

Die Wertigkeit der Bildgebung in der Tumornachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms

Anne-Maria Gloria von den Hoff

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Zahnheilkunde (Dr. med. dent.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Herbert Deppe

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Oliver Bissinger
2. Prof. Dr. Philipp Paprottka

Die Dissertation wurde am 01.02.2024 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.08.2024
angenommen.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
2	EINLEITUNG.....	3
2.1	Das orale Plattenepithelkarzinom	4
2.1.1	Epidemiologie	4
2.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	5
2.1.3	Präkanzerosen.....	7
2.2	Diagnostik und Symptomatik	9
2.2.1	Klinik	9
2.2.2	Biopsie.....	10
2.2.3	Bildgebende Verfahren.....	12
2.2.4	Klassifikationen.....	13
2.3	Therapie.....	17
2.3.1	Chirurgische Therapie	18
2.3.2	Strahlen-und Chemotherapie.....	20
2.3.3	Palliative Therapie	22
2.4	Rezidive und Zweittumore	23
2.5	Tumornachsorge	25
2.6	Ziel und Fragestellung	29
3	MATERIAL UND METHODE	30
3.1	Patientenkollektiv	30
3.2	Datenerhebung	31
3.3	Statistische Auswertung.....	32
4	ERGEBNISSE	33
4.1	Übersicht	33
4.2	Einflussfaktor Lokalisation der Probeentnahme auf das histopathologische Ergebnis	37

4.3 Einflussfaktor Bildgebung und Kontrastmittelanreicherung auf das histopathologische Ergebnis.....	41
4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	43
5 DISKUSSION	46
5.1 Bildgebung in der Tumornachsorge.....	47
5.2 Bestrahlung und Kontrastmittel als Faktoren in der Bildgebung.....	49
5.3 Nutzen und Risiken der Bildgebung in der Tumornachsorge .	51
5.4 Künstliche Intelligenz als Unterstützung in der Bildgebung... 	53
6 ZUSAMMENFASSUNG	58
7 LITERATURVERZEICHNIS	61
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	80
9 TABELLENVERZEICHNIS	81
10 PUBLIKATION	82
11 DANKSAGUNG	83

1 Abkürzungsverzeichnis

Die Verwendung des männlichen Geschlechts als Schreibstil in der Dissertation dient ausschließlich der vereinfachten Lesegestaltung. Darunter sind alle Geschlechter (m/w/d) zu verstehen und soll nicht als Diskriminierung verstanden werden.

Abb.	Abbildung
CNN	Convolution Neural Network
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
DW	Diffusion- Weighted
DOI	Depth of Invasation
FDG	Fluordesoxyglucose
FU	Fluorouracil
HPV	Humane Pappilomviren
KH	Kieferhöhle
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztherapie
n	number/ Anzahl
ND	Neck-Dissection
OK	Oberkiefer
OPG	Orthopantogramm
OR	Odds Ratio
OPSCC	Oropharyngeales Plattenepithelkarzinom
OSCC	Orales Plattenepithelkarzinom
PE	Probeentnahme
PECA	Plattenepithelkarzinom

PET	Positronen- Emissions- Tomographie
PMV	potentiell maligne Mundschleimhautveränderungen
PVL	proliferative Form der verrukösen Leukoplakie
RCTx	Radiochemotherapie
RTx	Radiotherapie
Tab.	Tabelle
TNM-Stadium	„tumor, node, metastasis“
UICC	Union internationale contre le cancer
UK	Unterkiefer
WHO	World Health Organization

2 Einleitung

Das orale Plattenepithelkarzinom macht etwa 95 Prozent der Mundhöhlenkarzinome aus und ist damit einer der häufigsten oralen Tumore weltweit (Wolff, Follmann et al. 2012, Sarode, Sarode et al. 2018). Die fünf-Jahres-Überlebensrate liegt trotz medizinischer Fortschritte bei nur circa 50 Prozent. Außerdem ist die Entstehung von Rezidiven innerhalb der ersten zwei Jahre mit 76 bis 80 Prozent sehr hoch (Boysen, Lovdal et al. 1992, Cristaldi, Mauceri et al. 2019).

Aufgrund der oben genannten Faktoren spielt die Tumornachsorge des oralen Plattenepithelkarzinom eine bedeutende Rolle und sollte sowohl von Patienten- als auch von Arztseite nicht unterschätzt werden (Hosni, Huang et al. 2019). Das Ziel der Tumornachsorge ist es das Rezidiv so früh wie möglich zu erkennen und im besten Fall, wenn es noch asymptomatisch ist. Durch die Früherkennung verbessern sich die Therapiemöglichkeiten und Heilungschancen und infolgedessen auch die psychische Belastung für den Patienten (Brands, Brennan et al. 2018, Chakraborty, Natarajan et al. 2019, Zocchi, Pietrobon et al. 2019).

Die Bildgebenden Verfahren mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind in der Früherkennung unerlässlich, um vor allem asymptomatische Rezidive zu erkennen. Die Häufigkeit der Anwendung ist dabei individuell zu erörtern, es wird jedoch empfohlen vor allem innerhalb der ersten drei Jahre ein kürzeres Intervall zu wählen, da dort die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs am höchsten ist (Taslim, Leemans et al. 2016, Bissinger, Rau et al. 2017). Leider kommt es häufig vor, dass falsch-positive Diagnosen erstellt werden. Gründe dafür sind Raumforderungen und Kontrastmittelanreicherungen in der Bildgebung. Diese Artefakte kommen des Öfteren durch entzündliche Prozesse oder narbige, posttherapeutische Veränderungen zustande, welche mit einem Tumorgeschehen verwechselt werden. Weniger erfahrene Ärzte tendieren eher dazu Auffälligkeiten in der Bildgebung als Rezidiv zu beurteilen, weil falsch-positive Befunde und eine mögliche unnötige Operation besser ethisch zu vertreten sind als ein falsch-negativer Befund und damit eine inkorrekte Nicht-Behandlung eines möglichen Rezidivs. Um solche Konflikte zu vermeiden, sollten Tumorzentren mit einem erfahrenen Ärzteteam und stetigem fachlichen Austausch bevorzugt werden (Wolff, Follmann et al. 2012).

In unserer Studie untersuchen wir, wie häufig falsch-positive Diagnosen in der Tumornachsorge aufgrund von Veränderungen in der Bildgebung entstehen. Des Weiteren, welche Faktoren Einfluss darauf haben könnten und wie oft die damit verbundenen Operationen und zusätzlichen physischen und psychischen Belastungen für Patienten und Chirurgen hätten vermieden werden können.

2.1 Das orale Plattenepithelkarzinom

2.1.1 Epidemiologie

Das orale Plattenepithelkarzinom (OSCC) ist der sechst häufigste Tumor weltweit, wobei zwei Drittel der Inzidenz Entwicklungsländern zuzuordnen ist (Warnakulasuriya 2009, Ferlay, Soerjomataram et al. 2015, Sarode, Sarode et al. 2018).

Es erkranken jährlich etwa 300.000 Menschen am OSCC, zwei Drittel der betroffenen sind männlich und erkranken am häufigsten ab dem fünfzigsten Lebensjahr (Johnson, Jayasekara et al. 2011, Ferlay, Soerjomataram et al. 2015). Im Vergleich sind auf 100.000 Einwohner 8.7 Männer betroffen, wohingegen nur 3.3 Frauen auf 100.000 Einwohner am oralen Karzinom erkranken (Neville and Day 2002). Außerdem, ist in Studien ein Anstieg der Tumorerkrankung bei jungen Patienten beschrieben, die vor allem im Bereich der Zunge auftritt. Grund hierfür könnte Mangelernährung und/ oder mögliche genetische Veranlagung sein (La Vecchia, Tavani et al. 1997, Johnson, Jayasekara et al. 2011). Allgemein wird das OSCC in 40 bis 50 Prozent der Fälle an der Zunge lokalisiert (Warnakulasuriya 2009). Die weltweiten Todesfälle liegen bei etwa 145.000 pro Jahr, wovon 77 Prozent der Fälle auf Entwicklungsländer zurückzuführen sind (Ferlay, Soerjomataram et al. 2015).

Besonders zu erwähnen sind hierbei Länder in Südostasien, Lateinamerika, Inselstaaten im Pazifik, sowie Länder in West- und Osteuropa (besonders Ungarn und Frankreich). In Indien und Sri Lanka ist das OSCC, der meistverbreitete Tumor und macht etwa 25 Prozent aller Tumorerkrankungen aus. Auch zeigt eine Studie, dass auf den Marianeninseln die Sterberate am OSCC am fünft höchsten ist. Es ist zu erkennen, dass neben dem Herkunftsland auch die dortigen Traditionen und Lebensweisen, wie zum Beispiel das Betelnusskauen und andere Ernährungsformen, Einfluss auf hohe Inzidenzraten haben (Warnakulasuriya 2009, Johnson, Jayasekara et al. 2011, Narayanan, Finegersh et al. 2020).

2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Neben Herkunft, Alter und Geschlecht des Patienten sind auch andere, endogene sowie exogene, Faktoren zu beachten, welche das Risiko für eine Erkrankung am OSCC erhöhen.

Zu den endogenen Risikofaktoren zählen unter anderem die Humanen Papillomviren (HPV), besonders die des Typens 16 (La Vecchia, Tavani et al. 1997, Johnson, Jayasekara et al. 2011). Es besteht ein 6.2- fach höheres Risiko mit HPV16 an einem oralen Plattenepithelkarzinom zu erkranken. Im Vergleich ist mit HPV6 das Risiko für eine Erkrankung nur um das 2.9-fache erhöht (La Vecchia, Tavani et al. 1997). Marur et al. zeigt, dass 60 Prozent der Kopf-Hals-Tumore in den USA auf das HPV16 zurückzuführen sind. In Europa sind 90 Prozent dieser Tumorerkrankungen mit dem HPV16 assoziiert. Zudem beschreibt die Studie, dass häufig jüngere Patienten betroffen sind, was vermutlich auf häufig wechselnde Sexualpartner zurückzuführen ist (Marur, D'Souza et al. 2010). Die Lokalisation der HPV positiven Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome sind vor allem im Bereich der lingualen und palatinalen Tonsillen nachzuweisen (Marur, D'Souza et al. 2010). Dabei ist es wichtig zu differenzieren, ob es sich um ein OSCC oder ein Oropharynxkarzinom (OPSCC) handelt. HPV stellt insgesamt einen deutlich irrelevanten Risikofaktor für das OSCC als für das OPSCC dar (Götz, Drecoll et al. 2016).

Ein weiterer endogener Risikofaktor ist genetischen Ursprungs. Dieser ist auf eine positive Familienhistorie zurückzuführen und vor allem für jüngere Patienten von großer Bedeutung (Hirota, Braga et al. 2008). Die Studie vergleicht ältere mit jüngeren (< 40 Jahre) Patienten und zeigt, dass vor allem jüngere Patienten weniger stark Alkohol und Nikotin als exogene Noxen konsumieren aber in 84.6 Prozent eine positive Familienanamnese bezüglich Malignität haben (Hirota, Braga et al. 2008). Erschwerend kommt hinzu, dass das Risiko größer ist an einem OSCC zu erkranken, wenn Geschwister eine positive Anamnese aufweisen (Johnson, Jayasekara et al. 2011).

Zu den exogenen Noxen zählen als Hauptrisikofaktoren vor allem Alkohol- und Nikotinabusus, aber auch eine unausgewogene Ernährung (Blot, McLaughlin et al. 1988, Johnson, Jayasekara et al. 2011). Die meisten Patienten konsumieren regelmäßig Alkohol und sind Raucher. Beide Risikofaktoren haben einen synergistischen Effekt und können das Risiko auf das 35-fache erhöhen (Blot,

McLaughlin et al. 1988). Es ist vor allem dann nachzuweisen, wenn Patienten mehr als 2 Zigarettenpackungen/ Tag und mehr als vier alkoholische Getränke/ Tag, insbesondere hochprozentigen Alkohol, konsumieren (Blot, McLaughlin et al. 1988). Betrachtet man die Faktoren einzeln erkennt man, dass sie auch unabhängig voneinander ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung am OSCC darstellen. Nach jahrelangem Alkoholkonsum ist ein steigendes Risiko zu verzeichnen. Ethanol verändert den intrazellulären Stoffwechsel und sein Metabolit Acetaldehyd besitzt im Körper eine karzinogene Eigenschaft (Blot, McLaughlin et al. 1988, La Vecchia, Tavani et al. 1997, Johnson, Jayasekara et al. 2011). Ebenso sind zwei Drittel der oralen Karzinome mit starkem Rauchen assoziiert (Blot, McLaughlin et al. 1988). Auch haben Raucher ein fünf- bis neunfach erhöhtes Risiko für ein orales Karzinom als Nichtraucher. Zusätzlich besteht ein zwei- bis sechsfach erhöhtes Risiko an einem Rezidiv zu erkranken, wenn sie nach der Erstdiagnose nicht mit dem Rauchen aufhören (Silverman and Griffith 1972, Neville and Day 2002). Ein rückläufiges Risiko ist erst dann zu sehen, wenn die Patienten über 20 Jahre Nichtraucher sind (Blot, McLaughlin et al. 1988).

Ein weiterer Risikofaktor ist das Kauen der Betelnuss, welches in Entwicklungsländern im Südostasiatischem Raum und auf den Pazifischen Inseln beliebt ist. Es erzeugt ein Gefühl von Freude und Zufriedenheit und ist besonders bei der jüngeren Bevölkerung und bei Frauen weit verbreitet (Neville and Day 2002, Gupta and Johnson 2014, Narayanan, Finegersh et al. 2020). Die in der getrockneten Frucht enthaltenen Alkaloide bilden beim Kau- und Verdauungsprozess im Mund und Magen Nitrosamine. Diese sind nachweislich karzinogen und auch beim Zigarettenrauchen nachzuweisen (Johnson, Jayasekara et al. 2011). Außerdem sorgt das zugefügte Calciumhydroxid für Erosionen an der Mundschleimhaut, wodurch die Penetration für die karzinogenen Stoffe der Betelnuss erhöht sind (Johnson, Jayasekara et al. 2011). Patienten, die Betelnüsse kauen, haben ein 13-fach erhöhtes Risiko für eine Erkrankung am OSCC, eine höhere Tumorklassifizierung (III- IV), einen kürzeren Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs, sowie eine höhere Sterblichkeitsrate (Narayanan, Finegersh et al. 2020). Deshalb ist es als starker, unabhängiger Risikofaktor vor allem in Entwicklungsländern zu bewerten. Mögliche gemeinnützige Untersuchungs- und Aufklärungsprogramme für eine frühe Diagnose sollten in Betracht gezogen werden, um die Erkrankung am OSCC zu senken (Gupta and Johnson 2014, Narayanan, Finegersh et al. 2020).

Neben den oben genannten Risikofaktoren spielt eine ausgewogene Ernährung eine wichtige Rolle in der Prävention des oralen Plattenepithelkarzinoms. In Europa sind etwa 5000 Todesfälle im Jahr am OSCC und 15 Prozent der oropharyngealen Tumore weltweit auf eine unausgewogene Ernährung zurückzuführen. Unausgewogene Ernährung bedeutet eine hohe kalorische Ernährung, ungesunde Fette, wenig Mikronährstoffe, et cetera (La Vecchia, Tavani et al. 1997, Taghavi and Yazdi 2007). So können frisches Obst und Gemüse, Antioxidantien und Tee das Risiko für eine Erkrankung senken (La Vecchia, Tavani et al. 1997, Taghavi and Yazdi 2007). Insbesondere reduzieren die regelmäßige Einnahme von Obst und Gemüse das Risiko um 50 Prozent (Pavia, Pileggi et al. 2006). Auch Mikronährstoffe wie Vitamin C, Zink, Folsäure vor allem aber Vitamin E und beta-Carotinoide besitzen eine präventive Wirkung (Schwartz and Shklar 1988, Shklar, Schwartz et al. 1990, Taghavi and Yazdi 2007). Darüber hinaus senken eine gute Mundhygiene, sowie jährliche Zahnarztbesuche, vor allem in der Nachsorge bei Zahnprothesenträgern, das Risiko für eine Kopf-Hals-Tumorerkrankung (Hashim, Sartori et al. 2016).

2.1.3 Präkanzerosen

Unter Präkanzerosen versteht man verändertes Gewebe, in dem ein Karzinom leichter auftreten kann (Grajewski and Groneberg 2009). Seit 2017 hat die WHO den Begriff potentiell maligne Mundschleimhautveränderungen (PMV) eingeführt, welcher den Überbegriff der Präkanzerosen ersetzen soll (Reichart, Sciubba et al. 2018). Dadurch soll eine internationale Vereinfachung der verschiedenen Begriffe und Definitionen erreicht werden.

Die häufigste Form der PMV stellt die orale Leukoplakie dar (Grajewski and Groneberg 2009). Neben ihr gibt es die proliferative Form der verrukösen Leukoplakie (PVL), Erythro(leuko)plakie, Lichen planus, aktinische Keratose, orale submuköse Fibrose, Nikotin Stomatitis, etc. (Neville and Day 2002, Warnakulasuriya, Johnson et al. 2007). Diese fallen alle unter den Begriff der potentiell malignen Mundschleimhautveränderungen fallen.

Die orale Leukoplakie beschreibt einen weißlichen, nicht abwischbaren Belag, welcher sonst keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden kann (Kramer, Lucas et al. 1978). Prädilektionsstellen sind vor allem die bukkale Mucosa, der retroanguläre Bereich, der Alveolarfortsatz, Mundboden, Zunge und Lippe. Die Schwere der

Verlaufsform ist abhängig vom Ort der Entstehung und auch der Tabakkonsum spielt eine Rolle in der Entwicklung der oralen Leukoplakie (Waldron and Shafer 1975, Napier and Speight 2008). Man unterscheidet die homogene von der inhomogenen Form. Die inhomogene orale Leukoplakie weist ein höheres Risiko für eine Tumorentwicklung auf und wird nochmals in drei Stufen von Dysplasiegraden unterteilt: geringgradig, mittelgradig, hochgradig (Warnakulasuriya, Johnson et al. 2007, Napier and Speight 2008). Die maligne Entartungsrate variiert zwischen 3.6 Prozent und 17.5 Prozent und tritt vor allem im mittleren bis hohen Alter auf nach etwa 1.5 Jahren der Erstbefundung (Neville and Day 2002, Napier and Speight 2008). Waldron et al. stellte in seiner Studie fest, dass in 19.9 Prozent der Biopsien auffällige Dysplasien von einer geringen Form bis zum Karzinom zu erkennen waren (Waldron and Shafer 1975). Aufgrund dessen sind engmaschige Kontrollen unabdingbar, sobald die Mundschleimhautveränderung länger als 14 Tage andauert.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf die proliferative Form der verrukösen Leukoplakie gelegt werden. Diese ist in 70.3 Prozent der Fälle ein Vorläufer des OSCC (Silverman and Gorsky 1997). Zudem ist die totale Resektion als Therapie der Wahl nicht immer möglich, weshalb eine hohe Rezidivrate zugrunde liegt. Die PVL stellt sich klinisch oft als Entzündungsprozess und Keratinisierung dar (Batsakis, Suarez et al. 1999).

Die Erythroplakie beschreibt einen feuerroten Fleck, der oft asymptomatisch, flach mit weicher oder granulierender Oberfläche ist und keiner anderen Erkrankung zuzuordnen ist. Die Darstellung mit rot-weißen Arealen ist als Erythroleukoplakie zu bezeichnen (Batsakis, Suarez et al. 1999, Neville and Day 2002, Warnakulasuriya, Johnson et al. 2007). Die Erythroplakie besitzt höchstes Entartungsrisiko und stellt den direkten Vorläufer des oralen Plattenepithelkarzinoms dar. Die homogene Form ist am gefährlichsten einzustufen und zeigt sich häufig bei Befundung als Karzinoma in situ. Prädilektionsstellen sind der Mundboden, sowie die Gingiva des Unterkiefers (Reichart and Philipsen 2005).

Alle potentiell malignen Mundschleimhautveränderungen können Vorläufer des oralen Plattenepithelkarzinoms sein und bedürfen engmaschigen Kontrollen, sowie Sensitivität des Patienten, um eine frühzeitige Diagnose und Therapie einleiten zu können.

2.2 Diagnostik und Symptomatik

Die Diagnosesicherung des oralen Plattenepithelkarzinoms erfolgt in den meisten Fällen durch klinische Untersuchungen, Biopsien und Bildgebungen in Form von OPG, CT und MRT in Abhängigkeit vom Fortschritt des Tumorstadium (Markopoulos 2012). Es ist bekannt, dass viele Patienten oft zu lange warten bis der Hauszahnarzt aufgesucht wird, um die Veränderung abklären zu lassen. Gründe dafür sind, dass sich das OSCC in den Anfangsstadien asymptomatisch darstellt und, wenn erste Symptome auftreten diese auch mit einer Gingivitis oder Parodontitis verwechselt werden können (Neville and Day 2002). Hinzu kommt, dass Patienten mangelhaft über Mundhöhlenkarzinome aufgeklärt sind und dadurch erste Symptome ignoriert oder nicht erkannt werden (Markopoulos 2012, Rivera 2015). Leider konnten Studien auch zeigen, dass bei der jährlichen zahnärztlichen Kontrolluntersuchung, die intraorale Befundung inklusive Schleimhaut- und Zungeninspektion nur unzureichend, bis gar nicht ausgeführt wird. Infolgedessen kann auch keine Sensitivität beim Patienten für Präkanzerosen aufgebaut werden (Yellowitz, Horowitz et al. 1998, Horowitz, Drury et al. 2000).

Wenn die Veränderung länger als zwei Wochen andauert, sollten, bei Verdacht auf ein OSCC, so schnell wie möglich weitere Therapieschritte eingeleitet werden, da dadurch die Behandlungschancen und Überlebensrate des Patienten verbessert werden können (Chiou, Lin et al. 2016, Chakraborty, Natarajan et al. 2019).

2.2.1 Klinik

Das orale Plattenepithelkarzinom stellt sich klinisch im Anfangsstadium oft als Erythroplakie und Leukoplakie symptomlos dar. Im weiteren Wachstum kann es zu bleibenden Ulzerationen mit irregulären Arealen bis hin zu exophytischem Wachstum mit einer wuchernden und/oder papillären Oberfläche kommen (Neville and Day 2002, Bagan, Sarrion et al. 2010). Während der Tumor sich zu Beginn asymptomatisch darstellt, werden im weiteren Tumorverlauf, vor allem in Stadien III und IV, in 88.1 Prozent der Fälle Schmerzen als häufigstes Symptom angegeben (Cuffari, Tesseroli de Siqueira et al. 2006).

Darüber hinaus zählen zu den intraoralen Symptomen: Foetor, Blutung, Zahnlockerung bis zu Zahnverlust, schlechter Prothesenhalt, Taubheitsgefühl,

Schwellungen, Sprech- und Schluckstörungen. Die Patienten klagen über Fieber, Müdigkeit, Leistungsabfall, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme als allgemeine Symptomatik (Neville and Day 2002).

Am häufigsten betroffen ist in 40 Prozent der Fälle die Zunge, gefolgt vom Mundboden und der Lippe (Neville and Day 2002, Bagan, Sarrion et al. 2010, Markopoulos 2012, Rivera 2015). Tandon et al. beschreibt in seiner Studie, dass in 31.47 Prozent die bukkale Schleimhaut betroffen ist. Die Studie zeigt auch, dass die Herkunft des Patienten und seine Gewohnheiten, wie Betelnuss kauen, Rauchen und Alkoholkonsum, Einfluss auf die Lokalisation des OSCC haben. So konnte gezeigt werden, dass in Indien vor allem der bukko-gingivale Komplex betroffen ist und in westlichen Ländern Zunge und Mundboden die Hauptlokalisierung darstellen (Tandon, Dadhich et al. 2017). Die Studie von Jovanovic et al. unterstreicht diesen Aspekt, indem aufgezeigt wird, welche anatomischen Bereiche durch Nikotin- und Alkoholabusus betroffen sind. Der Mundboden, der retromolare Bereich, sowie die Zunge waren am häufigsten betroffen, die bukkale Schleimhaut am wenigsten (Jovanovic, Schulten et al. 1993).

Gründe für den Zusammenhang zwischen Nikotin- und Alkoholabusus zu der anatomischen Lokalisation des OSCC liegen auf der einen Seite darin, dass der Speichel als Art Speicher für die kanzerogenen Stoffe funktioniert. Zudem spielt die Dicke der Keratinisierung der Schleimhaut eine wichtige Rolle, wodurch die Diffusion der kanzerogenen Stoffe beeinflusst werden kann (Mashberg and Meyers 1976, Pentenero, Giaretti et al. 2011).

2.2.2 Biopsie

Die Biopsie ist bei klinischer Symptomatik und radiologischer Auffälligkeit unabdingbar zur Diagnosesicherung. Durch die Probeentnahme kann eine erste Klassifizierung der Tumorentität erfolgen, wodurch die weiteren Behandlungsschritte individuell gestaltet werden können. Dabei ist es ratsam, dass zuerst die Bildgebung vor der Biopsie erfolgen soll. Durch eine vorzeitige Probeentnahme vor der Bildgebung kann die Kontrastmittelanreicherung im CT und MRT und somit die Befundung aufgrund von Entzündungsprozessen verfälscht sein (Huopainen, Jouhi et al. 2021).

Die Biopsie, insbesondere die Skalpellbiopsie, gilt in der Diagnostik als Goldstandard. Nachteilig ist zu bewerten, dass frühe Tumorstadien bei inadäquater Durchführung unentdeckt bleiben können (Lane, Gilhuly et al. 2006, Bugshan and Farooq 2020).

Es wird dabei die Exzisions- von der Inzisionsbiopsie unterschieden. Erstere wird bei einer Läsion bis circa 1 cm durchgeführt und diese in toto entfernt. Die Inzisionsbiopsie wird bei Veränderungen über 1 cm angewendet (Schmidt-Westhausen and Ebhardt 2012).

Die Probeentnahme sollte dabei aus der tumorösen Veränderung erfolgen, ohne nekrotisches und ulzerierendes Gewebe einzuschließen, um eine genaue histopathologische Untersuchung zu ermöglichen (Vergez, Morinière et al. 2013). Darüber hinaus muss die Größe und Tiefe der Inzision beachtet werden und am Tumorrand erfolgen, um einen Vergleich zum gesunden Gewebe zu erhalten (Masthan, Sankari et al. 2013). Lee et al. beschreibt in seiner Studie, dass mehrere kleinere Biopsien eine falsche Diagnose um 11.9 Prozent vermindert und folglich weniger Tumore übersehen werden (Lee, Hung et al. 2007).

Eine weitere Methode stellt die Bürstenbiopsie dar (Velleuer, Dietrich et al. 2020). Die Durchführung erfolgt mit einem Oberflächenanästhetikum und anschließenden mindestens 10-maligen Bürsten über die Läsion. Die Bürstenbiopsie ist der Skalpellbiopsie deutlich unterlegen, da es eine hohe Rate an falsch negativen Befunden gibt und diese zur finalen Diagnose nicht als ausreichend betrachtet werden soll (Mehrotra, Hullmann et al. 2009).

Zusätzliche Möglichkeiten zur Biopsie stellt zum einen die Fluoreszenz dar, welche perioperative Unterschiede mit einer Sensitivität von 98 Prozent aufzeigen können (Lane, Gilhuly et al. 2006). Unterstützend zur Früherkennung des oralen Plattenepithelkarzinoms können zudem auch Biomarker im Speichel sein (Bugshan and Farooq 2020).

Abschließend ist festzustellen, dass eine Biopsie von erfahrenen (Zahn-)Ärzten durchgeführt werden sollte. So kann eine genaue Diagnose erstellt werden und belastende erneute Probeentnahmen, für Patient und Behandler, vermieden werden (Logan and Goss 2010, Masthan, Sankari et al. 2013).

2.2.3 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren sind wie die Biopsie unabdingbar in der Diagnostik und Klassifizierung des oralen Plattenepithelkarzinoms. Zugehörig sind vor allem das Orthopanthogramm (OPG), die Computertomografie (CT), sowie die Magnetresonanztomografie (MRT). Die CT und MRT-Diagnostik sind die Standardverfahren in der Bildgebung. Vorteile beider Verfahren sind, dass man eine Weichteil- sowie Knochenfensterung einstellen kann, um somit genauere Diagnosen in Bezug auf die Dimensionen des Tumors stellen kann. Allgemein ist die CT besser, um mögliche Knocheninfiltrationen des Tumors darzustellen, wohingegen die MRT besser Weichgewebs- und Muskelveränderungen darstellt (Wiener, Pautke et al. 2006, Mahajan, Ahuja et al. 2020). Für die richtige Interpretation der Bildgebung ist ein interdisziplinärer Austausch zwischen Chirurgen und Radiologen essenziell, um wichtige Patientendaten und mögliche Artefakte richtig einschätzen zu können (Wolff, Follmann et al. 2012, Vergez, Morinière et al. 2013). Artefakte können vor allem aus Entzündungsprozessen oder auch aufgrund von Zahnfüllungen, Kronen und Implantaten entstehen (Bissinger, Kirschke et al. 2016, Bissinger, Probst et al. 2017). Bewegungsartefakte entstehen meistens bei der MRT-Bildgebung, da diese bei Kopf-Hals-Untersuchungen mit etwa 20 bis 30 Minuten Dauer deutlich länger ist als die CT-Bildgebung mit 15 Minuten. In der onkologischen Bildgebung ist die Kontrastmittelgabe sehr häufig angewandt, welche die Ausdehnung des Tumors umschreibt. Leider kann es auch zu falsch positiven Befunden führen, da benignes entzündliches Gewebe ebenfalls Kontrastmittel anreichert. Die Kontrastmittelgabe ist daher mit dem behandelnden Radiologen abzusprechen und präoperativ sinnvoll zur Bestimmung des DOI (Vergez, Morinière et al. 2013, Baba, Ojiri et al. 2021). Zum Ausschluss eines Lymphknotenbefalls hat das PET-CT und auch das FDG-PET/CT eine höhere Spezifität. Zusätzlich ist es in der Früherkennung und Tumornachsorge eine beliebte Methode, um genauere Diagnosen zu erlangen (Neville and Day 2002, Suenaga, Kitajima et al. 2016). Rosenbaum et al. zeigte, dass Letzteres jedoch häufig zu Artefakten in der Tumordarstellung neigt, da auch benignes entzündliches Gewebe FDG verstoffwechselt (Rosenbaum, Lind et al. 2006).

Zusammenfassend ist die Bildgebung für die Diagnostik und Früherkennung des oralen Plattenepithelkarzinoms unersetzlich, sollte aber mit einem erfahrenem

interdisziplinären Team durchgeführt werden, um die richtige Therapie und Behandlung des Patienten festzulegen (Wolff, Follmann et al. 2012).

2.2.4 Klassifikationen

Nachdem die Diagnose gesichert ist durch die klinischen, histopathologischen und bildgebenden Untersuchungen, erfolgt das Staging des Tumors. Dabei wird der Tumor anhand seiner Eigenschaften nach den UICC-Tumorstadien klassifiziert. Zu den Tumorstadien zählen: die T-Klassifikation (T, Tabelle 1), welche die Tumorausdehnung und Invasionsstiefe beschreibt; die N-Klassifikation (N, Tabelle 2), welche den Befall regionärer Lymphknoten aufzeigt, sowie die M-Klassifikation (M, Tabelle 3), welche mögliche Fernmetastasen beschreibt. Da das TNM-Stadium oft nicht ausreichend ist, werden noch andere Kriterien hinzugezogen, um die bestmögliche Therapie für den Patienten zu eruieren. Darunter fallen unter anderem der R-Status (Tabelle 4), der nach erfolgter Operation zeigt, ob noch ein Residualtumor vorhanden ist. Zudem das Grading (Tabelle 5), das den Differenzierungsgrad des Tumors beschreibt. Darüber hinaus sind weitere Faktoren: Veneninvasion (V), perineurale Invasion (Pn), Lymphgefäßinvasion (L). In Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des Stagings, wird die TNM-Klassifikation mit einem „c“ (clinical, cTNM) für präoperativ oder „p“ (pathological, pTNM) für postoperativ bezeichnet (Wolff, Follmann et al. 2012).

Die TNM-Klassifikation ist wichtig für die Therapie des Patienten, da eine erste Prognose, sowie individuell ein bestmöglicher Behandlungsplan angepasst an den Tumor des Patienten erstellt werden kann (Almangush, Mäkitie et al. 2020). Das TNM-Stadium, die UICC-Klassifikation, sowie der R-Status haben unter anderem als prognostische Faktoren einen großen Einfluss auf die postoperative Überlebensrate des Patienten (Loeffelbein, Ritschl et al. 2017). Safi et al. zeigt, dass eine höhere N-Klassifizierung, ein höheres UICC-Stadium und ein höheres Grading, größere Risiken für ein Rezidiv bürgen als niedrigere Klassifizierungen (Safi, Grandoch et al. 2017). Zudem lässt ein niedriger T-Status (T1/T2) auf eine bessere Chance der Genesung hoffen als T3- / T4-Stadien (Ghoshal, Mallick et al. 2006). Eine weitere Studie zeigt, dass das N- und T-Stadium, das Grading, sowie die Lokalisation bei Kopf-Hals-Tumoren im Zusammenhang mit Fernmetastasen stehen. Patienten mit einem N1-/N2-Stadium weisen in dieser Studie in über 90 Prozent der Fälle eine Metastasenfreie Überlebensrate auf (Fortin, Couture et al. 2001). Patienten, die unter einem pN3

oralen Plattenepithelkarzinom leiden, erliegen 3,5 -mal so oft ihrem Krebsleiden als Patienten, die einen pN0 Tumor diagnostiziert bekommen haben. Somit ist das N-Stadium einer der wichtigsten prognostischen Faktoren (Zanoni, Montero et al. 2019). Die perineurale Invasion gilt als weiterer wichtiger Faktor für die weitere Therapieplanung des Patienten. Eine Studie beschreibt, dass durch perineurale Invasion die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 57.23 Prozent liegt. Patienten, die keine perineurale Invasion aufzeigen, haben eine um etwa 18 Prozent höhere (73.88%) 5-Jahres-Überlebensrate (Garzino-Demo, Zavattero et al. 2016).

Das zeitliche Intervall zwischen Diagnose, Staging und Therapie sollte so kurz wie möglich gewählt werden, da dadurch die Behandlungschancen des Patienten deutlich verbessert werden können (Chiou, Lin et al. 2016).

T-Klassifikation	Definition
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größte Tumorausdehnung ≤2 cm, Invasionstiefe (depth of invasion, DOI) ≤5 mm
T2	Größte Tumorausdehnung ≤2 cm, DOI >5 mm und ≤10 mm ODER Tumor >2 cm aber ≤4 cm, und DOI ≤10 mm
T3	Größte Tumorausdehnung >4cm ODER jeder Tumor >10 mm DOI
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen

TAB. 1: T-KLASSIFIKATION DES ORALEN PLECA NACH UICC-KRITERIEN 2021 (WITTEKIND 2016)

N-Klassifikation	Definition
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3cm und ENE(-)
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3 cm und ENE(+); oder Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten 3 bis 6 cm und ENE(-)
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE(-)
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE(-)
N3a	Metastase in solitärem Lymphknoten größer 6 cm und ENE(-)
N3b	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten größer 3 cm und ENE(+); ODER Metastase in multiplen ipsilateralen, kontralateralen ODER bilateralen Lymphknoten, davon mindestens eine ENE(+); ODER Metastase in einem solitären kontralateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner und ENE(+). ENE=extranodal extension: extranodales Wachstum

TAB.2: N-KLASSIFIKATION DES ORALEN PLECA NACH UICC-KRITERIEN 2021 (WITTEKIND 2016)

M-Klassifikation	Definition
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

TAB.3:M-KLASSIFIKATION DES ORALEN PLECA NACH UICC- KRITERIEN 2021 (WITTEKIND 2016)

R-Status	Definition
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

TAB. 4: RESIDUALTUMOR- STATUS (WITTEKIND 2016)

Grading	Definition
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

TAB. 5: DIFFERENZIERUNGSGRAD (WITTEKIND 2016)

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

TAB.6: TNM-STADIEN NACH UICC-KRITERIEN 2021 (WITTEKIND 2016)

2.3 Therapie

Die Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms unterteilt sich in die kurative und palliative Therapie. Zu den kurativen Therapieformen gehören die chirurgische Therapie, die Radiotherapie, sowie Kombinationen aus diesen mit und ohne Chemotherapie. Welche Art der Therapieformen gewählt werden ist vor allem abhängig vom Tumorstadium und der Resektabilität des Tumors (Ghoshal, Mallick et al. 2006). Allgemein gilt, je früher das orale Plattenepithelkarzinom erkannt wird und je früher die Therapie beginnt, desto besser sind die Heilungschancen für den Patienten. Chiou et al. beschreibt, dass sich ab circa 21 Tagen Verzögerung die Überlebensrate signifikant verschlechtert. Gründe dafür sind in den meisten Fällen entweder die Ignoranz des Patienten oder das Versagen des Gesundheitssystem (Chiou, Lin et al. 2016). Die 5-Jahres-Überlebensrate wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und liegt bei circa 51 Prozent. Dies liegt an den unterschiedlichen prognostischen Faktoren der Patienten, wie Alter, Tumorstadium, noduläres Wachstum, Therapieerfolg,

etc. (Garzino-Demo, Zavatiero et al. 2016, Zanoni, Montero et al. 2019). Die größte Herausforderung der Therapie des OSCC liegt in der Verminderung von Rezidiven und der damit erhöhten Letalitätsrate, sowie in der Vereinbarung von ästhetischer, funktioneller Rekonstruktion mit Patientenwünschen und den Möglichkeiten des Chirurgen (Haffty, Son et al. 1993).

2.3.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie stellt die Therapie der Wahl des oralen Plattenepithelkarzinoms dar. Bei geringen Tumorstadium (T1/T2) wird oft rein chirurgisch vorgegangen mit entsprechender Rekonstruktion. Bei fortgeschrittenen Tumorstadium kommt eine Kombination von Chirurgie mit Strahlentherapie und/oder Chemotherapie zum Einsatz (Ghoshal, Mallick et al. 2006). Ziel der chirurgischen Therapie liegt in der vollständigen Entfernung des Tumors mit R0- Resektion, wobei ein Sicherheitsabstand von etwa 1cm eingehalten werden sollte. Die Resektion erfolgt dabei so weit wie nötig, um einen R0 Status zu ermöglichen, um die Rezidivrate zu verringern. Eine nochmalige Operation stellt einen erschwerten Eingriff dar und die Prognose bei nicht vollständiger Tumorentfernung ist signifikant verschlechtert (Strome, To et al. 1999). Zudem benötigt der Patient gemäß Leitlinie bei einer R1 oder R2 Situation eine Strahlentherapie (Wolff, Follmann et al. 2012). Allgemein ist die Operationsentscheidung unter anderem abhängig von der funktionellen Beeinträchtigung, sowie Ästhetik, der Resektabilität des Tumors, dem Gesundheitszustand und Wunsch des Patienten, sowie der Erfahrung des Chirurgen (Wolff, Follmann et al. 2012).

Die Neck Dissection umfasst die Halslymphknotenausräumung und gehört zur chirurgischen Therapie des OSCC (Wolff, Follmann et al. 2012). In Abbildung 1 ist die Unterteilung der Lymphknotenlevel dargestellt. Je nach Levelbefall und N-Status unterscheidet man verschiedene chirurgische Therapieformen der Neck Dissection: selektive ND sowie die erweiterte ND. Die radikale ND soll nach Studienerkenntnissen heute nicht mehr standardmäßig durchgeführt werden, da die Radikalität keinen Überlebensvorteil bietet (D'Cruz, Vaish et al. 2015). Die ND wird auch bei N0-Status als elektive Form durchgeführt, da okkulte Metastasen in 20-40 Prozent der Fälle auftreten (Wolff, Follmann et al. 2012). Verschiedene Studien zeigen, dass die Neck Dissection in 60-70 Prozent der Operationen angewandt wird (Garzino-Demo,

Zavattero et al. 2016, Zanoni, Montero et al. 2019). Grund hierfür ist, dass das OSCC vor allem lymphogen metastasiert und somit ein Lymphknotenbefall vermindert werden kann (Garzino-Demo, Zavattero et al. 2016, Zanoni, Montero et al. 2019).

Lymphknotenlevel

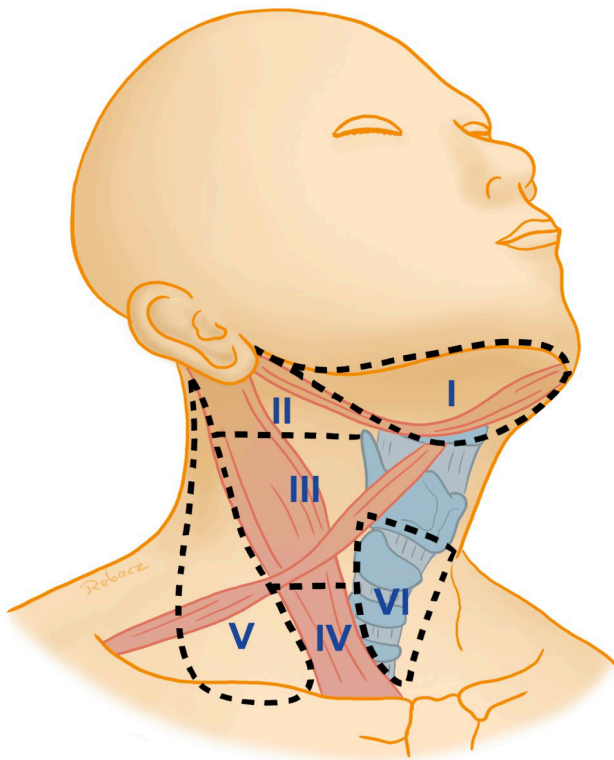


ABB. 1: LEVEL HALSLYMPHKNOTEN NACH ROBBINS (ROBBINS, CLAYMAN ET AL. 2002)

Level	Bezeichnung	anatomische Begrenzung
IA und IB	submentale Knoten und submandibuläre Knoten	ventral und dorsal des vorderen Digastrikusbauches
II A und II B	obere juguläre Lymphknotengruppe	ventral und dorsal der V. jugularis
III	mittlere juguläre Lymphknotengruppe	zwischen Höhe des Zungenbeins und Membrana cricothyroidea
IV	untere juguläre Lymphknotengruppe	zwischen Höhe der Membrana cricothyroidea und Clavicula
VA und VB	hinteres Halsdreieck	zwischen SCM und Trapezius oberhalb und unterhalb des Omohyoideus
VI	anteriore prätracheale Lymphknotengruppe	zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum

TAB. 7: EINTEILUNG HALSLYMPHKNOTENLEVEL (ROBBINS, CLAYMAN ET AL. 2002)

2.3.2 Strahlen-und Chemotherapie

Allgemein besteht die Standard-Strahlentherapie bei Mundhöhlenkarzinomen aus einer Gesamtdosis von 70 Gy mit Fraktionen aus 1.8-2 Gy a 5 Sitzungen pro Woche (Wolff, Follmann et al. 2012). Weiter wird die Strahlentherapie (RTx) unterteilt in Hypo- und Hyperfraktionierung und in die akzelerierte Fraktionierung. Die Hypofraktionierung wird vor allem bei palliativer Therapie eingesetzt, wobei mehrere höhere Einzeldosen verabreicht werden. Palliative Therapie bedeutet, dass die Symptome des Karzinoms versucht werden zu lindern, es jedoch keine Heilungschancen mehr gibt. Hingegen besteht die Hyperfraktionierung aus geringeren, dafür mehreren Einzeldosen. Die akzelerierte Fraktionierung unterscheidet sich darin, dass eine höhere Gesamtdosis an Bestrahlung verabreicht wird, um somit die Bestrahlungsdauer zu verkürzen. Diese Formen der RTx werden als kurative Therapieoptionen angewandt, also wenn noch Heilungschancen für den Patienten bestehen. Eine Pausierung der Strahlentherapie führt zu einem signifikant schlechteren Therapieergebnis (Duncan, MacDougall et al. 1996). Die adjuvante RTx sollte so früh wie möglich erfolgen und höchstens 11 Wochen postoperativ beendet werden, um bestmögliche Erfolge erzielen zu können (Wolff, Follmann et al. 2012).

Bei der Chemotherapie (CTx) ist Cisplatin das Zytostatikum der Wahl und zeigt mit einer Dosierung von 50mg pro Woche eine bis zu 12 Prozent bessere 2-Jahres-Rezidivfreiheit beim OSCC (Bachaud, David et al. 1991). Weitere Zytostatika sind Taxane und Methotrexat. Polychemotherapien ohne Cisplatin werden aufgrund schlechterer Therapieergebnisse nicht empfohlen (Wolff, Follmann et al. 2012). Die effektivste kurative Therapieform der CTx für das OSCC stellt die adjuvante Radiochemotherapie (RCTx) dar (Pignon, Bourhis et al. 2000). Eine Monotherapie mit CTx wird in der Palliativmedizin des OSCC empfohlen. Jedoch wird die Chemotherapie seltener durchgeführt aufgrund von hohen Kosten, erschwerter sozialer Wiedereingliederung, geringer Patientencompliance und mangelnder Unterstützung in den Krankenhäusern (Mishra, Singh et al. 1996, Strome, To et al. 1999). Darüber hinaus birgt die RCTx mehr Nebenwirkungen als die RTx. Dazu gehören unter anderem Gewichtsverlust, Mukositis und Übelkeit. Nicht zu vernachlässigen ist der Risikofaktor der Osteoradionekrose bei angewandter Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich. Die Therapie sollte, unter Nutzen-Risikoabwägung, individuell und angepasst an die Form des oralen Plattenepithelkarzinoms erfolgen (Jacobs and Makuch 1990, Bachaud, David et al. 1991).

Die Strahlen- und Chemotherapie können als alleinige Therapie, in Kombination mit der chirurgischen Therapie oder als Strahlen-Chemotherapie mit chirurgischer Therapie angewandt werden. Wird eine Therapie in Kombination mit einem chirurgischen Eingriff geplant, besteht zudem die Möglichkeit die Therapie vor (neoadjuvant) oder nach (adjuvant) der Operation zu beginnen (Wolff, Follmann et al. 2012). Die Therapie der Wahl ist hierbei die Kombination aus Chirurgie und adjuvanter RTx, welche vor allem bei höheren Tumorstadien und positiven N-Status Anklang findet (Mishra, Singh et al. 1996, Ghoshal, Mallick et al. 2006). Mehrere Studien zeigen, dass diese Kombinationsform die Heilungschancen und Überlebensrate verbessert und besser anspricht als die neoadjuvante RTx, welche aufgrund dessen selten als Therapieform beim OSCC Anklang findet (Laramore, Scott et al. 1992, Mishra, Singh et al. 1996). Auch die adjuvante Radio-Chemotherapie verbessert, vor allem bei fortgeschrittenen Tumorstadien, die Rezidivfreiheit und die 5-Jahres-Überlebensrate um 30 bis 40 Prozent und stellt somit eine gute Möglichkeit der kurativen Behandlung dar (Laramore, Scott et al. 1992, Bernier, Domenge et al. 2004, Kessler, Grabenbauer et al. 2008). Die RCTx ist, gemäß Leitlinie, bei fortgeschrittenen, OSCC, bei einer extrakapsulären Ausbreitung in den Lymphknoten, und bei OSCC,

welches zudem ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweist, Therapie erster Wahl. Zusätzlich beschreibt Marur et al. in seiner Studie, dass RCTx mit geringer Strahlendosis bei jungen, sonst anamnestisch unauffälligen Patienten mit diagnostiziertem HPV-assoziiertem PECA, eine gute Therapieform für das OPSCC darstellt (Marur, D'Souza et al. 2010).

2.3.3 Palliative Therapie

Die palliative Therapie wird bei fortgeschrittener Fernmetastasierung angestrebt oder bei nicht chirurgisch resezierbaren Primärtumoren und Rezidiven. Besonders T3/T4-Stadien und noduläres Wachstum können schlechte Voraussetzungen für eine kurative Behandlung und damit erfolgreiche Therapie darstellen (Ghoshal, Mallick et al. 2006). Möglichkeiten der palliativen Therapie bestehen unter anderem in der alleinigen Chemotherapie, Chemotherapie in Kombination mit Immuntherapie, sowie in einer hypofraktionierten Radiotherapie (Bernier, Domenge et al. 2004). Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand stellt die Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab eine mögliche Therapieform dar. Desweiteren wird, gemäß Leitlinie, bei einem PD-L1- exprimierenden Tumor entweder eine first-line Immun- Monotherapie mit Pembrolizumab empfohlen oder eine Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (FU). Ist die ausgewählte firstline Therapieform nicht zielrichtend wird dem angepasst eine secondline Therapie ausgewählt. Diese kann wiederum aus einem Zytostatikum (z.B. Taxan), Immuntherapeutika oder eine Kombination dieser Varianten bestehen. Eine Kombination verschiedener Immuntherapien wird nicht empfohlen (Wolff, Follmann et al. 2012). Bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten empfiehlt sich die Chemotherapie als Monotherapie (Wolff, Follmann et al. 2012).

Das Ziel der palliativen Therapie liegt in der Wachstumshemmung des Tumors, die im besten Falle mit einer Verminderung der Symptome und Schmerzen einhergeht, um den Patienten die bestmögliche Lebensqualität zu bieten. Zudem ist die psychologische Unterstützung des Patienten ein wichtiger Pfeiler der palliativen Therapie (Wolff, Follmann et al. 2012).

2.4 Rezidive und Zweittumore

Rezidive und Zweittumore stellen eine große Herausforderung in der Therapie und Nachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms dar. 76 Prozent der Rezidive treten in den ersten zwei Jahren auf, 11 Prozent im dritten Jahr nach dem Ersttumor, davon sind 61 Prozent symptomatisch (Boysen, Lovdal et al. 1992). Durchschnittlich treten Rezidive nach 1.5 Jahren auf, wobei das Intervall abhängig von der angewandten Therapie ist: nach adjuvanter Radiotherapie ist das Risiko größer an einem Rezidiv zu erkranken als nach adjuvanter Radiochemotherapie (Mishra, Singh et al. 1996, Cooper, Pajak et al. 2004). Grund hierfür ist wahrscheinlich die bessere Tumorkontrolle, welche durch den Zusatz mit Cisplatin gegeben wird (Bernier, Domenge et al. 2004). Goodwin beschreibt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei nochmaliger Erkrankung nur noch 43.4 Prozent beträgt (Goodwin 2000).

Allgemein betrachtet erkranken in etwa 30 Prozent der Patienten an einem Rezidiv, 25 Prozent der Patienten bilden Metastasen. Unter der Entstehung von Zweittumoren leiden 32 Prozent der Patienten (Strome, To et al. 1999). Diese entwickeln sich meistens auf Grundlage der oralen Schleimhaut und werden daher oftmals früh klinisch erkannt, weshalb die Chance auf eine bessere Heilung größer ist als bei Rezidiven (Woolgar, Rogers et al. 1999). Hingegen entstehen Rezidive meistens aus einem hohen Tumorstadium (III, IV) heraus. In 67-72 Prozent der Fälle sind sie an der Lokalisation des Primarius vorzufinden. Sie stellen die Hauptursache für eine frühe Letalität des oralen Plattenepithelkarzinoms dar (Strome, To et al. 1999, Woolgar, Rogers et al. 1999, Bernier, Domenge et al. 2004). In 59 bis 64 Prozent der Fälle entwickeln sich Rezidive aus dem oralen Plattenepithelkarzinomen der Zunge, im retromolaren Bereich, des Oropharynx, sowie Metastasen im Halsbereich (Woolgar, Rogers et al. 1999, Goodwin 2000). Des Weiteren sind Lunge, Leber sowie der Knochen am häufigsten von Fernmetastasen des oralen Plattenepithelkarzinoms befallen (de Bree, Deurloo et al. 2000).

Risikofaktoren für die Entstehung von Rezidiven sind, auf der einen Seite, die histopathologischen Eigenschaften des Primärtumors. Auf der anderen Seite stellen ein knapper tumorfreier Resektionsrand oder keine R0-Resektion in der initialen chirurgischen Therapie, sowie ein extrakapsuläres Wachstum nach durchgeführter Neck Dissection weitere Risikofaktoren dar (Brasilino de Carvalho 1998). Woolgar et al. beschreibt, dass vor allem das extrakapsuläre Wachstum das Hauptrisiko für eine

Rezidiv- Erkrankung ist und dass sich die 5- Jahres- Überlebensrate um bis zu 40 Prozent verschlechtert (Woolgar, Rogers et al. 2003).

Die Früherkennung ist daher umso bedeutender um eine bessere Therapie und Heilung erzielen zu können, sowie wird dadurch die Überlebensrate der Patienten verbessert (Woolgar, Rogers et al. 1999). Die Überlebensrate ist abhängig vom Diagnosezeitpunkt, der Lokalisation des Rezidivs, sowie von den Tumorstadien des Restaging (Goodwin 2000). Die Früherkennung wird erschwert durch verschiedene Faktoren. Zum einen ist die Compliance der Patienten, sowie deren Sensibilität für auftretende Veränderungen in der Mundhöhle eingeschränkt, aufgrund von fehlender Aufklärung oder fehlendem gesundheitlichen Bewusstsein. Zum anderen kann sich nach der chirurgischen Therapie und auch adjuvanter Radio(chemo)therapie das Gewebe verändern. Es entstehen Fibrosen, Narben und inflammatorische Prozesse, auf Basis derer sich Artefakte in der Bildgebung entwickeln können, zum Beispiel durch verfälschte Kontrastmittelanreicherung (Girod, McCulloch et al. 1995, Vandecaveye, De Keyzer et al. 2007). Dies führt zu einer erschwerten Auswertung der Bildgebung und folglich auch zu falsch positiven Befunden mit anschließender erneuter Operation, welche viele Risiken für Patient, sowie für den Chirurg birgt.

Die Therapie von Rezidiven kann präventiv erfolgen, um das Risiko für eine Erkrankung zu senken. Bei Patienten, die beispielweise die Diagnose eines extrakapsulären Wachstums als Risikofaktor besitzen, kann adjuvant an die chirurgische Entfernung, die Dosis der Strahlentherapie erhöht werden (Peters, Weber et al. 1996). Eine weitere präventive Maßnahme besteht in der adjuvanten Radiochemotherapie mit Cisplatin, welche vor allem bei oralen Plattenepithelkarzinomen mit einem erhöhten histopathologischen Risiko angewandt wird (Bachaud, Cohen-Jonathan et al. 1996, Cooper, Pajak et al. 2004).

Die Therapie eines diagnostizierten Rezidivs liegt zuerst im Restaging, anhand dessen die optimale individuelle Therapie für den Patienten interdisziplinär entschieden wird. Therapie der Wahl ist in den meisten Fällen eine Salvage-Operation, also ein erneuter chirurgischer Eingriff, um das Rezidiv zu entfernen. Die Salvage-Operation ist die beste Möglichkeit der kurativen Behandlung, welche das Ziel der Therapie von Rezidiven darstellt (Goodwin 2000). Eine erneute Radio(chemo)therapie wird vor allem bei nicht resektablen Tumoren angewandt und auch wenn das Komplikationsrisiko und der Gesundheitszustand des Patienten als zu kritisch für einen

operativen Eingriff empfunden wird (Wolff, Follmann et al. 2012). Die palliative Therapie sollte in solchen Fällen und bei hohen Tumorstadien des Restagings ebenfalls erwogen werden. Leider birgt die Salvage – Operation die meisten Komplikationen, trotz guter Ergebnisse. Die Komplikationsrate liegt bei 53.2 Prozent und steigt durch ein längeres Zeitintervall zwischen Initialtherapie und erneuter Operation, Radiotherapie, Operationsdauer, benötigte Transfusionen, sowie angewandter Rekonstruktionen (Girod, McCulloch et al. 1995, Agra, Carvalho et al. 2003). Fisteln, Infektionen, Wundheilungsstörungen und Nekrose des Transplantats stellen die Hauptkomplikationen der Salvage-Operation dar (Agra, Carvalho et al. 2003).

Zusammenfassend kann man sagen, dass Rezidive und Zweittumore die größte Herausforderung in der Nachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms darstellen und deshalb eine Früherkennung für eine bessere Überlebensrate entscheidend ist. Sowie muss die Sensibilität des Patienten für pathologische Veränderungen trainiert werden. Des weiteren sollte aufgrund der hohen Komplikationsrate eine erneute Operation individuell entschieden werden und die Wünsche des Patienten beachtet werden. Ein erfahrenes, interdisziplinäres Team von Ärzten und Chirurgen ist unabdingbar um Risiken, Erfolg, sowie psychische, physische und finanzielle Einschränkungen für Patient, Chirurg und das Gesundheitssystem optimal einschätzen zu können (Goodwin 2000, Wolff, Follmann et al. 2012).

2.5 Tumornachsorge

Der allgemeine Wunsch der Tumornachsorge besteht darin, das Wachstum und das Entstehen von Rezidiven und Zweittumoren zu erkennen und zu beeinflussen. Es gibt verschiedene prognostische Faktoren und auch Risikofaktoren, welche es ermöglichen eine individuelle Therapie und Nachsorge zu erstellen. Auch spielt der finanzielle Aspekt für das Gesundheitswesen und den Patienten keine unbedeutende Rolle und gilt verbessert zu werden, um eine gute Diagnostik bieten zu können (Chiesa, Mauri et al. 1999).

Das Zeitintervall für die Nachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms variiert in der Literatur leicht. Generell wird eine engmaschigere Nachsorge für die ersten zwei Jahre und ein auflockerndes Zeitintervall ab dem dritten Jahr empfohlen (Cooper, Pajak et

al. 2004). Die S3- Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom sieht einen drei monatigen Turnus für die ersten 2 Jahre und ein halbjährliches Intervall für das dritte bis fünfte Jahr vor (Wolff, Follmann et al. 2012). Allgemein gilt auch hier die Nachsorge individuell an die Patientensituation anzupassen, denn das häufigste Auftreten von Rezidiven geschieht in den ersten drei Jahren (Loeffelbein, Eiber et al. 2015, Bissinger, Rau et al. 2017).

Die Tumornachsorge kann in die Bildgebung mit CT, MRT, Sonographie und in die klinische Untersuchung aufgeteilt werden. Die klinische Untersuchung beinhaltet, auf der einen Seite, Palpation und Inspektion von extra- und intraoral, sowie die Befragung allgemeiner Symptomatik, wie Fieber, Abgeschlagenheit, ungewollter Gewichtsverlust, etc.(Nguyen, Sallah et al. 2002). Dabei sollte diese Untersuchung nicht nur von der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie durchgeführt werden, sondern auch beim Hauszahnarzt der Patienten. Grund hierfür liegt in der regelmäßigeren Vorstellung beim Hauszahnarzt als in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.

Auf der anderen Seite umfasst die klinische Untersuchung auch die funktionelle Nachsorge. Dabei wird der Patient im Kauen, Sprechen, Schlucken und der Ernährung betreut. Die Dysphagie tritt bei 50 bis 60 Prozent der Patienten mit einem oralem Plattenepithelkarzinom auf und ist eine Folge von der Radiotherapie (Kulbersh, Rosenthal et al. 2006). Präoperatives Schlucktraining mindert die Schwellungsbeschwerden und erzielt ein besseres Ergebnis als rein postoperatives Training. Auch kann diese positive Beeinflussung beim Sprechtraining und der Logopädie beobachtet werden, wodurch den Patienten die soziale Wiedereingliederung und Kommunikation erleichtert wird (Furia, Kowalski et al. 2001, Kulbersh, Rosenthal et al. 2006). Darüber hinaus sollten Patienten in ihrer Ernährung beraten werden. Schweinfurth et al. beschreibt, dass vor allem Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Zunge, zunehmender Tumorgröße, Bestrahlung, schlecht differenzierten Tumoren und myokutanen Transplantaten auf eine Ernährungsberatung angewiesen sind. Zudem haben Alkoholiker ein erhöhtes postoperatives Risiko für eine Gastrointestinale Sonde und sollten deshalb auch in die Ernährungsberatung eingebunden werden (Schweinfurth, Boger et al. 2001).

Ein besonders wichtiger Pfeiler der Tumornachsorge ist die psychosoziale Betreuung und die Schmerzbehandlung. Bewältigungsstrategien für Schmerzen sollten in einer frühen Phase der Nachsorge an Patienten und deren Familien weitergegeben werden.

Schmerzen sind nicht nur eine physische und psychische Belastung, sondern kann dadurch auch der Tumorverlauf und damit die Gesundheit negativ beeinflusst werden (Loscalzo 1996). Mehrere Studien haben herausgefunden, dass besonders das erste Jahr der Tumorerkrankung das schwerste für die Patienten darstellt und dort die meiste psychologische Unterstützung gefordert ist (Chawla, Mohanti et al. 1999, Gritz, Carmack et al. 1999, Hammerlid, Silander et al. 2001). Verschlechterungen sind vor allem in Bezug auf einen trockenen Mund, der Zahngesundheit und der Mundöffnung im ersten Jahr zu beobachten. Darüber hinaus haben Patienten mit einem hohen Tumorstadium eine negativere Einstellung zu ihrem Tumorleiden als solche mit niedrigem Tumorstadium (Hammerlid, Silander et al. 2001). Gruppentherapien bieten eine gute Möglichkeit der Wiedereingliederung in das soziale Leben, sowie zum Austausch mit Gleichgesinnten, um darüber mögliche depressive Einstellung überwinden zu können (Hammerlid, Persson et al. 1999).

Neben der klinischen Nachsorge bildet die Bildgebung einen wichtigen Teil der Tumornachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms. Die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie bilden den Standard in der Bildgebung, wobei die CT häufiger zur Anwendung kommt aufgrund der schnellen Verfügbarkeit und der kurzen Dauer. Durch die CT kann Knochen und durch die MRT Muskel- und Weichgewebe am besten beurteilt werden. Die Beurteilung der Bildgebung in der Tumornachsorge stellt eine besondere Herausforderung dar. Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie bekommen haben, neigen besonders zu Nekrosen und inflammatorischen Prozessen, welche wiederum Artefakte in der Bildgebung darstellen (Lonneux, Lawson et al. 2000, Wiener, Pautke et al. 2006). Die CT ist dabei häufiger betroffen als die MRT und erschwert stark die Auswertung durch falsche Kontrastmittelanreicherung und führt folglich oft zu falsch positiven Befunden (Bissinger, Kirschke et al. 2016). Das FDG-PET ist bei symptomatischen Patienten hilfreich für eine frühe Diagnostik und erzielt in 79 Prozent einen richtigen Befund. Dadurch können komplizierte invasive Eingriffe minimiert werden (Lonneux, Lawson et al. 2000, Suenaga, Kitajima et al. 2016). Nachteilig zu bewerten ist, dass sich das FDG-PET nicht tumorspezifisch anreichert und vor allem bei asymptomatischen Patienten mehrfach zu falsch positiven Befunden führen kann (Rosenbaum, Lind et al. 2006). Um Fernmetastasen in der Lunge ausschließen zu können wird routinemäßig ein Thorax-CT angefertigt, welches die beste Diagnostik bietet und wenig falsch positive Befunde birgt (de Bree, Deurloo et al. 2000, Warner and Cox 2003). Zum Ausschluss von Rezidiven bei

Lymphknotenmetastasen, auch bei vorheriger Neck Dissection, wird in der Bildgebung das PET-CT häufig verwendet. Thariat et al. beschreibt, dass bei suspekter, zweideutiger Lymphknotendarstellung im FDG/PET-CT eine Neck Dissection als Therapie durchgeführt werden sollte, da die Bildgebung in 37 Prozent der Fälle zu falsch positiven Befunden führt (Thariat, Ang et al. 2012). Jedoch kommt es bei der Neck Dissection in 42 Prozent zu Komplikationen und daraus resultierenden Einschränkungen der Lebensqualität, weshalb der Eingriff gut überlegt sein muss (Mehanna, Wong et al. 2016) .

Abschließend kann man sagen, dass sorgfältige Kontrollen im Mund und Halsbereich in der Tumornachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms unerlässlich sind, um früh Rezidive zu diagnostizieren und somit die Überlebensrate zu verbessern. Spezialisierte Kliniken sollten dabei standardmäßig von Patienten aufgesucht werden beziehungsweise Patienten in deren Nachsorge eingebunden werden. Dort kann den Patienten eine gute und individuelle Nachsorge geboten werden durch ein erfahrenes, interdisziplinäres Team aus Ärzten (Wolff, Follmann et al. 2012, Glastonbury 2020).

2.6 Ziel und Fragestellung

Das orale Plattenepithelkarzinom ist das meistverbreitete Mundhöhlenkarzinom weltweit unter dem viele Patienten leiden. Trotz vieler Studien und Versuche neuer Therapieansätze, bleibt die 5- Jahres- Überlebensrate unverändert schlecht. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist die Tumornachsorge und die Früherkennung von Rezidiven ein bedeutender Einflussfaktor für die Überlebensrate.

Die Haupthypothese der Dissertation liegt darin, dass viele falsch positive Befunde in der Bildgebung der Tumornachsorge diagnostiziert werden und folglich „unnötige“ Salvage- Operationen durchgeführt werden. Diese stellen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen sowie für die physische und psychische Belastung für Patient und Chirurg dar. Die Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, welche Einflussfaktoren zu den falsch positiven Befunden führen und ob es dahingehend Unterschiede in der Wertigkeit der Bildgebung zwischen CT und MRT gibt.

Zusammenfassend ist das Ziel der Dissertation herauszufinden, inwieweit man die bildgebende Diagnostik individuell verbessern kann, um richtig positive Befunde zu diagnostizieren und somit den Patienten, sowie den Chirurgen vor zusätzlichen Operationen mit erhöhten Komplikationen und mentalen Stressbelastungen bewahren kann.

3 Material und Methode

3.1 Patientenkollektiv

Patienten, die das orale Plattenepithelkarzinom diagnostiziert bekommen haben als Primär-/Zweitumor oder Rezidiv und am Klinikum rechts der Isar in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie chirurgisch therapiert wurden, wurden in die retrospektive Studie aufgenommen. Alle Patienten sind in der regelmäßigen Tumornachsorge und zeigten in dieser klinisch und radiologisch oder rein radiologisch suspekten Befunde. Patienten, die in der Tumornachsorge nur klinische Befunde zeigten und in der Bildgebung unauffällig waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Studie konzentriert sich auf suspekten bis asymptomatischen Befunden in der klinischen und bildgebenden Tumornachsorge, weshalb klinische Befunde ohne Bildgebung keine Relevanz für die Ergebnisse haben. Die eingeschlossenen Patienten wurden dementsprechend in zwei Gruppen eingeteilt, klinisch und radiologisch oder nur radiologisch auffällig. Weiter wurde unterteilt in Patienten, die eine Radiotherapie bekommen haben und ob Patienten Kontrastmittel verabreicht bekommen haben. Auch wurde im Patientenkollektiv unterschieden, welche Bildgebung (CT oder MRT) in der Nachsorge durchgeführt wurde. Die Bildgebung wurde von demselben erfahrenen Radiologen in domo befundet.

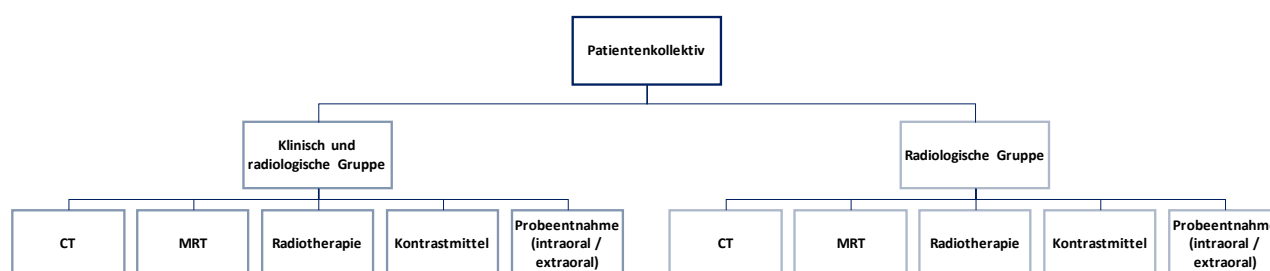


ABB. 2: BAUMDIAGRAMM PATIENTENKOLLEKTIV

Zusätzlich wurde im Patientenkollektiv untersucht, ob die Probeentnahme aufgrund suspekter Veränderungen in der Bildgebung von intraoral oder extraoral genommen

wurde, an welcher Lokalisation der Eingriff genau war und welches histopathologische Ergebnis herauskam. In der histopathologischen Befundung wurde zwischen maligne (= richtig positiv), benigne (= falsch positiv), Narbe (= falsch positiv) und Entzündung (= falsch positiv) unterschieden.

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt Daten von Januar 2017 bis Februar 2020 mit n=125 Patienten, von denen 56 rein radiologisch und 69 klinisch und radiologisch auffällig waren.

3.2 Datenerhebung

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München angenommen. Die Datenerhebung basiert auf Grundlage von Arztbriefen, Radiologischen Befundungen und histopathologischen Mitteilungen. Die Informationen der jeweiligen Patienten wurden in eine Exceltabelle eingetragen, welche Alter, Geschlecht, OP-Datum, Lokalisation der Biopsie und des OSCC, Bildgebungsart (CT/MRT) und Befundung (KM/suspekt), ND, T-/N-Klassifikation, histopathologische Befundung (maligne /benigne /Narbe /Entzündung), RTx (ja/nein), klinisch und radiologisch oder radiologisch auffällig und Diagnosezeitpunkt des Rezidivs beinhaltet. Die Daten wurden entsprechend codiert.

Die Patienten wurden in zwei Kohorten unterteilt: die, die klinisch und radiologisch auffällig waren, waren in Gruppe I. In Gruppe II waren die Patienten, die in der Nachsorge rein radiologisch auffällig waren und klinisch asymptomatisch. Die Bildgebung wurde für die CT=1 und für die MRT= 2 codiert.

Des weiteren wurden die histopathologischen Ergebnisse codiert als 1= maligne (falsch positiv), 2= benigne (richtig positiv), welches sich nochmals unterteilt in 3= Vernarbung und 4= Entzündung. Falsch positiv bedeutet, dass ein Befund der in der Tumornachsorge als suspekt betrachtet wurde, sich als benigne und nicht als maligne herausstellte.

Weiter wurde zwischen Subgruppe 0= keine Radiotherapie und Subgruppe 1= Radiotherapie unterschieden. Dabei wurden Kontrastmittelanreicherungen mit 1 codiert und suspekt erscheinende Veränderungen ohne vorherige Kontrastmittelgabe als 2.

Auch wurden die Level der Neck Dissection codiert, welche als Teil der extraoralen Biopsie zu verstehen sind: Level I= 0, Level II= 1, Level III= 3, Level IV-V= 4.

3.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit deskriptiver Analyse, sowie Chi-Quadrat-Test und Odds Ratio (OR) statistisch ausgewertet.

Die deskriptive Analyse dient dazu einen Überblick über das Patientenkollektiv zu bekommen. Neben den Mittelwerten und den Standardabweichungen, wurde auch der Modus ermittelt. Dieser gibt an, welches Merkmal am häufigsten aufgetreten ist.

Mittels des Chi-Quadrat-Tests können die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines oder mehrerer Merkmale in Bezug zu den unterschiedlichen Gruppen getestet werden.

Die Odds Ratio gibt das Chancenverhältnis an. Je höher der Wert, desto höher die Chance, dass ein Merkmal zutrifft. In der Auswertung wurden auch doppelte Befunde berücksichtigt, da diese eine Relevanz für die Studie haben. Dadurch kommt es in den Ergebnissen auch zu Patientenkollektiven mit $n > 125$.

Es wurde Excel Version 16.40 für die Auswertung verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht

Die Dissertation umfasst insgesamt ein Patientenkollektiv von 125 Patienten, von denen 69 klinisch und radiologisch und 56 radiologisch suspekten Befunde in der Tumornachsorge aufweisen. Das Durchschnittsalter beträgt 63.3 Jahre, allgemein sind 110 Patienten über 50 Jahre und 15 Patienten unter 50 Jahre alt. Wie in der Literatur üblich, wurde die Unterteilung auf die Altersgrenze von 50 Jahren gewählt, da das orale Plattenepithelkarzinom am häufigsten ab der fünften bis etwa zur sechsten Lebensdekade auftritt (Blot, McLaughlin et al. 1988, Johnson, Jayasekara et al. 2011). Das Patientenkollektiv umfasst vorwiegend männliche Patienten mit $n=78$ und 47 weibliche Patientinnen.

Die Bildgebung in der Tumornachsorge wurde bei 100 Patienten mit CT durchgeführt und bei 25 Patienten mittels MRT. Die darauffolgende Probeentnahme war bei 46 Patienten von extraoral, von denen 33 suspekten Lymphknotenentfernungen waren. Die intraorale Probeentnahme wurde bei 79 Patienten durchgeführt (Tabelle 8).

Darüber hinaus erhielten insgesamt 76 Patienten adjuvante Radiotherapie, von denen 43 in der klinisch und radiologischen und 33 in der radiologischen Gruppe waren.

Patienten Gruppe	n
I	69
II	56
>50 Jahre	110
≤50 Jahre	15
Ø Alter	63.3
männlich	78
weiblich	47
CT	100
MRT	25
extraoral	46
intraoral	79
Suspekte Lymphknotenentfernung	33
andere extraorale Biopsien (z.B. Hautentfernung)	13

TAB. 8: VERTEILUNG DER ERGEBNISSE, N= ANZAHL DER PATIENTEN; I= KLINISCH UND RADIOLOGISCHE GRUPPE, II= RADIOLOGISCHE GRUPPE

In Tabelle 9 ist die Verteilung der T-/ N- Klassifikation des Patientenguts dargestellt. Es ist zu erkennen, dass vor allem T1 (31.14%) und T2-Stadien (29.50%) diagnostiziert wurden. Am dritt häufigsten wurde das T4a-Stadium (20.49%) festgestellt. Die Verteilung der N-Klassifizierung zeigt, dass in 65.04 Prozent der Fälle keine Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden (N0). Am zweit häufigsten mit 8.94 Prozent wurden N1- und N2/N2b- Tumorstadien klassifiziert. Die Klassifizierung erfolgte noch nach der alten Leitlinienverordnung des Mundhöhlenkarzinoms von 2017.

Klassifikation	n	Prozentualer Anteil
T1	38	31.14%
T2	36	29.50%
T3	13	10.65%
T3b	1	0.81%
T4	9	7.37%
T4a	25	20.49%
N0	80	65.04%
Nx	6	4.88%
N1	11	8.94%
N2	1	0.81%
N2b	11	8.94%
N2c	7	5.69%
N3	2	1.63%
N3b	5	4.07%

TAB. 9: VERTEILUNG T-/N-KLASSIFIKATION

In Abbildung zwei ist die Lokalisation des Erst- bzw. Zweittumors dargestellt. Am häufigsten war bei Patienten der Mundboden betroffen (33%), gefolgt von der Zunge (18%) und dem Unterkiefer (15%). In seltenen Fällen waren bereits mehrere Stellen der Mundhöhle betroffen, wie zum Beispiel Mundboden/ Gaumen (1%), Mundboden/ Unterkiefer (1%). Auffällig ist, dass im Vergleich die Lokalisation Mundboden/ Zunge am häufigsten betroffen waren (5 %).

Die suspekte Lokalisation in der Bildgebung der Tumornachsorge ist am häufigsten am Mundboden (15 %) und dem Unterkiefer (15%) gefolgt von der Zunge (9%). Suspekte Lymphknoten waren in 36 Prozent der Fälle in der Bildgebung zu erkennen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Primarius und Zweittumor in Assoziation mit der Entstehung des Rezidivs stehen und unter besonderer Aufmerksamkeit beobachtet werden sollten.

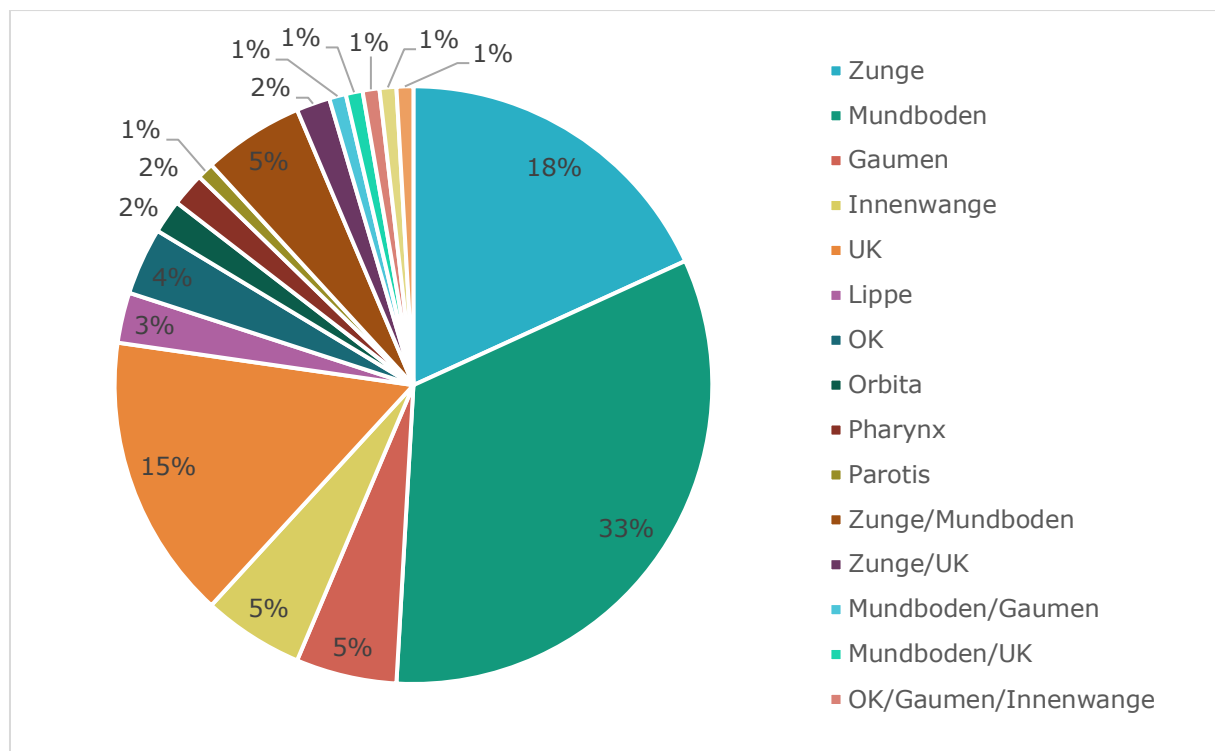


ABB. 3: LOKALISATION ERST-/ ZWEITTUMOR

4.2 Einflussfaktor Lokalisation der Probeentnahme auf das histopathologische Ergebnis

Wie bereits in der Übersicht beschrieben, wurden mehr intraorale (n= 79) als extraorale (n= 46) Probeentnahmen durchgeführt aufgrund suspekter Befunde. In Tabelle 10 ist das endgültige histopathologische Ergebnis nach erfolgter Probeentnahme in den verschiedenen Kohorten (I, II) dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass mehr falsch positive Befunde (n= 97) diagnostiziert wurden als richtig positive Befunde (n=36) unabhängig von der Kohortenunterteilung und der Lokalisation der Probeentnahme. Um dies genauer zu verifizieren, wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests beurteilt, ob die Wahrscheinlichkeit einen falsch positiven Befund zu haben abhängig von der Lokalisation der Probeentnahme ist. Es konnte keine statistische Signifikanz gefunden werden (p= 0.82).

Um die Ursache der falschen Befundung genauer zu verstehen, wurden die benignen Befunde unterteilt in inflammatorische Veränderungen und Narbengewebe. Entzündungen wurden in der Auswertung mit der Ziffer 4 codiert und Narbengewebe mit der Ziffer 3. Allgemein wurden die meisten falsch positiven Befunde aufgrund von entzündlichen Veränderungen (n= 52) getroffen. Bei 45 Patienten wurde insgesamt Gewebe aufgrund von Narbenveränderungen als suspekt befundet. Zusätzlich zeigt die deskriptive Analyse einen Modus von 4, welcher die Aussage bekräftigt, dass insgesamt öfter entzündliches Gewebe falsch befundet wurde.

Patientengruppe	Maligne	Benigne	
		<u>Entzündung</u>	<u>Narbe</u>
	N=36	N=52	N=45
I			
intraoral	14	22	14
extraoral	7	9	7
II			
intraoral	9	17	11
extraoral	6	4	13

TAB. 10: LOKALISATION PE UND BEFUNDUNG; N= ANZAHL DER PATIENTEN; I= KLINISCH UND RADIOLOGISCHE GRUPPE, II= RADIOLOGISCHE GRUPPE

In Abbildung 4 ist nochmals die Verteilung der histopathologischen Ergebnisse in den verschiedenen Gruppen, klinisch und radiologisch und rein radiologisch, schematisch dargestellt. Es ist zu erkennen, dass in der klinisch und radiologischen Gruppe mehr falsch positive Befunde diagnostiziert wurden als in der radiologischen Gruppe (39% zu 32%). Auch wurden in der klinisch und radiologischen Gruppe in 16 Prozent der Fälle richtige Befunde diagnostiziert, wohingegen es in der radiologischen Gruppe nur 13 Prozent waren. Anhand des Chi-Quadrat-Test konnte jedoch keine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen dem histopathologischen Befund und der jeweiligen Gruppe festgestellt werden ($p= 0.96$).

In Abbildung 5 ist die Lokalisation der Probeentnahme mit Befundung dargestellt. Auch hier ist deutlich erkennbar, dass vor allem suspekta Lymphknotenentfernungen durchgeführt wurden, welche sich in 47 Prozent als richtig positive Befundung herausstellte. Nichtsdestotrotz lag in 53 Prozent der Fälle ein falsch positiver Befund vor, vermutlich wegen der präventiv durchgeführten elektiven Neck Dissection.

Um die hohe Anzahl an falsch positiven Befunden besser verstehen zu können, zeigt Tabelle 11 die Aufteilung der verschiedenen Level mit den jeweiligen Befunden. Es ist zu erkennen, dass in beiden Gruppen mehr benigne ($n=16$) als maligne ($=9$) Befunde vorliegen, bis auf Level III mit keinen falsch positiven Befunden. Zusätzlich ist zu erkennen, dass in der radiologischen Gruppe im Verhältnis in Level I die meisten benignen Befunde diagnostiziert wurden. Dies ist ebenfalls auf die präventive elektive Lymphknotenausräumung zurückzuführen, um eine Metastasierung ausschließen zu können, da das orale Plattenepithelkarzinom vor allem lymphogen streut.

Die intraorale Probeentnahme wurde meistens am Unterkiefer (18.52%), dem Mundboden (17.04%) und der Zunge (15.56%) genommen. Auffällig ist, dass vor allem am Unterkiefer maligne Befunde richtig diagnostiziert wurden, wohingegen am Mundboden falsch positive Befunde (36% zu 21.2%) überwiegen. Zusätzlich waren die Probenentnahmen an Gaumen und Oberkiefer im Verhältnis als richtig positiv (maligne) befundet (13.04% zu 5.56%; 4.35% zu 0.00%).

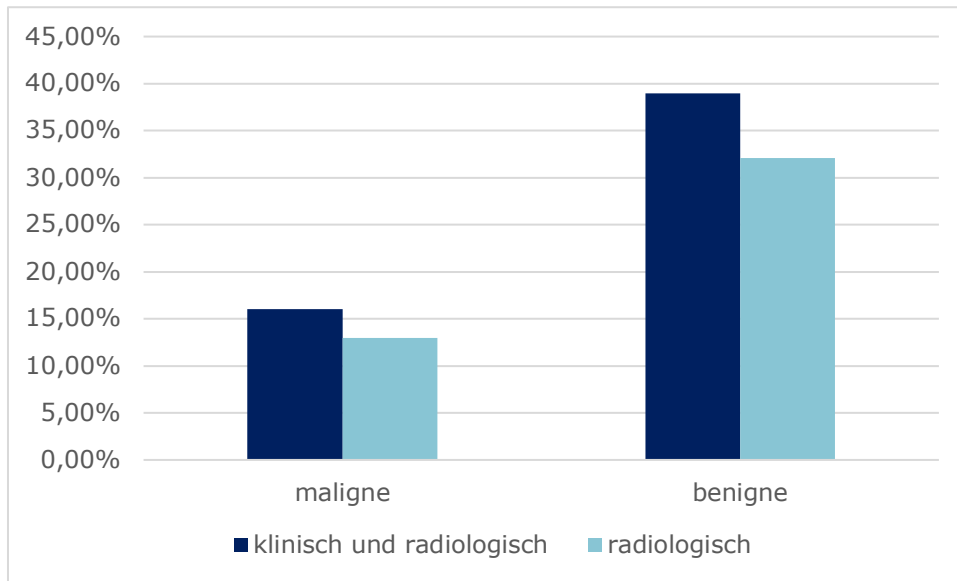


ABB.4: BEFUND DER PROBEENTNAHME

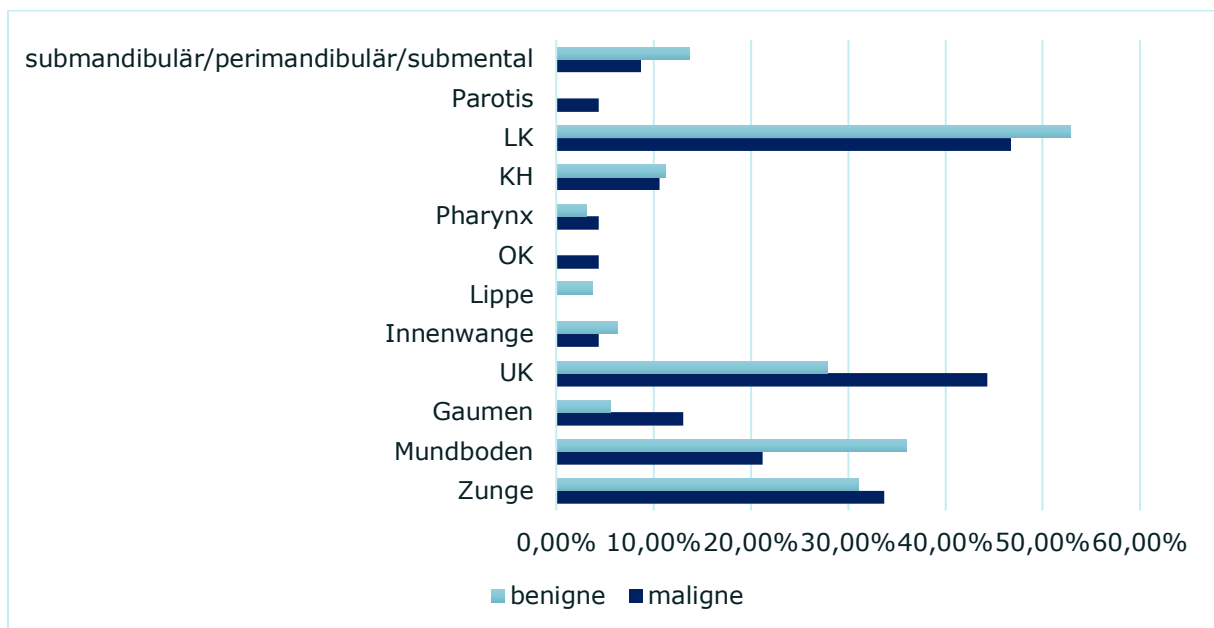


ABB.5: LOKALISATION PE MIT BEFUNDUNG

Patientengruppe	Maligne	Benigne
I		
n=25	n=9	n=16
Level I (a+b)	2	4
Level II(a+b)	2	5
Level III	1	0
Level IV+V	4	7
II		
n=25	n=9	n=16
Level I (a+b)	2	8
Level II(a+b)	2	3
Level III	3	0
Level IV+V	2	5

TAB. 11: SUSPEKTE LK-LEVEL IN BILDGEBENDER NACHSORGE UND BEFUNDUNG
 N=ANZAHL DER PATIENTEN, I=KLINISCH UND RADIOLOGISCHE GRUPPE, II=
 RADIOLOGISCHE GRUPPE

4.3 Einflussfaktor Bildgebung und Kontrastmittelanreicherung auf das histopathologische Ergebnis

Um die falsch positiven Befunde detaillierter zu verstehen und um mögliche Zusammenhänge feststellen zu können, wurden Faktoren wie Kontrastmittelanreicherung und die Bildgebung untersucht.

Es wurden in der Tumornachsorge mehr Patienten mittels CT (80%) als MRT (20%) untersucht. Allgemein gilt die CT als Standard-Bildgebung, da diese schneller verfügbar ist und eine kürzere Scandauer hat als die MRT. Die Ergebnisse zeigen,

dass die Bildgebung in der Tumornachsorge einen statistisch signifikanten Einfluss auf das histopathologische Ergebnis besitzt ($p= 0.03$). Die Odds-Ratio (OR) zeigt, in Bezug auf dieses Ergebnis, dass es eine größere Chance gibt mittels MRT als mit CT maligne Tumorgeschehen, also richtig positive Befunde, darzustellen (OR= 2.62). Dies kann eine mögliche Erklärung dafür sein, weshalb mehr falsch positive Befunde in der Studie diagnostiziert wurden, da die Mehrheit der Patienten in der Studie die CT als Bildgebung erhalten haben.

Die Kontrastmittelanreicherung ist ein weiterer bedeutender Faktor in der Beurteilung der Bildgebung in der Tumornachsorge. Insgesamt wurden bei 39 Prozent der Patienten Kontrastmittelanreicherungen festgestellt und in 69.5 Prozent war eine Kontrastmittelanreicherung vorhanden bei Patienten mit adjuvanter Radiotherapie. Auf der einen Seite zeigen die Ergebnisse eine Assoziation zwischen Radiotherapie und Kontrastmittelanreicherung in der jeweiligen Bildgebung. In der MRT ist eine größere Tendenz von Kontrastmittel induzierten Artefakten aufgrund adjuvanter Bestrahlung zu erkennen als im CT (OR= 5.14 zu 1.39), eine starke statistische Signifikanz konnte jedoch nicht beobachtet werden ($p= 0.11$). Auf der anderen Seite ist auch eine Assoziation zwischen dem histopathologischen Ergebnis und der Kontrastmittelanreicherung in der Bildgebung festzustellen. Die Odds Ratio liegt im MRT bei 1.80 und im CT bei 1.14, was zeigt, dass Kontrastmittelanreicherung auch vorteilhaft sein können, um maligne Befunde aufzuzeigen. Eine statistische Signifikanz konnte nicht festgestellt werden ($p=0.39$).

Tabelle 12 zeigt die Verteilung des histopathologischen Ergebnis bei Patienten mit adjuvanter Radiotherapie (Gruppe 1) und ohne Bestrahlung (Gruppe 2). Allgemein ist zu erkennen, dass unabhängig von der Bestrahlung und Bildgebungsart mehr falsch positive (benigne) Befunde diagnostiziert wurden. Besonders auffällig ist, dass bei Patienten mit RTx und CT-Bildgebung im Verhältnis mehr falsch positive Befunde vorhanden sind (n=44 zu 14). Darüber hinaus ist zu erkennen, dass bei Patienten, die eine MRT bekommen haben und keine adjuvante RTx als Therapie hatten, mehr richtige Diagnosen gestellt wurden. Auch war bei Patienten, die eine Bestrahlung bekamen und MRT in der Bildgebung hatten, das Verhältnis zwischen falsch positiven und richtig positiven Befunden deutlich geringer. Dies unterstützt nochmals unser Ergebnis, dass mittels MRT die Chance größer ist, maligne Tumorgeschehen zu identifizieren als mit CT.

Patientengruppe	N			
	0		1	
	Maligne	Benigne	Maligne	Benigne
CT				
I	9	18	8	27
II	6	18	6	17
MRT				
I	2	0	4	5
II	1	1	5	11

TAB. 12: VERTEILUNG BEFUNDE MIT/OHNE RTX UND CT BZW. MRT ALS BILDGEBUNG; N= ANZAHL DER PATIENTEN, I=KLINISCH UND RADIOLOGISCHE GRUPPE, II= RADIOLOGISCHE GRUPPE, 0= RTX, 1= KEINE RTX

Ein weiterer Zusammenhang, der untersucht wurde, ist, ob Kontrastmittelanreicherungen und die Lokalisation der Probeentnahme (intraoral/extraoral) abhängig voneinander sind. Der Chi-Quadrat-Test zeigte eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen Kontrastmittelanreicherung und falsch positiven Befunden bei intraoraler Probeentnahme ($p= 0.006$). Die benignen Befunde von intraoralen Probeentnahmen wurden meistens aufgrund von Entzündungen missinterpretiert, was vermuten lässt, dass dort überwiegend Kontrastmittel zu Artefakten führen kann.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Tumornachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms wurden in der Studie überwiegend falsch positive Befunde (71 %) getroffen. 55 Prozent der falsch positiven Befunde waren dabei in der klinisch und radiologischen Kohorte und 45 Prozent in der radiologischen Kohorte. Ob die Patienten klinisch und radiologisch oder nur radiologisch auffällig waren, hatte jedoch keinen signifikanten Effekt ($p= 0.96$). Hingegen konnte eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen der Art der Bildgebung, CT oder MRT, und dem histopathologischen Befund gezeigt werden ($p= 0.03$). Mittels MRT- Bildgebung ist eine größere Chance vorhanden positive (maligne) Befunde richtig zu diagnostizieren.

Darüber hinaus wurden die falsch positiven Befunde meistens auf Grundlage von Artefakten diagnostiziert. Artefakte entstanden vermutlich wegen inflammatorischen

Veränderungen des Gewebes, welche fälschlicherweise Kontrastmittelanreicherungen erscheinen ließen. Diese Aussage wird bestätigt durch die statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen Kontrastmittelanreicherungen und falsch positiven Befunden bei intraoralen Probeentnahmen ($p= 0.006$). Zusätzlich wurde bei Patienten, die eine adjuvante Bestrahlung bekommen haben, vermehrt Kontrastmittelanreicherungen festgestellt (69.5%). Eine Erklärung könnte sein, dass sich durch die Bestrahlung das Gewebe verändert hat und sich folglich auch Kontrastmittel im entzündlichen nicht tumorösen Gewebe angereichert hat und damit zu einer Fehldiagnose führte. Zusammenfassend zeigen die verschiedenen Ergebnisse Evidenz, dass die Haupthypothese der Dissertation bestätigt werden konnte,

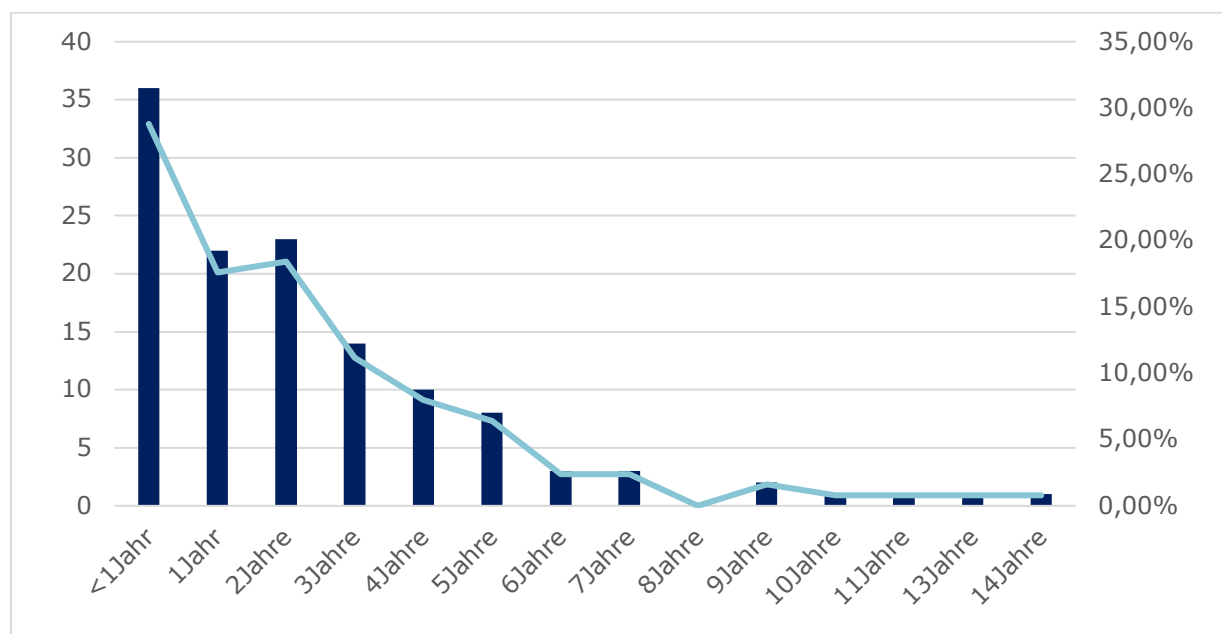


ABB.6: ZEITINTERVALL PRIMARIUS- REZIDIV

Auch wird deutlich, welche Herausforderung die Tumornachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms für Arzt als auch für Patient darstellt. In Abbildung 6 ist das Zeitintervall zwischen Primarius und Rezidiv dargestellt. Es ist eindeutig, dass die ersten drei Jahren, vor allem aber das erste Jahr, die entscheidenden Jahre für die Heilungschancen und die Prognose darstellen. Aus dem Diagramm wird deutlich, wie bedeutend die Früherkennung und damit die Tumornachsorge beim oralen Plattenepithelkarzinom ist. Von den falsch positiven Befunden in der Studie entwickelten 4 Patienten innerhalb von einem Jahr dennoch ein Rezidiv.

Abschließend lässt sich unterstreichen, dass die Behandlung von Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom unbedingt in einem zertifizierten Tumorzentrum mit einem erfahrenen, interdisziplinären Team von Ärzten erfolgen sollte. Dadurch kann eine individuelle, patientenadaptierte Nachsorge stattfinden. Durch die Erfahrung können die Befunde mit etwaigen Artefakten in der Bildgebung besser zugeordnet werden und Fehldiagnosen verringert werden. Folglich resultierende mögliche unnötige Salvage- Operationen mit erhöhten Komplikationsraten können vermieden werden. Abschließend kann in zertifizierten Tumorzentren die individuelle krankheitsbegleitende, psychische Unterstützung vom Patienten besser wahrgenommen werden

5 Diskussion

Die Tumornachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms nimmt einen besonderen Stellenwert im Therapieverlauf ein und ist entscheidend für die Früherkennung und die Heilungschancen des Patienten. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt trotz fortschreitender Medizin und viel Forschung gleichbleibend bei etwa 51 Prozent, was nochmals die Wichtigkeit der Tumornachsorge unterstreicht. Die Ergebnisse der Dissertation zeigen in 71 Prozent falsch positive (benigne) und in nur 29 Prozent richtig positive (maligne) Befunde. Dies impliziert, dass die Auswertung der Bildgebung verbessert werden muss, um eine bessere Diagnostik zu erzielen. Daraus folgend kann die physische sowie psychische Belastung für den Patienten minimiert werden.

Die deutsche S-3 Leitlinie für Mundhöhlenkarzinome schlägt einen dreimonatigen Turnus für die Bildgebung (CT/ MRT) in den ersten zwei Jahren vor und ab dem dritten bis zum fünften Jahr alle sechs Monate (Wolff, Follmann et al. 2012). 76 Prozent der Rezidive treten in den ersten zwei Jahren auf, 11 Prozent im dritten Jahr nach der Tumorerkrankung. Das wird auch in den Ergebnissen der Dissertation deutlich: 64.8 Prozent der Rezidive waren innerhalb der ersten zwei Jahre festzustellen, 11.2 Prozent im dritten Jahr (Abb. 5). Darüber hinaus zeigt die Studie von Nugent et al., dass ein zusätzliches Brust-CT in die Tumornachsorge mit eingebunden werden sollte, da das orale Plattenepithelkarzinom häufig in die Lunge metastasiert und durch die CT in über 50 Prozent der Fälle ein richtig positiver Befund diagnostiziert werden konnte (Nugent, Hughes et al. 2016). Nichtsdestotrotz zeigt Ng et al., dass das Zeitintervall der Bildgebung in der Tumornachsorge auch auf einen sieben bis zehn monatigen Turnus angepasst werden kann. Folglich können dadurch nicht nur Kosten für das Gesundheitssystem eingespart werden, sondern es kann auch angepasst an den jeweiligen Krankheitsverlauf des Patienten therapiert werden (Ng, Ajayi et al. 2020).

Zum Zeitpunkt der Verfassung der Dissertation war die Studie, eine der Wenigen, welche die Wertigkeit von CT und MRT in der Bildgebung der Tumornachsorge von OSCC-Patienten und mögliche Einflussfaktoren untersuchte. Hauptsächlich untersuchten andere Studien PET/ FDG Bildgebung im Vergleich zu CT und/oder MRT und deren Vor- und Nachteile (Scully and Bagan 2008, Vishwanath, Jafarieh et al. 2020). Darüber hinaus gibt es Studien, welche Kontrastmittelanreicherungen in Bezug auf die DOI untersuchten oder solche, welche sich nur auf Patienten mit N+- Status

beziehen (Burian, Palla et al. 2022). Zudem wurde von weiteren Studien empfohlen die Wertigkeit der Bildgebung in der Tumornachsorge weiter zu untersuchen, um asymptomatische Rezidive frühzeitig zu erkennen, welches das Thema der Dissertation und die Bedeutung der Studie unterstreicht (Pöpperl, Lang et al. 2002, Sarrión Pérez, Bagán et al. 2015, Burian, Palla et al. 2022).

5.1 Bildgebung in der Tumornachsorge

Zur Bildgebung gilt die CT als Standardverfahren aufgrund der schnellen Verfügbarkeit, der kürzeren Dauer, wodurch weniger Bewegungsartefakte durch den Patienten entstehen, und den geringeren Kosten für das Gesundheitssystem (Poepfel, Krause et al. 2009). Die CT stellt vor allem Knocheninfiltrationen gut dar, birgt aber eine hohe Anfälligkeit für Fehlinterpretationen aufgrund von Artefakten, die durch Implantate, Kronen, Brücken, Füllungen, etc. im Kopf-Hals-Bereich entstehen können (Bissinger, Kirschke et al. 2016, Bissinger, Probst et al. 2017). Dies könnte ein Grund dafür sein, weshalb viele falsch positive Befunde in der Studie diagnostiziert wurden, da bei 100 Patienten eine CT und bei 25 eine MRT durchgeführt wurde.

Hingegen dient die MRT für eine bessere Weichgewebs- und Muskeldarstellung, ist jedoch schlechter verfügbar und besitzt eine längere Scandauer, wodurch es hier häufiger zu Bewegungsartefakten während der Bildaufnahme kommt (Wiener, Pautke et al. 2006). Die Ergebnisse der Dissertation zeigen eine deutliche statistische Signifikanz zwischen der Bildgebung in der Tumornachsorge und dem histopathologischen Ergebnis ($p= 0.03$). Die MRT zeigte bei der Auswertung eine höhere Assoziation zu haben, um maligne Tumorgeschehen darzustellen, als mit der CT möglich ist ($OR= 2.62$). Auch das bestätigt die Vermutung, dass aufgrund von vielen CT- Bildgebungen und möglichen Artefakten falsch positive Befundungen in der Studie zustande kamen. Es wird deutlich, dass eine patientenadaptierte Tumornachsorge notwendig ist, um eine richtige Diagnose treffen zu können. Des Weiteren stellt sich das orale Plattenepithelkarzinom variabel dar, weshalb standardisierte Vorgehensweisen nicht immer das Optimale für den Patienten sind. Es gilt eher diese als Leitfaden zu sehen und anhand dessen einen individuellen Therapieplan und eine passende Bildgebung zu wählen. Wichtig für die Erstellung einer Patienten adaptierten Nachsorge ist, dass der Radiologe, für die Beurteilung der Bildgebung, die Vorgeschichte, den Krankheitsverlauf und den OP-Bericht erhält. Auf

Basis dieser Grundlage kann er sich ein umfassendes Bild vom Patienten machen und mögliche Artefakte auch als diese erkannt werden und nicht als suspekt befundet werden (Glastonbury 2020). Dazu gehört auch, dass Bezug auf die Lokalisation des Primarius gezogen wird, da häufig dort das Rezidiv auftritt. Auf der anderen Seite können an dieser Stelle auch Artefakte entstehen aufgrund von Bestrahlung und folglich verändertem Gewebe und der Operation. Auch wird das in den Ergebnissen deutlich: in 33 Prozent lag der Primarius am Mundboden, in 18 Prozent an der Zunge und in 19 Prozent im Unterkiefer. Das Rezidiv war ebenfalls am häufigsten am Mundboden und Unterkiefer (15 %) und der Zunge (9 %) vorzufinden.

Darüber hinaus gibt es verschiedene Modifikationen in der Bildgebung, um eine genauere Befundung erzielen zu können. Das FDG-PET-CT wird vor allem für die Lymphknotendarstellung angewandt und ist ein wichtiger Pfeiler in der Früherkennung von etwaigen Lymphknotenmetastasen (Goerres, Hany et al. 2002). Zusätzlich stellt Suenaga et al. in seiner Studie dar, dass durch FDG-PET / CT auch regionäre Rezidive früher erkannt werden können und genauer ist als die Kombination aus Kontrastmittelgabe und Computertomographie. Eine Kombination aus beiden, FDG-PET plus Kontrastmittelgabe zeigte dabei keinen Vorteil (Suenaga, Kitajima et al. 2016). Auf der anderen Seite muss das FDG- Verfahren auch kritisch hinterfragt werden, da es nicht tumorspezifisch reagiert, sondern lediglich auf Stoffwechselfvorgänge, welche auch bei benignen entzündlichen Veränderungen des Gewebes auftreten können (Rosenbaum, Lind et al. 2006, Sarrión Pérez, Bagán et al. 2015). Daher soll es nicht als Ersatz von CT/ MRT gesehen werden, sondern mehr als diagnostische Ergänzung in der Bildgebung.

Eine weitere Modifikation stellt das DW-MRT in Kombination mit dem PET-CT dar für die Erkennung von Lymphknotenmetastasen in der Tumornachsorge. Dies ermöglicht eine Sensitivität von 100 Prozent und eine Spezifität von 95 Prozent, wodurch die Anzahl von falsch positiven Befunden und folglich möglichen unnötigen Neck Dissections verringert werden könnte (Schouten, de Graaf et al. 2015). Die Ergebnisse der Dissertation zeigen in 53 Prozent falsch positive (benigne) Lymphknotenbefunde, sowohl in der klinisch und radiologischen als auch in der rein radiologisch auffälligen Kohorte. Es ist zusätzlich zu erkennen, dass vor allem in der radiologischen Kohorte in Level I die meisten falsch positiven Befunde diagnostiziert wurden, welche vermutlich auf eine präventiv durchgeführte Neck Dissection zurückzuführen sind. Die präventiv durchgeführten Neck Dissections könnten durch eine, wie oben

beschriebene, individuelle Bildgebung minimiert werden. Auf der einen Seite wird dadurch eine fundierte Diagnose zum Ausschluss möglicher Metastasen gestellt. Auf der anderen Seite können durch genauere Bildgebungen invasive Eingriffe mit der Gefahr zahlreicher Komplikationen verringert werden.

5.2 Bestrahlung und Kontrastmittel als Faktoren in der Bildgebung

Die Radiotherapie wird häufig als adjuvante Therapiealternative beim oralen Plattenepithelkarzinom angewandt, dies bedeutet nach erfolgtem chirurgischem Eingriff. Diese Kombinationstherapie verspricht bessere Heilungs- und Überlebenschancen für den Patienten (Laramore, Scott et al. 1992, Mishra, Singh et al. 1996). Die Ergebnisse der Dissertation zeigen, dass 60.8 Prozent der Patienten eine adjuvante Bestrahlung erhalten haben, bei 39.2 Prozent der Patienten wurde eine Therapie ohne Bestrahlung durchgeführt.

Auch wenn die Radiotherapie eine beliebte und anerkannte Behandlungsmöglichkeit beim oralen Plattenepithelkarzinom darstellt, haben Patienten häufig mit den Nebenwirkungen zu kämpfen, welche auch die Befundung der Bildgebung in der Tumornachsorge stark erschweren können. Das Gewebe verändert sich zu entzündlichen, aber auch nekrotischen und vernarbten Arealen, welche im CT und/oder MRT als suspekt betrachtet werden aber meistens lediglich ein benigner Veränderungsprozess des Gewebes sind (Girod, McCulloch et al. 1995, Vandecaveye, De Keyzer et al. 2007). Das wird auch in den Ergebnissen der Dissertation widergespiegelt. Der Großteil der falsch positiven Befunde wurde mit Inflammationen verwechselt: 36 Prozent aller histopathologischen Befunde sind auf benignes entzündliches Gewebe, 33.6 Prozent auf benignes vernarbtes Gewebe zurückzuführen. Dies veranschaulicht, wie wichtig es ist das passende Zeitintervall für die Bildgebung in der Tumornachsorge zu wählen. In der Literatur ist umstritten welches Zeitintervall zwischen Bestrahlung und erster Bildgebung optimal ist. Darüber hinaus wird diskutiert, ob die erste CT bzw. MRT zwischen chirurgischem Eingriff und vor Beginn der adjuvanten Bestrahlung erfolgen kann oder nach etwa zehn bis zwölf Wochen von der Radiotherapie ausgehend, um die Rate der falsch positiven Befunde senken zu können (Isles, McConkey et al. 2008, Qian, Magliocca et al. 2020). Zimmer et al. beschreibt, dass das FDG-PET/ CT nicht früher als zwei bis drei Monate nach

der Operation erfolgen sollte, da hier die Risiken von Artefakten aufgrund von entzündlichen Veränderungen am größten ist (Zimmer, Branstetter et al. 2005). Die Aussage wird unterstützt von der Studie von Isles et al. Eine CT- Bildgebung in der Tumornachsorge unter einem Zeitintervall von zehn Wochen zeigte deutliche Verschlechterungen der Sensitivität des CTs (Isles, McConkey et al. 2008). Zusätzlich zeigt eine weitere Studie, dass durch verfrühte Bildgebung mit FDG- Verfahren das entzündliche Gewebe als suspekt dargestellt wird aufgrund der Unspezifität des tumorösen Gewebe auf FDG (Higashi, Clavo et al. 1993). Folglich kann durch eine patientenadaptierte Tumornachsorge mit optimalem Zeitpunkt der Bildgebung die Rate an falsch positiven Befunden verringert werden und somit auch die physische, sowie psychische Belastung für den Patienten.

Neben dem FDG-Verfahren ist die Kombination aus Kontrastmittelgabe und Bildgebung (CT/ MRT) eine anerkannte Methode zur Früherkennung von Rezidiven des oralen Plattenepithelkarzinoms. In der Studie waren insgesamt bei circa 39 Prozent der Patienten eine Kontrastmittelanreicherung in der Bildgebung sichtbar. Unter den Patienten, welche eine adjuvante Radiotherapie als Behandlung bekamen, waren in etwa 69.5 Prozent der Bildgebungen mit Kontrastmittelanreicherungen zu befinden. Zusätzlich zeigten die Ergebnisse, dass es eine höhere Tendenz zu Kontrastmittel induzierten Artefakten gibt aufgrund von Bestrahlung, besonders in der MRT-Bildgebung (OR= 5.14). Des weiteren zeigen die Ergebnisse eine Abhängigkeit zwischen Kontrastmittelanreicherungen und falsch positiven Befunden ($p= 0.006$). Dies impliziert, dass nicht nur das FDG-Verfahren kritisch hinterfragt werden muss, sondern auch die Kontrastmittelgabe gut überlegt sein sollte. Studien zeigen, dass sich Kontrastmittel auch im entzündlichen, benignen Gewebe anreichert und somit als Artefakt falsch befundet werden kann. Zusätzlich postulierten diese Studien, dass Kontrastmittelgabe sinnvoll und unterstützend sein kann, jedoch der Krankheitsverlauf und die Anamnese des Patienten für den Radiologen bekannt sein muss, so dass es nicht zu Verunsicherung aufgrund von etwaigen Kontrastmittelveränderungen durch vorherige Bestrahlung kommt (Girod, McCulloch et al. 1995, Vandecaveye, De Keyzer et al. 2007). Unterstützend zeigen die Ergebnisse der Dissertation, dass es neben den falsch positiven Ergebnissen aufgrund von Kontrastmittelanreicherungen auch eine Assoziation zwischen Kontrastmittelgabe und dem histologischen Ergebnis gibt. Das bedeutet, dass durch die Kombination aus MRT und Kontrastmittel maligne Veränderungen sichtbar werden können (OR= 1.80).

Die unterschiedlichen Ergebnisse zeigen die zwei Seiten der Kontrastmittelgabe auf, welche auf einen Mehrwert dieser Kombinationsdiagnostik hinterfragt werden müssen. Vergez et al. zeigte, dass Kontrastmittel sinnvoll in der präoperativen Diagnostik ist, um die DOI des Tumors bestimmen zu können (Vergez, Morinière et al. 2013, Baba, Ojiri et al. 2021). Besonders bei Patienten mit adjuvanter Radiotherapie ist eine beispielhafte Befundung der Bildgebung in der Tumornachsorge notwendig. Ungeplante Operationen aufgrund von möglichen suspekten Befundungen führen vor allem in diesen Fällen zu vermehrten Komplikationen perioperativ und stellen eine Bürde für Patient und Arzt dar. Nicht zu vernachlässigen ist hier die Gefahr einer möglichen Osteoradionekrose mit weitreichenden gesundheitlichen Folgen und Einschränkungen in der Lebensqualität für den Patienten (Sangal, Nishimori et al. 2018).

Allgemein gesprochen wird deutlich, wie wichtig eine Behandlung in einem zertifiziertem Tumorzentrum ist, um die bestmögliche Therapie mit einem erfahrenen, interdisziplinärem Team dem Patienten bieten zu können (Wolff, Follmann et al. 2012).

5.3 Nutzen und Risiken der Bildgebung in der Tumornachsorge

Nach den oben genannten Schwierigkeiten für die Befundung in der Bildgebung, stellt sich die Frage, inwiefern die Bildgebung von Nutzen ist oder ob es mehr Risiken für den Patienten birgt einer möglichen unnötigen Operation unterlegen zu sein. Ng et al. zeigt in seiner Studie, dass durch die Bildgebung zwar die Früherkennung von Rezidiven des oralen Plattenepithelkarzinoms gegeben ist, jedoch dadurch die Überlebensrate des Patienten keinen Nutzen davon trägt (Ng, Pollard et al. 2019). Zusätzlich wird diese Aussage von weiteren Studien in der Literatur bekräftigt, die ebenfalls keine Verbesserung der Überlebensrate aufgrund von regelmäßiger Bildgebung in der Tumornachsorge herausfanden (Merkx, van Gulick et al. 2006, Hall, Owen et al. 2019). Auch zeigen die Ergebnisse der Dissertation keine statistische Signifikanz weder zwischen der klinischen und radiologischen Gruppe noch der rein radiologischen Gruppe auf das histopathologische Ergebnis ($p=0.96$). Dies impliziert ebenfalls, dass eine Kombination aus beiden Nachsorgen und die nur bildgestützte Nachsorge anscheinend keinen Mehrwert besitzt.

Auf der anderen Seite wurden in der radiologischen Gruppe weniger falsch positive Befunde diagnostiziert als in der klinisch und radiologisch auffälligen Gruppe (32% zu 39%). Dies kann daran liegen, dass klinisch suspekt auffallende Veränderungen, welche radiologisch nicht auffällig sind, einer Probebiopsie unterliegen, um ein Rezidiv sicher ausschließen zu können. Darüber hinaus wird der Mehrwert der Bildgebung durch die statistisch signifikante Assoziation zwischen CT und MRT und dem histopathologischen Ergebnis unterstützt ($p= 0.03$). Folglich kann sich eine Bildgebung, welche individuell auf die Krankheitsgeschichte des Patienten abgestimmt ist, positiv auf die Rezidiv Erkennung und damit den Krankheitsverlauf auswirken.

Ein weiterer Punkt ist, dass etwa 39 Prozent der Rezidive asymptomatisch sind und lediglich durch die Bildgebung in der Tumornachsorge auffallen (Boysen, Lovdal et al. 1992). Die Bildgebung bildet somit für den Arzt eine wichtige Grundlage, um sich eine umfangreiche Meinung über den Gesundheitsstatus des Patienten bilden zu können. Die Hauptangst des Patienten ist die an einem Rezidiv zu erkranken (Kanas, Ghazali et al. 2013). Roman et al. postuliert in seiner Studie, dass durch die Bildgebung die Ärzte eine Gewissheit erlangen und die Bedenken ein Rezidiv zu übersehen deutlich minimiert werden und folglich auch die psychische Belastung für beide Seiten: Patient und Arzt (Roman, Lohia et al. 2020). Auf der anderen Seite kann dies auch eine Erklärung dafür sein, weshalb viele falsch positive Befunde erhoben werden. Die Angst etwas zu übersehen, veranlasst Ärzte mehr suspekten Befunde in der Bildgebung zu biopsieren und stellt sie vor die Herausforderung der Entscheidungsfindung: die Risiken einer nochmaligen Operation oder ein mögliches Rezidiv unentdeckt lassen. Oftmals sind es unerfahrene Ärzte, die mögliche Artefakte nicht als solche erkennen und sicher sein möchten, dass sie kein Rezidiv übersehen und deshalb „unnötige“ Operationen ansetzen. Folglich ist es wichtig Patienten mit einem oralem Plattenepithelkarzinom in einem zertifizierten Tumorzentrum zu behandeln, um eine bestmögliche Entscheidungsfindung auf Grundlage von Meinungen erfahrener Ärzte treffen zu können (Wolff, Follmann et al. 2012).

Die Risiken, welche durch die Bildgebung in der Tumornachsorge entstehen, werden im Rahmen der Studie der Dissertation deutlich. In 77.6 Prozent der Fälle wurde bei Patienten ein falsch positiver Befund diagnostiziert. Dies bedeutet, dass die Patienten nicht nur ihrer Hauptangst, einer Rezidiv Erkrankung, ausgesetzt waren, sondern auch eine erneute Operation durchlaufen mussten, welche zahlreiche Risiken birgt (Kanas, Ghazali et al. 2013). Zu den Risiken gehören unter anderem gestörte

Wundheilung, Blutungen, erschwerte Zugänge zum Operationsgebiet durch bereits vernarbtes Gewebe, auftretende Sensibilitätsstörungen bis hin zu Nervenschädigungen, etc. (Mueller, Mayer et al. 2019). Solche ungeplanten Salvage-Operationen sind aufgrund der vielen perioperativen Risiken und oftmals postoperativer Wundinfektionen mit erschwerter Heilung eine Last für Arzt, Patient und auch dem Gesundheitssystem (Sangal, Nishimori et al. 2018). Besonders sollten die Reoperationen bei Patienten, die eine Bestrahlung erhalten haben, abgewogen werden. Dort kann die Gefahr an einer Osteoradionekrose zu erkranken stark erhöht sein und dadurch kann die Lebensqualität des Patienten sehr eingeschränkt werden (Goetz, Raschka et al. 2020).

Auch wenn die Bildgebung ein wichtiger Standpfeiler in der Früherkennung ist, ist der Erfolg der Operation ein Hauptfaktor für eine erfolgreiche Therapie. Ein chirurgischer Eingriff ist unter anderem abhängig von der Tumorgroße, dem DOI, Gewebe, der Krankheitsgeschichte, sowie von den Informationen über den Patienten, die dem behandelnden Chirurg vorliegen und dessen Erfahrung (Aldinger, Yang et al. 2007).

Um das Nutzen und die Risiken der Bildgebung in der Tumornachsorge optimal abschätzen zu können und dem Patienten gute Heilungschancen bieten zu können ist eine Behandlung durch ein erfahrenes Team in einem zertifizierten Tumorzentrum unabdingbar. Unterstützend ist ein optimaler Informationsfluss zwischen den behandelnden Ärzten und auch dem Zahnarzt des Patienten notwendig, da dort die Früherkennung und erste klinische Anzeichen eines möglichen Rezidivs am häufigsten zu beobachten sind und folglich beim Zahnarzt erste Therapieschritte eingeleitet werden können (Wolff, Follmann et al. 2012, Ehtesham, Safdari et al. 2019).

5.4 Künstliche Intelligenz als Unterstützung in der Bildgebung

Die künstliche Intelligenz gewinnt auch in der Medizin zunehmend an Bedeutung und kann eine große Unterstützung in vielen Bereichen darstellen, vor allem auch in der Diagnostik und Befundung der Bildgebung. CT und MRT gelten, wie oben beschrieben, als Standard, stellen durch Artefakt Bildungen aber ebenso eine Schwierigkeit in der Auswertung dar. Dort kann die künstliche Intelligenz als Unterstützung gesehen werden. Es umfasst nicht nur Plattformen für einen Austausch unter Kollegen, sondern viel mehr auch Entscheidungshilfsprogramme, sowie Modelle,

welche als „deeplearning“ bezeichnet werden, die beispielsweise auf Convolution Neural Network Algorithmen und Regressionsmodellen beruhen. Durch die zunehmende Digitalisierung in der Medizin stehen immer mehr große Datensätze zur Verfügung, welche die künstliche Intelligenz bereichern und zu mehr Genauigkeit in der Auswertung von Krankheitsbildern führen können. Folglich kann die bildgebende Tumornachsorge durch die Programme an den Patienten individuell angepasst werden und die Früherkennung verbessert, sowie falsch positive Befunde verringert werden (Kramer, Lucas et al. 1978, Ehtesham, Safdari et al. 2019, Jeyaraj and Samuel Nadar 2019, Ehtesham, Safdari et al. 2020).

Die Ergebnisse der Dissertation zeigen, dass es für die behandelnden Ärzte oftmals schwierig ist die richtige Diagnose stellen zu können. Veränderte Strukturen in der Bildgebung, welche Kontrastmittel aufnehmen, als mögliches malignes Geschehen zu beurteilen oder doch als Artefakt zu befunden sind schwierig zu unterscheiden und benötigen Erfahrung und einen guten Informationsfluss unter den behandelnden Ärzten des Patienten. Selbst für erfahrene Radiologen ist eine Probebiopsie manchmal unabdingbar, da die Befundung der Bildgebung nicht immer eindeutig ist und so eine Rücksicherung hergestellt werden kann (Hung, Montalvao et al. 2020). Auch gilt dies für den behandelnden Zahnarzt, der einen wichtigen Teil zur Früherkennung beiträgt, sich aber auch oft der Herausforderung der richtigen Diagnose und Entscheidungsfindung stellen muss (Ehtesham, Safdari et al. 2019). Für solche Herausforderungen gibt es computergestützte Systeme, die (Zahn-)Ärzte bei ihrer Entscheidung über Diagnose, Behandlungsstrategie und Therapie unterstützen und eine Hilfe für die richtige Befundung darstellen können (Mendonça 2004).

Im Allgemeinen können durch computergestützte Systeme Plattformen entstehen, welche Informationen wie Differentialdiagnosen, Behandlungsplan, Nachsorge und Entscheidungshilfen beinhalten. Des Weiteren können auch Patientenspezifische Daten wie Alkohol-/ Nikotinkonsum, bisherige Operationen und Therapien (RTx, Medikation, etc.) eingeschlossen werden. Dadurch ist ein optimaler Informationsaustausch zwischen den Ärzten gewährleistet, wodurch interdisziplinäre Diskussionen auf Ebene der Plattform angeregt werden können, um Erfahrungswerte auszutauschen und somit dem Patienten die bestmögliche Behandlung bieten zu können. Auch wurde in einer Studie beobachtet, dass durch solche Plattformen in 66 Prozent richtig positive Befunde getroffen wurden (Ehtesham, Safdari et al. 2019, Ehtesham, Safdari et al. 2020). Schleyer et al. beschreibt ebenfalls, dass künstliche

Intelligenz als eine Art „Hilfe-Tool“ für die Diagnostik dient, vor allem bei Zahnärzten. Weiter eruiert er, dass in etwa 64 Prozent der Zahnärzte Behandlungen digital dokumentieren, jedoch weitere Entwicklungen nötig sind bis der Großteil der Abläufe digitalisiert sind, um somit einen besseren Informationsfluss und folglich auch eine bessere Behandlung dem Patienten bieten zu können (Schleyer, Thyvalikakath et al. 2006).

Künstliche Intelligenz umfasst nicht nur eine Art von Plattform, sondern beinhaltet mehrere Modelle des maschinellen Lernens. So zeigen Convolution Neural Network learning (CNN) Algorithmen eine starke Verbesserung in der Diagnostik und Befundung der Bildgebung in der Tumornachsorge. In der passenden Studie wurde eine Genauigkeit von 91.4 Prozent, Sensitivität von 0.94 und Spezifität von 0.91 festgestellt (Jeyaraj and Samuel Nadar 2019). Dadurch könnten Artefakte aufgrund von inflammatorischen Prozessen, welches der Hauptgrund für falsch positive Befunde in den Ergebnissen der Dissertation darstellte, als solche erkannt werden und der Patient vor möglichen Komplikationen einer erneuten Probeentnahme und Operation bewahrt werden. Unterstützt wird die Aussage durch die Studie von Arijj et al., in der die Befundung von Lymphknotenmetastasen durch künstliche Intelligenz versus die Befundung von erfahrenen Ärzten beurteilt wurde. Die Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen künstlicher Intelligenz und erfahrenen Ärzten in der Befundung der Bildgebung und eine ähnliche Genauigkeit in der Auswertung (Arijj, Fukuda et al. 2019). Dies bedeutet, dass vor allem weniger erfahrene Ärzte oder Assistenzärzte, welche auf sich allein gestellt sind, durch solche Modelle Sicherheit und Unterstützung in der Befundung von CT und MRT erfahren können. Die Ergebnisse der Dissertation zeigen, dass vor allem auch die Ergebnisse der Neck Dissection einer falsch positiven Befundung unterlagen. Dies ist vermutlich auf die präventive Halslymphknotenausräumung zurückzuführen, da das orale Plattenepithelkarzinom vor allem lymphogen metastasiert. Durch die zusätzliche Unterstützung von künstlicher Intelligenz in der Bildgebung kann die Präzision in der Beurteilung von möglichen Lymphknotenmetastasen in der Bildgebung stark verbessert werden. Weiter kann dies zu einem positiven Effekt auf die Überlebensrate führen, da Rezidive und Metastasen früher und besser erkannt werden können. Zusätzlich können dadurch mögliche unnötige Reoperationen, ebenso in Bezug auf die präventive Halslymphknotenausräumung, mit schweren Komplikationen, wie Nervenschädigungen, Wunddehiszenz, etc. vermieden werden.

Darüber hinaus ermöglichen Entscheidungsfindungssysteme und „deep learning“ den Ärzten eine fundierte Meinung zu bilden, sowie auch Zweitmeinungen von erfahrenen Kollegen zu Rate zu ziehen. Vorteilhaft ist dies vor allem in ländlicheren Regionen zu betrachten, da dort ein fachlicher interdisziplinärer Austausch erschwert ist und weniger erfahrene Ärzte Unterstützung in der richtigen Befundung erlangen können. Diagnose und Entscheidung über die Behandlung und Therapie und folglich über den Krankheitsverlauf des Patienten sind stark abhängig von der Erfahrung und dem Wissen der Ärzte. Zertifizierte Tumorzentren und zusätzlich künstliche Intelligenz als Unterstützung stellen somit eine optimale Behandlung in der Tumornachsorge des Patienten dar (Ahmed 2010, Wolff, Follmann et al. 2012).

Auf der anderen Seite müssen neben den positiven Seiten der künstlichen Intelligenz auch die Einschränkungen bedacht werden. Auch wenn die Diagnostik genauer befundet werden, kann durch den Einsatz der künstlichen Intelligenz die zwischenmenschlichen Gefühle, wie Unsicherheit, Angst, Ablehnung, etc. nicht mit eingebunden werden. Zudem sind viele solcher Systeme unflexibel und auf den vorhanden Datensatz abgestimmt, was ebenfalls zu Fehleranfälligkeiten führen kann (Mendonça 2004).

Gerade in der Medizin ist Empathie und der individuelle Wunsch des Patienten bedeutend für die weitere Behandlung und darf nicht vernachlässigt werden. Die psychische Belastung und die Angst wieder an einem Rezidiv zu erkranken sind sehr groß, weshalb die mentale Rehabilitation auch einen bedeutenden Pfeiler in der Tumornachsorge darstellt. Eine einseitige, rationale Betrachtung des jeweiligen Patientenfalls durch die künstliche Intelligenz kann vorteilhaft sein für die richtige Diagnose, wird aber der Erkrankung an einem oralen Plattenepithelkarzinom nicht gerecht. Deshalb kann eine Kombination aus Rationalität, gegeben durch die künstliche Intelligenz, und der Empathie und Erfahrung der behandelnden Ärzte zu einer Verbesserung in der Tumornachsorge führen.

Bisher ist es umstritten, ob die bildgebende Nachsorge einen Nutzen in der Überlebensrate darstellt. Durch die künstliche Intelligenz als zusätzliche Unterstützung in der Diagnostik und Befundung können die Behandlung und die Überlebensrate verbessert werden. Auch kann dadurch eine psychische Entlastung nicht nur für den Patienten, sondern auch für die behandelnden Ärzte geschaffen werden, da die Angst ein Rezidiv unentdeckt zu lassen eine Belastung darstellt (Alabi, Bello et al. 2021).

Abschließend ist festzustellen, dass durch weitere Datensätze und weiteren Entwicklungen auf diesem Gebiet die Möglichkeit zukünftig besteht die Wertigkeit in der Bildgebung zu optimieren. Folglich können Artefakte besser als solche erkannt werden und die Gefahr der falsch positiven Befundung, verknüpft mit weiteren Komplikationen während und nach der Operation mit Einschränkungen in der Lebensqualität, vermindert werden.

6 Zusammenfassung

Das orale Plattenepithelkarzinom ist das am meist verbreitete orale Mundhöhlenkarzinom weltweit. Trotz stetiger Verbesserungen und Fortschritte in der Forschung ist die 5- Jahres- Überlebensrate relativ unverändert und liegt bei etwa 51 Prozent. Die Früherkennung von Rezidiven und möglichen Metastasen spielt dabei eine sehr bedeutende Rolle, um die Heilungschancen zu verbessern. Deshalb ist es wichtig, dass der Patient gemäß den Leitlinien in die Tumornachsorge eingebunden wird und selbst geschult wird, um mögliche Veränderungen, wie Lymphknotenvergrößerungen oder Schleimhautveränderungen, auch selbst früh erkennen zu können. Die Tumornachsorge sollte in einem zertifizierten Tumorzentrum erfolgen, da dort eine Behandlung von erfahrenen Ärzten möglich ist und zusätzlich ein interdisziplinäres Team zur Verfügung steht. Dadurch kann ein Austausch über den bestmöglichen Behandlungsplan für den Patienten gewährleistet werden, denn der kurative Erfolg des oralen Plattenepithelkarzinoms ist auch stark abhängig von der Erfahrung der behandelnden Ärzte.

Das Ziel der Dissertation war herauszufinden, inwiefern die Wertigkeit der Bildgebung durch Faktoren, wie Bestrahlung, Kontrastmittelanreicherungen, in der radiologischen Diagnostik und Patientenvorgeschichte beeinflusst wird. Ob es einen Unterschied macht, dass die Patienten klinisch und radiologisch oder nur radiologisch auffällig waren in der Tumornachsorge und ob es einen Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der histopathologischen Untersuchung und den oben genannten Faktoren gibt, um somit die Wertigkeit der Bildgebung verbessern zu können.

Die Ergebnisse der Dissertation zeigen, dass insgesamt in 71 Prozent der Fälle falsch positive (benigne) Befunde diagnostiziert wurden. Aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen, zeigten 55 Prozent in der klinisch und radiologischen auffälligen Gruppe eine falsch positive Diagnose und 45 Prozent in der radiologisch auffälligen Gruppe. Insgesamt konnte aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Gruppen und dem pathohistologischen Ergebnis festgestellt werden. Dies impliziert, dass die Erfahrung der Ärzte für die Auswertung der Bildgebung und den weiteren Therapieverlauf entscheidend ist.

Des Weiteren bekamen 100 Patienten eine CT als Bildgebung in der Tumornachsorge und lediglich 25 Patienten eine MRT. Die Ergebnisse zeigen weiter, dass es eine

statistisch signifikante Assoziation zwischen der jeweiligen Bildgebung und dem histopathologischen Ergebnis gibt und mittels MRT die Chance größer ist ein malignes Tumorgeschehen als richtig zu befunden, welches die hohen falsch positiven Befunde in den Ergebnissen erklären könnte. Um weiter die falsch positiven Befunde in den Ergebnissen zu verstehen, wurden die Ergebnisse der Pathohistologie hinzugezogen. Die meisten Diagnosen waren auf benigne entzündliche Veränderungen des Gewebes zurückzuführen, am zweit häufigsten auf Veränderungen durch vernarbtes Gewebe. Diese ließen vermutlich Artefakte und suspekt erscheinende Areale in der Bildgebung erscheinen, woraufhin eine Probeentnahme durchgeführt wurde.

Zusätzlich wurde in den Ergebnissen deutlich, dass es eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Kontrastmittelanreicherungen und den falsch positiven (benigen) Befundungen gibt. Auf der anderen Seite gibt es aber auch eine Tendenz durch Kontrastmittelgabe besser ein malignes Tumorgeschehen feststellen zu können, vor allem in der MRT. Dies verdeutlicht, welche Herausforderung es ist, die Bildgebung richtig zu befunden und dass Erfahrung ein entscheidender Faktor ist, um benignes entzündliches Geschehen von malignem Geschehen unterscheiden zu können. Wichtig in diesem Zusammenhang zu erwähnen ist, dass in 69.5 Prozent eine Kontrastmittelanreicherung bei Patienten zu erkennen war, welche eine adjuvante Radiotherapie bekamen. Im Vergleich waren es nur 30.5 Prozent bei Patienten, die keine Bestrahlung erhalten haben. Diese anamnestische Information ist bei der Befundauswertung sehr relevant, da das Gewebe aufgrund der Bestrahlung nekrotische, vernarbte und entzündliche Veränderungen, auch in Form von Artefakten in der Bildgebung, eher aufzeigt als bei Patienten, die keine Bestrahlung bekamen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Erfahrung wichtig ist, um die Schwierigkeiten und Herausforderung in der bildgebenden Nachsorge bewältigen zu können und eine Behandlung in einem zertifizierten Tumorzentrum mit einem interdisziplinären Team die bestmögliche Behandlung für den Patienten darstellt. Dies ist ein wesentlicher Punkt, um die Wertigkeit verbessern zu können.

Darüber hinaus kann auch eine Verbesserung erreicht werden, indem die Tumornachsorge patientenadaptiert erfolgt. Dies bedeutet, dass die Empfehlungen der Leitlinie und anderer Studien beachtet werden müssen aber auch mehr als Leitfaden anerkannt werden können, um die Tumornachsorge und die Bildgebung angepasst an die Krankheitsgeschichte des Patienten gestalten zu können, da sich

das orale Plattenepithelkarzinom variabel darstellen kann. Zudem ist es unabdingbar, dass der betreuende Radiologe alle Informationen über den Patienten erhält, um sich eine fundierte Meinung bilden zu können und folglich Artefakte auch als solche erkennt. Erneute Operationen sollten gut überlegt werden, um den Patienten keine zusätzliche Belastung in physischer, sowie psychischer Hinsicht aufzubürden.

Als Ausblick kann zukünftig die künstliche Intelligenz als Unterstützung in der Auswertung der Bildgebung in der Tumornachsorge angesehen werden, da CT und MRT weiterhin einen wichtigen Pfeiler in der Früherkennung und Tumornachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms, vor allem von asymptomatischen Rezidiven, bilden. Durch die verschiedenen Modelle der künstlichen Intelligenz, könnte die Wertigkeit verbessert werden und suspekta Veränderungen in der Bildgebung besser eruiert und beurteilt werden. Folglich kann den Patienten eine bestmögliche Behandlung mit verbesserten Heilungschancen geboten werden und mögliche unnötige Reoperationen aufgrund von unsicheren Befundungen in der Bildgebung mit weitreichenden Komplikationen vermieden werden.

7 Literaturverzeichnis

Agra, I. M., A. L. Carvalho, E. Pontes, O. D. Campos, F. S. Ulbrich, J. Magrin and L. P. Kowalski (2003). "Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **129**(12): 1317-1321.

Ahmed, M. U. (2010). A case-based multi-modal clinical system for stress management, Mälardalen University.

Alabi, R. O., I. O. Bello, O. Youssef, M. Elmusrati, A. A. Mäkitie and A. Almangush (2021). "Utilizing Deep Machine Learning for Prognostication of Oral Squamous Cell Carcinoma-A Systematic Review." Front Oral Health **2**: 686863.

Alldinger, I., Q. Yang, A. Gocht, A. Raffel, W. T. Knoefel and M. Peiper (2007). "Prognosis and treatment of primary deep soft tissue sarcomas." Anticancer Res **27**(4c): 2759-2764.

Almangush, A., A. A. Mäkitie, A. Triantafyllou, R. de Bree, P. Strojan, A. Rinaldo, J. C. Hernandez-Prera, C. Suárez, L. P. Kowalski, A. Ferlito and I. Leivo (2020). "Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update." Oral Oncol **107**: 104799.

Ariji, Y., M. Fukuda, Y. Kise, M. Nozawa, Y. Yanashita, H. Fujita, A. Katsumata and E. Ariji (2019). "Contrast-enhanced computed tomography image assessment of cervical lymph node metastasis in patients with oral cancer by using a deep learning system of artificial intelligence." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **127**(5): 458-463.

Baba, A., H. Ojiri, S. Ogane, K. Hashimoto, T. Inoue, M. Takagiwa and T. K. Goto (2021). "Usefulness of contrast-enhanced CT in the evaluation of depth of invasion in oral tongue squamous cell carcinoma: comparison with MRI." Oral Radiol **37**(1): 86-94.

Bachaud, J. M., E. Cohen-Jonathan, C. Alzieu, J. M. David, E. Serrano and N. Daly-Schveitzer (1996). "Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **36**(5): 999-1004.

Bachaud, J. M., J. M. David, G. Boussin and N. Daly (1991). "Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **20**(2): 243-246.

Bagan, J., G. Sarrion and Y. Jimenez (2010). "Oral cancer: clinical features." Oral Oncol **46**(6): 414-417.

Batsakis, J. G., P. Suarez and A. K. el-Naggar (1999). "Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions." Oral Oncol **35**(4): 354-359.

Bernier, J., C. Domenge, M. Ozsahin, K. Matuszewska, J. L. Lefèbvre, R. H. Greiner, J. Giralt, P. Maingon, F. Rolland, M. Bolla, F. Cognetti, J. Bourhis, A. Kirkpatrick and M. van Glabbeke (2004). "Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer." N Engl J Med **350**(19): 1945-1952.

Bissinger, O., J. S. Kirschke, F. A. Probst, M. Stauber, K. D. Wolff, B. Haller, C. Götz, C. Plank and A. Kolk (2016). "Micro-CT vs. Whole Body Multirow Detector CT for Analysing Bone Regeneration in an Animal Model." PLoS One **11**(11): e0166540.

Bissinger, O., F. A. Probst, K. D. Wolff, A. Jeschke, J. Weitz, H. Deppe and A. Kolk (2017). "Comparative 3D micro-CT and 2D histomorphometry analysis of dental implant osseointegration in the maxilla of minipigs." J Clin Periodontol **44**(4): 418-427.

Bissinger, O., A. Rau, S. Koerdt, K. D. Wolff, M. R. Kesting and C. Götz (2017). "Evaluating tumour after care in oral squamous cell carcinoma: Insights into patients' health related quality of life." J Craniomaxillofac Surg **45**(2): 262-266.

Blot, W. J., J. K. McLaughlin, D. M. Winn, D. F. Austin, R. S. Greenberg, S. Preston-Martin, L. Bernstein, J. B. Schoenberg, A. Stemhagen and J. F. Fraumeni, Jr. (1988). "Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer." Cancer Res **48**(11): 3282-3287.

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

Brands, M. T., P. A. Brennan, A. L. M. Verbeek, M. A. W. Merks and S. M. E. Geurts (2018). "Follow-up after curative treatment for oral squamous cell carcinoma. A critical appraisal of the guidelines and a review of the literature." Eur J Surg Oncol **44**(5): 559-565.

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

Bugshan, A. and I. Farooq (2020). "Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis." F1000Res **9**: 229.

Burian, E., B. Palla, N. Callahan, T. Pyka, C. Wolff, C. E. von Schacky, A. Schmid, M. F. Froelich, J. Rübenthaler, M. R. Makowski and F. G. Gassert (2022). "Comparison of CT, MRI, and F-18 FDG PET/CT for initial N-staging of oral squamous cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis." Eur J Nucl Med Mol Imaging **49**(11): 3870-3877.

Chakraborty, D., C. Natarajan and A. Mukherjee (2019). "Advances in oral cancer detection." Adv Clin Chem **91**: 181-200.

Chawla, S., B. K. Mohanti, M. Rakshak, S. Saxena, G. K. Rath and S. Bahadur (1999). "Temporal assessment of quality of life of head and neck cancer patients receiving radical radiotherapy." Qual Life Res **8**(1-2): 73-78.

Chiesa, F., S. Mauri, N. Tradati, L. Calabrese, G. Giugliano, M. Ansarin, J. Andrie, S. Zurrida, R. Orecchia and C. Scully (1999). "Surfing prognostic factors in head and neck cancer at the millennium." Oral Oncol **35**(6): 590-596.

Chiou, S. J., W. Lin and C. J. Hsieh (2016). "Assessment of duration until initial treatment and its determining factors among newly diagnosed oral cancer patients: A population-based retrospective cohort study." Medicine (Baltimore) **95**(50): e5632.

Cooper, J. S., T. F. Pajak, A. A. Forastiere, J. Jacobs, B. H. Campbell, S. B. Saxman, J. A. Kish, H. E. Kim, A. J. Cmelak, M. Rotman, M. Machtay, J. F. Ensley, K. S. Chao, C. J. Schultz, N. Lee and K. K. Fu (2004). "Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck." N Engl J Med **350**(19): 1937-1944.

Cristaldi, M., R. Mauceri, O. Di Fede, G. Giuliana, G. Campisi and V. Panzarella (2019). "Salivary Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and Follow-Up: Current Status and Perspectives." Front Physiol **10**: 1476.

Cuffari, L., J. T. Tesseroli de Siqueira, K. Nemer and A. Rapaport (2006). "Pain complaint as the first symptom of oral cancer: a descriptive study." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **102**(1): 56-61.

D'Cruz, A. K., R. Vaish, N. Kapre, M. Dandekar, S. Gupta, R. Hawaldar, J. P. Agarwal, G. Pantvaidya, D. Chaukar, A. Deshmukh, S. Kane, S. Arya, S. Ghosh-Laskar, P. Chaturvedi, P. Pai, S. Nair, D. Nair and R. Badwe (2015). "Elective versus

Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer." N Engl J Med **373**(6): 521-529.

de Bree, R., E. E. Deurloo, G. B. Snow and C. R. Leemans (2000). "Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer." Laryngoscope **110**(3 Pt 1): 397-401.

Duncan, W., R. H. MacDougall, G. R. Kerr and D. Downing (1996). "Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer." Radiother Oncol **41**(3): 203-207.

Ehtesham, H., R. Safdari, A. Mansourian, S. Tahmasebian, N. Mohammadzadeh and S. Pourshahidi (2019). "Developing a new intelligent system for the diagnosis of oral medicine with case-based reasoning approach." Oral Dis **25**(6): 1555-1563.

Ehtesham, H., R. Safdari, A. Mansourian, S. Tahmasebian, N. Mohammadzadeh and S. Pourshahidi (2020). "Management of the essential data element in the differential diagnosis of oral medicine: An effective step in promoting oral health." J Educ Health Promot **9**: 255.

Ferlay, J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman and F. Bray (2015). "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012." Int J Cancer **136**(5): E359-386.

Fortin, A., C. Couture, R. Doucet, M. Albert, J. Allard and B. Tetu (2001). "Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers?" J Clin Oncol **19**(21): 4107-4116.

Furia, C. L., L. P. Kowalski, M. R. Latorre, E. C. Angelis, N. M. Martins, A. P. Barros and K. C. Ribeiro (2001). "Speech intelligibility after glossectomy and speech rehabilitation." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **127**(7): 877-883.

Garzino-Demo, P., E. Zavattero, P. Franco, M. Fasolis, G. Tanteri, A. Mettus, P. Tosco, L. Chiusa, M. Airoidi, O. Ostellino, M. Schena, M. Rampino, U. Ricardi, A. Evangelista, F. Merletti, S. Berrone and G. Ramieri (2016). "Parameters and outcomes in 525 patients operated on for oral squamous cell carcinoma." J Craniomaxillofac Surg **44**(9): 1414-1421.

Ghoshal, S., I. Mallick, N. Panda and S. C. Sharma (2006). "Carcinoma of the buccal mucosa: analysis of clinical presentation, outcome and prognostic factors." Oral Oncol **42**(5): 533-539.

Girod, D. A., T. M. McCulloch, T. T. Tsue and E. A. Weymuller, Jr. (1995). "Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures." Head Neck **17**(1): 7-13.

Glastonbury, C. M. (2020). IDKD Springer Series

Head and Neck Squamous Cell Cancer: Approach to Staging and Surveillance. Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020-2023: Diagnostic Imaging. J. Hodler, R. A. Kubik-Huch and G. K. von Schulthess. Cham (CH), Springer
Copyright 2020, The Author(s). 215-222.

Goerres, G. W., T. F. Hany, E. Kamel, G. K. von Schulthess and A. Buck (2002). "Head and neck imaging with PET and PET/CT: artefacts from dental metallic implants." Eur J Nucl Med Mol Imaging **29**(3): 367-370.

Goetz, C., J. Raschka, K. D. Wolff, A. Kolk and O. Bissinger (2020). "Hospital Based Quality of Life in Oral Cancer Surgery." Cancers (Basel) **12**(8).

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

Götz, C., E. Drecoll, M. Straub, O. Bissinger, K. D. Wolff and A. Kolk (2016). "Impact of HPV infection on oral squamous cell carcinoma." Oncotarget **7**(47): 76704-76712.

Grajewski, S. and D. Groneberg (2009). "[Leukoplakia and erythroplakia--two orale precursor lesions]." Laryngorhinootologie **88**(10): 666-672; quiz 673-665.

Gritz, E. R., C. L. Carmack, C. de Moor, A. Coscarelli, C. W. Schacherer, E. G. Meyers and E. Abemayor (1999). "First year after head and neck cancer: quality of life." J Clin Oncol **17**(1): 352-360.

Gupta, B. and N. W. Johnson (2014). "Systematic review and meta-analysis of association of smokeless tobacco and of betel quid without tobacco with incidence of oral cancer in South Asia and the Pacific." PLoS One **9**(11): e113385.

Haffty, B. G., Y. H. Son, C. T. Sasaki, R. Papac, D. Fischer, S. Rockwell, A. Sartorelli and J. J. Fischer (1993). "Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials." Int J Radiat Oncol Biol Phys **27**(2): 241-250.

Hall, S. F., T. Owen, R. J. Griffiths and K. Brennan (2019). "Does the frequency of routine follow-up after curative treatment for head-and-neck cancer affect survival?" Curr Oncol **26**(5): 295-306.

Hammerlid, E., L. O. Persson, M. Sullivan and T. Westin (1999). "Quality-of-life effects of psychosocial intervention in patients with head and neck cancer." Otolaryngol Head Neck Surg **120**(4): 507-516.

Hammerlid, E., E. Silander, L. Hörnestam and M. Sullivan (2001). "Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer--a longitudinal study." Head Neck **23**(2): 113-125.

Hashim, D., S. Sartori, P. Brennan, M. P. Curado, V. Wunsch-Filho, K. Divaris, A. F. Olshan, J. P. Zevallos, D. M. Winn, S. Franceschi, X. Castellsague, J. Lissowska, P. Rudnai, K. Matsuo, H. Morgenstern, C. Chen, T. L. Vaughan, J. N. Hofmann, G. D'Souza, R. I. Haddad, H. Wu, Y. C. Lee, M. Hashibe, C. L. Vecchia and P. Boffetta (2016). "The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International

Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium." Ann Oncol **27**(8): 1619-1625.

Higashi, K., A. C. Clavo and R. L. Wahl (1993). "Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake." J Nucl Med **34**(3): 414-419.

Hirota, S. K., F. P. Braga, S. S. Penha, N. N. Sugaya and D. A. Migliari (2008). "Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: a comparative analysis." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **13**(4): E227-231.

Horowitz, A. M., T. F. Drury, H. S. Goodman and J. A. Yellowitz (2000). "Oral pharyngeal cancer prevention and early detection. Dentists' opinions and practices." J Am Dent Assoc **131**(4): 453-462.

Hosni, A., S. H. Huang, K. Chiu, W. Xu, J. Su, A. Bayley, S. V. Bratman, J. Cho, M. Giuliani, J. Kim, B. O'Sullivan, J. Ringash, J. Waldron, A. Spreafico, E. Yu, J. R. de Almeida, E. Monteiro, D. B. Chepeha, J. C. Irish, D. P. Goldstein and A. Hope (2019). "Predictors of Early Recurrence Prior to Planned Postoperative Radiation Therapy for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma and Outcomes Following Salvage Intensified Radiation Therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **103**(2): 363-373.

Hung, K., C. Montalvao, R. Tanaka, T. Kawai and M. M. Bornstein (2020). "The use and performance of artificial intelligence applications in dental and maxillofacial radiology: A systematic review." Dentomaxillofac Radiol **49**(1): 20190107.

Huopainen, P., L. Jouhi, J. Hagstrom and S. Apajalahti (2021). "MRI correlates to histopathological data in oral tongue squamous cell carcinoma diagnostics." Acta Odontol Scand **79**(3): 161-166.

Isles, M. G., C. McConkey and H. M. Mehanna (2008). "A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head

and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy." Clin Otolaryngol **33**(3): 210-222.

Jacobs, C. and R. Makuch (1990). "Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer: a subset analysis of the Head and Neck Contracts Program." J Clin Oncol **8**(5): 838-847.

Jeyaraj, P. R. and E. R. Samuel Nadar (2019). "Computer-assisted medical image classification for early diagnosis of oral cancer employing deep learning algorithm." J Cancer Res Clin Oncol **145**(4): 829-837.

Johnson, N. W., P. Jayasekara and A. A. Amarasinghe (2011). "Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology." Periodontol 2000 **57**(1): 19-37.

Jovanovic, A., E. A. Schulten, P. J. Kostense, G. B. Snow and I. van der Waal (1993). "Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma." J Oral Pathol Med **22**(10): 459-462.

Kanatas, A., N. Ghazali, D. Lowe, M. Udberg, J. Heseltine, E. O'Mahony and S. N. Rogers (2013). "Issues patients would like to discuss at their review consultation: variation by early and late stage oral, oropharyngeal and laryngeal subsites." Eur Arch Otorhinolaryngol **270**(3): 1067-1074.

Kessler, P., G. Grabenbauer, A. Leher, A. Bloch-Birkholz, E. Vairaktaris and F. W. Neukam (2008). "Neoadjuvant and adjuvant therapy in patients with oral squamous cell carcinoma Long-term survival in a prospective, non-randomized study." Br J Oral Maxillofac Surg **46**(1): 1-5.

Kramer, I. R., R. B. Lucas, J. J. Pindborg and L. H. Sobin (1978). "Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **46**(4): 518-539.

Kulbersh, B. D., E. L. Rosenthal, B. M. McGrew, R. D. Duncan, N. L. McColloch, W. R. Carroll and J. S. Magnuson (2006). "Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life." Laryngoscope **116**(6): 883-886.

La Vecchia, C., A. Tavani, S. Franceschi, F. Levi, G. Corrao and E. Negri (1997). "Epidemiology and prevention of oral cancer." Oral Oncol **33**(5): 302-312.

Lane, P. M., T. Gilhuly, P. Whitehead, H. Zeng, C. F. Poh, S. Ng, P. M. Williams, L. Zhang, M. P. Rosin and C. E. MacAulay (2006). "Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence." J Biomed Opt **11**(2): 024006.

Laramore, G. E., C. B. Scott, M. al-Sarraf, R. E. Haselow, T. J. Ervin, R. Wheeler, J. R. Jacobs, D. E. Schuller, R. A. Gahbauer, J. G. Schwade and et al. (1992). "Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034." Int J Radiat Oncol Biol Phys **23**(4): 705-713.

Lee, J. J., H. C. Hung, S. J. Cheng, C. P. Chiang, B. Y. Liu, C. H. Yu, J. H. Jeng, H. H. Chang and S. H. Kok (2007). "Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **104**(2): 217-225.

Loeffelbein, D., L. M. Ritschl, F. D. Güll, M. Roth, K. D. Wolff and T. Mücke (2017). "Influence of possible predictor variables on the outcome of primary oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 392 consecutive cases at a single centre." Int J Oral Maxillofac Surg **46**(4): 413-421.

Loeffelbein, D. J., M. Eiber, P. Mayr, M. Souvatzoglou, T. Mücke, A. von Bomhard, M. R. Kesting and K. D. Wolff (2015). "Loco-regional recurrence after surgical treatment of oral squamous cell carcinoma: Proposals for follow-up imaging based on literature, national guidelines and institutional experience." J Craniomaxillofac Surg **43**(8): 1546-1552.

- Logan, R. M. and A. N. Goss (2010). "Biopsy of the oral mucosa and use of histopathology services." Aust Dent J **55 Suppl 1**: 9-13.
- Lonneux, M., G. Lawson, C. Ide, R. Bausart, M. Remacle and S. Pauwels (2000). "Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient." Laryngoscope **110**(9): 1493-1497.
- Loscalzo, M. (1996). "Psychological approaches to the management of pain in patients with advanced cancer." Hematol Oncol Clin North Am **10**(1): 139-155.
- Mahajan, A., A. Ahuja, N. Sable and H. E. Stambuk (2020). "Imaging in oral cancers: A comprehensive overview of imaging findings for staging and treatment planning." Oral Oncology **104**: 104658.
- Markopoulos, A. K. (2012). "Current aspects on oral squamous cell carcinoma." Open Dent J **6**: 126-130.
- Marur, S., G. D'Souza, W. H. Westra and A. A. Forastiere (2010). "HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic." Lancet Oncol **11**(8): 781-789.
- Mashberg, A. and H. Meyers (1976). "Anatomical site and size of 222 early asymptomatic oral squamous cell carcinomas: a continuing prospective study of oral cancer. II." Cancer **37**(5): 2149-2157.
- Masthan, K. M., S. L. Sankari, N. A. Babu and J. P. Rajguru (2013). "How to help the oral pathologist in making an accurate diagnosis." J Clin Diagn Res **7**(1): 181-184.
- Mehanna, H., W. L. Wong, C. C. McConkey, J. K. Rahman, M. Robinson, A. G. Hartley, C. Nutting, N. Powell, H. Al-Booz, M. Robinson, E. Junor, M. Rizwanullah, S. V. von Zeidler, H. Wiesmann, C. Hulme, A. F. Smith, P. Hall and J. Dunn (2016).

"PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer." N Engl J Med **374**(15): 1444-1454.

Mehrotra, R., M. Hullmann, R. Smeets, T. E. Reichert and O. Driemel (2009). "Oral cytology revisited." J Oral Pathol Med **38**(2): 161-166.

Mendonça, E. A. (2004). "Clinical decision support systems: perspectives in dentistry." J Dent Educ **68**(6): 589-597.

Merkx, M. A., J. J. van Gulick, H. A. Marres, J. H. Kaanders, I. Bruaset, A. Verbeek and P. C. de Wilde (2006). "Effectiveness of routine follow-up of patients treated for T1-2N0 oral squamous cell carcinomas of the floor of mouth and tongue." Head Neck **28**(1): 1-7.

Mishra, R. C., D. N. Singh and T. K. Mishra (1996). "Post-operative radiotherapy in carcinoma of buccal mucosa, a prospective randomized trial." Eur J Surg Oncol **22**(5): 502-504.

Mueller, S. A., C. Mayer, B. Bojaxhiu, C. Aeberhard, P. Schuetz, Z. Stanga and R. Giger (2019). "Effect of preoperative immunonutrition on complications after salvage surgery in head and neck cancer." J Otolaryngol Head Neck Surg **48**(1): 25.

Napier, S. S. and P. M. Speight (2008). "Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature." J Oral Pathol Med **37**(1): 1-10.

Narayanan, A. M., A. F. Finegersh, M. P. Chang, R. K. Orosco and W. J. Moss (2020). "Oral Cavity Cancer Outcomes in Remote, Betel Nut-Endemic Pacific Islands." Ann Otol Rhinol Laryngol **129**(12): 1215-1220.

Neville, B. W. and T. A. Day (2002). "Oral cancer and precancerous lesions." CA Cancer J Clin **52**(4): 195-215.

Ng, S. P., T. Ajayi, A. J. Schaefer, C. Pollard, 3rd, H. Bahig, A. S. Garden, D. I. Rosenthal, G. B. Gunn, S. J. Frank, J. Phan, W. H. Morrison, J. M. Johnson, A. S. R. Mohamed, E. M. Sturgis and C. D. Fuller (2020). "Surveillance imaging for patients with head and neck cancer treated with definitive radiotherapy: A partially observed Markov decision process model." Cancer **126**(4): 749-756.

Ng, S. P., C. Pollard, 3rd, J. Berends, Z. Ayoub, M. Kamal, A. S. Garden, H. Bahig, S. B. Cantor, A. J. Schaefer, T. Ajayi, G. B. Gunn, S. J. Frank, H. Skinner, J. Phan, W. H. Morrison, R. Ferrarotto, J. M. Johnson, A. S. R. Mohamed, S. Y. Lai, A. C. Hessel, E. M. Sturgis, R. S. Weber, C. D. Fuller and D. I. Rosenthal (2019). "Usefulness of surveillance imaging in patients with head and neck cancer who are treated with definitive radiotherapy." Cancer **125**(11): 1823-1829.

Nguyen, N. P., S. Sallah, U. Karlsson and J. E. Antoine (2002). "Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues." Cancer **94**(4): 1131-1141.

Nugent, G., T. Hughes, R. Hanlon, H. L. Jones and S. N. Rogers (2016). "An audit of CT chest surveillance following oral cancer treatment." Br J Oral Maxillofac Surg **54**(6): 600-603.

Pavia, M., C. Pileggi, C. G. Nobile and I. F. Angelillo (2006). "Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies." Am J Clin Nutr **83**(5): 1126-1134.

Pentenero, M., W. Giaretti, R. Navone, I. Rostan, L. Gassino, R. Broccoletti, P. G. Arduino, D. Malacarne and S. Gandolfo (2011). "Evidence for a possible anatomical subsite-mediated effect of tobacco in oral potentially malignant disorders and carcinoma." J Oral Pathol Med **40**(3): 214-217.

Peters, L. J., R. S. Weber, W. H. Morrison, R. M. Byers, A. S. Garden and H. Goepfert (1996). "Neck surgery in patients with primary oropharyngeal cancer treated by radiotherapy." Head Neck **18**(6): 552-559.

Pignon, J. P., J. Bourhis, C. Domenge and L. Designé (2000). "Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer." Lancet **355**(9208): 949-955.

Poeppel, T. D., B. J. Krause, T. A. Heusner, C. Boy, A. Bockisch and G. Antoch (2009). "PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies." Eur J Radiol **70**(3): 382-392.

Pöpperl, G., S. Lang, O. Dagdelen, L. Jäger, R. Tiling, K. Hahn and K. Tatsch (2002). "[Correlation of FDG-PET and MRI/CT with histopathology in primary diagnosis, lymph node staging and diagnosis of recurrency of head and neck cancer]." Rofo **174**(6): 714-720.

Qian, D. C., K. R. Magliocca, A. H. Aiken, K. L. Baugnon, D. C. Brandon, W. A. Stokes, M. W. McDonald, M. R. Patel, H. M. Baddour, Jr., A. S. Kaka, C. E. Steuer, N. F. Saba, D. M. Shin and J. J. Beitler (2020). "Outcomes and Predictive Value of Post-adjuvant Therapy PET/CT for Locally Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma." Laryngoscope.

Reichart, P., J. J. Sciubba and H. P. Philipsen (2018). "Splitters or lumpers: The 2017 WHO Classification of Head and Neck Tumours." J Am Dent Assoc **149**(7): 567-571.

Reichart, P. A. and H. P. Philipsen (2005). "Oral erythroplakia--a review." Oral Oncol **41**(6): 551-561.

Rivera, C. (2015). "Essentials of oral cancer." Int J Clin Exp Pathol **8**(9): 11884-11894.

Robbins, K. T., G. Clayman, P. A. Levine, J. Medina, R. Sessions, A. Shaha, P. Som and G. T. Wolf (2002). "Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **128**(7): 751-758.

Roman, B. R., S. Lohia, N. Mitra, M. B. Wang, A. M. Pou, F. C. Holsinger, D. Myssiorek, D. Goldenberg, D. A. Asch and J. A. Shea (2020). "Perceived value drives use of routine asymptomatic surveillance PET/CT by physicians who treat head and neck cancer." Head Neck.

Rosenbaum, S. J., T. Lind, G. Antoch and A. Bockisch (2006). "False-positive FDG PET uptake--the role of PET/CT." Eur Radiol **16**(5): 1054-1065.

Safi, A. F., A. Grandoch, H. J. Nickenig, J. E. Zöller and M. Kreppel (2017). "The importance of lymph node ratio for locoregional recurrence of squamous cell carcinoma of the tongue." J Craniomaxillofac Surg **45**(7): 1058-1061.

Sangal, N. R., K. Nishimori, E. Zhao, S. H. Siddiqui, S. Baredes and R. Chan Woo Park (2018). "Understanding Risk Factors Associated With Unplanned Reoperation in Major Head and Neck Surgery." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg **144**(11): 1044-1051.

Sarode, G. S., S. C. Sarode, N. Maniyar, R. Anand and S. Patil (2018). "Oral cancer databases: A comprehensive review." J Oral Pathol Med **47**(6): 547-556.

Sarrión Pérez, M. G., J. V. Bagán, Y. Jiménez, M. Margaix and C. Marzal (2015). "Utility of imaging techniques in the diagnosis of oral cancer." J Craniomaxillofac Surg **43**(9): 1880-1894.

Schleyer, T. K., T. P. Thyvalikakath, H. Spallek, M. H. Torres-Urquidy, P. Hernandez and J. Yuhaniak (2006). "Clinical computing in general dentistry." J Am Med Inform Assoc **13**(3): 344-352.

Schmidt-Westhausen, A. and H. Ehardt (2012). "Die Biopsie und histopathologische Untersuchung von Mundschleimhautveränderungen." Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift **67**(10): 657.

Schouten, C. S., P. de Graaf, F. M. Alberts, O. S. Hoekstra, E. F. I. Comans, E. Bloemena, B. I. Witte, E. Sanchez, C. R. Leemans, J. A. Castelijns and R. de Bree (2015). "Response evaluation after chemoradiotherapy for advanced nodal disease in head and neck cancer using diffusion-weighted MRI and 18F-FDG-PET-CT." Oral Oncology **51**(5): 541-547.

Schwartz, J. and G. Shklar (1988). "Regression of experimental oral carcinomas by local injection of beta-carotene and canthaxanthin." Nutr Cancer **11**(1): 35-40.

Schweinfurth, J. M., G. N. Boger and P. J. Feustel (2001). "Preoperative risk assessment for gastrostomy tube placement in head and neck cancer patients." Head Neck **23**(5): 376-382.

Scully, C. and J. V. Bagan (2008). "Recent advances in Oral Oncology 2007: imaging, treatment and treatment outcomes." Oral Oncol **44**(3): 211-215.

Shklar, G., J. L. Schwartz, D. P. Trickler and S. Reid (1990). "Prevention of experimental cancer and immunostimulation by vitamin E (immunosurveillance)." J Oral Pathol Med **19**(2): 60-64.

Silverman, S., Jr. and M. Gorsky (1997). "Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **84**(2): 154-157.

Silverman, S., Jr. and M. Griffith (1972). "Smoking characteristics of patients with oral carcinoma and the risk for second oral primary carcinoma." J Am Dent Assoc **85**(3): 637-640.

Strome, S. E., W. To, M. Strawderman, K. Gersten, K. O. Devaney, C. R. Bradford and R. M. Esclamado (1999). "Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa." Otolaryngol Head Neck Surg **120**(3): 375-379.

Suenaga, Y., K. Kitajima, T. Ishihara, R. Sasaki, N. Otsuki, K. Nibu, T. Minamikawa, N. Kiyota and K. Sugimura (2016). "FDG-PET/contrast-enhanced CT as a post-treatment tool in head and neck squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT." Eur Radiol **26**(4): 1018-1030.

Taghavi, N. and I. Yazdi (2007). "Type of food and risk of oral cancer." Arch Iran Med **10**(2): 227-232.

Tandon, P., A. Dadhich, H. Saluja, S. Bawane and S. Sachdeva (2017). "The prevalence of squamous cell carcinoma in different sites of oral cavity at our Rural Health Care Centre in Loni, Maharashtra - a retrospective 10-year study." Contemp Oncol (Pozn) **21**(2): 178-183.

Taslim, S. J., C. R. Leemans, I. van der Waal and K. H. Karagozoglu (2016). "Follow-up of oral cancer patients: three uneventful years may be enough." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **122**(4): 434-439.

Thariat, J., K. K. Ang, P. K. Allen, A. Ahamad, M. D. Williams, J. N. Myers, A. K. El-Naggar, L. E. Ginsberg, D. I. Rosenthal, B. S. Glisson, W. H. Morrison, R. S. Weber and A. S. Garden (2012). "Prediction of neck dissection requirement after definitive radiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **82**(3): e367-374.

Vandecaveye, V., F. De Keyzer, S. Nuyts, K. Deraedt, P. Dirix, P. Hamaekers, V. Vander Poorten, P. Delaere and R. Hermans (2007). "Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings." Int J Radiat Oncol Biol Phys **67**(4): 960-971.

Velleuer, E., R. Dietrich, N. Pomjanski, I. K. de Santana Almeida Araujo, B. E. Silva de Araujo, I. Sroka, S. Biesterfeld, A. Böcking and M. Schramm (2020). "Diagnostic

accuracy of brush biopsy-based cytology for the early detection of oral cancer and precursors in Fanconi anemia." Cancer Cytopathol **128**(6): 403-413.

Vergez, S., S. Morinière, F. Dubrulle, P. Y. Salaun, E. De Monès, C. Bertolus, S. Temam, D. Chevalier, F. Lagarde, P. Schultz, J. C. Ferrié, C. Badoual, M. Lapeyre, C. Righini, B. Barry, S. Tronche and D. De Raucourt (2013). "Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines." Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis **130**(1): 39-45.

Vishwanath, V., S. Jafarieh and A. Rembielak (2020). "The role of imaging in head and neck cancer: An overview of different imaging modalities in primary diagnosis and staging of the disease." J Contemp Brachytherapy **12**(5): 512-518.

Waldron, C. A. and W. G. Shafer (1975). "Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias." Cancer **36**(4): 1386-1392.

Warnakulasuriya, S. (2009). "Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer." Oral Oncol **45**(4-5): 309-316.

Warnakulasuriya, S., N. W. Johnson and I. van der Waal (2007). "Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa." J Oral Pathol Med **36**(10): 575-580.

Warner, G. C. and G. J. Cox (2003). "Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer." J Otolaryngol **32**(2): 107-109.

Wiener, E., C. Pautke, T. M. Link, A. Neff and A. Kolk (2006). "Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity." Eur J Radiol **58**(1): 113-118.

Wittekind, C. (2016). TNM: Klassifikation maligner Tumoren, John Wiley & Sons.

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

Woolgar, J. A., S. Rogers, C. R. West, R. D. Errington, J. S. Brown and E. D. Vaughan (1999). "Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection." Oral Oncol **35**(3): 257-265.

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

Yellowitz, J., A. M. Horowitz, H. S. Goodman, M. T. Canto and N. S. Farooq (1998). "Knowledge, opinions and practices of general dentists regarding oral cancer: a pilot survey." J Am Dent Assoc **129**(5): 579-583.

Zanoni, D. K., P. H. Montero, J. C. Migliacci, J. P. Shah, R. J. Wong, I. Ganly and S. G. Patel (2019). "Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015)." Oral Oncol **90**: 115-121.

Zimmer, L. A., B. F. Branstetter, J. V. Nayak and J. T. Johnson (2005). "Current use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and combined positron emission tomography and computed tomography in squamous cell carcinoma of the head and neck." Laryngoscope **115**(11): 2029-2034.

Zocchi, J., G. Pietrobon, I. Campomagnani, E. Riggi, G. Veronesi, R. Borchini, R. Pellini, L. Volpi, M. Bignami and P. Castelnovo (2019). "The role of a post therapeutic surveillance program for sinonasal malignancies: Analysis of 417 patients." Head Neck.

8 Abbildungsverzeichnis

<i>ABB. 1: LEVEL HALSLYMPHKNOTEN NACH ROBBINS (ROBBINS, CLAYMAN ET AL. 2002)</i>	S.19
<i>ABB. 2: BAUMDIAGRAMM PATIENTENKOLLEKTIV</i>	S.30
<i>ABB. 3: LOKALISATION ERST-/ ZWEITTUMOR</i>	S.36
<i>ABB.4: BEFUND DER PROBEENTNAHME</i>	S.40
<i>ABB.5: LOKALISATION PE MIT BEFUNDUNG</i>	S.40
<i>ABB.6: ZEITINTERVALL PRIMARIUS- REZIDIV</i>	S.44

9 Tabellenverzeichnis

<i>TAB. 1: T-KLASSIFIKATION DES ORALEN PLECA NACH UICC-KRITERIEN 2021(WITTEKIND 2016)</i>	S.14
<i>TAB. 2: N-KLASSIFIKATION DES ORALEN PLECA NACH UICC-KRITERIEN 2021(WITTEKIND 2016)</i>	S.15
<i>TAB. 3: M-KLASSIFIKATION DES ORALEN PLECA NACH UICC- KRITERIEN 2021(WITTEKIND 2016)</i>	S.15
<i>TAB. 4: RESIDUALTUMORSTATUS(WITTEKIND2016)</i>	S.16
<i>TAB 5: DIFFERENZIERUNGSGRAD(WITTEKIND2016)</i>	S.16
<i>TAB. 6: TNM-STADIEN NACH UICC-KRITERIEN 2021(WITTEKIND2016)</i>	S.17
<i>TAB. 7: EINTEILUNG HALSLYMPHKNOTENLEVEL (Robbins, Clayman et al. 2002)</i>	S.20
<i>TAB. 8: VERTEILUNG DER ERGEBNISSE</i>	S.34
<i>TAB. 9: VERTEILUNG T-/N-KLASSIFIKATION</i>	S.35
<i>TAB. 10: LOKALISATION PE UND BEFUNDUNG</i>	S.38
<i>TAB. 11: SUSPEKTE LK-LEVEL IN BILDGEBENDER NACHSORGE UND BEFUNDUNG</i>	S.41
<i>TAB. 12: VERTEILUNG BEFUNDE MIT/OHNE RTX und CT bzw. MRT als BILDGEBUNG</i>	S.43

10 Publikation

Teilergebnisse der Dissertation wurden im Journal Cancers 2024, Volume 16 bereits vorveröffentlicht.

<https://doi.org/10.3390/cancers16010207>

11 Danksagung

Zum Schluss möchte ich noch meine Danksagung aussprechen:

Zuerst gilt ein besonderer Dank an meinen Doktorvater PD Dr. Dr. Oliver Bissinger und an PD Dr. Dr. Carolin Götz, ohne ihre Hilfe und Unterstützung die Dissertation so nicht zustande gekommen wäre. Danke!

Ein weiterer Dank, gilt der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am Klinikum rechts der Isar, unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff, die es mir ermöglicht haben, die Daten erheben zu können und eine solche Dissertation zu verfassen.

Auch gilt ein besonderer Dank meinem Bruder PhD Sebastian von den Hoff, der mir eine große Stütze und Motivation im Entstehungsprozess der Dissertation war.

Zudem, ein großer Dank an meine Mutter Dr. Eva-Maria von den Hoff, ohne ihre Unterstützung wäre das Studium und die Promotion nicht in diesem Rahmen möglich gewesen. Bedanken möchte ich mich auch, bei meinem Bruder Maximilian von den Hoff und meinem Vater Uwe von den Hoff, für den unermüdlichen Zuspruch und die Motivation. Danke!