Aus der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Sieg

Stellenwert der digitalen Volumentomographie in der Diagnostik einer Mandibulainfiltration durch das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
aus der Sektion Medizin
der Universität zu Lübeck

vorgelegt von

Henning Wieker
aus
Mülheim an der Ruhr

Lübeck, 2012

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Dr. med. dent. S. G. Hakim

2. Berichterstatter: Frau Prof. Dr. med. B. Stöckelhuber

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.12

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 21.11.12

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 4

2 Material und Methoden 16

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign. 16

2.2 Diagnostische Verfahren 18

2.2.1 Digitale Volumentomographie 19

2.2.2 Computertomographie 25

2.2.3 3-Phasen-Skelettszintigraphie (SPECT): 27

2.2.4 Histologische Aufarbeitung der Tumorpräparate 29

2.3 Datenverarbeitung und statistische Aufarbeitung 30

3 Ergebnisse 33

3.1 Vergleiche der Diagnostika mit dem Histologie-Befund 33

3.1.1 Überprüfung der ungepaarten Fälle. 33

3.1.2 Vergleich der gepaarten Fälle. 40

3.2 Signifikanzanalyse mit McNemar - Test 45

3.2.1 Signifikanzanalyse DVT vs. CT 45

3.2.2 Signifikanzanalyse DVT vs. SPECT. 46

3.2.3 Signifikanzanalyse CT vs. SPECT. 46

4 Diskussion 48

5 Zusammenfassung 60

6 Literaturverzeichnis 62

7 Danksagung 70

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Bq	Becquerel (SI-Einheit)
CT	Computertomographie
DPD	Diphosphono-Propandikarbonsäure
DVT	Digitale Volumentomographie
HPV	Humanes Papillomavirus
HDP	Dinatriumoxidronat
MDP	Methylendiphosphat
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	negative predictive value
OPG	Orthopantomogramm / -graphie
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronenemissionstomographie
Pixel	picture element
PPV	positive predictive value
SPECT	single photon emission tomography
STIR	short tau inversion recovery
Sv	Sievert (SI-Einheit)
^{99m}Tc	radioaktives metastabiles Technetium
T1-TSE	T1 turbo spin echo
UICC	union internationale contre le cancer
UW-QOL	University of Washington Quality of Life
Voxel	volume (picture) element

1 Einleitung

Die Diagnostik und die Therapie maligner Tumoren im Kopf-/Hals-Bereich wurden in den letzten 20 Jahren durch neue technische Verfahren und therapeutische Konzepte stets ergänzt und verändert.
Zum Einen verdrängten moderne bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) zunehmend die konventionelle Radiologie (z.B. native Kopf-Aufnahmen oder das Orthopantomogramm) und konnten durch gesteigerte Sensitivität und Spezifität einerseits Knocheninfiltrationen zuverlässiger nachweisen, andererseits Übertherapie in vielen Fällen vermeiden (10, 35).
Zum Anderen zeigte sich, dass konservativere Therapieansätze hinsichtlich des Umfanges der Knochenresektion bei nachgewiesenem Mandibulabefall angewandt werden konnten, ohne eine höhere Rate an Lokalrezidiven zu riskieren (6, 38, 40).

An der Gesamtzahl aller Malignome haben Tumoren der Mund- und Rachenregion weltweit etwa einen Anteil von 1 – 5 Prozent (15, 37, 56). Hiervon nehmen Plattenepithelkarzinome der Mund- und Rachenschleimhaut einen Anteil von über 90 Prozent ein. Der übrige Teil entfällt auf eine große Vielfalt an seltenen Entitäten, z. B. auf die malignen Tumoren der großen und kleinen Speicheldrüsen, odontogene Malignome, maligne Lymphome oder Melanome (11, 14, 54).
Da das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und des Oropharynx der bei weitem führende, diesen Bereich betreffende maligne Tumor ist, bezieht sich die vorliegende Arbeit lediglich auf diese Entität. Der Entstehung dieser Art von Malignomen liegt die Entartung des nicht verhornenden Epithels der Mundschleimhaut und der Gingiva zugrunde. Die Epidemiologie ist international sehr heterogen.
Eine maligne Transformation des oralen Plattenepithels kann durch verschiedene Faktoren verursacht werden. Lange bekannte Hauptfaktoren sind starkes Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum, insbesondere die Kombination beider Noxen (21).
Zu den weiteren Ursachen zählen fortwährende mechanische Irritationen und langanhaltende Entzündungen beispielsweise durch Prothesenteile oder

scharfkantige Zahnfüllungen. Der Konsum von Kautabak oder Betelnüssen stellt weitere, wenn auch regional sehr unterschiedlich gewichtete Faktoren dar (30). Zudem wurde in den letzten zwei Jahrzehnten ein Zusammenhang mit einer Infektion durch Humane Papillomaviren (HPV), insbesondere der Typen 16 und 18 festgestellt (9, 12, 24). Eine wichtige Rolle spielt hierbei ein verändertes Sexualverhalten, insbesondere im Hinblick auf den Oralverkehr als Übertragungsweg (22).

Überwiegend waren bis dato Männer fortgeschrittenen Lebensalters von dieser Tumorentität betroffen, was im Missbrauchsverhalten dieser Patientengruppe, die beiden Hauptnoxen Alkohol und Tabak betreffend, begründet lag. Es wird jedoch seit einigen Jahren ein Anstieg der Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung und der jüngeren männlichen Bevölkerung festgestellt, welcher unter anderem auf den Anstieg der Zahl rauchender Frauen sowie auf die HPV-assoziierte Tumorigenese zurückgeführt wird (12).

Gemäß den Vorgaben der UICC (union internationale contre le cancer) werden Plattenepithelkarzinome der Mund- und Oropharynxschleimhaut mit Hilfe der TNM-Klassifikation eingeteilt. Hierbei steht T für Tumorausdehnung. Der Buchstabe N steht für den Nodalstatus, zervikale Lymphknotenmetastasen werden hierin erfasst. Schließlich weist M auf das Vorliegen von Fernmetastasen in anderen Organsystemen hin (siehe Tabelle 1.1).
Anhand dieser Einteilung kann das Erkrankungsstadium gemäß der unten aufgeführten Tabelle 1.2, ebenfalls herausgegeben von der UICC, bestimmt und eine Prognose der Tumorerkrankung zugeordnet werden.

Tabelle 1.1: TNM-Klassifikation

Aufgelistet sind die Einteilungen von Tumorgröße (T), des Nodalstatus (N), Fernmetastasen (M). Modifiziert nach UICC, 7. Auflage

Tx	Tumorgröße kann nicht bestimmt werden / kein Primarius identifizierbar.
Tis	Carcinoma in situ. Die Basalmembran wurde noch nicht durchbrochen.
T1	Tumordurchmesser kleiner als 2 cm
T2	Tumordurchmesser 2 cm bis 4 cm.
T3	Tumordurchmesser größer als 4 cm.
T4a	Tumor infiltriert angrenzende anatomische Strukturen, z.B. Kortikalen Knochen, in die Zungenmuskulatur (M. genioglossus, M. hypoglossus, M. palataglossus, and M. styloglossus), Sinus maxillaris, Gesichtshaut.
T4b	Tumor infiltriert z. B. die Orbita, die Fossa pterygopalatina, die Schädelbasis, umschließt die A. carotis interna. *Wobei zu beachten ist, dass eine oberflächliche Arrosion der Mandibula nicht ausreichend für die Klassifikation T4 ist.*
N0	Es sind keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.
N1	Solitäre Lymphknotenmetastase, stets kleiner als 3 cm in größtem Durchmesser.
N2a	Solitäre Lymphknotenmetastase, größer als 3 cm, aber kleiner als 6 cm in größtem Durchmesser.
N2b	Multiple unilaterale Lymphknotenmetastasen, kleiner als 6 cm in größtem Durchmesser.
N2c	Bilaterale Lymphknotenmetastasen, kleiner als 6 cm in größtem Durchmesser.
N3	Lymphknotenmetastase, größer als 6cm in größtem Durchmesser.
M0	Keine Fernmetastasen nachgewiesen.
M1	Fernmetastasen nachgewiesen.

Tabelle 1.2: Stadien-Einteilung

Dargestellt sind die Tumorstadien in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung, dem Nodalstatus, des Vorliegens von Fernmetastasen. Modifiziert nach UICC, 7. Auflage

	Tumorgröße	Nodalstatus	Fernmetastasen
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3 T1 T2 T3	N0 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0
Stadium IVa	T4a T4a T1 T2 T3 T4a	N0 N1 N2 N2 N2 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0
Stadium IVb	T4b jedes T	jedes N N3	M0 M0
Stadium IVc	jedes T	jedes N	M1

Die 5-Jahres- Überlebensrate von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom wird abhängig vom Tumorstadium mit ca. 9- 85% angegeben, wobei umschriebenen Karzinomen der Stadien I und II die besten Heilungsaussichten eingeräumt werden(28, 37, 47).

Abhängig von der Lokalisation des Tumors in der Mundhöhle sind unterschiedliche Nachbarstrukturen, wie muskuläre, nervale, ossäre Strukturen vom destruktiven, infiltrativen Wachstum der Geschwulst betroffen.
Eine Infiltration der Mandibula erhöht jegliches T- Stadium direkt auf T4.
In Anbetracht mehrerer in den letzten Jahren veröffentlichter Studien ist jedoch ein umschriebener Tumorbefall der Mandibula, beispielsweise eine Kortikalisarrosion, prognostisch nicht so bedeutend wie lange Zeit angenommen. Vorrausetzung sind hierfür jedoch histologisch tumorfreie, *in sano* verlaufende knöcherne Absetzungsränder, die sogenannte R0-Resektion (6, 16-17, 20).
Eine Mandibulainfiltration im Sinne einer medullären Invasion verringert laut Ebrahimi und Mitarbeitern (2011) jedoch signifikant die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten (14).
Daher hat die genaue präoperative Diagnostik von Kopf/Halsmalignomen mittels Bildgebung zur Evaluation solchen Knochenbefalls in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen.
Die Einführung radiologischer Schnittbildverfahren wie CT und MRT führte zu einer gesteigerten Sensitivität und Spezifität bezüglich einer Knocheninfiltrationen (10, 35).
Ferner, konnte gezeigt werden, dass konservative Therapieansätze hinsichtlich des Umfanges der Knochenresektion - bei nachgewiesener Knocheninfiltration ohne Einbuße in der loko-regionalen Tumorkontrolle angewandt werden konnten (6, 38, 40).

Für den Tumorbefall der in der vorliegenden Studie speziell berücksichtigten Mandibula sind in der Literatur verschiedene Muster einer Knocheninfiltration beschrieben.

Die Form der tumorbedingten Knocheninfiltration kann in arrodierend-erosive und destruierend-infiltrative Muster unterteilt werden, wobei die erstere Form vorherrscht und ein fließender Übergang zwischen beiden Mustern besteht. Ersteres Muster verursacht radiologisch relativ glatt begrenzte, im Progress schüsselförmige Mandibuladefekte, während das zweitgenannte Muster durch in den Knochen tief vordringende, unregelmäßig begrenzte Läsionen charakterisiert ist (29, 58). Diese unterschiedlichen Muster haben für die Darstellung in der radiologischen Diagnostik entscheidende Bedeutung. So lässt sich bei glattrandig-schüsselförmige Defekte verursachenden Tumoren eine beginnende Mandibulainfiltration schwieriger bildgebend nachweisen (7, 39).
Zudem ist noch ein weiteres ungewöhnliches Infiltrationsmuster beschrieben. Dieses zeigt vaskuläre Embolisation durch maligne Zellen, teils bis in den medullären Anteil, bei makroskopisch erhaltener Kortikalis. Dieses Muster lässt sich jedoch nicht radiologisch, sondern lediglich postoperativ histologisch nachweisen (5).
Exakte Beurteilung solcher Infiltrationen kann somit die Ausdehnung der Operation stark beeinflussen und dem Operateur die Möglichkeit geben, durch kalkulierte Schonung der Mandibulakontinuität zu erheblicher Verbesserung der Lebensqualität des Patienten ohne Erhöhung des Rezidivrisiko entscheidend beizutragen (20).

Eine Kastenresektion oder marginale Resektion (jeweils ohne Kontinuitätsunterbrechung) ist nach einer Studie von Ord und Mitarbeitern am ehesten bei Tumoren indiziert, die entweder an den Unterkieferknochen angrenzen, oder den Knochen arrodieren. Eine sorgfältige präoperative Diagnostik und Planung erlauben eine radikale Tumorresektion, diese jedoch möglichst unter Erhalt der Mandibula durchzuführen (38).

Die Art der Mandibularesektion, Kontinuitätsresektion oder Kastenresektion, hat eine signifikante Auswirkung auf die Lebensqualität (4, 41).

In einer Studie von Becker und Mitarbeitern litten Patienten nach einer Kontinuitätsresektion im Vergleich zu einer Kastenresektion stärker unter Schmerzen, Schluckbeschwerden, konsekutiver Inappetenz und Malnutrition und waren daher langfristig auf Ernährung über eine PEG- Sonde angewiesen. Diese Unterschiede erwiesen sich als statistisch signifikant (4). Segmentosteotomie führte laut Rogers et al. zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität, insbesondere wenn keine primäre Rekonstruktion mittels eines freien Transplantates erfolgte. Kau- und Schluckstörungen sowie mangelhafte Ästhetik zeigten sich in dieser Patientengruppe besonders gravierend. Nach erfolgreicher Rekonstruktion mit Hilfe eines ossären oder osseokutanen freien Transplantates, wobei überwiegend das Fibulatransplantat gewählt wurde, verbesserte sich der Score des University of Washington Quality of Life – Bogens (UW-QOL) in nahezu allen gemessenen Parametern deutlich, wenn auch nicht signifikant (42).

Für die Anwendung Lebensqualität erhaltender, konservativerer Therapieansätze, insbesondere in Bezug auf Knochenresektionen der Mandibula, ist die präzise Feststellung einer Knocheninfiltration und deren Ausdehnung essentiell.
Eine verlässliche, schnelle und kostengünstige Diagnostik, mit möglichst geringer Strahlenbelastung des Patienten ist daher unbedingt anzustreben.

Für den Mundboden und die Mandibula betreffende Karzinome soll diese Studie die diagnostischen Möglichkeiten der Digitalen Volumentomographie (DVT) im Vergleich zu etablierten diagnostischen Verfahren in Bezug auf Knocheninfiltrationen der Mandibula untersuchen.

Seit einigen Jahren hält dieses neue radiologische Verfahren Einzug in die klinische Praxis, dessen methodische Grundlagen seit der Entwicklung der „computed tomography“ bekannt sind und dessen mathematisches Berechnungsmodell bereits Mitte der achtziger Jahre ersonnen worden ist.
Im Jahre 1984 war bereits ein entsprechender Algorithmus zur 3D-Rekonstruktion entwickelt worden. Bedingt durch die erforderliche hohe Computerrechenleistung und die Entwicklung qualitativ hochwertiger

Detektorfelder konnte die Digitale Volumentomographie lange Zeit nicht für die klinische Anwendung realisiert werden (60).

Mit der DVT ist ein radiologisches Verfahren zur dreidimensionalen Datenerfassung und Wiedergabe entwickelt worden. Dieses Verfahren lässt sich zur bekannten Computertomographie (CT) deutlich abgrenzen, denn im Gegensatz zur CT handelt es sich bei der DVT um ein Verfahren, das einen zweidimensionalen Datensatz zur dreidimensionalen Darstellung erfasst.

Während die CT im simpelsten Fall einen eindimensionalen Strahl aussendet, der von einem punktförmigen Detektor registriert wird, so sendet das DVT-Gerät einen Strahlenkonus aus, der ein zweidimensionales Röntgenbild auf eine Detektorfläche wirft.

Um den Röntgenstrahl der CT möglichst fein und möglichst aussagekräftig zu machen, muss dieser erstens stark eingeblendet werden, wodurch ein Großteil der generierten Röntgenenergie nicht zur eigentlichen Bildgebung verwendet werden kann. Zweitens muss ein ausreichend großer Röntgenlichtstrom zur Verfügung stehen, um das zu untersuchende Gewebe sicher zu durchdringen.
Die Einblendung des Strahlenkonus wird zum Einen zur Dosisreduktion, zum Anderen zur Vermeidung von Artefakten durch Streustrahlung vorgenommen.
Da jedoch eine exakte Einblendung unter Vermeidung eines Strahlenkonus nicht möglich ist, wird das umgebende Gewebe dennoch Röntgenstrahlung ausgesetzt. Hierdurch wird nur die Strahlenbelastung der untersuchten Körperregion, nicht jedoch die diagnostische Aussagekraft erhöht.

Die DVT kann dank der zweidimensionalen Detektion weitgehend auf Einblendung verzichten und sich den bisher unerwünschten, aber unvermeidbaren Kegelstrahl zunutze machen, der ansonsten als Streustrahlung nur die Strahlendosis ohne Informationsgewinn erhöht hätte. Dies senkt die Strahlenbelastung des Patienten erheblich, da der Großteil der eingebrachten Strahlendosis zur Generierung eines Bildes genutzt werden kann (33-34).

So kann die DVT auch erheblich energiesparender arbeiten bzw. können Energiequelle und Energieversorgung konstruktionell entsprechend kleiner ausgelegt werden.

Die Datenerfassung und Prozessierung erfolgt ebenfalls unterschiedlich, obwohl beide Verfahren Varianten einer „computed tomography“ sind.
Bei der CT wird prinzipiell zunächst aus der eindimensionalen Graupunkterfassung ein zweidimensionales Schnittbild der untersuchten Struktur errechnet und üblicherweise so zur visuellen Auswertung angezeigt. In einem optionalen Verarbeitungsschritt kann aus diesen Schichten ein dreidimensionaler Datensatz generiert werden. Zusammenfassend erfolgt die Aufnahme bei der CT eindimensional, die Aufbereitung und Darstellung zweidimensional mit einer dreidimensionalen Rekonstruktionsoption.
Die resultierenden Primärdaten werden in Schnittbilddaten konvertiert, zunächst in axialer Schnittrichtung, dann in transversaler, sagittaler und dreidimensionaler Rekonstruktion.

Die DVT hingegen erfasst zweidimensionale Bilder, die daraufhin zu einem echten dreidimensionalen Volumentomogramm verarbeitet dargestellt werden können. Die CT kann daher als Schichtbildgebung, während die DVT als Volumenbildgebung verstanden werden.

Wird zur Diagnostik alleinig ossärer Fragestellungen eine CT mit ähnlicher Stromstärke betrieben, dann sinkt auch die Strahlendosis der CT auf ein Niveau etwas oberhalb hoher DVT – Werte. Dennoch ist diese CT niedriger Dosis (englisch: low- dose CT) auch hier unterlegen, da auch eine low- dose CT ebenso artefaktanfällig wie eine konventionelle CT ist, und die hohe Auflösung der DVT nicht ohne Erhöhung der Schnittstufen und damit der Strahlenbelastung erreicht werden kann (32, 43).

Die Szintigraphie bzw. die single photon emission tomography (SPECT) ist ein weiteres in dieser Studie berücksichtigtes Untersuchungsverfahren, auf dessen

Bedeutung in der Diagnostik zum präoperativen Staging im Folgenden eingegangen werden soll.

Als nuklearmedizinische Untersuchungsmethode hingegen, basiert die Szintigraphie im Vergleich zu den zuvor beschriebenen radiologischen Diagnostika auf einer grundlegend anderen Technik.

Im Rahmen dieser Untersuchung wird dem Patienten ein Radionuklid-dotiertes Molekül injiziert, welches sich bevorzugt in dem zu untersuchenden Gewebe anreichert. Hierfür werden in der Skelettszintigraphie Polyphosphonate eingesetzt, die mit radioaktivem metastabilem Technetium (^{99m}Tc) dotiert sind.

Aufnahmetechnisch kann sowohl eine zweidimensionale Darstellung ähnlich einer konventionellen Röntgenaufnahme als auch eine dreidimensionale Erfassung und Wiedergabe erfolgen, die wiederum einer 3D- rekonstruierten CT- Untersuchung in ihrer Darstellung ähnelt. Die planare Untersuchungsmethode wird als Szintigraphie im eigentlichen Sinne bezeichnet, die dreidimensionale Aufnahmetechnik und Darstellung als single photon emission computed tomography (SPECT).

Nach intravenöser Applikation des als Tracer bezeichneten Radiopharmakons verteilt sich dieser im Körper. Abhängig von der Affinität der Trägersubstanz zum zu untersuchenden Gewebe führt dies über eine dortige Anreicherung zu einer Zunahme der Radioaktivität in diesem Gebiet.

Im Falle der Skelettszintigraphie kommen als Trägersubstanzen des ^{99m}Tc, aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit Apatiten osteotrope Verbindungen wie Methylendiphosphat (MDP), Natriumpyrophosphat und Diphosphono-Propandikarbonsäure (DPD) in Frage.

Eine Skelettszintigraphie setzt sich üblicherweise aus mehreren Phasen zusammen (Mehrphasenskelettszintigraphie).
Die erste Phase ist die Perfusionphase, in der sich der Tracer Sekunden nach Injektion im zu untersuchenden Gewebe anflutet. Es wird also die

Durchblutungssituation erfasst. Während sich der Tracer über einige Minuten mit dem Blutstrom im Körper verteilt, erfolgen zweitens Aufnahmen in der Blutpoolphase. Hier kann eine Aussage zur Blutversorgung und zum Stoffwechsel des Gewebes getroffen werden. Zuletzt wird nach einigen Stunden in der Spätphase die Aufnahme des Radiopharmakons im interessierenden Knochenareal - daher auch bei der Skelettszintigraphie Mineralisationsphase genannt - erfasst. Nun sind auch ossäre Umbauvorgänge, durch Osteoblasten betrieben, beurteilbar.

Die üblicherweise für eine Mehrphasenskelettszintigraphie des erwachsenen Menschen applizierte Aktivität liegt bei ca. 500 bis 1000 MBq, also etwa 11-13 MBq pro Kilogramm Körpergewicht (3).

In der Diagnostik ossärer Läsionen, beispielsweise von Frakturen, Knochenmetastasen, degenerativen oder entzündlichen Knochenerkrankungen, hat die Szintigraphie seit Jahren einen festen Stellenwert.
Auch in Regionen, in denen Tumormassen auf Hartgewebe treffen, führen osteolytische und osteoplastische Prozesse zur Umgestaltung des Kieferknochens (29, 52).
Mit Hilfe der Szintigraphie können diese Steigerungen der Stoffwechselaktivität des entsprechenden Knochenabschnittes nachgewiesen werden. Mit Hilfe der SPECT kann eine präzisere, dreidimensionale Lokalisation der fraglichen Region erfolgen (8).

Der entscheidende Vorteil der szintigraphischen Diagnostik ist, dass sie eine Stoffwechselsteigerung im betroffenen Mandibulaanteil anzeigen kann, bevor einer Veränderung der Morphologie auftritt, die erst dann in anderen bildgebenden Verfahren darstellbar wird (27).

Dies impliziert aber zugleich den größten Nachteil der Szintigraphie: Jede Art von ossären Stoffwechselerhöhungen führt zu einer Aktivitätsanreicherung. Es lässt sich somit keine spezifische Aussage über die Genese der Aktivitätserhöhung treffen. Man muss also die Reaktion des Knochens auf Tumorinfiltration als wahrscheinlichste Ursache annehmen.

Ein weiterer Nachteil, auch bei Anwendung der SPECT, ist die verglichen mit den vorgenannten bildgebenden Methoden schlechte Bildauflösung dieser Untersuchung. Der fragliche Herd ist daher in der 3-Phasen Skelettszintigraphie nur schwer lokalisierbar.
Dennoch ist die Szintigraphie, inklusive SPECT, im Nachweis ossärer Infiltrationen durch Plattenepithelkarzinome der Mundschleimhaut noch immer ein wichtiges diagnostisches Verfahren (44, 50-51).

Eine Knocheninfiltration der Mandibula sowie der Maxilla durch Plattenepithelkarzinome der Mundschleimhaut hat wie eingangs erwähnt erhebliche Auswirkungen auf Morbidität, Therapie und Prognose.
Eine präzise präoperative Diagnostik ist zur sicheren Entfernung dieser Malignome unerlässlich. Bildgebende Verfahren, die hierbei seit Jahren zum Einsatz kommen, sind die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und die Szintigraphie bzw. die Einzelphotonenemissionstomographie (SPECT). Als neues Verfahren steht seit kurzem auch die Digitale Volumentomographie zur Verfügung, die bereits in der traumatologischen Diagnostik und in der dentalen Implantologie in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie ein etabliertes Verfahren darstellt.
Aufgrund ihrer hohen Auflösung und hervorragenden Bildqualität, ihrer schnellen Verfügbarkeit, der geringen Strahlenbelastung und Kosteneffizienz könnte die DVT große Bedeutung in der Darstellung ossärer Tumorinfiltrationen des Gesichtsschädels erlangen.
Mit der vorliegenden Studie soll die Wertigkeit dieses neuen Verfahrens im Vergleich zu bekannten Verfahren in Bezug auf diese spezielle Fragestellung überprüft werden.

Insbesondere sollen in diesem Rahmen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Eignet sich die DVT als radiologisches Verfahren im Rahmen des präoperativen Staging zum Nachweis einer tumorbedingten Mandibulainfiltration durch das Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut?
2. Ist die Aussagekraft der DVT mit den etablierten radiologischen Verfahren, wie der CT oder der SPECT vergleichbar?
3. Wo liegen die Schwächen und die Vorzüge der DVT gegenüber der CT und der SPECT?
4. Stellt die Einbeziehung der DVT bzw. eine Kombination mit anderen bildgebenden Verfahren eine sinnvolle Ergänzung der präoperativen Staginguntersuchungen dar?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign.

Der vorliegenden retrospektiven Fall-Kontroll-Studie liegt eine Auswertung von Patientendaten der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Hoststein, Campus Lübeck zugrunde.

Das Patientenkollektiv, welches die Grundlage des erhobenen Datensatzes bildet, schließt Patienten ein, die aufgrund eines histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinoms der Mundschleimhaut in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck voruntersucht und therapiert worden sind.
Eingeschlossen wurden Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx gemäß der T - Stadien T1 bis T4 der TNM – Klassifikation (UICC, 7. Auflage). Der Erhebungszeitraum der Daten dieser retrospektiven Studie reicht vom 01.01.2008 bis zum 30.04.2011.

Die primäre Erfassung der Patienten erfolgte durch die medizinische Dokumentarin der Klinik, in einer fortlaufend geführten Datenbank, die sämtliche an einem malignen Tumor leidenden Patienten erfasst, die sich in unsere Klinik in Behandlung begeben.

Aus den unten aufgeführten Daten ergibt sich die der Studie zugrunde liegende Datenbank.

- ID Fallnummer, fortlaufend (1 bis 149)
- Datum der Diagnosestellung „Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut“
- DVT – Score eingeteilt in 0 bis 3
- CT – Score eingeteilt in 0 bis 3
- SPECT – Score Szintigraphieergebnis eingeteilt in 0 bis 3
- Histologie eingeteilt in fehlend und positiv oder negativ
- TNM definitiver histologischer Status pT pN bzw. cM

Ist der oben genannte Erfassungszeitraum gegeben sowie die berücksichtigte Entität auf das Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut beschränkt, so konnten insgesamt 129 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.
Bedingt durch Tumorrezidive, die während des Erfassungszeitraumes auftraten, wurden weitere 20 Fälle erfasst, sodass zur Erstellung einer sekundären Datenbank insgesamt 149 Fälle in die Auswertung der Studie einflossen.

In Rahmen des Stagings haben nicht alle Patienten die unter Punkt 2.2 aufgeführten Untersuchungen erhalten. Es existieren daher folgende Fallzahlen, bezogen auf das jeweilige Diagnostikum:

	DVT	CT	MRT	Skelett-Szintigraphie
Anzahl der Patienten (n)	55	122	16	55
Prozentualer Anteil	37,2 %	82,4 %	10,8 %	37,2 %

Tabelle 2.1: Anzahl der durchgeführten Untersuchungen
Dargestellt ist die Anzahl der jeweiligen Untersuchungsmethode. Die Prozentangabe bezieht sich auf die Gesamtfallzahl von n=149.

Es zeigt sich, dass die Computertomographie das überwiegend durchgeführte radiologische Diagnostikum in unserer Klinik darstellte. Die MRT spielte speziell bei ossären Fragestellungen keine nennenswerte Rolle in der präoperativen Diagnostik.

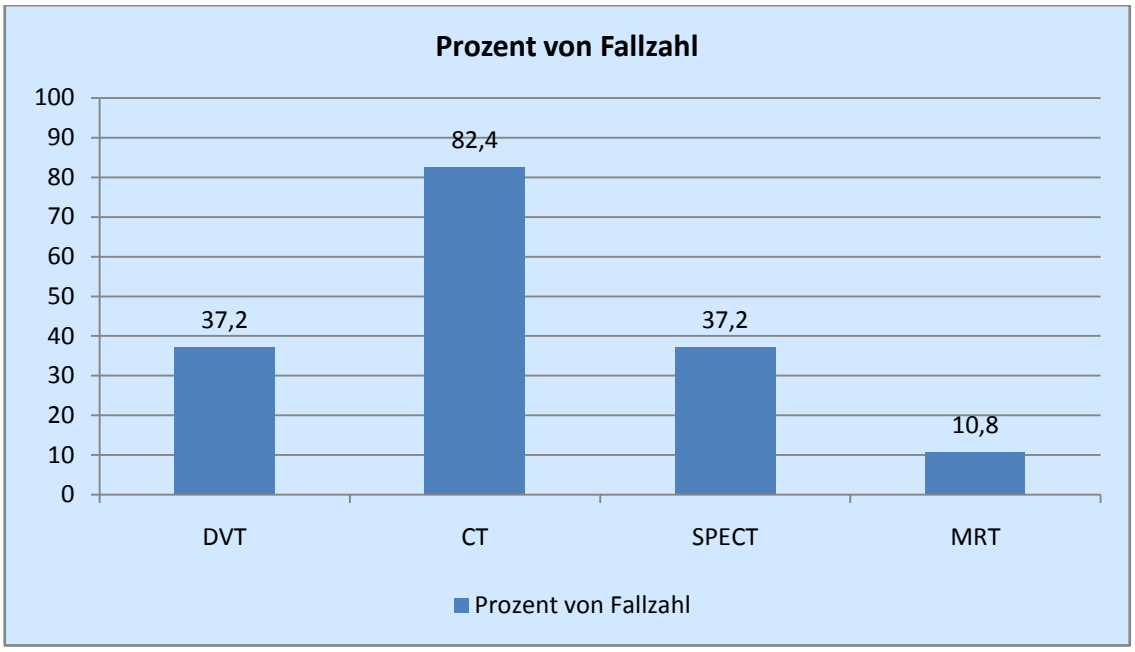

Abbildung 2.1: Fallzahlen der Untersuchungen.

Dieses Balkendiagramm zeigt die relative Häufigkeit der jeweiligen Untersuchungsmethoden in Prozent bezogen auf die Gesamtfallzahl von n=149.

Die Parameter Geschlecht und Alter wurden nicht berücksichtigt, da zwischen dem Auftreten einer ossären Infiltration und deren radiologischer Darstellbarkeit, kein Zusammenhang mit Patientenalter und Geschlecht denkbar, oder gar bekannt ist.

2.2 Diagnostische Verfahren

Die im Rahmen der präoperativen Untersuchungen (Staging) durchgeführten bildgebenden Diagnostika umfassen:

- Digitale Volumentomographie (DVT).
- Computertomographie mit Kontrastmittelapplikation (CT).
- 3-Phasen – Skelettszintigraphie inklusive single photon emission tomography (SPECT).

Diese Untersuchungen wurden üblicherweise innerhalb von vierzehn Tagen präoperativ durchgeführt.

2.2.1 Digitale Volumentomographie

a) Aufnahmetechnik des DVT- Gerätes

Der Patient nimmt nach Anlegen einer Bleischürze stehend im Gerät Platz und wird unter Zuhilfenahme eines für Aufnahmen des Mittel- und Untergesichtes vorgesehenen Halters mit einem elastischen Band an die Kopfstütze im Gerät fixiert. Zur optimalen Justierung projiziert das Gerät einen Zielstrahl in sagittaler und transversaler Richtung, wonach der Nasenrücken bzw. der Infraorbitalrand des Patienten entsprechend ausgerichtet wird.

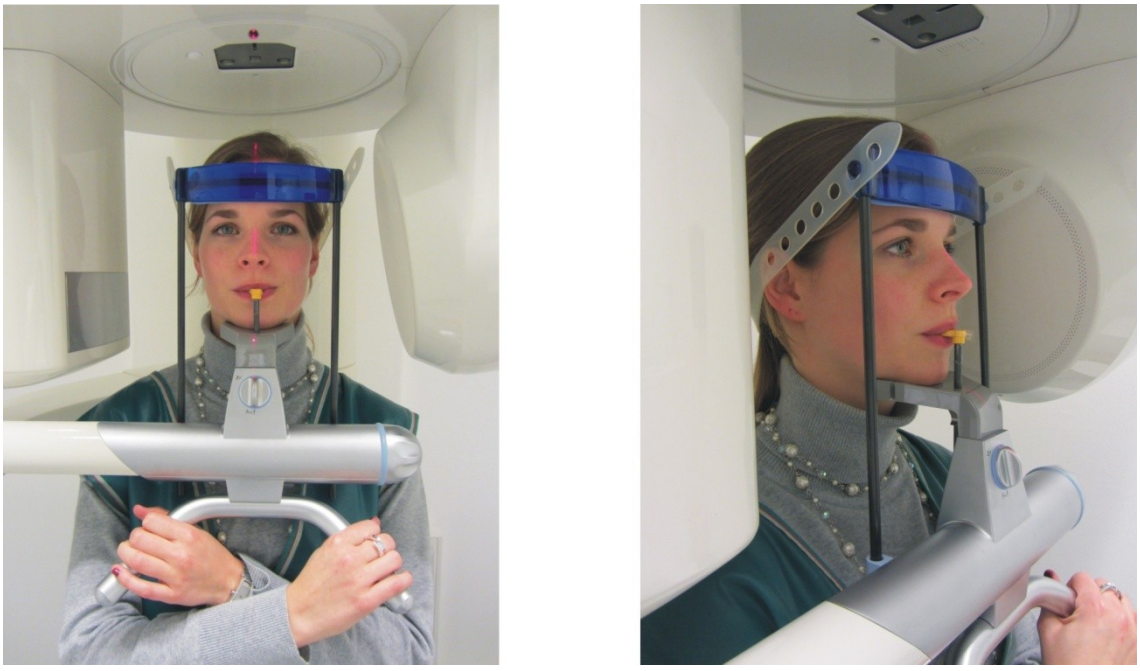

Abb. 2.2: Eine Probandin im Galileos – DVT – Gerät.
Der Kopf ist nach Positionierung mit Hilfe eines Laserstrahls durch ein Silikonband fixiert.

Die im Rahmen der Studie untersuchten Aufnahmen erfolgten im Hochkontrastmodus der hochauflösenden Einstellung „VO1“. Hierbei wird ein Scan mit 85kV und abhängig von der Patientengröße mit 21 bis 35 mAs durchgeführt. Bei 21 mAs und 85 kV beträgt die Strahlenbelastung laut

Herstellerangabe 29 µSv. Die Scandauer beträgt ca. 14s. Die effektive Strahlungszeit der Röhre beträgt 2 bis 6s. Es werden 200 Einzelaufnahmen gemacht und anschließend zu einem Volumendatensatz von 512 x 512 x 512 Volumenelementen (Voxeln) konstruiert. Die Größe eines Voxel und daraus folgend die Auflösung der Rekonstruktion beträgt 0,3 x 0,3 x 0,3 mm. Zu detaillierten Angaben, die technischen Daten und Funktionen des Gerätes betreffend sei auf die entsprechende Bedienungsanleitung der Firma Sirona verwiesen (48).

Zur Befundung wurde die Software Galaxis™ der Firma Sirona verwendet. Die Befundung wurde in der 3D-Darstellung sowie in den axialen, koronaren und sagittalen Ebenen durchgeführt.

Die Darstellung und Auswertung der Daten erfolgte an einem dafür vorgesehenen Bildschirm der Auflösung 1280 x 1024 Bildpunkte der Firma Totoku Electrics®, Japan.

Zur Datenverarbeitung wird ein HP Compaq 8100 Elite™ PC der Firma Hewlett – Packard® verwendet. Dieser Computer ist mit dem Betriebssystem Microsoft® Windows XP™ Service Pack 3, einem 3 Gigahertz Intel® Core i3™ - Prozessor und 4 Gigabyte Arbeitsspeicher versehen.

Die Befundung der Daten wurde durch ärztliches Personal der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, unter Aufsicht und Kontrolle durch fachärztliches Personal mit Weiterbildung „Digitale Volumentomographie“ durchgeführt.

Nachfolgend sind einige Bilder aufgeführt, die die Wiedergabe der gebräuchlichen Schnittebenen und die Darstellungsmöglichkeiten der DVT veranschaulichen sollen.

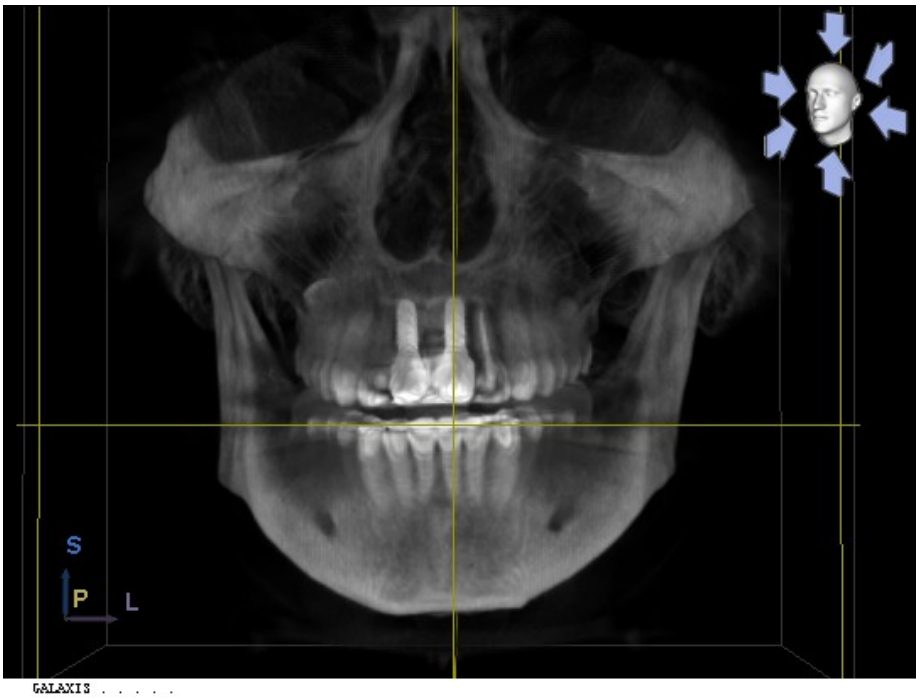

Abb. 2.3: Dreidimensionale Ansicht eines DVT.

Diese Volumetrische Ansicht der 3D- Rekonstruktion zeigt einen Gesichtsschädel im DVT. Regio dentes 011 und 021 sind zwei enossale Dentalimplantate eingebracht.

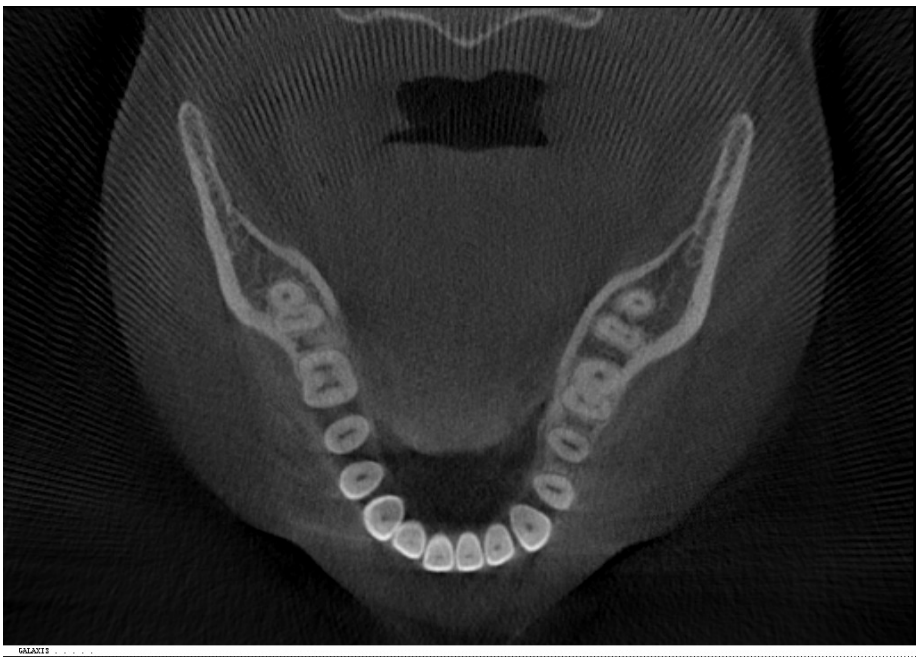

Abb. 2.4: Axiale Schnittebene durch die Mandibula.

Die Schnittebene liegt auf Höhe der Zahnkronen im Frontzahnbereich bzw. der Wurzeln im Seitenzahnbereich. Schmelz, Dentin und Pulpenkavum der Frontzähne sind klar gegeneinander abzugrenzen.

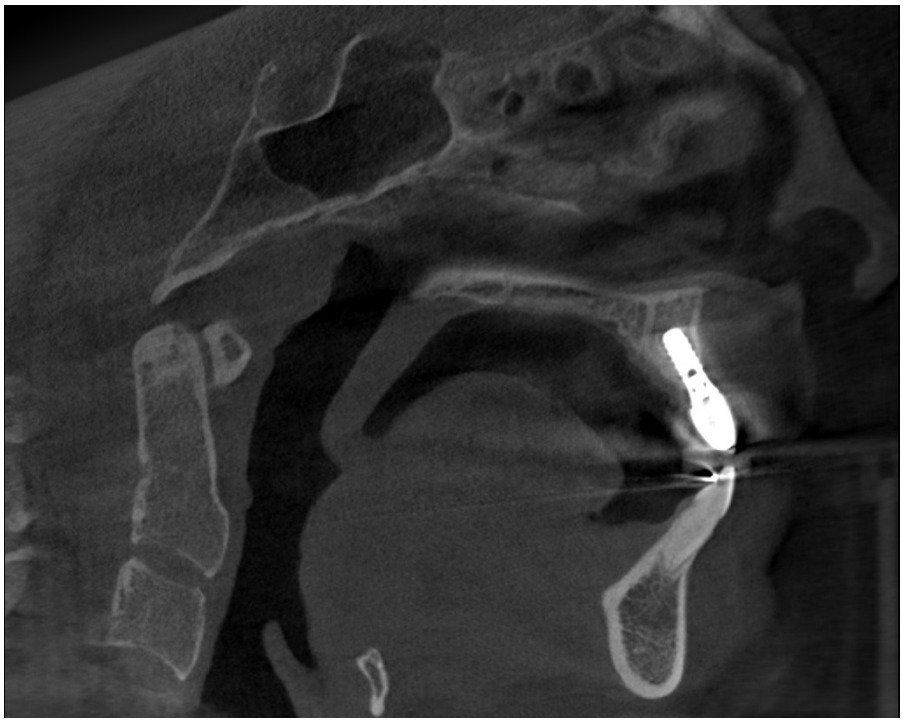

Abb. 2.5: Eine sagittale Schnittebene durch den Gesichtsschädel.

Es werden relative geringe Artefakte durch die Titan-Implantate in der Oberkieferfront hervorgerufen.

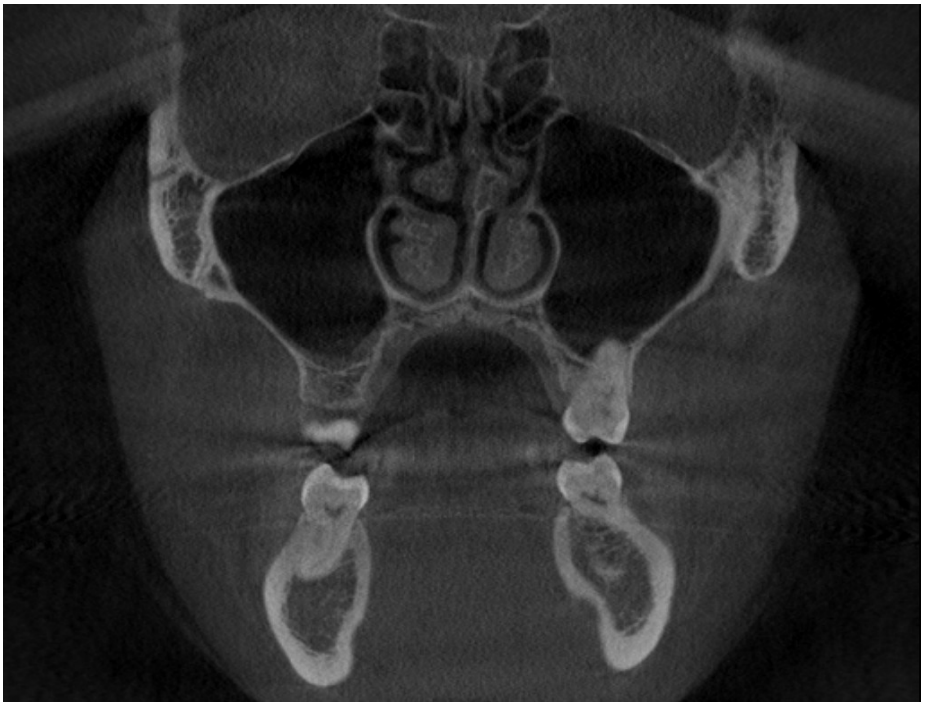

Abb. 2.6: Transversale Darstellung des Gesichtsschädels im DVT.

Die Nasenhaupthöhlen, die Kieferhöhlen und die Siebbeinzellen sind angeschnitten und frei von pathologischen Befunden.

b) Definition eines Scores zur Evaluation des Grades der Knochenarrosion.

Entsprechend des T-Status des zu diagnostizierenden Tumors wurde im Rahmen dieser Studie eine Einteilung der erkennbaren Infiltrationstiefe des Unterkieferknochens vorgenommen.

Der das DVT betreffende Score für die Bewertung der Infiltrationstiefe wurde folgend definiert:

DVT	
Keine sichtbare Knocheninfiltration	0
Arrosion der Mandibula bis zur halben Kortikalisbreite	1
Penetration der Kortikalis	2
Spongiosainfiltration	3

Tabelle 2.2: Score - Definition DVT.

Diese Tabelle zeigte die Definition der Score-Einteilung der radiologisch nachweisbaren Knocheninfiltration mittels DVT.

Die folgenden repräsentativen Abbildungen eines DVT sollen die Darstellung des radiologischen Befundes eines jeweiligen Scores veranschaulichen. Es werden Aufnahmen je einer Kortikalisarrosion, eines Kortikalisdurchbruches mit Invasion des medullären Anteils der Mandibula und einer tiefen Mandibulainfiltration mit erheblicher ossärer Destruktion dargestellt.

Abb. 2.6: Kortikalisarrosion.

Die Abbildung zeigt einen transversalen Schnitt durch die linke Seite des Corpus mandibulae mit einer lingualseitig erkennbaren Arrosion der Kortikalis (Score = 1).

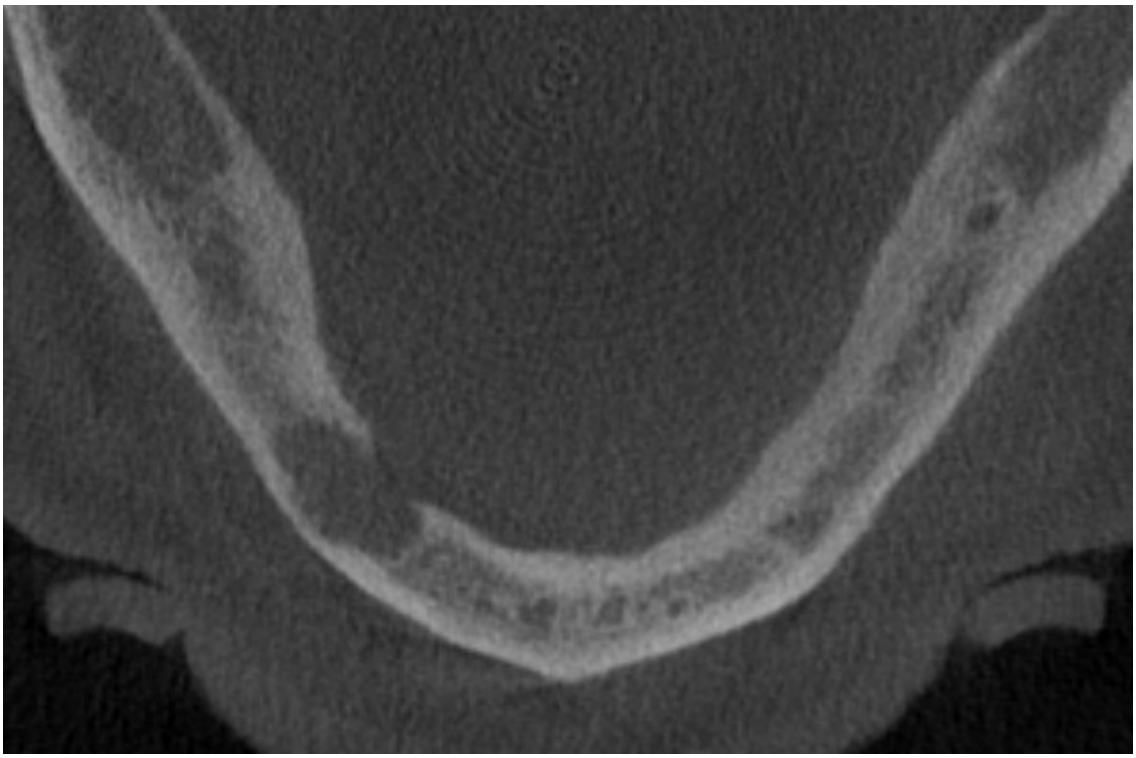

Abb. 2.7: Kortikalisdurchbruch.

In dieser axialen Darstellung liegt eine Penetration der lingualseitigen Unterkieferkortikalis regio dentes 044/045 vor (Score = 2).

Abb. 2.8: Knocheninfiltration.

Diese Abbildung stellt in der axialen Ebene eine ausgedehnte Mandibulainfiltration, mit Destruktion der lingualen, beginnend auch der bukkalen Kortikalis dar (Score = 3). Nebenbefund: periapikale Osteolyse regio dens 35, dentogen.

2.2.2 Computertomographie

Die CT-Untersuchungen des Patientenkollektives wurden an den Geräten Aquilion 16, Firma Toshiba, oder Somatom Definition AS+, Firma Siemens durchgeführt. Diese Geräte besitzen eine Strahlenquellendetektoreinheit, die in 16 bzw. 128 Axialebenen (Zeilen) unterteilt ist. Als Kontrastmittel wurde Iomeprol (Imeron®, Firma Altana Pharma) verwendet. Die Schnittbilder wurden in axialer Ebene erfasst und konnten aufgrund isotroper Voxel verzerrungsfrei in der koronaren und sagittalen Ebene rekonstruiert werden. Die Auswertung und Befundung dieser Bilder erfolgte durch Personal der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

CT	
Keine sichtbare Knocheninfiltration.	0
Arrosion der Mandibula bis zur halben Kortikalisbreite.	1
Penetration der Kortikalis.	2
Spongiosainfiltration.	3

Tabelle 2.3: Score Knocheninfiltration Computertomographie.

Die Scoreeinteilung der Befunde der CT lautet ebenso wie die der DVT, da sie vergleichbare Darstellungsweisen zur Auswertung verwenden.

Abb. 2.9: Mandibulainfiltration in der CT.

Es kommt im Knochenfenster der CT in axialer Schnittebene eine tiefe Infiltration der Mandibula regio dentes 43 bis 48, mit teilweiser Destruktion zur Darstellung (Score = 3).

2.2.3 3-Phasen-Skelettszintigraphie (SPECT):

Die szintigraphischen Untersuchungen wurden in der Abteilung für Nuklearmedizin der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt und befundet.

Als Geräte wurden die Doppelkopfgammakameras der Modelle 2000S und Axis des Herstellers Philipps verwendet. Als Radionuklid wurde metastabiles Technetium (Elementsymbol Tc) als Tc-99m-Natriumpertechnetat verwendet. Appliziert wurde radioaktive Substanz einer Aktivität von 500 bis 1000 MBq, üblicherweise 550 bis 700 MBq (ca. 10 MBq pro Kilogramm Körpergewicht), entsprechend einer Gesamtdosis von ca. 4 bis 5,6 mSv. Das metastabile Technetium wurde als ^{99m}Tc-HDP, oder als ^{99m}Tc-MDP verabreicht. Als Chelatoren wurden Methylendiphosphat (MDP) und Dinatriumoxidronat (HDP) verwendet.

Es wurden in ventraler Sicht Perfusionsserien und Blutpoolszintigramme des Schädels, statische Ganzkörperszintigramme, Detailszintigramme sowie tomographische Szintigramme (SPECT) des Schädels durchgeführt. Die Perfusionsserien- bzw. Blutpoolszintigramme wurden bis 60 Sekunden bzw. nach 2 – 15 Minuten post iniectionem aufgenommen und dienten der Durchblutungsbeurteilung der Tumorregion. Die statischen Szintigramme und SPECT wurden in der Mineralisationsphase 2 – 4 Stunden post iniectionem zur Beurteilung der Osteoblastenaktivität erfasst.

3-Phasen-Skelettszintigraphie (SPECT)	
Kein Anhalt für Knocheninfiltration.	0
Knocheninfiltration nicht auszuschließen.	1
Verdacht auf Knocheninfiltration.	2
Sichere Knocheninfiltration.	3

Tabelle 2.3: Scoreeinteilung der Szintigraphie.

Die Scoreeinteilung der SPECT berücksichtigt Unterschiede der Szintigraphie in der Bildgebung: Eine exakte morphologische Darstellung verglichen mit DVT und CT resultiert bei

der SPECT nicht. Hingegen wird über eine Quantifizierung des Traceruptakes eine Einschätzung der Osteoblastenaktivität ermöglicht.

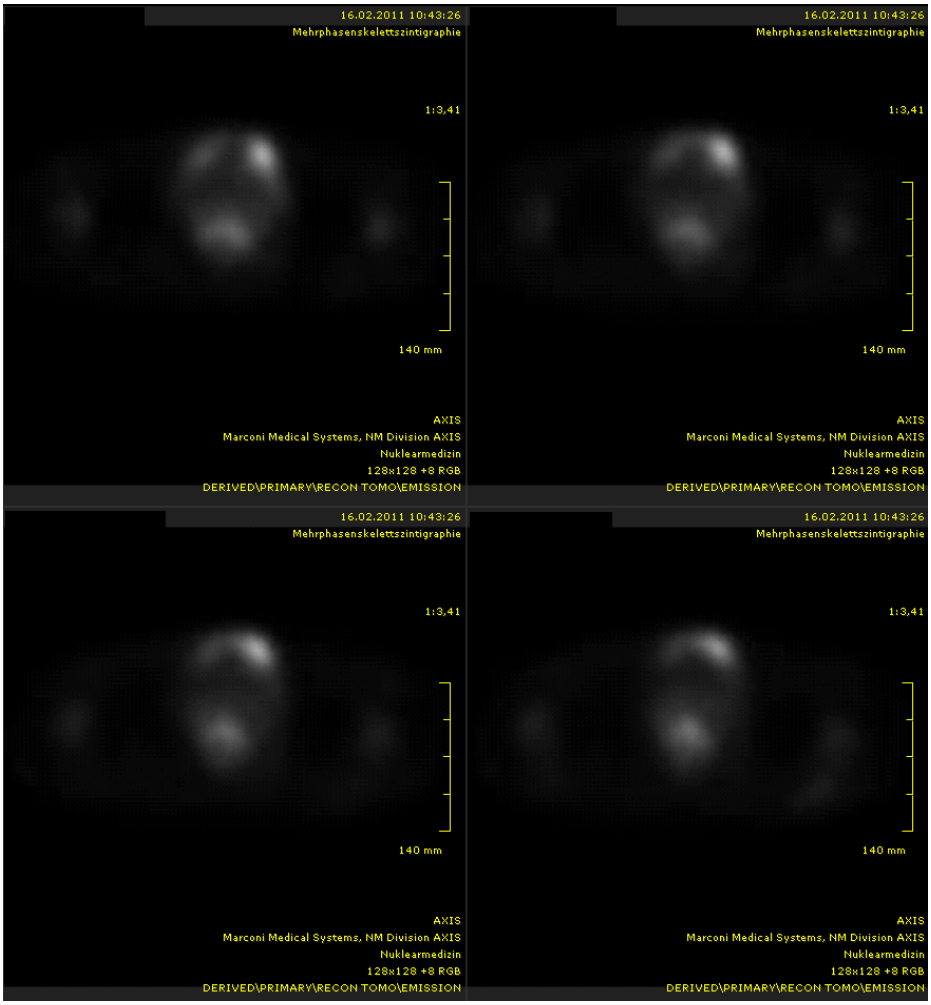

Abb. 2.10: SPECT mit sicherer Knocheninfiltration.

Die Bildsequenz dieser SPECT zeigt eine pathologischen Traceranreicherung im Bereich der linken Seite des Corpus mandibulae in axialer Schnittebene (Score = 3).

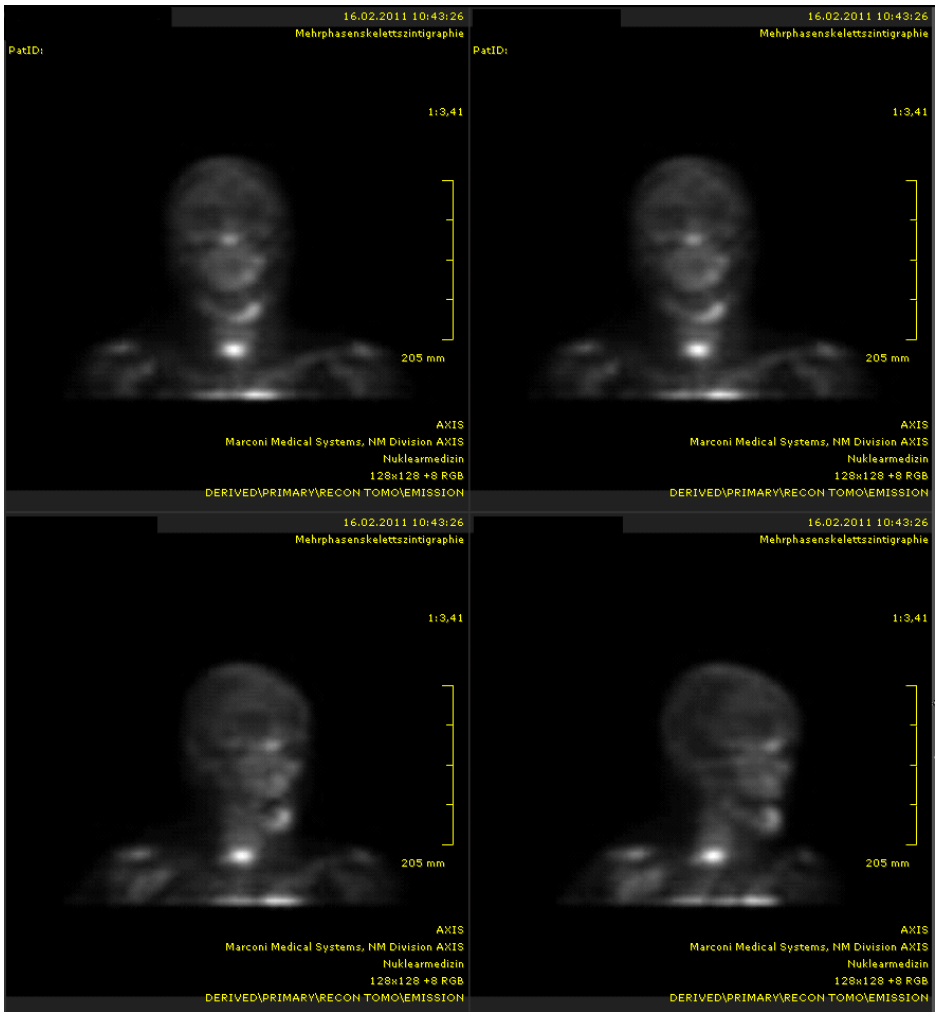

Abb. 2.11: 3D- Rekonstruktion einer SPECT.

Der SPECT- Befund des gleichen Patienten wie in Abb. 2.10, jedoch nach dreidimensionaler Rekonstruktion (Score = 3).

Auch die Befundung der 3-Phasenskelettszintigraphie erfolgte durch fachärztliches Personal des Institutes für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

2.2.4 Histologische Aufarbeitung der Tumorpräparate

Die histologische Aufarbeitung und Untersuchung der eingesandten Knochenresektate erfolgte durch das fachärztliche Personal des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die

zugeschnittenen Proben wurden zunächst entkalkt, danach in Paraffin eingebettet und routinemäßig nach Hämatoxylin- Eosin- Färbung auf Tumorinfiltration hin evaluiert.

Das Knochengewebe wurde übereinstimmend mit der aktuellen TNM – Klassifikation als tumorinfiltriert gewertet, wenn Tumorzellen in die Kortikalis (T4a) eingedrungen waren.

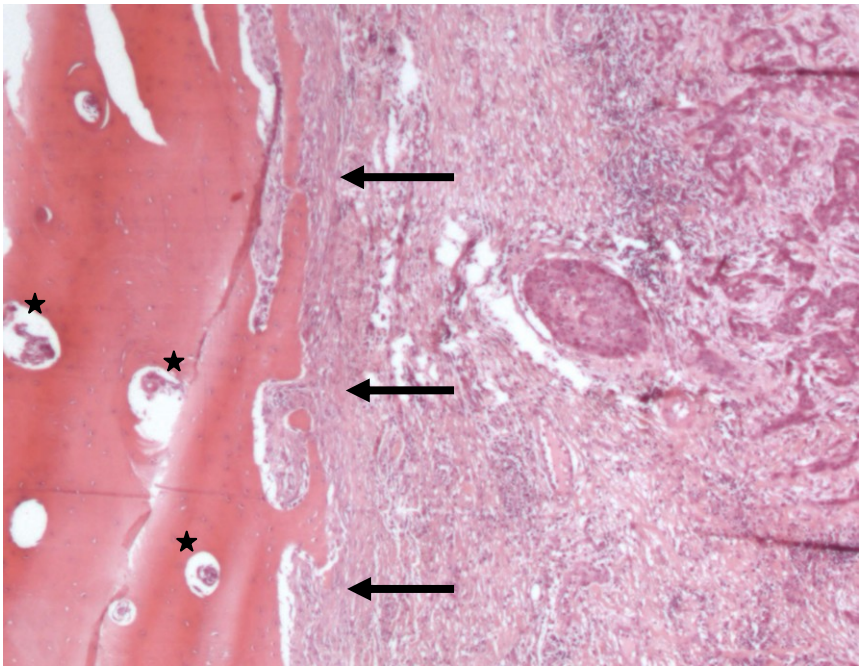

Abb. 12: Histologisches Bild einer Mandibulainfiltration.

Die Abbildung zeigt eine infiltrativ wachsende Tumorfront, vor der einzelne Ausläufer den kortikalen Knochen arrodieren (←). Ebenfalls erkennt man einige Tumorzellnester am linken Bildrand, die bereits die Kortikalis infiltriert haben (★).

2.3 Datenverarbeitung und statistische Aufarbeitung

Zum Datenbankmanagement wurde das Programm Excel® der Firma Microsoft und zur statistischen Auswertung das Programm SPSS 19® der Firma SPSS verwendet. Die Textverarbeitung erfolgt mit Microsoft Word®.

Es wurden jeweils der DVT-, der CT- und der Szintigraphiebefund (SPECT) mit dem histopathologischen Befund verglichen. Hier wurden die nachfolgenden

Analysen zunächst nur für das zu untersuchende Verfahren über sämtliche hierfür erfassten Patientenfälle bewertet, was die jeweilige Beurteilung über eine größere Fallzahl, jedoch zu Lasten einer direkten Vergleichbarkeit der einzelnen Verfahren bot. Die hierin erfassten Fälle werden als ungepaart bezeichnet. In einem zweiten Schritt wurden nur die Patientenfälle in die Auswertung einbezogen, bei denen alle drei radiologischen Untersuchungen durchgeführt worden waren und einer Knochenhistologie zugeordnet werden konnten. Diese Fälle werden im Folgenden als gepaarte Fälle bezeichnet. Sie bieten die Möglichkeit einer direkten Gegenüberstellung der Untersuchungsmethoden und deren anschließende Bewertung.
Zur statistischen Analyse wurden stets für ungepaarte und gepaarte Gruppen

- eine Kreuztabellen erstellt und
- die Werte: Sensitivität und Spezifität,
- die prädiktiven Werte,
- die zugehörigen Konfidenzintervalle bestimmt.

Des Weiteren wurde mit Hilfe des Testes nach McNemar, eines Testes zur Analyse verbundener Stichproben, die Korrelation der radiologischen Untersuchungsmethoden auf Signifikanz untersucht.

Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (positive predictive value (PPV)) und negativer Vorhersagewert (negative predictive value (NPV)) wurden für DVT- Untersuchungen, CT- Untersuchungen und szintigraphische Untersuchungen gleichermaßen bestimmt und stets ein Konfidenzintervall angeben.

Die Korrelationsanalysen wurden mit Hilfe des McNemar – Testes durchgeführt. Dieser Test eignet sich für verbundene Stichproben, zur Untersuchung eines dichotomen Merkmals und wurde vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck empfohlen.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Als hochsignifikant wurden Werte von $p \leq 0.01$, als tendenziell signifikant wurden Werte von $p \leq 0,1$ angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleiche der Diagnostika mit dem Histologie-Befund

3.1.1 Überprüfung der ungepaarten Fälle.

3.1.1.1 DVT versus Histologie

Sämtliche DVT- Untersuchungen zu denen eine Knochenhistologie zugeordnet werden konnte wurden im Folgenden analysiert.

a) Kreuztabellen:

	DVT – Score				
Histologie	0	1	2	3	Summe
0 (negativ)	7	4	1	9	21
1 (positiv)	-	2	3	11	16
Summe	7	6	4	20	37

Tabelle 3.2: DVT- Scores verglichen mit Histologiebefunden.
DVT der Scores 2 und 3 (rot unterlegt) verglichen mit allen Knochenhistologien. Als Score 2 und 3 werden die DVT-Befunde zusammengefasst, die radiologische Zeichen einer Mandibulainfiltration aufweisen und als positives Resultat bezeichnet. Scores 0 und 1 werden als negativ bezeichnet.

	DVT negativ (Scores 0 und 1)	DVT positiv (Scores 2 und 3)	Gesamt
Histologie negativ	11	10	21
Histologie positiv	2	14	16
Gesamt	13	24	37

Tabelle 3.3: Vereinfachte Kreuztabelle.
Zur statistischen Auswertung wurde die oben angegebene Tabelle auf eine einfache Kreuztabelle reduziert. Aus dieser Tabelle lässt sich zudem das Verhältnis von (tumorinfiltriert) positiven und (nicht tumorinfiltriert) negativen Histologiebefunden zur Anzahl der entsprechend bewerteten DVT- Untersuchungen ablesen. Die Prävalenz einer histologisch nachgewiesen Knocheninfiltration liegt bei 43,2 Prozent.

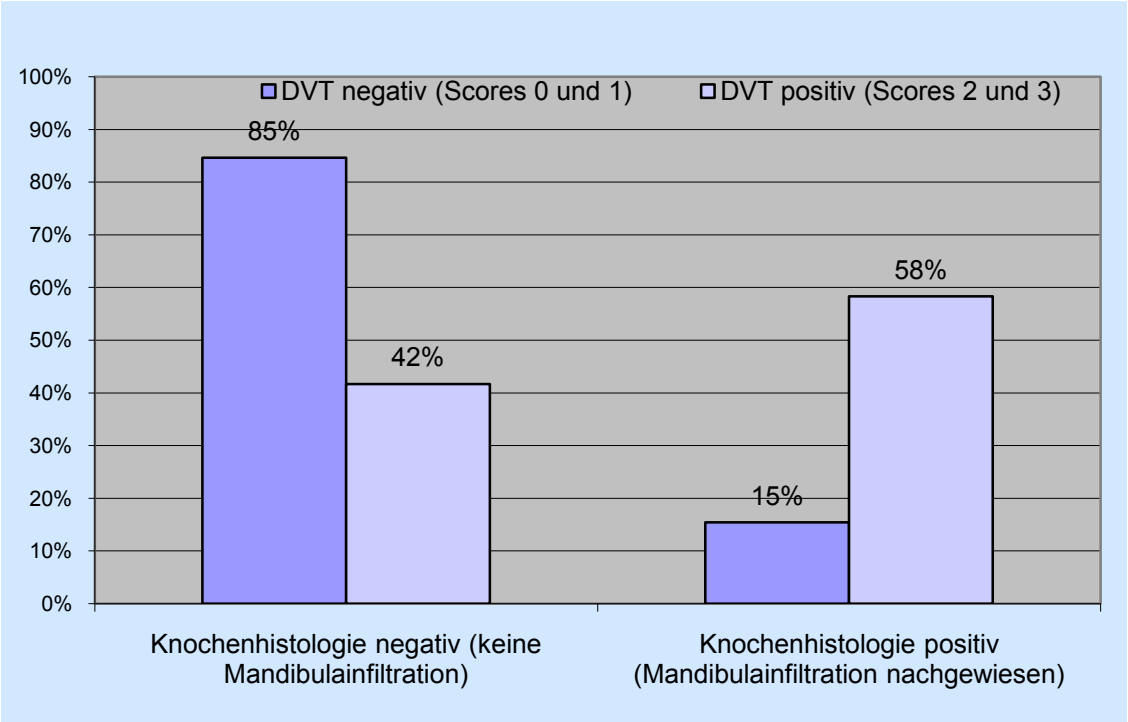

Abbildung 3.2: Knocheninfiltration in der DVT vs. Vorliegender Knochenbefall im endgültigen Histologiebefund.

Dieses Diagramm zeigt die Verteilung der Untersuchungsergebnisse der DVT verhältnismäßig zu den histologischen Befunden. Die entscheidenden Werte sind als dunkle Balken dargestellt. Es zeigt sich, dass die DVT bei negativer Knochenhistologie sehr häufig ebenfalls negativ ist, der Ausschluss einer Knocheninfiltration also möglich ist. Des Weiteren kann entnommen werden, dass die DVT nur selten bei einem histologisch nachgewiesenen Mandibulabefall negativ ist. Eine Knocheninfiltration wird selten übersehen.

b) Statistische Kenngrößen der DVT vs. Histologiebefund, gemäß o.g. Werte.

Kenngröße	%	Konfidenzintervall (%)
Sensitivität	88	0,732 - 0,947
Spezifität	52	0,368 - 0,675
Neg. prädiktiver Wert	85	0,698 - 0,929
Pos. prädiktiver Wert	58	0,424 - 0,727

Tabelle 3.4: Statistische Kenngrößen und Konfidenzintervalle der DVT.

Hier sind die Werte der statistischen Kenngrößen mit den zugehörigen Konfidenzintervallen für die DVT aufgelistet. Diese Konfidenzintervalle sind für ein 95 prozentiges Konfidenzniveau berechnet.

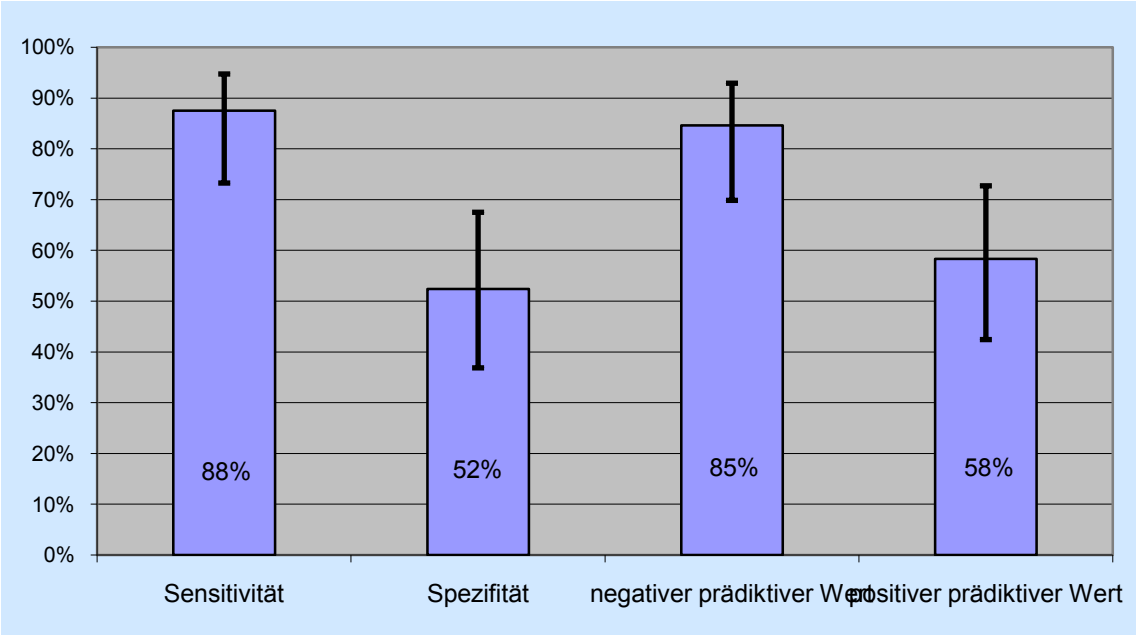

Abbildung 3.3: Statistische Merkmale von DVT vs. Histologiebefund.

Die Balken beschreiben die Analyseparameter jeweils in Prozent. Innerhalb der Balken sind die entsprechenden Zahlenwerte eingetragen. Hervorzuheben sind hier die relativ hohen Werte der Sensitivität und des negativen prädiktiven Wertes, jedoch wird auch die geringe Spezifität der DVT dargestellt.

3.1.1.2 CT versus Histologiebefund

a) Kreuztabellen:

	CT - Score				
Histologie	0	1	2	3	Summe
0 (negativ)	29	2	2	4	37
1 (positiv)	5	2	1	13	21
Summe	34	4	3	17	58

Tabelle 3.5: CT - Scores verglichen mit Histologiebefunden.

Diese Tabelle zeigt die Verteilung der jeweiligen CT – Scores, wobei die in der Analyse positiv im Hinblick auf eine Knocheninfiltration gewerteten Scores 2 und 3 in Rot unterlegt sind, verglichen den entsprechenden Knochenhistologien.

	CT negativ (Scores 0 und 1)	CT positiv (Scores 2 und 3)	Gesamt
Histologie negativ	31	6	37
Histologie positiv	7	14	21
Gesamt	38	20	58

Tabelle 3.6: Zuordnung CT- Untersuchungen zu Knochenhistologien.
Zur statistischen Auswertung wurde die oben angegebene Tabelle vereinfacht. Die Anzahl der zuordenbaren CT ist mit 58 Fällen hoch, relativ zur SPECT oder gar zur DVT. Die Prävalenz einer Knocheninfiltration liegt in der Auswertung der CT bei 36,2 Prozent.

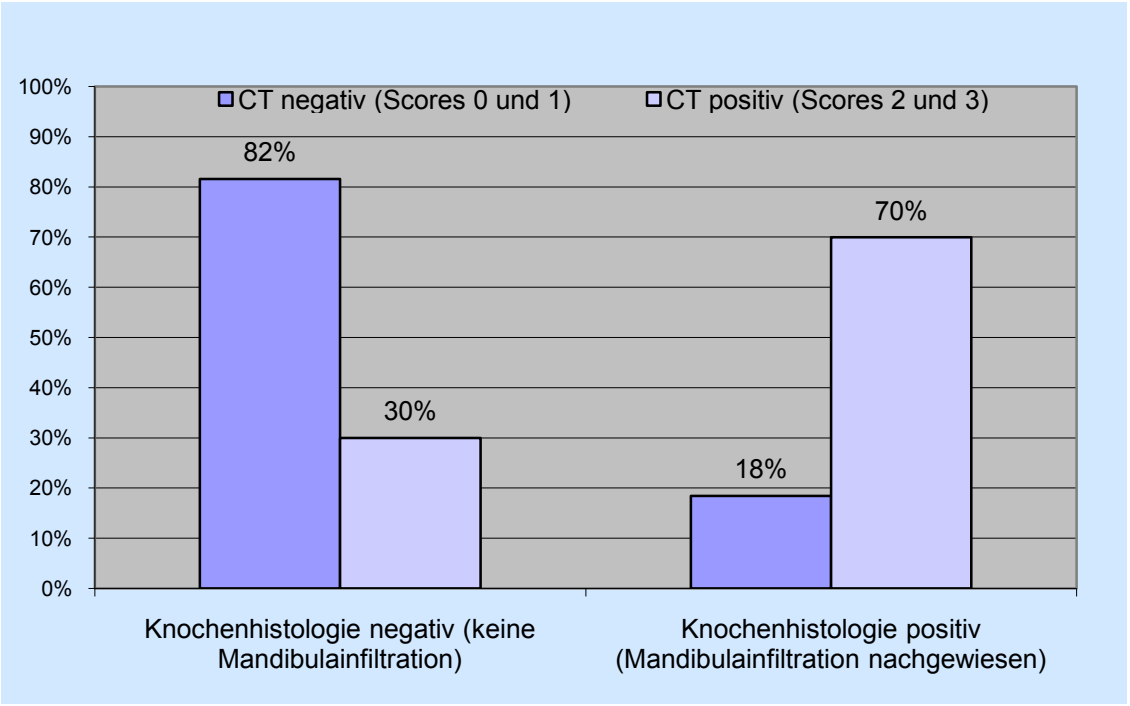

Abbildung 3.4: Prozentuale Verteilung der CT- Befunde verglichen mit den Ergebnissen der Knochenhistologie.
Diese Abbildung zeigt zwar einen verhältnismäßig hohen Prozentanteil richtig positiver CT-Befunde, jedoch ist auch der erhöhte falsch positive Anteil in Betracht zu ziehen. Dies könnte bedeuten, dass einige Patienten, die an einer Mandibulainfiltration leiden inadäquat therapiert werden könnten, da bei alleiniger CT- Diagnostik keine Mandibularesektion erfolgt wäre.

b) Statistische Kenngrößen der CT vs. Histologiebefund.

Kenngröße	%	Konfidenzintervall (%)
Sensitivität	67%	0,774 - 0,538
Spezifität	84%	0,911 - 0,723
Neg. prädiktiver Wert	82%	0,895 - 0,698
Pos. prädiktiver Wert	70%	0,802 - 0,573

Tabelle 3.7: Statistische Kenngrößen und Konfidenzintervalle der CT.
Die Werte der statistischen Kenngrößen der CT mit den zugehörigen Konfidenzintervallen wurde n gemäß der Werte aus Tabelle 3.6 berechnet.

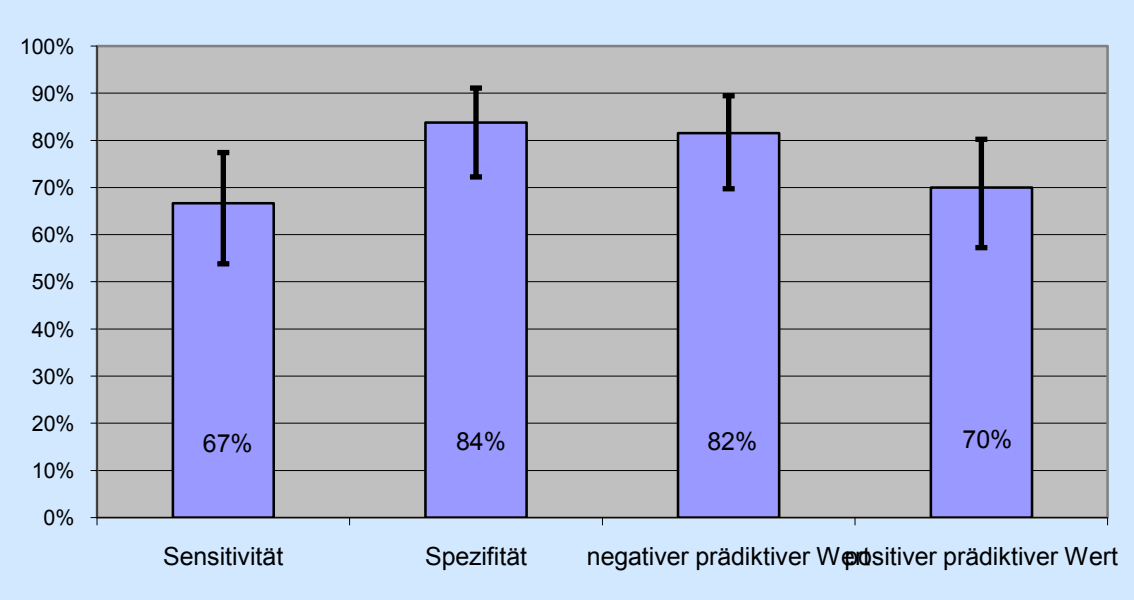

Abbildung 3.5: Darstellung der statistische Kenngrößen der Analyse der CT- Befunde verglichen mit der Knochenhistologie.
Darstellung erfolgt jeweils in Prozent. Die entsprechenden Zahlenwerte sind jeweils in den Balken eingetragen. Die CT zeichnet sich im ausschließlichen Vergleich mit der Knochenhistologie durch eine hohe Spezifität und hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) aus. Diesen Werten zufolge kann mittels der CT eine Mandibula richtig als tumorfrei beurteilt werden, zudem ist entsprechend des NPV die Wahrscheinlichkeit hoch, dass, sofern ein negativer CT- Befund vorliegt, eine negative Knochenhistologie resultieren wird. Im Nachweis einer Infiltration stellt sich die CT durch ihre geringere Spezifität weniger geeignet dar.

3.1.1.3 SPECT versus Histologie

a) Kreuztabellen:

	SPECT - Score				
Histologie	0	1	2	3	Summe
0 (negativ)	11	-	8	8	27
1 (positiv)	-	1	2	13	16
Summe	11	1	10	21	43

Tabelle 3.8: Ergebnisse der SPECT verglichen mit denen der Histologie.
Diese Tabelle zeigt die Verteilung der jeweiligen SPECT – Scores, wobei die positiv im Hinblick auf einer Knocheninfiltration gewerteten Scores 2 und 3 in Rot unterlegt sind, verglichen den entsprechend bewerteten Ergebnissen der Knochenhistologie.

	SPECT negativ (Scores 0 und 1)	SPECT positiv (Scores 2 und 3)	Gesamt
Histologie negativ	11	16	27
Histologie positiv	1	15	16
Gesamt	12	31	43

Tabelle 3.9: Zuordnung SPECT- Untersuchungen zu Knochenhistologien.
Zur statistischen Auswertung wurde die oben angegebene Tabelle vereinfacht. Anzumerken ist hier eine hohe Gesamtzahl positiv bewerteter SPECT-Untersuchungen, wobei jedoch ca. die Hälfte dieser Befunde im Vergleich mit der Knochenhistologie falsch positiv bewertet worden ist. In der Auswertung der SPECT lag die Prävalenz bei 37,2 Prozent.

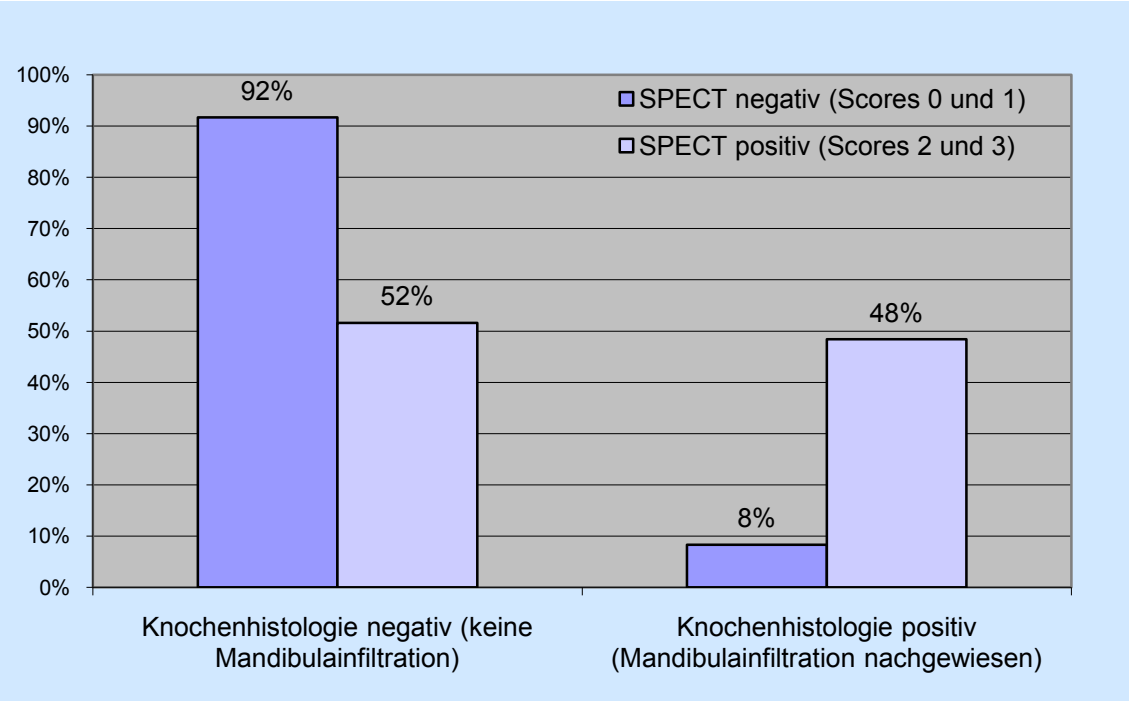

Abbildung 3.6: SPECT- Befund verglichen mit dem Histologiebefund.
Aus diesem Diagramm wird ersichtlich, dass die SPECT eine sehr geringe Zahl falsch negativer Befunde produziert, was für die Prognose des Patienten entscheidend wichtig ist.

b) Statistische Kenngrößen der SPECT vs. Histologiebefund.

Kenngröße	%	Konfidenzintervall (%)
Sensitivität	94%	0,980 - 0,824
Spezifität	41%	0,556 - 0,274
Neg. prädiktiver Wert	92%	0,969 - 0,796
Pos. prädiktiver Wert	48%	0,628 - 0,342

Tabelle 3.10: Statistische Kenngrößen und Konfidenzintervalle der SPECT.
Hier sind die Werte der statistischen Kenngrößen mit den zugehörigen Konfidenzintervallen für die SPECT aufgelistet.

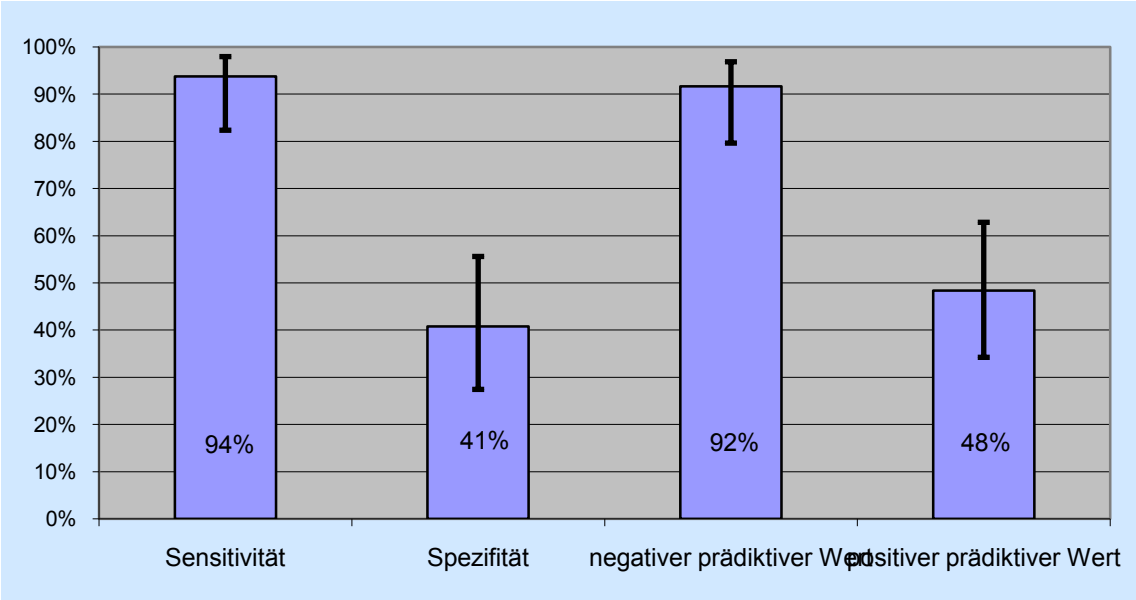

Abbildung 3.7: Darstellung der statistischen Kenngrößen der SPECT.
Darstellung erfolgt jeweils in Prozent. Die entsprechenden Zahlenwerte sind jeweils in den Balken eingetragen. Der verglichen mit den beiden anderen Diagnostika sehr hohen Sensitivität zufolge könne mit Hilfe der SPECT nahezu alle Mandibulainfiltrationen diagnostiziert werden, die durch die Histologie nachgewiesen wurden. Der hohe NPV verleiht der SPECT zudem die Möglichkeit relativ sicher bei negativem Befund eine Knocheninfiltration auszuschließen. Da jedoch die Traceraufnahme sehr unspezifisch ist und z. B. auch durch entzündliche Affektionen des Knochens gesteigert werden kann, fällt der Spezifitätswert der SPECT erwartet niedrig aus. Eine positive SPECT bedeutet, wie anhand des niedrigen PPV erkennbar, nicht zwangsläufig eine Knocheninfiltration, jedoch werden, verdeutlicht durch die hohe Sensitivität nahezu alle tumorinfiltrierten Mandibeln von der SPECT sicher erfasst.

3.1.2 Vergleich der gepaarten Fälle.

Werden nur die Patientenfälle berücksichtigt, bei denen DVT, ST und SPECT durchgeführt wurden, so reduziert sich die Fallzahl auf 30. Bei insgesamt 14 Fällen war eine Knocheninfiltration histologisch nachgewiesen. Dies entspricht einer Prävalenz von 46,7 Prozent. Zur anschaulicheren Darstellung können nun alle Verfahren in einer Tabelle gegenübergestellt werden.

	DVT		CT		SPECT	
Histologie	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.
positiv	12	2	9	5	13	1
negativ	8	8	4	12	11	5
Summe		30		30		30

Tabelle 3.11: Verteilung der Fallzahlen von DVT, CT und SPECT bezogen auf den Befund der Knochenhistologie.
Es sind die Fallzahlen der jeweiligen Untersuchung in Bezug auf den Histologiebefund dargestellt, wobei nur die gepaarten Fälle analysiert wurden. Demzufolge ergeben sich 30 vergleichbar auswertbare Untersuchungen pro Verfahren. Es zeigt sich insgesamt eine Werteverteilung, die ähnlich der der ungepaarten Analyse ist.

Anhand der in Tabelle 3.11 aufgeführten Daten wurden die Werte der statistischen Merkmale berechnet und im Folgenden für jedes Verfahren tabellarisch dargestellt.

Digitale Volumentomographie		
Kenngröße	%	Konfidenzintervall (%)
Sensitivität	86%	0,941 - 0,692
Spezifität	50%	0,668 - 0,332
Neg. prädiktiver Wert	80%	0,905 - 0,627
Pos. prädiktiver Wert	60%	0,754 - 0,423

Tabelle 3.12: Statistische Kenngrößen und Konfidenzintervalle der DVT.
Hier sind die Werte der statistischen Kenngrößen mit den zugehörigen Konfidenzintervallen für die DVT aufgelistet. Hier zeigt die DVT eine hohe Sensitivität, jedoch eine geringe Spezifität. Es kann demzufolge der überwiegende Anteil der Unterkieferinfiltrationen mit Hilfe der DVT erkannt werden, eine ausreichende Sicherheit der Diagnose ist jedoch aufgrund der geringen Spezifität nicht gegeben.

Computertomographie		
Kenngröße	%	Konfidenzintervall (%)
Sensitivität	64%	0,789 - 0,464
Spezifität	75%	0,870 - 0,573
Neg. prädiktiver Wert	71%	0,838 - 0,527
Pos. prädiktiver Wert	69%	0,828 - 0,513

Tabelle 3.13: Statistische Kenngrößen und Konfidenzintervalle der CT.
Hier sind die Werte der statistischen Kenngrößen mit den zugehörigen Konfidenzintervallen für die CT aufgelistet. Die CT erzielt in der vorliegenden Analyse den besten Spezifitätswert, jedoch bei geringer Sensitivität verglichen mit DVT und SPECT. Zwar könnten mittels der CT falschpositive Resultate vermindert und daraus folgend unnötige Mandibularesektionen vermieden werden, jedoch um den Preis des Auftretens von Tumorrezidiven bei nicht ausreichender Radikalität der Resektion.

Skelettszintigraphie (SPECT)		
Kenngröße	%	Konfidenzintervall (%)
Sensitivität	93%	0,979 - 0,780
Spezifität	31%	0,491 - 0,176
Neg. prädiktiver Wert	83%	0,927 - 0,664
Pos. prädiktiver Wert	54%	0,705 - 0,369

Tabelle 3.14: Statistische Kenngrößen und Konfidenzintervalle der SPECT.
Hier sind die Werte der statistischen Kenngrößen mit den zugehörigen Konfidenzintervallen für die SPECT aufgelistet. Die SPECT weist auch in der gepaarten Analyse die höchste Sensitivität und zugleich die geringste Spezifität auf. Als supplementäres Verfahren vermag sie jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Knocheninfiltration nachzuweisen, wie auch begründet durch den hohen NPV auszuschließen.

Es erfolgt nun eine synoptische Darstellung der statistischen Kenngrößen der gepaarten Fälle von DVT, CT und SPECT in Form von Balkendiagrammen. Hier

wird jeweils ein Diagramm zur Sensitivität, Spezifität, negativem und positivem Vorhersagewert aufgeführt.

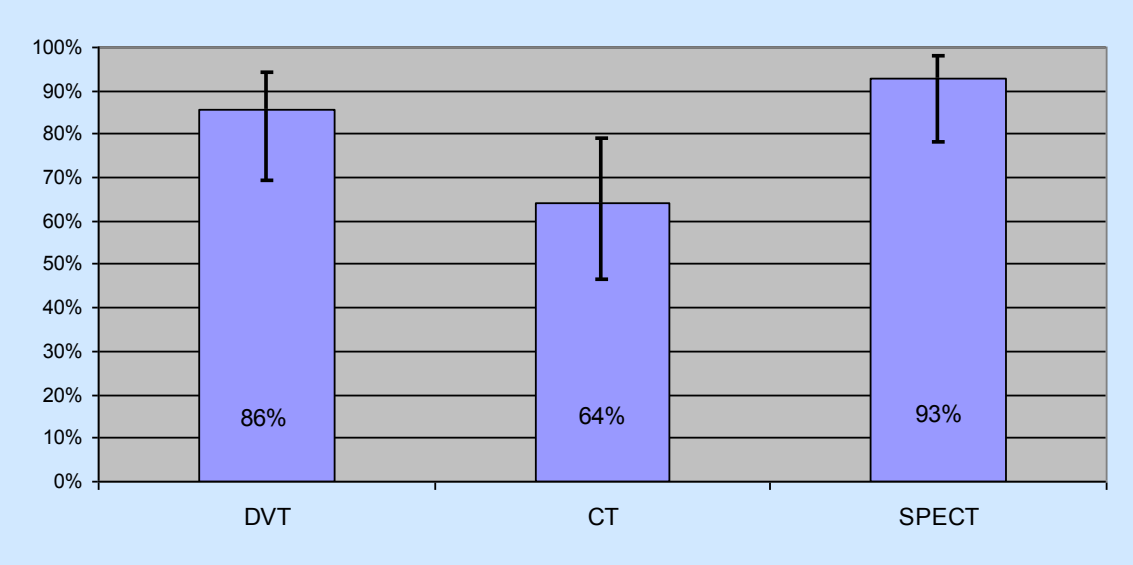

Abbildung 3.8: Darstellung der Werte der Sensitivität von DVT, CT und SPECT. Die Darstellung erfolgt jeweils in Prozent. Die entsprechenden Zahlenwerte sind jeweils in den Balken eingetragen. DVT und insbesondere SPECT weisen eine erhöhte, wenn auch nicht signifikant erhöhte Sensitivität gegenüber der CT auf.

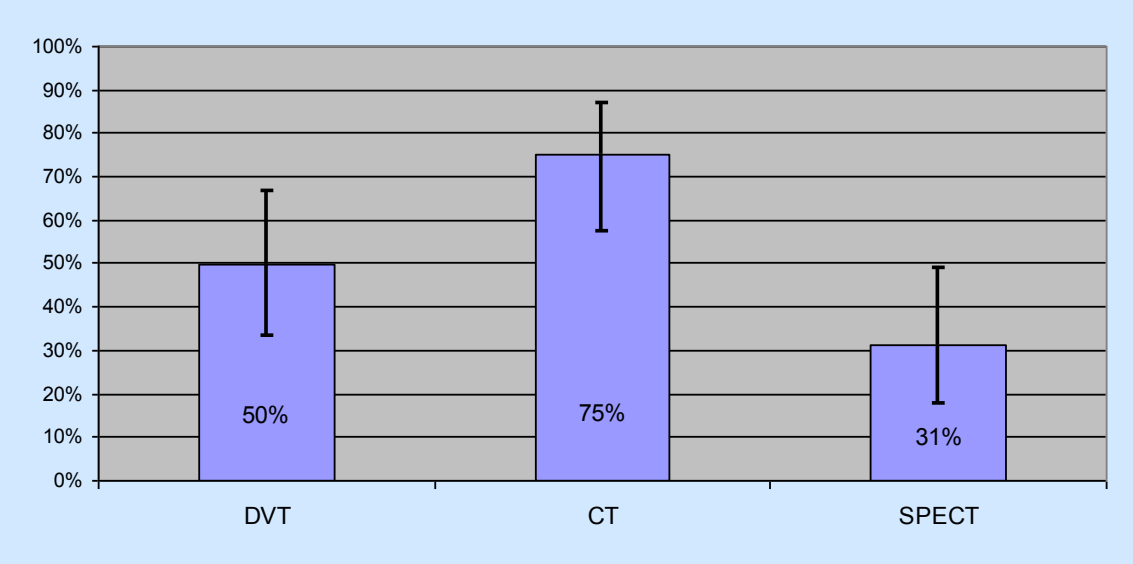

Abbildung 3.9: Darstellung der Werte der Spezifität von DVT, CT und SPECT. Die Darstellung erfolgt jeweils in Prozent. Die entsprechenden Zahlenwerte sind jeweils in den Balken eingetragen. Hier zeigt sich eindeutig, dass die CT signifikant spezifischer als die SPECT getestet wurde.

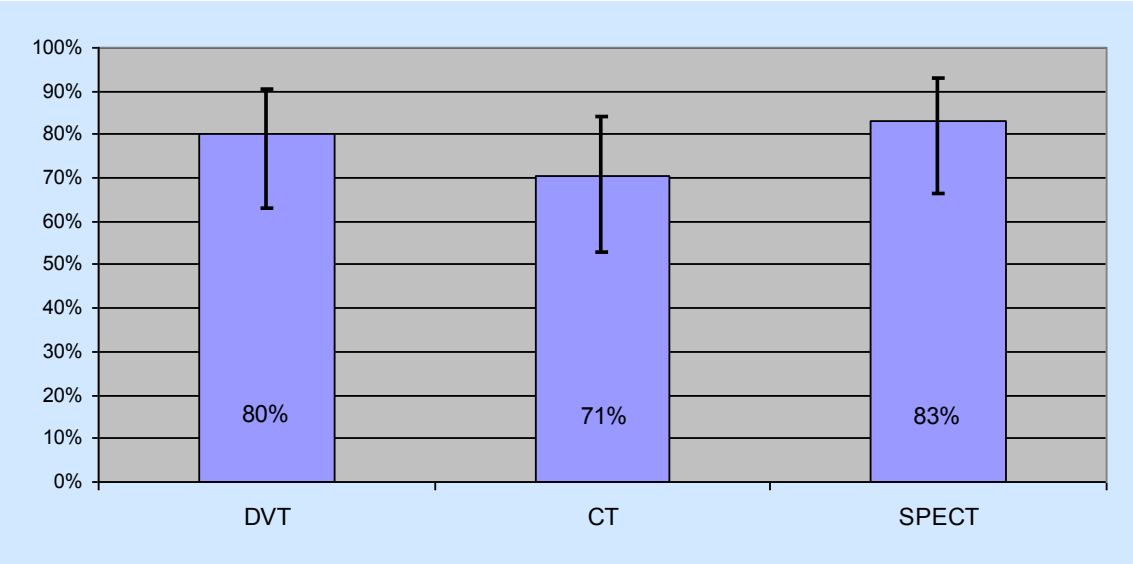

Abbildung 3.10: Darstellung der Werte des negativen Vorhersagewertes von DVT, CT und SPECT.

Die Darstellung erfolgt jeweils in Prozent. Die entsprechenden Zahlenwerte sind jeweils in den Balken eingetragen. Wird hinsichtlich einer Knocheninfiltration ein negativer radiologischer Befund erstellt, so ist die Wahrscheinlichkeit, dass postoperativ keine Knocheninfiltration festgestellt werden kann, für die SPECT am höchsten.

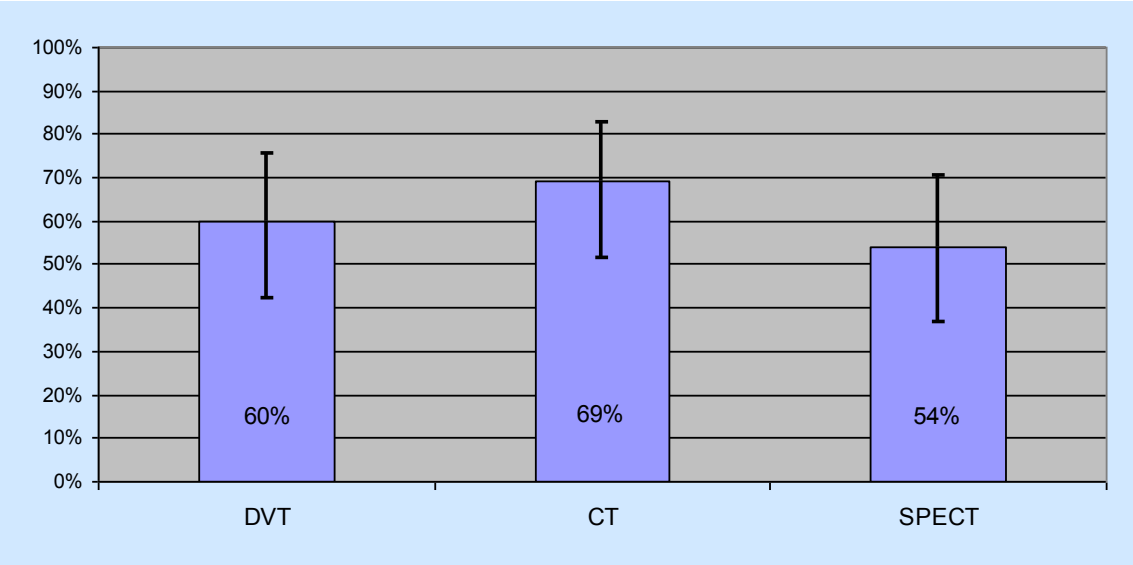

Abbildung 3.11: Darstellung der Werte des positiven Vorhersagewertes von DVT, CT und SPECT.

Die Darstellung erfolgt jeweils in Prozent. Die entsprechenden Zahlenwerte sind jeweils in den Balken eingetragen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine positiv befundete radiologische Untersuchung auch mit einem positiven histologischen Befund korreliert, verdeutlicht die obige Abbildung. Die CT scheint hier tendenziell einen etwas besseren Wahrscheinlichkeitswert

aufzuweisen, dieser liegt aber dennoch so niedrig, dass nur etwa zwei von drei Patienten mit radiologisch beschriebener Knocheninfiltration, eine richtige präoperative Diagnose erwarten können.

3.2 Signifikanzanalyse mit McNemar - Test

Abschließend erfolgt eine Gegenüberstellung der untersuchten Verfahren und Analyse auf signifikante Unterschiede in ihrer diagnostischen Aussagekraft. Dies erfolgt anhand der statistischen Kenngrößen, ausschließlich die gepaarten Fälle betreffend. Hierzu wurde der Signifikanztest nach McNemar für DVT vs. CT, DVT vs. SPECT, CT vs. SPECT durchgeführt. Aufgrund der begrenzten Fallzahl wurde die Yates – Korrektur bei der Berechnung berücksichtigt.

3.2.1 Signifikanzanalyse DVT vs. CT.

Histologie			CT		McNemar
			negativ	positiv	
negativ	DVT	negativ	8	0	0,125
		positiv	4	4	
positiv	DVT	negativ	1	1	0,375
		positiv	4	8	
Gesamt	DVT	negativ	9	1	0,039
		positiv	8	12	

Tabelle 3.15: Gegenüberstellung der DVT und der CT in einer Kreuztabelle zur statistischen Auswertung.

Die Tabelle zeigt keine signifikante Abweichung zwischen der DVT und der CT in Bezug auf ein positiv (tumorinfiltriert) oder negativ (nicht tumorinfiltriert) gewertetes Ergebnis der histologischen Untersuchung eines Mandibulapräparates. Die Befunde von CT und DVT verglichen mit dem der Knochenistologie unterscheiden sich jedoch insgesamt betrachtet signifikant von einander.

3.2.2 Signifikanzanalyse DVT vs. SPECT.

Histologie			SPECT		McNemar
			negativ	positiv	
negativ	DVT	negativ	4	4	0,375
		positiv	1	7	
positiv	DVT	negativ	0	2	1,000
		positiv	1	11	
Gesamt	DVT	negativ	4	6	0,289
		positiv	2	18	

Tabelle 3.16: Gegenüberstellung der DVT und der SPECT in einer Kreuztabelle zur statistischen Auswertung.

Diese Tabelle stellt DVT und SPECT bezogen auf die Knochenhistologie gegenüber, wobei positive Befunde eine Tumorinfiltration bedeuten bzw. negative Befunde keine Anzeichen einer Tumorinfiltration aufweisen. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich zwischen DVT und SPECT nicht. Beide Verfahren verhalten sich insbesondere in Bezug auf Sensitivität und NVP ähnlich.

3.2.3 Signifikanzanalyse CT vs. SPECT.

Histologie			SPECT		McNemar
			negativ	positiv	
negativ	CT	negativ	5	7	0,016
		positiv	0	4	
positiv	CT	negativ	1	4	0,125
		positiv	0	9	
Gesamt	CT	negativ	6	11	0,001
		positiv	0	13	

Tabelle 3.16: Gegenüberstellung der CT und der SPECT in einer Kreuztabelle zur statistischen Auswertung.

Dargestellt in dieser Tabelle sind die Anzahlen der positiven (Tumorinfiltration aufweisenden) bzw. die der negativen (keine Anzeichen einer Tumorinfiltration

aufweisenden) Befunde von CT und SPECT jeweils verglichen mit den entsprechend gewerteten Ergebnissen der Knochenhistologie. Diese Tabelle zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der CT und der SPECT. Dieser signifikante Unterschied liegt in der überlegenen Richtig-negativ-Rate (Spezifität) der CT begründet. Die SPECT hingegen könnte gegenüber der CT tendenziell weniger falsch-negative Befunde liefern.

4 Diskussion

Eine Infiltration von Gesichtsschädelknochen durch Plattenepithelkarzinome der Mundschleimhaut ist für die Therapie und Prognose dieser Tumorerkrankung von erheblicher Bedeutung. Geeignete bildgebende Verfahren, die bereits im Rahmen des präoperativen Stagings sicher das Vorliegen und präzise die Tiefe einer Mandibulainfiltration darstellen können, sind daher zur Gewährleistung einer optimalen Patientenversorgung zu fordern.
Etablierte Verfahren zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Knocheninfiltration beinhalten u.a. die Computertomographie und die Skelettszintigraphie inklusive SPECT. Die CT-Untersuchung liefert eine gute Hart- und insbesondere unter Verwendung von Kontrastmittel ebenfalls gute Weichgewebsdarstellung.

Durch Artefakte infolge metallischer dentaler Restaurationen kann jedoch die Beurteilbarkeit, insbesondere im kritischen Bereich des Alveolarfortsatzes, erheblich reduziert oder bisweilen auch unmöglich sein. Szintigraphisch lässt sich eine erhöhte Osteoblastenaktivität zwar sicher nachweisen, jedoch kann diese auch auf andere Ursachen, wie beispielsweise Entzündungen des Knochens durch dentogene Prozesse zurückzuführen sein.

Die digitale Volumentomographie (DVT) ist ein relativ neues bildgebendes Verfahren, das sich in den letzten Jahren in der radiologischen Diagnostik für verschiedene Fragestellungen im Kopf- und Halsbereich etabliert hat. Obwohl Ähnlichkeiten zur Computertomographie u. a. hinsichtlich der Darstellungsmöglichkeiten bestehen, ist die DVT jedoch als ein eigenständiges Verfahren anzusehen, da es auf einer gänzlich verschiedenen Technik beruht. Eine Evaluation des potentiellen Nutzens dieses neuen Verfahrens und dessen Stellenwert in der Diagnostik der tumorbedingten Knochendestruktion im Vergleich zu etablierten bildgebenden Verfahren ist daher anzustreben.

Die hohe Auflösung der Schnittbilder bei geringer Artefaktanfälligkeit und niedriger Strahlenbelastung sind die Hauptvorteile der DVT. Des Weiteren ist diese Untersuchung rasch und kostengünstig durchzuführen.

Als nachteilig erweist sich die fehlende Weichgewebsdarstellung. Diese ist für die Beurteilung der Tumorausdehnung, für die operative Planung und für die Planung der adjuvanten Strahlentherapie unerlässlich und muss durch andere geeignete Verfahren erbracht werden, idealerweise durch die MRT, welche hochauflösende Schnittbilder liefert.

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob die digitale Volumentomographie ein geeignetes Diagnostikum zum Nachweis einer Infiltration der Mandibula durch Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und zukünftig in Kombination mit einer MRT-Untersuchung ein präzises, relativ wenig strahlenbelastendes Verfahren darstellen kann.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie konnte nicht jeder Knochenhistologie sowohl eine DVT, eine CT, als auch eine Skelettszintigraphie zugeordnet werden. Daher wurde im ersten Schritt zunächst die Übereinstimmung der einzelnen bildgebenden Verfahren mit der jeweils entsprechenden Knochenhistologie als Goldstandard untersucht.

Um einen direkten, statistisch korrekten Vergleich der bildgebenden Verfahren durchführen zu können, wurden in einem zweiten Schritt nur die Patientenfälle untersucht, bei denen sämtliche Untersuchungen zur Verfügung standen.

Dieser Datensatz miteinander gepaarter Fälle von DVT, CT, SPECT und histopathologischem Befund umfasste eine Studiengruppe von 30 Patientenfällen. In der weiteren Analyse wurden stets Daten der gepaarten und der ungepaarten Fallgruppen angegeben.
Vergleicht man nun die gewonnenen Daten der einzelnen Untersuchungsverfahren, so resultierte für die DVT eine relativ hohe Sensitivität von 86 Prozent, jedoch bei vergleichsweise geringer Spezifität. Für die Vorhersagewerte ergeben sich ein hoher negativer prädiktiver Wert (NPV, negative predictive value) von 80 Prozent und ein geringerer positiver prädiktiver Wert (PPV, positive predictive value) von 60 Prozent.

Betrachtet man nun zunächst das Patientenkollektiv, so wird bei Patienten, die an einer Infiltration der Mandibula leiden, entsprechend der hohen Sensitivität, wahrscheinlich ein positiver DVT-Befund resultieren. Im Umkehrschluss wird bei einem negativen DVT-Befund eine Mandibulainfiltration unwahrscheinlich sein.
Bei Patienten, die nicht an einer Mandibulainfiltration leiden, kann aufgrund der geringen Spezifität der DVT in der Hälfte der Fälle ein falsch positives Untersuchungsergebnis resultieren. Die hohe Prävalenz tumorbefallener Mandibeln (47 Prozent) wirkt sich, o. g. Sensitivitäts- und Spezifitätswerte vorausgesetzt, deutlich auf die Vorhersagewerte aus.
Die Vorhersagewerte, lassen die Genauigkeit eines Untersuchungsverfahrens durch Bezug der richtig positiven oder richtig negativen Untersuchungsbefunde auf die Gesamtheit aller positiven bzw. negativen Untersuchungsergebnisse bewerten. In der Bewertung der DVT bedeutet ein hoher NPV, dass ein negativer DVT-Befund wahrscheinlich eine Knocheninfiltration ausschließen kann. Ein positiver DVT-Befund hingegen weist nur in 60 Prozent der durchgeführten Untersuchungen eine Knocheninfiltration korrekt nach.

Es wird zwar der überwiegende Teil der Patienten, die an einer Tumorinfiltration leiden erkannt (hohe Sensitivität), darunter treten aber auch viele falsch-positive Befunde auf (niedrige Spezifität). Eine positive DVT bedeutet demnach keine sichere, sondern nur eine wahrscheinliche Tumorinfiltration (PPV = 60%). Bei negativem DVT- Befund ist jedoch eine Mandibulainfiltration weniger wahrscheinlich (hoher NPV).

Demzufolge eignet sich die DVT aufgrund ihrer hohen Sensitivität zum Nachweis einer Tumorinfiltration der Mandibula, jedoch zeigt die geringe Spezifität an, dass eine hohe falsch-positiv Quote resultieren kann.

Die CT weist hingegen in dieser Studie nur mäßig gute Werte für Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte auf. Verglichen mit der DVT und der Skelettszintigraphie schließt die CT bei einer hohen Spezifität von 75 Prozent bei einer fehlenden Knochenarrosion eine Tumorinfiltration der Mandibula aus.

Ebenfalls wurden ein direkter und ein indirekter Vergleich mit der Skelettszintigraphie vorgenommen, der folgende Ergebnisse lieferte.
Die Szintigraphie erwies sich als sensitivste Methode. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einer vorliegenden Knocheninfiltration die Szintigraphie ein positives Ergebnis lieferte, liegt bei 93 Prozent. Die Spezifität der Skelettszintigraphie war mit nur 31 Prozent in dieser Studie besonders niedrig. Mit hohem NPV von 83 Prozent kann bei einem negativen Szintigraphieergebnis eine Mandibulainfiltration ausgeschlossen werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei positiver Szintigraphie tatsächlich eine histologisch gesicherte Mandibulainfiltration vorliegt, liegt jedoch nur bei 54 Prozent.

Zusammenfassend verhalten sich DVT und Szintigraphie statistisch ähnlich. Die 3-Phasen Skelettszintigraphie und die CT weisen signifikante Unterschiede in der Sensitivität und in der Spezifität auf. Hier erwies sich die Szintigraphie mit 93 Prozent (Konfidenzintervall 0,979 - 0,780) zu 64 Prozent (Konfidenzintervall 0,789 - 0,464) im Vergleich zur CT als sensitiver, wohingegen die CT mit 75 Prozent (Konfidenzintervall 0,870 - 0,573) gegenüber 31 Prozent (Konfidenzintervall 0,491 - 0,176) signifikant spezifischer ist. Diese Ergebnisse wurden ähnlich erwartet, unter Berücksichtigung der Lage der Konfidenzintervalle und der relativ kleinen Fallzahl sowie der Ergebnisse der ungepaarten Analyse sind diese Werte gut nachvollziehbar und entsprechen den Angaben der einschlägigen Fachliteratur.
Zwar bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Parametern für DVT und CT, jedoch zeigten sich auch hier tendenziell Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität. Die geringe Spezifität und der geringe positive Vorhersagewert der DVT im Vergleich zur CT lassen die DVT dieser Studie zufolge zum Ausschluss einer Mandibulainfiltration als wenig geeignet erscheinen.

Werden die Verfahren einzeln in Relation zur Knochenhistologie betrachtet, so kann eine etwas größere Fallzahl ausgewertet werden, jedoch zu Lasten einer direkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Es können daher nur Tendenzen, das jeweilige Untersuchungsverfahren betreffend, formuliert werden. Die Auswertung der 37 Patientenfälle, denen sowohl eine Knochenhistologie, als

auch eine DVT zuzuordnen war, zeigte dass die DVT mit einem Wert von 88 Prozent für den Nachweis einer Mandibulainfiltration verhältnismäßig sensitiv, jedoch mit 52 Prozent wenig spezifisch ist.
Dies korreliert mit der Auswertung der gepaarten Analyse. NPV mit 85 Prozent und PPV mit 58 Prozent liegen ebenfalls in diesem Rahmen.
Im größeren Kollektiv von 58 bzw. 43 Fällen schneiden CT und Szintigraphie im Vergleich der Spezifität und des NPV um je ca. zehn Prozentpunkte besser ab. Dies dürfte in der kleinen Zahl der gepaarten Fälle begründet sein.

Studien der letzten 15 Jahre kommen, was die Zuverlässigkeit von CT, Szintigraphie oder MRT im Nachweis von Tumorinfiltrationen in Gesichtsschädelknochen betrifft, zu teils sehr differenten Ergebnissen.
Meist werden Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV angegeben und anhand dieser Werte die diagnostische Qualität der betreffenden Untersuchungsmethode eingeschätzt.

Die vorliegende Arbeit versucht zunächst bekannte und für das präoperative Staging etablierte radiologische Verfahren wie die CT und die 3-Phasen Skelettszintigraphie miteinander zu vergleichen und in der aktuellen Literatur einzuordnen. Des Weiteren soll die Eignung der DVT als neues Verfahren in der Beurteilung von Tumorinfiltrationen der Mandibula und dessen Stellenwert als Stagingverfahren überprüft und beurteilt werden.

In einer Literaturrecherche wurden insgesamt 16 Studien aus den Jahren 1996 bis 2010 ausgesucht, deren Gegenstand die Beurteilung radiologischer Verfahren wie CT, SPECT oder DVT im Hinblick auf einen Nachweis von Mandibulainfiltrationen durch Malignome der Mundhöhle war.

Da die DVT ein sehr neues Verfahren darstellt ist die Studienlage für die behandelte Fragestellung lediglich auf eine Studie aus dem Jahre 2008 begrenzt. Die übrigen Studien untersuchten die CT, die SPECT, aber auch die MRT und die Positronenemissionstomographie (PET). Auf die beiden letztgenannten Verfahren soll im Folgenden nicht weiter eingegangen werden.

Im Hinblick auf die CT erreichen die Prozentangaben der Sensitivität, teils sehr niedrige Werte von 33 Prozent in einer Studie von Babin (2008) (2), teils Werte von 41.7% bzw. 50 bzw. 53 bzw. 64 Prozent in Studien von Gu (2010), Lane (2000), Imola (2001) und van den Brekel (1998) (19, 27, 31, 53).
Andere Studien ebenfalls älteren und neueren Datums zeigen hohe Werte von 92 bis 100 Prozent bei Acton (2000) und Imaizumi (2006) (1, 26). Mittlere Werte werden von Wiener (2006) und Vidiri (2010) genannt und liegen bei 71,4 und 74 Prozent etwa im Ergebnisbereich dieser Studie (55, 57). Mukherij et al. (2001), geben sogar eine Sensitivität von 100 Prozent an. Im Fall Mukherji et al. gelangen diese herausragenden Ergebnisse nur nachdem die vier Patientenfälle, bei denen der Tumor im Bereich eines zahntragenden Alveolarfortsatzes invadierte, aus der Analyse herausgenommen wurden (36). Beispielsweise Huntley et al. (1996) sehen hier aber die Haupteintrittspforte in die Mandibula, die die CT beim bezahnten, gegenüber dem zahnlosen Patienten schlechter darzustellen vermag (25).
An dieser Stelle der Mandibula könnte die DVT einen entscheidenden diagnostischen Vorteil erbringen.

Die CT bietet einen guten bis sehr guten Spezifitätswert von ca. 78 bis 100 Prozent (2, 18-19, 59), wobei genannt sei, dass von Curran et al. (1996) in einer Vergleichsstudie mit der SPECT ein Wert von 57 Prozent ermittelt wurde. Falsch positive Ergebnisse und die daraus folgende Übertherapie und Form unnötig ausgedehnter Mandibularesektionen werden minimiert. Negative prädiktive Werte reichen von 79 bis 100 Prozent (1, 26, 36, 55). Abgesehen von einem von Imola et al. im Jahre 2001 veröffentlichten, sehr niedrigen Wert von 64 Prozent, wird die CT somit als Methode dargestellt, die zuverlässig unbetroffene Patienten auch als frei von einer Mandibulainfiltration erkennen kann.
Die nachgewiesenermaßen hohe Spezifität der CT vermindert falsch positive Ergebnisse und die daraus evtl. resultierende chirurgische Übertherapie in Form unnötiger Mandibulateilresektionen. Negative prädiktive Werte von 64 bis 100 Prozent zeigen die CT als Methode, aufgrund derer Patienten mit tumorfreien Unterkiefern zuverlässig als tumorfrei vorhergesagt werden können (1, 27, 36, 59).

Hinsichtlich des positiven prädiktiven Wertes werden in Arbeiten von Vidiri (2010), Acton (2000), Imaizumi (2006) und Goerres (2005) Zahlen zwischen 73 und 100 Prozent angegeben (1, 18, 26, 55). Die Studie von Zieron et al. (2001) weist mit 65 Prozent den niedrigsten Wert auf (59).

Im Vergleich erreicht die SPECT eine Sensitivität von 100 Prozent in 5 von 6 Studien. Lediglich in der Studie von Zieron et al. (2001) wird ein Wert von 95 Prozent bestimmt (59). Ein ähnliches Ergebnis lieferte die vorliegende Studie mit 93 bzw. 94 Prozent. Der hohe Sensitivitätswert der SPECT liegt in der Verfahrenstechnik begründet, da jedwede Knochenstoffwechselzunahme in einer Anreicherung von Radionuklid und damit in einer Registrierung in der SPECT resultiert.
Demzufolge werden nahezu alle Patienten erfasst, bei denen auch histologisch eine Mandibulainfiltration nachgewiesen wurde.
Umgekehrt resultiert jedoch auch eine nicht unerhebliche Zahl falsch positiver Befunde, was den Wert der Spezifität deutlich verringert und mit einer Übertherapie des Patienten mit erheblicher Reduktion der Lebensqualität verbunden sein kann (45-46, 49).
Den negativen prädiktiven Wert betreffend liegt die SPECT jedoch in der gesamten untersuchten Studienlage vor der CT, was wiederum durch die Verfahrensweise der Untersuchung erklärt werden kann. Eine negative SPECT schließt eine ossäre Infiltration ebenso wie andere ossäre Affektionen, beispielsweise Entzündungen, mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Auch in der vorliegenden Studie schneidet die SPECT erwartungsgemäß in Sensitivität und NPV besser als die CT ab.
Sie stellt somit ein Verfahren zum sicheren Nachweis und zum sicheren Ausschluss einer Mandibulainfiltration dar. Hingegen muss sie zur Kompensation der geringen Spezifität mit geeigneten Verfahren wie z. B. CT oder MRT kombiniert werden.
Der positive prädiktive Wert trifft eine Aussage über die Eignung eines Verfahrens, kranke Patienten tatsächlich als Erkrankte zu erkennen. Im Falle der SPECT heißt dies, ob ein positives Signal auch mit einer histologisch nachgewiesenen Knocheninfiltration einhergeht. Dieser Parameter ist jedoch bei der SPECT naturgemäß schlechter als bei der CT. Arbeiten von Acton

(2000), Curran (1996) und Zieron (2001) zufolge liegt der PPV der SPECT zwischen 50 und 65 Prozent, Imola (2001) und Schimming (2000) nennen jedoch auch Werte von 79 und gar 91 Prozent (1, 13, 27, 44, 59).

In der vorliegenden Studie wurde ein Wert von 54 bzw. 48 Prozent ermittelt, wobei das 95% Konfidenzintervall 37 und 71 Prozent einschließt. Es besteht demnach ein signifikanter Unterschied zwischen den hier erzielten Resultaten und den Ergebnissen der Studien von Imola (2001) und Schimming (2000).

In der Literaturrecherche ließen sich bis dato nur zwei andere Studien zum Thema DVT und Mandibulainfiltration finden. Eine Studie von Closmann und Schmidt (2007) untersucht nur drei Patienten auf eine histologisch nachgewiesene Mandibulainfiltration, wobei hier auch ein Fall mit einem Osteosarkom eingeschlossen wurde. Diese Studie kann daher leider nicht zum weiteren Vergleich herangezogen werden (10).
Hendrikx et al. veröffentlichten im Jahre 2010 eine retrospektive Studie zum Thema: „Cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma: results of the preliminary study“. Im Rahmen dieser Studie wurde ein Patientenkollektiv von 23 Patienten untersucht, die alle an einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut erkrankt waren, welches an den Unterkiefer angrenzt oder diesem im Bereich der fixierten Gingiva aufsitzt. Es wurden von Hendrikx et al. (2010) Scores gewählt, die ebenfalls in vier Stufen von „keine Invasion“ bis „sichere Invasion“ einteilten. Neben der DVT wurden vergleichend weitere radiologische Verfahren wie OPG (Orthopantomographie) und MRT untersucht. Goldstandard war auch in dieser Arbeit der Befund der Knochenhistologie. Die Auswertung der DVT-Aufnahmen erfolgte von Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen. Diese sichteten und klassifizierten auch die von Radiologen erstellten Befunde der MRT-Untersuchungen. Für die DVT resultierte bei einem 95 Prozent Konfidenzintervall von 0,74 bis 0,91 eine Sensitivität von 91 Prozent. Die Spezifität lag bei 100 Prozent (Konfidenzintervall 0,85 bis 1). Als Ergebnis ihrer Studie folgern Hendrikx et al. (2010), dass die DVT ein wichtiges diagnostisches Instrument im Rahmen der Voruntersuchungen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundschleimhaut und Verdacht auf eine

Mandibulainfiltration darstellen könnte. Der diagnostische Wert sei aber durch die relativ geringe Spezifität eingeschränkt.
Werden die oben genannten Werte mit den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werten verglichen, so zeigt sich eine vergleichbare Sensitivität von 86 bzw. 88 Prozent gegenüber 91 Prozent. Die Spezifität der DVT in beiden Studien weichen jedoch stark voneinander ab. Hier gibt Hendrikx (2010) einen Wert von 100 Prozent an, in der vorliegenden Arbeit wird jedoch lediglich ein Spezifitätswert von 50 bzw. 52 Prozent errechnet. Während die Abweichung der Sensitivitäten bei einem 95% Konfidenzintervall von laut Hendrikx (2010) 0,740 bis 0,909 bzw. 0,69 bis 0,94 nach dieser Studie nicht signifikant sind, so verhalten sich die Ergebnisse der Spezifität anders.
Sind es bei Hendrikx (2010) 100 Prozent (95 % Konfidenzintervall 0,845 bis 1), so erreicht die DVT in der vorliegenden Studie 50 bzw. 52, je nachdem ob gepaarte oder die etwas größere Gruppe der ungepaarten Fälle betrachtet wird. Das Konfidenzintervall liegt hierbei zwischen 0,33 und 0,67. Die Spezifitätswerte weichen also signifikant voneinander ab.

Betrachtet man die negativen prädiktiven Werte, so unterscheiden sich diese mit 92 Prozent nach Hendrikx (2010) und 80 bzw. 85 Prozent nach der vorliegenden Arbeit deutlich, liegen aber im Rahmen dessen, was vom Konfidenzintervall eingeschlossen wird. Eine signifikante Abweichung besteht daher nicht.

Die Ergebnisse der positiven prädiktiven Werte weichen hingegen mit 100 Prozent nach Hendrikx et al. (2010) gegenüber 60 bzw. 58 Prozent in der vorliegenden Studie signifikant voneinander ab.

Die Arbeit von Hendrikx (2010) und die vorliegende Arbeit könnten aus den im Folgenden genannten Gründen in ihren Ergebnissen, insbesondere des Wertes für die Spezifität und des positiven prädiktiven Wertes, differieren (23).

Die Entscheidung über die Notwendigkeit und Ausdehnung einer Mandibularesektion erfolgte anhand der Beurteilung des klinischen Untersuchungsbefundes, des OPG-, DVT- und MRT- Befundes. Je nachdem,

welcher Untersuchungsmethode von Fall zu Fall die größte Aussagekraft beigemessen wurde, wurde eine Kontinuitätsresektion, eine Kastenresektion oder keine Osteotomie durchgeführt. Die Gewichtung der einzelnen Untersuchungen geht allerdings nicht aus der Arbeit hervor. Diese inkonsistente Vorauswahl könnte zu einer Verschiebung der Spezifität und des PPV geführt haben.

Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Studie die DVT ausschließlich sekundär in die Operationsplanung und die Entscheidung bezüglich des Therapiekonzeptes einbezogen. In der vorliegenden Studie, die retrospektiven Charakter trägt, erfolgte die Entscheidung über die Therapieausdehnung lediglich anhand der CT und der SPECT, die in Abhängigkeit vom klinischen, oder vom CT- Befund angefertigt wurde.
Im Rahmen des präoperativen Stagings erfolgte generell eine Computertomographie des Gesichtsschädels und des Halses als primäres radiologisches Diagnostikum. Nach Befund der CT- Untersuchung sowie bei klinischem Verdacht auf eine Mandibulabeteiligung wurde stets eine SPECT als ergänzende Untersuchung angefertigt und hiernach das operative Vorgehen festgelegt. Es erfolgte keine Operation nach Diagnostik nur in der Konstellation DVT / SPECT.
Diesen diagnostischen Algorithmus unterstützen unter anderem auch Aussagen von van Cann (2006 und 2008), Imola (2001) und Zieron (2001) (27, 50-51, 59).
Die Diskrepanz der Spezifität wie auch der positiven prädiktiven Werte könnte darauf zurückzuführen sein, dass hierdurch eine Verschiebung in der präoperativen Patientenauswahl der beiden Studien erfolgte. Während in dieser Studie, die gepaarten Fälle betreffend, ein direkter Vergleich aller involvierten Diagnostika und der statistischen Analyse möglich ist.
Die in der vorliegenden Studie eingeschlossene SPECT kann eine ossäre Beteiligung anhand der Studienlage sicher ausschließen.
Die Ausdehnung der ossären Destruktion bzw. die Infiltrationstiefe aus beiden Studien zu vergleichen, böte daher eine weitere wichtige Option zur Bewertung der Konsistenz des untersuchten Patientengutes.

Während die DVT nach Hendrikx et al. (2010) eine vielversprechende neue Technik zur präoperativen Diagnostik und zuverlässiger Planung des operativen Umfanges in näherer Zukunft darstellen könnte, muss aus dieser Studie geschlossen werden, dass eine weitere Untersuchung mit größerem Patientengut als in den beiden Studien erfolgen sollte, bevor die diagnostische Wertigkeit der DVT im Hinblick auf Mandibulainfiltrationen hinreichend beurteilt werden kann. Ebenso sollte das Studiendesign als prospektive Studie mit gleichwertiger Auswertung aller diagnostischen Verfahren und deren Einbeziehung in die Therapieplanung ausgelegt werden.

Die anfangs gestellten Fragen zum neuen bildgebenden Verfahren DVT in der Diagnostik von tumorbedingten Knocheninfiltration der Mandibula können wie folgt beantwortet werden:

1. Im Rahmen der vorliegenden Studie und in Anbetracht der derzeit noch geringen Datenlage scheint die DVT aufgrund einer hohen Sensitivität zum Nachweis von Tumorinfiltrationen der Mandibula geeignet. Es zeigt sich jedoch auch eine hohe Quote falsch-positiver Befunde. Dies kann in einer übermäßig ausgedehnten Knochenresektion, mit der folgenden unnötig hohen Defektmorbidität resultieren.

2. Die DVT ist in dieser Studie in ihrer Aussagekraft am ehesten vergleichbar mit der SPECT. Sie ist der SPECT in Hinblick auf die Sensitivität leicht unterlegen. Hingegen weist die DVT eine etwas bessere Spezifität auf.
   Im Punkt der Spezifität unterliegt die DVT jedoch deutlich, wenn auch nicht signifikant der CT, deren Sensitivität jedoch gegenüber der DVT deutlich geringer ausfällt.

3. Die Schwächen der DVT liegen der vorliegenden Studie nach eindeutig in ihrer geringen Spezifität und dem geringen positiven prädiktiven Wert.
   Des Weiteren weist die DVT eine verfahrensbedingte Schwäche auf, da sie als native Röntgentechnik, unter Verzicht auf

Kontrastmittelapplikation, weichgewebige Strukturen unzureichend darzustellen vermag.
Unter statistischen Gesichtspunkten können als Vorzüge eine hohe Sensitivität und ein guter negativer prädiktiver Wert genannt werden. Verfahrenstechnische Begründung sind die hohe Auflösung der DVT und ihre geringe Artefaktanfälligkeit.

4. Zur Durchführung eines verlässlichen präoperativen Stagings, welches die Beurteilung unterschiedlichster hart- und weichgewebiger Strukturen der Kopf- / Halsregion einschließt, könnte die DVT zur alleinig ossären Diagnostik einer geeigneten, weichteiloptimierten Untersuchungsmethode wie der MRT sinnvoll zur Seite gestellt werden.

5 Zusammenfassung

Wird im Rahmen des präoperativen Stagings eine Mandibulainfiltration durch ein Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut diagnostiziert, so wird bei kurativem Therapieansatz zur Gewährleistung einer radikalen Tumorresektion eine knöcherne Resektion vorgenommen. Diese kann unterschiedliche Formen annehmen und variabel in der Mandibula verlaufen. Besonders eine Kontinuitätsresektion hat gravierende Auswirkungen sowohl auf die Operationsplanung hinsichtlich einer knöchernen Rekonstruktion, als auch auf die adjuvante Behandlung und Prognose, auf die posttherapeutische Morbidität sowie langfristig auf die Lebensqualität des Patienten.

Daher ist eine präzise präoperative Diagnostik mit Hilfe bildgebender Verfahren zur sicheren Operationsplanung unerlässlich. Die digitale Volumentomographie stellt ein relativ neues radiologisches Verfahren dar, welches derzeit im Wesentlichen auf Detailfragestellungen in den Gebieten der Zahnheilkunde, der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie oder der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde angewandt wird. Vorteile der DVT sind die geeignete Auflösung von unter 1 mm Voxelgröße, die geringe Anfälligkeit gegenüber metallbedingten Artefakten wie beispielsweise Zahnprothesen, relativ geringe Strahlenbelastung, leichte Verfügbarkeit und Kosteneffektivität. Nachteilig ist die aufgrund fehlender Konstrastmittelapplikation unzureichende Darstellung weichgewebiger Strukturen.
Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob die DVT zur exakten Beurteilung des Vorliegens und des Ausmaßes einer Knochenarrosion sowie der Darstellung der Ausdehnung und Tiefe einer Tumorinfiltration der Mandibula geeignet ist.
Hierzu wurde ein von 2008 bis 2011 erhobener Datensatz retrospektiv ausgewertet. Vergleichend wurden Computertomographien und Mehrphasenskelettszintigraphien in die Studie einbezogen. Als Goldstandard diente der histopathologische Untersuchungsbefund der Mandibularesektate.
Als Besonderheit dieser Studie ist anzuführen, dass ein direkter Vergleich von DVT, CT, SPECT und Histologie über eine Kohorte von 30 Patientenfällen möglich war.

Zur Einordnung der Verfahren in die aktuelle Studienlage wurden diese zudem einzeln über den gesamten, 149 Fälle umfassenden Datensatz ausgewertet. Durch diese ungepaarten Fälle lag eine größere Fallzahl zur Analyse vor.
In der Auswertung zeigte die DVT sowohl in der gepaarten, als auch in der ungepaarten Fallgruppe eine hohe Sensitivität und gute negative prädiktive Werte, welche an die in dieser Studie ermittelten Werte der SPECT heranreichten. Spezifität und negative prädiktive Werte fielen jedoch verglichen mit der CT niedrig aus. Die in der Literatur von 1996 bis 2012 genannten Ergebnisse deckten sich größtenteils mit dem Konfidenzintervall der ermittelten Werte. Allerdings wies die DVT verglichen mit der Arbeit von Hendrikx et al. (2010) eine signifikant geringere Spezifität auf (23). Die positiven prädiktiven Werte waren ebenfalls erheblich geringer, jedoch nicht signifikant. Die hohe Sensitivität der DVT zeigt an, dass bei einem Patienten, der an einer Mandibulainfiltration leidet, wahrscheinlich durch das DVT diese auch nachgewiesen wird. Da allerdings in dieser Studienpopulation die Prävalenz von Mandibulainfiltrationen sehr hoch ist, so ist sehr wahrscheinlich, dass bei positivem DVT-Befund eine Knocheninfiltration vorliegt.
Es kann gefolgert werden, dass sich die DVT derzeit unter Berücksichtigung der sehr begrenzten Studienlage als eine wertvolle Untersuchungsmethode zum Nachweis einer Knocheninfiltration entwickeln könnte, dass aber derzeit aufgrund der geringen Spezifität eine hinreichende Genauigkeit hinsichtlich des Ausschlusses einer Mandibulainfiltration nicht gegeben ist. Dies könnte zu unnötig ausgedehnten Resektionen von Unterkieferteilen mit der damit einhergehenden deutlichen Reduktion der postoperativen Lebensqualität und eines hohen rehabilitativen Aufwandes führen.
Abschließend ist anzumerken, dass weitere Untersuchungen mit größerem Patientengut als in den beiden Studien erfolgen müssen, bevor die diagnostische Wertigkeit der DVT im Hinblick auf Mandibulainfiltrationen hinreichend beurteilt werden kann. Ebenso sollte das Studiendesign als prospektive Studie mit gleichwertiger Auswertung jedes diagnostischen Verfahrens und dessen Einbeziehung in die Therapieplanung ausgelegt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Acton, C.H., C. Layt, R. Gwynne, R. Cooke, and D. Seaton, *Investigative modalities of mandibular invasion by squamous cell carcinoma.* Laryngoscope, 2000. **110**(12): p. 2050-5.

2. Babin, E., C. Desmonts, M. Hamon, H. Benateau, and M. Hitier, *PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas.* Clin Otolaryngol, 2008. **33**(1): p. 47-51.

3. Bares, R., *Leitlinie Skelettszintigraphie.* Nuklearmedizin, 1999. **38**(6A): p. 251-3.

4. Becker, S.T., M. Menzebach, T. Kuchler, K. Hertrampf, H.J. Wenz, and J. Wiltfang, *Quality of life in oral cancer patients--effects of mandible resection and socio-cultural aspects.* J Craniomaxillofac Surg, 2012. **40**(1): p. 24-7.

5. Bolzoni, A., J. Cappiello, C. Piazza, G. Peretti, R. Maroldi, D. Farina, and P. Nicolai, *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.

6. Brown, J.S., N. Kalavrezos, J. D'Souza, D. Lowe, P. Magennis, and J.A. Woolgar, *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.

7. Brown, J.S., D. Lowe, N. Kalavrezos, J. D'Souza, P. Magennis, and J. Woolgar, *Patterns of invasion and routes of tumor entry into the mandible by oral squamous cell carcinoma.* Head Neck, 2002. **24**(4): p. 370-83.

8. Chan, K.W., M.V. Merrick, and R. Mitchell, *Bone SPECT to assess mandibular invasion by intraoral squamous-cell carcinomas.* J Nucl Med, 1996. **37**(1): p. 42-5.

9. Chaturvedi, A.K., E.A. Engels, W.F. Anderson, and M.L. Gillison, *Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States.* J Clin Oncol, 2008. **26**(4): p. 612-9.

10. Closmann, J.J. and B.L. Schmidt, *The use of cone beam computed tomography as an aid in evaluating and treatment planning for mandibular cancer.* J Oral Maxillofac Surg, 2007. **65**(4): p. 766-71.

11. Cooper, J.S., K. Porter, K. Mallin, H.T. Hoffman, R.S. Weber, K.K. Ang, E.G. Gay, and C.J. Langer, *National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update.* Head Neck, 2009. **31**(6): p. 748-58.

12. Curado, M.P. and M. Hashibe, *Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer.* Curr Opin Oncol, 2009. **21**(3): p. 194-200.

13. Curran, A.J., M. Toner, A. Quinn, G. Wilson, and C. Timon, *Mandibular invasion diagnosed by SPECT.* Clin Otolaryngol Allied Sci, 1996. **21**(6): p. 542-5.

14. Ebrahimi, A., R. Murali, K. Gao, M.S. Elliott, and J.R. Clark, *The prognostic and staging implications of bone invasion in oral squamous cell carcinoma.* Cancer, 2011.

15. Fröhlich, M., P. Bernstein, H.R. Metelmann, and M. Mohner, *[The epidemiology of lip and mouth malignancies].* Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1992. **37**: p. 1-3.

16. Genden, E.M., A. Ferlito, C.E. Silver, R.P. Takes, C. Suarez, R.P. Owen, M. Haigentz, Jr., S.J. Stoeckli, A.R. Shaha, A.D. Rapidis, J.P. Rodrigo, and A. Rinaldo, *Contemporary management of cancer of the oral cavity.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010. **267**(7): p. 1001-17.

17. Genden, E.M., A. Rinaldo, A. Jacobson, A.R. Shaha, C. Suarez, J. Lowry, A.C. Urquhart, J.A. Werner, P.J. Gullane, and A. Ferlito, *Management of*

mandibular invasion: when is a marginal mandibulectomy appropriate? Oral Oncol, 2005. **41**(8): p. 776-82.

18. Goerres, G.W., D.T. Schmid, B. Schuknecht, and E.G. K., *Bone Invasion in Patients with Oral Cavity Cancer: Comparison of Conventional CT with PET/CT and SPECT/CT.* Radiology, 2005. **2005**(237): p. 281-287.

19. Gu, D.H., D.Y. Yoon, C.H. Park, S.K. Chang, K.J. Lim, Y.L. Seo, E.J. Yun, C.S. Choi, and S.H. Bae, *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.

20. Guerra, M.F., F.J. Campo, L.N. Gias, and J.S. Perez, *Rim versus sagittal mandibulectomy for the treatment of squamous cell carcinoma: two types of mandibular preservation.* Head Neck, 2003. **25**(12): p. 982-9.

21. Hashibe, M., P. Brennan, S.C. Chuang, S. Boccia, X. Castellsague, C. Chen, M.P. Curado, L. Dal Maso, A.W. Daudt, E. Fabianova, L. Fernandez, V. Wunsch-Filho, S. Franceschi, R.B. Hayes, R. Herrero, K. Kelsey, S. Koifman, C. La Vecchia, P. Lazarus, F. Levi, J.J. Lence, D. Mates, E. Matos, A. Menezes, M.D. McClean, J. Muscat, J. Eluf-Neto, A.F. Olshan, M. Purdue, P. Rudnai, S.M. Schwartz, E. Smith, E.M. Sturgis, N. Szeszenia-Dabrowska, R. Talamini, Q. Wei, D.M. Winn, O. Shangina, A. Pilarska, Z.F. Zhang, G. Ferro, J. Berthiller, and P. Boffetta, *Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. **18**(2): p. 541-50.

22. Heck, J.E., J. Berthiller, S. Vaccarella, D.M. Winn, E.M. Smith, O. Shan'gina, S.M. Schwartz, M.P. Purdue, A. Pilarska, J. Eluf-Neto, A. Menezes, M.D. McClean, E. Matos, S. Koifman, K.T. Kelsey, R. Herrero, R.B. Hayes, S. Franceschi, V. Wunsch-Filho, L. Fernandez, A.W. Daudt, M.P. Curado, C. Chen, X. Castellsague, G. Ferro, P. Brennan, P. Boffetta, and M. Hashibe, *Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in*

the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. Int J Epidemiol, 2010. **39**(1): p. 166-81.

23. Hendrikx, A.W., T. Maal, F. Dieleman, E.M. Van Cann, and M.A. Merkx, *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.

24. Hennessey, P.T., W.H. Westra, and J.A. Califano, *Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications.* J Dent Res, 2009. **88**(4): p. 300-6.

25. Huntley, T.A., I. Busmanis, P. Desmond, and D. Wiesenfeld, *Mandibular invasion by squamous cell carcinoma: a computed tomographic and histological study.* Br J Oral Maxillofac Surg, 1996. **34**(1): p. 69-74.

26. Imaizumi, A., N. Yoshino, I. Yamada, K. Nagumo, T. Amagasa, K. Omura, N. Okada, and T. Kurabayashi, *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.

27. Imola, M.J., M. Gapany, F. Grund, H. Djalilian, S. Fehling, and G. Adams, *Technetium 99m single positron emission computed tomography scanning for assessing mandible invasion in oral cavity cancer.* Laryngoscope, 2001. **111**(3): p. 373-81.

28. Jerjes, W., T. Upile, A. Petrie, A. Riskalla, Z. Hamdoon, M. Vourvachis, K. Karavidas, A. Jay, A. Sandison, G.J. Thomas, N. Kalavrezos, and C. Hopper, *Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients.* Head Neck Oncol, 2010. **2**: p. 9.

29. Jimi, E., H. Furuta, K. Matsuo, K. Tominaga, T. Takahashi, and O. Nakanishi, *The cellular and molecular mechanisms of bone invasion by oral squamous cell carcinoma.* Oral Dis, 2011. **17**(5): p. 462-8.

30. Lambert, R., C. Sauvaget, M. de Camargo Cancela, and R. Sankaranarayanan, *Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011. **23**(8): p. 633-41.

31. Lane, A.P., R.A. Buckmire, S.K. Mukherji, H.C. Pillsbury, 3rd, and S.D. Meredith, *Use of computed tomography in the assessment of mandibular invasion in carcinoma of the retromolar trigone.* Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. **122**(5): p. 673-7.

32. Loubele, M., R. Jacobs, F. Maes, F. Schutyser, D. Debaveye, R. Bogaerts, W. Coudyzer, D. Vandermeulen, J. van Cleynenbreugel, G. Marchal, and P. Suetens, *Radiation dose vs. image quality for low-dose CT protocols of the head for maxillofacial surgery and oral implant planning.* Radiat Prot Dosimetry, 2005. **117**(1-3): p. 211-6.

33. Ludlow, J.B. and M. Ivanovic, *Comparative dosimetry of dental CBCT devices and 64-slice CT for oral and maxillofacial radiology.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008. **106**(1): p. 106-14.

34. Mah, J. and D. Hatcher, *Current status and future needs in craniofacial imaging.* Orthod Craniofac Res, 2003. **6 Suppl 1**: p. 10-6; discussion 179-82.

35. Momin, M.A., K. Okochi, H. Watanabe, A. Imaizumi, K. Omura, T. Amagasa, N. Okada, N. Ohbayashi, and T. Kurabayashi, *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.

36. Mukherji, S.K., D.L. Isaacs, A. Creager, W. Shockley, M. Weissler, and D. Armao, *CT detection of mandibular invasion by squamous cell carcinoma of the oral cavity.* AJR Am J Roentgenol, 2001. **177**(1): p. 237-43.

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

38. Ord, R.A., M. Sarmadi, and J. Papadimitrou, *A comparison of segmental and marginal bony resection for oral squamous cell carcinoma involving the mandible.* J Oral Maxillofac Surg, 1997. **55**(5): p. 470-7; discussion 477-8.

39. Pandey, M., L.P. Rao, S.R. Das, A. Mathews, E.M. Chacko, and B.R. Naik, *Patterns of mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma of the mandibular region.* World J Surg Oncol, 2007. **5**: p. 12.

40. Patel, R.S., R. Dirven, J.R. Clark, B.D. Swinson, K. Gao, and C.J. O'Brien, *The prognostic impact of extent of bone invasion and extent of bone resection in oral carcinoma.* Laryngoscope, 2008. **118**(5): p. 780-5.

41. Rogers, S.N., J. Devine, D. Lowe, P. Shokar, J.S. Brown, and E.D. Vaugman, *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.

42. Rogers, S.N., J. Scott, A. Chakrabati, and D. Lowe, *The patients' account of outcome following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer using a 'quality of life' questionnaire.* Eur J Cancer Care (Engl), 2008. **17**(2): p. 182-8.

43. Scarfe, W.C., A.G. Farman, and P. Sukovic, *Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice.* J Can Dent Assoc, 2006. **72**(1): p. 75-80.

44. Schimming, R., F.D. Juengling, G. Lauer, C. Altehofer, and R. Schmelzeisen, *Computer-aided 3-D 99mTc-DPD-SPECT reconstruction to assess mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinoma: diagnostic improvement or not?* J Craniomaxillofac Surg, 2000. **28**(6): p. 325-30.

45. Schliephake, H., F.W. Neukam, R. Schmelzeisen, B. Varoga, and H. Schneller, *Long-term quality of life after ablative intraoral tumour surgery.* J Craniomaxillofac Surg, 1995. **23**(4): p. 243-9.

46. Schliephake, H., K. Ruffert, and T. Schneller, *Prospective study of the quality of life of cancer patients after intraoral tumor surgery.* J Oral Maxillofac Surg, 1996. **54**(6): p. 664-9; discussion 669-70.

47. Shaha, A.R., R.H. Spiro, J.P. Shah, and E.W. Strong, *Squamous carcinoma of the floor of the mouth.* Am J Surg, 1984. **148**(4): p. 455-9.

48. Sirona, *Gebrauchsanweisung Galileos.* Sirona Dental Systems, 2008: p. 11-41.

49. Van Cann, E.M., M. Dom, R. Koole, M.A. Merkx, and P.J. Stoelinga, *Health related quality of life after mandibular resection for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma.* Oral Oncol, 2005. **41**(7): p. 687-93.

50. Van Cann, E.M., R. Koole, W.J. Oyen, J.W. de Rooy, P.C. de Wilde, P.J. Slootweg, M. Schipper, M.A. Merkx, and P.J. Stoelinga, *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.

51. Van Cann, E.M., W.J. Oyen, R. Koole, and P.J. Stoelinga, *Bone SPECT reduces the number of unnecessary mandibular resections in patients with squamous cell carcinoma.* Oral Oncol, 2006. **42**(4): p. 409-14.

52. Van Cann, E.M., P.J. Slootweg, P.C. de Wilde, I. Otte-Holler, R. Koole, P.J. Stoelinga, and M.A. Merkx, *The prediction of mandibular invasion by squamous cell carcinomas with the expression of osteoclast-related cytokines in biopsy specimens.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2009. **38**(3): p. 279-84.

53. van den Brekel, M.W., R.W. Runne, L.E. Smeele, R.M. Tiwari, G.B. Snow, and J.A. Castelijns, *Assessment of tumour invasion into the mandible: the value of different imaging techniques.* Eur Radiol, 1998. **8**(9): p. 1552-7.

54. van der Waal, R. and I. van der Waal, *Oral non-squamous malignant tumors; diagnosis and treatment.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2007. **12**(7): p. E486-91.

55. Vidiri, A., A. Guerrisi, R. Pellini, V. Manciocco, R. Covello, O. Mattioni, I. Guerrisi, S. Di Giovanni, G. Spriano, and M. Crecco, *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.

56. Weinberg, M.A. and D.J. Estefan, *Assessing oral malignancies.* Am Fam Physician, 2002. **65**(7): p. 1379-84.

57. Wiener, E., C. Pautke, T.M. Link, A. Neff, and A. Kolk, *Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity.* Eur J Radiol, 2006. **58**(1): p. 113-8.

58. Wong, R.J., S.B. Keel, R.J. Glynn, and M.A. Varvares, *Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma.* Laryngoscope, 2000. **110**(1): p. 65-72.

59. Zieron, J.O., I. Lauer, S. Remmert, and P. Sieg, *Single photon emission tomography: scintigraphy in the assessment of mandibular invasion by head and neck cancer.* Head Neck, 2001. **23**(11): p. 979-84.

60. Zöller, J.E., *Digitale Volumentomographie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Grundlagen, Diagnostik und Behandlungsplanung.* 2007: Quintessenz.

7 Danksagung

Herzlich danke ich allen an der Erstellung dieser Arbeit beteiligten Menschen, insbesondere meiner Familie, mit meiner Partnerin, meinen Eltern und Geschwistern und natürlich meinem besten Freund für ihre verständnisvolle, geduldige, stete, liebevolle, kraftspendende Unterstützung.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei meinem Chef Herrn Prof. Dr. Dr. Peter Sieg nicht nur für die Bereitstellung von Materialien und des Arbeitsplatzes, sondern auch die kontinuierliche, außerordentlich hilfreiche Motivation diese Arbeit zügig zu verfolgen.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt Herrn Privatdozent Dr. Dr. Samer Hakim für die Überlassung der interessanten Themenstellung, die exzellente Betreuung und seine ständige Gesprächs- und unermüdliche Hilfsbereitschaft.

Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Dr. Hemmelmann bedanken, die mir im Hinblick auf Studienplanung und statistische Auswertung gerne zur Seite gestanden hat.

Zu guter Letzt möchte ich der im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten gedenken, von denen bereits manche ihrer onkologischen Grunderkrankung erlegen sind. Ich hoffe, dass Ergebnisse dieser Studie vielleicht ein wenig zur Verbesserung der Lebensqualität oder Minderung der Morbidität unserer Patienten beitragen können.