

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. A. C. Kübler

**Wertigkeit der Digitalen Volumentomographie, Computertomographie und
Magnetresonanztomographie in der Diagnostik einer Knocheninfiltration beim
oralen Plattenepithelkarzinom.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Dr. med. dent. Anton Straub
aus Würzburg

Würzburg, Januar 2023

Referent: Prof. Dr. Dr. med. Alexander Kübler

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Uwe Gbureck

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2023

Der Promovend ist Arzt und Zahnarzt

*Ich widme diese Arbeit meinen Eltern, Anni und Herbert,
die mir das Zweitstudium und damit diese Promotion ermöglicht haben.*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.2 Risikofaktoren	2
1.2.1 Humane Papilloma-Viren.....	3
1.3 Karzinogenese	3
1.4 Diagnostik	4
1.4.1 Staging.....	4
1.5 Therapie.....	7
1.5.1 Techniken der Knochenresektion	9
2. Fragestellung	14
2.1 Radiologische Darstellung des Kieferknochens.....	14
2.2 Hypothesen.....	20
3. Material und Methoden	21
3.1 Digitale Volumentomographie (CBCT).....	23
3.2 Computertomographie (CT).....	26
3.3 Magnetresonanztomographie (MRT).....	27
3.4 Histopathologische Untersuchung.....	28
3.5 Klinisches und radiologisches Follow-up	29
3.6 Statistische Analyse.....	30
4. Ergebnisse	31
4.1 Vorhersagbarkeit einer Knocheninfiltration.....	36
4.2 Verschiedene Schichtstärken in der Computertomographie	37
4.3 Der Goldstandard histopathologische Untersuchung	41
4.4 Häufigkeit von störenden Artefakten	42
4.5 Einfluss verschiedener Tumoreigenschaften auf das Vorhandensein einer Knocheninfiltration	42
4.5.1 Einfluss von Tumorgröße und Tumorstadium	42
4.5.2 Einfluss der Tumorlokalisation	45
4.6 Follow-Up	48
4.7 Rezidivrate im Follow-up in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.....	48

5. Diskussion	51
5.1 Vergleich der bildgebenden Verfahren zur Detektion einer Knocheninfiltration	52
5.1.1 Vergleich der falsch-positiven und falsch-negativen Befunde.....	53
5.2 Einfluss der Schichtstärken in der Computertomographie auf die Detektion einer Knocheninfiltration	55
5.3 Histopathologische Untersuchung als Goldstandard.....	57
5.4 Artefakte und ihr Einfluss auf die Detektion einer Knocheninfiltration	59
5.5 Korrelation von Tumorgröße und -lokalisierung mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Knocheninfiltration	60
5.6 Zusammenhang von Resektionsstatus und dem Auftreten eines Rezidives.....	62
5.7 Adhärenz der Patient*innen und Follow-Up.....	63
5.8 Gesamtbeurteilung.....	63
6. Zusammenfassung.....	65
7. Literaturverzeichnis.....	66
Appendix	1
I. Abkürzungsverzeichnis.....	1
II. Abbildungsverzeichnis	2
III. Tabellenverzeichnis	3
IV. TNM- und UICC-Stadien des oralen Plattenepithelkarzinoms.....	4
V. Kodierungen der Tumorlokalisierung	5
VI. Danksagung	6
VII. Eigene Veröffentlichungen	7

1. Einleitung

Aufgrund seiner exponierten Lage in der Mundhöhle ist das orale Plattenepithelkarzinom (OSCC) als Teil der Kopf-Hals-Karzinome vergleichsweise einfach zu diagnostizieren. Trotzdem wird es häufig erst in fortgeschrittenen Stadien festgestellt, was lokale Destruktionen wie die Infiltration von Ober- und Unterkieferknochen bedingt. Deren Diagnostik kommt eine Schlüsselrolle bei der Therapie zu und ist zentrales Thema vorliegender Arbeit [1, 2]. Bevor hierauf im Speziellen eingegangen wird, soll im Folgenden zunächst die Entstehung, die Diagnostik und die Therapie dieser Tumoren erläutert werden.

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Im Jahr 2018 erkrankten etwa 35.000 Patient*innen weltweit an bösartigen Tumoren der Kopf-Hals-Region [3]. Auf Deutschland bezogen wurden im Jahr 2016 bei Männern 9.720 und bei Frauen 4.180 Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachens gezählt [4]. Damit macht diese Gruppe der Krebserkrankungen mit kleineren geschlechtsspezifischen Abweichungen circa drei Prozent der bösartigen Tumoren aus und steht bei Männern an siebter und bei Frauen an 15. Stelle aller bösartigen Tumoren (siehe Abbildung 1) [3-6]. Innerhalb der Mundhöhle lassen sich diese Tumoren, je nach Ursprungsgewebe, in ektodermale, mesenchymale und pigmentzellige Tumoren unterscheiden. Die ektodermalen Tumoren und hierunter das OSCC sind mit über 90 % die häufigste Entität mit weltweit steigender Inzidenz. Das mittlere Erkrankungsalter dieser Patient*innen liegt dabei bei Männern zwischen 55 und 65 und bei Frauen zwischen 50 und 75 Jahren [7]. Trotz neuer Behandlungsoptionen, wie beispielsweise Immuntherapien, ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 55 % eher schlecht [4].

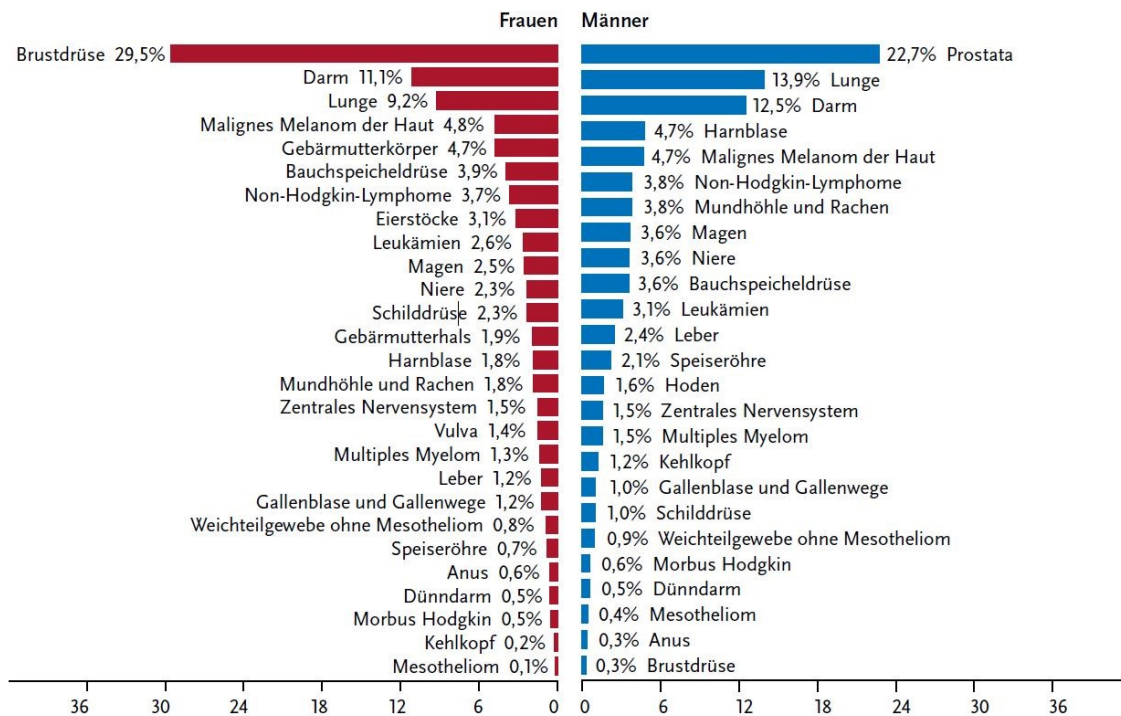


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Krebserkrankungen in Deutschland 2015/2016

Darstellung des prozentualen Anteils der häufigsten Krebserkrankungen bei Männern und Frauen in Deutschland 2015/2016. Malignome der Mundhöhle und des Rachens stehen bei Männern an siebter Stelle, bei Frauen an 15. Stelle. Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe [4]. Mit freundlicher Genehmigung des Robert Koch-Instituts (Hrsg.) und der Gesellschaft des epidemiologischen Krebsregisters in Deutschland e.V. (Hrsg.).

1.2 Risikofaktoren

Risikofaktoren für das OSCC sind insbesondere Tabak- und Alkoholkonsum, die Kombination beider Faktoren erhöht dabei das Risiko an einem OSCC zu erkranken. Dies ist auf eine Schädigung der Mundhöhlen-Mukosa durch den Alkohol zurückzuführen, welche die Auswirkungen des Tabakkonsums potenziert [5, 8]. Weitere bekannte Risikofaktoren sind genetische Dispositionen, chronische mechanische Irritationen, eine schlechte Mundhygiene und humane Papilloma-Viren (HPV) [9]. In Ländern, in denen Betelnüsse oder Kautabak konsumiert werden, stellen diese ebenfalls relevante Risikofaktoren dar [10].

Ein OSCC entsteht dabei häufig auf dem Boden präkanzeröser (Vorläufer-)Läsionen, wie Leukoplakien oder Veränderungen im Rahmen eines Lichen ruber mucosae [11, 12].

1.2.1 Humane Papilloma-Viren

In den letzten Jahren wurden vermehrt humane Papilloma-Viren als Ursache für ein OSCC diskutiert. Aktuell wird davon ausgegangen, dass aber nur circa 3 % der OSCC HPV-assoziiert sind [13, 14]. In den allermeisten Fällen lässt sich der Subtyp HPV-16 nachweisen [15]. Die HP-Viren führen zu einer Inhibition des p53-Tumorsuppressorgens, was ein entscheidender Schritt in der unkontrollierten Zellproliferation und der Tumorentstehung ist. Anders als bei Karzinomen des Oropharynx scheinen HP-Viren aber in der Entstehung eines OSCC dennoch eine untergeordnete Rolle zu spielen. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome mit einem früheren Erkrankungsalter, einer besseren Prognose und einem besseren Ansprechen auf eine Strahlentherapie einhergehen [16]. Dennoch gibt es aktuell keine abweichenden diagnostischen oder therapeutischen Empfehlungen bei HPV-assoziierten OSCCs [17-19].

1.3 Karzinogenese

Wie auch bei anderen soliden Tumoren kann in der Karzinogenese des OSCCs eine Initiationsphase, eine Promotionsphase und eine Phase des Tumorprogresses unterschieden werden. Im Allgemeinen versteht man unter der Initiationsphase das Vorliegen von Mutationen, welche durch die DNA-Reparaturmechanismen nicht erkannt werden, sodass die Zellen nicht durch Apoptose dem natürlichen Zelltod zugeführt werden. Im Weiteren kommt es dann zum Zellwachstum und schließlich zur Zellproliferation mit der Entstehung eines soliden Tumors [20, 21].

Für das OSCC wurde unter anderem von Califano ein Model der Tumorentstehung ähnlich dem für das kolorektale Karzinom entwickelt. Hier wird davon ausgegangen, dass ein Teil der Karzinome aus sogenannten Vorläuferläsionen, sogenannten dysplastischen Läsionen, hervorgeht. Diese werden graduiert in leicht, mittel und schwer, wobei

schwergradige Dysplasien einem Carcinoma in situ entsprechen. Ein Carcinoma in situ kann wiederum nach Überschreiten der Basalmembran in ein invasives Karzinom übergehen [21].

1.4 Diagnostik

Besteht der klinische Verdacht auf ein OSCC werden umfangreiche Untersuchungen durchgeführt, um den Lokalbefund darzustellen und das Ausmaß der Tumorerkrankung einzuschätzen (sogenannten Tumorstaging). Hierzu gehört auch die Detektion von Lymphknoten- und Fernmetastasen.

1.4.1 Staging

Die Staginguntersuchungen umfassen gemäß aktueller Leitlinie je nach klinischem Tumorstadium verschiedene bildgebende Verfahren sowie eine endoskopische Spiegelung der Speise- und Atemwege. Je nach Verfügbarkeit und Fragestellung kommen hierbei die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Volumetomographie (CBCT), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Ultraschall (US) zum Einsatz. Diese Untersuchungen dienen der Darstellung des Lokalbefundes und der Detektion von Metastasen und sind unerlässlich, um bei bösartigen Tumorerkrankungen ein klinisches und radiologisches Tumorstadium festzulegen. Dies ist deshalb entscheidend, da bei einem lokal begrenzten Tumorgeschehen andere Therapieoptionen und -ziele zur Verfügung stehen beziehungsweise angestrebt werden als bei bereits metastasierten Tumoren. Das Staging der Patient*innen ist demnach ein entscheidender Schritt für die weitere Planung der Tumorthherapie.

Beim OSCC sind komplexe anatomische Strukturen betroffen. Ein OSCC des Mundbodens kann beispielsweise die Mundbodenmuskulatur, die Muskulatur der Zunge oder den Unterkieferknochen infiltrieren. Um das Operationsausmaß bereits präoperativ abschätzen zu können, kommt der Darstellung des Tumors und der umliegenden Gewebe eine entscheidende Bedeutung zu. Je nachdem, welches Gewebe dargestellt werden soll,

zeigen die verschiedenen radiologischen Verfahren unterschiedliche Stärken und Schwächen, sodass gegebenenfalls auch die Kombination mehrerer Verfahren sinnvoll ist. Der Anspruch an die Verfahren für die Operationsplanung ist neben der Darstellung einer Infiltration von benachbarten Strukturen die Ausdehnung (Tumorgröße) und die Lagebeziehung des Tumors zu wichtigen anatomischen Strukturen wie Blutgefäßen, der Schädelbasis oder der Orbita. Hierzu gehört auch die Detektion einer Knocheninfiltration im Sinne einer knöchernen Arrosion oder Destruktion (kAD) im Bereich der Kieferknochen, da dies maßgeblich die Komplexität der Tumorresektion und der Defektrekonstruktion beeinflusst. Bei der Knocheninfiltration wird in vorliegender Arbeit eine knöcherne Arrosion von einer knöchernen Destruktion unterschieden. Bei Ersteren ist die Tumordinfiltration auf die Kortikalis beschränkt, während der Tumor bei einer Destruktion den Knochen bis in den Markraum infiltriert. Diese Unterscheidung findet sich auch im Tumorstadium (T-Stadium) wieder, bei welchem erst eine knöcherne Destruktion, also eine Infiltration des Markraums, eine Klassifizierung in T4a erlaubt (Tabelle 1). Eine ausführliche Gegenüberstellung der verschiedenen radiologischen Verfahren zur Darstellung der lokalen Tumorausdehnung ist unter Punkt 2 zu finden.

Für die Detektion von Metastasen sind Kenntnisse über die von einer Metastasierung betroffenen Organe essenziell, damit diese gezielt im Rahmen des Stagings untersucht werden können. Bei einem OSCC sind dies vorrangig die zervikalen Lymphknoten, seltener die Lunge, mediastinale Lymphknoten, Skelettsystem und Leber [22, 23].

Die Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor bereits Lymphknotenmetastasen ausgebildet hat, ist dabei abhängig vom T-Stadium beziehungsweise der Tumordicke [24]. Wallwork gab die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen bei einer Tumordicke $< 7,5$ mm mit 12 % ($p = 0,001$) verglichen mit 57 % ($p = 0,001$) bei einer Tumordicke $> 7,5$ mm an. Auch in der aktuellen Leitlinie wird der Tumordicke als prognostischem Faktor ein hoher Stellenwert eingeräumt [25]. Als weiterer Prädiktor für die Ausbildung von Metastasen wird das T-Stadium (siehe Tabelle 1) angesehen. So zeigen fortgeschrittene Tumoren (T3-, T4-Tumoren) deutlich häufiger Lymphknoten- und Fernmetastasen als frühe Stadien (T1-, T2-Tumoren) [26]. Über alle Tumorstadien hinweg wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fernmetastasen mit circa 17 % angegeben [26]. Für die Detektion solcher Metastasen kommen am häufigsten die CT und MRT zum Einsatz.

Beim Nachweis zervikaler Lymphknotenmetastasen scheinen sich dabei die beiden Untersuchungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität nicht signifikant zu unterscheiden, beziehungsweise eine geringe Überlegenheit der MRT zu zeigen [27, 28]. Die Sensitivität der CT und MRT zur Detektion zervikaler Lymphknotenmetastasen wird in der aktuellen Literatur mit circa 80 % angegeben. Insgesamt ist die Accuracy beider Verfahren ähnlich und keines einem anderen signifikant über- oder unterlegen [27, 29]. Die Durchführung einer PET/CT beziehungsweise PET/MRT kann die Sensitivität und Spezifität von CT beziehungsweise MRT verbessern [30, 31]. Eine ebenfalls wichtige Untersuchung zur Detektion von zervikalen Lymphknotenmetastasen ist die Sonographie der Halsregion. Zwar ist diese Untersuchung stark von der Erfahrung der Untersuchenden abhängig, sie liefert jedoch hinsichtlich Sensitivität und Spezifität ähnliche und teils sogar bessere Ergebnisse als die CT oder MRT [32, 33]. Eine Ultraschalluntersuchung bietet darüber hinaus den Vorteil, dass sie einfach durchzuführen und für Verlaufskontrollen besonders gut geeignet ist. Als großer Nachteil gilt die schlechte Nachvollziehbarkeit der Befunde für andere behandelnde Mediziner*innen, die die Untersuchung nicht selbst durchgeführt haben [34].

Je nach Tumorstadium liegt die Inzidenz für Fernmetastasen zwischen 4–33 % [26, 35]. Da am häufigsten wiederum die Lunge von solchen Fernmetastasen betroffen ist, wird in höheren Tumorstadien (UICC III und IV) eine CT Thorax empfohlen [34]. Um Zweitumore und Fernmetastasen vollständig zu erfassen kann ergänzend zur Thoraxbildgebung auch eine CT oder US des Abdomens durchgeführt werden [26]. Alternativ hierzu ist auch eine Ganzkörper-PET/CT Untersuchung möglich, die ein vollständiges Staging mit einer Untersuchung darstellt [36].

Tabelle 1: T-Stadium der aktuellen TNM-Klassifikation, 8. Auflage (2017) [37]

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor vorhanden
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und 5 mm oder weniger maximale Invasionstiefe
T2	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mehr als 5 mm aber nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder maximale Invasionstiefe mehr als 10 mm
T4a	Lippe: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, in Mundhöhlenboden oder in die Haut (Kinn oder Nase) Mundhöhle: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen der Maxilla oder Mandibula, in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Lippe und Mundhöhle: Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Proc. Pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

T4a: Eine nur oberflächliche Arrosion (siehe 1.5.1) des Knochens oder eines Zahnfaches durch einen Primärtumor der Gingiva berechtigt nicht zur Einordnung eines Tumors als T4a.

1.5 Therapie

Die Therapie des OSCCs ist von vielen Faktoren wie beispielsweise dem Tumorstadium, dem Allgemeinzustand der Patient*innen und den Funktionseinschränkungen, die durch die Therapie entstehen, abhängig und fußt prinzipiell auf drei Säulen, bestehend aus Chirurgie, Radiotherapie und medikamentöser Tumortherapie (siehe Abbildung 2) [34].

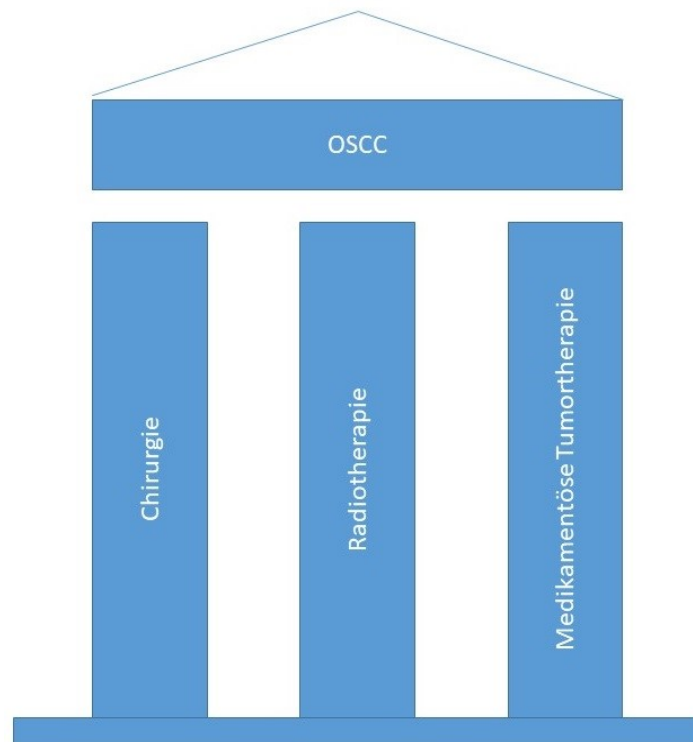


Abbildung 2: Säulen der Tumorthherapie des OSCCs

Die Abbildung zeigt die Säulen der Tumorthherapie eines OSCCs. Neben der Chirurgie, die anteilmäßig am häufigsten zur Anwendung kommt, steht die Radiotherapie sowohl als primäre als auch als adjuvante und neoadjuvante Möglichkeit zur Verfügung. Unterstützt wird diese häufig durch Zytostatika im Rahmen einer medikamentösen Tumorthherapie. Hierunter fallen auch Patient*innen, denen aufgrund des Tumorstadiums oder des Allgemeinzustands keine chirurgische Therapie in kurativer Absicht in Aussicht gestellt werden kann. Eigene Darstellung.

Sofern die Gesamtkonstellation eine chirurgische Therapie zulässt, stellt diese die Therapieoption mit den besten Aussichten auf Heilung und lokaler Tumorkontrolle dar [38, 39]. Je nach histopathologischem Befund wird an diese eine Radio(chemo)therapie angeschlossen [34]. Bei der chirurgischen Therapie steht eine Vielzahl an Verfahren und Techniken zur Verfügung. Da sich vorliegende Arbeit vorwiegend mit der Detektion und Behandlung einer kAD durch ein OSCC beschäftigt, wird sich unter 1.5.1 auf die Erläuterung der verschiedenen Möglichkeiten einer Knochenresektion beschränkt.

Von einer Operation ist dann abzusehen, wenn diese zu starken funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigungen führt, welche die Lebensqualität erheblich einschränken würden. In solchen Fällen kann eine Radio(chemo)therapie als Behandlungsoption im Vergleich zu einer Operation oftmals mehr Lebensqualität erhalten (siehe Abbildung 3)

[40]. Während die Operation und teils auch die Radiochemotherapie häufig in kurativer Intention durchgeführt werden, handelt es sich bei der medikamentösen Tumorthherapie um eine palliative Therapieoption (siehe Abbildung 3). Letzten Endes handelt es sich um ein multimodales Behandlungskonzept, welches bei allen Patient*innen individuell anzuwenden ist.

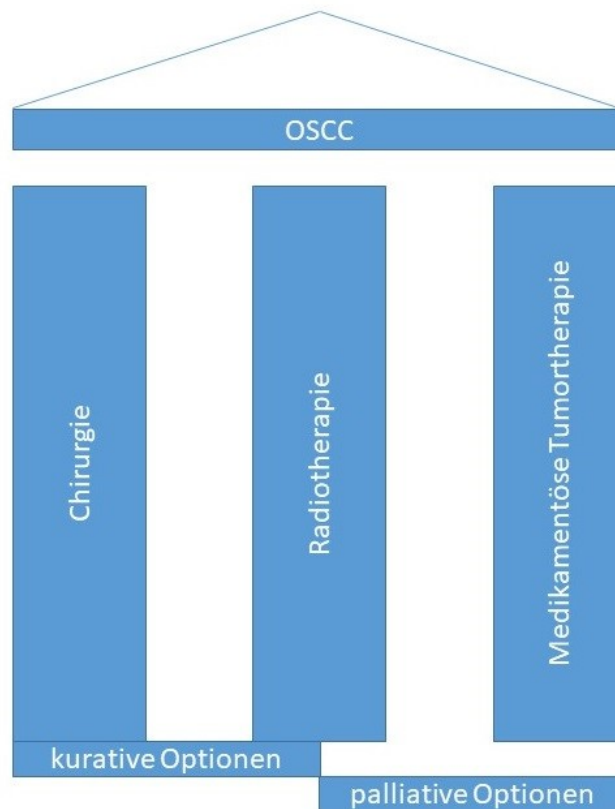


Abbildung 3: Übersicht der Behandlungsoptionen beim OSCC

Die Abbildung zeigt eine stark vereinfachte Darstellung der Therapieoptionen beim OSCC. Hierbei kommen die Chirurgie und die Radio(chemo)therapie, gegebenenfalls auch in Kombination, vor allem als kurative Behandlungsoptionen zum Einsatz. Die medikamentöse Tumorthherapie beinhaltet sowohl klassische Chemotherapeutika wie beispielsweise Cisplatin als auch die neueren Immuntherapien wie beispielsweise Nivolumab oder Pembrolizumab. Sofern diese nicht mit einer Radiotherapie kombiniert werden, stellen sie palliative Therapiesäulen dar [34].

1.5.1 Techniken der Knochenresektion

Für die chirurgische Therapie einer kAD stehen verschiedene Techniken der Resektion und Rekonstruktion zur Verfügung. Grundsätzlich kann im Unterkiefer zwischen einer

kontinuitätserhaltenden und einer Kontinuitätsunterbrechenden Resektion unterschieden werden. Während bei der Kontinuitätserhaltenden Resektion entweder der Kieferknochen, beispielsweise mit einer Kugelfräse, oberflächlich abgetragen (Dekortikation) oder ein Teil des Kiefers unter Belassung des Unterkieferbasalbogens oder der äußeren Kortikalis entnommen (Kastenresektion oder Innenspangenresektion) wird, wird bei der Kontinuitätsresektion ein Abschnitt des Unterkiefers vollständig entfernt [41].

Welche Technik angewandt wird, hängt in erster Linie von der Infiltrationstiefe in den Kieferknochen ab. Liegt eine knöcherne Arrosion ohne Infiltration des Markraumes vor, so ist oftmals eine Kontinuitätserhaltende Resektion ausreichend, um den geforderten Mindestabstand einzuhalten (Abbildung 4) [1, 42, 43].

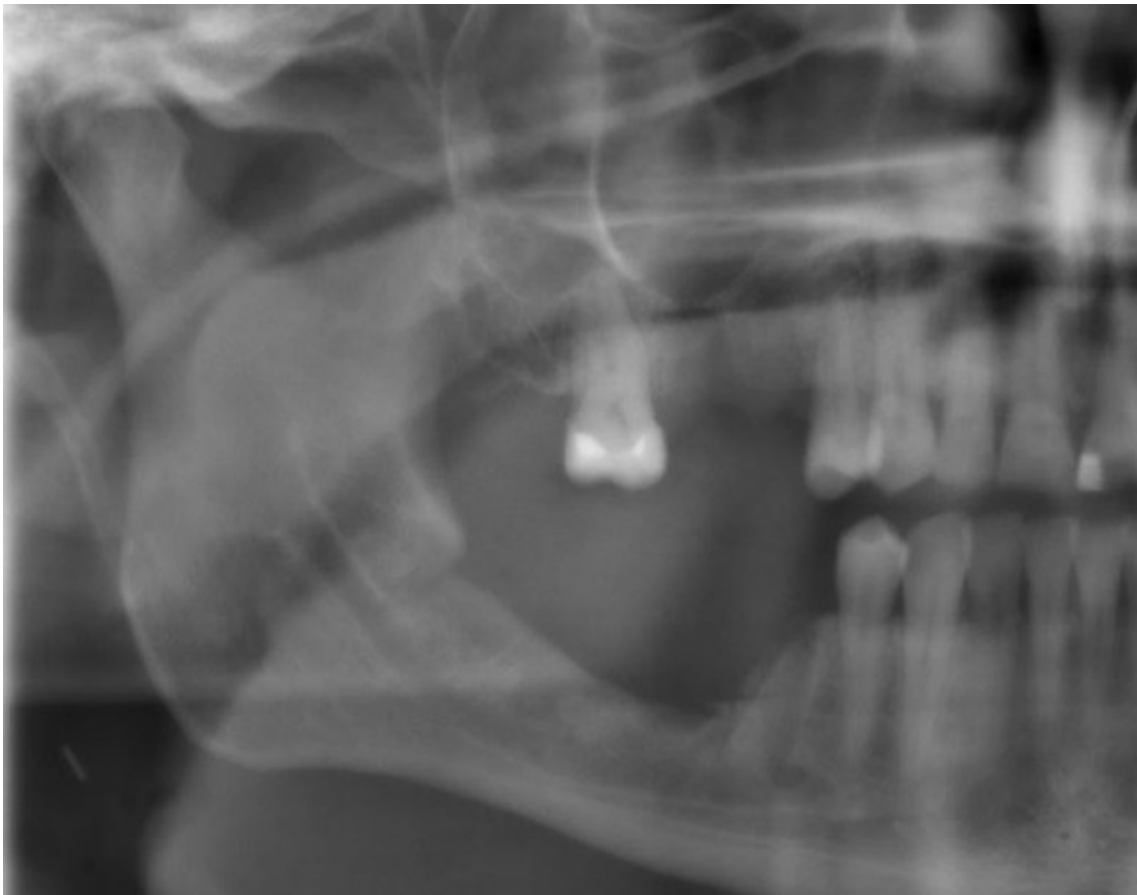


Abbildung 4: OPG-Aufnahme eines Patienten nach Resektion eines OSCCs bei radiologischem Nachweis einer kAD

Die Abbildung zeigt den Zustand nach Resektion eines OSCCs im Bereich des Unterkieferalveolarkamms rechts. Die präoperativen Staginguntersuchungen haben den Verdacht auf eine knöcherne Arrosion nahegelegt, sodass eine Kastenresektion durchgeführt wurde.

Liegt allerdings eine Infiltration des Markraums, entsprechend einer Destruktion des Kieferknochens vor, so kann meist mit einer Dekortikation beziehungsweise einer Kastenresektion kein ausreichender Sicherheitsabstand sichergestellt werden. Darüber hinaus ist im atrophierten Kiefer das Restknochenangebot nach Kastenresektion oft zu gering, sodass die Gefahr einer Kieferfraktur besteht. In diesen Fällen wird eine kontinuieritätsunterbrechende Resektion durchgeführt [1, 43, 44].

Im Oberkiefer wird häufig eine Hemimaxillektomie mit Entfernung des Antrumbodens vorgenommen. Falls lediglich eine oberflächliche knöcherne Arrosion vorliegt, kann auch hier eine Dekortikation oder Kastenresektion, analog zum Unterkiefer (siehe oben), durchgeführt werden [45].

In Fällen einer Unterkieferkontinuitätsresektion wird häufig eine primäre knöcherne Rekonstruktion angestrebt. Dies erfolgt in der Regel mit mikrovaskulären Transplantaten wie beispielsweise einem Fibula-, Becken- oder Scapulatransplantat. Welches Transplantat in welcher Größe verwendet wird, hängt vom Ausmaß und der Lokalisation des knöchernen Befalls ab. Neben der Beantwortung der Frage, ob eine kAD vorliegt oder nicht, ist also auch die Ausdehnung der Infiltration essenziell, um die knöchernen Resektionsgrenzen und das richtige Transplantat für die Rekonstruktion festzulegen (siehe Abbildung 6).

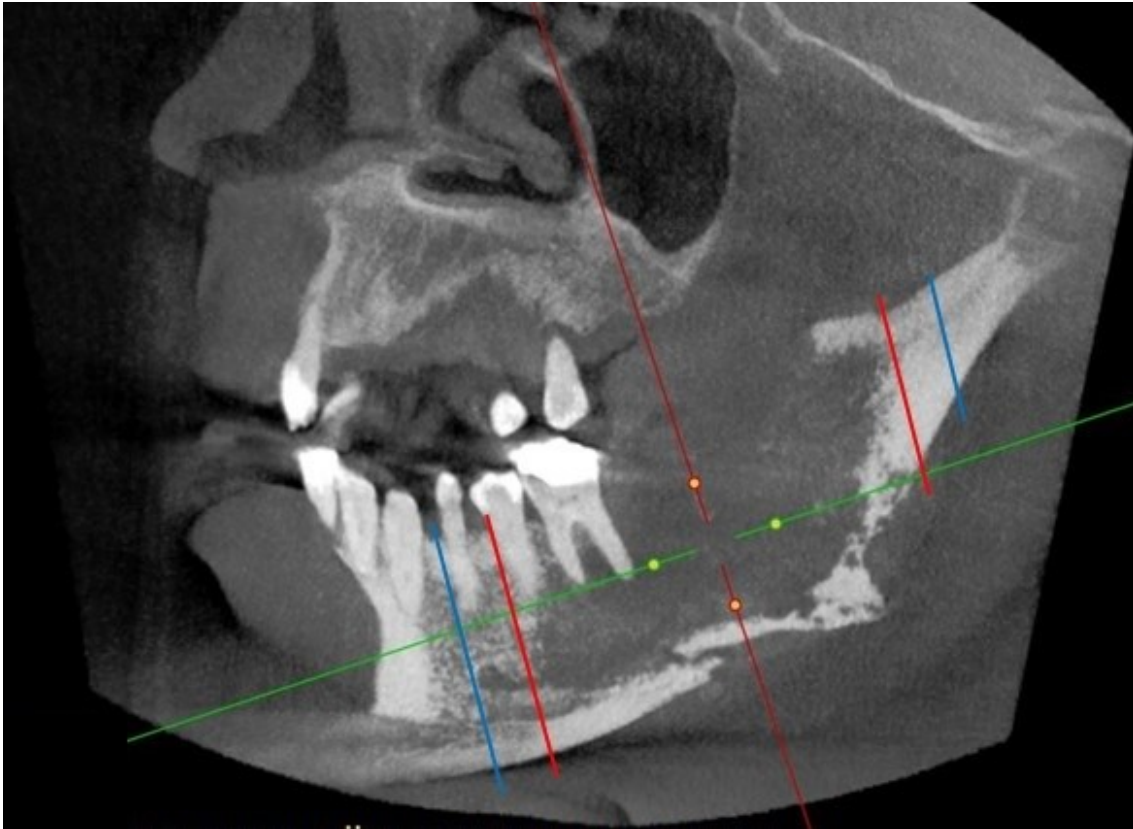


Abbildung 5: Präoperative Festlegung der knöchernen Resektionsgrenzen

Dargestellt ist ein OSCC mit knöcherner Destruktion im Unterkiefer rechts. Rot ist das vermutete Ausmaß der knöchernen Destruktion markiert, blau die späteren Resektionsgrenzen mit Sicherheitsabstand. Aus dieser Darstellung geht hervor, dass ein Unterschätzen des Ausmaßes der knöchernen Destruktion mit einem zu knappen Sicherheitsabstand oder einer R1-Resektion einhergeht. Andersherum führt ein Überschätzen des Ausmaßes der knöchernen Destruktion zu einer unnötig weiten Knochenresektion.

Das präoperative Festlegen der knöchernen Resektionsgrenzen stellt einen entscheidenden Schritt in der Operationsplanung dar. So können Sägeschablonen, beispielsweise für die Entnahme eines Fibulatransplantats, angefertigt werden, die ein passgenaues Heben und Segmentieren ermöglichen (siehe Abbildung 6). Ändert sich das knöcherne Resektionsausmaß intraoperativ, müsste die aufwändige Planung und die angefertigten Sägeschablonen verworfen werden. Für den Fall, dass das Transplantat bereits mit den Schablonen segmentiert wurde, ist dieses für den nun größeren Resektionsdefekt zu klein. Dies erklärt den Anspruch an die bildgebenden Verfahren, das Ausmaß einer Knocheninfiltration möglichst exakt wiederzugeben. Neben der Detektion einer kAD ist demzufolge auch die Kenntnis über die Ausdehnung des knöchernen Befalls (Abbildung 5) relevant.



Abbildung 6: Intraoperatives Bild einer Fibulaentnahme mit Sägeschablone

Dargestellt wird die Entnahme eines mikrovaskulären Fibulatransplantats mit Sägeschablonen, um einen Unterkiefer nach Kontinuitätsresektion knöchern zu rekonstruieren.

2. Fragestellung

Es wurde bereits dargelegt, weshalb die präoperative Detektion einer kAD entscheidend für die Operationsplanung der Tumorresektion ist. Stellt sich nach erfolgter Operation mit primärer knöcherner Rekonstruktion im Verlauf eine knöcherner R1-Resektion heraus, kann ein Zweiteingriff notwendig werden. Dies führt zu einer Passungenauigkeit oder im ungünstigsten Fall zum Verlust des Transplantates. Wird bereits intraoperativ das knöcherner Resektionsausmaß aufgrund des klinischen Eindrucks geändert, müssen unter Umständen vorher aufwendig und kostspielig angefertigte Sägeschablonen verworfen werden. Im ungünstigsten Fall fällt ein bereits entnommenes Transplantat zu klein aus. Zwar ist prinzipiell auch eine zweizeitige Rekonstruktion möglich, um diese Problematik zu umgehen, dies bedeutet jedoch eine erneute Operation und wird darüber hinaus für die Funktion und Lebensqualität der Patient*innen als nachteilig eingestuft [1, 43, 46]. In allen skizzierten Situation verursacht die Fehldiagnose einer kAD eine Verzögerung in Therapieablauf und eventuell geplanter Radio(chemo)therapie.

2.1 Radiologische Darstellung des Kieferknochens

Prinzipiell kann eine kAD mit allen genannten bildgebenden Verfahren (CBCT, CT und MRT) präoperativ detektiert werden. Aufgrund der unterschiedlichen Verfahren und Techniken ergeben sich allerdings verschiedene Stärken und Schwächen der einzelnen Untersuchungsmodalitäten, die im Folgenden dargelegt werden. In der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde ist die Anwendung der CBCT bereits weit verbreitet. Besonders geschätzt werden hierbei die hochauflösende Darstellung des Kieferknochens, das geringe Auftreten von störenden Artefakten und die einfache Durchführbarkeit [47-49]. Eben diese Eigenschaften könnten die CBCT zur Detektion einer kAD beim OSCC prädestinieren. Einige Studien haben bereits versucht den Stellenwert der CBCT diesbezüglich herauszuarbeiten. So wurde beispielsweise von Linz et al. in 2015 ein Vergleich von Panoramaschichtaufnahme, CBCT, CT und MRT angestellt. In dieser Studie zeigte sich die CBCT der CT und MRT in der Detektion einer kAD ebenbürtig

[50]. Auch in anderen Studien, in denen diese Fragestellung untersucht wurde, zeigten sich hohe Werte für Sensitivität und Spezifität der CBCT bei der Detektion einer kAD [51-54]. Grundsätzlich scheint die CBCT daher ein probates Mittel zu sein, um den Befall eines Kieferknochens beim OSCC zu ermitteln.

Ein möglicher Vorteil der CBCT im Vergleich zur CT bei der Detektion einer kAD liegt in der Untersuchungstechnik begründet. Während beim CT der Kopf-Hals-Region je nach Protokoll die Schichtdicke in der Regel zwischen 0,75–5 mm liegt, gelingt beim CBCT die Darstellung des Kieferknochens fast lückenlos (Auflösung 0,4–0,09 mm) und somit sehr hochauflösend (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8) [55]. Darüber hinaus hat die CBCT eine geringere Strahlenbelastung als die CT (29–477 μ Sv versus 2000 mSv für CBCT versus CT) und ist kostengünstiger [45, 56]. Ein weiterer Vorteil der CBCT ist die Möglichkeit, das Untersuchungsvolumen zu reduzieren und hierdurch gezielt den Kieferabschnitt im Bereich des Tumors zu untersuchen. Dies erhöht die ortsständige Auflösung und minimiert die Strahlenbelastung. Die Möglichkeit unterschiedliche Untersuchungsvolumina festzulegen, erklärt auch die große Spannbreite bei der effektiven Dosis (siehe oben). Während bei einem kleinen Volumen, abhängig von den Einstellungen des CBCT-Gerätes, etwa 20–30 μ Sv appliziert werden, werden bei großen Untersuchungsvolumina bis zu 400–500 μ Sv erreicht. Insgesamt ist die effektive Dosis eines CBCT-Scans selbst bei großen Untersuchungsvolumina deutlich niedriger als bei einer CT [57, 58]. Nachteil der CBCT ist die fehlende Darstellung der Weichgewebe und damit auch die fehlende Darstellung des eigentlichen Tumors und etwaiger Metastasen, sodass es im Rahmen des Stagings immer nur in Ergänzung zu einer CT oder MRT durchgeführt werden kann [55, 59]. Die Sensitivität beziehungsweise Spezifität der CBCT hinsichtlich der Detektion einer kAD wird in der Literatur je nach Studie mit 91–93 % beziehungsweise 62–100 % angegeben und scheint somit der CT und MRT zumindest nicht unterlegen zu sein (siehe Tabelle 2) [45, 52, 53].

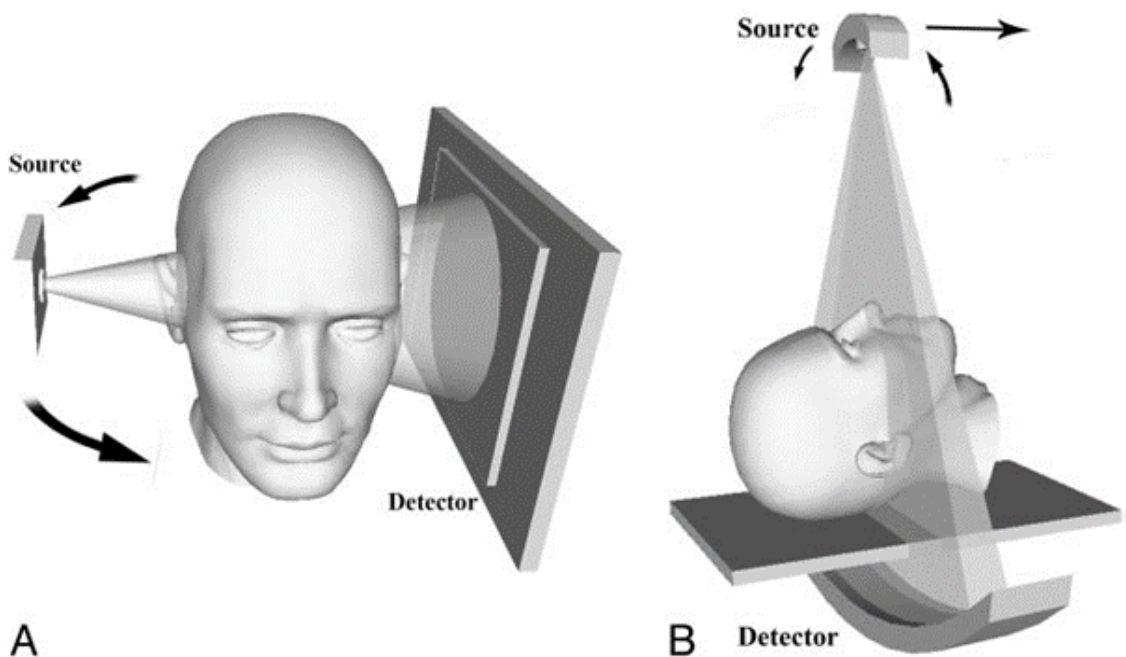


Abbildung 7: Schematische Darstellung einer CBCT-Untersuchung mittels cone beam [60]

A: Abbildung der Untersuchungsregion beim CBCT durch Aussenden eines cone beams, welcher eine nahezu lückenlose Darstellung des durchleuchteten Knochens ermöglicht.

B: Abbildung der Untersuchungsregion beim CT mittels mehrerer Schichten, die in definierten Abständen (0,75 - 5mm), gefahren werden. Mit freundlicher Genehmigung des American Journal of Neuroradiology.

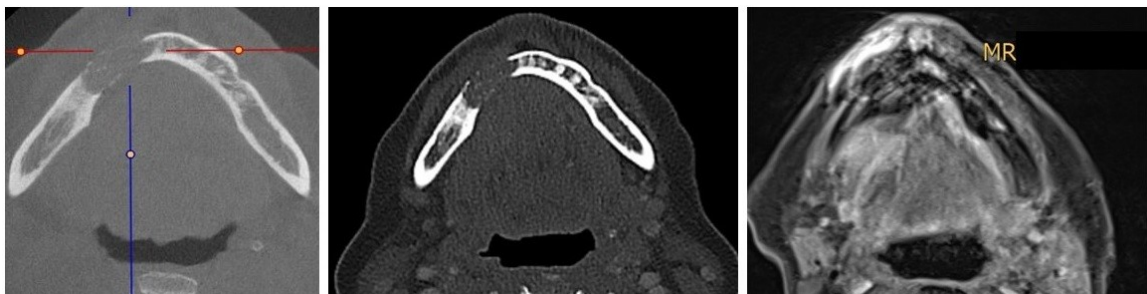


Abbildung 8: Darstellung einer knöchernen Destruktion der Mandibula in CBCT, CT und MRT

Dargestellt wird eine knöchernen Destruktion im CBCT (links), CT (Mitte) und MRT (rechts) eines Patienten mit OSCC im Bereich des Unterkieferalveolarkamms rechts. An allen dargestellten radiologischen Verfahren ist deutlich die Infiltration der Mandibula durch das Karzinom zu erkennen.

Für die CT sind breit gestreute Werte für die Sensitivität und Spezifität bei der Detektion einer kAD (42–89 % beziehungsweise 86–100 %) beschrieben (siehe Tabelle 2) [52]. Dies lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass die Güte einer CT-Aufnahme stark

von den Einstellungen am Gerät abhängt und unter anderem mit der Dicke der Schichtstärken korreliert. Mit welcher Schichtstärke eine CT gefahren wird, wird wiederum von mehreren Faktoren bestimmt. Zum einen ist dies abhängig von der technischen Ausrüstung, der Fragestellung und den klinikinternen Vorgaben. In Abbildung 9 wird die Genauigkeit der Darstellung eines mittels CT untersuchten Gewebes in Abhängigkeit von den gefahrenen Schichtstärken illustriert. Stark vereinfacht kann angenommen werden, dass mit größeren Schichtstärken die Darstellung unpräziser wird [61-63]. Darüber hinaus entstehen je nach Rotationszeit der Röntgenröhre und Geschwindigkeit des Patientenvorschubs zwischen den Schichten Spalten, die die Bildqualität mindern können [61, 62]. Je nach gewählten Einstellungen ist es somit möglich, dass beispielsweise bei einer Tumorgröße von 2 cm ein Großteil des Tumors und damit auch eine mögliche kAD nicht abgebildet wird. Die vielen Faktoren, die die Qualität einer Aufnahme beeinflussen, erklären, weshalb die Angaben in der Literatur hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität und Accuracy in der Detektion einer kAD derart variieren. Zu berücksichtigen bleibt, dass bei geringeren Schichtstärken zwar eine höhere Auflösung erreicht wird, aber auch eine höhere Strahlenbelastung und ein vermehrtes Bildrauschen in Kauf genommen werden muss [63, 64].

Anders als die CBCT eignet sich die CT auch zur Darstellung des weichgewebigen Tumoranteils und zur Detektion etwaiger Lymphknoten- und Fernmetastasen. Großer Vorteil der CT ist daher, dass sie prinzipiell zum vollständigen Staging der Patient*innen herangezogen werden kann [28].

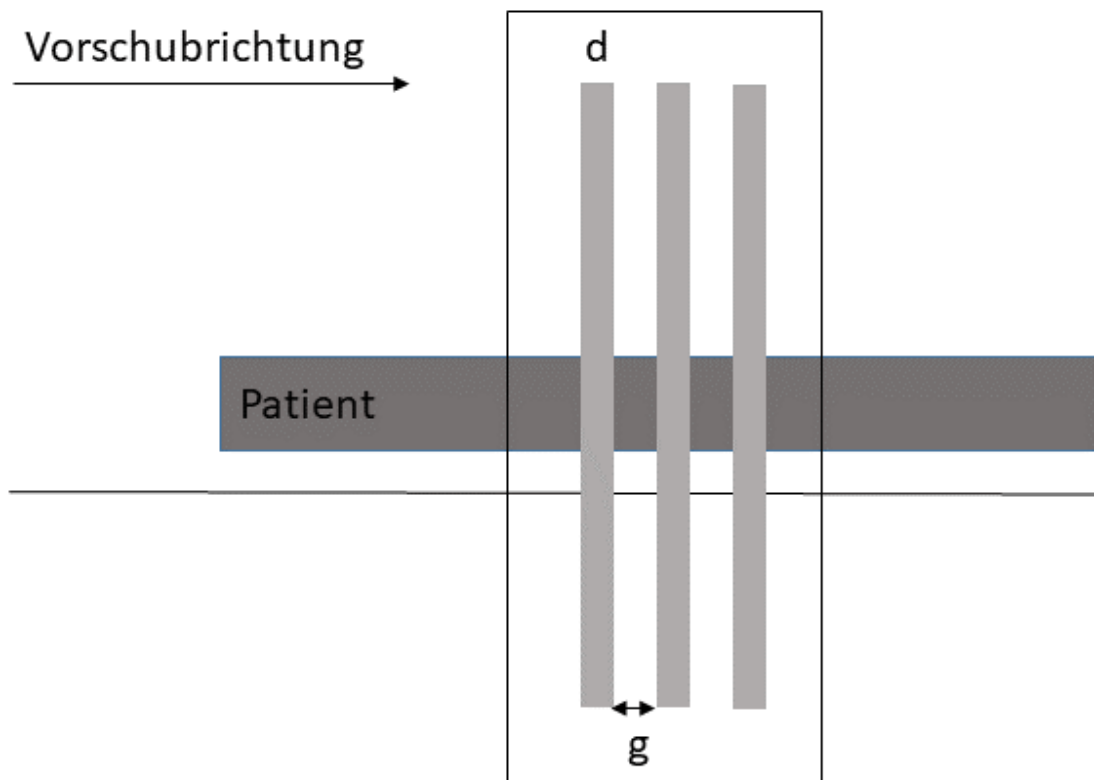


Abbildung 9: Darstellung der Einflussfaktoren auf die Auflösung einer CT-Aufnahme

d = Schichtstärke, g = Gap zwischen den Schichten. Umso größer die Schichtstärke d gewählt wird, umso unpräziser wird die Darstellung. Darüber hinaus entstehen in Abhängigkeit von der Rotationsgeschwindigkeit der CT-Einheit und der Geschwindigkeit des Patientenvorschubs Spalten zwischen den Schichten, die zwar die Strahlenbelastung reduzieren aber auch die Auflösung mindern. Eigene Darstellung.

Die MRT hat ihre Domäne in der Darstellung von Weichgewebe, also von Muskulatur, Fettgewebe und Drüsen. Aufgrund dieses besseren Weichteilkontrasts gelingt die Darstellung der Tumorformation in der Regel besser als in der CT [65]. Aber auch die Darstellung von Knorpel- und Knochengewebe gelingt suffizient, sodass die Sensitivität beziehungsweise Spezifität hinsichtlich der Detektion einer kAD je nach Studie zwischen 58–95 % beziehungsweise 73–100 % liegt (siehe Tabelle 2) [66]. Die breit gestreuten Werte lassen sich durch verschiedene Untersuchungsprotokolle erklären, die zu einer unterschiedlichen Qualität der Bilder führen. Dabei ist die MRT aufgrund der längeren Untersuchungszeit mehr als die CBCT und CT von der Compliance der Patient*innen abhängig [67]. Die Untersuchungsdauer variiert dabei abhängig vom gefahrenen Protokoll und kann leicht über 30 Minuten in Anspruch nehmen. Dies stellt insbesondere

ältere und unruhige Patient*innen oder Patient*innen mit Vorerkrankungen wie beispielsweise einem Morbus Parkinson vor Schwierigkeiten, sodass in diesen Fällen die Qualität der Untersuchungsergebnisse gemindert werden kann beziehungsweise die Untersuchung gar nicht erst möglich ist [68]. An dieser Stelle ist noch zu erwähnen, dass bei Patient*innen mit ferromagnetischen Fremdkörpern oder Implantaten und ebenso bei Patient*innen mit Herzschrittmacher oder Defibrillator häufig eine Kontraindikation für eine MRT vorliegt [69].

Tabelle 2: Übersicht der Literaturwerte für die Sensitivität, Spezifität und Accuracy von CBCT, CT und MRT [52, 53]

	Sensitivität	Spezifität	Accuracy (95 % CI)
CBCT	90,9–93	62–100	78–95,7
CT*	41,7–89	86,9–100	71,2–85
MRT	58,3–95	73–100	75,8–93

* Die Schichtdicken im CT lagen zwischen 1–6 mm; CBCT = Digitale Volumentomographie, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie

Bei allen geschilderten Untersuchungsverfahren sind Artefakte beispielsweise durch Fremdkörper, Zahnersatz, Voroperationen oder Verwackelungen durch Patientenbewegungen möglich [53, 55]. Trotz des hohen klinischen Stellenwertes der präoperativen Detektion einer kAD gibt es in der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms keine klare Empfehlung, welches bildgebende Verfahren am sichersten zur Detektion einer kAD herangezogen werden kann [34]. Dies ist letztlich dadurch begründet, dass ein Vergleich von CBCT, CT und MRT anhand der aktuellen Literatur schwierig ist. Die vorhandenen Studien unterscheiden sich stark in ihrer Methodik und erbrachten teils gegensätzliche Ergebnisse. Darüber hinaus bleibt die CBCT meist unberücksichtigt [53, 70, 71]. In der aktuellen Studie von Sliker et al in 2020 wurde die Wertigkeit der CT mit der MRT hinsichtlich der Detektion einer kAD bei OSCCs des Oberkiefers verglichen. Die CT zeigte in dieser Studie eine Accuracy von 90 % und die MRT von 77 %. Obwohl das CT tendenziell besser abgeschnitten hat, waren die Unterschiede zwischen beiden Verfahren statistisch nicht signifikant [45]. In den

Studien, in denen die CBCT berücksichtigt wurde, scheint diese hoch sensitiv und spezifisch hinsichtlich der Detektion einer kAD zu sein, wenngleich sie sich aufgrund der fehlenden Weichteildarstellung nicht oder nur sehr begrenzt zur Darstellung des Tumors selbst eignet [52, 53, 55, 59, 72]. Insgesamt fehlen Studien, welche die drei bildgebenden Verfahren hinsichtlich ihrer Sensitivität, Spezifität und Accuracy standardisiert miteinander vergleichen. Die vorliegende Arbeit erlaubt erstmals einen intraindividuellen Vergleich von CBCT, CT und MRT in einem großen einheitlichen Patientenkollektiv (ausschließlich OSCC).

2.2 Hypothesen

Vorliegende Studie hat zum Ziel, den Stellenwert der CBT im Rahmen der Staginguntersuchungen beim OSCC herauszuarbeiten. CBCT, CT und MRT sollen hinsichtlich folgender Hypothesen miteinander verglichen werden:

- (1) Die CBCT ist hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Accuracy der MRT und CT in der Detektion einer kAD beim OSCC nicht unterlegen.
- (2) Die CBCT ist hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Accuracy der CT auch bei geringen Schichtstärken (0,75–1,5 mm) in der Detektion einer kAD beim OSCC nicht unterlegen.
- (3) Die CBCT sagt mit hoher Sensitivität, Spezifität und Accuracy eine kAD und das Ergebnis der Knochenresektion voraus.
- (4) CT und MRT unterscheiden sich hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Accuracy in der Detektion einer kAD beim OSCC nicht signifikant voneinander [50].
- (5) Artefakte, welche die Befundung beeinflussen, sind in der CBCT signifikant geringer vertreten als in CT und MRT [65].
- (6) Das Tumorstadium und die Tumorgröße korrelieren mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer kAD beim OSCC.
- (7) Die Wahrscheinlichkeit einer kAD ist abhängig von der Tumorlokalisation.
- (8) Eine non-insano Resektion oder ein unklarer Resektionsstatus führt zu einer häufigeren Rezidivrate im Vergleich zu Patient*innen mit einer Resektion im Gesunden.

3. Material und Methoden

Von insgesamt 375 Patient*innen, die im Zeitraum von April 2013 bis Mai 2016 an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer und Plastischen Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg aufgrund eines OSCC behandelt wurden, konnten 153 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden.

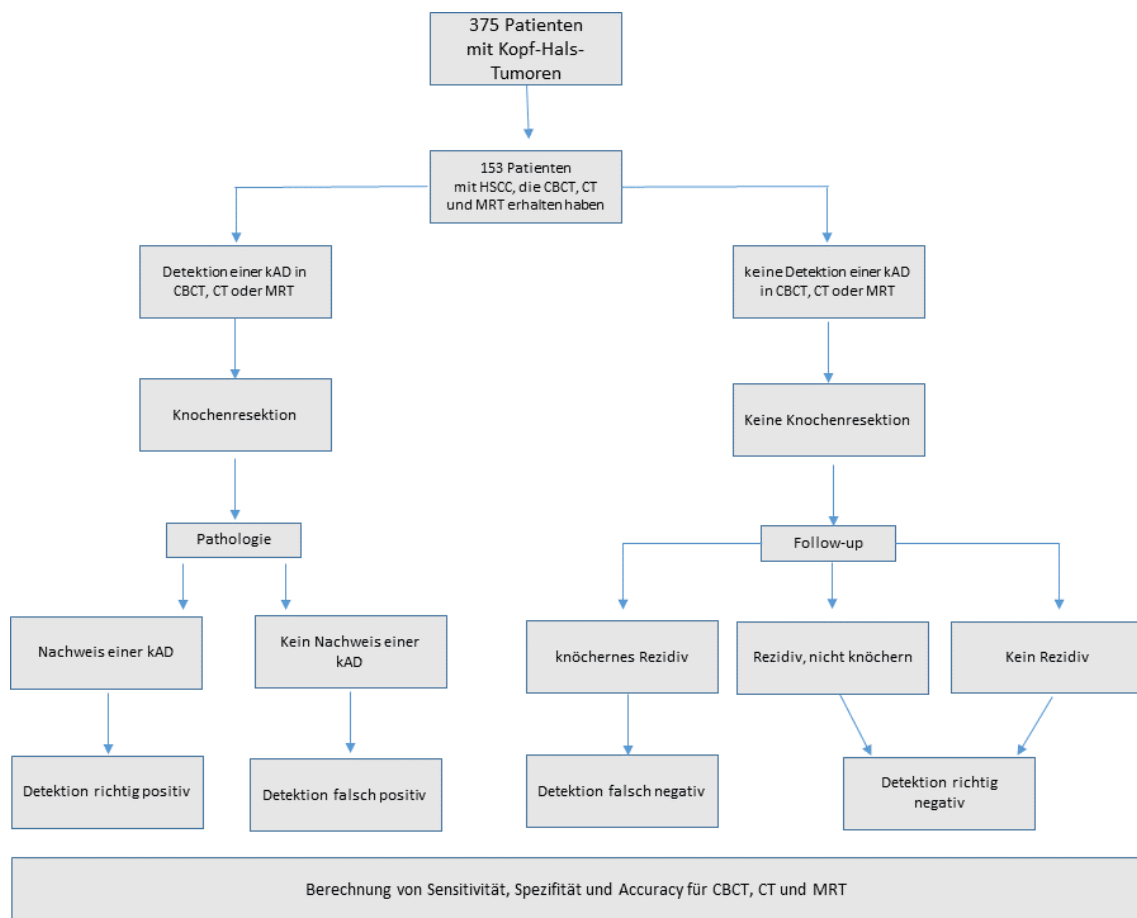


Abbildung 10: Flowchart

Von insgesamt 375 Patient*innen haben 153 die Einschlusskriterien erfüllt. Bei 76 dieser Patient*innen wurde Knochengewebe zur histologischen Untersuchung in die Pathologie der Universität Würzburg geschickt. Anhand der histologischen Untersuchung wurden Sensitivität, Spezifität und Accuracy von CBCT, CT und MRT berechnet (Goldstandard). Bei 77 Patient*innen wurde intraoperativ kein knöchernes Präparat gewonnen. In diesen Fällen wurde ein klinisches Follow-Up angewandt, um oben genannte statistische Parameter zu berechnen.

Einschlusskriterien waren histologisch gesichertes OSCC, keine umfangreichen knöchernen Voroperationen, präoperativ durchgeführte CBCT-, CT- und MRT-Untersuchungen sowie eine operative Tumorthherapie innerhalb von zwei Wochen nach Abschluss der Staginguntersuchungen. Entweder wurde im Rahmen der Tumorthherapie Knochengewebe im Sinne einer Kastenresektion, Kontinuitätsresektion oder Hemimaxillektomie (siehe 1.5.1), gewonnen und einer histologischen Untersuchung unterzogen oder ein klinisches und radiologisches Follow-Up von mindestens sechs Monaten angeschlossen (siehe hierzu auch Abbildung 10 und Tabelle 3).

Ausschlusskriterien waren umfangreiche Voroperationen am Kiefer oder andere Kieferknochenveränderungen (beispielsweise Osteoradionekrose oder medikamentenassoziierte Kiefernekrose), die eine Beurteilung des Kieferknochens erschweren. Darüber hinaus wurden alle Patient*innen, die nicht an einem OSCC erkrankt waren oder Patient*innen ohne entsprechendes Follow-Up oder ohne histologische Untersuchung des knöchernen Präparates exkludiert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • histologisch gesicherte Diagnose eines OSCC • keine knöchernen Voroperationen • präoperative Durchführung einer CBCT-, CT- und MRT-Untersuchung • operative Tumorthherapie spätestens zwei Wochen nach Abschluss der Staginguntersuchungen • histologische Untersuchung bei Knochenresektion oder klinisches und radiologisches Follow-Up über mindestens sechs Monate
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien nicht erfüllt • umfangreiche Voroperationen • massive Artefakte, welche eine Auswertung der Aufnahmen unmöglich machen • bestehende Osteoradionekrose • bestehende medikamentenassoziierte Kiefernekrose • andere Malignome als ein OSCC • keine histologische Untersuchung und unvollständiges Follow-Up

Alle CBCT-, CT- und MRT-Untersuchungen wurden nach unten beschriebenen Verfahren hinsichtlich des Vorliegens einer kAD der Kieferknochen (Maxilla oder Mandibula) befundet und entweder durch eine histopathologische Untersuchung des Knochenresektats oder durch ein klinisches Follow-up hinsichtlich ihrer Sensitivität, Spezifität und Accuracy beurteilt. Bei der Beurteilung wurden zwölf Lokalisationen (genaue Kodierung siehe *VI. Kodierungen der Tumorlokalisation* im Anhang) unterschieden.

Ein Votum der Ethikkommission der Universität Würzburg, dass keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Studie vorliegen, wurde eingeholt und liegt vor (Ethiknummer 286/12).

3.1 Digitale Volumentomographie (CBCT)

Die CBCT-Aufnahmen wurden an einem Sirona Dentsply Galileos Gerät (Sirona Dental Systems Inc., Bensheim, Hessen, Germany) durchgeführt. Die Aufnahmen wurden als DICOM Datei abgespeichert und hatten 512 x 512 x 512 Voxels mit einer Auflösung von 0,29 mm. Das Aufnahmevervolumen (field of view) betrug 147 x 147 x 147 mm Die DVT-Aufnahmen wurden an sitzenden Patient*innen durchgeführt. Die effektive Dosis dieses Gerätes betrug 43–175 μ SV (85 kV / 5–7 mA). Die Befundung wurde an einer Arbeitsstation mit einer Picture Archiving and Communication System (PACS) basierten Software (Merlin, Version Rev: 5.4.168314) durchgeführt. Dazu wurden Demo-Listen genutzt, sodass jede Aufnahme in der gleichen voreingestellten Einstellung eingeblendet wurde. Die Befundung der CBCT-Aufnahmen wurde unter standardisierten Bedingungen an der gleichen Arbeitsstation und bei künstlicher Beleuchtung ausgewertet.

Die Befundung wurde von zwei in der Befundung von CBCT-Aufnahmen erfahrenen Fachärzten für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie an einer Phoenix Arbeitsstation im Konsens durchgeführt. Die Befundung erfolgte verblindet, das bedeutet ohne Kenntnisse der CT- und MRT-Aufnahmen und ohne Kenntnis darüber, ob tatsächlich eine kAD vorlag oder nicht. Informationen über die Tumorlokalisation und etwaige relevante Voroperationen (beispielsweise Eingriffe am Knochen oder

Zahnextaktionen) wurden den Befundenden zur Verfügung gestellt. Die Befundung wurde in einem 3-Punkte-System durchgeführt: keine knöchernen Destruktion („0“), knöchernen kortikale Arrosion („1“) oder knöchernen Destruktion („2“) (siehe Abbildung 11 und Abbildung 12).



Abbildung 11: Klassifikationen einer Arrosion

Die Abbildung zeigt die Klassifikation einer radiologischen knöchernen Arrosion im CBCT bei einem OSCC des Unterkieferalveolarkamms. Zur Überprüfung dieser Klassifikation wird die histologische Untersuchung oder das Follow-Up herangezogen.



Abbildung 12: Klassifikation einer Destruktion

Die Abbildung zeigt die Klassifikation einer radiologischen knöchernen Destruktion im CBCT bei einem OSCC des Unterkieferalveolarkamms. Zur Überprüfung dieser Klassifikation wird die histologische Untersuchung oder das Follow-Up herangezogen.

Darüber hinaus wurde dokumentiert, ob Artefakte (beispielsweise durch Patientenbewegungen, Zahnersatz, Fremdkörper oder Ähnliches) vorhanden waren und ob diese die Detektion einer kAD im Tumorareal beeinflusst haben (siehe Abbildung 13).

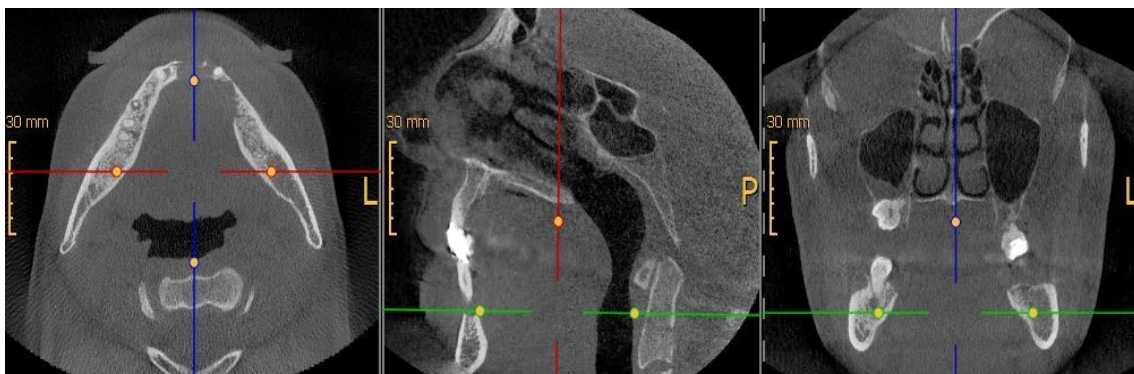


Abbildung 13: Artefakte in einer CBCT-Aufnahme

CBCT-Aufnahme eines Patienten mit einem OSCC im Bereich des Unterkieferalveolarkamms regio 41 – 36. Es zeigen sich lokal begrenzte Artefakte im Bereich der dentalen Restaurationen, welche jedoch nicht die Beurteilung des Knochens beeinflussen.

3.2 Computertomographie (CT)

CT-Aufnahmen aller Patient*innen wurden an einem PET/CT Scanner (Siemens Biograph mCT 64, Siemens Healthineers, Knoxville, USA) durchgeführt. Daten für das CT wurden kontrastmittelverstärkt (Dosismodulation mit 180 mAS, 120 kV, 512 x 512 matrix, 5 mm-Schichtstärke, Inkrement von 30 mm/s, Rotationszeit von 0,5 s, und einem Pitchindex von 1,4) aufgenommen. Des Weiteren wurde eine dezidierte Aufnahme der Kopf-Hals-Region durch eine kontrastmittelverstärkte CT (180 mAs, 120 KV, 512 x 512 matrix, 0,75–5 mm-Schichtstärke, Inkrement 30 mm/s, Rotationszeit 1,0 s und einem Pitchindex von 0,9) ausgeführt.

Zwei Fachärzte für Radiologie führten an einer Phoenix Arbeitsstation die Befundung der CT-Aufnahmen im Konsens durch. Die CT-Aufnahmen wurden unter standardisierten Bedingungen an der gleichen Arbeitsstation und bei künstlicher Beleuchtung ausgewertet. Die Befundung erfolgte verblindet, das bedeutet ohne Kenntnisse der CBCT- und MRT-Aufnahmen und ohne Kenntnis darüber, ob tatsächlich eine kAD vorlag oder nicht. Informationen über die Tumorlokalisierung und etwaige relevante Voroperationen (beispielsweise Tumoroperation, Dekortikation, Zahnextraktionen) wurden den Befundern zur Verfügung gestellt. Die Befundung wurde in einem 3-Punkte-System durchgeführt: keine knöcherne Destruktion („0“), knöcherne kortikale Arrosion („1“) oder knöcherne Destruktion („2“). Die ausgewerteten CT-Aufnahmen wurden mit unterschiedlichen Schichtdicken durchgeführt, sodass darüber hinaus eine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde. Im Kollektiv waren CT-Aufnahmen mit 0,75, 1,0, 1,5, 3,0, 4,0 und 5,0 mm Schichtstärken. Diese Aufnahmen wurden in drei Subgruppen (A, B und C) aufgeteilt. Hierbei umfasste die Subgruppe A die Schichtstärken 0,75–1,5 mm (zwölf Patient*innen), die Subgruppe B die Schichtstärken mit 3 mm (41 Patient*innen) und die Subgruppe C die Schichtstärken 4–5 mm (100 Patient*innen). Hinsichtlich der Auswertung wurde wie oben beschrieben verfahren. Darüber hinaus wurde dokumentiert, ob Artefakte (beispielsweise durch Patientenbewegungen, Zahnersatz, Fremdkörper oder Ähnliches) vorhanden waren und ob diese die Befundung der knöchernen Integrität im Tumorareal beeinflusst haben (siehe Abbildung 14).



Abbildung 14: Artefakte in einer CT-Aufnahme

CT-Aufnahme eines Patienten mit OSCC regio 41-36 zeigt ausgeprägte Artefakte in der Unterkieferfront aufgrund dentaler Restaurationen.

3.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

MRT-Aufnahmen wurden von der Kopf-Hals-Region mit einem 1,5 T Scanner (Siemens Magnetom Avanto fit, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) oder einem 3,0 T Scanner (Magnetom Prisma oder Skyra Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer 20-Kanal Kopf-Hals Spule als Signalempfänger durchgeführt. MRT-Sequenzen beinhalteten koronar T2-gewichtete inversion recovery magnitude (TIRM), axial T2-gewichtete Sequenzen, koronar T1-gewichtete Sequenzen mit und ohne Kontrastmittelverstärkung und Subtraktion, axial gewichtete T1 Sequenzen mit Fettsaturierung und Kontrastmittelverstärkung und axialer Diffusionswichtung. Das Kontrastmittel (Gadoterat-meglumin, Dosis 0,1 mmol/kg) wurde den Patient*innen mit einem Injektionssystem (Spectris MR Injector, Medrad) und einer Flussrate von 3 ml/Sekunde appliziert, gefolgt von 20 ml einer 0,9-prozentigen Kochsalzlösung. Die Schichtstärken beim MRT betragen 3–4 mm.

Zwei Fachärzte für Radiologie führten an einer Phoenix Arbeitsstation die Befundung der MRTs im Konsens durch. Die MRT-Aufnahmen wurden unter standardisierten

Bedingungen an der gleichen Arbeitsstation und bei künstlicher Beleuchtung ausgewertet. Die Befundung erfolgte verblindet, das bedeutet ohne Kenntnisse der CBCT- und CT-Aufnahmen und ohne Kenntnis darüber, ob tatsächlich eine kAD vorlag oder nicht. Informationen über die Tumorlokalisation und etwaige relevante Voroperationen (beispielsweise Tumoroperation, Dekortikation, Zahnextraktionen) wurden den Befundern zur Verfügung gestellt. Die Befundung wurde in einem 3-Punkte-System durchgeführt: keine knöcherne Destruktion („0“), knöcherne kortikale Arrosion („1“) oder knöcherne Destruktion („2“). Darüber hinaus wurde dokumentiert, ob Artefakte (beispielsweise durch Patientenbewegungen, Zahnersatz, Fremdkörper oder Ähnliches) vorhanden waren und ob diese die Befundung der knöchernen Integrität im Tumorareal beeinflusst haben (siehe Abbildung 15).

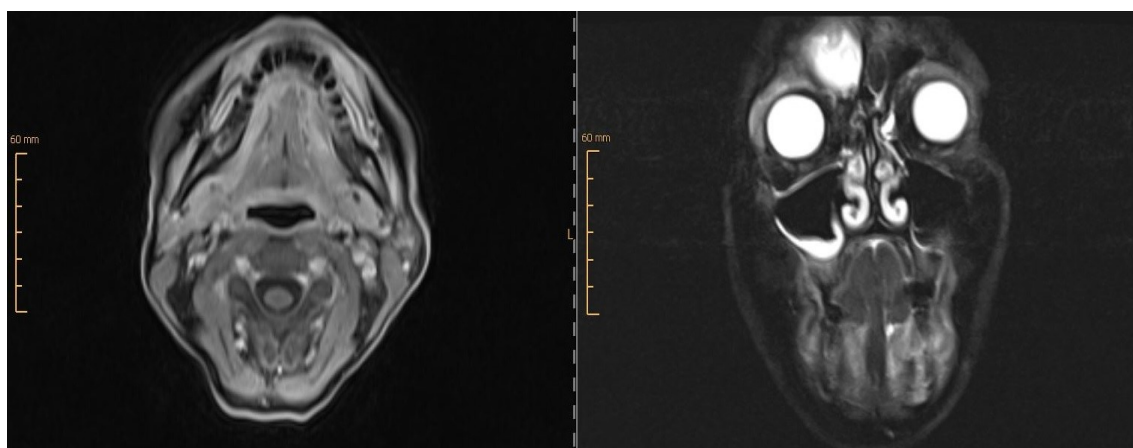


Abbildung 15: Artefakte in einer MRT-Aufnahme

MRT-Aufnahme eines Patienten mit OSCC regio 41-36 ohne Artefakte im Untersuchungsvolumen, sodass die Beurteilung des Knochens uneingeschränkt erfolgen kann.

3.4 Histopathologische Untersuchung

Sofern eine Resektion von Knochengewebe stattgefunden hat, wurden die Operationsresektate zur histopathologischen Untersuchung an das Pathologische Institut der Universität Würzburg übersandt (siehe Abbildung 10). Die Präparate wurden in Formalin fixiert und einem mindestens 72-stündigen Entkalkungsprozess mit

Methansäure (Ameisensäure) unterzogen. Anschließend wurde das paraffineingebettete Gewebe in 2 µm dicke Schichten geschnitten und mit Hämatoxylin/Eosin (HE) angefärbt. Es wurde differenziert zwischen *keine histologische Untersuchung* (in diesem Fall wurde das Follow-up (siehe 3.5) als Referenz verwendet), *histologische Untersuchung eines knöchernen Präparates ohne Nachweis einer Arrosion oder Destruktion* und *histologische Untersuchung eines knöchernen Präparates mit Nachweis einer Arrosion oder Destruktion*. Als Arrosion wurde eine Infiltration des Knochens bezeichnet, welche auf die Kortikalis beschränkt ist. Im Gegensatz dazu wurde eine Destruktion definiert als eine Infiltration bis in den Markraum (siehe 2). Die histologische Untersuchung wurde unter Supervision eines Facharztes für Pathologie durchgeführt und diente als Goldstandard zur Überprüfung der in der Bildgebung erhobenen Befunde. Darüber hinaus wurden Tumorstadium und Resektionsstatus (*R0, R1, R2, RX*) festgelegt. *R0* entspricht dabei einer Resektion im Gesunden, *R1* zeigt in der histologischen Untersuchung Karzinominfiltrate, welche randbildend sind, *R2* ist eine makroskopische non-insano Resektion und *RX* beschreibt den Umstand, dass der Resektionsstatus durch den Pathologen nicht angegeben werden kann (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht über den Resektionsstatus R [73]

	Definition
R0	Kein Residualtumor, hier darüber hinaus mit dem geforderten Sicherheitsabstand von 5 mm
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor
RX	Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden

3.5 Klinisches und radiologisches Follow-up

Das Follow-up erstreckte sich über mindestens sechs Monate mit mindestens einer durchgeführten Bildgebung – entweder CT oder MRT.

In Fällen, in denen ein knöchernes Präparat gewonnen wurde, fungierte die histologische Untersuchung als Goldstandard, in den übrigen Fällen diente das Follow-up zur

Überprüfung der Befunde der bildgebenden Verfahren. Wurde beispielsweise keine kAD in CBCT, CT und MRT in den präoperativen Staginguntersuchung detektiert, ist in der Regel auch kein knöchernes Präparat zur histologischen Untersuchung und zur Bestätigung dieser Befunde entnommen worden. In diesen Fällen wurden die Befunde von CBCT, CT und MRT als korrekt eingestuft, wenn im Follow-Up über mindestens sechs Monate kein Anhalt für eine knöcherne Infiltration im ehemaligen Tumorareal in der klinischen Untersuchung und mindestens einer weiteren Bildgebung (CT oder MRT) geäußert wurde. Entsprechend als falsch-negativ eingestuft wurden sie, falls am Ort des Primarius im Follow-Up eine knöcherne Infiltration detektiert wurde.

Von allen Studienteilnehmenden wurde erfasst, ob im Rahmen der Tumornachsorge ein Rezidiv aufgetreten ist. Im Falle eines Rezidivs wurde ferner klassifiziert, ob dieses an der Stelle des ursprünglichen Primarius aufgetreten ist und ob dieses in den Kieferknochen infiltrierte.

3.6 Statistische Analyse

CBCT, CT und MRT sollen hinsichtlich der unter 2. aufgeführten Fragestellung miteinander verglichen werden.

Für jedes der oben genannten bildgebenden Verfahren wurden die Sensitivität, die Spezifität und die Accuracy berechnet. Es erfolgte ein paarweiser Vergleich der Sensitivität und Spezifität von CBCT, CT und MRT mittels McNemar-Tests. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig und auf einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ berechnet. Eine Korrektur von p-Werten wurde nicht vorgenommen.

Die statistische Analyse wurde mit der Software R (Version 3.6.1, R Core Team, Wien 2019) mit den Paketen Caret (Version 6.0-84), DTComPair (Version 1.0.3), pROC (Version 1.15.3) und verification (Version 1.42) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Die Auswertung des Gesamtkollektivs (n=153) ergab ein mittleres Erkrankungsalter von 64 Jahren. Der jüngste Patient war 23 Jahre, der älteste 94 Jahre alt. 87 der 153 Patient*innen (57 %) waren männlich, 66 weiblich. Die mittlere histologische TumorgroÙe betrug 2,70 cm (siehe Tabelle 5 und Tabelle 8).

Tabelle 5: Patientenalter und TumorgroÙe

	M (\pm SD)	Md	Range
Alter	63,6 \pm 12,2	64	23–94
TumorgroÙe	2,68 \pm 1,42	2,50	0,25–6,80

Md=Median, SD=Standard Deviation

Am häufigsten waren T1- und T2-Tumoren mit 95 Fällen vertreten, in zehn Fällen wurde ein T3- und in 47 Fällen ein T4-Tumor diagnostiziert. Über die weiteren Tumoreigenschaften wie Lymphknotenstatus, Grading, Venen-, LymphgefaÙ- und Perineuralscheideninfiltration gibt Tabelle 6 Auskunft.

Tabelle 6: Übersicht über Tumoreigenschaften

		Anzahl n	Bemerkungen
Gesamtkollektiv		153	
pT-Stadium	T1	47	
	T2	48	
	T3	10	
	T4	47	
	Tx	1	
pN-Stadium	N0	83	
	N1	20	
	N2a	0	
	N2b	33	
	N2c	5	
	N3	0	
	Nx	12	
Grading	G1	18	
	G2	99	
	G3	33	
	Gx	3	
Sonstige Tumoreigenschaften	V	6	145 ohne Nachweis, 2 nicht klassifizierbar
	L	25	126 ohne Nachweis, 2 nicht klassifizierbar
	Pn	26	125 ohne Nachweis, 2 nicht klassifizierbar
UICC-Stadium	I	37	
	II	29	
	III	14	
	IVa	69	
	IVb	4	

pT = pathologisches Tumorstadium (siehe Anhang), pN = pathologischer Lymphknotenstatus (siehe Anhang), Grading G1 = gut differenziertes bösartiges Gewebe („low-grade“), hohe Übereinstimmung mit Ursprungsgewebe, G2 = mäßig differenziertes bösartiges Gewebe, G3 = schlecht/niedrig differenziertes bösartiges Gewebe, Gx = nicht beurteilbar, V = Veneninvasion, L = Lymphgefäßinvasion, Pn = Perineurale Invasion

Die Begutachtung der kategorialen Daten ergab, dass in 76 Fällen keine Knochenresektion durchgeführt wurde. Die Knochenresektionen in den anderen 77 Fällen setzten sich aus einer Dekortikation, 35 Kastenresektionen (34 im Unterkiefer, eine im Oberkiefer), 24 Kontinuitätsresektionen und 17 Oberkieferteilresektionen (partielle oder Hemimaxillektomie) zusammen.

In einem Fall wurde eine Dekortikation, in 35 Fällen eine Unterkieferkastenresektion, in 24 Fällen eine Unterkieferkontinuitätsresektion und in 17 Fällen eine Oberkieferteilresektion durchgeführt (siehe Tabelle 7 und Abbildung 16).

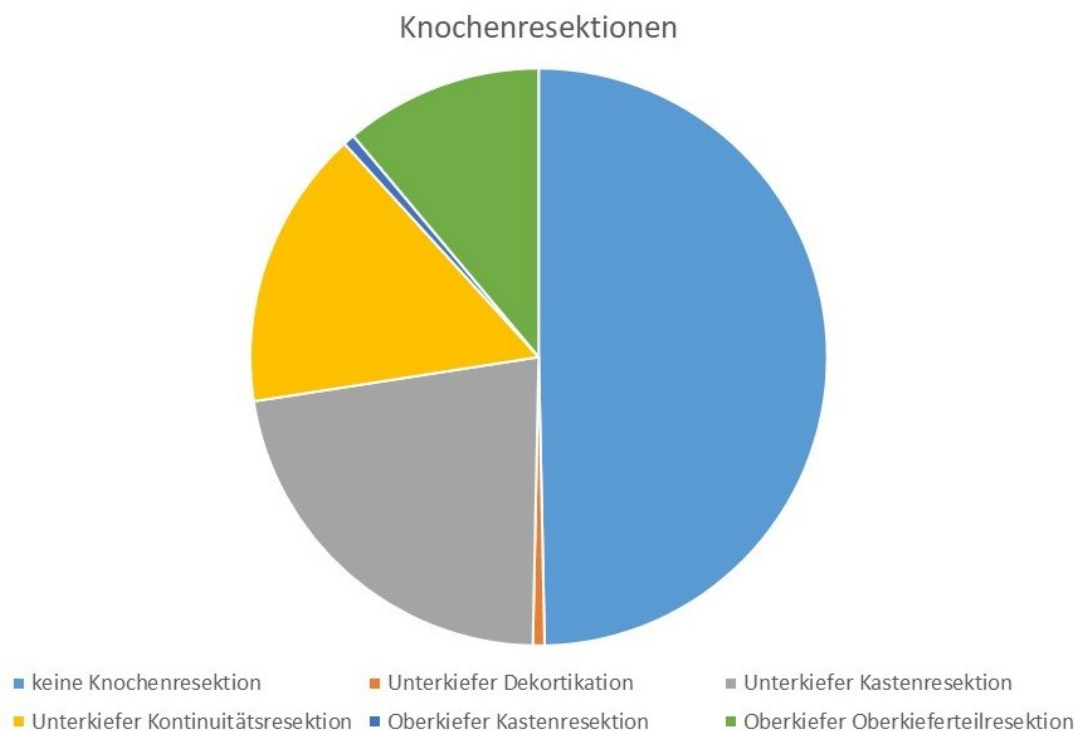


Abbildung 16: Darstellung der prozentualen Verteilung der verschiedenen Resektionsverfahren

Graphische Darstellung der Häufigkeit der verschiedenen Knochenresektionen. In 76 Fällen wurde keine Knochenresektion durchgeführt. Die übrigen Resektionen verteilten sich auf eine Dekortikation, 35 Kastenresektionen (davon 34 im Unterkiefer, eine im Oberkiefer), 24 Unterkieferkontinuitätsresektionen und auf 17 Oberkieferteilresektionen. Insgesamt wurde in 77 Fällen Knochengewebe zur histopathologischen Untersuchung eingesandt.

Die Rekonstruktion der durch die Tumoroperation entstandenen Defekte wurde in 41 Fällen mit einer lokalen oder gestielten Lappenplastik durchgeführt. Bei 85 Patient*innen

wurde ein mikrovaskuläres Radialistransplantat und in zehn Fällen ein mikrovaskuläres Fibulatransplantat zur Rekonstruktion verwendet. Bei weiteren 15 Patient*innen wurden andere mikrovaskuläre Transplante wie beispielsweise ein mikrovaskuläres Scapulatransplantat, ein Vastustransplantat, ein anterior lateral tigh-Transplantat oder ein Soleus-Perforatortransplantat angewandt (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8).

Tabelle 7: Rekonstruktionsverfahren

	lokale Lappenplastik	mv Radialistransplantat	mv Fibulatransplantat	andere mv Transplantate
n	41	85	10	15

mv: mikrovaskuläre(s). Andere mv Transplantate: Scapula-, Vastus-, ALT-, Soleusperforatortransplantat. Bei zwei Patient*innen wurde keine Angabe über das verwendete Rekonstruktionsverfahren gefunden.

Im Anschluss an die Operation wurde bei 64 Patient*innen eine adjuvante Radiochemotherapie und bei 35 Patient*innen eine adjuvante Radiotherapie ohne Chemotherapie durchgeführt (Radiatio solo). Darüber hinaus musste im weiteren klinischen Verlauf bei neun Patient*innen eine Therapiezieländerung auf ein palliatives Konzept vollzogen werden. Eine Gesamtübersicht über alle kategorialen Daten gibt Tabelle 8).

Tabelle 8: Kategoriale Daten

Geschlecht	n
männlich	87
weiblich	66
Seitenlokalisierung	
rechts	64
links	60
mittig	21
beidseits	7
Operationsverfahren	
Keine Knochenresektion	76
Knochenresektion	77
Dekortikation (OK und UK)	1

Kastenresektion (UK)	35
Kontinuitätsresektion (UK)	24
Oberkiefereteilresektion	17
Rekonstruktion	
Lokale oder gestielte Lappenplastik	43
Mikrovaskuläres Radialis-transplantat	85
Mikrovaskuläres Fibula-transplantat	10
Anderes mikrovaskuläres Transplantat	15
Keine Angabe zur Rekonstruktion	2
Adjuvante Therapie	
Keine weitere Therapie	49
RCT	64
RT	35
Keine Angabe	5
Palliation	9
Auswertung	
histologische Untersuchung	77
Follow-Up	76
Dauer Follow-Up in Monaten	27
Nachgewiesene kAD	45
Resektionsstatus	
R0	119*/141**
R1	18*/7**
R2	0
Rx	16*/5**

OK = Oberkiefer, UK = Unterkiefer, kAD = knöcherne Arrosion oder Destruktion, R0 = kein Residualtumor, R1 = Mikroskopischer Residualtumor, R2 = Makroskopischer Residualtumor, Rx = Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden, RCT = Radiochemotherapie, RT = Radiatio solo. *Die Angaben beziehen sich auf die primäre Klassifikation des Pathologen. **Die Angaben beziehen sich auf die Klassifikation nach Deckung der Rand- und Schnellschnitte sowie nach Nachresektion.

4.1 Vorhersagbarkeit einer Knocheninfiltration

Zur Beantwortung der unter 0 aufgestellten Hypothesen wurde die Sensitivität und Spezifität von CBCT, CT und MRT berechnet. Über das Gesamtkollektiv konnte für die CBCT eine Sensitivität von 95,6 %, eine Spezifität von 87,0 % und eine Accuracy von 89,5 % (83,6–93,9 %) mit $p < 0,001$ berechnet werden. Für die CT wurde eine Sensitivität von 84,4 %, eine Spezifität von 91,7 % und eine Accuracy von 89,5 % (83,6–93,9 %) mit $p < 0,001$ berechnet werden. Für das MRT wurde eine Sensitivität von 88,9 %, eine Spezifität von 91,7 % und eine Accuracy von 90,8 % (85,1–94,9 %) mit $p < 0,001$ berechnet (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Allgemeine Güte der diagnostischen Verfahren

	Sensitivität	Spezifität	Accuracy (95 % CI)	p-value
CBCT	95,6	87,0	89,5 (83,6–93,9)	< 0,001
CT	84,4	91,7	89,5 (83,6–93,9)	< 0,001
MRT	88,9	91,7	90,8 (85,1–94,9)	< 0,001

CBCT = Digitale Volumentomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztherapie

Ein paarweiser Vergleich der Sensitivität und Spezifität von CBCT, CT und MRT ergab keinen signifikanten Unterschied dieser Werte (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Paarweise Vergleiche Sensitivität und Spezifität

		Spezifität		
		CT	MRT	CBCT
Sensitivität	CT		1,000 (4/4)	0,197 (10/5)
	MRT	0,317 (1/3)		0,166 (9/4)
	CBCT	0,059 (1/6)	0,257 (2/5)	

McNemar, p-Werte in Klammern Anzahl der Fehlklassifikationen pro Verfahren; CBCT = Digitale Volumentomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztomographie

Insgesamt detektierte die CBCT deutlich häufiger eine vermeintliche knöchernen Destruktion als die CT beziehungsweise MRT (52 versus 30 beziehungsweise 28). Bei der knöchernen Arrosion verhält sich dies genau umgekehrt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Detektion einer kAD durch CBCT, CT und MRT

	keine Knochenbeteiligung	knöchernen Arrosion	knöchernen Destruktion
CBCT	96	5	52
CT	106	17	30
MRT	104	21	28

CBCT = Digitale Volumentomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztomographie

4.2 Verschiedene Schichtstärken in der Computertomographie

Es wurde darüber hinaus eine Subgruppenanalyse durchgeführt, um den Einfluss verschiedener Schichtstärken bei den CT-Aufnahmen herauszufinden. Hierzu wurden die Patient*innen je nach Schichtstärke der CT-Aufnahmen in drei Gruppen (A, B und C) aufgeteilt und die CBCT- und MRT-Aufnahmen entsprechend zugeordnet. In der Subgruppe A (Schichtstärken im CT von 0,75–1,5 mm) wurde die Sensitivität, die Spezifität und die Accuracy der Untersuchungsmodalitäten berechnet. Die CBCT zeigte

in der Subgruppe A eine Sensitivität von 88,9 %, eine Spezifität von 100,0 % sowie eine Accuracy von 91,7 % (61,5–99,8%) mit $p < 0,001$. Für die CT wurde eine Sensitivität von 88,9 %, eine Spezifität von 66,7 % und eine Accuracy von 83,3 % (51,6–97,9 %) mit $p < 0,001$ berechnet. Für das MRT wurde eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 100,0 % und eine Accuracy von 100 % (73,5–100 %) mit $p < 0,001$ berechnet (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Allgemeine Güte der diagnostischen Verfahren der Subgruppe A

	Sensitivität	Spezifität	Accuracy (95 % CI)	p-value
CBCT	88,9	100	91,7 (61,5–99,8)	< 0,001
CT	88,9	66,7	83,3 (51,6–97,9)	< 0,001
MRT	100	100	100 (73,5–100)	< 0,001

CBCT = Digitale Volumentomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztherapie

Ein paarweiser Vergleich der Sensitivität und Spezifität von CBCT, CT und MRT ergab keinen signifikanten Unterschied dieser Werte (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Paarweise Vergleiche Sensitivität und Spezifität der Subgruppe A

		Spezifität		
		CT	MRT	CBCT
Sensitivität	CT		0,317 (0/1)	0,317 (0/1)
	MRT	0,317 (0/1)		NA (0/0)
	CBCT	1,000 (1/1)	0,317 (1/0)	

McNemar, NA = Aufgrund fehlender Ereignisse keine Berechnung möglich. p-Werte in Klammern Anzahl der Fehlklassifikationen pro Verfahren; CBCT = Digitale Volumentomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztherapie

In der Subgruppe B, CT-Schichten mit 3,0 mm, zeigte die CBCT eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 82,8 % und eine Accuracy von 87,8 % (73,8–95,9 %) mit $p = 0,009$. Für die CT wurde eine Sensitivität von 83,3 %, eine Spezifität von 89,7 % und eine Accuracy von 87,8 % (73,8–95,9 %) mit $p = 0,009$ berechnet. Für das MRT wurde eine Sensitivität von 83,3 %, eine Spezifität von 93,1 % und eine Accuracy von 90,2 % (76,9–97,3 %) mit $p = 0,003$ berechnet (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Allgemeine Güte der diagnostischen Verfahren der Subgruppe B

	Sensitivität	Spezifität	Accuracy (95 % CI)	p-value
CBCT	100	82,8	87,8 (73,8–95,9)	0,009
CT	83,3	89,7	87,8 (73,8–95,9)	0,009
MRT	83,3	93,1	90,2 (76,9–97,3)	0,003

CBCT = Digitale Volumetomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztherapie

Ein paarweiser Vergleich der Sensitivität und Spezifität von CBCT, CT und MRT ergab keinen signifikanten Unterschied dieser Werte (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Paarweise Vergleiche Sensitivität und Spezifität der Subgruppe B

		Spezifität		
		CT	MRT	CBCT
Sensitivität	CT		0,317 (0/1)	0,317 (3/1)
	MRT	NA (0/0)		0,083 (3/0)
	CBCT	0,157 (0/2)	0,157 (0/2)	

McNemar, NA = Aufgrund fehlender Ereignisse keine Berechnung möglich. p-Werte in Klammern Anzahl der Fehlklassifikationen pro Verfahren. CBCT = Digitale Volumetomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztherapie

In der Subgruppe C, CT-Schichten mit 4,0 und 5,0 mm, zeigte die CBCT eine Sensitivität von 95,8 %, eine Spezifität von 88,2 % und eine Accuracy von 90,0 % (82,4–95,1 %) mit $p < 0,001$. Für die CT wurde eine Sensitivität von 83,3 %, eine Spezifität von 93,4 % und eine Accuracy von 91,0 % (83,6–95,8 %) mit $p < 0,001$ berechnet. Für das MRT wurde eine Sensitivität von 87,5 %, eine Spezifität von 90,8 % und eine Accuracy von 90,0 % (82,4–95,1 %) mit $p = 0,008$ berechnet (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Allgemeine Güte der diagnostischen Verfahren der Subgruppe C

	Sensitivität	Spezifität	Accuracy (95 % CI)	p-value
CBCT	95,8	88,2	90,0 (82,4–95,1)	< 0,001
CT	83,3	93,4	91,0 (83,6–95,8)	< 0,001
MRT	87,5	90,8	90,0 (82,4–95,1)	< 0,001

CBCT = Digitale Volumentomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztherapie

Ein paarweiser Vergleich der Sensitivität und Spezifität von CBCT, CT und MRT ergab keinen signifikanten Unterschied dieser Werte (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Paarweise Vergleiche Sensitivität und Spezifität der Subgruppe C

		Spezifität		
		CT	MRT	CBCT
Sensitivität	CT		0,414 (4/2)	0,206 (7/3)
	MRT	0,564 (1/2)		0,527 (6/4)
	CBCT	0,083 (0/3)	0,317 (1/3)	

McNemar, p-Werte in Klammern Anzahl der Fehlklassifikationen pro Verfahren. CBCT = Digitale Volumentomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztherapie

4.3 Der Goldstandard histopathologische Untersuchung

Bei 77 der 153 Patient*innen folgte eine histologische Untersuchung resezierten Knochengewebes. Die histologische Untersuchung gilt als Goldstandard, um eine kAD nachzuweisen. In Tabelle 18 werden die Sensitivität, die Spezifität und die Accuracy von CBCT, CT und MRT dargestellt, welche nur durch Auswertung der Fälle, in denen eine histologische Untersuchung durchgeführt wurde, ermittelt wurde. Für die CBCT wurde hier eine Sensitivität von 95,6 %, eine Spezifität von 68,8 % und eine Accuracy von 84,4 % ermittelt. Für die CT beziehungsweise MRT ergab sich eine Sensitivität von 84,4 % beziehungsweise 88,9 %, eine Spezifität von 81,2 % (für beide Modalitäten) und eine Accuracy von 83,1 % beziehungsweise 85,7 % (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Vorhersage Knochenresektion durch CBCT, CT und MRT (n=77)

	Sensitivität	Spezifität	Accuracy (95 % CI)	p-value
CBCT	95,6	68,8	84,4 (74,4–91,7)	< 0,001
CT	84,4	81,2	83,1 (72,9–90,7)	< 0,001
MRT	88,9	81,2	85,7 (75,9–92,6)	< 0,001

CBCT = Digitale Volumetomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztherapie

Die Auswertung zeigt, dass auch in diesen Fällen die CBCT der CT und MRT zur Detektion einer kAD nicht unterlegen ist. Der Unterschied der Accuracy zwischen den Verfahren ist statistisch nicht signifikant, sodass aus statistischer Sicht kein Verfahren einem anderen bedeutsam überlegen oder unterlegen war.

4.4 Häufigkeit von störenden Artefakten

Die Auswertung der Häufigkeit der die Befundung störenden Artefakte ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen CBCT und MRT. Die CT zeigte signifikant mehr die Befundung störende Artefakte als CBCT und MRT (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Vergleich Anzahl störender Artefakte von CBCT jeweils mit CT und MRT

		CT		MRT	
		Keine Artefakte	Störende Artefakte	Keine Artefakte	Störende Artefakte
CBCT	Keine Artefakte	96	37	117	16
	Störende Artefakte	11	9	14	6
		p < 0,001		p = 0,855	

McNemar. CBCT = Digitale Volumtomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztomographie, 0 = keine störenden Artefakte, 1 = störende Artefakte.

4.5 Einfluss verschiedener Tumoreigenschaften auf das Vorhandensein einer Knocheninfiltration

4.5.1 Einfluss von Tumorgröße und Tumorstadium

Die Tumorgröße sagt eine kAD signifikant vorher, $p < 0,001$, OR = 2,4, 95 % CI (1,7–3,4). Je größer der Tumor, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer kAD. Nimmt die Tumorgröße um einen Zentimeter zu, erhöht sich das Risiko auf eine kAD um 140 %.

Der optimale Cut-Off Wert für alle Tumoren (ROC-Analyse, gem. Youden-Index, siehe Abbildung 17) liegt bei 2,85 cm: Sensitivität 74 %, Spezifität 74 %, Accuracy 74 %, AUC 0,79 ($p < 0,001$). Beispielsweise beträgt die Wahrscheinlichkeit, bei einem 2,85 cm großen Tumor eine kAD zu haben, auf Basis der vorliegenden Daten circa 27,5 %.

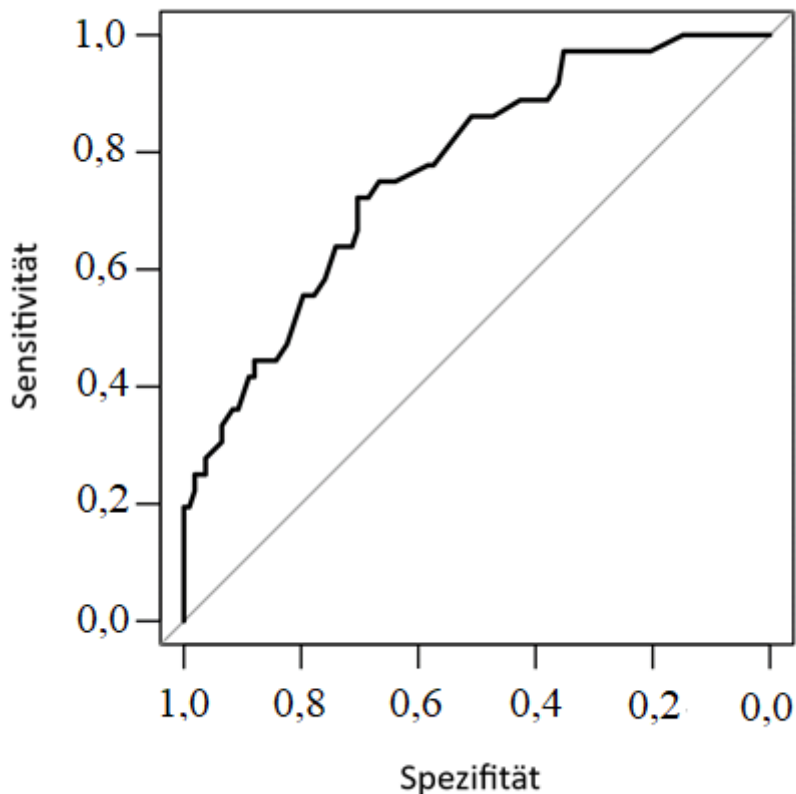


Abbildung 17: ROC-Analyse, gemäß Youden-Index

Der Cut-Off-Wert, um eine Sensitivität von 70 %, eine Spezifität von 72 % und eine Accuracy von 71 % zu erreichen, liegt bei einer histologischen Tumorgöße von 2,85 cm. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem 2,85 cm großen Tumor eine kAD vorliegt, beträgt circa 23 %.

Schließt man für diese Berechnungen OSCCs der Zunge, der Wange und der Lippen aus, da diese aufgrund der anatomischen Lage keinen Bezug zum Kieferknochen haben, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer kAD signifikant (siehe unten). Die Wahrscheinlichkeit bei einem 2,85 cm großen OSCC eine kAD zu haben, beträgt dann auf Basis der vorliegenden Daten circa 45,5 % (siehe Abbildung 18). Der optimale Cut-Off Wert (ROC-Analyse, gem. Youden-Index) liegt ebenfalls bei einer Tumorgöße von 2,85 cm mit einer Sensitivität von 80 %, einer Spezifität von 73 % und einer Accuracy von 77 % (AUC 0,80 ($p < 0,001$)).

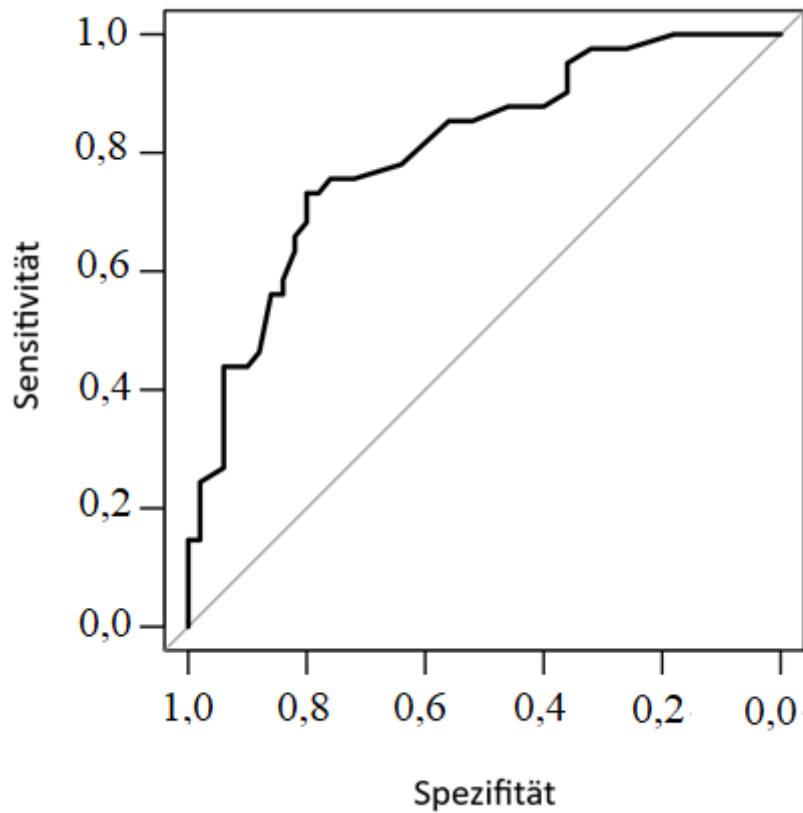


Abbildung 18: ROC-Analyse, gemäß Youden-Index für OSCCs ohne Zunge, Wange und Lippen

Der Cut-Off-Wert, um eine Sensitivität von 80 %, eine Spezifität von 73 % und eine Accuracy von 77 % zu erreichen, liegt bei einer histologischen Tumorgöße von 2,85 cm. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem 2,85 cm großen Tumor eine kAD vorliegt, beträgt wiederum circa 45,5 %.

4.5.2 Einfluss der Tumorlokalisation

Im untersuchten Patientenkollektiv trat ein OSCC am häufigsten an der Zunge und am Alveolarkamm des Unterkiefers auf. Insgesamt zeigte sich bei 78 von 153 Patient*innen (51 %) ein OSCC in einem dieser beiden Bereiche (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Anzahl der OSCCs in Abhängigkeit der Lokalisation

Lokalisation	OKm	OAK	HG	WG	PB	UKm	UAK	SG	MBA	MBL	Z	OL	UL
n=153	1	15	1	4	7	3	38	10	18	11	40	1	4

Lokalisation: NA = fehlende Werte, OKm = Oberkiefer mehrere Lokalisationen, OAK = Oberkiefer (Alveolarkamm/Vestibulum), HG = Hartgaumen, WG = Weichgaumen, PB = Planum buccale, UKm = Unterkiefer mehrere Lokalisationen, UAK = Unterkiefer (Alveolarkamm/Vestibulum), SG = Sulcus glossoalveolaris, MBA = Mundboden anterior, MBL = Mundboden lateral, Z = Zunge, OL = Oberlippe, UL = Unterlippe

Trotz der Häufung eines OSCCs in diesen Arealen wurde bei nur 3 % der Patient*innen, die an einem OSCC der Zunge erkrankten, auch eine kAD nachgewiesen (siehe 4.5.1). Weiterhin wurde bei OSCCs im Bereich des Unterkieferalveolarkamms unabhängig von der Tumorgröße in 55 % der Fälle eine kAD nachgewiesen. Besonders relevant für das Risiko einer kAD scheinen die Lokalisation eines OSCC im Bereich des Oberkiefer- und Unterkieferalveolarkamms (*OAK*, *UAK*), des Sulcus glossoalveolaris (*SG*) und des anterioren und lateralen Mundbodens (*MBA*, *MBL*) zu sein (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Kreuztabelle für die Lokalisation eines OSCCs und der Anteil der durchgeführten Resektion und nachgewiesenen knöchernen Arrosionen und Destruktionen in Prozent

	Oberkiefer- alveolarkamm	Unterkiefer- alveolarkamm	Mundboden	Zunge	Weitere Lokalisationen*
Anzahl (n = 153)	15	38	29	40	60
Anteil der Resektionen in % (n = 77)	18,2	42,9	22,1	3,9	35,1
Anteil mit einer kAD in % (n = 45)	15,8	55,3	21,1	2,6	26,3

Die vollständige Auflistung aller Lokalisationen können der Tabelle 20 entnommen werden. „Anteil der Resektionen“ beziehungsweise „Anteil mit einer kAD“ bezieht sich auf die jeweilige Anzahl der Tumoren, also für Spalte 1 beispielsweise, dass bei 18,2 % der OSCCs am Oberkieferalveolarkamm (n = 15) eine Knochenresektion durchgeführt wurde und dass in 15,8 % von diesen Fällen (n = 15) eine knöcherne Arrosion oder Destruktion bestätigt wurde.

Abhängig von der Tumorlokalisation zeigen die verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (CBCT, CT und MRT) eine unterschiedliche Güte für die Vorhersagbarkeit einer kAD. Die CBCT detektiert mit einer Sensitivität von 100 %, einer Spezifität von 100 % und einer Accuracy von 100 % eine kAD im Bereich des anterioren Mundbodens. Die CT beziehungsweise die MRT erreicht für OSCCs gleicher Lokalisation eine Sensitivität von 71,4 % (für beide Modalitäten), eine Spezifität von 100 % beziehungsweise 83,3 % und eine Accuracy von 84,6 % beziehungsweise 76,9 % (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Vorhersage Knochenresektion durch CBCT, CT und MRT (n=13) bei OSCCs im anterioren Mundboden

	Sensitivität	Spezifität	Accuracy (95 % CI)	p-value
CBCT	100	100	100 (75,3–100)	< 0,001
CT	71,4	100	84,6 (54,6–98,1)	0,005
MRT	71,4	83,3	76,9 (46,2–95,0)	0,025

CBCT = Digitale Volumentomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztomographie

Für OSCCs im Bereich des Oberkieferalveolarkamms erreichte das CBCT eine Sensitivität von 85,7 %, eine Spezifität von 71,4 % und eine Accuracy von 78,6 %. Die CT und MRT erreichten in dieser Lokalisation eine Sensitivität von 71,4 % (beide Modalitäten), eine Spezifität von 42,9 % beziehungsweise 87,1 % und eine Accuracy von 57,1 % beziehungsweise 64,3 % (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Vorhersage Knochenresektion durch CBCT, CT und MRT (n = 14) bei OSCCs am Oberkieferalveolarkamm

	Sensitivität	Spezifität	Accuracy (95 % CI)	p-value
CBCT	85,7	71,4	78,6 (49,2–95,3)	0,029
CT	71,4	42,9	57,1 (28,9–82,3)	0,395
MRT	71,4	57,1	64,3 (35,1–87,2)	0,212

CBCT = Digitale Volumtomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztherapie

Für OSCCs im Bereich des Unterkieferalveolarkamms erreichte das CBCT eine Sensitivität von 96,0 %, eine Spezifität von 37,5 % und eine Accuracy von 81,8 %. Die CT und MRT erreichten in dieser Lokalisation eine Sensitivität von 88,0 % beziehungsweise 96,0 %, eine Spezifität von 87,5 % (beide Modalitäten) und eine Accuracy von 87,9 % beziehungsweise 93,9 % (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Vorhersage Knochenresektion durch CBCT, CT und MRT (n=33) bei OSCCs am Unterkieferalveolarkamm

	Sensitivität	Spezifität	Accuracy (95 % CI)	p-value
CBCT	96,0	37,5	81,8 (64,5–93,0)	< 0,001
CT	88,0	87,5	87,9 (71,8–96,6)	< 0,001
MRT	96,0	87,5	93,9 (79,8–99,3)	< 0,001

CBCT = Digitale Volumtomographie, CT = Computertomographie MRT = Magnetresonanztherapie

4.6 Follow-Up

Das Follow-Up beinhaltete eine klinische und radiologische Nachsorge der Patient*innen. Im Rahmen dieser hat in regelmäßigen Abständen eine CT-, MRT- oder PET/CT-Untersuchung stattgefunden. Sofern keine Knochenresektion durchgeführt wurde (76 Patient*innen), diente das Follow-Up zur Validierung der in den bildgebenden Verfahren erhobenen Befunden. In diesen Fällen erstreckte sich das Follow-Up im Mittel über 27 Monate. Im Rahmen dieses Follow-Up wurden 70 CT-Aufnahmen, 157 MRT-Aufnahmen und 16 PET/CT-Aufnahmen angefertigt (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Übersicht über das klinische und radiologische Follow-Up

	mittlere Dauer (in Monaten)	Anzahl der CTs	Anzahl der MRTs	Anzahl der PET/CTs
Follow-Up (n = 76)	27	70	157	16

Die mittlere Dauer (in Monaten) gibt an, wie lange Patient*innen sich durchschnittlich in der Nachsorge befanden. Abgebildet wird die Anzahl der im Rahmen dieser Nachsorge durchgeführten CT-, MRT- und PET/CT-Aufnahmen

4.7 Rezidivrate im Follow-Up in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Der Resektionsstatus der Tumoroperation wurde im Rahmen der histologischen Untersuchung mit R0 = Resektion im Gesunden, R1 = mikroskopischer Residualtumor, R2 = makroskopischer Residualtumor und Rx = Resektionsstatus durch den Pathologen nicht beurteilbar angegeben. Im untersuchten Kollektiv lag in 119 von 153 Fällen nach Primäroperation (77,7 %) eine R0-Resektion vor, in 18 Fällen (11,8 %) wurde der Resektionsstatus der Primäroperation durch den Pathologen als R1-Resektion angegeben und in 16 Fällen (10,5 %) ein unklarer Resektionsstatus (Rx, siehe Abbildung 19) dokumentiert. In keinem der Fälle lag eine R2-Resektion vor. Die R1- und Rx-Resektionen wurden in Deckung mit den Rand- und Schnellschnitten in elf von 34 Fällen als R0-Resektion gewertet. In weiteren elf Fällen wurde eine Nachresektion und

hierdurch eine R0-Resektion erreicht. Letztlich wurden sieben von 153 Patient*innen (4,5 %) abschließend als R1-Resektion gewertet. Bei fünf Patient*innen (3,2 %) konnte der Resektionsstatus nicht abschließend geklärt werden.

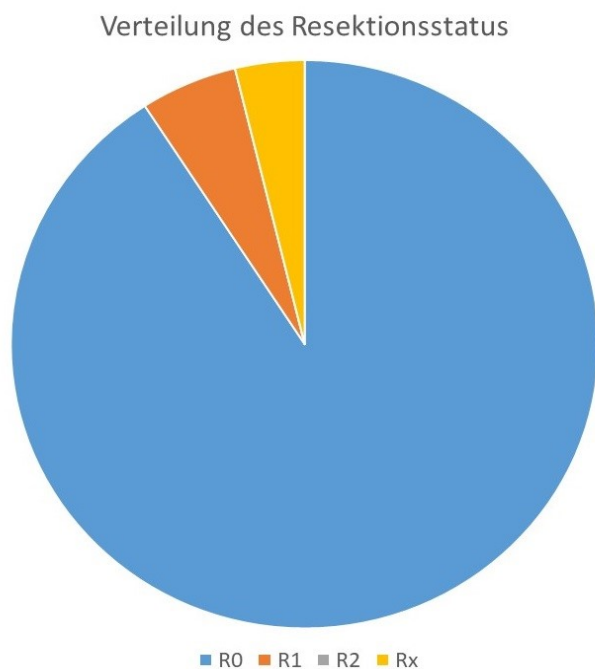


Abbildung 19: Prozentuale Verteilung des Resektionsstatus

Im untersuchten Kollektiv lag in 119 von 153 Fällen eine R0-Resektion, in sieben Fällen eine R1-Resektion, in 0 Fällen eine R2-Resektion und in fünf Fällen ein unklarer Resektionsstatus vor; R0 = Resektion im Gesunden, R1 = Resektion mit mikroskopischen Residualtumor, R2 = Resektion mit makroskopischen Residualtumor, Rx = unklarer Resektionsstatus

Die Analyse der Rezidivrate zeigt eine statistisch signifikant höhere Rezidivrate, sofern die Primäroperation als R1- oder Rx-Resektion verschlüsselt wurde, auch wenn durch Nachresektion oder in Deckung mit den Rand- und Schnellschnitten eine R0-Resektion vorlag (siehe Tabelle 26)

Tabelle 26: Kontingenztabelle Resektionsstatus und Follow-Up

		Kein Rezidiv	Rezidiv
Pathologie*	R0*	99	20
	R1*	12	6
	Rx*	8	8

* Die Einteilung in R0, R1 und Rx bezieht sich auf die Primärklassifikation durch den Pathologen ohne Berücksichtigung von Rand- und Schnellschnitten oder Nachresektionen. R0 = Resektion im Gesunden, R1 = Resektion mit mikroskopischen Residualtumor, Rx = unklarer Resektionsstatus. R2, Resektion mit makroskopischen Residualtumor, war nicht vertreten.

5. Diskussion

Die Anwendungsbereiche der CBCT sind in den letzten Jahren im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie immer breiter geworden. Dies hat bedingt, dass die Technologie der CBCT weiterentwickelt wurde, was zur Verbesserung der Auflösung und der Anwenderfreundlichkeit, beispielsweise durch Entwicklung kleinerer Geräte oder Verbesserung der Bedienbarkeit, geführt hat. Trotz vieler Anwendungsbereiche, beispielsweise in der Traumatologie, in der Dysgnathiechirurgie oder in der Implantologie, wird die Wertigkeit der CBCT bei der Detektion einer kAD beim OSCC weiter kontrovers diskutiert [34, 48, 55, 74]. In der zur Verfügung stehenden Literatur gibt es nur wenige Studien, die den Stellenwert der CBCT im Rahmen der Staginguntersuchungen beim OSCC untersucht haben. In diesen Studien zeigte die CBCT zwar eine ähnlich hohe Wertigkeit wie die CT und MRT in der Detektion einer kAD, allerdings fehlt es den Studien aufgrund kleiner Studienkollektive (< 50 Patient*innen) und eines fehlenden intra-individuellen Vergleich der bildgebenden Verfahren an Aussagekraft [52, 53]. In vorliegender Studie wurde erstmals in einem großen Studienkollektiv der wichtige intra-individuelle Vergleich aller drei bildgebenden Verfahren untersucht.

Mit intra-individuellem Vergleich ist in diesem Zusammenhang die Anwendung mehrerer bildgebender Verfahren, in vorliegender Studie CBCT, CT und MRT, in einem Individuum gemeint, um diese direkt miteinander zu vergleichen.

Um die Wertigkeit und die Befunde von CBCT, CT und MRT zu überprüfen, wurde entweder die histologische Untersuchung von intraoperativ gewonnenen Knochenproben oder ein Follow-Up herangezogen. Die präoperative Detektion einer kAD in den bildgebenden Verfahren hat in der Regel zu einer späteren knöchernen Resektion mit histopathologischer Aufarbeitung des Resektats geführt. Dies wird als Goldstandard zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität und Accuracy von CBCT, CT und MRT angesehen. In allen anderen Fällen, in denen kein knöchernes Präparat zur histologischen Untersuchung zur Verfügung stand, wurde ein klinisches und radiologisches Follow-Up zur Berechnung dieser Werte herangezogen. Dies ist in der Regel der Fall, sofern kein Hinweis auf eine kAD in den bildgebenden Verfahren gefunden wurde. Das klinische

Follow-Up erstreckt sich dabei über mindestens sechs Monate und beinhaltet mindestens eine postoperative radiologische Untersuchung (CT oder MRT). Es wird davon ausgegangen, dass im Falle einer übersehenen kAD diese durch einen Tumorprogress innerhalb der nächsten sechs Monate apparent wird und die falsch-negative Befundung von CBCT, CT oder MRT aufgedeckt wird. Andersherum ist davon auszugehen, dass, sofern in diesem Zeitpunkt kein knöchernes Rezidiv festgestellt wird, die bildgebenden Verfahren korrekterweise keine kAD präoperativ detektiert haben.

5.1 Vergleich der bildgebenden Verfahren zur Detektion einer Knocheninfiltration

Die Auswertung von 153 CBCT-Aufnahmen in vorliegender Arbeit ergab für die Detektion einer kAD eine Sensitivität von 95,6 % und unterstützt damit diese Annahme. Die fortschreitende Entwicklung der CBCT-Geräte und die damit einhergehende höhere Auflösung könnten erklären, weshalb diese über den in der Literatur beschriebenen Werten liegt (90,9–93 %, siehe Tabelle 2) [51, 54, 59]. Im Vergleich hierzu erreichten CT und MRT eine niedrigere Sensitivität von 84,4 % beziehungsweise 88,9 %. Obwohl dies im oberen Bereich der für diese Untersuchungsmodalitäten angegebenen Güte liegt, haben diese damit tendenziell schlechter abgeschnitten als die CBCT. [51, 54, 59]. Diese Unterschiede (CBCT versus CT und CBCT versus MRT) sind jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,059$ beziehungsweise $0,257$; siehe Tabelle 9 und Tabelle 10). Auch hinsichtlich der Spezifität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen CBCT, CT und MRT (87,0 % CBCT versus 91,7 % CT und MRT), sodass sich für alle drei Modalitäten eine ähnliche Accuracy (~ 90 %) errechnet. Auch diese Werte stehen im Einklang mit der aktuellen Literatur und liegen im oberen Bereich der in anderen Studien angegebenen Werte [27, 45, 51, 59, 72, 75, 76]. Auffallend ist, dass die Angaben für die Sensitivität, Spezifität und Accuracy in der Literatur hohen Schwankungen unterliegen (siehe Tabelle 2). Eine mögliche Erklärung für die große Streuung liefern neben unterschiedlichen Patientenkollektiven und Scanprotokollen, möglicherweise auch unterschiedliche Schichtstärken in der CT und MRT (siehe 5.2) [27, 45, 51, 59, 72, 75, 76].

Die Auswertung aller Daten zeigt somit, dass CBCT, CT und MRT zuverlässig eine kAD beim OSCC diagnostizieren können und kein Untersuchungsverfahren einem anderen über- oder unterlegen ist. Die CBCT kann mit hoher Sensitivität (95,6 %) und hoher Spezifität (87,0 %) eine kAD beim OSCC detektieren. Die CT und MRT liegen hier mit einer Sensitivität von 84,4 % und 88,9 % beziehungsweise einer Spezifität von 91,7 % (CT = MRT) in einem ähnlichen Bereich.

5.1.1 Vergleich der falsch-positiven und falsch-negativen Befunde

Die hohe Sensitivität der CBCT spiegelt sich auch in der Anzahl der positiv befundenen Patient*innen wider. Insgesamt wurde bei 57 von 153 Patient*innen in der CBCT eine kAD detektiert. Im Vergleich wurde lediglich bei 47 Patient*innen in der CT beziehungsweise 49 Patient*innen in der MRT eine kAD diagnostiziert. Dies sind circa 15–16 % mehr positive Befunde in der CBCT. Besonders auffallend ist, dass die Anzahl an Patient*innen mit knöcherner Destruktion, also einer Infiltration des Markraums, im CBCT mit 52 positiven Befunden deutlich höher ausfällt als in der CT und MRT (30 und 28 positive Befunde). Es stellt sich daher die Frage, ob möglicherweise die Anzahl an positiven Befunden in der CBCT überschätzt wird. Hierzu werden zunächst die Fälle betrachtet, in denen zwar eine kAD vorlag, diese aber nicht als solche erkannt wurde (falsch-negative Befunde). Lediglich bei einem Patienten wurde eine kAD in der CBCT nicht detektiert, welche jedoch im CT korrekt diagnostiziert wurde. Andersrum wurden sechs Patient*innen durch die CT falsch-negativ klassifiziert, aber durch die CBCT korrekt positiv klassifiziert (siehe auch Tabelle 10). Im Vergleich zur CT zeigt sich die CBCT also eher überlegen, wenngleich eine statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde ($p = 0,059$). Beim Vergleich mit der MRT schneidet die CBCT ähnlich gut ab. Bei insgesamt zwei Patient*innen erfolgte eine Fehlklassifikation durch die CBCT, welche durch die MRT korrekt erfolgte. Die MRT klassifizierte jedoch fünf Patient*innen falsch, die wiederum in der CBCT korrekt klassifiziert wurden. Hier schnitt die CBCT also ebenfalls tendenziell besser ab, aber auch diesem Befund fehlt es an statistischer Signifikanz ($p = 0,257$). Bei Betrachtung der falsch-positiven Befunde dreht sich das Bild jedoch um. Hier detektierte die CBCT bei zehn Patient*innen eine kAD, die sich später in der histologischen Untersuchung nicht bestätigte und in der CT und MRT

korrekterweise negativ klassifiziert wurden. Die CT beziehungsweise die MRT detektierten lediglich bei fünf beziehungsweise vier Patient*innen eine kAD, die sich in der histologischen Untersuchung nicht bestätigte und wiederum in der CBCT korrekt negativ klassifiziert wurde. Hinsichtlich der spezifischen Fehlklassifikationen schnitten CT und MRT besser ab, aber auch war die Tendenz statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die obigen Ausführungen zeigen zum einen, dass nur in seltenen Fällen eine kAD vorliegt, welche durch die bildgebenden Verfahren nicht detektiert wird und zum andern, dass die Kombination mehrerer Verfahren, beispielsweise von CBCT und CT oder CBCT und MRT, die Anzahl an falsch-positiven und falsch-negativen Befunden reduzieren kann. Darüber hinaus wird das Vorliegen einer kAD in der CBCT tendenziell überschätzt. Dies liegt unter anderem daran, dass parodontale Erkrankungen, aber auch dentale Restaurationen und stattgehabte Zahnextraktionen eine kAD vortäuschen können [50, 71, 77]. Linz et al. hatte daher empfohlen, die Befundung hinsichtlich des Vorliegens einer kAD in der CBCT nur in genauer Kenntnis der Tumorlokalisation vorzunehmen [50]. Anzumerken ist, dass bei keinen der Patient*innen, die in der CBCT fälschlicherweise als positiv eingestuft wurden, radikale Resektionen wie eine Unterkieferkontinuitätsresektion oder eine Hemimaxillektomie aufgrund dieser Befunde durchgeführt wurden. Der Kieferknochen wurde in diesen Fällen lokal abgetragen (Dekortikation) oder einer Kastenresektion unterzogen. Die durchgeführten Eingriffe wären zwar prinzipiell vermeidbar gewesen, führten aber im Umkehrschluss auch nicht zu einer wesentlichen Veränderung des operativen Ausmaßes. Insbesondere führten sie nicht zu größeren knöchernen Defekten, die eine Rekonstruktion mit mikrovaskulären Knochentransplantaten notwendig gemacht hätten. Es ist anzunehmen, dass hierdurch weder die postoperative Rehabilitation verlängert, noch die Lebensqualität nachhaltig eingeschränkt wurde [1, 43, 46, 78]. Insgesamt erscheint der Nachteil, den die Patient*innen durch eine übersehene kAD erfahren hätten, damit wesentlich schwerwiegender als der, der durch die falsch-positiven Befunde und die damit einhergehenden Eingriffe verursachte Schaden.

5.2 Einfluss der Schichtstärken in der Computertomographie auf die Detektion einer Knocheninfiltration

Es wurde bereits erwähnt, dass die Schichtstärken, besonders in der CT, die Qualität der Aufnahmen beeinflussen und die breite Streuung der Sensitivität, Spezifität und Accuracy dieser Untersuchungsmodalität in der Literatur erklären könnten (siehe Abbildung 9) [61-63, 79].

Im vorliegenden Kollektiv waren die Schichtstärken im CT sehr heterogen. So gab es CT-Aufnahmen mit 0,75, 1, 1,5, 3, 4, und 5 mm Schichten. Um diese Daten zu homogenisieren und gleichzeitig ausreichend große Fallzahlen zu belassen, wurden drei Subgruppen gebildet. Die CT-Aufnahmen mit 0,75–1,5 mm Schichten wurden in der Subgruppe A zusammengefasst. Die Aufnahmen mit 3 mm Schichten wurden der Subgruppe B und die CT-Aufnahmen mit 4 und 5 mm Schichten der Subgruppe C zugeordnet.

In Abschnitt 0 wurde postuliert, dass die Sensitivität, Spezifität und Accuracy der CT hinsichtlich der Detektion einer kAD mit geringeren Schichtstärken in der CT zunehmen. Unabhängig davon könnte die Wertigkeit der CBCT auch in diesen Fällen der CT ebenbürtig sein, da selbst die 0,75 mm Schichten im CT eine niedrigere Auflösung des Knochens als die CBCT haben.

In die Subgruppe A wurden zwölf Patient*innen eingeschlossen, die eine CT mit 0,75–1,5 mm Schichten erhalten haben. In dieser Studienpopulation wurde für die CBCT und die CT eine Sensitivität von 88,9 % und für die MRT von 100 % errechnet. Damit erhöht sich die Sensitivität der CT von 84,4 % in der Gesamtstichprobe um 4,5 % in der Subpopulation A und liegt mit der CBCT gleichauf, welche von 95,6 % auf 88,9 % gefallen ist. Gleichzeitig erhöht sich die Sensitivität der MRT-Untersuchung von 88,9 % auf 100 %.

Bei Betrachtung der Spezifität fällt auf, dass diese mit 40 % für die CT sogar unter dem Wert des Gesamtkollektivs liegt. Die Unterschiede bezüglich der Accuracy waren über alle Untersuchungsmodalitäten hinweg marginal. Widererwarten konnte somit kein Vorteil von geringeren Schichtstärken gezeigt werden. Dies steht zunächst der klinischen

Erfahrung und den Ergebnissen von Brekel, 1998 entgegen, die eine höhere Wertigkeit der CT bei niedrigeren Schichtstärken darlegten [79]. Es ist daher davon auszugehen, dass die Daten in dieser Subgruppenanalyse aufgrund der kleinen Stichprobe (zwölf Patient*innen) großen Schwankungen unterliegen und statistisch wenig belastbar sind.

Ähnlich sieht es bei Betrachtung der Subgruppen B (3 mm Schichtdicken) und C (4 und 5 mm Schichtdicken) mit größeren Schichtdicken aus. Auch hier ist keine valide Aussage möglich, ob die unterschiedlichen Schichtstärken im CT einen Einfluss auf die Detektion einer kAD haben. Insgesamt war in keiner Subgruppe eine Untersuchungsmodalität einer anderen über- oder unterlegen (siehe Tabelle 12–16). Trotz der eingeschränkten Belastbarkeit dieser Daten, bestätigt diese Analyse jedoch, dass die CBCT der CT auch bei geringen Schichtstärken nicht unterlegen ist.

Es wurde bereits an anderer Stelle auf die hohen Schwankungen der Sensitivität, Spezifität und Accuracy für die CBCT, CT und MRT in der vorhandenen Fachliteratur hingewiesen. Als Ursache hierfür werden verschiedene Scanprotokolle, Schichtstärken der bildgebenden Verfahren und Patientkollektive diskutiert [79]. Den naheliegenden Einfluss der Schichtstärken auf diese Werte konnten wir in der vorliegenden Arbeit nicht belegen. Die Subgruppenanalyse hat jedoch einen ausgeprägten Effekt der Größe des Patientkollektivs auf die Wertigkeit der bildgebenden Verfahren gezeigt. Dies zeigen unter anderem die Werte für Sensitivität, Spezifität und Accuracy der MRT, die trotz gleicher Untersuchungsprotokolle und –verfahren in den Subgruppen für die CT-Schichtstärken A, B und C um 10–20 % schwanken. Es ist naheliegend, dass dieser Effekt auf die Veränderung und Eingrenzung des Studienkollektivs zurückzuführen ist. Da die überwiegende Mehrheit an Studien deutlich weniger als 80 Patient*innen eingeschlossen haben, ist hier eine entsprechende Bias durch das Kollektiv zu erwarten [45, 52, 53]. Dies unterstreicht nochmal den Stellenwert vorliegender Arbeit, die mit 153 eingeschlossenen Patient*innen unseres Wissens nach die größte bisher zur Verfügung stehende Studie darstellt.

5.3 Histopathologische Untersuchung als Goldstandard

Die histologische Untersuchung gilt als Goldstandard zur Validierung der bildgebenden Verfahren, weil verschiedene Störfaktoren im Gegensatz zum klinischen und radiologischen Follow-Up nicht auftreten können [45, 52, 53]. Für den Fall, dass CBCT, CT und MRT präoperativ keinen Anhalt für eine kAD geliefert haben, wurde in der Regel im Rahmen der Tumoroperation kein Knochen reseziert, dessen histopathologische Aufarbeitung zur Überprüfung von CBCT, CT und MRT herangezogen werden könnte. In diesen Fällen wurden die bildgebenden Verfahren mit dem unter 3.5 beschriebenen Follow-Up validiert. Das Follow-Up hat im Vergleich zur histologischen Untersuchung zwei Nachteile. Für die weiteren Ausführungen soll angenommen werden, dass CBCT, CT und MRT präoperativ keinen Hinweis auf eine kAD lieferten. Wurde nun im Follow-Up ein knöcherner Tumor innerhalb der ersten sechs Monate detektiert, wurden in vorliegender Arbeit die Befunde von CBCT, CT und MRT als falsch-negativ gewertet. Außer Acht gelassen wird hierbei die Möglichkeit, dass Patient*innen beispielsweise aufgrund einer weichgewebigen R1-Resektion, einen Tumorprogress mit Beteiligung des Kieferknochens entwickelt haben. Es lässt sich also nicht unterscheiden, ob der Tumor bereits präoperativ den Kieferknochen infiltriert hatte und die bildgebenden Verfahren fälschlicherweise keine kAD detektiert haben oder ob sich dies erst im Intervall zwischen Operation und Follow-Up entwickelt hat und die Befunde der bildgebenden Verfahren eigentlich korrekt waren. Dies könnte dazu führen, dass die Befundung irrtümlicherweise als falsch-negativ gewertet wird und die tatsächliche Sensitivität, Spezifität und Accuracy für die CBCT, CT und MRT über den errechneten Werten liegen.

Andererseits ist es auch möglich, dass bereits präoperativ eine kAD vorlag, diese aber auch im Follow-Up nicht detektiert wurde. Entziehen sich der Tumor und die kAD, beispielsweise aufgrund eines sehr langsamen Wachstums, weiterhin einer klinischen und radiologischen Detektion im Follow-Up, führte dies zwangsläufig zur Annahme, dass die eigentlich falsch-negativen Befunde korrekt wären. In diesem Fall würden die tatsächlichen Werte für die Sensitivität, Spezifität und Accuracy unter den errechneten Werten liegen.

Um diese Störfaktoren auszublenden, wurde die Haupthypothese in einer Teilstichprobe (n = 77) untersucht, in der eine histologische Untersuchung eines Knochenpräparates, welches im Rahmen der Tumoroperation gewonnen wurde, durchgeführt wurde. Die Auswertung dieser Daten ist unter 4.3 und in Tabelle 18 zu finden.

Die Ergebnisse zeigen für die Sensitivität bei allen drei Untersuchungsverfahren identische Werte wie im Gesamtkollektiv an (CBCT: 95,6 %, CT 84,4 % und MRT 88,9 %). Bezüglich der Spezifität sind Einbußen sowohl bei der CBCT (87,0 % → 68,8 %), der CT (91,7 % → 81,2 %) als auch bei der MRT (91,7 % → 81,2 %) festzustellen. Gleiches Bild zeigt sich für die Accuracy (CBCT 89,5 % → 84,4 %, CT 89,5 % → 83,1 % und MRT 90,8 % → 84,4 %).

Insgesamt kam es in dieser Subgruppe (77 Patient*innen) bei 13 Patient*innen zu falsch-positiven Befunden. Zehn entfielen auf die CBCT, fünf auf die CT und sechs auf die MRT. Da die Patient*innen alle drei bildgebenden Verfahren erhalten haben, kam es teilweise zu mehreren Fehlklassifikationen bei einem Patienten. Auffallend häufig betroffen waren OSSCs des Oberkieferalveolarkamms der Tuberregion (sechs von 13 Fehlklassifikationen, 46 %). Dies spricht möglicherweise dafür, dass diese Lokalisation besonders anspruchsvoll hinsichtlich der Detektion einer kAD ist und unter Umständen häufig falsche Befunde liefert. Insgesamt sprechen die Fehlklassifikationen in mehreren bildgebenden Verfahren bei einem Patienten auch dafür, dass es sich um komplizierte Fälle handelte, in denen die Detektion einer kAD erschwert ist. Sliker et al. hat in einer Studie die Detektion einer kAD des Oberkiefers untersucht. In diese Studie wurden Patient*innen eingeschlossen, die an einem OSCC des Oberkiefers erkrankt sind und als präoperative Staginguntersuchung eine CT- oder eine MRT-Untersuchung erhalten haben. Die Autoren haben für die CT eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 89 % berechnet. Für die MRT lagen diese Werte bei 87 % beziehungsweise 58 %. Die Detektion einer kAD gelang damit zuverlässiger mittels CT als mittels MRT, allerdings waren auch hier die Unterschiede der beiden Untersuchungsmodalitäten statistisch nicht signifikant. Leider wurden in die Studie keine Patient*innen mit CBCT eingeschlossen, sodass ein Vergleich dieser Untersuchungsmodalität mit vorliegender Arbeit nicht möglich ist [45]. Insgesamt war die Wertigkeit der CT und MRT in der Studie von Sliker jedoch vergleichbar mit der aus anderen Studien [71, 72, 75, 76, 79]. Dies spricht zunächst

gegen die Annahme, dass es spezielle Anforderungen der Tuberregion an die Detektion einer kAD gibt, allerdings ist anzumerken, dass die unterschiedlichen Regionen des Oberkiefers, beispielsweise Alveolarkamm versus Tuberregion, nicht unterschieden wurden. Eine abschließende Beurteilung, ob die Tuberregion besondere Anforderungen an die Befundung stellt, ist daher nicht möglich.

Grundsätzlich könnte in unklaren Situationen die Kombination mehrerer Verfahren wie zum Beispiel CBCT und CT oder CBCT und MRT die Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Detektion einer kAD erhöhen. In Kombination mit einer MRT könnte die CBCT unter Umständen sogar die CT im Staging des OSCCs ersetzen [50].

Insgesamt wiesen alle drei bildgebenden Verfahren in dieser Subgruppe bei gleichbleibender hoher Sensitivität Einbußen bei der Spezifität und Accuracy auf. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsverfahren sind marginal und statistisch nicht signifikant, sodass auch hier kein Untersuchungsverfahren einem anderen über- oder unterlegen ist. Auch diese Subgruppenanalyse bestätigt demnach die Haupthypothese und den Stellenwert der CBCT bei der Detektion einer kAD.

5.4 Artefakte und ihr Einfluss auf die Detektion einer Knocheninfiltration

Letztlich ist für die Güte einer Aufnahme nicht nur die lokale Auflösung, sondern auch das Hervorrufen von Artefakten entscheidend. So ist es plausibel, dass eine Aufnahmetechnik, welche häufig Artefakte hervorruft, schlechter für die Diagnostik einer kAD geeignet ist als eine Aufnahmetechnik mit wenigen Artefakten. Dies ist besonders relevant, da Artefakte ein häufiges Problem radiologischer Aufnahmen in der Mundhöhle sind. Ursache sind meistens Zahnersatz wie beispielsweise dentale Restaurationen oder Implantate, aber auch Osteosynthesematerial, Voroperationen oder kieferorthopädische Apparaturen [80-82].

Insgesamt wurden in vorliegender Studie bei 107 der eingeschlossenen Patient*innen in der CBCT Artefakte gefunden. Hiervon beeinflussten 20 die Befundung negativ. Für die

CT beziehungsweise MRT zeigten sich bei 126 Patient*innen beziehungsweise 66 Patient*innen Artefakte, 46 beziehungsweise 22 beeinflussten hier die Befundung negativ.

CBCT und CT zeigten demnach signifikant häufiger Artefakte als die MRT. Allerdings wurde nur bei 20 Patient*innen die Befundung in der CBCT hierdurch gestört. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in der CBCT Artefakte zwar häufig sind, diese aber nur relativ selten (13 %) die Befundung beeinflussen. Dies ist vergleichbar mit der MRT (14,4 %) und signifikant besser als in der CT (30 %) (siehe hierzu auch Abbildung 13, Abbildung 14 und Abbildung 15). Diese Werte stehen im Einklang mit der vorhandenen Literatur, die ebenfalls Metallartefakte und falsch-positive Befunde durch Parodontopathien und odontogene Entzündungen häufiger in CT als MRT beschreibt [54, 83, 84]. Auch rufen Testaufnahmen von zahnärztlichen Restaurationen in der CT signifikant häufiger Artefakte hervor als in der MRT (93 % in der CT versus 29,5 % in der MRT) [81, 85]. Damit sind CBCT und MRT signifikant seltener von störenden Artefakten betroffen als die CT.

5.5 Korrelation von Tumorgröße und -lokalisierung mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Knocheninfiltration

Aus der Literatur ist bekannt, dass fortgeschrittene Karzinome der Mundhöhle mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit lokalen Destruktionen wie einer kAD einhergehen [86, 87]. Weiterhin ist bekannt, dass Patient*innen, die an einem OSCC erkrankt sind, häufig erst in fortgeschrittenen Tumorstadien beim Arzt vorstellig werden [86]. Diesen Sachverhalt konnten wir auch in vorliegender Studie bestätigen. Insgesamt wurde bei 55 von 153 Patient*innen (~ 40 %) ein histologisches T3-, T4- oder Tx-Stadium (siehe Tabelle 1 oder Anhang) festgestellt. Bei 45 Patient*innen (~ 29 %) wurde eine kAD histologisch bestätigt, was der Häufigkeit einer kAD, wie von Handschel et al. berichtet, entspricht [76]. Die Daten zeigen darüber hinaus, dass es einen starken Zusammenhang zwischen Tumorgröße und dem Vorhandensein einer kAD gibt. Es konnte gezeigt werden, dass die Tumorgröße ein signifikanter Prädiktor für das Vorliegen einer kAD ist.

So hat die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer kAD um 140 % zugenommen, wenn sich die Tumorgöße um einen Zentimeter erhöhte. Diese lag dann bei einem 2,85 cm großen Tumor bei circa 45,5 %, sofern Lokalisationen ohne Bezug zum Kieferknochen (Zunge, Wange und Lippe) ausgeklammert werden.

Ferner ist festzuhalten, dass auch die Tumorlokalisierung mit dem Auftreten einer kAD korreliert. Dabei gibt es einen klaren Zusammenhang zwischen der räumlichen Nähe des Karzinoms zum Kieferknochen und dem Vorliegen einer kAD. So infiltrierten 71,1 % der Tumoren am Unterkiefer- und Oberkieferalveolarkamm und 21 % der OSCCs des anterioren und lateralen Mundbodens in den Kieferknochen, aber nur 3 % aller Zungentumoren.

Es ist daher zu erwägen den Einsatz der CBCT von der Tumorlokalisierung abhängig zu machen. Das Durchführen einer CBCT bei OSCCs des Alveolarkamms und des Mundbodens deckt 92,1 % der Patient*innen mit einer kAD ab. In diesen Situationen ist die Durchführung einer CBCT als besonders vorteilhaft einzustufen, da diese bereits bei Erstvorstellung der Patient*innen durchgeführt werden und somit frühzeitig wichtige Informationen über Tumor- und Operationsausmaß liefern kann. Dies ermöglicht beim Vorliegen einer kAD eine Anpassung der präoperativen Planung, sodass beispielsweise das Staging direkt um eine Angiographie der Beingefäße für ein mögliches mikrovaskuläres Fibulatransplantat erweitert werden kann [47, 49, 55].

Für andere Lokalisationen, die mit einem geringen Risiko für eine kAD einhergehen, wie OSCCs der Zunge oder Wange, scheint der Mehrwert der CBCT geringer, da sie als alleinige Staging Bildgebung nicht ausreichend ist und immer um eine CT oder MRT ergänzt werden muss.

Es ist denkbar, dass ähnliche Empfehlungen für weitere Lokalisationen wie beispielsweise dem Sulcus glossotonsilaris (Bezug zum Ramus ascendens) oder dem Planum buccale (kein unmittelbarer Bezug zum Kieferknochen) sinnvoll wären. Aufgrund der geringen Fallzahl der Tumoren in diesen Lokalisationen und der damit einhergehenden fehlenden Belastbarkeit der vorliegenden Daten kann jedoch keine weitere Empfehlung für oder gegen den Einsatz der CBCT gegeben werden.

5.6 Zusammenhang von Resektionsstatus und dem Auftreten eines Rezidives

Der Resektionsstatus wird beim OSCC, ebenso wie bei anderen Tumoren, mittels der R-Klassifikation angegeben. R0 gibt dabei eine Resektion im Gesunden an, R1 eine histologisch nachweisbare (mikroskopische) non-insano Resektion, R2 eine makroskopische non-insano Resektion und Rx einen nicht beurteilbaren Resektionsstatus (siehe Tabelle 4) [73].

Im vorliegenden Patientenkollektiv lag in 92,3 % der Fälle eine R0-Resektion, in 4,5 % eine R1-Resektion und in 3,2 % eine Rx-Resektion vor. Auch wenn die Daten in der Literatur hierzu schwach sind, ist der Anteil der R0-Resektionen am Gesamtkollektiv damit vergleichsweise hoch [88]. Dies gilt insbesondere, weil die Rx-Resektionen aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden konnten und somit der Anteil der R0-Resektionen noch höher liegen dürfte. Die Rezidivrate im Gesamtkollektiv lag bei 22 % und entspricht damit der mittleren in der Literatur beschriebenen Häufigkeit eines Rezidivs beim OSCC [89-92].

Patient*innen mit R0-Resektion, die initial durch den Pathologen als Rx klassifiziert wurden und erst durch Korrelation der Rand- und Schnellschnitte oder eine Nachresektion als tumorfrei eingestuft wurden, haben ein höheres Risiko für ein Rezidiv als Patient*innen mit direkter R0-Resektion (circa 50 % versus 20 %). Es ist daher davon auszugehen, dass Tumoren, die im Hauptpräparat nicht R0 reseziert wurden, häufiger zu Rezidiven neigen, auch wenn durch Rand- und Schnellschnitte oder eine Nachresektion eine Resektion im Gesunden erreicht wurde [91]. Besonders bei größeren Tumoren ist eine nicht auszuschließende Fehlerquelle, dass Randschnitte von Operierenden und Patholog*innen fehlinterpretiert werden und eine R1-Situation verkannt wird oder zu einer Nachresektion an falscher Stelle führen.

Für die Nachsorge dieser Patient*innen könnte dies bedeuten, dass diese trotz der R0-Resektion unabhängig von einer adjuvant durchgeführten Therapie von einer besonders engmaschigen klinischen und radiologischen Nachsorge profitieren würden [89, 90].

5.7 Adhärenz der Patient*innen und Follow-Up

Das Follow-Up in diesem Patientenkollektiv erstreckte sich im Mittel über 27 Monate (siehe Tabelle 25). Damit wurde die Mindestanforderung von 6 Monaten für die vorliegende Studie deutlich überschritten, allerdings liegt dies auch erheblich unter dem empfohlenem Nachsorgeintervall von 60 Monaten. Dies mag zum einen daran liegen, dass Patient*innen, die 2015 und 2016 an einem OSCC erkrankten, sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung und -auswertung erst im dritten beziehungsweise vierten Nachsorgejahr befanden. Zum anderen ist ein Teil der Patient*innen vor Abschluss der Nachsorge verstorben, umgezogen oder aufgrund von Malcompliance oder einer Therapiezieländerung auf Palliation oder best supportive care nicht mehr in der Nachsorge erschienen.

5.8 Gesamtbeurteilung

Die oben dargelegten Ergebnisse lassen folgende Gesamtbeurteilung zu:

Die CBCT sagt eine kAD bei ausreichend großer Stichprobe mit sehr hoher Sensitivität (circa 95 %) und hoher Spezifität (circa 83–100 %) vorher, siehe Tabelle 9 (Gesamtkollektiv), Tabelle 12 (Subgruppe A), Tabelle 14 (Subgruppe B), Tabelle 16 (Subgruppe C). Als Referenz für die Berechnung dieser Werte wurde sowohl die histologische Untersuchung resezierten Knochengewebes als auch ein klinisches und radiologisches Follow-Up herangezogen. In den Fällen, in denen kein Knochengewebe zur histologischen Untersuchung zur Verfügung stand, konnten die Patient*innen im Mittel über 27 Monate nachsorgt werden, sodass die Wertigkeit des Follow-Up insgesamt als hoch eingestuft wird.

Werden nur die Fälle berücksichtigt, in denen eine histologische Untersuchung von reseziertem Knochengewebe durchgeführt wurde (Goldstandard), sagt die CBCT mit hoher Sensitivität (95,6 %) und mittelmäßiger Spezifität (68,8 %) eine kAD vorher.

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch über alle Subgruppen hinweg zeigte sich die CBCT der CT und der MRT nicht unterlegen. Darüber hinaus verfehlte die CBCT nur knapp das Signifikanzniveau, welches eine Überlegenheit gegenüber der CT angezeigt hätte. Die Accuracy aller drei radiologischen Verfahren unterscheidet sich bei der Detektion einer kAD nur marginal.

Die Daten unterstützen daher den routinemäßigen Einsatz der CBCT zur Detektion einer kAD beim OSCC. Als besonders relevant wird der frühzeitige Einsatz der CBCT beim OSCC eingeschätzt, da dann bereits das Operationsausmaß abgesehen und das Staging um entsprechende Voruntersuchungen wie eine Angiographie erweitert werden kann. Da eine hohe Korrelation einer kAD mit der Tumorgroße ($> 2,85$ cm) und bestimmten Lokalisationen (Unterkiefer- und Oberkieferalveolarfortsatz sowie anteriorer und lateraler Mundboden) festgestellt wurde, scheint der Einsatz besonders bei diesen Tumoren vorteilhaft und indiziert zu sein.

Das Risiko eines Schadens durch die Strahlenexposition wird darüber hinaus als gering angesehen, weil die zusätzliche Belastung durch die CBCT im Vergleich zur CT oder PET/CT nur marginal ist [48, 62]. Auch kann vielfach auf zahnärztliche Aufnahmen (Orthopantogramm, Zahnfilme) zur Befunddiagnostik verzichtet und hierdurch wiederum Strahlendosis eingespart werden.

6. Zusammenfassung

Das orale Plattenepithelkarzinom (OSCC) ist eine Krebserkrankung des Menschen mit insgesamt schlechter Prognose [3, 4]. Die häufigsten Risikofaktoren für das Entstehen eines OSCCs sind dabei Alkohol- und Nikotinabusus [9]. Die Vorstellung der Patient*innen erfolgt häufig erst in fortgeschrittenen Stadien, was lokale Destruktionen wie die Infiltration von Kieferknochen (kAD) bedingt [1, 2]. Für die Festlegung des Tumorausmaßes und der Operationsplanung kommt daher der Detektion solch einer kAD eine besondere Bedeutung im Rahmen der Staginguntersuchungen beim OSCC zu. Die Güte der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) bezüglich der Detektion einer kAD sind gut untersucht [45, 52, 53]. Anders sieht es bei der Digitalen Volumentomographie (CBCT) aus. Sie scheint aufgrund des hohen Auflösungsvermögens prima vista gut geeignet für die Detektion einer kAD beim OSCC zu sein, bisher fehlen jedoch Studien, die den Nutzen der CBCT bei der Detektion einer kAD belegen [34, 55]. Es ist daher Ziel vorliegender Arbeit, zu zeigen, dass die CBCT der CT und MRT bei der Detektion einer kAD nicht unterlegen ist. Im Rahmen vorliegender Arbeit wurden daher die CBCT-, CT- und MRT-Aufnahmen von 153 Patient*innen, die an einem OSCC erkrankt sind, mit einem 3-Punkte System ($0 = \text{keine kAD}$, $1 = \text{knöcherne Arrosion}$ und $2 = \text{knöcherne Destruktion}$) nachuntersucht. Zur Überprüfung der bildgebenden Verfahren wurde die histologische Untersuchung als Goldstandard oder ein Follow-Up über mindestens sechs Monate herangezogen. Das Ergebnis ergab für die CBCT eine Sensitivität von 95,6 %, eine Spezifität von 87,0 % und eine Accuracy von 89,5 %. Für die CT lagen diese Werte bei 84,4 %, 91,7 % und 89,0 % und für die MRT bei 88,9 %, 91,7 % und 90,8 %. Es konnte damit gezeigt werden, dass alle drei bildgebenden Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität eine kAD detektieren können. Kein Verfahren war einem anderen über- oder unterlegen. Die Haupthypothese vorliegender Arbeit, dass die CBCT weder der CT noch der MRT bei der Detektion einer kAD unterlegen ist, wurde bestätigt und angenommen. Die Daten sprechen weiter dafür, dass die CBCT routinemäßig zur Detektion einer kAD herangezogen werden kann. Dies ist besonders zu unterstützen, da die CBCT frühzeitig, im besten Fall bei Erstvorstellung der Patient*innen, durchgeführt werden und Aufschluss über das operative Ausmaß geben kann.

7. Literaturverzeichnis

1. Mucke, T., Holzle, F., Wagenpfeil, S., et al., *The role of tumor invasion into the mandible of oral squamous cell carcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2011. **137**(1): p. 165-71.
2. Fives, C., Nae, A., Roche, P., et al., *Impact of mandibular invasion on prognosis in oral squamous cell carcinoma four centimeters or less in size*. Laryngoscope, 2017. **127**(4): p. 849-854.
3. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
4. Robert Koch Institut, D.G.d.e.K.i.D.e.V., *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Krebsregister Deutschland. Berlin, 2019.
5. Lippman, S.M., Spitz, M., Trizna, Z., et al., *Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer*. Cancer, 1994. **74**(9 Suppl): p. 2719-25.
6. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
7. Howaldt, H.P., Vorast, H., Blecher, J.C. et al., *The DÖSAK tumor register results*. Mund Kiefer GesichtsChir 2013.
8. Rothman, K. and Keller, A., *The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx*. J Chronic Dis, 1972. **25**(12): p. 711-6.
9. Conway, D.I., Purkayastha, M., and Chestnutt, I.G., *The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors*. Br Dent J, 2018. **225**(9): p. 867-873.
10. Merchant, A., Husain, S.S., Hosain, M., et al., *Paan without tobacco: an independent risk factor for oral cancer*. Int J Cancer, 2000. **86**(1): p. 128-31.
11. Chi, A.C., Day, T.A., and Neville, B.W., *Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(5): p. 401-21.
12. Neville B.W., D.D.D., Allen C.M., Bouquot J.E., *Oral and Maxillofacial Pathology*. W B Saunders Co Ltd, 2002. **2nd Revised edition edition**: p. 864.
13. Hubbers, C.U. and Akgul, B., *HPV and cancer of the oral cavity*. Virulence, 2015. **6**(3): p. 244-8.
14. Castellsague, X., Alemany, L., Quer, M., et al., *HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients*. J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(6): p. djv403.
15. Kreimer, A.R., Clifford, G.M., Boyle, P., et al., *Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(2): p. 467-75.
16. Dahlstrom, K.R., Adler-Storthz, K., Etsel, C.J., et al., *Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(7): p. 2620-6.
17. Wolff, K.D., et al., *Diagnostik und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms*. Leitlinienprogramm Onkologie, AWMF, 2012.

18. Lassen, P., Primdahl, H., Johansen, J., et al., *Impact of HPV-associated p16-expression on radiotherapy outcome in advanced oropharynx and non-oropharynx cancer*. *Radiother Oncol*, 2014. **113**(3): p. 310-6.
19. Chung, C.H., Zhang, Q., Kong, C.S., et al., *p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(35): p. 3930-8.
20. Hanahan, D. and Weinberg, R.A., *Hallmarks of cancer: the next generation*. *Cell*, 2011. **144**(5): p. 646-74.
21. Califano, J., van der Riet, P., Westra, W., et al., *Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization*. *Cancer Res*, 1996. **56**(11): p. 2488-92.
22. Black, R.J., Gluckman, J.L., and Shumrick, D.A., *Screening for distant metastases in head and neck cancer patients*. *Aust N Z J Surg*, 1984. **54**(6): p. 527-30.
23. Nishijima, W., Takooda, S., Tokita, N., et al., *Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993. **119**(1): p. 65-8.
24. Wallwork, B.D., Anderson, S.R., and Coman, W.B., *Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: tumour thickness and the rate of cervical metastasis*. *ANZ J Surg*, 2007. **77**(9): p. 761-4.
25. Carinci, F., Pelucchi, S., Farina, A., et al., *Extension as a prognostic factor in oropharyngeal cancer: largest mucosal dimension compared with number of (sub)sites involved*. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1998. **36**(6): p. 440-5.
26. de Bree, R., Deurloo, E.E., Snow, G.B., et al., *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer*. *Laryngoscope*, 2000. **110**(3 Pt 1): p. 397-401.
27. van den Brekel, M.W., Castelijns, J.A., Stel, H.V., et al., *Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1993. **250**(1): p. 11-7.
28. Dammann, F., Horger, M., Mueller-Berg, M., et al., *Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET*. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. **184**(4): p. 1326-31.
29. Sumi, M., Kimura, Y., Sumi, T., et al., *Diagnostic performance of MRI relative to CT for metastatic nodes of head and neck squamous cell carcinomas*. *J Magn Reson Imaging*, 2007. **26**(6): p. 1626-33.
30. Kitajima, K., Suenaga, Y., Minamikawa, T., et al., *Clinical significance of SUVmax in (18)F-FDG PET/CT scan for detecting nodal metastases in patients with oral squamous cell carcinoma*. Springerplus, 2015. **4**: p. 718.
31. Kyzas, P.A., Evangelou, E., Denaxa-Kyza, D., et al., *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis*. *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(10): p. 712-20.
32. Hohlweg-Majert, B., Metzger, M.C., Voss, P.J., et al., *Preoperative cervical lymph node size evaluation in patients with malignant head/neck tumors: comparison between ultrasound and computer tomography*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009. **135**(6): p. 753-9.
33. Thomsen, J.B., Sorensen, J.A., Grupe, P., et al., *Staging N0 oral cancer: lymphoscintigraphy and conventional imaging*. *Acta Radiol*, 2005. **46**(5): p. 492-6.

34. Wolff, K.D., et al., *Konsultationsfassung S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms*. Leitlinienprogramm Onkologie, AWMF, 2019. **3.01**: p. 154.
35. Haughey, B.H., Gates, G.A., Arfken, C.L., et al., *Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1992. **101**(2 Pt 1): p. 105-12.
36. Wernecke, K., Rummeny, E., Bongartz, G., et al., *Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging*. *AJR Am J Roentgenol*, 1991. **157**(4): p. 731-9.
37. Wittekind, C., *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Wiley-VCH, Weinheim, 2019. **8. Auflage**: p. 336.
38. Levendag, P.C., Nowak, P.J., van der Sangen, M.J., et al., *Local tumor control in radiation therapy of cancers in the head and neck*. *Am J Clin Oncol*, 1996. **19**(5): p. 469-77.
39. Soo, K.C., Tan, E.H., Wee, J., et al., *Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison*. *Br J Cancer*, 2005. **93**(3): p. 279-86.
40. Zelefsky, M.J., Harrison, L.B., Fass, D.E., et al., *Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. **25**(1): p. 17-21.
41. Patel, R.S., Dirven, R., Clark, J.R., et al., *The prognostic impact of extent of bone invasion and extent of bone resection in oral carcinoma*. *Laryngoscope*, 2008. **118**(5): p. 780-5.
42. Brown, J.S., Kalavrezos, N., D'Souza, J., et al., *Factors that influence the method of mandibular resection in the management of oral squamous cell carcinoma*. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2002. **40**(4): p. 275-84.
43. Munoz Guerra, M.F., Naval Gias, L., Campo, F.R., et al., *Marginal and segmental mandibulectomy in patients with oral cancer: a statistical analysis of 106 cases*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003. **61**(11): p. 1289-96.
44. Abler, A., Roser, M., and Weingart, D., *[On the indications for and morbidity of segmental resection of the mandible for squamous cell carcinoma in the lower oral cavity]*. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 2005. **9**(3): p. 137-42.
45. Sliker, F.J.B., Dankbaar, J.W., de Bree, R., et al., *Detecting Bone Invasion of the Maxilla by Oral Squamous Cell Carcinoma: Diagnostic Accuracy of Preoperative Computed Tomography Versus Magnetic Resonance Imaging*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020.
46. Rogers, S.N., Devine, J., Lowe, D., et al., *Longitudinal health-related quality of life after mandibular resection for oral cancer: a comparison between rim and segment*. *Head Neck*, 2004. **26**(1): p. 54-62.
47. Momin, M.A., Okochi, K., Watanabe, H., et al., *Diagnostic accuracy of cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion of lower gingival carcinoma: comparison with conventional panoramic radiography*. *Eur J Radiol*, 2009. **72**(1): p. 75-81.
48. Boeddinghaus, R. and Whyte, A., *Current concepts in maxillofacial imaging*. *Eur J Radiol*, 2008. **66**(3): p. 396-418.

49. Wang, Z., Zhang, S., Pu, Y., et al., *Accuracy of cone-beam computed tomography for the evaluation of mandible invasion by oral squamous cell carcinoma*. BMC Oral Health, 2021. **21**(1): p. 226.
50. Linz, C., Muller-Richter, U.D., Buck, A.K., et al., *Performance of cone beam computed tomography in comparison to conventional imaging techniques for the detection of bone invasion in oral cancer*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2015. **44**(1): p. 8-15.
51. Hakim, S.G., Wieker, H., Trenkle, T., et al., *Imaging of mandible invasion by oral squamous cell carcinoma using computed tomography, cone-beam computed tomography and bone scintigraphy with SPECT*. Clin Oral Investig, 2014. **18**(3): p. 961-7.
52. Uribe, S., Rojas, L.A., and Rosas, C.F., *Accuracy of imaging methods for detection of bone tissue invasion in patients with oral squamous cell carcinoma*. Dentomaxillofac Radiol, 2013. **42**(6): p. 20120346.
53. Bombeccari, G.P., Candotto, V., Gianni, A.B., et al., *Accuracy of the Cone Beam Computed Tomography in the Detection of Bone Invasion in Patients with Oral Cancer: A Systematic Review*. Eurasian J Med, 2019. **51**(3): p. 298-306.
54. Dreiseidler, T., Alarabi, N., Ritter, L., et al., *A comparison of multislice computerized tomography, cone-beam computerized tomography, and single photon emission computerized tomography for the assessment of bone invasion by oral malignancies*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011. **112**(3): p. 367-74.
55. Venkatesh, E. and Elluru, S.V., *Cone beam computed tomography: basics and applications in dentistry*. J Istanbul Univ Fac Dent, 2017. **51**(3 Suppl 1): p. S102-S121.
56. Schulze, D., Heiland, M., Thurmann, H., et al., *Radiation exposure during midfacial imaging using 4- and 16-slice computed tomography, cone beam computed tomography systems and conventional radiography*. Dentomaxillofac Radiol, 2004. **33**(2): p. 83-6.
57. Patel, S., Durack, C., Abella, F., et al., *Cone beam computed tomography in Endodontics - a review*. Int Endod J, 2015. **48**(1): p. 3-15.
58. Suomalainen, A., Kiljunen, T., Kaser, Y., et al., *Dosimetry and image quality of four dental cone beam computed tomography scanners compared with multislice computed tomography scanners*. Dentomaxillofac Radiol, 2009. **38**(6): p. 367-78.
59. Hendrikx, A.W., Maal, T., Dieleman, F., et al., *Cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma: results of the preliminary study*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2010. **39**(5): p. 436-9.
60. Miracle, A.C. and Mukherji, S.K., *Conebeam CT of the head and neck, part 1: physical principles*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(6): p. 1088-95.
61. Goldman, L.W., *Principles of CT: multislice CT*. J Nucl Med Technol, 2008. **36**(2): p. 57-68; quiz 75-6.
62. Goldman, L.W., *Principles of CT: radiation dose and image quality*. J Nucl Med Technol, 2007. **35**(4): p. 213-25; quiz 226-8.
63. Raman, S.P., Mahesh, M., Blasko, R.V., et al., *CT scan parameters and radiation dose: practical advice for radiologists*. J Am Coll Radiol, 2013. **10**(11): p. 840-6.
64. Kataria, B., Nilsson Althen, J., Smedby, O., et al., *Assessment of image quality in abdominal computed tomography: Effect of model-based iterative reconstruction*,

- multi-planar reconstruction and slice thickness on potential dose reduction.* Eur J Radiol, 2020. **122**: p. 108703.
65. Leslie, A., Fyfe, E., Guest, P., et al., *Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging.* J Comput Assist Tomogr, 1999. **23**(1): p. 43-9.
 66. Nascimento, D., Suchard, G., Hatem, M., et al., *The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of bone tumours and tumour-like lesions.* Insights Imaging, 2014. **5**(4): p. 419-40.
 67. Nguyen, X.V., Tahir, S., Bresnahan, B.W., et al., *Prevalence and Financial Impact of Claustrophobia, Anxiety, Patient Motion, and Other Patient Events in Magnetic Resonance Imaging.* Top Magn Reson Imaging, 2020. **29**(3): p. 125-130.
 68. Klaming, L., van Minde, D., Weda, H., et al., *The Relation Between Anticipatory Anxiety and Movement During an MR Examination.* Acad Radiol, 2015. **22**(12): p. 1571-8.
 69. Tsai, L.L., Grant, A.K., Morteale, K.J., et al., *A Practical Guide to MR Imaging Safety: What Radiologists Need to Know.* Radiographics, 2015. **35**(6): p. 1722-37.
 70. Imaizumi, A., Yoshino, N., Yamada, I., et al., *A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity.* AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(1): p. 114-22.
 71. Van Cann, E.M., Koole, R., Oyen, W.J., et al., *Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2008. **37**(6): p. 535-41.
 72. Gu, D.H., Yoon, D.Y., Park, C.H., et al., *CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity.* Acta Radiol, 2010. **51**(10): p. 1111-9.
 73. Hermanek, P. and Wittekind, C., *Residual tumor (R) classification and prognosis.* Semin Surg Oncol, 1994. **10**(1): p. 12-20.
 74. Slieker, F.J.B., Dankbaar, J.W., de Bree, R., et al., *Detecting Bone Invasion of the Maxilla by Oral Squamous Cell Carcinoma: Diagnostic Accuracy of Preoperative Computed Tomography Versus Magnetic Resonance Imaging.* J Oral Maxillofac Surg, 2020. **78**(9): p. 1645-1652.
 75. Kolk, A., Schuster, T., Chlebowski, A., et al., *Combined SPECT/CT improves detection of initial bone invasion and determination of resection margins in squamous cell carcinoma of the head and neck compared to conventional imaging modalities.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(7): p. 1363-74.
 76. Handschel, J., Naujoks, C., Depprich, R.A., et al., *CT-scan is a valuable tool to detect mandibular involvement in oral cancer patients.* Oral Oncol, 2012. **48**(4): p. 361-6.
 77. Brown, J.S., Griffith, J.F., Phelps, P.D., et al., *A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma.* Br J Oral Maxillofac Surg, 1994. **32**(6): p. 347-59.
 78. Namaki, S., Matsumoto, M., Ohba, H., et al., *Masticatory efficiency before and after surgery in oral cancer patients: comparative study of glossectomy, marginal mandibulectomy and segmental mandibulectomy.* J Oral Sci, 2004. **46**(2): p. 113-7.

79. van den Brekel, M.W., Runne, R.W., Smeele, L.E., et al., *Assessment of tumour invasion into the mandible: the value of different imaging techniques*. Eur Radiol, 1998. **8**(9): p. 1552-7.
80. Eggers, G., Rieker, M., Kress, B., et al., *Artefacts in magnetic resonance imaging caused by dental material*. MAGMA, 2005. **18**(2): p. 103-11.
81. Klinke, T., Daboul, A., Maron, J., et al., *Artefacts in magnetic resonance imaging and computed tomography caused by dental materials*. PLoS One, 2012. **7**(2): p. e31766.
82. Pauwels, R., Stamatakis, H., Bosmans, H., et al., *Quantification of metal artifacts on cone beam computed tomography images*. Clin Oral Implants Res, 2013. **24 Suppl A100**: p. 94-9.
83. Bolzoni, A., Cappiello, J., Piazza, C., et al., *Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. **130**(7): p. 837-43.
84. Vidiri, A., Guerrisi, A., Pellini, R., et al., *Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data*. J Exp Clin Cancer Res, 2010. **29**: p. 73.
85. Schulze, R., Heil, U., Gross, D., et al., *Artefacts in CBCT: a review*. Dentomaxillofac Radiol, 2011. **40**(5): p. 265-73.
86. Michalek, J., Brychtova, S., Pink, R., et al., *Prognostic and predictive markers for perineural and bone invasion of oral squamous cell carcinoma*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2019. **163**(4): p. 302-308.
87. Wong, R.J., Keel, S.B., Glynn, R.J., et al., *Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma*. Laryngoscope, 2000. **110**(1): p. 65-72.
88. Hanken, H., Wilkens, R., Riecke, B., et al., *Is immediate bony microsurgical reconstruction after head and neck tumor ablation associated with a higher rate of local recurrence?* J Craniomaxillofac Surg, 2015. **43**(3): p. 373-5.
89. Loeffelbein, D.J., Eiber, M., Mayr, P., et al., *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, 2015. **43**(8): p. 1546-52.
90. Mucke, T., Wagenpfeil, S., Kesting, M.R., et al., *Recurrence interval affects survival after local relapse of oral cancer*. Oral Oncol, 2009. **45**(8): p. 687-91.
91. Kamat, M., Rai, B.D., Puranik, R.S., et al., *A comprehensive review of surgical margin in oral squamous cell carcinoma highlighting the significance of tumor-free surgical margins*. J Cancer Res Ther, 2019. **15**(3): p. 449-454.
92. van Houten, V.M., Leemans, C.R., Kummer, J.A., et al., *Molecular diagnosis of surgical margins and local recurrence in head and neck cancer patients: a prospective study*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(11): p. 3614-20.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

CBCT	Digitale Volumentomographie
CT	Computertomographie
HPV	humane Papilloma-Viren
kAD	knöcherne Arrosion und Destruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
OSCC	oral squamous cell cancer / orales Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Krebserkrankungen in Deutschland 2015/2016	2
Abbildung 2: Säulen der Tumorthherapie des OSCCs.....	8
Abbildung 3: Übersicht der Behandlungsoptionen beim OSCC	9
Abbildung 4: OPG-Aufnahme eines Patienten nach Resektion eines OSCCs bei radiologischem Nachweis einer kAD.....	10
Abbildung 5: Präoperative Festlegung der knöchernen Resektionsgrenzen	12
Abbildung 6: Intraoperatives Bild einer Fibulaentnahme mit Sägeschablone	13
Abbildung 7: Schematische Darstellung einer CBCT-Untersuchung mittels <i>cone beam</i> [60] ...	16
Abbildung 8: Darstellung einer knöchernen Destruktion der Mandibula in CBCT, CT und MRT	16
Abbildung 9: Darstellung der Einflussfaktoren auf die Auflösung einer CT-Aufnahme.....	18
Abbildung 10: Flowchart	21
Abbildung 11: Klassifikationen einer Arrosion	24
Abbildung 12: Klassifikation einer Destruktion	25
Abbildung 13: Artefakte in einer CBCT-Aufnahme.....	25
Abbildung 14: Artefakte in einer CT-Aufnahme	27
Abbildung 15: Artefakte in einer MRT-Aufnahme.....	28
Abbildung 16: Darstellung der prozentualen Verteilung der verschiedenen Resektionsverfahren	33
Abbildung 17: ROC-Analyse, gemäß Youden-Index	43
Abbildung 18: ROC-Analyse, gemäß Youden-Index für OSCCs ohne Zunge, Wange und Lippen.....	44
Abbildung 19: Prozentuale Verteilung des Resektionsstatus.....	49

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Stadium der aktuellen TNM-Klassifikation, 8. Auflage (2017) [37]	7
Tabelle 2: Übersicht der Literaturwerte für die Sensitivität, Spezifität und Accuracy von CBCT, CT und MRT [52, 53]	19
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.....	22
Tabelle 4: Übersicht über den Resektionsstatus R [73].....	29
Tabelle 5: Patientenalter und Tumorgröße.....	31
Tabelle 6: Übersicht über Tumoreigenschaften	32
Tabelle 7: Rekonstruktionsverfahren	34
Tabelle 8: Kategoriale Daten.....	34
Tabelle 9: Allgemeine Güte der diagnostischen Verfahren	36
Tabelle 10: Paarweise Vergleiche Sensitivität und Spezifität.....	37
Tabelle 11: Detektion einer kAD durch CBCT, CT und MRT	37
Tabelle 12: Allgemeine Güte der diagnostischen Verfahren der Subgruppe A	38
Tabelle 13: Paarweise Vergleiche Sensitivität und Spezifität der Subgruppe A.....	38
Tabelle 14: Allgemeine Güte der diagnostischen Verfahren der Subgruppe B	39
Tabelle 15: Paarweise Vergleiche Sensitivität und Spezifität der Subgruppe B.....	39
Tabelle 16: Allgemeine Güte der diagnostischen Verfahren der Subgruppe C	40
Tabelle 17: Paarweise Vergleiche Sensitivität und Spezifität der Subgruppe C.....	40
Tabelle 18: Vorhersage Knochenresektion durch CBCT, CT und MRT (n=77)	41
Tabelle 19: Vergleich Anzahl störender Artefakte von CBCT jeweils mit CT und MRT	42
Tabelle 20: Anzahl der OSCCs in Abhängigkeit der Lokalisation	45
Tabelle 21: Kreuztabelle für die Lokalisation eines OSCCs und der Anteil der durchgeführten Resektion und nachgewiesenen knöchernen Arrosionen und Destruktionen in Prozent....	46
Tabelle 22: Vorhersage Knochenresektion durch CBCT, CT und MRT (n=13) bei OSCCs im anterioren Mundboden.....	46
Tabelle 23: Vorhersage Knochenresektion durch CBCT, CT und MRT (n = 14) bei OSCCs am Oberkieferalveolarkamm	47
Tabelle 24: Vorhersage Knochenresektion durch CBCT, CT und MRT (n=33) bei OSCCs am Unterkieferalveolarkamm.....	47
Tabelle 25: Übersicht über das klinische und radiologische Follow-Up	48
Tabelle 26: Kontingenztabelle Resektionsstatus und Follow-Up.....	50

IV. TNM- und UICC-Stadien des oralen Plattenepithelkarzinoms [37]

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor vorhanden
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und 5 mm oder weniger maximale Invasionstiefe
T2	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mehr als 5 mm aber nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder maximale Invasionstiefe mehr als 10 mm
T4a	Lippe: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, in Mundhöhlenboden oder in die Haut (Kinn oder Nase) Mundhöhle: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen der Maxilla oder Mandibula, in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Lippe und Mundhöhle: Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Proc. Pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna
Anmerkung: Eine nur oberflächliche Erosion des Knochens oder eines Zahnfaches durch einen Primärtumor der Gingiva berechtigt nicht zur Einordnung eines Tumors als T4a.	

N - Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastase(n) in solitären ipsilateralen LK, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N2a	Metastase(n) in solitären ipsilateralen LK, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastase(n) in multiplen ipsilateralen LK, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastase(n) in bilateralen oder kontralateralen LK, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in einem LK, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem LK mehr als 3 cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung oder in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen LK, extranodaler Ausbreitung

Anmerkung: In der Mittellinie gelegene LK gelten als ipsilateral.

M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

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

V. Kodierungen der Tumorlokalisation

Kodierungen der Tumorlokalisation	
NA	Keine Angabe über die Tumorlokalisation
OKm	Oberkiefer mehrere Lokalisationen
OAK	Oberkiefer (Alveolarkamm/Vestibulum)
HG	Hartgaumen
PB	Planum buccale
UKm	Unterkiefer mehrere Lokalisationen
UAK	Unterkiefer (Alveolarkamm/Vestibulum)
SG	Sulcus glossoalveolaris
MBA	Mundboden anterior (mittig)
MBL	Mundboden lateral
Z	Zunge
OL	Oberlippe
UL	Unterlippe

VI. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. A. C. Kübler, Herrn Professor Dr. Dr. C. Linz und Herrn PD Dr. Dr. R. C. Brands für die gute Betreuung und das Ermöglichen vorliegender Arbeit. Ohne ihr Zutun und die wertvollen Hilfestellungen wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Frau Valentina Kromer für das Überarbeiten und die sprachlichen Korrekturen der Arbeit ganz herzlich bedanken.

VII. Eigene Veröffentlichungen

1. **Anton Straub**, Maximilian Stapf, Markus Fischer, Andreas Vollmer, Christian Linz, Thiên-Trí Lâm, Alexander Kübler, Roman C. Brands, Oliver Scherf-Clavel, Stefan Hartmann
„Bone Concentration of Ampicillin/Sulbactam: A Pilot Study in Patients with Osteonecrosis of the Jaw“
International Journal of Environment Research and Public Health, 19(22), 14917, 2022
2. Anna Winter, Stefan M. Schulz, Marc Schmitter, Roman C. Brands, **Anton Straub**, Alexander Kübler, Anna Borgmann, Stefan Hartmann
„Oral-Health-Related Quality of Life in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Prospective Clinical Study“
International Journal of Environment Research and Public Health, 19(18), 11709, 2022
3. **Anton Straub**, Andreas Vollmer, Thiên-Trí Lâm, Roman C. Brands, Maximilian Stapf, Oliver Scherf-Clavel, Max Bittrich, Andreas Fuchs, Alexander Kübler, Stefan Hartmann
„Evaluation of advanced platelet-rich fibrin (PRF) as a bio-carrier for ampicillin/sulbactam“
Clinical Oral Investigations, 26(12), 2022
4. Andreas Vollmer, Michael Vollmer, Gernot Lang, **Anton Straub**, Alexander Kübler, Sebastian Gubik, Roman C. Brands, Stefan Hartmann, Babak Saravi
„Performance Analysis of Supervised Machine Learning Algorithms for Automatized Radiographical Classification of Maxillary Third Molar Impaction“
Applied Sciences, 12(13), 2022

5. **Anton Straub**, Roman C. Brands Anna, Borgmann, Andreas Vollmer, Julian Hohm, Christian Linz, Urs Müller-Richter, Alexander Kübler, Stefan Hartmann
„Free Skin Grafting to Reconstruct Donor Sites after Radial Forearm Flap Harvesting: A Prospective Study with Platelet-Rich Fibrin (PRF)”
Journal of Clinical Medicine, 11(12), 2022

6. Andreas Vollmer, Babak, Saravi, Michael Vollmer, Gernot Lang, **Anton Straub**, Roman C. Brands, Alexander Kübler, Sebastian Gubik, Stefan Hartmann
„Artificial Intelligence-Based Prediction of Oroantral Communication after Tooth Extraction Utilizing Preoperative Panoramic Radiography“
Diagnostics, 12(6), 2022

7. **Anton Straub**, Christian Linz, Sabrina Strobel, Stefan Hartmann, Julian Hohm, Andreas Fuchs, Alexander Kübler, Roman Brands
„Mammary analogue secretory carcinoma of a salivary gland of the hard palate with contralateral cervical lymph node metastases: A case report“
Molecular and Clinical Oncology, 15(5), 2021

8. Werner Schmitz, Corinna Koderer, Mohamed Elmesery, Sebastian Gubik, Rene Sampers, Almut Schulze, **Anton Straub**, Alexander Christian Kübler, Axel Seher
„Metabolic Fingerprinting of Murine L929 Fibroblasts as a Cell-Based Tumour Suppressor Model System for Methionine Restriction“
International Journal of Molecular Sciences, 22(6), 3039, 2021

9. Verena Boschert, Jonas Teusch, Anwar Aljaseem, Philipp Schmucker, Nicola Klenk, **Anton Straub**, Max Bittrich, Axel Seher, Christian Linz, Urs D. A. Müller-Richter, Stefan Hartmann
„HGF-induced PD-L1 expression in head and neck cancer: Preclinical and Clinical Findings”
International Journal of Molecular Sciences, 2020

10. Andreas Vollmer, Michael Vollmer, Gernot Lang, **Anton Straub**, Veronika Shavlokhova, Alexander Kübler, Sebastian Gubik, Roman Brands, Stefan Hartmann, Babak Saravi
„Associations between periodontitis and COPD: an artificial intelligence-based analysis of NHANES III”
Journal of Clinical Medicine, 11(23), 2022

11. Maximilian Stapf, **Anton Straub**, Markus Fischer, Christian Linz, Stefan Hartmann, Oliver Scherf-Clavel
„A liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantification of ampicillin/sulbactam and clindamycin in jawbone, plasma, and platelet-rich fibrin: Application to patients with osteonecrosis of the jaw“
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 224(5), 115167, 2022