINIK

Bei der Diagnostik und Therapie der Kopf,-Hals-Tumoren spielt die multidisziplinäre Zusammenarbeit eine sehr große Rolle. Optimale Bedingungen für die Früherkennung, Staging, sowie die Planung der für den Patienten individuell besten Therapie und Nachsorge sind nur gegeben, wenn Chirurg, Onkolog, Radiologen, Zahnarzt und gegebenenfalls Ernährungsberater oder Logopäden einbezogen werden. Besonders ein multidisziplinäres Tumorboard hat statistisch Auswirkungen auf die Therapieentscheidung bei neudiagnostizierten Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (Wheless et al. 2010).

Vor allem bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Mundhöhle kommt einem geschulten Blick und der Aufmerksamkeit der Routineuntersuchung durch den Hauszahnarzt oder HNO-Arzt besondere Bedeutung zu. Da sich die Schleimhautveränderungen anfangs symptomlos zeigen und sich meist außerhalb des Sichtfelds des Patienten befinden, müssen Ärzte vor allem bei der Untersuchung von Risikopatienten auf typische Anzeichen von Vorläuferläsionen achten. Typische Präkanzerosen stellen leukoplakische, also weißliche und nicht abwischbare, Veränderungen der Schleimhaut dar, die durch vermehrte Keratinisierung des

Oberflächenepithels entstehen. Man unterscheidet homogene, sich flach ausbreitende Leukoplakien von inhomogenen, verrukös, ulzerierenden Leukoplakien, die ein höheres Entartungsrisiko aufweisen. Leukoplakien sind gutartige reaktive Epithelveränderungen, aber bis zu 20 Prozent entwickeln sich dysplastisch. Als weitere Präkanzerose zählt die Erythroplakie, die sich zu 40% zum Carcinoma in situ oder Karzinom verändert. Dabei weist die Epitheloberfläche rote, fleckige Läsionen auf (Lee et al. 2000; Silverman et al. 1984). Die Prognose des Patienten hängt maßgeblich vom Stadium des Primärtumors ab, deshalb wird der Früherkennung eine hohe Bedeutung zugeschrieben (Hollows et al. 2000; Jones et al. 2002; Pitiphat et al. 2002). Grundsätzlich muss eine Überweisung zum Spezialisten erfolgen, sobald weiße oder rote Flecken, Ulzerationen oder Defekte, Schwellungen oder Schmerzen der Mundschleimhaut nach einem Zeitraum von zwei Wochen fortauern.

Klinisch weisen Kopf-Hals-Tumoren je nach Entität und Lokalisation spezifische Symptome auf. Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle präsentieren sich sehr vielseitig durch Veränderungen der Mundschleimhaut. Am häufigsten wächst der Tumor endophytisch, wodurch die typische Erscheinung eines zentralen Ulkus mit aufgeworfenem Randwall entsteht. Aber auch exophytisch wachsende Läsionen mit knötchenartiger, zerklüfteter oder höckriger Oberfläche sind möglich. Charakteristisch sind weißliche Fibrinbeläge oder nicht-abwischbare weißliche Keratinisierungen. Patienten beklagen häufig schon früh ein Schmerzen, Brennen der Mundschleimhaut, Zahnlockerungen, Foetor oder Schwellungen am Hals. Die fortschreitende Tumorausdehnung kann Sprechstörungen, Schluckstörungen, Mundöffnungseinschränkungen oder Okklusionsveränderungen hervorrufen. Betroffene Patienten bemerken Taubheitsgefühle in Zunge, Zähnen oder Schleimhaut oder unklare Fremdkörpergefühle. Außerdem sind allgemeinanamnestisch Müdigkeit, Leistungsabfall, Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit typisch.

Im Oropharynx lokalisierte Tumoren bewirken Schluckstörungen, Ohrenschmerzen, Schwellungen im Halsbereich und Atemstörungen. Typisch für Raumforderungen im Nasopharynx sind nasale Abflussstörungen, nachlassendes Hörvermögen, Tinnitus und vor allem Schwellungen im Halsbereich, bedingt durch Lymphknotenmetastasen, die bei 90 Prozent der Patienten auftreten. Ein Symptom aller Kopf-Hals-Tumoren können Ohrenschmerzen darstellen. Die räumliche Nähe zum Verlauf der Hirnnerven V, VII, IX und X und deren Afferenzen zum Außen- und Mittelohr bewirken Schmerzen, die häufig von betroffenen Patienten beschrieben werden.

Die Aussagen des Patienten in einem ausführlichen Anamnesegegespräch können bereits Aufschluss über Risikofaktoren oder Lokalisation einer möglichen Raumforderung geben. Darauf folgt die gründliche körperliche Untersuchung mit Inspektion und Palpation. Dabei werden Lokalisation, Größe, Farbe, Oberflächenstruktur, Abgrenzbarkeit und Verschieblichkeit zu Nachbarstrukturen notiert. In der bimanuellen Palpation kann mangelnde Verschieblichkeit Hinweis für eine eventuelle Invasion in knöchernes Gewebe sein. Außerdem werden die Halslymphknoten der zervikalen, nuchalen und supraklavikulären Region zur Suche nach Lymphknotenmetastasen palpirt.

Außerdem wird unterstützend eine Spiegeluntersuchung und eine endoskopische Inspektion durchgeführt, um Tumoren im Bereich des Pharynx und Larynx beurteilen zu können (Van Cann et al. 2008; Wolff et al. 2012).

2.4.2 BILDGEBUNG

Das Orthopantomogramm (OPG), das vor allem in der zahnärztlichen Diagnostik Verwendung findet, lässt zwar erste Rückschlüsse auf eine knöcherne Beteiligung zu, ist aber für eine gründliche Diagnostik nicht ausreichend. Zur zahnärztlichen Fokussuche vor einer eventuellen Bestrahlung sollte trotzdem nicht auf die Anfertigung eines solchen Panorama-Röntgenbilds verzichtet werden (Rao et al. 2004). Zur Beurteilung der Tumorausdehnung sollte im Kopf-Hals-Bereich eine CT

oder MRT erfolgen. Beide Bildgebungen gehören im Rahmen der Staginguntersuchungen für die Bestimmung des T-Werts, aber auch für die Beurteilung des Lymphknotenstatus und dem Ausschluss von Fernmetastasen, zu den etablierten Verfahren (Kaanders et al. 2002). Jedoch ist bis heute nicht geklärt, welche Bildgebung verlässlichere Aussagen trifft (Bolzoni et al. 2004). Die Computertomographie bietet eine gute Darstellung von knöchernen Strukturen und wird so in der Detektion einer Kortikalisarrosion und in oberflächlichen Defekten als zuverlässiger betrachtet (Imaizumi et al. 2006). Dazu liefern CT-Untersuchungen ein besseres räumliches Auflösungsvermögen und werden von den Patienten besser toleriert, da die Aufnahmezeit wesentlich kürzer ist. Außerdem wird dadurch die Gefahr von Bewegungsartefakten minimiert (Wiener et al. 2006). Ein Malignitätskriterium in der CT kann die unterschiedliche Anreicherung von Kontrastmittel (Enhancement) im raumfordernden Gewebe sein. Generell reichert Tumorgewebe mehr Kontrastmittel an als andere Strukturen im Kopf-Hals-Bereich, abgesehen von Mucosa, Blutgefäßen und Muskeln. Die Schichtdicke moderner Mehrschicht-CTs kann <1mm gewählt werden und sollte nie >5mm betragen, da dann keine ausreichende Darstellung ermöglicht wird. Als nachteilig muss die Gefahr von Abstrahlungsartefakten gesehen werden, die an Amalgamfüllungen und anderen Restaurationen aus ferromagnetischem Material auftreten können. Die Beurteilung des umliegenden Gewebes ist dann nicht mehr möglich. Die Rekonstruktion und Befundung sollte immer im Weichgewebs- und im Knochenfenster erfolgen. Die MRT zeichnet sich durch einen höheren Weichteilkontrast aus. Die Darstellung perineuraler, intramuskulärer, perivaskulärer Gewebe, der Schädelbasis, der Halswirbelsäule und der Orbita werden in der Literatur als der CT überlegen beschrieben (McGurk 1999; Wiener et al. 2006). Daher können fibrosierte Bereiche nach Bestrahlung oder narbige Areale im MRT beurteilt werden. Die knöcherne Invasion von Tumorzellen bis ins Knochenmark wird vom MRT verlässlicher dargestellt (Bolzoni et al. 2004). Auf eine maligne Läsion können ein unterschiedliches Relaxationsverhalten und heterogene

Signalintensitäten hinweisen. Erst werden T1- und T2-gewichtete Bilder in axialer Richtung und T2-gewichtete, fettsaturierte Aufnahmen in koronarer Schichtung erstellt. Nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium-DTPA) erfolgen T1-gewichtete Bilder. Abstrahlungsartefakte können im MRT vermieden werden, allerdings provoziert die lange Dauer der Untersuchung die Entstehung von Bewegungsartefakten (Klinke et al. 2012; Leslie et al. 1999).

Das Verfahren der Positronenemmissionstherapie (PET) basiert auf der erhöhten Aufnahme von F-18-Desoxyglukose in maligne Zellen. Der erhöhte Stoffwechsel der Krebszellen wird durch die gesteigerte Glykolyse und damit verbundene Aufnahme des Kontrastmittels in die Krebszellen sichtbar. Die Methode kann vor allem bei der Suche des Primärherdes beim CUP-Syndrom als hilfreich angesehen werden und liefert zusätzliche Informationen nach Abstrahlungsartefakten in der CT. Als Primärdiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren und vor allem in der Festlegung der Tumorausdehnung ist die PET als alleinige Methode wenig aussagekräftig. Bei vermutetem Rezidiv, zur Diagnostik von Fernmetastasen oder im Falle uneiniger vorangehender Bildgebungen kann die Durchführung eines PET-CTs empfohlen werden. Die Methode liefert höhere Sensitivitätswerte als die Kombination CT- und MRT-Bildgebung. Jedoch sind malignen Zellen im PET oft nicht von entzündlichen Prozessen abgrenzbar, da nur der erhöhte Zellstoffwechsel hinweist. Daraus ergeben sich falsch positive Befunde und demnach niedrigere Spezifitätswerte (Bongers et al. 2002; Wolff et al. 2012).

Zur Bestimmung der N-Kategorie kommt der Ultraschall-Diagnostik große Bedeutung zu. Die häufige Wiederholbarkeit im Krankheitsverlauf und die niedrigen Untersuchungskosten sprechen für die Sonografie des Halses. Wenige Studien berichten über höhere Sensitivitätswerte als MRT und CT in der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen, allerdings sind die Ergebnisse wenig spezifisch und stark von der Erfahrung des Behandlers abhängig (Hohlweg-Majert et al. 2009; To et al. 2003). Im Falle uneiniger präoperativer Befunde über den Zustand der

Halslymphknoten kann eine ultraschallgestützte Feinnadelbiopsie suspekter Lymphknoten durchgeführt werden. Studien empfehlen insbesondere die Untersuchung palpabler Knoten (Takes et al. 1998). Vor allem in den USA wird derzeit die Methode der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zur Vermeidung einer vollständigen Ausräumung zervikaler Lymphknoten populärer. Bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen im Frühstadium wird derzeit die Biopsie eines Wächterlymphknotens als Alternative zur elektiven neck dissection diskutiert (Monroe et al. 2014). Eine intraoperative Bestimmung der Dignität ist jedoch auf Grund der aufwändigen Histologie des Sentinel-Lymphknotens nicht möglich.

MRT oder CT sind folglich nötig, um eine Metastasierung der Halslymphknoten präoperativ festzustellen. Dabei soll der Bereich zwischen der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur abgebildet sein. Beide Bildgebungen sind in Studien der körperlichen Untersuchung überlegen, allerdings liefert die MRT etwas bessere Gütekriterien. Die MRT schneidet in der Weichteildarstellung und der Abbildung der Lymphknoten entlang der Gefäßnervenscheide besser ab, während die CT die infrahyoidalen Bereiche besser darzustellen scheint (McGurk 1999; Sumi et al. 2007; van den Brekel et al. 1993). Bei T3/T4-Tumoren in der Mundhöhle wird die Durchführung eines Thorax-CTs bereits in der Primärdiagnostik empfohlen, da mit fortgeschrittenem T-Stadium die Gefahr des pulmonalen Zweitkarzinoms steigt. Dabei können gleichzeitig Lymphknotenmetastasen zuverlässig erkannt und synchrone Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich ausgeschlossen werden. Die Thorax-CT scheint in der Diagnostik von Fernmetastasen in der Lunge auch dem konventionellen Röntgenbild überlegen zu sein (Andrle et al. 2009; Arunachalam et al. 2002; Ghosh et al. 2009; Kaanders et al. 2002). Die Inzidenz von Fernmetastasen beträgt zwischen 2% und 26%, abhängig von lokoregionaler Tumorausdehnung, Anzahl und Lage der Lymphknotenmetastasen, Lokalisation des Primärtumors und des histologischen Grad. Am häufigsten sind die Lunge, Knochen und Leber betroffen. Ein abdomineller Ultraschall liefert Hinweise auf eine Fernmetastasierung,

jedoch ist eine CT als verlässlicher einzustufen (Andrle et al. 2009; Garavello et al. 2006). Sowohl in der Diagnostik von Fernmetastasen, als auch zur Detektion unbekannter Primärtumoren erzielte die FDG-PET höhere Sensitivitätswerte als CT und MRT und löst derzeit konventionelle Methoden in der Diagnostik von Fernmetastasen ab (Bongers et al. 2002; Brouwer et al. 2006; Regelink et al. 2002).

2.4.3 HISTOPATHOLOGIE

Zur Wahl der richtigen Therapie ist eine histopathologische Untersuchung des Tumorgewebes entscheidend. Dabei wird mittels Inzisionsbiopsie mit Skalpell eine Probe aus dem Randbereich der Läsion entnommen. Bildgebungen mit Kontrastmittel müssen vor dem Eingriff erfolgt sein, da sich das Kontrastmittel im inzidierten Gewebe anreichert und zu Bildartefakten führt. Der Pathologe muss über klinische Daten des entnommenen Gewebes (Lokalisation, Ausdehnung, Differenzialdiagnosen) informiert werden. Schlussendlich muss der pathologische Befund folgende Aussagen liefern, die für Therapieentscheidung, Prognose und Staging nötig sind: Lokalisation, Tumorgröße, histologischer Tumortyp nach WHO, histologischer Tumorgrad, Invasionstiefe, Invasion von Lymph- und Blutgefäßen, perineurale Invasion, lokal infiltrierte Strukturen, Klassifikation pT und R-Status (Wolff et al. 2012).

2.5 STAGING UND PROGNOSE

Im Staging werden Tumoren der Kopf-Hals-Region mittels TNM-Klassifikation und UICC-Kriterien eingeteilt. Dabei haben vor allem der T- und N-Wert Einfluss auf die Prognose des Patienten und die Therapieplanung. Mit der Höhe des Wertes sinkt die Prognose. Der T-Wert beschreibt die maximale Tumorausdehnung und die Infiltration in Nachbarstrukturen. Vor allem das Tumolvolumen und die Tumordicke

>4 mm korrelieren dabei mit einem schlechten Outcome des Patienten. Eine Invasion des Tumorgewebes in perineurale Nachbarstrukturen oder Lymph- und Blutgefäße bedeutet eine größeres Rezidivrisiko und eine höheres Risiko für Fernmetastasen und verschlechtert damit die Prognose (Brown et al. 2007; Mucke et al. 2016; Plataniotis et al. 2004; Woolgar 2006). Der histologische Grad nimmt ebenfalls Einfluss auf die Prognose, da die Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen bei Grad 2 und 3 zunimmt. (Fortin et al. 2001) Von entscheidender Bedeutung ist auch die Wachstumsart des Tumors, so lässt sich beim PECA der Mundhöhle eine papilläre und verruköse Struktur mit einer wesentlich besseren Prognose vom basaloiden und spindelzelligen Subtyp unterscheiden. Dabei zeigen Letztere ein aggressiveres Wachstumsverhalten, was eine schlechtere Prognose zur Folge hat. Generell zieht ein infiltratives, diskontinuierliches Wachstum eine ungünstigere Prognose nach sich als kontinuierlich wachsende Tumoren (Ang et al. 2002; Spiro et al. 1999; Thompson 2006). Großen Einfluss auf die Prognose nimmt der Resektionsstatus des Tumorresektats. Von einer positiven R1-Resektion spricht man bei einem Sicherheitsabstand <1 mm, von einem knappen Resektionsrand bei 1-3 mm tumorfreiem Gewebe im Randbereich; bei über 5 mm wird der Resektionsrand als sicher R0 bezeichnet. Die R1-Situation und ein knappes Resektionsergebnis sind mit hoher lokaler Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert, daher sollten diese Patienten mit adjuvanter Therapie behandelt werden (Bernier et al. 2005; Binahmed et al. 2007; Pandey et al. 2009; Sloatweg et al. 2002).

Zur Absicherung der R0-Situation kommt der prächirurgischen Diagnostik mit einer verlässlichen Bildgebung eine bedeutende Rolle zuda Patientenprognose und Therapieplanung maßgeblich vom Resektionsstatus abhängig sind. Die vorliegende Arbeit untersucht die Ergebnisse der MRT- und CT-Bildgebung auf ihre diagnostische Güte in der Detektion einer Knocheninvasion, um deren Validität in der klinischen Routine zu bestimmen. Eine weitere Methode der Absicherung stellt die intraoperative Schnellschnittdiagnostik des Tumorresektats dar, die jedoch bisher

noch keinen Einzug in die chirurgische Routine genommen hat. Der N-Status gilt als wesentlicher prognostischer Faktor für das Outcome des Patienten. Die Anzahl der befallenen Halslymphknoten, die Beteiligung der kaudalen Level IV und V und ein kapselüberschreitendes Wachstum beeinflussen einen ungünstigen Krankheitsverlauf (Byers et al. 1998; Ferlito et al. 2001).

Daneben gibt es noch weitere prognostische Kriterien: HPV-induzierte Tumoren des Oropharynx, die vor allem bei jüngeren Patienten ohne typische Risikofaktoren auftreten, entsprechen zwar dem basaloiden Subtyp mit höherem Grading, sprechen aber sehr gut auf Strahlentherapie an und haben eine bessere Prognose (Dahlstrom et al. 2003; O'Sullivan et al. 2016).

2.6 THERAPIE

Die Entscheidung für das richtige Therapiekonzept erfordert die Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachbereiche in einer interdisziplinären Tumorkonferenz. Grundsätzlich lässt sich eine kurativ intendierte Therapie von einem palliativen Ansatz unterscheiden. Erstere hat die vollständige Resektion des Tumorgewebes mit Sicherheitsabstand mitsamt Dissektion der primären Lymphabflusswege, im Sinne einer dauerhaften Tumorkontrolle, zum Ziel. Dabei steht die chirurgische Therapie im Vordergrund, aber auch eine alleinige oder kombinierte Strahlentherapie oder die Kombination mit Chemotherapie sind mögliche Konzepte. Eine alleinige Strahlentherapie kann vor allem bei frühen T1, T2 Tumoren in Erwägung gezogen werden, während bei T3, T4-Karzinomen die Rezidivrate bei alleiniger Bestrahlung ansteigt (Levendag et al. 1996; Iyer et al. 2004). Eine palliative Strategie zielt auf die Linderung der Schmerzen und Funktionseinschränkungen des Patienten ab. Die Wahl des Behandlungskonzepts ist abhängig von der genauen Diagnose, Lokalisation, Ausdehnung des Tumors, dem Allgemeinzustand und der Einschränkung des Patienten, der Morbidität und dem

voraussichtlichen Behandlungserfolg. Auch die Resektabilität des Tumors spielt eine große Rolle, da R1-Resektionen die Prognose des Patienten signifikant verschlechtern (Kovacs 2004). Um den R0-Status, also die tumorfreien Resektionsränder, zu erreichen, müssen bei enger Lagebeziehung zu knöchernen Strukturen Anteile des Gesichtsschädels mitreseziert werden. Diese Entscheidung bedarf einer gründlichen Abwägung, da die Resektion von Knochen starke funktionelle und ästhetische Einschränkungen für den Patienten nach sich zieht. Die postoperative Einschränkung der Lebensqualität sollte dem Patienten nur im Falle eines wahrscheinlichen Behandlungserfolgs zugemutet werden (Airoldi et al. 2011). Bei der Resektion der Mandibula kann zum Erhalt der Unterkieferkontinuität eine Kastenresektion oder eine Resektion der Innenspanne gewählt werden. Der makroskopische Tumorabstand zum Knochen sollte dabei >5 mm betragen und die intraoperative Schnellschnittdiagnostik des Periosts Tumorfreiheit bestätigen.

Zeigt die präoperative Bildgebung eine Infiltration des Tumors in den Markraum an, ist die Kontinuitätsresektion unabdingbar. Eine Kontinuitätsresektion oder Segmentresektion des Unterkiefers hat den Verlust der Unterkieferkontinuität zur Folge. In der Konsequenz muss sich der Patient aufwändigen rekonstruktionschirurgischen Eingriffen unterziehen, um die anatomische Integrität und Funktion weitestgehend wiederherzustellen. Nachdem Rekonstruktionen mit erhöhter Morbidität einhergehen, sollte die Unterkieferkontinuität möglichst erhalten bleiben ohne auf die notwendige Radikalität zu verzichten (Wolff et al. 2004; Abler et al. 2005; Kroll et al. 1996).

Als neck dissection wird die chirurgische Entfernung der lokoregionalen Lymphknoten und der Lymphdrainagewege bezeichnet. 20-50% der Mundhöhlenkarzinome metastasieren in die Halslymphknoten und bleiben dabei klinisch und radiologisch unentdeckt. Daher wird auch bei einer cN0-Situation, also bei einem in der präoperativen Diagnostik unauffälligen Halslymphknotenstatus, eine elektive/prophylaktische Ausräumung der ipsilateralen Lymphknoten

empfohlen. Die Prognose des Patienten sinkt im Falle des Verzichts auf die prophylaktische Entfernung der Halslymphknoten auf Grund der hohen Gefahr der okkulten Metastasierung (Byers et al. 1998; Coatesworth et al. 2002; McGuirt et al. 1995; Spiro et al. 1996). Mundhöhlenkarzinome metastasieren typischerweise in Level I-III, während bei Zungenkarzinomen auch das Level IV betroffen ist. Je nach Lokalisation und Entität des Tumors können in einer selektiven neck dissection bestimmte Halslevel entfernt werden und dabei wichtige anatomische Strukturen geschont werden. Die radikale bzw. modifiziert radikale Lymphadenektomie umfasst die Ausräumung der Level I-IV mitsamt der Opferung nichtlymphatischer Strukturen, wie des N. accessorius, der V. jugularis interna oder des M. sternocleidomastoideus. Kann der N. accessorius erhalten bleiben, steigt die postoperative Lebensqualität des Patienten (Inoue et al. 2006; Robbins et al. 2002). Bei Tumoren, die im Mundboden oder mittelliniennah lokalisiert sind, muss von einem Lymphabfluss in die kontralaterale Halsseite gerechnet werden. Deshalb sollte dann eine beidseitige neck dissection in Betracht gezogen werden (De Zinis et al. 2006; Kowalski et al. 1999). Grundsätzlich steigt bei einem höheren T-Faktor, beim Befall von mehreren Lymphknoten und bei einem höheren Grading die Wahrscheinlichkeit, dass die kontralaterale Seite ebenfalls befallen ist. (Koo et al. 2006)

Zusätzlich können Kopf-Hals-Tumoren mittels Radiotherapie behandelt werden. Eine primäre Bestrahlung kommt in Betracht, wenn der Tumor als inoperabel eingestuft wird, Begleiterkrankungen eine OP nicht zulassen oder die funktionellen Langzeitfolgen einer OP die Lebensqualität zu drastisch einschränken würden. Mit einer kurativen Intention ist die alleinige Bestrahlung bei kleinen Tumoren im Frühstadium möglich. Als heutiger Standard kann eine adjuvante postoperative Bestrahlung bei fortgeschrittenen Tumorstadien angesehen werden. Die Indikationsstellung ist abhängig von der Lokalisation und Größe des Primärtumors, dem individuellen Rezidivrisiko, Resektionsstatus und Lymphknotenstatus.

Die Kombination aus Radio- und Chemotherapie wird bei fortgeschrittenen Karzinomen (T3/T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler oder vaskulärer Invasion und Lymphknotenbefall als postoperative Therapie eingesetzt. Ein verbessertes Outcome des Patienten konnte nachgewiesen werden, so liegt beim Mundhöhlenkarzinom der Überlebensvorteil durch Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie bei 17% (Pignon et al. 2000; Levendag et al. 1996; Rodgers et al. 1993). Die alleinige Chemotherapie spielt in der kurativ intendierten Behandlungsstrategie keine Rolle und wird bei Kopf-Hals-Tumoren bisher nur in palliativer Intention bei Patienten mit Fernmetastasen oder mit lokoregionärem Rezidiv ohne weitere therapeutische Optionen durchgeführt. Dabei wird bei gutem Allgemeinzustand des Patienten eine Kombinationstherapie mit Cisplatin und Cetuximab durchgeführt, bei reduziertem Leistungszustand wird eine Monotherapie empfohlen (Hennemann 2006).

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Die vorliegende Untersuchung wurde als retrospektive Studie gestaltet.

Eingeschlossen waren alle Patienten, bei denen in im Zeitraum zwischen Juli 2007 und Juni 2013 an der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München eine Tumorsektion mit mikrovaskulärer Rekonstruktion durchgeführt wurde.

Dieses Kollektiv wurde anhand der Operationsbücher der entsprechenden Jahre zusammengestellt. Es erfolgte die Recherche der stationären Patientenakten und der klinikeigenen EDV-Datenbank (SAP).

Insgesamt erfolgten 722 Tumorsektionen im untersuchten Zeitraum an der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der TU München.

3.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN

Aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten diejenigen Patienten, deren Behandlungsdokumentation nicht vollständig war. Gründe hierfür waren ein fehlender pathologischer Befund, fehlender Befund der Bildgebung oder nicht durchgeführte präoperative Bildgebung. 14 Patientenakten waren nicht mehr auswertbar, da sie in externe Archive des Klinikum Rechts der Isar ausgelagert wurden und dort nicht mehr auffindbar waren.

Intraossäre (Osteosarkom, Chondrosarkom), dentogene Tumorentitäten (Ameloblastom, Keratozystischer odontogener Tumor) und nach der Resektion als Osteomyelitis oder Osteoradionekrose identifizierte Fälle wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Außerdem mussten Befunde einer MRT und/ oder einer CT vorliegen, die bis zu maximal 12 Wochen vor der Operation durchgeführt worden sind. Dabei waren sowohl hauseigene Aufnahmen als auch Fremdeinspielungen von extern gefertigten Bildern eingeschlossen.

3.3 DATENERHEBUNG

Die für die retrospektive Studie erhobenen Daten wurden größtenteils aus den stationären Krankenakten entnommen. Die Patientenakten aus den Jahren 2011 bis 2013 konnten hauptsächlich auch aus der EDV-Datenbank SAP des Klinikum Rechts der Isar gewonnen werden. Stationäre Akten aus dem Jahr 2007 wurden im Laufe der Auswertung in das Archiv in Feldkirchen bei München ausgelagert und waren trotz Recherche vor Ort teilweise nicht mehr auffindbar.

Die pathologischen Befunde stammen aus dem Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Technischen Universität München. Die radiologischen

Befunde gehen größtenteils aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums Rechts der Isar hervor. Allerdings wurden auch extern gefertigte Befunde in die Studie miteinbezogen. Bei fehlenden radiologischen Befunden wurden die Bilder in Rücksprache mit Dr. Herbert Stimmer, Oberarzt des Radiologischen Instituts des Klinikums Rechts der Isar, ausgewertet. Tabelle 8 zeigt die standardisiert erfassten Parameter.

Name, Vorname	
Geburtsdatum/Alter	
Geschlecht	
Rezidivtumor	
Entität	PECA Speicheldrüsentumor Sarkom Hauttumor (Basalzellkarzinom, Spinaliom, Melanom) sonstige (maligner peripherer Nervenscheidentumor, vaskuläre Malformation)
pTNM-Formel / UICC-Stadium	
Lokalisation	Mundboden, Unterkiefer, Oberkiefer, Gaumen, Zunge, Wange, sonstige (temporal, Orbita, Ohr)

Oberes, mittleres, unteres Gesichtsdrittel

Radiologischer Knochenbefund	unauffällige Knochenverhältnisse Arrosion der Kompakta Infiltration in Markraum nicht beurteilbar
Art der knöchernen Resektion	Kastenresektion Spangenresektion kombinierte Spangen- und Kastenresektion Kontinuitätsresektion
Histologischer Knochenbefund	Tumorfrei Arrosion der Kompakta Sichere Infiltration des Markraums/ Knochendestruktion

Tabelle 8 aus Patientenakten erfasste Parameter

3.4 PRÄOPERATIVE BILDGEBUNG

3.4.1 COMPUTERTOMOGRAPHIE

Die Bildgebung mittels CT oder MRT wurde bei den Patienten der Studie immer vor der operativen Resektion im Rahmen des Tumorstagings durchgeführt. Die meisten Bilder wurden in einem Zeitraum von ein bis sieben Tagen vor dem Eingriff gemacht; jedoch wurden auch Befunde, die bis zu circa drei Wochen präoperativ gefertigt wurden, in die Studie miteinbezogen.

Dabei erhielten 213 (88 %) Patienten eine CT und 66 (27,3 %) eine MRT. Bei 37 Patienten wurden beide diagnostischen Methoden angewendet.

Die CT der Kopf-Hals-Region wird am Klinikum Rechts der Isar mit modernen 16-Zeilen und einem 63-Zeilen-Mehrschicht-Spiral-Computertomographen (Sensation; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) durchgeführt. Der Patient wird in Rückenlage und mit nach abwärts gerichteten Schultern und Armen positioniert, um

Strahlauhfärtungsartefakte zu vermeiden. Gleichzeitig wird er aufgefordert, den Atem anzuhalten und nicht zu schlucken. Zahnprothesen, Schmuck und Ähnliches muss vor der Bildgebung abgelegt werden. Die Aufnahme erfolgt 70 Sekunden nach intravenöser Injektion von 70 ml jodhaltigen Kontrastmittel (300 mg Jod/ml) in caudokranieler Richtung.

Folgende Parameter können in der Aufnahmetechnik mit modernen Mehrschicht-CTs (≥ 16) als Standard betrachtet werden.

Röhrenstrom	180 mAs
Röhrenspannung	120 kV
Rotationszeit	0,5 sec
Kollimation	0,6 mm
Schichtdicke	3 mm

Tabelle 9 Scanparameter

Es erfolgt die Rekonstruktion in alle drei Ebenen (axial, koronal, sagittal) senkrecht zum Primärtumor mittels multiplanarer Reformatierung (MPR) unter Verwendung eines Weichgewebs- und eines Knochen-Rekonstruktionskernels. Die Schichtdicke beträgt 3 mm ohne Inkrement, um eine hohe Auflösung zu erreichen. Die

Strahlungsexposition ist abhängig vom Gebrauch iterativer Bildrekonstruktion, automatischer Röhrenstrommodulation und vom Alter des Geräts.

3.4.2. MAGNETRESONANZTHERAPIE

Die MRT wird am Klinikum Rechts der Isar an einem 1,5 oder 3 Tesla Scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) durchgeführt. Dabei kommt eine kombinierte Kopf-Hals-Spule zur Anwendung, die ein homogeneres Abstrahlverhalten ermöglicht als konventionelle Halsspulen. Umlaufende Spulen sind besonders für tiefliegende Halsstrukturen nützlich, die mittels flächiger Spulen nur schwer erreicht werden können. Es erfolgt eine T2-gewichtete Sequenz mit Fettsättigung (z. B. STIR) in allen drei Ebenen (axial, koronal, sagittal) mit einem hohen Tumorkontrast und guter Abgrenzbarkeit gegen die Umgebung. Daraufhin werden eine T1 gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) in axialer Ausrichtung, vor und nach intravenöser Injektion von Gadolinium-DTPA 0,1 mmol/kg Körpergewicht (Magnevist, Schering AG, Berlin, Germany), und eine T1 gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) mit Fettsättigung in koronaler Ausrichtung nach Kontrastmittelapplikation gefahren. Um eine ausreichende anatomische Darstellung zu erzielen, sollte die T1 gewichtete Sequenz mit einer Matrix von 256 x 256 oder 92 x 256 und mit einem möglichst kleinen Field of View (FoV) von 220 mm durchgeführt werden. Bevorzugt wird die Anwendung paralleler Bildgebung und einem Turbo Faktor 3. Die Schichtdicke wurde dünn (4 mm) gewählt.

3.5 POSTOPERATIVE HISTOLOGIE

Das in der Operation entfernte Resektat des Tumors mitsamt Knochen wurde im Institut für Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München histologisch aufgearbeitet und bewertet.

Dabei werden die Knochenfragmente in 4-prozentiger Paraformaldehydlösung (PFA) fixiert. Anschließend muss das Knochengewebe mit Hilfe einer Lösung aus 10 % EDTA und destilliertem Wasser (pH = 7,4) entkalkt werden. Die fixierten und entkalkten Proben werden in Paraffin eingebettet (formalin-fixed and paraffin-embedded = FFPE) und in Blöcke gegossen. Daraus werden 4 µm Schnitte angefertigt und auf einen Objektträger aufgebracht. Zur Entparaffinierung werden die Schnitte für 2 x 10 Minuten in Xylol eingelegt und in Xylol/Ethanol für ebenfalls jeweils 2 x 10 Minuten inkubiert. Anschließend folgt die Rehydrierung der Präparate in einer absteigenden Ethanolreihe (1 x 100 %, 1 x 80 %, 1 x 96 %, 2 x 75 %, 2 x 50 %). Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) beginnt mit der Verwendung von Mayer's Hämatoxylin (Mayer's hematoxylin, Bio Optica, Mailand, Italy). Dieses muss danach für 10 Minuten mit Leitungswasser ausgewaschen werden, bevor die Gegenfärbung mit Eosin erfolgt. Die Schnitte werden erneut ausgewaschen und das Wasser durch Spülung mit einer aufsteigenden Alkoholreihe verdrängt. Schließlich werden die gefärbten Präparate durch Inkubation in Xylol/Ethanol, gefolgt von erneuter Lagerung in Xylol für jeweils 10 Minuten, geklärt, mit DPX eingedeckt und mit einem Deckglas versehen (Thermo Scientific®, Menzel glas slides, Braunschweig, Germany).

Die Bewertung erfolgte durch einen Pathologen am Mikroskop mit 25 bis 400-facher Vergrößerung.

3.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit der Software *SPSS® Statistics Version 20* der Firma IBM.

Bei allen statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von 5% verwendet; ein Testergebnis wurde als signifikant gewertet, falls $p < 0,05$ betrug.

Bei deskriptiven Statistiken wurden für quantitative Variablen bei symmetrischer Verteilung Mittelwert und Standardabweichung, bei schiefer Verteilung Median, Minimum und Maximum berechnet. Für qualitative Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten erhoben.

3.6.1 PATIENTENKOHORTEN

Die aus den Patientenakten entnommenen Ergebnisse der endgültigen postoperativen Histologie wurden mit den präoperativen Aussagen der MRT- und CT-Bildgebung korreliert. Dabei erfolgte die statistische Analyse an zwei Kohorten: Die erste Patientenkohorte enthält die Daten aller Patienten, eingeschlossen derer, die im präoperativen Staging keine Hinweise auf Knochenbeteiligung lieferten. Auch intraoperativ ergaben sich keine Gründe für eine knöcherne Invasion, weshalb auf die Mitresektion von Knochenstrukturen verzichtet wurde. Folglich enthält die erste Kohorte Patienten mit und ohne pathohistologische Befunde als Referenzstandard. Die fehlenden Knochenbefunde wurden als negativ vorausgesetzt.

Der zweiten Kohorte wurden ausschließlich diejenigen Patienten zugeordnet, die über postoperative histopathologische Knochenbefunde verfügen. Basierend auf präoperativen Untersuchungen und der intraoperativen Situation wurde die chirurgische Resektion mitsamt Knochenanteilen durchgeführt.

3.6.2 KAPPA-KOEFFIZIENT NACH COHEN

Für die Analyse der Übereinstimmung der diagnostischen Befunde bezüglich Knocheninfiltration durch Tumorzellen gemäß dem histologischen Goldstandard und den bildgebenden Verfahren CT und MRT wurde die Berechnung von Cohens Kappa angewandt. Der Kappa-Koeffizient nach Cohen gibt das interrater agreement, also den Grad der Übereinstimmung zwischen zwei Beurteilern, an. Er wird bei der Bewertung mit kategorialen Variablen verwendet. Die zufällig zu erwartenden Übereinstimmungen werden dabei berücksichtigt und aus dem Koeffizient herausgerechnet. Diese entsprechen denjenigen Urteilen, die zu erwarten sind, wenn die beiden Beurteilungen der Rater statistisch unabhängig sind.

Der Kappa-Koeffizient ist wie folgt definiert:

$$\kappa = \frac{\rho_1 - \rho_0}{1 - \rho_0}$$

$\rho_1 =$ *übereinstimmende Urteile der Rater*

$\rho_0 =$ *zufällig zu erwartende übereinstimmende Urteile*

Kappa kann dabei einen Wert zwischen 0 und 1.0 annehmen.

$\kappa = 0$ bedeutet demnach $p_1 = p_0$, d. h. die übereinstimmenden Urteile entsprechen den zufällig zu erwartenden übereinstimmenden Urteilen. $\kappa = 1$ entspricht der vollständigen Übereinstimmung der Urteile. Richtwerte zur Interpretation der Stärke der Übereinstimmung wurden von Altman definiert (Altman 1999).

Value of κ	Strength of agreement
< 0.20	Poor

0.21 - 0.40	Fair
0.41 - 0.60	Moderate
0.61 - 0.80	Good
0.81 - 1.00	Very good

Tabelle 10 Richtwerte zur Interpretation von κ

3.6.3 GÜTEKRITERIEN EINES DIAGNOSTISCHEN TESTS

Die Validität der präoperativen Bildgebung hinsichtlich knöcherner Infiltration wurde durch Erhebung von Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem Wert und negativ prädiktivem Wert berechnet. Voraussetzung war dabei der unabhängige Richtwert in Form der postoperativen pathohistologischen Befunde des Resektats, die damit als Goldstandard festgelegt wurden. Analysiert wurde der Grad der Übereinstimmung zwischen Goldstandard und diagnostischem Test anhand einer Vierfeldertafel.

Sensitivität und Spezifität stellen die grundlegenden Effizienzmaße eines diagnostischen Tests dar. Sie beschreiben die Güte eines Testverfahrens (Altman et al. 1994).

Die Sensitivität ist dabei definiert als der Anteil der als richtig krank erkannten Patienten an allen kranken Testpersonen. Also die Wahrscheinlichkeit eines Tests, die tatsächlich erkrankten Personen auch als solche zu erkennen.

$$\text{Sensitivität} = \frac{n_{\text{richtig positiv}}}{n_{\text{richtig positiv}} + n_{\text{falsch negativ}}}$$

Spezifität beschreibt den Anteil der als gesund erkannten Patienten an allen gesunden Teilnehmern, also die Wahrscheinlichkeit eines Tests, die gesunden Patienten auch als gesund zu erkennen.

$$\text{Spezifität} = \frac{n_{\text{richtig negativ}}}{n_{\text{richtig negativ}} + n_{\text{falsch positiv}}}$$

Der positiv prädiktive Wert (PPV) und der negativ prädiktive Wert (NPV) geben Aussage über die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung nach positivem oder negativem Testresultat und somit über den Vorhersagewert eines Verfahrens. (Altman et al. 1994) Der positiv prädiktive Wert gibt an, wie viele vom Test als krank erkannten Patienten tatsächlich erkrankt sind.

$$\text{PPV} = \frac{n_{\text{richtig positiv}}}{n_{\text{richtig positiv}} + n_{\text{falsch positiv}}}$$

Analog dazu gibt der negativ prädiktive Wert Aussage über den Anteil der als gesund getesteten Patienten aller tatsächlich gesunden Testpersonen an.

$$\text{NPV} = \frac{n_{\text{richtig negativ}}}{n_{\text{richtig negativ}} + n_{\text{falsch negativ}}}$$

Die diagnostic accuracy (DA) ist die Gesamttreffer sicherheit eines Tests und beschreibt den Prozentsatz aller richtig positiven und richtig negativen erkannten Diagnosen, bezogen auf die Gesamtzahl aller Fälle.

$$\text{DA} = \frac{n_{\text{richtig positiv}} + n_{\text{richtig negativ}}}{n_{\text{richtig positiv}} + n_{\text{richtig negativ}} + n_{\text{falsch positiv}} + n_{\text{falsch negativ}}}$$

3.6.4 ANALYSE DER STICHPROBE MIT MRT UND CT-BILDGEBUNG

Anhand der Daten der Patienten, bei denen präoperativ sowohl CT als auch MRT durchgeführt wurden, wurden die jeweiligen Ergebnisse der radiologischen Befunde

bezüglich Knocheninfiltration auf Konformität der Aussage überprüft. Dafür wurde der Kappa Koeffizient nach Cohen zwischen MRT-Bildgebung und CT-Bildgebung erhoben.

Um eine Aussage über die Richtigkeit der beiden Befunde anhand der Pathohistologie miteinzubeziehen und eine eventuelle Überlegenheit einer radiologischen Methode festzustellen, wurden die Variablen *richtig erkannt* und *falsch erkannt* erstellt. Mit Hilfe des Mc-Nemar-Tests für abhängige, verbundene Stichproben wird folgende Nullhypothese untersucht: Die Verteilung der Werte CT-richtig/falsch beurteilt und MRT-richtig/falsch beurteilt ist gleichermaßen wahrscheinlich.

4. ERGEBNISSE

4.1 BASISDEMOGRAPHIE

Es wurden Daten von 532 Patienten, die sich im betreffenden Zeitraum einer operativen Tumorsektion unterzogen, erhoben. Das Durchschnittsalter beträgt 61,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,4 Jahren. Der Anteil männlicher Patienten beträgt 65,4 %, der Frauenanteil 34,6 %. Tabelle 11 zeigt die ausführliche

deskriptive Statistik des Kollektivs. Eine Anzahl von 68 (12,8%) Läsionen waren Tumorrezidive.

Patientenanzahl	532
Geschlechterverteilung	M: 348 (65,4 %) W: 184 (34,6 %)
Alter (MW+SD)	61,3 ± 12,4 Jahre (Max: 97 – Min: 11)
Rezidivpatientenanteil	12,8 %
UICC-Stadium	Stadium 0: 1 (0,2 %) Stadium I: 120 (22,6 %) Stadium II: 87 (16,4%) Stadium III: 71 (13,3 %) Stadium IVa: 213 (40 %) Stadium IIIb: 4 (0,8 %)

Tabelle 11 Beschreibung des Gesamtkollektivs

473 (89%) Patienten litten an einem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC), 28 (5%) an Speicheldrüsentumoren, 18 (3%) an Sarkomen, 8 (2%) an Hauttumoren, und 5 (1%) an sonstigen Tumoren. Eine Anzahl von 68 dieser Erkrankungen waren Tumorrezidive.

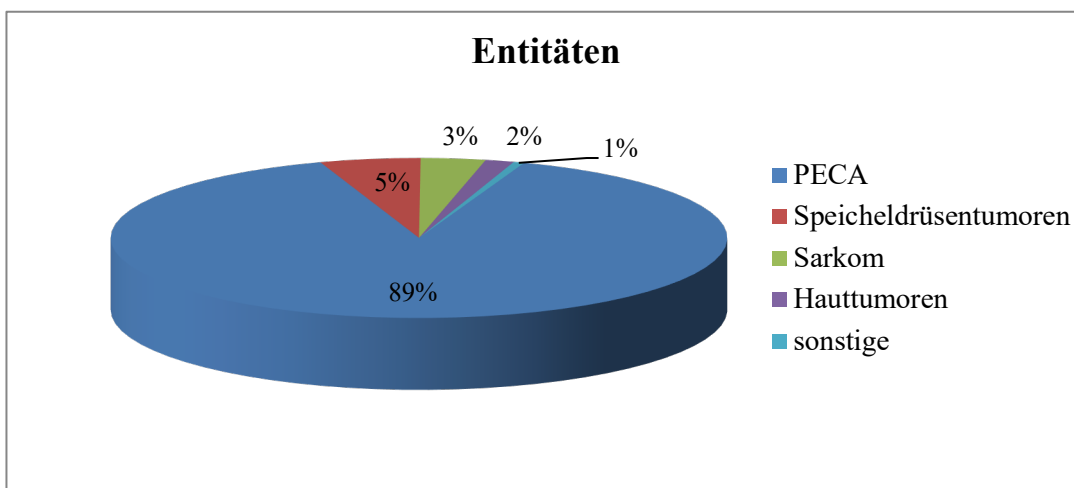


Abbildung 1 Verteilung der Tumorentitäten im Gesamtkollektiv

N=165 (31%) dieser Tumoren befanden sich im Mundboden, n=115 (22%) an der Zunge, n=88 (17%) in der Region des Unterkiefers, n=54 (10%) am Oberkiefer, n=33 (6%) am Gaumen, n=43 (8%) an der Wange, und n=3 (6%) an sonstigen Regionen des Kopf-Hals-Bereichs.

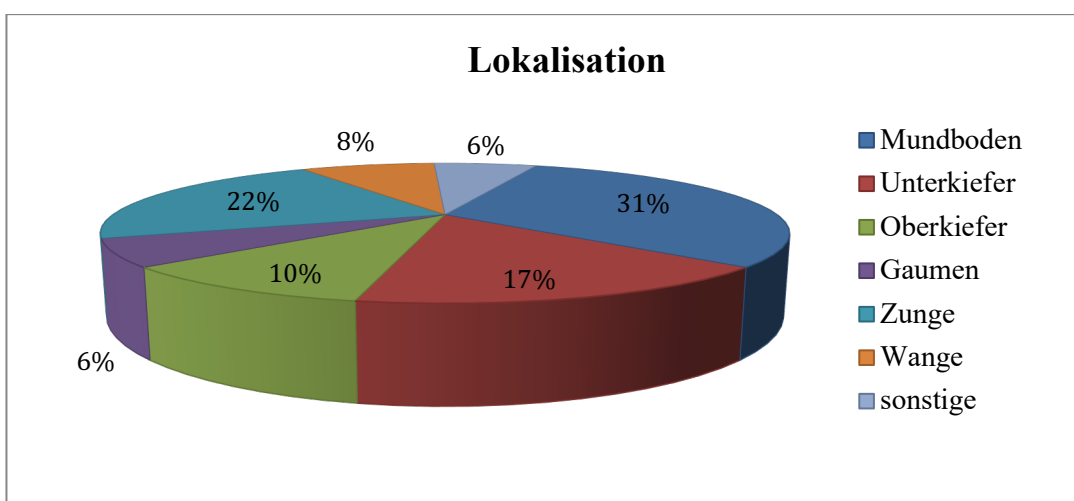


Abbildung 2 Verteilung des Tumorlokalisierung im Gesamtkollektiv

Damit waren n=377 (71 %) im unteren Gesichtsdrittel, n=139 (26 %) im mittleren und n=16 (3 %) im oberen Gesichtsdrittel lokalisiert.

Präoperativ wurde im Rahmen der Staginguntersuchungen mehrheitlich die CT verwendet, 30 % bekamen eine MRT. Ein Subkollektiv von 66 Patienten erhielt beide Bildgebungen. Tabelle 12 zeigt die genaue Verteilung der radiologischen Verfahren.

CT	n = 436 (82 %)
MRT	n = 162 (30 %)
CT und MRT	n = 66 (12 %)

Tabelle 12 Verteilung der präoperativen Bildgebungen im Gesamtkollektiv

N=247 dieser 532 Patienten wurden mit zusätzlicher chirurgischer Resektion von Knochen therapiert. Die Resektionsarten können in Kastenresektion, Spangenresektion, Kontinuitätsresektion, Maxillektomien und sonstige Techniken unterschieden werden. In 114 Fällen (46 %) wurde eine Kontinuitätsresektion, in 61 Fällen (25 %) eine Kastenresektion, an 48 Patienten (19 %) eine Maxillektomie, an 12 Patienten (5 %) eine Spangenresektion und in 12 Fällen (5 %) eine weitere Resektionsart durchgeführt.

Die pathohistologischen Ergebnisse der resezierten knöchernen Präparate zeigten 96 tumorfreie Befunde (39 %), 29 mit einer Arrosion der Kortikalis (12 %) und 122 mit einer Infiltration in den Markraum (49 %).

4.2 PATIENTEN DER ERSTEN KOHORTE

Anhand der Daten aller Patienten n=532, die sich im betreffenden Zeitraum zwischen 07/2007 und 06/2013 einer chirurgischen Tumorresektion unterzogen, wurde eine

erste Korrelation zwischen den Ergebnissen der präoperativen Bildgebung und den Befunden der pathohistologischen Auswertung des Tumorresektats durchgeführt. Im Folgenden werden diese Patienten als Patienten der ersten Kohorte bezeichnet. Diejenigen Patienten, bei deren Operation auf eine Mitresektion von Knochen verzichtet wurde, verfügten über keine Befunde eines knöchernen Resektats. Da die Staginguntersuchungen keine Indikationen einer tumorösen Mitbeteiligung anzeigten, konnte in deren Fall auf eine knöcherne Resektion verzichtet werden. Daher wurden die pathohistologischen Befunde dieser Patienten als tumorfrei vorausgesetzt.

Die radiologischen und pathologischen Befunde wurden anhand der Variablen *unauffällig/tumorfrei*, *Kortikalisarrosion*, *Spongiosainfiltration* und *nicht beurteilbar* beschrieben.

4.2.1 INTERRATER AGREEMENT ZWISCHEN RADIOLOGISCHEN UND PATHOHISTOLOGISCHEN BEFUNDEN

Für die Erhebung des Kappa-Koeffizienten nach Cohen wurden die Variablen *Kortikalisarrosion* und *Spongiosainfiltration* gemeinsam im Sinne einer *knöchernen Mitbeteiligung*, also einer Infiltration des Tumors in den Knochen) betrachtet.

Die Bestimmung der intraindividuellen Übereinstimmung zwischen radiologischer Untersuchung und pathohistologischer Beurteilung des Resektats wurden für CT und MRT berechnet. Dabei ergaben sich Kappa-Werte nach Cohen von 0,65 für CT und 0,57 für MRT. Entsprechend der Skala nach Altman lässt sich die Korrelation zwischen Histologie und CT als gutes Übereinstimmungsniveau und zwischen MRT und Histologie als mäßiger Grad der Übereinstimmung betrachten.

	Wert	Interpretation
κ CT - Histologie	0,65	good agreement
κ MRT - Histologie	0,57	moderate agreement

Tabelle 13 anhand der ersten Kohorte erhobene κ -Werte von CT und MRT mit Interpretation

4.2.2 GÜTEKRITERIEN VON CT & MRT

Anhand der Daten des Gesamtkollektivs wurden die Gütekriterien Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert und diagnostische Treffsicherheit berechnet. Das histologische Ergebnis derjenigen Patienten ohne knöcherne Mitresektion wurde wiederum als tumorfrei vorausgesetzt.

4.2.2.1 HINSICHTLICH DER DETEKTION EINER KORTIKALISARROSION

Sieben von 21 Patienten mit einer histopathologisch nachgewiesenen Arrosion der Kompakta wurden auch von präoperativen CTs diagnostiziert. 281 wurden richtig als tumorfrei beurteilt. Vier Ergebnisse machten eine falsch positive und 14 eine falsch negative Aussage. Für die Detektion einer Arrosion der knöchernen Kortikalis ergeben sich für die CT eine Sensitivität von 33 %, eine Spezifität von 99 %, ein negativ prädiktiver Wert von 95 %, ein positiv prädiktiver Wert von 64 % eine diagnostische Treffsicherheit von 94 %.

		Histologie		
		arrodiert	tumorfrei	
CT	arrodiert	7	4	11
	tumorfrei	14	282	296
		21	286	307

Tabelle 14 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der CT in der Detektion einer Kortikalisarrosion

Korrespondierend wurde einer von vier Fällen vom MRT als arrodiert erkannt und 114 korrekterweise als tumorfrei. Eine Aussage ist falsch-positiv und drei Aussagen falsch-negativ. Für die MRT ergeben sich hieraus folgende Werte: Sensitivität von 25 %, Spezifität von 99 %, positiv prädiktiver Wert von 50 %, negativ prädiktiver Wert von 97 %, diagnostische Treffsicherheit von 97 %.

		Histologie		
		arrodiert	tumorfrei	
MRT	arrodiert	1	1	2
	tumorfrei	3	114	117
		4	115	119

Tabelle 15 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der MRT in der Detektion einer Kortikalisarrosion

4.2.2.2 HINSICHTLICH DER DETEKTION EINER SPONGIOSAINFILTRATION

Die CT konnte in 66 von 97 Fällen richtige positive Aussagen treffen. In 282 Fällen wurden die knöchernen Verhältnisse richtigerweise als unauffällig eingestuft. Es ergaben sich 13 falsch positive und 31 falsch negative Ergebnisse. Die Gütekriterien für die Diagnostik der Tumordinfiltration bis in die knöchernen Spongiosa ergaben für die CT folgende Werte: Sensitivität von 68 %, Spezifität von 96 %, positiv prädiktiver Wert von 84 %, negativ prädiktiver Wert von 90 % und eine diagnostische Treffsicherheit von 89 %

		Histologie		
		infiltriert	tumorfrei	
CT	infiltriert	66	13	79
	tumorfrei	31	282	313
		97	295	392

Tabelle 16 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der CT in der Detektion einer Spongiosainfiltration

Die positiven Aussagen der MRT lagen in 20 von 33 Fällen richtig, 114 von 121 Patienten wurden korrekt als tumorfrei eingeschätzt. Es ergaben sich sieben falsch positive und 13 falsch negative Ergebnisse. Damit erzielte die MRT eine Sensitivität von 61 %, Spezifität von 94 %, einen positiv prädiktiven Wert von 74 %, einen negativ prädiktiven Wert von 90 %. Die diagnostische Treffsicherheit beträgt 87 %.

		Histologie		
		infiltriert	tumorfrei	
MRT	infiltriert	20	7	27
	tumorfrei	13	114	127
		33	121	154

Tabelle 17 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der MRT in der Detektion einer Spongiosainfiltration

4.2.2.3 HINSICHTLICH DER DETEKTION EINER KNÖCHERNEN MITBETEILIGUNG

Anschließend wurden die Kriterien für den radiologischen Nachweis einer knöchernen Mitbeteiligung, also sowohl einer Arrosion der Kortikalis, als auch einer Infiltration in den Markraum erhoben.

In 436 Fällen wurde die CT als präoperative Bildgebung gewählt. 92 von 137 Patienten mit histologisch nachgewiesener Knochenbeteiligung wurden richtig als ins Tumorgeschehen involviert erkannt, wohingegen 282 von 298 Patienten korrekterweise als gesund klassifiziert wurden. 17 Fälle wurden fälschlicherweise als infiltriert identifiziert, während 45 Patienten, deren pathohistologische Befunde eine Knochenbeteiligung bestätigten, als nicht-beteiligt eingestuft wurden. Folglich ergaben sich 17 falsch positive und 45 falsch negative Ergebnisse. Das entspricht einer Sensitivität von 67 %, einer Spezifität von 94 %, einem positiv prädiktiven Wert von 84 %, einem negativ prädiktiven Wert von 86 %, und einer diagnostischen Treffsicherheit von 86 %.

		Histologie		
		infiltriert	nicht infiltriert	
CT	knöcherne Beteiligung	92	17	109
	keine knöcherne Beteiligung	45	282	327
		137	299	436

Tabelle 18 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der CT in der Detektion einer knöchernen Beteiligung

162 Patienten wurden mittels MRT untersucht, wobei bei 40 Patienten eine tumoröse Beteiligung des Knochens vorlag. Davon wurden 24 Fälle richtigerweise als erkrankt registriert. 114 von 122 Patienten wurden korrekt als nicht von Tumorzellen infiltriert eingeschätzt. In 16 von 40 Fällen blieb die Tumorinvasion in den Knochen unentdeckt und 8 Befunde bestätigten eine knöcherne Beteiligung, die histologisch ausgeschlossen wurde. Das entspricht 16 falsch negativen und 8 falsch positiven Ergebnissen. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 60 %, Spezifität von 93 %, ein positiv prädiktiver Wert von 75 %, ein negativ prädiktiver Wert von 88 %, eine diagnostische Treffsicherheit von 85 %.

		Histologie		
		infiltriert	nicht infiltriert	
MRT	knöcherne Beteiligung	24	8	32
	keine knöcherne Beteiligung	16	114	130
		40	122	162

Tabelle 19 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der MRT in der Detektion einer knöchernen Beteiligung

Patienten der ersten Kohorte n=532				
Bildgebung	CT		MRI	
	Histologische Knocheninvasion		Histologische Knocheninvasion	
	Positive	Negative	Positive	Negative
Knöcherne Beteiligung	92	17	24	8
Keine knöcherne Beteiligung	45	282	16	114
Total	137	299	40	122
Sensitivität (%)	67,2		60,0	
CI95 (%)	58,6-74,9		43,3-75,1	
Spezifität (%)	94,3		93,4	
CI95 (%)	91,1-96,7		87,5-97,1	
Positiv prädiktiver Wert (%)	84,4		75,0	
CI95 (%)	76,2-90,6		56,6-88,5	
Negativ prädiktiver Wert (%)	86,2		87,7	
CI95 (%)	82,0-89,8		80,8-92,8	
Diagnostic Accuracy (%)	85,5		84,7	

Tabelle 20 detaillierte Berechnungen zu CT und MRT mitsamt Kontingenzintervallen

4.3 PATIENTEN DER ZWEITEN KOHORTE

In einer weiteren Analyse wurden ausschließlich diejenigen Patienten, die tatsächlich über pathologische Befunde einer postoperativen Auswertung des Knochenresektats verfügen, also der Goldstandard der Histologie auch tatsächlich vorlag, miteingeschlossen. Die Patientenzahl sank daher auf n=247 Patienten, deren chirurgische Therapie jeweils mitsamt Knochenresektion erfolgte.

4.3.1 INTERRATER AGREEMENT ZWISCHEN RADIOLOGISCHEM UND PATHOHISTOLOGISCHEM BEFUND

Die intraindividuelle Übereinstimmung zwischen radiologischen und histologischen Befunden wurde abermals anhand der Variablen *tumorfrei* und *knöcherne Mitbeteiligung* ermittelt. Dabei ergibt sich ein Kappa-Koeffizient nach Cohen von 0,43 für CT und 0,30 für MRT. Der Interpretation nach Altman zufolge lässt sich eine mäßige Übereinstimmung zwischen CT und Histologie und eine leichte Übereinstimmung zwischen MRT und histologischem Befund erkennen.

	Wert	Interpretation
κ CT - Histologie	0,43	moderate agreement
κ MRT - Histologie	0,30	fair agreement

Tabelle 21 anhand der zweiten Kohorte erhobene κ -Werte von CT und MRT mit Interpretation

4.3.2 GÜTEKRITERIEN VON CT & MRT

Wieder wurden Qualitätskriterien der CT- und MRT-Bildgebung bezüglich der Detektion einer Knocheninfiltration bzw. Arrosion und Detektion einer knöchernen Mitbeteiligung getrennt beurteilt. Durch die geringere Anzahl der richtig negativ erkannten Patienten nahmen die Werte des negativ prädiktiven Werts und der Spezifität ab.

4.3.2.1 HINSICHTLICH DER DETEKTION EINER KORTIKALISARROSION

In der Diagnostik einer Arrosion der knöchernen Kortikalis erzielt das CT eine Sensitivität von 33 %, eine Spezifität von 94 %, einen positiv prädiktiven Wert von 64 % und einen negativ prädiktiven Wert von 82 %. Das entspricht einer diagnostischen Treffsicherheit von 80 %.

		Histologie		
		arrodiert	tumorfrei	
CT	arrodiert	7	4	11
	tumorfrei	14	63	77
		21	67	88

Tabelle 22 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der CT in der Detektion einer Kortikalisarrosion

Die MRT erreicht eine Sensitivität von 25 %, eine Spezifität von 95 %, einen positiv prädiktiven Wert von 50 % und einen negativ prädiktiven Wert von 87 %. Die diagnostische Treffsicherheit beträgt damit 63 %.

		Histologie		
		arrodiert	tumorfrei	
MRT	arrodiert	1	1	2
	tumorfrei	3	20	23
		4	21	25

Tabelle 23 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der MRT in der Detektion einer Kortikalisarrosion

4.3.2.2 HINSICHTLICH DER DETEKTION EINER SPONGIOSAINFILTRATION

Gütekriterien der Voraussage einer Infiltration von Tumorzellen in den knöchernen Markraum durch die CT ergeben sich wie folgt: Sensitivität 68%, Spezifität 83%, Positiv prädiktiver Wert 84%, Negativ prädiktiver Wert 67%, einer diagnostischen Treffsicherheit von 75% entsprechend.

		Histologie		
		infiltriert	tumorfrei	
CT	infiltriert	66	13	79
	tumorfrei	31	63	94
		97	76	173

Tabelle 24 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der CT in der Detektion einer Spongiosainfiltration

Die diesbezüglichen Aussagen der MRT erreichen eine Sensitivität von 61%, eine Spezifität von 74%, einen positiv prädiktiven Wert von 74% und einen negativ prädiktiven Wert von 61%. Somit beträgt die diagnostische Treffsicherheit 67%.

		Histologie		
		infiltriert	tumorfrei	
MRT	infiltriert	20	7	27
	tumorfrei	13	20	33
		33	27	60

Tabelle 25 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der MRT in der Detektion einer Spongiosainfiltration

4.3.2.4 HINSICHTLICH DER DETEKTION EINER KNÖCHERNEN MITBETEILIGUNG

Die CT konnte 92 von 137 Patienten als richtig-involviert und 63 von 108 als richtig-gesund erkennen. Die Anzahl der falsch negativen Ergebnisse beträgt 17 und die der falsch positiv beurteilten Fälle 45. Das entspricht einer Sensitivität von 67 %, einer Spezifität von 79 %, einem positiv prädiktiven Wert von 84 % und einem negativ prädiktiven Wert von 58 %. Die diagnostische Treffsicherheit des CT beträgt 71 %.

		Histologie		
		infiltriert	nicht infiltriert	
CT	knöcherner Beteiligung	92	17	109
	keine knöcherner Beteiligung	45	63	108
		137	80	217

Tabelle 26 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der CT in der Detektion einer knöchernen Beteiligung

Für die MRT veränderten sich die Werte mit Ausschluss aller Patienten, die über keine pathologisch auswertbaren Knochenresektate verfügten, auf: Sensitivität von 60 %, Spezifität von 71 %, positiv prädiktiver Wert von 75 %, negativ prädiktiver Wert von 56 %. Die diagnostische Genauigkeit sank auf 65 %.

		Histologie		
		infiltriert	nicht infiltriert	
MRT	knöcherner Beteiligung	24	8	32
	keine knöcherner Beteiligung	16	20	36
		40	28	68

Tabelle 27 Vierfeldertafel zur Erhebung der Gütekriterien der MRT in der Detektion einer knöchernen Beteiligung

Patienten der zweiten Kohorte n=247				
Bildgebung	CT		MRI	
	Histologische Knocheninvasion		Histologische Knocheninvasion	
	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ
Knöcherne Beteiligung	92	17	24	8
Knöcherne Beteiligung	45	63	16	20
Total	137	80	40	28
Sensitivität (%)	67,2		60,0	
CI95 (%)	58,6-74,9		43,3-75,1	
Spezifität (%)	78,8		71,4	
CI95 (%)	68,2-87,1		51,3-86,8	
Positiv prädiktiver Wert (%)	84,4		75,0	
CI95 (%)	76,2-90,6		56,6-88,5	
Negativ prädiktiver Wert (%)	58,3		55,6	
CI95 (%)	48,5-67,8		(38,1-72,0)	

Diagnostic Accuracy (%) | **71,4** **64,7**
Tabelle 28 detaillierte Berechnungen zu CT und MRT mitsamt Kontingenzintervallen

4.4 Korrelation der Stichprobe mit Daten beider Bildgebungen

Ein Subkollektiv von 66 Patienten wurde präoperativ sowohl von CT als auch MRT untersucht und verfügt dadurch über die Befunde beider Bildgebungen.

4.4.1 INTERRATER AGREEMENT ZWISCHEN CT & MRT

In einer ersten Analyse wurde die Konformität beider Befunde von CT und MRT überprüft. Durch die Erhebung des Kappa-Koeffizienten nach Cohen wurde die Übereinstimmung der Aussagen der beiden Beurteiler CT und MRT ermittelt. Die gültigen Aussagen waren dabei: *tumorfrei* und *knöcherne Beteiligung*.

Der errechnete Koeffizient beträgt 0,55 und entspricht nach Altman einem mäßigen Interobserver Agreement.

	κ-Wert	Interpretation
κ MRT-CT	0,55	moderate interobserver-agreement

Tabelle 29 zwischen CT und MRT erhobener κ -Wert mit Interpretation

4.4.2 VERGLEICH DER RICHTIGKEIT DER BEFUNDE VON CT & MRT

Die Korrelation der CT- und MRT-Befunde wurde weiterhin anhand der Variablen *richtig beurteilt* und *falsch beurteilt* durchgeführt. Mit dem Signifikanztest McNemar wurde überprüft, ob sich die Aussagen der Bildgebungen signifikant in ihrer

Richtigkeit unterscheiden. Die Nullhypothese lautet: Die Verteilung der Aussagen CT richtig/falsch beurteilt und MRT richtig/falsch beurteilt ist gleichermaßen wahrscheinlich. 53 Fälle wurden von CT und MRT richtig beurteilt, 3 von beiden Bildgebung falsch erkannt. Zusätzlich wurden 3 Patienten anhand der CT und 7 Patienten anhand des MRTs falsch eingeschätzt. Insgesamt erreichte die CT 60 richtig und 6 falsch beurteilte, das MRT 56 richtig und 10 falsch beurteilte Ergebnisse. Mittels McNemar-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung. Die Nullhypothese wird daher aufrechterhalten. Tabelle 30 zeigt die zugehörige Kontingenztafel.

		MRT		
		richtig beurteilt	falsch beurteilt	
CT	richtig beurteilt	53	7	60
	falsch beurteilt	3	3	6
		56	10	66

Tabelle 30 Vierfeldertafel zur Berechnung des McNemar-Tests zwischen CT und MRT

4.5 FALLBEISPIELE

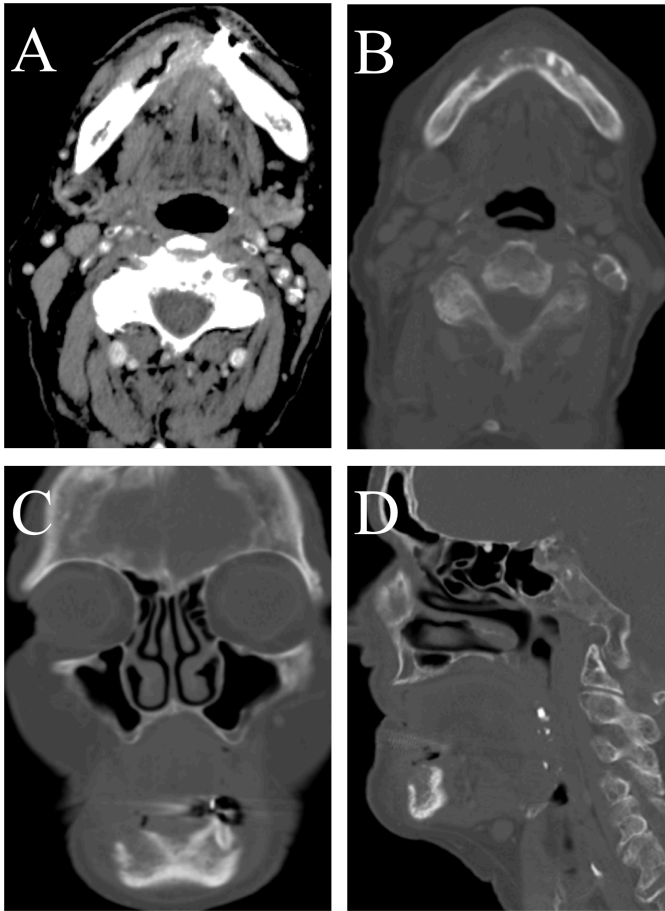


Abbildung 3 PECA der Mundhöhle im CT

80-jährige Patientin mit PECA der Mundhöhle mit Infiltration der Mandibula. Das Weichgewebfenster im CT (A) zeigt den Tumor mit Lufteinschlüssen, vermutlich im Sinne einer zentralen Nekrose. Multiplanar axial (B), koronal (C), und sagittal (D) reformatierte Knochenfenster im CT stellen die Ausdehnung knöcherner Destruktion dar.

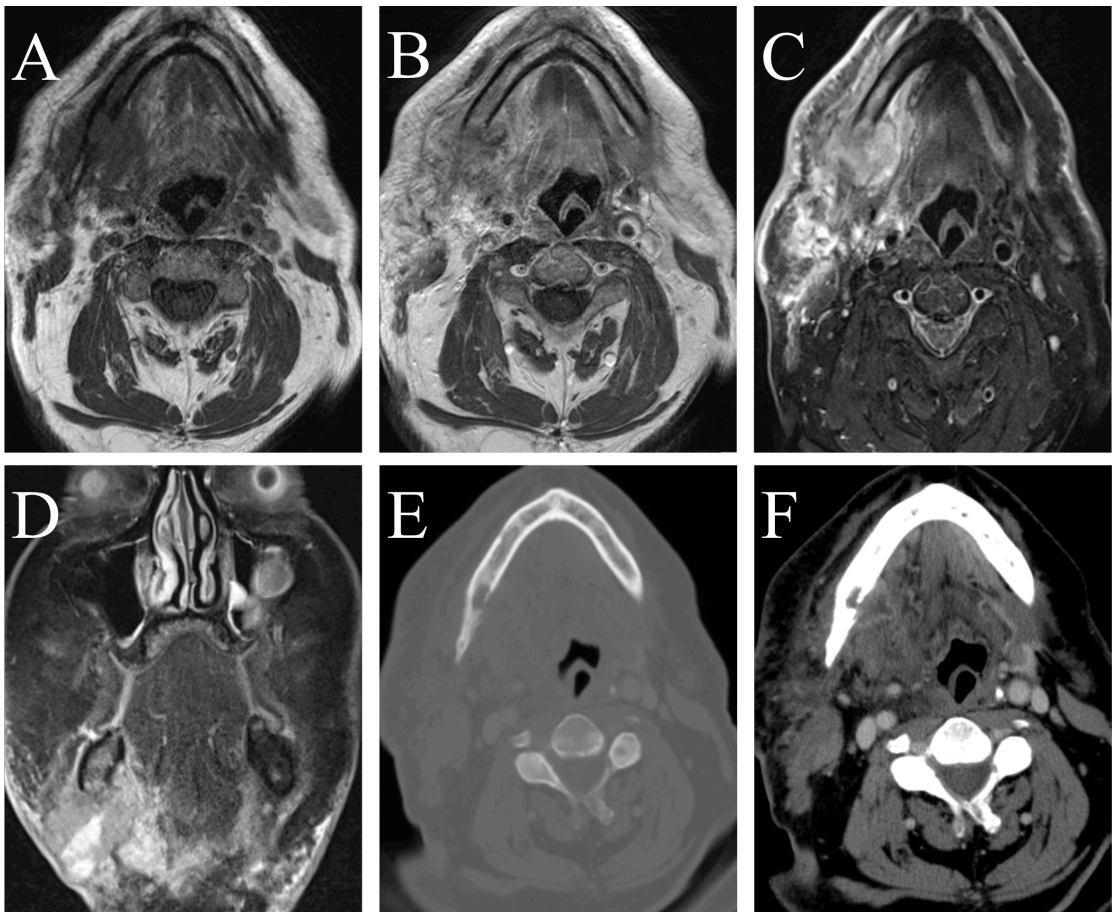


Abbildung 4 HNSCC der Mandibula in MRT (A-D) und CT (E+F)

68-jähriger Patient mit HNSCC der Mandibula. Die T1 gewichteten Bilder vor (A) und nach (B) Kontrastmittelgabe zeigen eine große in die Mandibula infiltrierende Weichgewebsmasse. Die T2-Gewichtung mit Fettsättigung (C) zeigt Ausdehnung von Tumormasse und Lymphknotenmetastasen. Im koronalen T1 gewichteten fettgesättigten Bild (D) wird die Ausdehnung der alveolären Infiltration sichtbar. Es sind leichte Bewegungsartefakte erkennbar. Knochen- (E) und Weichgewebfenster (F) im CT zeigen außerdem die orale Ausdehnung des Tumors und dessen Invasion in Kortikalis und Knochenmark.

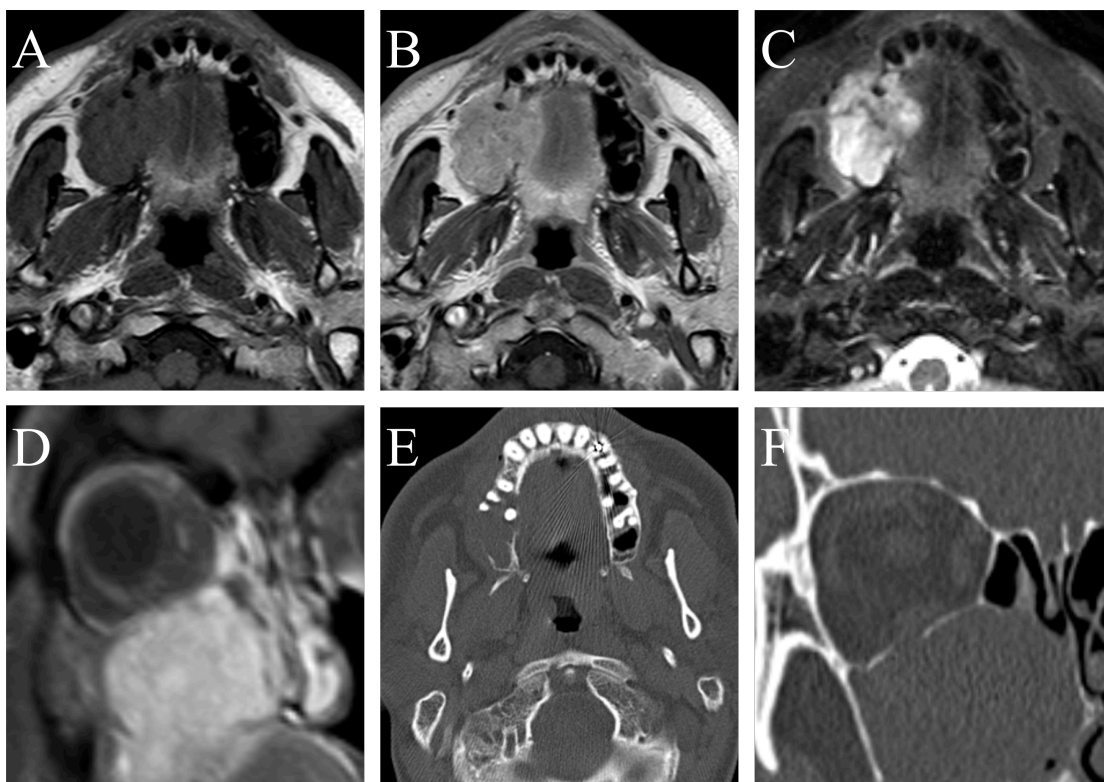


Abbildung 5 Mukoepidermoidkarzinom der Kieferhöhle in MRT (A-D) und CT (E+F)

43-jähriger Patient mit Mukoepidermoidkarzinom der Kieferhöhle. T1 gewichtete Bilder vor (A) und nach (B) Kontrastmittelgabe zeigen in die Maxilla infiltrierendes Weichgewebe. Die T2 Gewichtung mit Fettsättigung (C) stellt deutlich die Tumorausdehnung dar. Die koronale T1 gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelapplikation (D) zeigt eine Beteiligung der inferioren Orbitawand mit möglicher Infiltration des Tumors in ins orbitale Fettgewebe. Im CT (E) werden Knochenerosion und Knochenmarksinfiltration deutlich. Die koronale Reformation (F) zeigt den ausgedünnten Orbitaboden, im Sinne einer Infiltration des Knochens

5. DISKUSSION

Die chirurgische Therapie der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich verfolgt zwei Ziele: Zum einen muss die vollständige Entfernung von neoplastischem Gewebe erreicht und zum anderen soll der Erhalt der funktionellen anatomischen Integrität des Kopf-Hals-Bereichs gewährleistet werden. Beide Intentionen sind oft schwer zu erreichen, denn typischerweise infiltrieren diese Malignome bei fortgeschrittenen Tumoren in Nachbarstrukturen, wie Muskulatur und knöchernen Gewebe. So wird im unteren Gesichtsdrittel eine Kontinuitätsresektion der Mandibula erforderlich, falls die präoperativen Untersuchungen eine deutliche Knocheninfiltration anzeigen (Abler et al. 2005; Gilbert et al. 1986). Dagegen reicht bei Hinweisen auf eine Arrosion der knöchernen Kortikalis die Entfernung des Unterkieferknochens in Form einer Kasten- oder Spangenresektion, also im Sinne einer Kontinuitätserhaltung des Knochens, aus (Muscatello et al. 2010). Bei fehlenden Hinweisen auf eine knöchernen Beteiligung genügt die alleinige Weichteilentfernung des Tumors und die Schonung des anliegenden Knochens ist möglich. nsaubere Resektionsränder, also die unvollständige Resektion des Tumors, großen Einfluss auf die Lebenserwartung des Patienten. Dabei wird deutlich, dass weniger das Vorliegen einer knöchernen Beteiligung oder das Ausmaß der knöchernen Resektion, sondern vor allem die vollständige Entfernung von Tumorgewebe in der Primäroperation eine Rolle spielt (Abler et al. 2005; Ash et al. 2000; Binahmed et al. 2007; Mucke et al. 2011; Pandey et al. 2009; Patel et al. 2008; Rogers et al. 2009). Um das Ziel einer R0-Resektion zu erreichen, wird in bis zu 78% gesundes Knochengewebe mitreseziert (Gilbert et al. 1986; O'Brien et al. 1986). Die Konsequenzen eines radikalen Vorgehens sind im Kopf-Hals-Bereich schwerwiegend, da aus dem Verlust von wichtigen knöchernen Strukturen einerseits funktionelle Einschränkungen, wie der Verlust der Sprech- und Schluckfunktion, resultieren und der Patient außerdem häufig mit ästhetischen Schwierigkeiten durch eine unphysiologische Gesichtsform rechnen muss. Folglich werden Wiederherstellungsmaßnahmen erforderlich, die, wie im Falle

mikrovaskulärer Rekonstruktionen, ebenfalls Einfluss auf die gesundheitsassoziierte Lebensqualität nehmen können (Depprich et al. 2011; Van Cann et al. 2005). Die präoperative Gewissheit über den Status des an den Tumor angrenzenden Knochens ist für die Therapieplanung durch den verantwortlichen Chirurgen und die Prognose des Patienten entscheidend (Arya et al. 2014; Hermans 2006; Rumboldt et al. 2006). In der Vergangenheit haben sich einige Studien das Ziel gesetzt, die präoperativen Untersuchungsmethoden zur Detektion einer möglichen Knochenbeteiligung auf ihre Verlässlichkeit zu prüfen. Besonders die morphologischen Bildgebungen CT und MRT waren Gegenstand einiger Untersuchungen, da sie in der klinischen Routine als die Methoden der Wahl bezeichnet werden können (Abd El-Hafez et al. 2011).

Die CT stellt derzeit das häufigste Schnittbildverfahren für die Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren dar (Yamashina et al. 2008). Patient und Radiologe profitieren von der schnellen Durchführbarkeit des Verfahrens, da die Belastung während der Untersuchung und auch die Gefahr einer schlechten Bildqualität auf Grund von Bewegungsartefakten gering ist. Außerdem stehen die Bilder nach kurzer Zeit zur Verfügung. Häufige Anwendung findet die CT in der Diagnostik des Lymphknotenstatus und im Rahmen der Ganzkörperstaginguntersuchungen zum Ausschluss von Fernmetastasen. Dabei weist die Methode eine hohe Validität auf (King 2007).

Auf Grund der besseren Kontrastdarstellung zwischen Weichgewebe und Tumorgewebe wird die MRT häufig in der Nachsorgediagnostik von Tumoren der Mundhöhle und des Nasopharynx bevorzugt, denn vor allem die Beurteilung von Weichteilveränderungen in der Umgebung, wie Begleitödemen, Hämatomen und Entzündungsreaktionen, erschweren die genaue Einschätzung (Offiah et al. 2011). Nach aktueller Datenlage scheint die MRT auch in der Erkennung einer perivaskulären, intramuskulären und perineuralen Infiltration gegenüber der CT Vorteile zu bieten (Bolzoni et al. 2004; Wiener et al. 2006). Die Verwendung der MRT wird ebenso in der Diagnostik einer Durainfiltration durch nasopharyngeale

Malignome empfohlen (Aschenbach et al. 2010). Trotz metallischen Zahnersatzes, der vor allem im CT die Gefahr der Entstehung von Abstrahlungsartefakten birgt, kann auch die Tumorausdehnung in der Primärdiagnostik verlässlich beurteilt werden. Das iodfreie Kontrastmittel kann unter Umständen auch im Falle einer leichten Niereninsuffizienz eingesetzt werden und hat niedriges allergisches Potential. Dennoch wird der Nutzen der MRT durch das häufige Auftreten von Bewegungsartefakten im langen Untersuchungszeitraum, hervorgerufen durch Schlucken oder Zungenbewegungen, und durch störende Effekte durch ferromagnetische Restorationsmaterialien eingeschränkt (Klinke et al. 2012).

Die Verlässlichkeit der beiden Bildgebungen in der Diagnostik von Lymphknotenvergrößerungen und der Ausdehnung des Primärtumors ist in der Literatur unumstritten (Aschenbach et al. 2010; Vergez et al. 2013; Wiener et al. 2006), die diagnostische Güte in der Erkennung der tumorösen Beteiligung von benachbartem Knochen wurde bisher nicht eindeutig geklärt. Die Erkenntnisse vergangener Studien lieferten kontroverse Ergebnisse. Während einige Untersuchungen von nahezu perfekten Sensitivitätswerten der Bildgebungen berichten (Close et al. 1986; van den Brekel et al. 1998), konnten Albuquerque et al. nicht einmal eine signifikante diagnostische Überlegenheit der CT im Vergleich zur klinischen Untersuchung, die weithin als nicht sensitiv genug gilt, ermitteln (Acton et al. 2000; Albuquerque et al. 2009; Rao et al. 2004). Als Erklärungsversuche für die großen Diskrepanzen zwischen den Werten können die unterschiedlichen Studiendesigns (retrospektiv, prospektiv), die Fortschrittlichkeit der Geräte, der gewählte Referenzstandard oder die heterogene Auswahl der Patienten aufgeführt werden.

In unserem retrospektiven Studiendesign wurden die pathohistologischen Befunde als Goldstandard festgelegt. Mit den postoperativen Ergebnissen des Resektats wurden die präoperativen radiologischen Ergebnisse der Bildgebungen korreliert und ausgewertet. Diejenigen Patienten, deren Untersuchungen während des

Tumorstagings keine Hinweise auf eine knöcherne Beteiligung ergaben, wurden ohne die Mitresektion von angrenzendem Knochen therapiert. Folglich verfügten sie über keine pathohistologischen Befunde, die als Referenzwert hinzugezogen werden konnten. In der Konsequenz sank die Zahl derjenigen Fälle, die korrekterweise als tumorfrei beurteilt wurden, also die Nummer der richtig negativen Ergebnisse. Diese Anzahl hat großen Einfluss auf die Berechnung der Spezifität, den negativ prädiktiven Wert und in der Folge auch auf die Erhebung der Treffsicherheit (diagnostic accuracy). In der Beurteilung eines diagnostischen Tests kommt es zu einer Verzerrung (verification bias), sobald der Referenzstandard nicht für alle Patienten angewendet werden kann, daher muss dieses Problem transparent und klar korrigiert werden, um nützliche Informationen zu erzielen (de Groot et al. 2014). Um diese Verzerrung zu berücksichtigen, wurden die Gütekriterien der diagnostischen Tests auf zwei Wegen berechnet. Einmal wurden diejenigen Patienten, deren Befunde auf Grund der fehlenden Resektion nicht vorhanden waren, in die Berechnung miteinbezogen. Dabei wurde der Status des knöchernen Resektats in einer hypothetischen Annahme als negativ (tumorfrei) definiert und die Anzahl der als richtig negativ erkannten Patienten betrug 282 für CT und 114 für MRT. Somit erreichte die CT eine Sensitivität von 67%, Spezifität von 94% und eine Treffsicherheit (diagnostic accuracy) von 86%. Entsprechende Daten für die MRT waren: Sensitivität von 60%, Spezifität von 93% und diagnostische Treffsicherheit von 85%.

In einer zweiten Berechnung wurden nur die Daten derjenigen Patienten miteinbezogen, deren pathohistologische Befunde eines knöchernen Resektats vorlagen, also ein Goldstandard tatsächlich vorlag. Dabei sanken die richtig negativen Ergebnisse auf 63 für CT und 20 für MRT. Folglich veränderten sich die Spezifitätswerte auf 79% für die CT und 71% für die MRT und die Daten für die die Treffsicherheit auf 71% für die CT und 64% für die MRT.

Unsere Studie vereint in ihrem Design die retrospektive Erfassung von Gütekriterien von CT und MRT anhand einer sehr hohen Anzahl von Patientendaten und den direkten Vergleich der beiden Bildgebungen durch Analyse eines Subkollektivs mit doppelter Bildgebung. Die diagnostische Güte von CT und MRT wurde getrennt an 532 Patienten erhoben. Von 66 dieser Patienten lagen präoperative Befunde von MRT und CT vor. Anhand dieser Daten konnte zum einen die direkte Korrelation zwischen der MRT und CT-Befund desselben Patienten und zum anderen ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der beiden Bildgebungen und dem pathohistologischen Befund des Patienten durchgeführt werden.

Die Schlussfolgerungen der meisten Studien wurden in der Vergangenheit auf der Basis einer weit geringeren Anzahl an Daten gezogen, so lagen den Ergebnissen von Handschel et al. 107, van Cann et al. 66, Gu et al. 46 und Hendriks et al. sogar nur 23 Patienten zu Grunde.

In der Datenerhebung aus den radiologischen und pathologischen Befunden differenzierten wir drei Kategorien und konnten so drei verschiedene Qualitätswerte für die diagnostische Güte der Bildgebungen erfassen. Wir untersuchten jede Bildgebung auf die präoperative Detektion folgender Status einer ossären Tumorbeteiligung: Arrosion der knöchernen Kortikalis, Infiltration in den knöchernen Markraum und generelle/unspezifische knöcherne Beteiligung.

Die bisherigen Untersuchungen verwenden unterschiedliche Kriterien zur Definition einer knöchernen Beteiligung. Van den Brekel et al. betrachten die knöcherne Arrosion als Invasionsparameter und beziehen diese Patienten in die Erhebung mit ein, während Van Cann et al. diese Patienten nicht einberechnen (Van Cann et al. 2008; van den Brekel et al. 1998). Diese Vorgehensweisen bergen immer die Gefahr der Wertverzerrung, da die Erkennung einer Arrosion bedeutend von der Schichtdicke, also von der Aktualität des verwendeten Magnetresonanztomographen, abhängt. Bei einem Zeitraum von mehreren Jahren, wie es für retrospektive Studien

typisch ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Bilder mit verschiedenen Generationen von Geräten hergestellt wurden. Einige Studien stellen die angewandten Kriterien nicht dar, so dass unklar bleibt, welche radiologischen Diagnosen einen Patienten als krank bzw. den knöchernen Status als tumorös beteiligt definieren (Uribe et al. 2013).

Mit der getrennten Berechnung für Arrosion, Infiltration und knöcherne Beteiligung wurde das Ziel verfolgt eine möglichst transparente Darstellung und richtige Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen. Für den praktizierenden Chirurgen stellt sich häufig die Frage, wie valide die radiologische Diagnose eines tumorös arrodierten Periosts tatsächlich ist und ob sich aus der Differenzierung zwischen Arrosion und Infiltration auch im klinischen Alltag Konsequenzen ziehen lassen.

Eine Limitation unserer Studie stellt das inhomogene Patientenkollektiv dar, da verschiedene Tumorentitäten des Kopf-Hals-Bereichs und alle Lokalisationen in der Region eingeschlossen wurden. Außerdem wurden Rezidivtumoren und Primärtumoren nicht getrennt berechnet, obwohl bekannt ist, dass vor allem schon bestrahlte Patienten falsch-positive Ergebnisse hervorrufen. Tatsächlich sollte man sich bewusst sein, dass eine angrenzende Osteonekrose häufig radiologisch nicht vom Rezidivtumor zu unterscheiden ist (Wakasugi-Sato et al. 2010). Ergebnisse anderer Studien haben gezeigt, dass die Genauigkeit der Bildgebung stark von der Auswahl der Tumorentitäten und der Region abhängt; also das Studiendesign, Patientenanzahl und die Lokalisation der Tumoren die ermittelten Werte bestimmt (Araki et al. 1997; Dreiseidler et al. 2011; Zupi et al. 1996). Unsere Studie kann dabei als allumfassend betrachtet werden.

Viele Studien konzentrieren sich auf die Diagnostik einer Knocheninfiltration durch das PECA nur auf die Mundhöhle oder sogar ausschließlich auf Tumoren des Mundbodens oder des retromolaren Dreiecks (Hendrikx et al. 2010; Vidiri et al. 2010). Sicherlich werden dabei die verschiedenen Infiltrationsmuster der Entitäten

und Lokalisationen berücksichtigt, (Brown et al. 1995; Shaw et al. 2004) das Ziel unserer Untersuchung war jedoch, die Reliabilität von CT und MRT in der Detektion einer Beteiligung des knöchernen Skeletts im Kopf-Hals-Bereich, nicht nur des Unterkiefers, zu erheben. Daher wurde entschieden alle Tumorentfernungen der vergangenen sieben Jahre in der Region miteinzubeziehen, unabhängig davon in welcher Region und welcher Tumor reseziert wurde. In diesem Zeitraum wurden Bildgebungen mit verschiedenen Generationen von Computertomographen und Magnetresonanztomographen erstellt, die unterschiedliche technische Parameter, insbesondere Schichtdicken, aufwiesen.

In einer ersten Berechnung, in der diejenigen Patienten ohne vorliegenden Referenzstandard miteinbezogen wurden, erreicht die CT eine Sensitivität von 67%, Spezifität von 94% und diagnostische Treffsicherheit von 86%. Hiermit können wir die eindrucksvollen Ergebnisse, die Close et al. 1986 veröffentlichten, nicht bestätigen. Damals erreichte die CT eine Sensitivität von 100%, Spezifität von 97% und Treffsicherheit von 97% (Close et al. 1986). Trotzdem liegen unsere Werte über den aktuelleren Daten von Gu et al., die lediglich eine Sensitivität von 41,7% jedoch auch eine hohe Spezifität von 100% ermitteln konnten (Gu et al. 2010), und ebenfalls über den Berechnungen von van Cann et al., die eine Sensitivität von 58,1% und eine Treffsicherheit von 71,2% ermittelten. Van Cann et al. betrachteten dabei eine Anzahl von 66 Patienten im prospektiven Studiendesign. Unsere Gütekriterien entsprechen nicht ganz denen von Handschel et al., deren Sensitivität 82,6%, Spezifität 86,9% und Treffsicherheit 85% beträgt. Handschel et al. erstellten ihre Untersuchung ebenfalls anhand einer retrospektiven Studie und mittels eines relativ großen Kollektivs von 107 Fällen (Handschel et al. 2012). Die von uns berechnete Sensitivität entspricht mit einem Wert von 64% jedoch eher der von van den Brekel et al. erhobenen, allerdings ermittelten diese nur eine Treffsicherheit von 73,9%. In Übereinstimmung zu unserer Studie wurden dabei ebenfalls arrodierete und infiltrierte Resektate als positiv gewertet (van den Brekel et al. 1998). Auch Wiener et al. liegen

in Konkordanz mit unserer Studie, indem sie eine Sensitivität von 71,4%, Spezifität von 95,5% und Treffsicherheit von 92,3% veröffentlichten (Wiener et al. 2006). Das prospektive Studiendesign und die geringe Anzahl von 51 Patienten unterscheiden sich dabei von unserer Untersuchung. Genannte Studien betrachteten alle ausschließlich Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle. Zwar macht diese Entität auch 89% unseres Patientenkollektivs aus, dennoch schlossen Zupi et al. alle Tumorentitäten der Mundhöhle in die Studie mit ein. Dabei konnte die CT eine Sensitivität von 91,3% und eine Treffsicherheit von 94% erzielen (Zupi et al. 1996). Auch Dreiseidler et al. betrachteten alle oralen Karzinome und konnten daher Sensitivitätswerte von 80% und eine Spezifität von 100% ermitteln (Dreiseidler et al. 2011). Araki et al. erhoben die Werte anhand von Patienten mit Malignomen des Oberkiefers und harten Gaumens und konnten eine Sensitivität von 64% und eine Treffsicherheit von 75% ermitteln (Araki et al. 1997). Ähnliche Werte von 69% Spezifität und 79,6% Spezifität wurden von DeAngelis et al. in einer retrospektiven Studie mit 109 Patienten erhoben (DeAngelis et al. 2019). Lane et al. stellten fest, dass die präoperative CT-Bildgebung in 27% der Fälle keine pathologisch erwiesene knöcherne Beteiligung ergab, und kamen zur Erkenntnis, dass die CT eine nützliche, aber potentiell ungenaue Bildgebung darstellt (Lane et al. 2000).

Die CT birgt die Gefahr die Ausdehnung des Tumors zu unterschätzen (Hendrikx et al. 2010) und neigt auch zu einer hohen Zahl falsch negativer Ergebnisse. In unserer Studie wurden 45 von 135 Patienten mit pathologisch bewiesener Knochenbeteiligung als tumorfrei eingeschätzt. Außerdem konnten 16 Patienten auf Grund von durch Zahnmaterialien hervorgerufenen Artefakten nicht beurteilt werden. Auch andere Autoren berichteten von einer durchschnittlichen Rate von falsch negativen Ergebnissen von 12,5% und bemängelten eine enttäuschende Vorhersagekraft der CTs in Bezug auf die potentielle knöcherne Mitbeteiligung durch den Tumor (Bahadur 1990; Brown et al. 1994; Close et al. 1986; Shaha 1991).

Die Gütekriterien der MRT für die Diagnostik einer Beteiligung des Gesichtsschädels durch Kopf-Hals-Tumoren errechneten sich wie folgt: Sensitivität von 60%, Spezifität von 93% und eine Treffsicherheit von 85%. Damit liegen unsere Werte zwischen den in der Literatur beschriebenen Zahlen. Sowohl ältere Untersuchungen aus dem Jahr 1994, als auch aktuellere Paper konnten überzeugend hohe Werte ermitteln. Dabei wurde von einer Sensitivität von 100% und 91,7% berichtet (Brown et al. 1994; Tsue et al. 1994; Wiener et al. 2006). Jedoch konnten diese Zahlen in der Literatur nicht bestätigt werden, denn Zupi et al. ermittelten beispielsweise lediglich eine Sensitivität von 39,1% (Zupi et al. 1996). Letztere bezogen wiederum alle Tumorentitäten der Mundhöhle in die Berechnung mit ein. Choi et al. errechneten anhand einer kleinen Kohorte von 41 Fällen eine Sensitivität von 85% und Spezifität von 80% (Choi et al. 2019). Hendrix et al. beschrieben eine Sensitivität der MRT von 81,2% und Treffsicherheit von 73,9%, allerdings wurde dabei nur eine Stichprobe von 23 Patienten retrospektiv ausgewertet (Hendriks et al. 2010). In unserer Analyse liegen wir in näherer Übereinstimmung mit van Cann et al., die in der prospektiven Analyse eine Sensitivität von 62,2% und eine hohe Spezifität von 100% feststellten. Ebenso konnten van den Brekel et al. ähnliche Werte von 64% Sensitivität und 86% Treffsicherheit ermitteln. Enge Übereinstimmung besteht auch zur Studie von Nakayama et al, die anhand einer relativ kleinen Zahl von Patienten, eine Sensitivität von 58,3% und eine Treffsicherheit von 87% beschrieben. Einigkeit besteht in der besseren Darstellung von Weichgewebe und Tumorkontrast in der MRT-Bildgebung. Jedoch wurde von einer hohen Anzahl von falsch positiven Ergebnissen berichtet, auch in unserer Untersuchung wurden 8 von 32 Patienten mit nachgewiesener Knochenbeteiligung als tumorfrei eingeschätzt. Der positiv prädiktive Wert unserer Berechnung beträgt für die MRT 75%. In der Literatur ist häufig von noch niedrigeren Werten die Rede, so erhoben Campbell et al. lediglich einen positiv prädiktiven Wert von 67%. (Campbell et al. 1995). Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass der durch MRT als beteiligt beschriebene angrenzende Knochen tatsächlich tumoröse Infiltrate

aufweist, nur mäßig ist. Die falsch positiven Ergebnisse sind auf die ähnliche Signalintensität von Tumorgewebe und angrenzenden Gewebeveränderungen zurückzuführen. Dabei sind typische Begleiterscheinungen von Entzündungen, Ödeme oder Osteonekrosen, aber auch Chemical-Shift-Artefakte durch Knochenmarksfett zu nennen (Imaizumi et al. 2006; van den Brekel et al. 1998). Ebenso können Zungen- und Schluckbewegungen die Bildqualität vermindern und die radiologische Beurteilung erschweren.

Studien zeigen, dass die MRT Vorzüge in der Erkennung einer Knochenmarksbeteiligung durch den benachbarten Tumor aufweist, während die CT die tumoröse Destruktion der knöchernen Kortikalis sicherer darstellt (Close et al. 1986; van den Brekel et al. 1998) (Brockenbrough et al. 2003). Jedoch bemängelten Brown et al. die Schwierigkeit eine initiale erosive Veränderung des Knochens im axialen Schnittbild der CT zu beurteilen (Brown et al. 1994). Um diese Aussage anhand unseres Patientenkollektivs zu bestätigen, wurden die Gütekriterien für die Detektion der knöchernen Arrosion und der Infiltration in den Markraum getrennt berechnet. Tatsächlich wurden allerdings nur 29 von insgesamt 532 Fällen postoperativ als arrodiert beschrieben, daher müssen unsere diesbezüglich errechneten Werte kritisch beurteilt werden. Mit der CT konnten sieben Patienten korrekt als arrodiert diagnostiziert werden, die diagnostische Treffsicherheit betrug 94%. Die MRT stellte nur einen Patienten als richtig arrodiert dar, trotzdem beträgt die diagnostische Treffsicherheit 97%. Aus diesen Werten lässt sich auf Grund des kleinen Kollektivs keine Aussage ziehen. In der Erkennung einer Infiltration in die knöcherne Spongiosa erzielten beide Bildgebungen ähnliche Werte, wobei die Sensitivität der CT mit 68% und die Treffsicherheit von 89% über dem entsprechenden Wert der MRT von 61% und 87% liegt. Die CT konnte 66 von 97 Patienten korrekt als infiltriert abbilden, während die MRT 20 von 33 Fällen richtig darstellte. Die angebliche Überlegenheit der MRT in der Diagnostik einer Spongiosainfiltration können wir nicht bestätigen. Diese Zahlen müssen zudem

deshalb hinterfragt werden, da auch die Verwendung von älteren Generationen der radiologischen Geräte die Werte beeinflusst. In der CT verwendete Schichtdicken über 5 mm können eine Differenzierung zwischen kortikaler Destruktion und tieferer Infiltration erschweren.

Damit sei dargestellt, dass die veröffentlichten Gütekriterien der CT und der MRT in der Detektion einer Knochenbeteiligung ein weites Wertespektrum umfassen. Es besteht weitestgehend keine Einigkeit über die Verlässlichkeit der beiden Bildgebungen. Allerdings berichtet der Großteil der Publikationen übereinstimmend von hohen Spezifitätswerten. Nicht nur unsere Analyse konnte 94% für die CT und 93% für die MRT ermitteln, auch die Zahlen vergangener Studien bewegen sich zwischen 80 bis 100%. Die Tatsache, dass ein Patient ohne knöchernen Mitbeteiligung von beiden radiologischen Verfahren zu einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit richtig als tumorfrei eingestuft wird, verleitet zu der Empfehlung, beide Methoden eher zum Ausschluss als zur Detektion einer knöchernen Beteiligung anzuwenden.

Unsere Daten machen deutlich, dass die Genauigkeit von CT und MRT in der Diagnostik von Knochenbeteiligungen durch Kopf-Hals-Tumoren sehr ähnlich ist. Wir konnten keine statistisch signifikante Überlegenheit einer Methode beweisen, nur eine leicht höhere Übereinstimmung zwischen den CT-Befunden und den pathologischen Ergebnissen feststellen. Daher ist es uns nicht möglich eine Empfehlung für ein radiologisches Verfahren und einen diagnostischen Algorithmus auszusprechen. Es liegt in den Händen des klinischen Behandlers im spezifischen Fall die Vor- und Nachteile jeder Technik abzuwägen und die auf den Patienten abgestimmte Entscheidung für CT oder MRT zu treffen. Insbesondere praktische Aspekte können diese Wahl beeinflussen. In der Entscheidung für die CT muss immer das Material zahntechnischer Restaurationen berücksichtigt werden, da Kronen und Implantate aus Metall Artefakte verursachen und so angrenzende Strukturen nicht mehr ausreichend beurteilt werden können (Klinke et al. 2012; Nakayama et al.

1996). In einer Untersuchung von 44 metallischen und nichtmetallischen dentalen Restaurationsmaterialien lösten 41 Substanzen Artefakte in der CT-Bildgebung aus. Lediglich 13 Werkstoffe waren für Artefakte im MRT verantwortlich (Klinke et al. 2012) (Goerres et al. 2002). Auch die Strahlenbelastung, vor allem im Umgang mit Schwangeren oder Kindern, stellt ein Auswahlkriterium dar. Besonders bei niereninsuffizienten Patienten kommt der MRT große Bedeutung zu. Das iodfreie Kontrastmittel (Gadolinium) ist nierenverträglich und hat niedriges allergisches Potential. Vor einer Entscheidung für die MRT muss immer in Betracht gezogen werden, ob die Compliance und der Zustand des Patienten eine so langandauernde Untersuchung zulassen. Bewegungsartefakte können die Bildqualität einschränken, außerdem bedeutet eine lange Untersuchung für die oft schwerkranken Patienten eine wesentlich höhere Belastung. Wesentliche Entscheidungskriterien im Klinikalltag stellen die schnelle Verfügbarkeit und ein geringer Kostenaufwand einer Untersuchungsmethode dar.

Beurteilt man die Bildgebungen nach den vorliegenden Ergebnissen, können weder CT noch MRT als verlässlich genug eingestuft werden. Keine Bildgebung liefert zuverlässige Informationen, die eine sichere Schlussfolgerung über den knöchernen Status ziehen lassen. Weder die Existenz, noch das Ausmaß der knöchernen Beteiligung durch den angrenzenden Tumor kann präzise vorhergesagt werden. Sollte sich der behandelnde Chirurg ausschließlich auf die Bildgebung durch CT oder MRT verlassen, kann eine Über- bzw. Untertherapie nicht sicher verhindert werden. Die Gefahr der R2-Resektion mit unsauberen Schnitten und eine deshalb notwendig werdende Nachresektion kann ebenso wenig ausgeschlossen werden wie die übermäßige Resektion von Knochengewebe. Der Patient wird möglicherweise einer unnötigen, aufwändigen Rekonstruktionstherapie unterzogen.

Nakayama et al. stellten fest, dass zumindest in der CT eine klare Veränderung der Darstellung von Knochengewebe erzielt werden kann, falls kleine Schichtdicken

gewählt werden, die Scanebene parallel zur Unterkieferebene ausgerichtet wird und eine extra hohe Auflösung im Knochenfenster erreicht wird (Nakayama et al. 2003).

Zwar berichten Studien, dass eine Kombination der Bildgebungen CT, MRT und PET/CT keine signifikant verlässlichere Aussage liefert (Gu et al. 2010). Basierend auf den Werten unserer Studie können wir jedoch empfehlen im Falle einer nicht eindeutigen Aussage der präoperativen CT- oder MRT-Bilder die jeweils andere Untersuchungsmethode als zusätzliches diagnostisches Mittel heranzuziehen. Neben röntgenologischen Verfahren und der sorgfältigen klinischen Untersuchung, konnten vor allem additive radiologische Verfahren in einigen Studien herausragende Ergebnisse erzielen (Ord et al. 1997). Zupi et al. empfehlen eine Kombination der beiden morphologischen Verfahren CT und MRT (Zupi et al. 1996). Van Cann et al. und Loeffelbein et al. arbeiteten heraus, dass eine morphologische Methode in erster Linie für die Primärdiagnostik des Malignoms und die Abklärung des Lymphknotenstatus durchgeführt werden sollte. Insbesondere bei schwierigeren Bedingungen, wie beispielsweise Rezidivtumoren oder nicht eindeutigen Aussagen der Bildgebung, können zusätzliche Informationen durch eine PET oder SPECT-Bildgebung gewonnen werden. Oftmals ist hierdurch eine Klärung der Situation möglich und falsch negative und falsch positive Ergebnisse werden vermieden. Grundsätzlich bewiesen die Kombinationen der Bildgebungen höhere Sensitivitätswerte als CT und MRT allein und können als Methoden von hoher diagnostischer Verlässlichkeit bezeichnet werden. Dabei sollten limitierend die immer noch geringe Verfügbarkeit der Geräte in kleineren Kliniken und die hohen Kosten des Verfahrens bedacht werden (Babin et al. 2008; Becker et al. 2014; Huang et al. 2011; Loeffelbein et al. 2010; Loeffelbein et al. 2014; Rohde et al. 2014; Rumboldt et al. 2006; Van Cann et al. 2008). SPECT/CT konnte in aktuellen Untersuchungen neben der generellen knöchernen Invasion auch das Vorliegen einer kortikalen Arrosion bzw. initialen Beteiligung von Knochen sicher identifizieren (Imola et al. 2001; Kolk et al. 2014). Anhand dieser zuverlässigen Aussagen kann

eine präzise Planung der operativen Therapie vorgenommen werden und auch die Entscheidung der Resektionsart sicherer getroffen werden. Die Vermeidung der Übertherapie durch unnötige oder überzogene Knochenentfernung und der Untertherapie im Sinne einer unvollständigen Beseitigung von Tumorzellen resultiert in einem verbesserten Outcome des Patienten.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie sind bildgebende Verfahren der ersten Wahl beim Staging von Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches. Zeigt sich in diesen Aufnahmen der Verdacht auf eine knöcherne Infiltration von Gesichtsschädelanteilen ist die Mitresektion dieser Knochenanteile in das Gesamttumorpräparat indiziert und hat Auswirkungen auf die Art der Rekonstruktion und das postoperative Outcome. Ziel dieser Studie war es, die Reliabilität der präoperativen CT und MRT Bildgebung bezüglich knöcherner Mitbeteiligung des Gesichtsschädelknochens zu erfassen. Dafür wurden die Daten von 532 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, die präoperativ durch CT, MRT oder beide (n=66) Bildgebungen untersucht wurden, ausgewertet. Die diagnostische Reliabilität wurde anhand des Goldstandards der histopathologischen Befunde erhoben. Dabei erfolgte eine Aufteilung in zwei Kohorten: Die erste Kohorte schließt alle Patienten, auch diejenigen, die auf Grund fehlender Indikation ohne Knochenresektion therapiert wurden, mit ein. Die zweite Kohorte enthält nur Fälle mit Knochenresektion (n=247). Im Gesamtkollektiv erzielten die Befunde von MRT und CT gutes ($\kappa=0,65$) bzw. mäßiges ($\kappa=0,57$) Interrater Agreement mit den histopathologischen Befunden. CT erreichte in der Detektion knöcherner Mitbeteiligung eine Sensitivität von 67,2%, Spezifität von 94,3 und diagnostische Wertigkeit von 85,5%. Die Werte der MRT ergaben 60%, 93,4% und 84,7%. In der zweiten Kohorte zeigte die CT mäßiges ($\kappa=0,43$) und MRT leichtes ($\kappa=0,30$) Interrater Agreement zum

histopathologischen Befund. Knöcherne Mitbeteiligung wurde mittels CT mit einer Sensitivität von 67,2%, Spezifität von 78,8% und diagnostischen Treffsicherheit von 71,4% entdeckt. Korrespondierende Werte der MRT waren 60,0%, 71,4% und 64,7%.

CT und MRT sind probate diagnostische Mittel zum Staging von Tumorgröße und Lymphknotenstatus, liefern jedoch keine ausreichend valide Aussage der knöchernen Beteiligung, da nicht selten falsch positive oder falsch negative Befunde erstellt werden. Beide Bildgebungen lassen Knochenstrukturen richtig als nicht ins Tumorgeschehen involviert erkennen. Deshalb können Aussagen zum Ausschluss einer knöchernen Mitbeteiligung als verlässlich eingestuft werden. Sollte aber der Verdacht auf knöcherne Beteiligung klinisch oder radiologisch im Raum stehen und Relevanz für die Art der Resektion oder Planung der Rekonstruktion haben, raten wir eine weitere Untersuchungsmodalität, wie die SPECT-Diagnostik, durchzuführen, um höhere Planungssicherheit zu haben. Für eine höhere interoperative Flexibilität sind neue Methoden wie z.B. eine intraoperative knöcherne Schnelldiagnostik bereits auf einer klinischen Evaluierungsstufe, um diesem Problem mittelfristig Abhilfe zu verschaffen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abd El-Hafez, Y.G., Chen, C.C., Ng, S.H., Lin, C.Y., Wang, H.M., Chan, S.C., Chen, I.H., Huan, S.F., Kang, C.J., Lee, L.Y., Lin, C.H., Liao, C.T., Yen, T.C. Comparison of PET/CT and MRI for the detection of bone marrow invasion in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncology* 47 (2011) 288-295
2. Abler, A., Roser, M., Weingart, D. [On the indications for and morbidity of segmental resection of the mandible for squamous cell carcinoma in the lower oral cavity]. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 9 (2005) 137-142
3. Acton, C.H., Layt, C., Gwynne, R., Cooke, R., Seaton, D. Investigative modalities of mandibular invasion by squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 110 (2000) 2050-2055
4. Airoidi, M., Garzaro, M., Raimondo, L., Pecorari, G., Giordano, C., Varetto, A., Caldera, P., Torta, R. Functional and psychological evaluation after flap reconstruction plus radiotherapy in oral cancer. *Head and Neck* 33 (2011) 458-468
5. Albuquerque, M.A., Kuruoshi, M.E., Oliveira, I.R., Cavalcanti, M.G. CT assessment of the correlation between clinical examination and bone involvement in oral malignant tumors. *Braz Oral Res* 23 (2009) 196-202
6. Altman, D.G. *Practical statistics for medical research* Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, Fla., 1999
7. Altman, D.G., Bland, J.M. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ* 309 (1994) 102
8. Altman, D.G., Bland, J.M. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ* 308 (1994) 1552
9. Anantharaman, D., Marron, M., Lagiou, P., Samoli, E., Ahrens, W., Pohlabein, H., Slamova, A., Schejbalova, M., Merletti, F., Richiardi, L., Kjaerheim, K., Castellsague, X., Agudo, A., Talamini, R., Barzan, L., Macfarlane, T.V., Tickle, M., Simonato, L., Canova, C., Conway, D.I., McKinney, P.A., Thomson, P., Znaor, A., Healy, C.M., McCartan, B.E., Hashibe, M., Brennan, P., Macfarlane, G.J. Population attributable risk of

- tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncology* 47 (2011) 725-731
10. Andrie, J., Scharfetter, V.H., Schwentner, I., Deibl, M., Sprinzl, G.M. Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate? *Journal of Laryngology and Otology* 123 (2009) 885-888
 11. Ang, K.K., Berkey, B.A., Tu, X., Zhang, H.Z., Katz, R., Hammond, E.H., Fu, K.K., Milas, L. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Research* 62 (2002) 7350-7356
 12. Applebaum, K.M., Furniss, C.S., Zeka, A., Posner, M.R., Smith, J.F., Bryan, J., Eisen, E.A., Peters, E.S., McClean, M.D., Kelsey, K.T. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 99 (2007) 1801-1810
 13. Araki, K., Ariji, E., Shimizu, M., Kanda, S., Ozeki, S., Shinohara, M., Ariji, Y. Computed tomography of carcinoma of the upper gingiva and hard palate: correlation with the surgical and histopathological findings. *Dento-Maxillo-Facial Radiology* 26 (1997) 177-182
 14. Arunachalam, P.S., Putnam, G., Jennings, P., Messersmith, R., Robson, A.K. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 27 (2002) 409-411
 15. Arya, S., Rane, P., Deshmukh, A. Oral cavity squamous cell carcinoma: role of pretreatment imaging and its influence on management. *Clinical Radiology* 69 (2014) 916-930
 16. Aschenbach, R., Esser, D. [Post-therapeutic imaging strategies and follow-up in head and neck malignant tumours]. *HNO* 58 (2010) 749-755
 17. Ash, C.S., Nason, R.W., Abdoh, A.A., Cohen, M.A. Prognostic implications of mandibular invasion in oral cancer. *Head and Neck* 22 (2000) 794-798
 18. Babin, E., Desmots, C., Hamon, M., Benateau, H., Hitier, M. PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas. *Clinical Otolaryngology* 33 (2008) 47-51
 19. Bahadur, S. Mandibular involvement in oral cancer. *Journal of Laryngology and Otology* 104 (1990) 968-971
 20. Balaram, P., Sridhar, H., Rajkumar, T., Vaccarella, S., Herrero, R., Nandakumar, A., Ravichandran, K., Ramdas, K., Sankaranarayanan, R., Gajalakshmi, V., Munoz, N., Franceschi, S. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *International Journal of Cancer* 98 (2002) 440-445
 21. Becker, M., Zaidi, H. Imaging in head and neck squamous cell carcinoma: the potential role of PET/MRI. *British Journal of Radiology* 87 (2014) 20130677
 22. Bernier, J., Cooper, J.S., Pajak, T.F., van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., Ozsahin, E.M., Jacobs, J.R., Jassem, J., Ang, K.K., Lefebvre,

- J.L. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head and Neck* 27 (2005) 843-850
23. Bertz, J., Hentschel, S., R, S., Giersipen, K., Kaatsch, P., Stegmaie, C., Haberland, J., Katalinic, A., Ziegler, H. (2006) *Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v. (DEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (RKI)*
 24. Binahmed, A., Nason, R.W., Abdoh, A.A. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncology* 43 (2007) 780-784
 25. Bolzoni, A., Cappiello, J., Piazza, C., Peretti, G., Maroldi, R., Farina, D., Nicolai, P. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oro-pharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 130 (2004) 837-843
 26. Bongers, V., Hobbelink, M.G., van Rijk, P.P., Hordijk, G.J. Cost-effectiveness of dual-head 18F-fluorodeoxyglucose PET for the detection of recurrent laryngeal cancer. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 17 (2002) 303-306
 27. Brockenbrough, J.M., Petruzzelli, G.J., Lomasney, L. DentaScan as an accurate method of predicting mandibular invasion in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 129 (2003) 113-117
 28. Brouwer, J., Senft, A., de Bree, R., Comans, E.F., Golding, R.P., Castelijns, J.A., Hoekstra, O.S., Leemans, C.R. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is there a role for (18)FDG-PET? *Oral Oncology* 42 (2006) 275-280
 29. Brown, J.S., Blackburn, T.K., Woolgar, J.A., Lowe, D., Errington, R.D., Vaughan, E.D., Rogers, S.N. A comparison of outcomes for patients with oral squamous cell carcinoma at intermediate risk of recurrence treated by surgery alone or with post-operative radiotherapy. *Oral Oncology* 43 (2007) 764-773
 30. Brown, J.S., Browne, R.M. Factors influencing the patterns of invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 24 (1995) 417-426
 31. Brown, J.S., Griffith, J.F., Phelps, P.D., Browne, R.M. A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 32 (1994) 347-359
 32. Brown, J.S., Lowe, D., Kalavrezos, N., D'Souza, J., Magennis, P., Woolgar, J. Patterns of invasion and routes of tumor entry into the mandible by oral squamous cell carcinoma. *Head and Neck* 24 (2002) 370-383

33. Byers, R.M., El-Naggar, A.K., Lee, Y.Y., Rao, B., Fornage, B., Terry, N.H., Sample, D., Hankins, P., Smith, T.L., Wolf, P.J. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head and Neck* 20 (1998) 138-144
34. Campbell, R.S., Baker, E., Chippindale, A.J., Wilson, G., McLean, N., Soames, J.V., Reed, M.F. MRI T staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity: radiological-pathological correlation. *Clinical Radiology* 50 (1995) 533-540
35. Chang, J.S., Lo, H.I., Wong, T.Y., Huang, C.C., Lee, W.T., Tsai, S.T., Chen, K.C., Yen, C.J., Wu, Y.H., Hsueh, W.T., Yang, M.W., Wu, S.Y., Chang, K.Y., Chang, J.Y., Ou, C.Y., Wang, Y.H., Weng, Y.L., Yang, H.C., Wang, F.T., Lin, C.L., Huang, J.S., Hsiao, J.R. Investigating the association between oral hygiene and head and neck cancer. *Oral Oncology* 49 (2013) 1010-1017
36. Chaturvedi, A.K., Engels, E.A., Anderson, W.F., Gillison, M.L. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 26 (2008) 612-619
37. Cheng, L., Sturgis, E.M., Eicher, S.A., Spitz, M.R., Wei, Q. Expression of nucleotide excision repair genes and the risk for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 94 (2002) 393-397
38. Choi, H.Y., Yoon, D.Y., Kim, E.S., Baek, S., Lim, K.J., Seo, Y.L., Yun, E.J. Diagnostic performance of CT, MRI, and their combined use for the assessment of the direct cranial or intracranial extension of malignant head and neck tumors. *Acta Radiologica* 60 (2019) 301-307
39. Close, L.G., Merkel, M., Burns, D.K., Schaefer, S.D. Computed tomography in the assessment of mandibular invasion by intraoral carcinoma. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 95 (1986) 383-388
40. Coatesworth, A.P., MacLennan, K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head and Neck* 24 (2002) 258-261
41. Cruz, I., Van den Brule, A.J., Steenbergen, R.D., Snijders, P.J., Meijer, C.J., Walboomers, J.M., Snow, G.B., Van der Waal, I. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinomas, premalignant lesions and normal mucosa--a study using the polymerase chain reaction. *Oral Oncology* 33 (1997) 182-188
42. Dahlstrom, K.R., Adler-Storthz, K., Etzel, C.J., Liu, Z., Dillon, L., El-Naggar, A.K., Spitz, M.R., Schiller, J.T., Wei, Q., Sturgis, E.M. Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis. *Clinical Cancer Research* 9 (2003) 2620-2626

43. de Groot, J.A., Reitsma, J.B., Moons, K. [Reference standards in diagnostic research: problems and solutions]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 159 (2014) A7202
44. De Stefani, E., Boffetta, P., Ronco, A.L., Correa, P., Oreggia, F., Deneo-Pellegrini, H., Mendilaharsu, M., Leiva, J. Dietary patterns and risk of cancer of the oral cavity and pharynx in Uruguay. *Nutrition and Cancer* 51 (2005) 132-139
45. De Zinis, L.O., Bolzoni, A., Piazza, C., Nicolai, P. 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 (2006) 1131-1135
46. DeAngelis, A., Breik, O., Angel, C., Goh, C., Iseli, T., Nastri, A., McCullough, M., Wiesenfeld, D. Can radiological examination of mandibular bone invasion accurately predict the need for mandibular resection in oral squamous cell carcinoma? *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 48 (2019) 576-583
47. Deprich, R., Naujoks, C., Lind, D., Ommerborn, M., Meyer, U., Kubler, N.R., Handschel, J. Evaluation of the quality of life of patients with maxillofacial defects after prosthodontic therapy with obturator prostheses. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 40 (2011) 71-79
48. Dreiseidler, T., Alarabi, N., Ritter, L., Rothamel, D., Scheer, M., Zoller, J.E., Mischkowski, R.A. A comparison of multislice computerized tomography, cone-beam computerized tomography, and single photon emission computerized tomography for the assessment of bone invasion by oral malignancies. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 112 (2011) 367-374
49. Elahi, A., Bendaly, J., Zheng, Z., Muscat, J.E., Richie, J.P., Jr., Schantz, S.P., Lazarus, P. Detection of UGT1A10 polymorphisms and their association with orolaryngeal carcinoma risk. *Cancer* 98 (2003) 872-880
50. Elahi, A., Zheng, Z., Park, J., Eyring, K., McCaffrey, T., Lazarus, P. The human OGG1 DNA repair enzyme and its association with orolaryngeal cancer risk. *Carcinogenesis* 23 (2002) 1229-1234
51. Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 127 (2010) 2893-2917
52. Ferlito, A., Partridge, M., Brennan, J., Hamakawa, H. Lymph node micrometastases in head and neck cancer: a review. *Acta Oto-Laryngologica* 121 (2001) 660-665
53. Fortin, A., Couture, C., Doucet, R., Albert, M., Allard, J., Tetu, B. Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers? *Journal of Clinical Oncology* 19 (2001) 4107-4116

54. Franceschi, S., Favero, A., Conti, E., Talamini, R., Volpe, R., Negri, E., Barzan, L., La Vecchia, C. Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *British Journal of Cancer* 80 (1999) 614-620
55. Garavello, W., Ciardo, A., Spreafico, R., Gaini, R.M. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 132 (2006) 762-766
56. Ghosh, S.K., Roland, N.J., Kumar, A., Tandon, S., Lancaster, J.L., Jackson, S.R., Jones, A., Lewis Jones, H., Hanlon, R., Jones, T.M. Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck* 31 (2009) 1563-1570
57. Gilbert, S., Tzadik, A., Leonard, G. Mandibular involvement by oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 96 (1986) 96-101
58. Goerres, G.W., Hany, T.F., Kamel, E., von Schulthess, G.K., Buck, A. Head and neck imaging with PET and PET/CT: artefacts from dental metallic implants. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29 (2002) 367-370
59. Gu, D.H., Yoon, D.Y., Park, C.H., Chang, S.K., Lim, K.J., Seo, Y.L., Yun, E.J., Choi, C.S., Bae, S.H. 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 Radiologica* 51 (2010) 1111-1119
60. Hammarstedt, L., Lindquist, D., Dahlstrand, H., Romanitan, M., Dahlgren, L.O., Joneberg, J., Creson, N., Lindholm, J., Ye, W., Dalianis, T., Munck-Wikland, E. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *International Journal of Cancer* 119 (2006) 2620-2623
61. Handschel, J., Naujoks, C., Depprich, R.A., Kubler, N.R., Kropil, P., Kuhlemann, J., Jansen, T.M., Boeck, I., Sproll, K.C. CT-scan is a valuable tool to detect mandibular involvement in oral cancer patients. *Oral Oncology* 48 (2012) 361-366
62. Hashibe, M., Brennan, P., Benhamou, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M.P., Dal Maso, L., Daudt, A.W., Fabianova, E., Fernandez, L., Wunsch-Filho, V., Franceschi, S., Hayes, R.B., Herrero, R., Koifman, S., La Vecchia, C., Lazarus, P., Levi, F., Mates, D., Matos, E., Menezes, A., Muscat, J., Eluf-Neto, J., Olshan, A.F., Rudnai, P., Schwartz, S.M., Smith, E., Sturgis, E.M., Szeszenia-Dabrowska, N., Talamini, R., Wei, Q., Winn, D.M., Zaridze, D., Zatonski, W., Zhang, Z.F., Berthiller, J., Boffetta, P. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute* 99 (2007) 777-789
63. Hashibe, M., Brennan, P., Chuang, S.C., Boccia, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M.P., Dal Maso, L., Daudt, A.W., Fabianova, E., Fernandez, L., Wunsch-Filho, V., Franceschi, S., Hayes, R.B., Herrero, R., Kelsey, K.,

- Koifman, S., La Vecchia, C., Lazarus, P., Levi, F., Lence, J.J., Mates, D., Matos, E., Menezes, A., McClean, M.D., Muscat, J., Eluf-Neto, J., Olshan, A.F., Purdue, M., Rudnai, P., Schwartz, S.M., Smith, E., Sturgis, E.M., Szeszenia-Dabrowska, N., Talamini, R., Wei, Q., Winn, D.M., Shangina, O., Pilarska, A., Zhang, Z.F., Ferro, G., Berthiller, J., Boffetta, P. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 18 (2009) 541-550
64. Hendrikx, A.W., Maal, T., Dieleman, F., Van Cann, E.M., Merkkx, M.A. Cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma: results of the preliminary study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 39 (2010) 436-439
65. Hennemann, B. [Palliative chemotherapy of head and neck cancer: present status and future development]. *Laryngo- Rhino- Otologie* 85 (2006) 172-178
66. Hermans, R. Head and neck cancer: how imaging predicts treatment outcome. *Cancer Imaging* 6 (2006) S145-153
67. Herrero, R., Castellsague, X., Pawlita, M., Lissowska, J., Kee, F., Balaram, P., Rajkumar, T., Sridhar, H., Rose, B., Pintos, J., Fernandez, L., Idris, A., Sanchez, M.J., Nieto, A., Talamini, R., Tavani, A., Bosch, F.X., Reidel, U., Snijders, P.J., Meijer, C.J., Viscidi, R., Munoz, N., Franceschi, S., Group, I.M.O.C.S. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute* 95 (2003) 1772-1783
68. Hohlweg-Majert, B., Metzger, M.C., Voss, P.J., Holzle, F., Wolff, K.D., Schulze, D. Preoperative cervical lymph node size evaluation in patients with malignant head/neck tumors: comparison between ultrasound and computer tomography. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 135 (2009) 753-759
69. Hollows, P., McAndrew, P.G., Perini, M.G. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *British Dental Journal* 188 (2000) 262-265
70. Huang, S.H., Chien, C.Y., Lin, W.C., Fang, F.M., Wang, P.W., Lui, C.C., Huang, Y.C., Hung, B.T., Tu, M.C., Chang, C.C. A comparative study of fused FDG PET/MRI, PET/CT, MRI, and CT imaging for assessing surrounding tissue invasion of advanced buccal squamous cell carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine* 36 (2011) 518-525
71. Imaizumi, A., Yoshino, N., Yamada, I., Nagumo, K., Amagasa, T., Omura, K., Okada, N., Kurabayashi, T. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 27 (2006) 114-122
72. Imola, M.J., Gapany, M., Grund, F., Djalilian, H., Fehling, S., Adams, G. Technetium 99m single positron emission computed tomography scanning

- for assessing mandible invasion in oral cavity cancer. *Laryngoscope* 111 (2001) 373-381
73. Inoue, H., Nibu, K., Saito, M., Otsuki, N., Ishida, H., Onitsuka, T., Fujii, T., Kawabata, K., Saikawa, M. Quality of life after neck dissection. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 132 (2006) 662-666
 74. Iyer, S.G., Pradhan, S.A., Pai, P.S., Patil, S. Surgical treatment outcomes of localized squamous carcinoma of buccal mucosa. *Head and Neck* 26 (2004) 897-902
 75. Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 61 (2011) 69-90
 76. Jones, T.M., Hargrove, O., Lancaster, J., Fenton, J., Shenoy, A., Roland, N.J. Waiting times during the management of head and neck tumours. *Journal of Laryngology and Otology* 116 (2002) 275-279
 77. Kaanders, J.H., Hordijk, G.J., Dutch Cooperative, H., Neck Oncology, G. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiotherapy and Oncology* 63 (2002) 299-307
 78. Kamangar, F., Dores, G.M., Anderson, W.F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of Clinical Oncology* 24 (2006) 2137-2150
 79. King, A.D. Multimodality imaging of head and neck cancer. *Cancer Imaging* 7 Spec No A (2007) S37-46
 80. Klinke, T., Daboul, A., Maron, J., Gredes, T., Puls, R., Jaghsi, A., Biffar, R. Artifacts in magnetic resonance imaging and computed tomography caused by dental materials. *PloS One* 7 (2012) e31766
 81. Koch-Institut, R. (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014. Robert Koch-Institut
 82. Kolk, A., Schuster, T., Chlebowski, A., Lange, P., Scheidhauer, K., Kesting, M., Bissinger, O., Schwaiger, M., Dinges, J., Weitz, J. 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. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41 (2014) 1363-1374
 83. Koo, B.S., Lim, Y.C., Lee, J.S., Choi, E.C. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head and Neck* 28 (2006) 896-901
 84. Kovacs, A.F. Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 33 (2004) 447-453
 85. Kowalski, L.P., Bagietto, R., Lara, J.R., Santos, R.L., Tagawa, E.K., Santos, I.R. Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. *Head and Neck* 21 (1999) 104-110

86. Kroll, S.S., Schusterman, M.A., Reece, G.P., Miller, M.J., Evans, G.R., Robb, G.L., Baldwin, B.J. Choice of flap and incidence of free flap success. *Plastic and Reconstructive Surgery* 98 (1996) 459-463
87. Lane, A.P., Buckmire, R.A., Mukherji, S.K., Pillsbury, H.C., 3rd, Meredith, S.D. Use of computed tomography in the assessment of mandibular invasion in carcinoma of the retromolar trigone. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 122 (2000) 673-677
88. Lee, J.J., Hong, W.K., Hittelman, W.N., Mao, L., Lotan, R., Shin, D.M., Benner, S.E., Xu, X.C., Lee, J.S., Papadimitrakopoulou, V.M., Geyer, C., Perez, C., Martin, J.W., El-Naggar, A.K., Lippman, S.M. Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. *Clinical Cancer Research* 6 (2000) 1702-1710
89. Leslie, A., Fyfe, E., Guest, P., Goddard, P., Kabala, J.E. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *Journal of Computer Assisted Tomography* 23 (1999) 43-49
90. Levendag, P.C., Nowak, P.J., van der Sangen, M.J., Jansen, P.P., Eijkenboom, W.M., Planting, A.S., Meeuwis, C.A., van Putten, W.L. Local tumor control in radiation therapy of cancers in the head and neck. *American Journal of Clinical Oncology* 19 (1996) 469-477
91. Loeffelbein, D.J., Mielke, E., Buck, A.K., Kesting, M.R., Holzle, F., Mucke, T., Muller, S., Wolff, K.D. Impact of nonhybrid ^{99m}Tc-MDP-SPECT/CT image fusion in diagnostic and treatment of oromaxillofacial malignancies. *Molecular Imaging and Biology* 12 (2010) 71-77
92. Loeffelbein, D.J., Souvatzoglou, M., Wanklerl, V., Dinges, J., Ritschl, L.M., Mucke, T., Pickhard, A., Eiber, M., Schwaiger, M., Beer, A.J. Diagnostic value of retrospective PET-MRI fusion in head-and-neck cancer. *BMC Cancer* 14 (2014) 846
93. Marur, S., D'Souza, G., Westra, W.H., Forastiere, A.A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncology* 11 (2010) 781-789
94. Mayne ST, M.D., Winn DM Cancers of the oral cavity and pharynx. Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*, 3rd ed. New York: Oxford University Press (2006) 674-696
95. McGuire, S. *World Cancer Report 2014*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr* 7 (2016) 418-419
96. McGuirt, W.F., Jr., Johnson, J.T., Myers, E.N., Rothfield, R., Wagner, R. Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 121 (1995) 278-282
97. McGurk, M. Effective head and neck cancer management: a consensus document. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 24 (1999) 163

98. Monroe, M.M., Lai, S.Y. Sentinel lymph node biopsy for oral cancer: supporting evidence and recent novel developments. *Current Oncology Reports* 16 (2014) 385
99. Mucke, T., Holzle, F., Wagenpfeil, S., Wolff, K.D., Kesting, M. The role of tumor invasion into the mandible of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 137 (2011) 165-171
100. Mucke, T., Kanatas, A., Ritschl, L.M., Koerdt, S., Tannapfel, A., Wolff, K.D., Loeffelbein, D., Kesting, M. Tumor thickness and risk of lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Oncology* 53 (2016) 80-84
101. Muscatello, L., Lenzi, R., Pellini, R., Giudice, M., Spriano, G. Marginal mandibulectomy in oral cancer surgery: a 13-year experience. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 267 (2010) 759-764
102. Nakayama, E., Yonetsu, K., Yoshiura, K., Araki, K., Kanda, S., Yoshida, K. Diagnostic value of magnetic resonance imaging for malignant tumors in the oral and maxillofacial region. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 82 (1996) 691-697
103. Nakayama, E., Yoshiura, K., Ozeki, S., Nakayama, H., Yamaguchi, T., Yoshikawa, H., Kanda, S., Ohishi, M., Shirasuna, K. The correlation of histologic features with a panoramic radiography pattern and a computed tomography pattern of bone destruction in carcinoma of the mandibular gingiva. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 96 (2003) 774-782
104. O'Brien, C.J., Adams, J.R., McNeil, E.B., Taylor, P., Laniewski, P., Clifford, A., Parker, G.D. Influence of bone invasion and extent of mandibular resection on local control of cancers of the oral cavity and oropharynx. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 32 (2003) 492-497
105. O'Brien, C.J., Carter, R.L., Soo, K.C., Barr, L.C., Hamlyn, P.J., Shaw, H.J. Invasion of the mandible by squamous carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Head and Neck Surgery* 8 (1986) 247-256
106. O'Sullivan, B., Huang, S.H., Su, J., Garden, A.S., Sturgis, E.M., Dahlstrom, K., Lee, N., Riaz, N., Pei, X., Koyfman, S.A., Adelstein, D., Burkey, B.B., Friborg, J., Kristensen, C.A., Gothelf, A.B., Hoebbers, F., Kremer, B., Speel, E.J., Bowles, D.W., Raben, D., Karam, S.D., Yu, E., Xu, W. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncology* 17 (2016) 440-451
107. Offiah, C., Hall, E. Post-treatment imaging appearances in head and neck cancer patients. *Clinical Radiology* 66 (2011) 13-24
108. Ord, R.A., Sarmadi, M., Papadimitrou, J. A comparison of segmental and marginal bony resection for oral squamous cell carcinoma involving the mandible. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 55 (1997) 470-477; discussion 477-478

109. Oreggia, F., De Stefani, E., Boffetta, P., Brennan, P., Deneo-Pellegrini, H., Ronco, A.L. Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncology* 37 (2001) 141-145
110. Pandey, M., Rao, L.P., Das, S.R., Shukla, M. Tumor stage and resection margins not the mandibular invasion determines the survival in patients with cancers of oro-mandibular region. *European Journal of Surgical Oncology* 35 (2009) 1337-1342
111. Patel, R.S., Dirven, R., Clark, J.R., Swinson, B.D., Gao, K., O'Brien, C.J. The prognostic impact of extent of bone invasion and extent of bone resection in oral carcinoma. *Laryngoscope* 118 (2008) 780-785
112. Petti, S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncology* 45 (2009) 340-350
113. Pignon, J.P., Bourhis, J., Domenge, C., Designe, L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet* 355 (2000) 949-955
114. Pitiphat, W., Diehl, S.R., Laskaris, G., Cartsos, V., Douglass, C.W., Zavras, A.I. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *Journal of Dental Research* 81 (2002) 192-197
115. Plataniotis, G.A., Theofanopoulou, M.E., Kalogera-Fountzila, A., Haritanti, A., Ciuleanu, E., Ghilezan, N., Zamboglou, N., Dimitriadis, A., Sofroniadis, I., Fountzilas, G. Prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head-and-neck carcinoma (non-nasopharyngeal) treated by radiotherapy alone or combined radiochemotherapy in a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 59 (2004) 1018-1026
116. Ramqvist, T., Dalianis, T. An epidemic of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC) due to human papillomavirus (HPV) infection and aspects of treatment and prevention. *Anticancer Research* 31 (2011) 1515-1519
117. Rao, L.P., Das, S.R., Mathews, A., Naik, B.R., Chacko, E., Pandey, M. Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 33 (2004) 454-457
118. Regelink, G., Brouwer, J., de Bree, R., Pruim, J., van der Laan, B.F., Vaalburg, W., Hoekstra, O.S., Comans, E.F., Vissink, A., Leemans, C.R., Roodenburg, J.L. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29 (2002) 1024-1030
119. Robbins, K.T., Clayman, G., Levine, P.A., Medina, J., Sessions, R., Shaha, A., Som, P., Wolf, G.T., American, H., Neck, S., American Academy of, O.-H., Neck, S. Neck dissection classification update: revisions proposed by the

- American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 128 (2002) 751-758
120. Rodgers, L.W., Jr., Stringer, S.P., Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Cassisi, N.J., Million, R.R. Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head and Neck* 15 (1993) 16-19
 121. Rodriguez, T., Altieri, A., Chatenoud, L., Gallus, S., Bosetti, C., Negri, E., Franceschi, S., Levi, F., Talamini, R., La Vecchia, C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncology* 40 (2004) 207-213
 122. Rogers, S.N., Brown, J.S., Woolgar, J.A., Lowe, D., Magennis, P., Shaw, R.J., Sutton, D., Errington, D., Vaughan, D. Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncology* 45 (2009) 201-211
 123. Rohde, M., Dyrvig, A.K., Johansen, J., Sorensen, J.A., Gerke, O., Nielsen, A.L., Hoiland-Carlsen, P.F., Godballe, C. 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 50 (2014) 2271-2279
 124. Rumboldt, Z., Gordon, L., Gordon, L., Bonsall, R., Ackermann, S. Imaging in head and neck cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 7 (2006) 23-34
 125. Schlumpf, M.F., Haerle, S. The current role of imaging in head and neck cancer: a clinician's perspective. *Swiss Medical Weekly* 144 (2014) w14015
 126. Shaha, A.R. Preoperative evaluation of the mandible in patients with carcinoma of the floor of mouth. *Head and Neck* 13 (1991) 398-402
 127. Shaw, R.J., Brown, J.S., Woolgar, J.A., Lowe, D., Rogers, S.N., Vaughan, E.D. The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Head and Neck* 26 (2004) 861-869
 128. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., Jemal, A. Cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 64 (2014) 9-29
 129. Silverman, S., Jr., Gorsky, M., Lozada, F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 53 (1984) 563-568
 130. Slootweg, P.J., Hordijk, G.J., Schade, Y., van Es, R.J., Koole, R. Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. *Oral Oncology* 38 (2002) 500-503
 131. Spiro, R.H., Guillaumondegui, O., Jr., Paulino, A.F., Huvos, A.G. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head and Neck* 21 (1999) 408-413
 132. Spiro, R.H., Morgan, G.J., Strong, E.W., Shah, J.P. Supraomohyoid neck dissection. *American Journal of Surgery* 172 (1996) 650-653
 133. Sumi, M., Kimura, Y., Sumi, T., Nakamura, T. Diagnostic performance of MRI relative to CT for metastatic nodes of head and neck squamous cell carcinomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 26 (2007) 1626-1633

134. Takes, R.P., Righi, P., Meeuwis, C.A., Manni, J.J., Knegt, P., Marres, H.A., Spoelstra, H.A., de Boer, M.F., van der Mey, A.G., Bruaset, I., Ball, V., Weisberger, E., Radpour, S., Kruyt, R.H., Joosten, F.B., Lameris, J.S., van Oostayen, J.A., Kopecky, K., Caldemeyer, K., Henzen-Logmans, S.C., Wiersma-van Tilburg, J.M., Bosman, F.T., van Krieken, J.H., Hermans, J., Baatenburg de Jong, R.J. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 40 (1998) 1027-1032
135. Talamini, R., Bosetti, C., La Vecchia, C., Dal Maso, L., Levi, F., Bidoli, E., Negri, E., Pasche, C., Vaccarella, S., Barzan, L., Franceschi, S. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes and Control* 13 (2002) 957-964
136. Talamini, R., Vaccarella, S., Barbone, F., Tavani, A., La Vecchia, C., Herrero, R., Munoz, N., Franceschi, S. Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. *British Journal of Cancer* 83 (2000) 1238-1242
137. Tezal, M., Sullivan, M.A., Reid, M.E., Marshall, J.R., Hyland, A., Loree, T., Lillis, C., Hauck, L., Wactawski-Wende, J., Scannapieco, F.A. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 133 (2007) 450-454
138. Thompson, L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear, Nose, and Throat Journal* 85 (2006) 74
139. To, E.W., Tsang, W.M., Cheng, J., Lai, E., Pang, P., Ahuja, A.T., Ying, M. Is neck ultrasound necessary for early stage oral tongue carcinoma with clinically N0 neck? *Dento-Maxillo-Facial Radiology* 32 (2003) 156-159
140. Tsue, T.T., McCulloch, T.M., Girod, D.A., Couper, D.J., Weymuller, E.A., Jr., Glenn, M.G. Predictors of carcinomatous invasion of the mandible. *Head and Neck* 16 (1994) 116-126
141. Uribe, S., Rojas, L.A., Rosas, C.F. Accuracy of imaging methods for detection of bone tissue invasion in patients with oral squamous cell carcinoma. *Dento-Maxillo-Facial Radiology* 42 (2013) 20120346
142. Van Cann, E.M., Dom, M., Koole, R., Merkx, M.A., Stoeltinga, P.J. Health related quality of life after mandibular resection for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 41 (2005) 687-693
143. Van Cann, E.M., Koole, R., Oyen, W.J., de Rooy, J.W., de Wilde, P.C., Slootweg, P.J., Schipper, M., Merkx, M.A., Stoeltinga, P.J. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 37 (2008) 535-541
144. van den Brekel, M.W., Castelijns, J.A., Stel, H.V., Golding, R.P., Meyer, C.J., Snow, G.B. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective

- comparative study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 250 (1993) 11-17
145. van den Brekel, M.W., Runne, R.W., Smeele, L.E., Tiwari, R.M., Snow, G.B., Castelijns, J.A. Assessment of tumour invasion into the mandible: the value of different imaging techniques. *European Radiology* 8 (1998) 1552-1557
 146. Vergez, S., Moriniere, S., Dubrulle, F., Salaun, P.Y., De Mones, E., Bertolus, C., Temam, S., Chevalier, D., Lagarde, F., Schultz, P., Ferrie, J.C., Badoual, C., Lapeyre, M., Righini, C., Barry, B., Tronche, S., De Raucourt, D., Sforl Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 130 (2013) 39-45
 147. Vidiri, A., Guerrisi, A., Pellini, R., Manciooco, V., Covello, R., Mattioni, O., Guerrisi, I., Di Giovanni, S., Spriano, G., Crecco, M. Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 29 (2010) 73
 148. Wakasugi-Sato, N., Kodama, M., Matsuo, K., Yamamoto, N., Oda, M., Ishikawa, A., Tanaka, T., Seta, Y., Habu, M., Kokuryo, S., Ichimiya, H., Miyamoto, I., Kito, S., Matsumoto-Takeda, S., Wakasugi, T., Yamashita, Y., Yoshioka, I., Takahashi, T., Tominaga, K., Morimoto, Y. Advanced clinical usefulness of ultrasonography for diseases in oral and maxillofacial regions. *Int J Dent* 2010 (2010) 639382
 149. Walker, D.M., Boey, G., McDonald, L.A. The pathology of oral cancer. *Pathology* 35 (2003) 376-383
 150. Wheless, S.A., McKinney, K.A., Zanation, A.M. A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 143 (2010) 650-654
 151. WHO (2015) WHO Health statistics and information systems - Mortality Database.
 152. Wiener, E., Pautke, C., Link, T.M., Neff, A., Kolk, A. Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *European Journal of Radiology* 58 (2006) 113-118
 153. Wittekind, C., Oberschmid, B. [TNM classification of malignant tumors 2010: General aspects and amendments in the general section]. *Pathologie* 31 (2010) 333-334, 336-338
 154. Wolff, D., Hassfeld, S., Hofele, C. Influence of marginal and segmental mandibular resection on the survival rate in patients with squamous cell carcinoma of the inferior parts of the oral cavity. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 32 (2004) 318-323

155. Wolff K.-D., B.F., Beck J. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V., Berlin (2021)
156. Wolff, K.D., Follmann, M., Nast, A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int* 109 (2012) 829-835
157. Woolgar, J.A. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 42 (2006) 229-239
158. Yamashina, A., Tanimoto, K., Sutthiprapaporn, P., Hayakawa, Y. The reliability of computed tomography (CT) values and dimensional measurements of the oropharyngeal region using cone beam CT: comparison with multidetector CT. *Dento-Maxillo-Facial Radiology* 37 (2008) 245-251
159. Zupi, A., Califano, L., Maremonti, P., Longo, F., Ciccarelli, R., Soricelli, A. Accuracy in the diagnosis of mandibular involvement by oral cancer. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 24 (1996) 281-284

8. DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Wolff für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit die Arbeit an seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Dr. Denys Loeffelbein für die Erarbeitung des Themas der Promotionsarbeit, für die außergewöhnliche Geduld und die vielen Ratschläge und Hilfestellungen.

Herrn Alexander Hapfelmeier vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, für die Ermöglichung dieses Studiums, dieser Promotion und die ständige Motivation zum Weiterschreiben.

Zuletzt gilt mein großer Dank Herrn Dr. med. Moritz Lukas für die vielen Motivationshilfen, zahlreichen Ratschläge, Kriseninterventionen und besonders die liebevolle Unterstützung.

