

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
des Virchow - Klinikums
Medizinische Fakultät Charité
der Humboldt - Universität zu Berlin
Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Bier

Dissertation
zum Thema:

Zuverlässigkeit und klinischer Stellenwert der intraoperativen
Schnellschnittdiagnostik bei Tumorpatienten der Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie des Virchow - Klinikums Berlin

zur
Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt - Universität zu Berlin

von
J. Thomas Neisius

Dekan: Prof. Dr. M. Dietel

Gutachter: 1. Prof. Dr. Dr. B. Hell
2. PD Dr. Dr. K. D. Wolff
3. Prof. Dr. Dr. M. Herzog

eingereicht: November 1997
Datum der Promotion: 23.3.1998

Für Erna und Hermann

Zuverlässigkeit und klinischer Stellenwert der intraoperativen
Schnellschnittdiagnostik bei Tumorpatienten der Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie
des Virchow - Klinikums Berlin

Eine retrospektive Studie von 1988 bis 1994

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	5
2 SCHRIFTTUM	8
2.1 EPIDEMIOLOGIE	8
2.2 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	9
2.3 TUMOREN	10
2.3.1 Epitheliale Tumoren	10
2.3.1.1 PLATTENEPITHELKARZINOME	10
2.3.1.2 BASALIOME	13
2.3.2 Adenoide Tumoren	15
2.3.2.1 MALIGNNE SPEICHELDRÜSENTUMOREN	15
2.3.2.2 BENIGNE SPEICHELDRÜSENTUMOREN	16
2.3.3 Lymphatische Tumoren	17
2.3.4 Odontogene Tumoren	18
2.3.5 Sonstige Tumoren	19
2.4 LYMPHABFLUßWEGE	20
2.4.1 Lokalisation	20
2.4.2 Lymphknotenmetastasen	21
2.5 FERNMETASTASEN	21
2.6 TUMORSTAGING	22
2.7 KLINISCHE METHODEN	23
2.7.1 Chirurgische Behandlungsmethoden	23
2.7.1.1 ALLGEMEINE PRINZIPIEN	23
2.7.1.2 BIOPSIETECHNIKEN	24
2.7.1.3 RESEKTIONSVERFAHREN	25
2.7.1.4 DEFEKTDECKUNGSARTEN	27
2.7.1.5 WEITERE BEHANDLUNGSMETHODEN	27
2.7.2 Histologische Untersuchungsmethoden	28
2.7.2.1 SCHNELLSCHNITTE	28
2.7.2.2 PARAFFINSCHNITTE	29
2.7.2.3 IMMUNHISTOLOGISCHE MIKROSKOPIE	29
2.8 AUFGABENSTELLUNG	30

3 MATERIAL UND METHODE	32
3.1 PATIENTENGUT	32
3.1.1 Datenerhebung	32
3.1.1.1 GEWINNUNG	32
3.1.1.2 AUSSCHLUß.....	33
3.1.2 Datenaufbereitung	34
3.1.2.1 UMFANG	34
3.1.2.2 AUFBAU.....	34
3.1.2.3 UNTERGRUPPEN	35
3.1.2.4 VERGLEICHSGRÖßEN	35
3.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG	36
3.2.1 Univariate Analyse	36
3.2.2 Diagnostischer Test	36
3.2.3 Überlebensanalyse	37
3.2.3.1 AKTUARSMETHODE / LIFE TABLE METHODE	38
3.2.3.2 KAPLAN - MEIER SCHÄTZUNG.....	38
3.3 TECHNISCHE HILFSMITTEL	38
4 ERGEBNISSE	39
4.1 VERTEILUNG UND HÄUFIGKEITEN	39
4.1.1 Tumorverteilung	39
4.1.1.1 ALLE TUMOREN.....	39
4.1.1.2 ALLE MALIGNOME.....	41
4.1.1.3 ORALE MALIGNOME	41
4.1.2 Häufige Malignome	42
4.1.2.1 KARZINOME	42
4.1.2.2 BASALIOME.....	43
4.1.2.3 MALIGNEN SPEICHELDRÜSENTUMOREN.....	44
4.2 RELIABILITÄT UND RELEVANZ DER SCHNELLSCHNITTE	45
4.2.1 Schnellschnitte zur Diagnose.....	45
4.2.2 Schnellschnitte zur Lymphknotenbeurteilung	48
4.2.3 Schnellschnitte zur Beurteilung der Randfreiheit	50
4.3 FOLLOW UP	54
4.3.1 Alle Tumoren	54
4.3.2 Karzinome.....	56
4.3.2.1 UNTERSCHIEDUNG NACH RANDBEFUND.....	58
4.3.2.2 UNTERSCHIEDUNG NACH VORBEHANDLUNG	60
4.3.2.3 UNTERSCHIEDUNG NACH LOKALISATION.....	61
4.3.2.4 UNTERSCHIEDUNG NACH STADIUM DES PRIMÄRTUMORS	64
4.3.3 Basaliome	65
4.3.3.1 UNTERSCHIEDUNG NACH RANDBEFUND.....	66
4.3.3.2 UNTERSCHIEDUNG NACH VORBEHANDLUNG	67
4.3.3.3 UNTERSCHIEDUNG NACH LOKALISATION.....	68
4.3.4 Speicheldrüsentumoren	70
4.3.4.1 MALIGNEN SPEICHELDRÜSENTUMOREN.....	70
4.3.4.2 BENIGNE SPEICHELDRÜSENTUMOREN.....	71
4.3.5 Ameloblastome	71
5 DISKUSSION	72

5.1 ALLGEMEINES	72
5.2 SCHNELLSCHNITTE	74
5.2.1 Diagnose	74
5.2.2 Lymphknotenbeurteilung	78
5.2.3 Randfreiheit	80
5.3 REZIDIVVERHALTEN	83
5.3.1 Alle Tumoren	83
5.3.2 Karzinome	85
5.3.2.1 RANDBEFUNDE	86
5.3.2.2 VORBEHANDLUNG	86
5.3.2.3 LOKALISATION	87
5.3.2.4 STADIUM	89
5.3.3 Basaliome	90
5.3.3.1 RANDBEFUNDE	90
5.3.3.2 VORBEHANDLUNG	90
5.3.3.3 LOKALISATION	91
5.3.4 Speicheldrüsentumoren	92
5.3.4.1 MALIGNEN SPEICHELDRÜSENTUMOREN	92
5.3.4.2 BENIGNE SPEICHELDRÜSENTUMOREN	92
5.3.5 Ameloblastome	92
6 ZUSAMMENFASSUNG	93
7 LITERATURLISTE	98
8 ANHANG	105
TABELLENVERZEICHNIS	105
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	106
DANKSAGUNG	107
LEBENS LAUF	108
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	109

1 EINLEITUNG

Neben der Sanierung des malignen Prozesses ist bei Patienten mit Tumoren des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereiches die möglichst frühzeitige funktionelle und ästhetische Rehabilitation von Bedeutung. Zusätzlich zur Ermöglichung einer guten Prognose soll dem Patienten auch eine größtmögliche Lebensqualität erhalten werden (Seidler, 1978).

Schon in der ersten Sitzung wird dabei einerseits die sichere Entfernung des Tumors und der befallenen Strukturen und andererseits die Belassung von möglichst viel gesundem Gewebe angestrebt. Dadurch werden sensible Strukturen geschützt und eine sofortige plastisch-chirurgische Rekonstruktion von Form und Funktion ermöglicht (Mühling, 1992).

Voraussetzung dafür ist die sichere Diagnose, die Beurteilung der Resektion des Primärtumors im Gesunden sowie der Ausschluß einer Metastasierung schon während der Operation (Neukam, 1988).

Schnellschnitte sollen intraoperativ bei der Beurteilung der Dignität des Prozesses und bei der Entscheidung über den weiteren Umfang der chirurgischen Therapie sowie bei der Überprüfung der vollständigen Entfernung des Tumors helfen.

Gründe für Schnellschnitte:

1) *Diagnose eines unbekanntes Prozesses bzw. histologische Bestätigung einer klinischen Diagnose*

Die intraoperative Diagnose bietet die Möglichkeit, die Wertigkeit eines Prozesses während des Eingriffes festzustellen bzw. die präoperativ morphologisch gestellte Verdachtsdiagnose histologisch zu verifizieren. Sie gibt dem Operateur somit eine Entscheidungshilfe für den weiteren Umfang der operativen Therapie an die Hand.

Zu entscheiden ist, ob die Exzision eines entsprechenden Sicherheitsabstandes nötig wird, ob eine weitere dreidimensionale Randkontrolle erfolgen soll und ob nach möglicherweise vorhandenen Lymphknotenmetastasen gefahndet werden muß.

Diagnostik und Therapie sind im Einzelfall in einem Eingriff möglich, wodurch die Risiken und die schlechtere Prognose einer Zweitoperation entfallen und der Patient psychisch weniger belastet wird (Heymer, 1981).

2) Identifikation von Lymphknotenmetastasen

Bei lymphogen metastasierenden Tumoren und klinisch suspekten Lymphknoten kann je nach Sitz des Primärtumors die intraoperative Schnellschnittdiagnostik ausschlaggebend dafür sein, ob und in welchem Umfang eine weitere Lymphknotensanierung erfolgen soll (Bier, 1991; Norer, 1992).

3) Kontrolle der Randfreiheit

Die kurative Chirurgie der Tumoren strebt die Entfernung aller maligne veränderten Zellen an. Schnellschnitte sollen während der Operation überprüfen, ob der Schnitttrand tumorfrei ist. Somit wird eine selektive Chirurgie möglich, bei der die radikale Entfernung des pathologischen Gewebes bei maximaler Schonung des gesunden Gewebes angestrebt wird (Burg, 1977).

Der weitreichende Einfluß der Schnellschnitte auf Art und Umfang der Therapie setzt eine hohe Verlässlichkeit bezüglich der Gewinnung, der Aufbereitung und der Interpretation der Proben voraus.

Obwohl Schnellschnitte seit den fünfziger Jahren in größerem Umfang intraoperativ eingesetzt werden (Wright, 1985), und es daher eine Fülle von Erfahrungen mit diesem Verfahren gibt, finden sich in der Literatur teilweise weit auseinandergehende Angaben über Zuverlässigkeit und Nutzen der Methode.

Sie können sowohl nach Art, Größe und Lokalisation des Tumors als auch nach Verfahrensart im Haus differieren.

Wichtig für den Operateur ist es somit, kritisch einschätzen zu können, was Schnellschnitte für die Therapie und Prognose der im eigenen Fachgebiet vorkommenden Tumoren zu leisten vermögen.

Mögliche Schwierigkeiten, die zu einer Einschränkung der Aussagekraft der histologischen Ergebnisse führen können, ergeben sich dabei in folgenden Bereichen:

Gewinnung der Gewebeproben

- Technik des Operateurs: Auswahl, Anzahl und Größe der Proben (Gandour-Edwards, 1993)
- Lokalisation und Übersichtlichkeit des betroffenen Gebietes (Remsen, 1984)
- unterschiedliche Wachstumsart der verschiedenen Tumoren: Oberflächen- ausdehnung, Tiefeninfiltration, betroffene Strukturen (Bukal, 1982)
- genaue Markierung und Lokalisationsangabe (Bieß, 1982)

Aufbereitung und Auswertung der Proben und Schnitte

- Artefakte: beispielsweise Gefrierschäden (Gandour-Edwards, 1993)
- Art des Gewebes: Schneiden von Fettgewebe, Entkalkung knöcherner Strukturen (Heymer, 1981)
- Qualität der mit dieser Methode erreichbaren Schnitte: Dicke der Schnitte, mögliche Färbeverfahren (Heymer, 1981)
- Vorbehandlung des Gewebes: Fibrosierungen durch Operationen und Bestrahlungen (Gandour-Edwards, 1993)
- Auswahl eines repräsentativen Bereiches im Probenblock: Bei Proben über 2 cm Kantenlänge muß der Pathologe eine Stelle auswählen (Gandour-Edwards, 1993)
- Anzahl der in dem zeitlichen Rahmen anfertigbaren Stufenschnitte: Suche nach möglichen Mikrometastasen in Lymphknoten (Heymer, 1981)
- psychologischer Druck, in zeitlich begrenztem Rahmen eine schnelle Diagnose erstellen zu sollen (Hayes, 1993)

Interpretation der Schnitte

- Erfahrung und Interpretation des bearbeitenden Pathologen: Häufigkeit der Tumoren, Ähnlichkeit des Tumors mit dem betroffenen Gewebe (Nigrisoli, 1994)
- Kommunikation mit dem Operateur: Angaben zur Orientierung am Präparat, Vorbehandlung, Voruntersuchungen zum Vergleich (Gandour-Edwards, 1993)
- adäquate Fragestellung: Dignität des Prozesses, differenzierte histologische Analyse (Heymer, 1981)

2 SCHRIFTTUM

2.1 Epidemiologie

Von den etwa 200.000 bösartigen Tumorneuerkrankungen pro Jahr entfallen auf den Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie etwa 4 % der Fälle (Schön et al., 1989).

Weltweit stellt dieser Bereich bei Männern nach Bronchien, Dickdarm und Magen die vierthäufigste Lokalisation von Malignomen da, bei Frauen die achthäufigste (Parkin et al., 1988).

Die Inzidenz liegt hier bei 3, die Prävalenz bei 12 und die Mortalität bei 2,2 Personen je 100.000 Einwohner, wobei in der Inzidenz einzelner Länder erhebliche Unterschiede bestehen (Douglas, 1984).

Für die Bundesrepublik Deutschland ergibt sich in Anlehnung an Erhebungsdaten der Krebsregister Hamburgs, des Saarlandes und der ehemaligen DDR eine Zahl von etwa 7000 Neuerkrankungen mit malignen Tumoren der Mundhöhle und des Rachens pro Jahr (Schön et al., 1989).

Bei den rein intraoralen Tumoren überwiegen mit über 90 % die Plattenepithelkarzinome (Parkin et al., 1988), nur ca. 3 % entfallen auf die Speicheldrüsenkarzinome, etwa 1 % machen Tumoren wie Lymphome, maligne Melanome oder Fibrosarkome aus (Shklar, 1984).

2.2 Ätiologie und Pathogenese

Theorie der Karzinogenese:

Veränderungen der DNA, die zur Zellentartung führen können, entstehen durch:

- Chemische Stoffe, die als Kanzerogene zu Mutationen der DNA oder zur Aktivierung von Onkogenen führen können (Cairns, 1981)
- Ionisierende Strahlen und ultraviolettes Licht, die Doppelstrangbrüche und falsche Wiedervereinigung zur Folge haben können (Kellerer, 1982)
- Onkogene Viren, die eigene Krebsgene oder virale Promotoren für zelleigene Proto-Onkogene übertragen können (Zur Hausen, 1980)

Theorie der unizentrischen Genese:

Ausgehend von einer *einzelnen*, einmal entarteten *Zelle* wird der Tumor als Ansammlung proliferierender Tochterzellen begriffen. Das Entfernen aller maligne veränderten Zellen führt zur vollständigen Heilung. Rezidive sind als Residuen zu verstehen (Gooding, 1965).

Theorie der Feldkanzerisierung:

Ein unbekanntes Karzinogen schädigt ein *Epithelgebiet* und gibt ihm die Potenz, multiple Malignome zu bilden. Diese Tumoren besitzen eine größere Oberflächen- als Tiefenausdehnung und weisen mikroskopisch mit isolierten Inseln entarteter Zellen einen multizentrischen Ursprung und unabhängiges Wachstum auf. (Slaughter, 1953).

Das hat für die Therapie zwei Konsequenzen:

- 1) trotz adäquatem Randbefund sind möglicherweise doch nicht alle Zellen erfaßt
- 2) Neubildungen sind im weiteren Verlauf auch daneben im potentiell alterierten Epithel möglich

Immunologische Tumortheorie:

Die zelluläre Abwehr kontrolliert die physiologischerweise auftretenden Tumorzellen. Unter besonderen Umständen entziehen sich einzelne Tumorzellen dem Zugriff und können zu Zellmassen heranwachsen, die später nicht mehr bewältigt werden können (Thomas, 1959; Burnet, 1970).

2.3 Tumoren

Die in der folgenden Untersuchung relevanten Tumoren sollen an dieser Stelle entsprechend ihrer Häufigkeiten kurz in Klinik, Diagnostik und Therapie erörtert werden.

2.3.1 Epitheliale Tumoren

2.3.1.1 PLATTENEPITHELKARZINOME

Abhängig von der Art des ursprünglichen Gewebes unterscheidet man Plattenepithelkarzinome der Haut und der Schleimhaut.

Plattenepithelkarzinome der Haut entstehen zu 80 % auf der Unterlippe und im Gesicht. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei über 40 Jahren (Glass und Hoover, 1989).

Als ätiologische Faktoren werden UV- und Röntgenstrahlen sowie chemische Karzinogene angesehen. Sie entstehen bevorzugt auf Präkanzerosen wie aktinischer Keratose, Cornu Cutaneum oder Morbus Bowen, aber auch de novo.

Mögliche Differentialdiagnosen sind Basaliome, Keratoakanthome und M. Bowen.

Die Metastasierung von Karzinomen der Haut erfolgt bevorzugt in die regionären Lymphknoten. Die Häufigkeit wird mit etwa 5 % angegeben (Bier, 1991).

Der Sicherheitsabstand bei der Exzision beträgt in Abhängigkeit von der Eindringtiefe 0,5-2 cm. Kleine Karzinome werden mit einer Exzisionsbiopsie entfernt, größere nach Inzisionsbiopsie in einer zweiten Sitzung reseziert (Hoffmeister, 1993). Bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen erfolgt die Ausräumung der regionären Lymphknoten (Müller, 1984).

Die Prognose der Karzinome der Haut richtet sich ebenfalls nach der Dicke:

Bis 2 mm Dicke zählen sie als "no risk-Tumoren": Es sind keine Metastasen und Rezidive zu erwarten. Bei Tumoren mit einer Dicke von mehr als 2 mm steigt die Rezidiv- und Metastasenneigung und sinkt die Prognose (Breuninger et al., 1988).

Plattenepithelkarzinome der Schleimhaut stellen etwa 90 % der oralen Malignome (Parkin et al., 1988).

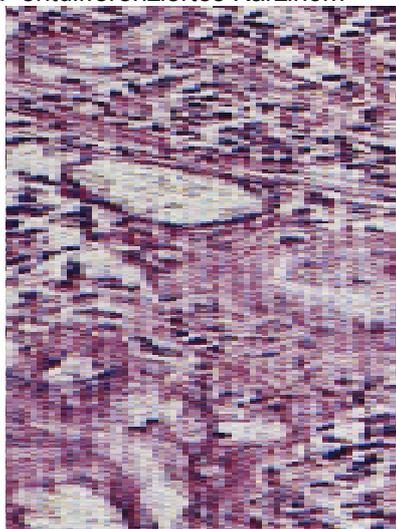
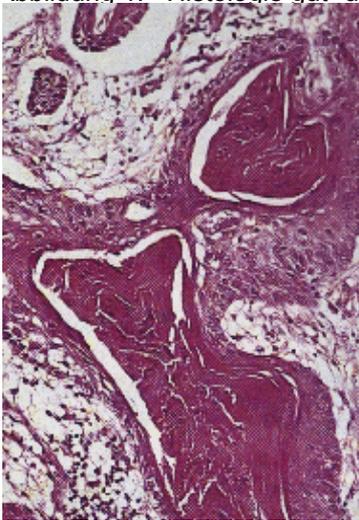
Bevorzugte Lokalisationen sind der Mundboden, der Unterkieferalveolarfortsatz und die Zunge. Weitere Lokalisationen sind Lippen, Wangen, Tonsillen, Oberkieferalveolarfortsatz, weicher Gaumen, Pharynxwand und der harte Gaumen (Bier, 1991).

Als ätiologische Faktoren kommen Tabakkonsum [5- faches höheres Risiko], Alkohol [10- faches Risiko] und chronische Entzündungen in Betracht (Martinez, 1969).

10-20 % der Karzinome entwickeln sich aus präkarzinomatösen Veränderungen wie einer Leukoplakie oder einer floriden Papillomatose (v.d.Waal und v.d.Quast, 1989).

In der Histologie finden sich proliferierende Keratinozyten unter der Basalmembran.

Abbildung 1: Histologie gut- und entdifferenziertes Karzinom



Es kommt zu einer zerstörend in das Gewebe einwachsenden Ansammlung maligner epithelialer Zellen mit lymphoplasmazellulärem Infiltrat.

Gut differenzierte Karzinome [Abbildung links] bilden Hornperlen und interzelluläre Brücken aus. Bei ent-

(Abbildung entnommen aus E. Grundmann: Spezielle Pathologie 1986)

differenzierten Karzinomen

[Abbildung rechts] finden sich spindelförmige Keratinozyten (Bier, 1991).

Differentialdiagnosen sind Leukoplakien, chronische Candidosen, virale Papillome, Hyperplasien bei chronischen Entzündungen, Granularzelltumoren der Zunge und nekrotisierende Sialometaplasien des harten Gaumens sowie Metastasen anderer Malignome, vorzugsweise von Mamma- und Lungenkarzinomen.

Die Metastasierung erfolgt überwiegend in die regionären Lymphknoten.

Mit der Größe des Primärtumors nimmt auch die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen zu. Sie steigt von 15 % bei T₁- über 30 % bei T₂- bis zu 60 % bei T₃- und T₄-Tumoren an (Shklar, 1984). Nach Neck dissection kommt es noch in 6-32 % zu weiteren Lymphknotenmetastasen (Schlums und Zlowodzki, 1992).

Fernmetastasen treten bevorzugt in Lunge, Leber und Knochen auf. Sie finden sich am häufigsten ½-2 Jahre nach Primärtumorbehandlung. Bevorzugt metastasieren Tumoren der Zunge. Die Häufigkeiten werden mit 13-47 % angegeben (Grätz und Makek, 1990; Kotwall et al., 1987).

Zweittumoren des Aero-Digestivtraktes werden in 6-27 % der Fälle gefunden.

(Lyons, 1986; Grätz und Makek, 1990; Wangerin und Schow, 1992; Virag, 1992).

Die Therapie besteht in der operativen Entfernung des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm in allen Ebenen (Bier, 1991).

Die Sanierung der regionären Lymphknoten erfolgt durch suprahyoidale Ausräumung oder Neck dissection in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors und möglicher suspekter Lymphknoten, präoperativer klinischer Lymphknotenkategorie und intraoperativem Schnellschnittbefund nach dem Therapieschema des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für onkologische Fragen in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DÖSAK 1982):

Tabelle 1: Therapieschema zur Lymphknoten-sanierung

LK - Kategorie	LK - Lokalisation	Seite	Schnellschnitt- befund	Oberkiefer	Unterkiefer		
					präcanin	postcanin	postmolar
N0		kontra lateral		keine Therapie	keine Therapie	keine Therapie	keine Therapie
		homo lateral		keine Therapie	suprahyoid. Ausräumung	suprahyoid. Ausräumung	Neck dissection
N1-N2	1. Filter - station	kontra lateral	negativ	Keine Therapie	suprahyoid. Ausräumung	suprahyoid. Ausräumung	suprahyoid. Ausräumung
		homo lateral	negativ	Keine Therapie	suprahyoid. Ausräumung	suprahyoid. Ausräumung	Neck dissection
		kontra lateral	positiv	Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection
		homo lateral	positiv	Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection
	2 + 3. Station	kontra lateral		Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection
		homo lateral		Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection
N3		kontra lateral		Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection
		homo lateral		Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection	Neck dissection

Schema modifiziert nach Bier (1991)

Dabei bezeichnet N die Lymphknotenkategorie: N0= kein LK, N1= kleiner 3 cm;

N2= 3 bis 6 cm; N3= größer 6 cm [Kategorie und Lokalisation siehe S. 20 und S. 22]

Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik entscheidet also bei klinisch suspekten Lymphknoten bis 6 cm Größe mit,

- ob bei Tumoren des Oberkiefers keine Lymphknotensanierung oder eine Neck dissection erfolgen soll, und
- ob bei Tumoren des Unterkiefers
 - mit prä- und postcaninem Sitz für die homo- und kontralaterale Seite
 - mit postmolarem Sitz für die kontralaterale Seite

eine suprahyoidale Blockausräumung oder eine Neck dissection erfolgen soll.

Die Prognose von Karzinomen der Mundhöhle ist mit einer 5-Jahres-Überlebenszeit von 37-51 % relativ schlecht (Schlums und Zlowodzki 1992; Platz et al., 1988).

In Abhängigkeit vom Stadium schwankt die 5-Jahres-Prognose von 60-73 % im Stadium 1 und von 10-18 % im Stadium 4 (Looser, 1978; Fischer-Brandies et al., 1992), in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus zwischen 58-70 % bei negativem und 25-30 % bei positivem Befund (Guralnick, 1984; Fischer-Brandies et al., 1992).

Eine Überlebensprognose läßt sich anhand von Patientenalter, Tumorgroße, Lokalisation, Differenzierung, Infiltration, regionärem Lymphknotenbefund und Fernmetastasierung mit dem „Therapieabhängigen Prognose Index“ (TPI) bzw. der „Computer-aided Individual Prognoses“ (CIP) erstellen (Platz et al., 1986 und 1992).

2.3.1.2 BASALIOME

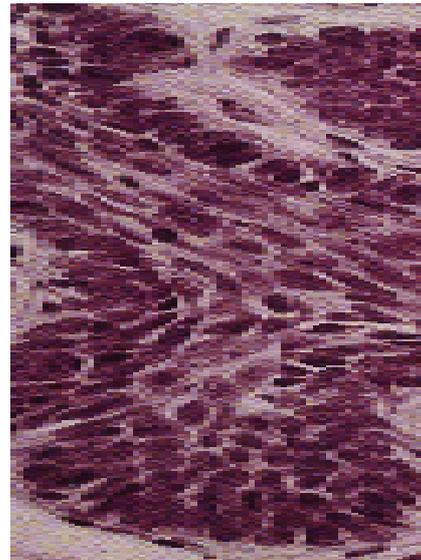
Sie sind mit 65 % die häufigsten malignen Tumoren der Haut. In Deutschland kommt es zu ca. 20.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Tritsch, 1984).

Zu mehr als 80 % treten Basaliome im Gesichts- und Halsbereich, insbesondere an Wange, Schläfe, Stirn und Nase auf (Härle, 1993).

Der wichtigste ätiologische Faktor ist die ultraviolette Strahlung. Weitere Faktoren sind Radiotherapie, chronische Entzündungen und narbige Hautveränderungen (Kreysel et al., 1982).

Karzinogene Faktoren können in ca. 1-2 % der Fälle zur Entdifferenzierung bzw. Verwilderung führen (Nödl, 1952).

Histologisch finden sich infiltrierend und destruierend wachsende, basaloid ausdifferenzierte, unreife Keratozyten mit



Palisadenstruktur und irregulären Ausläufern entlang von Faszien, Periost, Perichondrium und Nervenscheiden.

Unterscheidbar sind undifferenzierte solide Basaliome und differenzierte Basaliome mit Hautanhangsgebilden (Hanke und Temofeew, 1986).

Differentialdiagnostisch kommen Ameloblastome Speicheldrüsentumoren, melanozytische Nävi, Melanome und Plattenepithelkarzinome in Betracht.

Metastasen sind sehr selten. Wenn sie bei ulzerierten Basaliomen doch vorkommen, bevorzugen sie Lunge, Knochen und Lymphknoten (Chandler und Lee, 1982).

Die Therapie besteht in einer Exzision mit histologischer Schnittrandkontrolle und einem Sicherheitsabstand von 0,4 cm bei nodulären bis 1 cm bei sklerodermiformen Basaliomen (Müller, 1984).

Bei kleinen, nicht sklerodermiformen Tumoren genügt evtl. die zweidimensionale Schnittrandkontrolle mit einem Sicherheitsabstand, der dem größten Durchmesser entspricht (Bier, 1991). Bei sklerodermiformen Basaliomen, Rezidiven und Basaliomen mit einer Eindringtiefe von mehr als 1 cm wird ein dreidimensionales Verfahren wie die 'Mohs Fresh Tissue Technik' (Burg und Hirsch, 1977) oder die 'dreidimensionale histologische Randkontrolle' (Breuninger et al., 1989) bevorzugt.

Zum Teil werden in der Literatur auch blindchirurgische Verfahren wie Kürettage, Kryochirurgie, Laserresektion oder Chemochirurgie mit Trichloressigsäure erwähnt (Kleine-Natrop, 1969; Burg, 1977; Buschmann, 1992; Härle, 1993; Robinson, 1993).

Die Prognose nach chirurgischer Exzision ist abhängig von Vorbehandlung und Differenzierungsgrad des Tumors.

Angaben zur 5-Jahres-Heilung liegen zwischen 85 % und 95 % (Nissen, 1982; Ewers et al., 1982), wobei vorbehandelte Basaliome viermal häufiger rezidivieren als primäre (Bull et al., 1982).

2.3.2 Adenoide Tumoren

Die Prävalenz der Speicheldrüsentumoren beträgt 3 pro 100.000 Einwohner.

30 % der Tumoren sind maligne (Machtens, 1991).

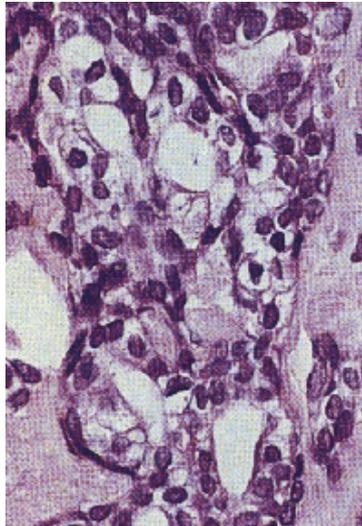
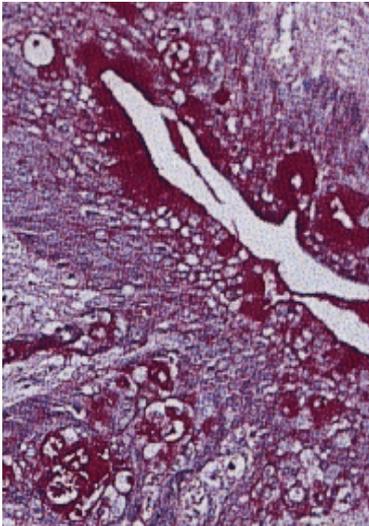
Ca. 80 % der Tumoren treten in der Parotis auf. Etwa $\frac{1}{4}$ davon ist maligne. Demgegenüber sind von dem 1 % der Tumoren, die in der Gl. sublingualis auftreten, nahezu alle maligne (v.d.Waal und v.d.Quast, 1989).

Art und Umfang der Therapie dieser Tumoren wird durch die intraoperative Klärung der Dignität durch Schnellschnitte maßgeblich mitbeeinflusst (Miller et al., 1979).

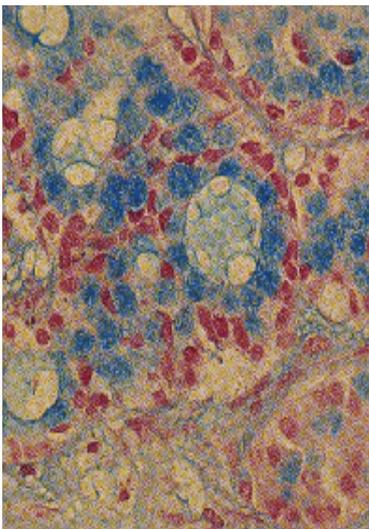
2.3.2.1 MALIGNEN SPEICHELDRÜSENTUMOREN

Man unterscheidet MUKOEPIDERMIOIDKARZINOME, die histologisch aus Gangepithel

Abbildung 3: Mukoepidermoidkarzinom, Azinus-Zellkarzinom,



Adenokarzinom und adenoid-zystisches Karzinom



(Abbildung aus Grundmann 1986)

und schleimproduzierenden epithelialen Zellen bestehen [Abbildung links oben], von AZINUS-ZELLKARZINOMEN, deren Tumorstrukturen Azini ähnlich sind [Abbildung rechts oben]. Sie metastasieren in ca. 25 % der Fälle (Machtens, 1991).

ADENOKARZINOME sind Neubildungen, die vom Drüsenparenchym ausgehen und dessen Struktur nachahmen. Dabei kommt es zur Sekretionsleistung (Eder, 1984). Histologisch findet sich um neugebildete Ductuli wenig Bindegewebe [Abbildung links unten].

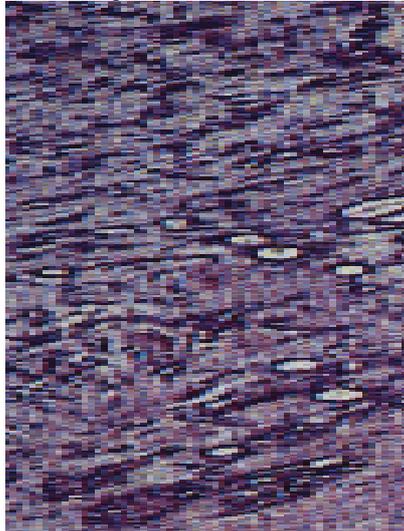
ADENOID-ZYSTISCHE KARZINOME machen ca. 5 % aller Speicheldrüsentumoren aus. Sie kommen bevorzugt in akzessorischen Drüsen vor.

Histologisch können sie von kribriformem, tubulärem oder solidem Aufbau sein. Sie wachsen langsam an Nerven- und Lymphbahnen entlang in das periphere Gewebe. Bei Infiltration in Blutgefäße kommt es zu Lungen- und Skelettmetastasen. Die Rezidivhäufigkeit wird mit 59-100 % angegeben (Pindborg, 1987).

Die Therapie der malignen Speicheldrüsentumoren besteht in der radikalen Drüsenentfernung unter Einbeziehung des N. facialis und der Ausräumung der regionären Lymphknoten. Bei adenoid-zystischen Karzinomen sollte bei möglichst weitgehender operativer Radikalität adjuvant bestrahlt werden (Machtens, 1991).

2.3.2.2 BENIGNE SPEICHELDRÜSENTUMOREN

PLEOMORPHE ADENOME machen 50 % aller und 80 % der in der Parotis vorkommenden Speicheldrüsentumoren aus.



(Abbildung aus Grundmann 1986)

Histologisch geben ihnen myxoide und hyaline Veränderungen den Anschein von "Mischtumoren".

Sie sind langsam wachsend, nicht schmerzhaft, knotig, solitär und durch eine Bindegewebskapsel glatt begrenzt. Die Haut darüber ist frei verschiebbar, soweit der Tumor nicht in die Haut eingewachsen ist.

In 2-3 % der Fälle kann es zur malignen Entartung kommen. Typische Symptome dafür sind eine plötzliche Volumenzunahme der Drüse und eine Fazialisschwäche.

Fälle von Metastasierung sind beschrieben (v.d.Waal und v.d.Quast, 1989).

Differentialdiagnosen sind monomorphe Adenome und adenoid-zystische Karzinome. Nach operativer Therapie ist die Rezidivneigung mit 10 % verhältnismäßig hoch. Da die erneute Operation mit einer erhöhten Fazialisgefährdung verbunden ist, wird die sofortige konservative Parotidektomie der Eukleation bevorzugt (Giunta, 1984).

MONOMORPHE ADENOME haben eine uniforme Architektur aus Gangepithel.

Man unterscheidet ZYSTADENOLYMPHOME [Whartin Tumoren], eine Proliferation von im Lymphknoten eingeschlossenem Speicheldrüsenepithel, von anderen Adenomen wie OXYPHILEN ADENOMEN oder BASALZELLADENOMEN.

Die Therapie besteht in der einfachen Eukleation. (Machtens, 1991).

2.3.3 Lymphatische Tumoren

Die primären Lymphgewebstumoren stammen von Zellen des Lymphknotenparenchyms oder seltener von histiozytischen Retikulumzellen ab.

Maligne Lymphome

Die Inzidenz der malignen Lymphome liegt bei 3 pro 100.000 Einwohner. Die Hälfte entfällt auf den Morbus Hodgkin, die andere Hälfte auf Non Hodgkin Lymphome.

Sie treten lokal oder generalisiert, diffus oder nodulär auf (Lennert, 1984).

HODGKIN LYMPHOME, die meist lokalisiert in einer Lymphknotengruppe des *Kopf- und Halsgebietes* beginnen, zeichnen sich histologisch sowohl durch die Hodgkinzellen und die daraus hervorgehenden Sternbergschen Riesenzellen als auch durch die bunte Zytologie aus. Die Hodgkinzellen lassen sich immunhistologisch mit dem monoklonalen Antikörper Ki-1 markieren (Lennert, 1984).

NON HODGKIN LYMPHOME, die mit Hilfe der Histologie bzw. Immunhistochemie nach Zelltyp und Malignitätsgrad unterschieden werden (Lennert, 1984), finden sich zu 28 % im *Kopf- und Halsbereich*, davon $\frac{2}{3}$ am Hals in den Tonsillen, im Waldeyerschen Rachenring, in Speicheldrüsen und in den zervikalen Lymphknoten. Etwa 5 % entwickeln sich intraossär, bevorzugt im Unterkiefer (Remagen, 1991).

Die Differentialdiagnose der Lymphome sind Lymphadenitiden und Metastasen.

Die Therapie der generalisierten Erkrankung besteht in einer Polychemotherapie, die je nach Stadium mit Strahlentherapie kombiniert werden kann (Herold, 1995).

Bei beschränkter Lokalisation auf den Kiefer kann mit Resektion und postoperativer Bestrahlung oder adjuvanter Chemotherapie behandelt werden (Remagen, 1991).

Histiozytäre Tumoren

EOSINOPHILE GRANULOME, eine Form der HISTIOZYTÖSE X, die sich in Lymphknoten oder Knochen manifestieren können, sind eine Histiozytenproliferation des lymphoretikulären Systems. Durch Konfluenz der Histiozyten entstehen mehrkernige Riesenzellen mit zentralen Kernen, die Ähnlichkeit mit Osteoklasten in Knochentumoren haben (Lennert, 1984).

Die Therapie besteht in der einfachen Resektion. Die Prognose ist in aller Regel gut. (Remagen, 1991).

2.3.4 Odontogene Tumoren

Diese seltenen Tumoren leiten sich vom Zahn und Zahnhalteapparat ab. Es handelt sich um im Knochen eingeschlossenes, embryonales Gewebe, das die Potenz für benigne und maligne Tumoren besitzt (Remagen, 1991).

Meist sind sie benigne und treten als harmatöse Fehlbildungen in Erscheinung.

AMELOBLASTOME sind die häufigsten odontogenen Tumoren. Sie entstehen aus Malassezschen Epithelresten, erfahren jedoch keine mesenchymale Induktion.

Sie haben eine Prävalenz von 1:1.000.000 und kommen in jedem Lebensalter, gehäuft jedoch zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr vor.

Bevorzugte Lokalisation ist der distale Unterkiefer. 10 % finden sich extraossal im submukösen Weichgewebe.

Ameloblastome sind im allgemeinen benigne, verhalten sich jedoch lokal maligne.

Sie zeigen ein aggressives, infiltratives Wachstum, Rezidive und gelegentlich Metastasierungen in Lymphknoten und Knochen.

Im Röntgenbild zeigt sich normalerweise eine uni- oder multilobuläre Struktur. Die Transluzenz ist gut abgegrenzt, eventuell zeigen sich Zahnwurzelresorptionen.

Histologisch finden sich epitheliale Verbände mit palisadenartiger Aufreihung von hochzylindrischen Zellen und ein breites Band hyalinen Bindegewebes.

Bei ameloblastischen Karzinomen ähneln die Veränderungen eher Karzinomen als Ameloblastomen.

Differentialdiagnostisch kommen Zysten, Riesenzellgranulome, Knochenmetastasen, fibröse Dysplasien und andere odontogene Tumoren in Frage.

Wegen der häufigen Rezidive und der möglichen malignen Entartung besteht die Therapie in der radikalchirurgischen Entfernung mit Resektion des Kieferteiles und einem Sicherheitsabstand von mehr als ½ cm. Bei übergroßen Geschwulsten kann der zystische Prozeß zur Verkleinerung vorübergehend gefenstert werden (Hoffmann-Axthelm, 1983).

EPITHELIALE ODONTOGENE TUMOREN [Pindborg Tumoren] sind ebenfalls in den meisten Fällen im distalen Unterkiefer lokalisiert. Häufig finden sich mit einem retinierten Zahn nestförmige, epitheliale Zellen mit Amyloid und Verkalkungen.

Sie wachsen wie Ameloblastome lokal aggressiv, sind aber insgesamt benigner als diese. Die Therapie ist eine Exzision im Gesunden (Remagen, 1991).

KERATOZYSTEN entstehen aus Resten von odontogenem Epithel.

80 % der Keratozysten finden sich im Unterkiefer, davon die Hälfte in der Region der dritten Molaren.

Radiologisch treten sie uni- oder multilobulär mit sklerotischem, scharfem Randsaum in Erscheinung und führen, ebenso wie Ameloblastome, zur Expansion des kortikalen Knochens, gelegentlich auch zu Wurzelresorptionen.

Histologisch stellt sich ein verhornendes Plattenepithel mit Ortho- und Parakeratose dar. Die Zysten sind keratingefüllt.

Als Differentialdiagnose kommen in erster Linie Ameloblastome in Betracht.

Die Therapie besteht in der vollständigen Entfernung des Zystenbalges.

40 % der Keratozysten bilden lokale Rezidive. Gelegentlich kommt es zur Entwicklung von Ameloblastomen, seltener von Karzinomen in der Zystenwand (Klammt, 1987).

2.3.5 Sonstige Tumoren

Weitere Tumoren, die in unserem Patientengut erschienen, wegen den geringen Fallzahlen jedoch hier nicht weiter beschrieben werden sollen, sind:

als odontogener Tumor das ODONTOGENE MYXOFIBROM; als melanozytäre Veränderung die LENTIGO SIMPLEX und der NÄVUSZELLNÄVUS; als fibrozytäre Tumoren das FIBROM, das FIBROSARKOM, das OSTEOSARKOM, das RIESENZELLGRANULOM sowie die EPULIS; als Tumoren des Fettgewebes das LIPOM, das FIBROLIPOM und die LIPOMATOSE; als Tumor der Gefäße das HÄMANGIOM; als Tumor muskulären Ursprungs der GRANULARZELLTUMOR der Zunge; als neurale Tumoren das traumatische NEUROM sowie das SCHWANNOM und die entwicklungsbedingten Veränderungen wie MEDIANE HALSZYSTE, MENINGOENZEPHALOZELE und EPIDERMOIDTUMOR.

2.4 Lymphabflußwege

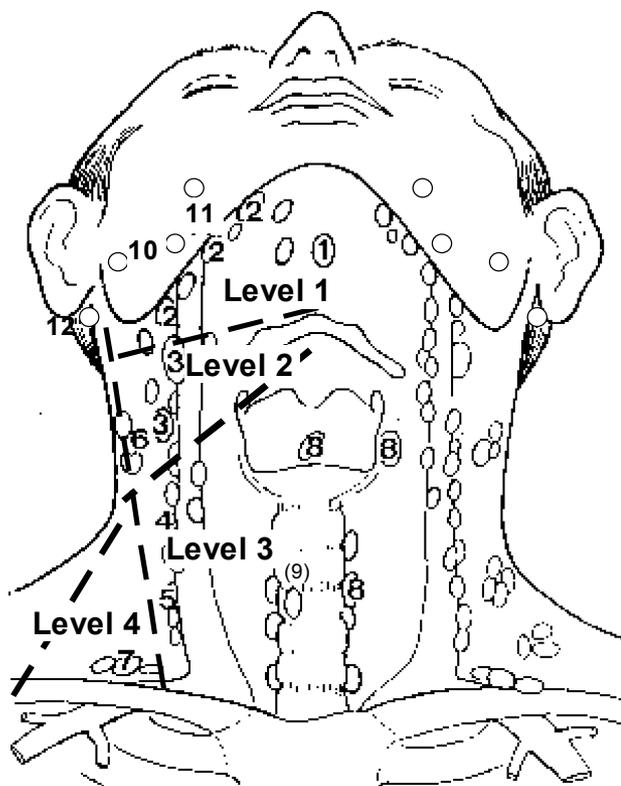
Die Gewebsflüssigkeit eines bestimmten Gebietes wird über Kapillaren und den daraus hervorgehenden Lymphgefäßen den ortsständigen Lymphknoten zugeführt. Diese fungieren als Filterstationen und sind häufig Sitz lokoregionärer Tumormetastasen.

Die abführenden Gefäße werden zu terminalen Lymphkollektoren zusammengefaßt, die rechts als Ductus lymphaticus dexter die Lymphe aus dem Kopf- und Halsbereich, links als Ductus thoracicus die Lymphe von Stamm und Extremitäten dem venösen Blut im Venenwinkel zuleiten.

Ein Drittel aller Lymphknoten des Menschen finden sich im Kopf- und Halsbereich. Neben dem seitengleichen Abfluß bestehen hier zahlreiche gekreuzte Lymphbahnen zur kontralateralen Seite. Für die Zunge selber besteht keine klare Seitentrennung (Bier, 1991).

2.4.1 Lokalisation

Abbildung 5: Schematische Darstellung der Lymphknotenverteilung im Kopf- und Halsbereich



Regionäre Lymphknoten :

1. submentale
2. submandibuläre
3. kranial jugulare (tiefe zervicale)
4. medial jugulare
5. kaudal jugulare
6. dorsal zervicale (oberflächlich zervikale) entlang N. accessorius
7. supraclaviculäre
8. paralaryngeale und paratracheale
9. (retrotracheale)
10. Parotis
11. Wange
12. retroauriculäre

Darstellung modifiziert nach Hermanek (1987)

Klinisch wird nach Filterstationen unterteilt:

Level 1: Lymphknoten entlang des Unterkiefers

Level 2: Halslymphknoten oberhalb M. omohyoideus

Level 3: Halslymphknoten unterhalb M. omohyoideus

Level 4: Lymphknoten im supraclaviculären Bereich

2.4.2 Lymphknotenmetastasen

Lymphknoten, die in der klinischen und apparativen Diagnostik in Form, Größe oder Struktur von der Norm abweichen, sind bei entsprechendem Primärtumor suspekt auf das Vorliegen einer Metastase.

Die Angaben über die histologische Sicherung der klinisch diagnostizierten Lymphknotenmetastasen schwanken zwischen 20 % und 42 % (Naumann, 1974; Stosiek, 1991). Es können jedoch auch bei klinisch unauffälligem Befund in etwa 9 % der Fälle Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden (Platz et al., 1988).

Zur apparativen Diagnostik steht neben Sonographie und Endosonographie, CT und MRT für besondere Fälle auch die Lymphabstromszintigraphie zur Verfügung.

Dabei kann mittels Tuberkulinspritze Tc-99 markiertes Humanserumalbumin peritumoral instilliert und mit einer Gammakamera der Abstrom kontrolliert werden. Auf diese Art lassen sich präoperativ regionäre Lymphknotenstationen dieser Region lokalisieren. Zwar ist dabei keine Aussage über bestehende Metastasierungen möglich, das Verfahren erlaubt jedoch, intraoperativ von den relevanten Lymphknoten gezielt Schnellschnitte anzufertigen. Es gibt Berichte, nach denen sich in 18 % bei diesen, vorher klinisch unauffälligen Lymphknoten, Transitmetastasen finden lassen (Winter, 1988; Altmeyer, 1990).

2.5 Fernmetastasen

Die Metastasensuche erfolgt durch übliche Diagnostik wie Thorax-Röntgenaufnahmen, Oberbauchsonographie und Skelettszintigraphie.

Versuchsweise kommen tumorspezifische Radiopharmaka [Tc-99 markierte monoklonale Antikörper] zum Einsatz (Luther, 1990; Heissler et al., 1994).

2.6 Tumorstaging

Die Angabe von Tumorgröße, Lymphknotenbefund und Fernmetastasen erlaubt die Klassifikation im TNM-System (Hermanek et al., 1987).

Die Tumorgröße T gibt die Ausdehnung des Tumors an.

Bei Karzinomen der Mundhöhle wird z.B. in Tumoren < 2 cm (T1), 2-4 cm (T2), > 4 cm (T3) und in Tumoren mit Infiltration in Nachbargewebe (T4) unterteilt.

Der Lymphknotenbefund N unterscheidet in Lymphknotenmetastasen < 3 cm (N1), 3-6 cm (N2) und > 6 cm (N3). Der Zusatz a, b, c gibt an, ob ein Lymphknoten ipsilateral (a), mehrere ipsilateral (b) oder kontralateral (c) vorliegen.

Der Metastasenbefund M besagt, ob Fernmetastasen zu finden sind (M1) oder nicht.

Der Sicherungsgrad C gibt an, ob die TNM-Kategorie durch klinische

Untersuchung (C1), bildgebende Diagnostik (C2), chirurgische Exploration (C3), endgültige Resektion (C4) oder Autopsie (C5) zustande kam.

Der Zusatz p im TNM-System (pT pN pM) bezeichnet die endgültige Formel nach pathologisch-histologischer Untersuchung des entnommenen Gewebes.

Das Grading G beschreibt die histopathologisch gute (G1), mäßige (G2), schlechte (G3) oder nicht mehr vorhandene (G4) Differenzierung des Gewebes.

Die R-Klassifizierung gibt an, ob mikroskopisch (R1) oder makroskopisch (R2) ein Residualtumor verblieben ist.

Mit Hilfe der TNM-Klassifikation ist eine Einteilung in Stadien möglich.

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Karzinome

Carcinoma in situ = Stadium 0	T1	T2	T3	T4
N0	Stadium 1	Stadium 2		
N1	Stadium 3			
N2	Stadium 4			
N3				
M1				

Schema in Anlehnung an Bier (1991)

Das Staging dient der genauen Diagnose und hilft prätherapeutisch bei der Auswahl von Art und Umfang der Therapie. Posttherapeutisch gibt es einen Hinweis auf die zu erwartende Prognose (Bier, 1991).

2.7 Klinische Methoden

2.7.1 Chirurgische Behandlungsmethoden

2.7.1.1 ALLGEMEINE PRINZIPIEN

Eine umfassende Therapie oraler Malignome reicht von der Früherkennung bis zur Rehabilitation und langjährigen Nachsorge.

Die Kenntnis der Erscheinungsform des Tumors, seines Wachstums-, Rezidiv- und Metastasenverhaltens sowie des genauen Stagings und der Lokalisation ist ebenso Voraussetzung für eine erfolgreiche chirurgische Therapie wie die Kenntnis um die spezielle und funktionelle Anatomie der Region mit ihren involvierten Strukturen wie Blut-, Nerven- und Lymphbahnen.

Neben den präoperativen Vorbereitungen und der Erfahrung des Operateurs helfen spezielle intraoperative Untersuchungen wie beispielsweise Cryostatschnitte bei der Wahl einer probaten Therapie (Wilson, 1984).

Parallel zur Therapie setzt die Rehabilitation an. Möglichst in der gleichen Sitzung beginnt nach ablativen Eingriffen die anatomische Rekonstruktion, um dem Patienten die schlimmsten funktionellen und ästhetischen Einschränkungen zu ersparen, soziale Isolation zu verhindern und das Selbstwertgefühl des Patienten mitzuerhalten (Seidler, 1978). Die psychosoziale Betreuung von Patient und Familie erleichtert den Umgang mit der Krankheit (Hell, 1987).

Ein langfristiges Follow Up soll Rezidive sowie Nah- und Fernmetastasen frühzeitig erkennen lassen und liefert für den Behandler die notwendige Erfolgskontrolle der eigenen Therapie.

Die Nachsorge erfolgt in regelmäßigen Kontrollen; anfangs monatlich, dann vierteljährlich, halbjährlich und zuletzt jährlich. Sie endet in der Regel nach fünf Jahren. Dabei festgestellte Rezidive, die nach Ablauf von 2 Jahren auftreten, können als Spätrezidive betrachtet werden.

2.7.1.2 BIOPSIETECHNIKEN

Ziel einer Biopsie ist die möglichst schnelle und genaue Diagnose eines Prozesses. Entscheidend ist dabei die Gewinnung von repräsentativem Gewebe für die Auswertung durch den Pathologen (Bier, 1991).

Die Probe sollte ausreichend groß sein [ca. 5 mm Kantenlänge], typisches Gewebe enthalten, wenig sekundär veränderte Strukturen umfassen, das Verhalten zum Umgebungsgewebe widerspiegeln, tief genug in den krankhaften Prozeß hineinreichen und aus der Tumorrandszone, jedoch nicht aus nekrotischen Ulcusrändern stammen (Bieß und Drepper, 1982).

Schnitte, die über 2 cm groß sind, können nicht in toto eingebettet und ausgewertet werden. Der Pathologe muß unter der Gefahr, die Läsion zu verpassen, eine repräsentative Stelle auswählen (Gandour-Edwards et al., 1993).

Verdächtige Lymphknoten werden mit einer LYMPHKNOTENBIOPSIE in Abhängigkeit von der Größe möglichst in toto entfernt und in Serienschnitten aufbereitet.

Tumoren, die primär als benigne anzusehen sind, werden mit einer EXZISIONSBIOPSIE vollständig entnommen. Die Ränder erhalten wegen einer eventuell nötigen Nachresektion Nahtmarkierungen im Uhrzeigersinn (Bier, 1991).

Bei Tumoren, die primär als maligne anzusehen sind, erfolgt die Entnahme einer repräsentativen Portion der Läsion mit pathologischem und angrenzend normalem Gewebe als INZISIONSBIOPSIE.

Bei tiefgelegenen Läsionen kann Material durch Stanzbiopsie bzw. FEINNADELPUNKTION gewonnen und ggf. wie ein Schnellschnitt weiterverarbeitet werden (Megerian und Maniglia, 1994). Auch eine ASPIRATIONSBIOPSIE ist möglich. Die fehlende Sichtkontrolle kann evtl. durch Ultraschallkontrolle ersetzt werden. Bei CT-geführten Feinnadelpunktionen finden sich in der Literatur 85 % mit ausreichendem Materialgewinn (Sakai et al., 1994).

Die INTRAOPERATIVE VERIFIKATION erfolgt mit Cryostatschnitten. Dabei ist die Gefahr der Dissemination von Zellen oder einer Sekundärinfektion des Tumors gering (Heymer, 1981).

Nashef et al. (1993) berichten von 86 % richtig malignen bzw. 40 % richtig benignen intraoperativen Diagnosen nach alleinigem makroskopischem Aspekt des Tumors. Mit Hilfe von Schnellschnitten verbesserten sich die Werte auf 94 % bzw. 90 %.

2.7.1.3 RESEKTIONSVERFAHREN

Exzision

Bei benignen Tumoren erfolgt die vollständige Entfernung mit einem geringen Sicherheitsabstand. Die Ränder werden markiert und das Resektat, in Formalin fixiert, zur histologischen Aufbereitung der Pathologie übersandt. Stellt sich ein Rand als nicht tumorfrei heraus, wird in einer weiteren Sitzung nachreseziert.

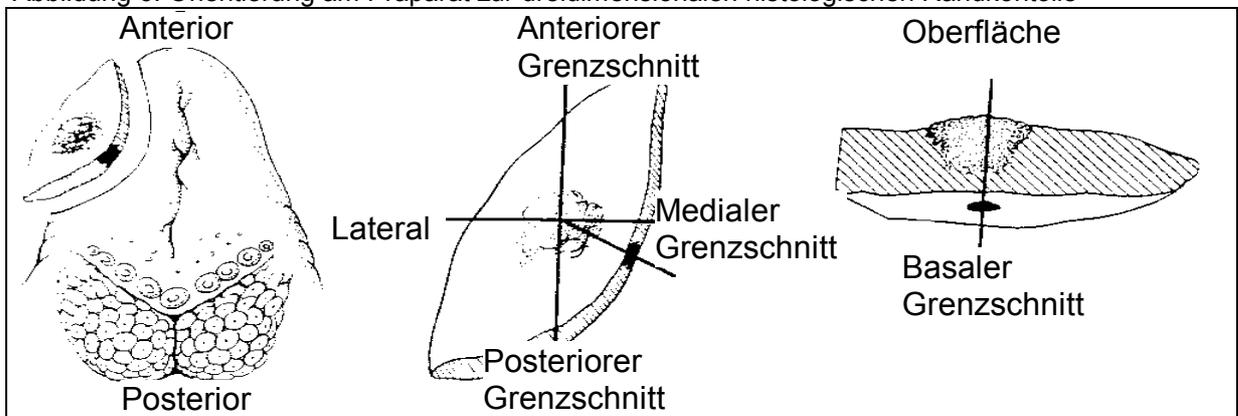
Dreidimensionale histologische Randkontrolle

Das Gros des Tumors wird nach visuellem und palpablem Befund sowie nach der präoperativen Diagnostik entfernt.

Es erfolgt eine systematische Kontrolle der lateralen und basalen Exzisionsränder mit Randschnitten. Die Fadenmarkierungen erfolgen im Uhrzeigersinn und die Entnahmestellen werden schriftlich festgehalten. Danach werden die trockenen nativen Präparate zur Cryostatschnittaufbereitung zum Pathologen geschickt.

Die Rückmeldung über den Zustand der Ränder erfolgt etwa eine halbe Stunde später im direkten telefonischen Kontakt zwischen Pathologen und Operateur.

Abbildung 6: Orientierung am Präparat zur dreidimensionalen histologischen Randkontrolle



Darstellung modifiziert nach Looser (1978)

Dieses Verfahren entspricht weitgehend dem der MIKROSKOPISCH KONTROLLIERTEN CHIRURGIE NACH MOHS (1941) in der FRESH-TISSUE-TECHNIK. Hier wird das Tumorbett durch Schnellschnitte Schicht für Schicht vollständig mikroskopisch kontrolliert. Das Tumorbett wird scheibenförmig abgehoben, in Portionen geteilt, fortlaufend nummeriert und die genaue Lage auf dem Anforderungsschein eingezeichnet (Burg, 1975; Robinson, 1993).

Die Tumorausläufer werden im entsprechenden Areal verfolgt. Voraussetzung dafür ist ein unter kontinuierlichem Zellkontakt wachsender Tumor (Zitelli et al., 1989; Robinson, 1993). Ein weiterer Sicherheitsabstand ist dabei nicht nötig (Mohs, 1978). Die 5-Jahres-Heilung für Basaliome wird für die Fixed-Tissue-Technik mit 99,3 % und für die Fresh-Tissue-Technik mit 98 % angegeben (Burg, 1977).

Bei der DREIDIMENSIONALEN RANDKONTROLLE NACH BREUNINGER (1984) werden von dem aufgespannten Resektat Randschnitte angefertigt und in Paraffin aufbereitet. Die Rekonstruktion des Defektes erfolgt in einer zweiten Sitzung. Gegebenenfalls wird eine Nachresektion in einer zusätzlichen Sitzung notwendig.

Die 4-Jahres-Heilung für Basaliome wird von Breuninger (1989) mit 99,6 % angegeben.

Weitere chirurgische Verfahren

Bei der *Kryochirurgie* wird das Gewebe in situ mittels Stickstoff gefroren. Das intra- und extrazelluläre Wasser zerreißt beim Auftauen das Gewebe. Bei der ersten Anwendung ist aus dem vereisten Block eine Probeexzision möglich. Von Vorteil ist, daß die entstehende Wunde durch das nekrotische Gewebe abgedeckt wird und das Verfahren ambulant durchgeführt werden kann.

Buschmann (1992) beschreibt dieses Vorgehen bei geringer Infiltration als das gewebeschonendste Verfahren. Für tief infiltrierende Basaliome empfiehlt er jedoch die histopathologisch kontrollierte Exzision nach Mohs.

Bei der *Elektrochirurgie* kommt es ebenfalls zur in situ Zerstörung, zur Nekrose und zur Demarkation des Gewebes.

Bei der *Laserchirurgie* wird der Tumor statt mit dem Skalpell mit dem CO₂-Laser geschnitten. Bei dem gepulsten Laser kommt es zur Koagulation der Grenzschicht.

Den genannten Vorgehensweisen ist gemein, daß die Randfreiheit der Resektion nicht bzw. nur bedingt beurteilt werden kann. Sie stellen somit blindchirurgische Verfahren dar (Härle, 1993).

2.7.1.4 DEFEKTDECKUNGSARTEN

Bei der DIREKTEN DECKUNG erfolgt nach im Schnellschnitt festgestellter Randfreiheit die plastisch-chirurgische Rekonstruktion der betroffenen Strukturen in der gleichen Sitzung. Physiotherapie und Sprachrehabilitation werden frühzeitig möglich.

Bei der VERZÖGERTEN DECKUNG erfolgt die Wiederherstellung nach im Paraffinschnitt gesicherter definitiver Tumorfreiheit in einer zweiten Sitzung.

Die eigentliche Operation ist kürzer und stellt für Patienten mit eingeschränkter Narkosefähigkeit eine geringere Belastung dar.

Nachteilig ist die erhöhte Infektionsgefahr, die längere Behandlungsdauer sowie die später einsetzende Rehabilitation (Neukam, 1988).

Die SEKUNDÄRE WUNDHEILUNG durch freie Granulation hat den Vorteil, daß ein evtl. vorkommendes Rezidiv zum einen früher erkannt werden kann, und zum anderen durch eine abdeckende Rekonstruktion nicht zu einem atypischen Wachstum gezwungen wird. Von Nachteil ist, daß es insbesondere an Lippen, Augenlidern und Nasenflügeln durch Retraktion der freien Ränder zu ästhetisch und funktionell unbefriedigenden Ergebnissen kommen kann (Robinson, 1993).

2.7.1.5 WEITERE BEHANDLUNGSMETHODEN

BESTRAHLUNG und CHEMOTHERAPIE finden als palliative, adjuvante und neoadjuvante Verfahren Anwendung. Eine präoperative Radio-Chemotherapie kann nach einer Studie von Mohr und Mitarbeitern (1992) zu einer Prognoseverbesserung beitragen. Die HYPERTHERMIEBEHANDLUNG kann durch lokale Überwärmung die Sensibilität der Zelle und somit die Wirksamkeit von Bestrahlung oder Chemotherapie erhöhen.

Die alleinige Bestrahlung kann bei Basaliomen, die alleinige Chemotherapie bei Lymphomen kurativ angewendet werden. Erste Erfahrungen mit einer Kombination aus hyperfraktionierter Bestrahlung und einer Polychemotherapie bei Pharynx- und Mundhöhlenkarzinomen des Stadiums 3 und 4 zeigen mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 68 % ermutigende Ergebnisse (Stuschke et al., 1994).

Bei Biopsien aus vorbestrahltem Gewebe ist zu beachten, daß strahleninduzierte Veränderungen histologisch malignitätsähnlich sind. Es finden sich Fibrosierungen von Gefäßen und Drüsen (Gandour-Edwards et al., 1993).

2.7.2 Histologische Untersuchungsmethoden

2.7.2.1 SCHNELLSCHNITTE

Cullen beschrieb 1895 erstmals die Technik zur Herstellung eines Gefrierschnittes. Seit fast 60 Jahren sind Schnellschnitte allgemein bekannt, und in großem Umfang werden sie seit etwa 1950 intraoperativ eingesetzt (Wright, 1985).

Die native trockene Probe wird in flüssigem Stickstoff bei -80°C gefroren und in einer Matrix aus Polyethylenglycol eingebettet. Mit dem Frigocut werden bei -24°C je nach Bedarf 2-12 etwa $5\ \mu\text{m}$ dicke Schnitte in einem Abstand von $30\ \mu\text{m}$ hergestellt, auf einen Glaträger aufgebracht und mit Fixierlösung behandelt. In einer Alkoholreihe wird vor der Färbung mit Hämatoxylin und Eosin das Wasser entzogen.

Das Hämatoxylin färbt die Zellkerne blau, das Eosin das Bindegewebe rot an.

Nach erneutem Durchlaufen der Alkoholreihe und Entzug des Alkohols durch Xylol erfolgt die Einbettung in ein Einschlußmittel. Die Schnellschnitte sind damit permanent aufhebbar.

Die Beurteilung erfolgt in der Regel durch zwei Pathologen am Doppelmikroskop.

Der Herstellungsvorgang dauert etwa 5-10 Minuten, die Beurteilung etwa weitere 10 Minuten. Das Ergebnis wird dem Operateur vorab telefonisch mitgeteilt.

PARAFFINAUFBEREITUNG DER SCHNELLSCHNITTE

Wegen der geringeren Qualität der Gefrierschnitte muß das Ergebnis durch Untersuchung einer Paraffinaufbereitung aus der gleichen Probe bestätigt werden (Torp und Skjorten, 1989).

Das verbleibende Material im gefrorenen Block wird dafür wieder aufgetaut und in Formalin fixiert. Wie die für Paraffinschnitte direkt in Formalin angelieferten Proben wird das Restmaterial in einen Paraffinblock eingebettet, geschnitten und einer Färbung unterzogen, um am folgenden Tag beurteilt werden zu können.

Knocheninfiltrierende Prozesse sind dabei wegen langen Entkalkungszeiten mit der Schnellschnittdiagnostik nicht beurteilbar.

2.7.2.2 PARAFFINSCHNITTE

Das in Formalin angelieferte Material wird in Paraffin eingebettet. Es unterliegt einer Schrumpfung von ca. 10 % (Johnson et al., 1996).

Die Schnitte, die ebenfalls in mindestens 2 Stufen angefertigt werden, sind etwas dünner als die Gefrierschnitte.

Die Färbung erfolgt nach Bedarf. Die PAS-Färbung für Adenome beispielsweise färbt die sauren Mucopolysaccharide rot an.

Einige Autoren halten Paraffinschnitte für die Beurteilung der Tumorgrenzen für wesentlich besser geeignet und geben daher nach Tumorchirurgie der zweizeitigen Wiederherstellung den Vorzug (Bieß und Drepper, 1982).

2.7.2.3 IMMUNHISTOLOGISCHE MIKROSKOPIE

Sie hat unter der Bedingung, daß die antigene Identität erhalten bleibt, eine hohe Sensitivität (Beckstead, 1994).

Die Schnitte werden mit cytochrommarkierten [Immunfluoreszenztechnik] oder enzymmarkierten [Immunenzymhistochemie] monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern inkubiert. Man unterscheidet eine direkte Technik mit markierten Antikörpern von einer indirekten Technik mit markierten Anti-Antikörpern (Ueki, 1991).

Die Dauer einer solchen Untersuchung beträgt etwa 1-3 Stunden.

Mit Mikrowellenbestrahlung kann die Zeit auf ca. 10 Minuten verkürzt werden (Chilosi et al., 1994).

Die Methode eignet sich zur genauen Differenzierung von Tumoren.

Robinson (1993) beschreibt sie zur Unterscheidung von tumorösem und normalem Gewebe in der Schnellschnitt-Randdiagnostik. Er hält die Methode jedoch für den routinemäßigen Einsatz für noch nicht weit genug entwickelt.

Darüber hinaus wird sie von einigen Autoren zur Metastasensuche in Lymphknoten verwendet. Stosiek (1991) berichtet von rund 10 % Lymphknotenmetastasen, die nicht mit konventioneller Histologie, aber mit Hilfe eines monoklonalen Antizytokeratin-Antikörpers entdeckt werden können, und empfiehlt diese Methode für die intraoperative Schnellschnitt-Lymphknotendiagnostik.

2.8 Aufgabenstellung

PROBLEME DER HISTOLOGISCHEN DIAGNOSTIK

Mögliche Einschränkungen der Aussagekraft des histologischen Ergebnisses ergeben sich bei der Schnellschnittdiagnostik in bezug auf die Gewinnung und Aufbereitung der Proben, in bezug auf die Auswertung und Interpretation der Schnitte sowie in Hinblick auf Art, Lokalisation und Vorbehandlung des Tumors.

Ein „geringeres Auflösungsvermögen der Schnellschnitte“ (Heymer, 1981) hat dabei nur dann therapeutische Konsequenzen, wenn dadurch die Klärung der intraoperativ relevanten Fragen verhindert wird.

KONSEQUENZEN VON FALSCHEN SCHNITTBEFUNDEN

Falsch negative Schnellschnittdiagnosen können zu einer in Art und Umfang unzureichenden Therapie führen und somit die Prognose verschlechtern.

Falsch positive Schnellschnittdiagnosen führen ggf. zu einer nicht notwendigen radikalen chirurgischen Maßnahme (Scopa, 1990).

Falsch negative Lymphknotenbefunde können zum Unterlassen einer weiteren Lymphknotenansanierung führen und ebenfalls die Prognose unmittelbar beeinflussen.

Falsch positive Lymphknotenbefunde haben eine nicht notwendige Neck dissection zur Folge.

Falsch positive Randbefunde können, falls der Tumor dadurch inoperabel erscheint, zu einem Operationsabbruch oder zu erhöhtem Gewebsverlust führen, was die spätere funktionelle und kosmetische Rehabilitation erschwert und die Lebensqualität des Patienten unnötig beeinträchtigen kann.

Falsch negative Randbefunde führen entweder primär zu höheren Rezidivraten (Looser, 1978) oder zu weiteren Operationen, die allerdings ebenfalls mit höheren Rezidivraten belastet sind (Williams, 1974).

Wird als Nachbehandlung eine postoperative Bestrahlung gewählt, bedarf es durch die relative Hypoxie des operierten Gewebes einer höheren Strahlendosis zur Tumorzellschädigung als bei primärer Bestrahlung (Hoover et al., 1974).

Aus diesen allgemeinen Überlegungen leitet sich für den mit der operativen Therapie betrauten Behandler die Frage ab, inwieweit die für intraoperative Entscheidungen

häufig benutzten Schnellschnitte speziell für die im eigenen Haus angewandte Vorgehensweise und für die im eigenen Fachgebiet anzutreffenden Tumoren zum einen eine zuverlässige Diagnose gewährleisten können und zum anderen zu einer angebrachten therapeutischen Konsequenz führen.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, welche Auswirkungen die erreichten Randverhältnisse auf die Prognose erwarten lassen.

Es lassen sich folgende Fragestellungen ableiten:

- Zur Frage nach der Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit:

- Entspricht die Auswertung der Gefrierschnitte der der Paraffinaufbereitung?
- Für welche Aufgabenstellung [Diagnose, Randfreiheit, Metastasendetektion] ist das Verfahren mehr, für welche weniger geeignet ?

- Zur Frage nach der therapeutischen Konsequenz:

- Finden sich bei einer aufgrund von Schnellschnitten durchgeführten weitergehenden Lymphknotenstanierung weitere Lymphknotenmetastasen?
- Mit welcher Häufigkeit treten bei einer wegen der Schnellschnittdiagnose nicht durchgeführten weitergehenden Lymphknotenstanierung auf dieser Seite Metastasen im weiteren Verlauf auf ?

- Zur Frage nach der Prognose bei freien Rändern:

- Wie unterscheiden sich die Häufigkeiten von lokalen Rezidiven bei freien, nicht freien, knapp freien und nicht sicher freien Randschnitten ?
- Gibt es dabei Unterschiede in Art, Stadium, Lokalisation und Vorbehandlung des Primärtumors ?

3 MATERIAL UND METHODE

3.1 Patientengut

Das Material für diese Untersuchung rekrutierte sich aus Patientendaten der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Virchow-Klinikums der Humboldt Universität zu Berlin, vormals Universitätsklinikum Rudolf Virchow der Freien Universität Berlin, aus der Zeit von 1988 bis 1995. Zur Durchführung wurde eine retrospektive Aktenanalyse durchgeführt.

Gegenstand der Untersuchung waren alle Vorgänge dieses Zeitraumes:

- Zur Diagnostik: Probexzisionen und Exzisionsbiopsien mit Schnellschnitten
- Zur Evaluation des Resektionsrandes: Operationen mit Cryostat-Randschnitten
- Zur Beurteilung von Lymphknoten: Biopsien und Sanierungen mit Schnellschnitten
- Zur Beurteilung der Prognose: kurative Tumoroperationen

3.1.1 Datenerhebung

3.1.1.1 GEWINNUNG

Zur Eingrenzung des Personenkreises wurden die Operationsbücher von sechs Jahrgängen aus der Zeit vom 1.1.88 bis 1.1.94 nach Malignompatienten und Schnellschnitanforderungen durchsucht.

Mit den dabei gewonnenen Patientendaten wurden die entsprechenden Akten im zentralen Krankenarchiv des Virchow-Klinikums beziehungsweise im Stationsarchiv der Station 4 a/b der MKG gesucht und gesichtet.

Die Kontrolle von Anforderung und Auswertung der Schnitte erfolgte mit Hilfe dieser Liste anhand der Befunddatei in der Abteilung für Pathologie des Virchow-Klinikums.

Mit Hilfe des Poliklinikarchivs der MKG wurden diese Patienten bis zum 1.7.1995 nachverfolgt. Es resultierte ein Beobachtungszeitraum von mindestens 1½ und höchstens 7½ Jahren.

Dieses Follow Up wurde mit Hilfe der Tumorkartei der MKG ebenfalls bis zum 1.7.1995 kontrolliert.

3.1.1.2 AUSSCHLUß

Vergleich Schnellschnitt mit der Paraffinaufbereitung:

Alle 588 Schnellschnittanforderungen wurden in Cryostat- und Paraffinaufbereitung miteinander verglichen.

Vergleich Schnellschnitt mit dem Paraffinschnitt:

165 Schnitte aus unterschiedlichen Gewebegebieten sowie Schnitte mit unterschiedlichen Frage- bzw. Aufgabenstellungen konnten einem direkten Vergleich nicht unterzogen werden. Somit verblieben 423 Paraffinschnitte zur Klärung uneindeutiger Ergebnisse im Schnellschnitt.

Rezidivfreiheit:

3 palliative Operationen wurden von der Überlebenszeitberechnung ausgeschlossen. 2 Tumorpatienten, die von anderen Abteilungen bzw. Krankenhäusern nachbetreut wurden sowie 43 aus anderen Gründen nicht zur Nachsorge erschienen bzw. nicht mit der Tumorkartei nachvollziehbare Fälle (Umzug, non compliance) entzogen sich der Berechnung.

Bei mehrfach notwendigen Nachresektionen zählte das Datum des letzten Eingriffes. Beobachtungen von Rezidiven, Metastasen oder lebensterminierende Erkrankungen nach dem Stichtag 1.7.1995 fanden keine Berücksichtigung.

Es verblieben 252 nachverfolgbare Fälle zur Berechnung.

3.1.2 Datenaufbereitung

3.1.2.1 UMFANG

Der Umfang einer Anforderung zur Schnellschnittuntersuchung differierte nach Aufgabenstellung [Diagnose: 1-2 Gewebeproben; Randfreiheit: 1-12 Proben], Größe und Art des Prozesses sowie der Entnahmetechnik [Beurteilung der Randfreiheit mit bis zu 12 Randschnitten oder einem Ringschnitt in einer Anforderung].

Im folgenden wurde nicht der einzelne Schnellschnitt, sondern die jeweilige Schnellschnittanforderung als diagnostische Einheit (Diagnose des unbekanntem Prozesses; Randfreiheit dieser Region) betrachtet und dazu jeweils ein Datensatz angelegt.

3.1.2.2 AUFBAU

Für jeden Satz wurden folgende Angaben erhoben und in die Datenbank eines Personal-Computers übertragen:

- Angaben zur Person
- Angaben zum Tumor
- Angaben zur Operation
- Angaben zu den angeforderten Schnitten wie Art des Schnittes, Fragestellung, Lokalisation, Auswertung sowie zum Vergleich Angaben über andere Schnittarten, falls diese angefertigt wurden
- Angaben zur therapeutischen und prognostischen Wertigkeit wie Follow Up, Beobachtungszeitraum und Ereignisse im Beobachtungszeitraum

Im einzelnen beinhaltet ein Datensatz dabei 60 Positionen:

- Position 1-11: Namenscode, Alter, Geschlecht des Patienten, Datenursprung, Anzahl der Tumoren / Operationen / Schnellschnitte je Patient / je Tumor / je Operation
- Position 12-25: Art, Lokalisation, Staging und Vorbehandlung des Tumors
- Position 26-30: Operationsart, Datum und Alter bei Operation

- Position 31-45: Ergebnisse der Schnellschnittbefundung,
der Paraffinaufbereitung des Schnellschnittes,
ggf. der Paraffinschnittbefundung,
ggf. der Zweitbeurteilung oder der Immunhistologie
- Position 46-60: Randfreiheit, Nachbehandlung, weiterer Lymphknotenbefall,
Lokalrezidive, Nachsorge und Survival

3.1.2.3 UNTERGRUPPEN

588 Schnellschnitanforderungen wurden nach Aufgabenstellung gruppiert und der statistischen Auswertung zugeführt.

Diente die Anforderung mehr als einer Fragestellung, ging der Datensatz in den entsprechenden Gruppen mehrfach in die Berechnung ein.

Insgesamt 252 sanierende Eingriffe fanden bei der Beurteilung der Prognose Berücksichtigung.

Die Gruppierung erfolgte nach

- Dignität: intraoperative Diagnostik
- Sanierung: Kontrolle der Randfreiheit
- zusätzlich notwendig werdende Therapie: Detektion von Lymphknotenmetastasen
- Prognose: Rezidive nach Sanierung

Darüber hinaus wurde eine weitere Untergruppenbildung nach Tumorart, Staging, Lokalisation und Vorbehandlung vorgenommen.

3.1.2.4 VERGLEICHSGRÖßEN

Zum Vergleich mit dem Schnellschnittergebnis diente das endgültige Befundergebnis, das durch die Paraffinaufbereitung definiert wurde.

Nicht eindeutige oder unsichere Befunde wurden zusätzlich mit evtl. angefertigten Paraffinschnitten oder Immunhistologien verglichen.

Hinsichtlich der Prognose war das histologisch gesicherte Rezidiv im weiteren Verlauf der entscheidende Parameter.

3.2 Statistische Auswertung

3.2.1 Univariate Analyse

Für qualitative Merkmale werden von nominal- und ordinalskalierten Daten absolute Häufigkeiten ausgezählt und daraus prozentuale relative Häufigkeiten gebildet.

Für quantitative Merkmale von verhältnisskalierten Daten erfolgt die Angabe mit Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung.

Der arithmetische Mittelwert errechnet sich nach der Formel $\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$.

Die Standardabweichung ergibt sich zu $s = \sqrt{v^2}$,

wobei die Varianz V durch $v^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$ gegeben ist.

Der Median ergibt sich aus $X_{0,5} = X_{(n/2)}$.

3.2.2 Diagnostischer Test

Der diagnostische Test dient dem Erkennen eines bestimmten Sachverhaltes.

Im vorliegenden Fall zählt die Schnellschnittdiagnostik als Test und der pathologische Prozeß als Sachverhalt.

Die Darstellung erfolgt in der Kreuztabellierung der Häufigkeiten.

Tabelle 3: Kreuztabellierung der Häufigkeiten

	Sachverhalt		
Test	Sachverhalt pos.	Sachverhalt neg.	
Test pos.	Test pos. \cap Sachverhalt pos.	Test pos. \cap Sachverhalt neg.	alle pos. Tests
Test neg.	Test neg. \cap Sachverhalt pos.	Test neg. \cap Sachverhalt neg.	alle neg. Tests
	alle pos. Sachverhalte	alle neg. Sachverhalte	Gesamtkollektiv

Hier sind

Test pos. \cap Sachverhalt pos. = die richtig positiv Erkannten

Test pos. \cap Sachverhalt neg. = die falsch positiv Erkannten

Test neg. \cap Sachverhalt neg. = die richtig negativ Erkannten

Test neg. \cap Sachverhalt pos. = die falsch negativ Erkannten

Durch die Summe aller richtig positiv und richtig negativ Erkannten im Verhältnis zum Gesamtkollektiv kann die Zuverlässigkeit aller durch den Test festgestellten Sachverhalte angegeben werden.

Die Aussagekraft des Tests definiert sich aus

der Sensitivität als Wahrscheinlichkeit, das Vorliegen des Prozesses zu erkennen, durch die Anzahl der richtig positiv Erkannten / alle positiven Sachverhalte,
der Spezifität als Wahrscheinlichkeit, das Nichtvorliegen des Prozesses zu erkennen, durch die richtig negativ Erkannten / alle negativen Sachverhalte,
dem positiv prädiktiven Wert als Wahrscheinlichkeit, daß bei positivem Test der Prozeß wirklich vorliegt, durch die richtig positiv Erkannten / alle positiven Tests und
dem negativ prädiktiven Wert als Wahrscheinlichkeit, daß bei negativem Test der Prozeß auch nicht vorliegt, durch die richtig negativ Erkannten / alle negativen Tests.

Explorative Datenanalysen lassen eine Vielzahl von möglichen Hypothesen zu. Dabei haben Signifikanzen in sekundären Datenerfassungen retrospektiver Studien eher orientierenden als beweisenden Charakter. Sie dienen somit vorwiegend der Hypothesengenerierung (Gaus, 1991). Auf weitere statistische Tests wurde daher bewußt verzichtet. Die hier generierten Hypothesen sollten in weiteren prospektiven Studien verifiziert werden.

3.2.3 Überlebensanalyse

Das 'Überleben' gibt das Nichteintreffen eines bestimmten Ereignisses (Lokalrezidiv, Metastasen) in einem bestimmten Beobachtungszeitraum an.

Überlebenszeit bezeichnet das Zeitintervall zwischen Eintritt in die Beobachtung und Eintreffen des Ereignisses.

Zensiert bedeutet, daß das Ereignis nicht beobachtet wird.

Dabei sind "withdrawals" Individuen, bei denen das Ereignis bis zum Studienende nicht beobachtet wird.

"lost cases" sind Individuen, die aus anderen Gründen als dem Ereignis aus der Studie ausscheiden (Umzug, Tod aus anderen Gründen).

Aus diesen Werten erfolgt die Schätzung empirischer Überlebenswahrscheinlichkeiten:

- bei großen Gruppen nach der Aktuarsmethode
- bei kleineren Kollektiven nach der Kaplan-Meier Schätzung

3.2.3.1 AKTUARSMETHODE / LIFE TABLE METHODE

Die Überlebenswahrscheinlichkeit s wird nach einem festgelegten Zeitintervall von beispielsweise 6 Monaten geschätzt:

1) Angabe der dem Risiko des "Ereignisses" Ausgesetzten:

$$n_1 = \text{Anzahl der in das Intervall Eintretenden} - \frac{1}{2} \text{ der zensierten Fälle}$$

2) Angabe der Wahrscheinlichkeit des Eintreffens des Ereignisses im Intervall:

$$n_2 = \text{Anzahl der Ereignisse} / n_1$$

3) Schätzung der Wahrscheinlichkeit, das Ende des Intervalls zu erleben:

$$n_3 = 1 - n_2$$

4) Schätzung der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit bis zum Intervall i

$$s = \text{Überlebenswahrscheinlichkeit } n_3 (\text{Intervall } 1) * n_3 (\text{Intervall } 2) * \dots * n_3 (\text{Intervall } i)$$

Median Surviving Time = Zeitpunkt, an dem die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nur noch die Hälfte beträgt.

3.2.3.2 KAPLAN - MEIER SCHÄTZUNG

Bei wenigen Individuen werden keine äquidistanten Zeitintervalle gebildet, sondern die Überlebenswahrscheinlichkeit nach jedem Ereignis neu geschätzt.

Zensierte Daten werden erst zum nächstfolgenden Zeitpunkt, bei dem ein Ereignis beobachtet wird, berücksichtigt.

(Skripte des Instituts für medizinische Statistik der FU Berlin, 1995)

3.3 Technische Hilfsmittel

Die Auswertung der Untersuchung erfolgte mit Hilfe des Kalkulationsprogrammes Excel (Frater, 1994) und des Statistikprogrammes SPSS (Bühl und Zöfel, 1994).

Als Rechner diente ein IBM-kompatibler PC mit einem 486 DLC 33 – Prozessor.

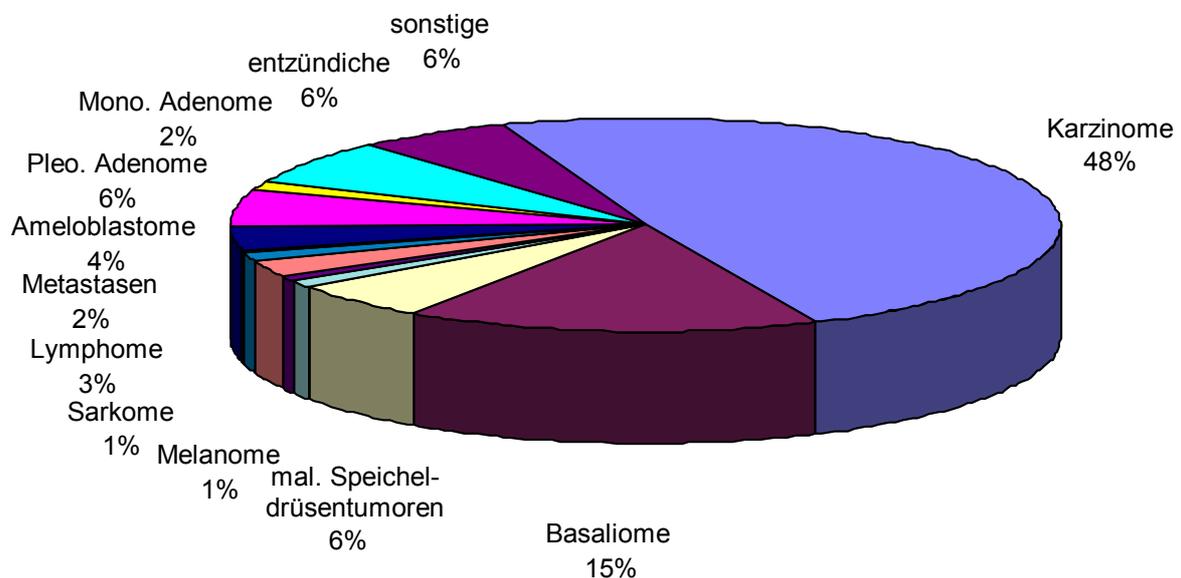
4 ERGEBNISSE

4.1 Verteilung und Häufigkeiten

4.1.1 Tumorverteilung

4.1.1.1 ALLE TUMOREN

Abbildung 7: Tumorverteilung bei allen Eingriffen



Bezogen auf die Gesamtanzahl aller Eingriffe ergab sich folgende Tumorverteilung:

maligne Tumoren:

196 Karzinome

64 Basaliome

22 maligne Speicheldrüsentumoren, davon

11 Mukoepidermoidkarzinome

7 adenoid-zystische Karzinome

1 Azinus-Zellkarzinom

3 Adenokarzinome

7 maligne Lymphome, davon

1 Hodgkin und 6 Non Hodgkin Lymphome

3 eosinophile Granulome / Histiozytose X

6 Metastasen, davon

4 Metastasen von Mammakarzinomen, 1 Metastase eines Hypernephroms und 1 Metastase eines unbekanntes Primärtumors

5 Melanome

3 Sarkome, davon

2 Osteosarkome und 1 Fibrosarkom

1 Schwannom

benigne Tumoren:

14 Ameloblastome

28 benigne Speicheldrüsentumoren, davon

21 pleomorphe Adenome

6 Zystadenolymphome

1 monomorphes (basophiles) Adenom

25 sonstige Tumoren , davon

2 Hämangiome, 2 Keratozysten, 1 odontogenes Myxofibrom,

1 mediane Halszyste, 1 Meningoenzephalozele,

3 Granularzelltumoren, 3 Nävuszellnävi, 1 Epidermoidtumor,

1 Fibrom, 1 Fibrolipom, 1 Lipom, 1 Lipomatose, 1 Atherom,

3 Riesenzellgranulome, 2 Epulitiden, 1 Nekrose

26 erreger- / entzündungsbedingte Veränderungen, davon

2 Toxoplasmosen, 1 TBC, 1 Thyreoiditis, 1 Sialadenitis,

sowie Abszesse und unspezifische oder chronisch granulierende Entzündungen

4.1.1.2 ALLE MALIGNOME

Bezogen auf die Eingriffe bei *malignen* Tumoren des gesamten Kopf- und Halsbereiches ergab sich ein Anteil von:

64 % (196) Karzinome

21 % (64) Basaliome

7 % (22) maligne Speicheldrüsentumoren

3 % (10) lymphatische Tumoren

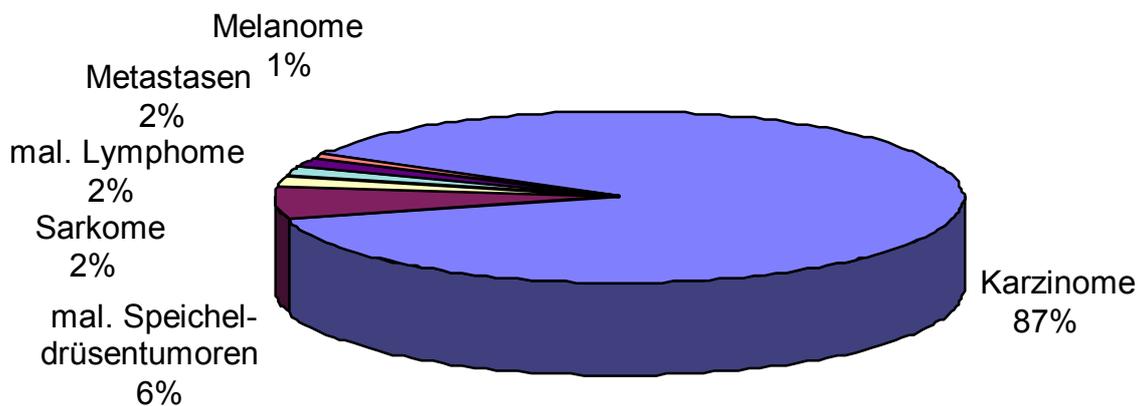
2 % (5) Melanome

2 % (6) Metastasen von Primärtumoren außerhalb des Kopf- Halsbereiches

1 % (3) Sarkome

4.1.1.3 ORALE MALIGNOME

Abbildung 8: Verteilung der intraoralen Malignome



Bei den Eingriffen mit *intraoralen* Malignomen entfielen:

87 % (166) auf Karzinome

6 % (12) auf maligne Speicheldrüsentumoren

2 % (3) auf Sarkome

2 % (3) auf lymphatische Tumoren

2 % (4) auf Metastasen

1 % (2) auf Melanome

4.1.2 Häufige Malignome

4.1.2.1 KARZINOME

Eingriffe pro Patient

Es wurden insgesamt 196 Eingriffe durchgeführt. Davon waren 18 ausschließlich als Probeentnahmen, 2 rein palliativ, 7 als nachträgliche Lymphknotenstanierungen und 169 als kurativ resezierend intendiert.

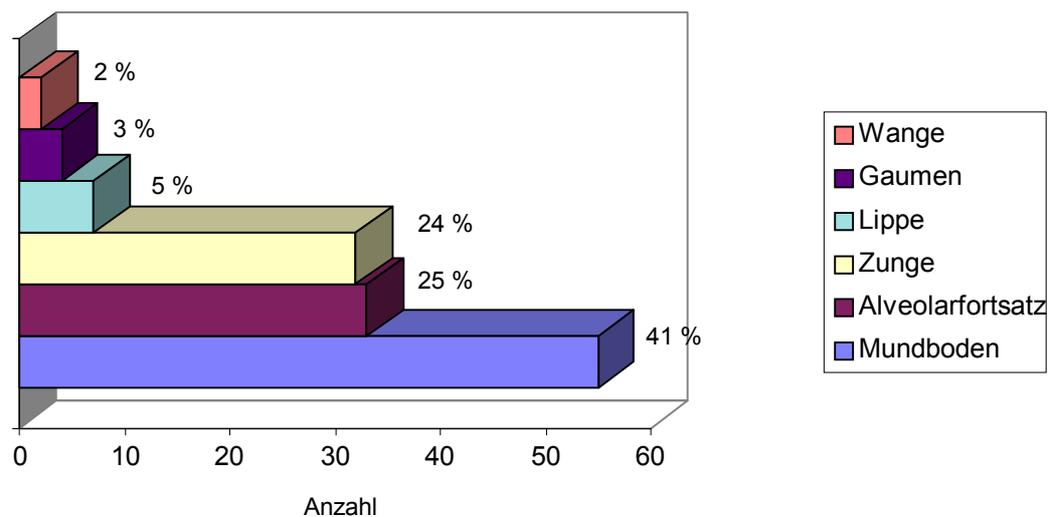
Von den 196 Eingriffen waren 154 Patienten betroffen. Insgesamt 30 Patienten mußten sich mehrfachen Eingriffen unterziehen.

124 Patienten hatten einmal,
21 Patienten zweimal,
7 Patienten dreimal,
1 Patient viermal und
1 Patient fünfmal einen operativen Eingriff.

Lokalisation

Von den 154 Patienten hatten 135 intraorale und 19 extraorale Karzinome.

Abbildung 9: Lokalisation der intraoralen Karzinome



Geschlechterverteilung

Das Geschlechterverhältnis Männer zu Frauen betrug etwa 2:1.

Von den 154 Patienten waren 101 männlich (85 intraorale, 16 extraorale Tumoren)
und 53 weiblich (50 intraorale, 3 extraorale Tumoren).

Alter

Das durchschnittliche Alter betrug bei der Erstoperation 61½ Jahre (37-94 Jahre).

Bei den Männern trat das Karzinom mit durchschnittlich 60 Jahren (39-94) etwa fünf Jahre früher auf als bei den Frauen mit durchschnittlich 65 Jahren (37-92).

TNM- Verteilung

Die Angaben zum Staging im Gesamtkollektiv verteilten sich wie folgt:

Tabelle 4: Verteilung der TNM-Angaben bei allen Karzinomen

	0	1	2	3	4	
Tumor	-	27 %	36 %	12 %	25 %	100 %
Node	45 %	22 %	28 %	5 %	-	100 %
Metastasis	98,3 %	1,7 %	-	-	-	100 %

Stadieneinteilung

Insgesamt entfielen 19 % auf Stadium 1,
16 % auf Stadium 2,
21 % auf Stadium 3 und
44 % auf Stadium 4.

4.1.2.2 BASALIOME

Bei den 64 Eingriffen mit Basaliomen waren

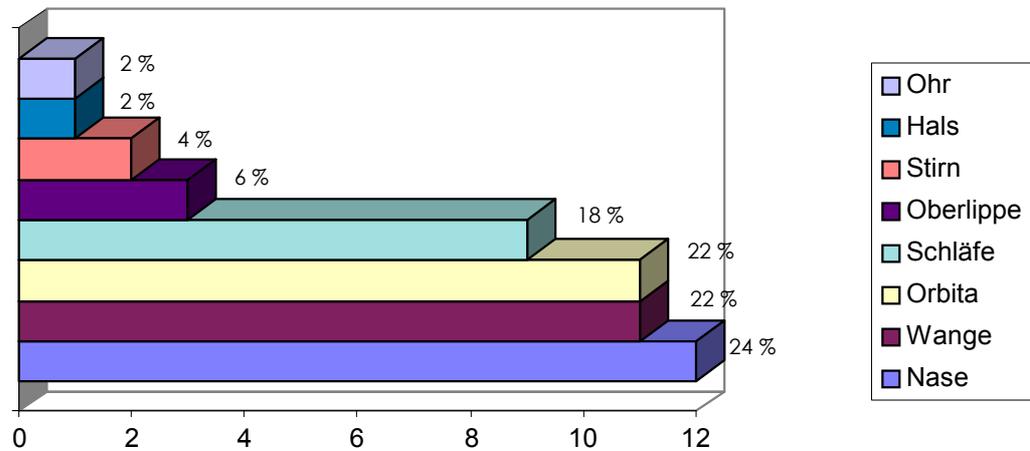
2 reine Probeentnahmen mit Schnellschnitten und
62 kurativ resezierende Eingriffe.

Von den 64 Eingriffen waren 50 Patienten betroffen. 8 davon mußten sich
mehrfachen Eingriffen unterziehen.

42 Patienten hatten einmal,
3 Patienten zweimal,
4 Patienten dreimal und
1 Patient viermal einen operativen Eingriff.

Die Lokalisation bei den 50 Patienten verteilte sich wie folgt:

Abbildung 10: Lokalisation der Basaliome



Die Geschlechterverteilung war mit 25 weiblichen und 25 männlichen Patienten gleich. Das Durchschnittsalter lag bei 70 Jahren (31-94 Jahre) und wies keinen Geschlechtsunterschied auf.

Die Erscheinungsformen der Basaliome fanden sich im Datenmaterial nicht durchgängig dokumentiert und konnten daher statistisch nicht ausgewertet werden.

4.1.2.3 MALIGNEN SPEICHELDRÜSENTUMOREN

Bei den 22 Eingriffen waren

2 reine Probeentnahmen mit Schnellschnitten und
20 kurativ resezierende Eingriffe.

Von den davon betroffenen 15 Patienten mit 7 Mukoepidermoidkarzinomen, 5 adenoid-zystischen Karzinomen, 2 Adenokarzinomen und 1 Azinus-Zellkarzinom mußten sich 4 Patienten mehrfachen Eingriffen unterziehen.

11 Patienten hatten einmal,
2 Patienten zweimal,
1 Patient dreimal und
1 Patient viermal einen operativen Eingriff.

Die Geschlechterverteilung war mit 8 Frauen und 7 Männern in etwa gleich.

Das Durchschnittsalter lag bei 58 Jahren (15-78 Jahre).

Bevorzugte Lokalisation war bei 46,7 % (7/15) der Patienten der Oberkiefer. 3 der 7 auf diese Lokalisation entfallenen Tumoren waren adenoid-zystische Karzinome.

4.2 Reliabilität und Relevanz der Schnellschnitte

4.2.1 Schnellschnitte zur Diagnose

Bei den 588 Schnellschnitanforderungen wurde 157 mal die Frage nach der intraoperativen Diagnose eines unbekanntes Prozesses gestellt.

Zum Vergleich der unmittelbar gestellten Diagnose aus dem Cryostatschnitt diente die Paraffinaufbereitung des Restmaterials aus dem gleichen Block.

Tabelle 5: Diagnosen im Schnellschnitt

Diagnose Schnellschnitt	Diagnose Paraffinaufbereitung				Gesamt
	maligner Tumor	benigner Tumor	nicht eindeutig	ähnlich / gering anders	
maligner Tumor	60	1	0	0	61
benigner Tumor	0	78	0	2	80
nicht eindeutig	2	0	14	0	16
Gesamt	62	79	14	2	157

Bei den 157 Schnellschnitten zur Diagnose konnte in 16 Fällen keine eindeutige Diagnose gestellt werden.

Von den verbleibenden 141 Fällen mit eindeutiger Diagnose wurden

138 durch die Paraffinaufbereitung bestätigt,

2 Diagnosen (Myxofibrom; monomorphes Adenom) waren geringfügig anders und

1 Diagnose (Karzinose) bestätigte sich nicht.

97,9 % (138/141) der *eindeutigen* Diagnosen wurden durch die nachträgliche Paraffinaufbereitung des Schnellschnittmaterials bestätigt.

Daraus resultierte eine *Fehlerquote von 2,1 %*.

Bei alleiniger Frage nach Benignität oder Malignität des Prozesses ergab sich in 99,3 % der eindeutigen Fälle (140/141) ein richtiges Ergebnis.

Sensitivität: $60/62 = 96,8 \%$ der malignen Prozesse erkannt

Spezifität: $78/79 = 98,7 \%$ der nicht malignen Prozesse erkannt

positiv prädiktiver Wert: $60/61 = 98,4 \%$ richtig positive Schnellschnitte

negativ prädiktiver Wert: $78/80 = 97,5 \%$ richtig negative Schnellschnitte

Da jedoch in 10,2 % der Fälle (16/157) keine eindeutige Aussage möglich war, ergab sich nur in 87,7 % (138/157) eine *eindeutige und richtige* Diagnose bzw. in 89,1 % (140/157) eine sichere Differenzierung zwischen benigne und maligne.

Nur 1,3 % (2/157) der nicht eindeutigen Diagnosen konnten durch die Paraffin-aufbereitung des Schnellschnittes zusätzlich geklärt werden. Die restlichen Fälle benötigten weitere Paraffinschnitte oder Immunhistologien zur sicheren Diagnose.

Betrachtung der nicht eindeutigen Diagnosen

Bei den 16 Fällen mit intraoperativ nicht gesicherten Diagnosen handelte es sich um

- 4 benigne Speicheldrüsentumoren,
- 3 maligne Speicheldrüsentumoren,
- 2 Ameloblastome,
- 5 Lymphome und
- 2 eosinophile Granulome.

Zuverlässigkeit in Abhängigkeit von der Tumorart:

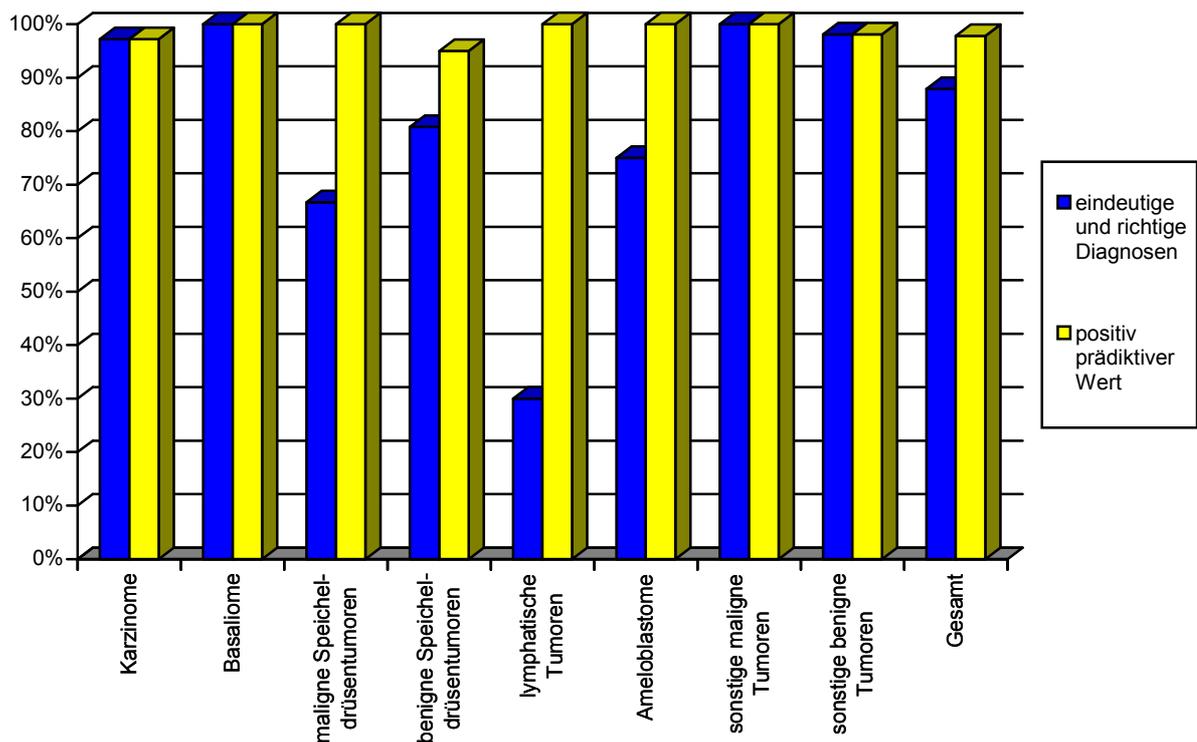
Je nach Tumorart ergab sich daraus für die Wertigkeit der Schnellschnittdiagnostik:

Tabelle 6: Diagnosen im Schnellschnitt nach Tumorart

endgültige Diagnosen	Diagnosen im Schnellschnitt				Gesamtanzahl	eindeutige und richtige Diagnosen	positiv prädiktiver Wert	negativ prädiktiver Wert
	gleiche Diagnosen	geänderte Diagnosen	nicht eindeutige					
Karzinome	35	1	0		36	97,2 %	96,6 %	100 %
Basaliome	9	0	0		9	100 %	100 %	100 %
maligne Speicheldrüsentumoren	6	0	3		9	66,7 %	100 %	100 %
benigne Speicheldrüsentumoren	21	1	4		26	80,8 %	100 %	95,0 %
lymphatische Tumoren	3	0	7		10	30,0 %	100 %	100 %
Ameloblastome	6	0	2		8	75,0 %	100 %	100 %
sonstige maligne Tumoren	7	0	0		7	100 %	100 %	100 %
sonstige benigne Tumoren	51	1	0		52	98,1 %	100 %	98,0 %
Gesamt	138	3	16		157	87,7 %	98,4 %	97,5 %

Die graphische Gegenüberstellung der Treffgenauigkeit eines einmal im Schnellschnitt diagnostizierten Tumors mit der Wahrscheinlichkeit, überhaupt mit Schnellschnitten zu einem eindeutigen und richtigen Ergebnis zu gelangen, verdeutlicht den je nach Tumorart unterschiedlichen Wert dieser Methode.

Abbildung 11: Wertigkeit der Schnellschnittdiagnosen nach Tumorart



Der positive Vorhersagewert von einmal getroffenen Diagnosen lag bei allen Tumorarten bei mindestens 95 %.

Eindeutige und richtige Diagnosen konnten bei
 benignen Speicheldrüsentumoren zu 80,8 %,
 malignen Speicheldrüsentumoren zu 66,7 %,
 Ameloblastomen zu 75 % und bei
 lymphatischen Tumoren nur zu 30 % gestellt werden.

Bei allen anderen Tumoren lag die Sensitivität bei über 97 %.

4.2.2 Schnellschnitte zur Lymphknotenbeurteilung

Bei 175 Schnellschnitanforderungen wurde die Frage nach Lymphknotenmetastasen gestellt.

Tabelle 7: Lymphknotenbeurteilung im Schnellschnitt

Lymphknoten Schnellschnitt	Lymphknoten Paraffinaufbereitung		Gesamt
	Metastase	keine Metastase	
Metastase	19	0	19
keine Metastase	3	153	156
Gesamt	22	153	175

In insgesamt 12,6 % (22/175) der Fälle fanden sich Metastasen, von denen 3 im Cryostatschnitt nicht erkannt werden konnten.

Die 19 positiven Befunde wurden alle in der Paraffinaufbereitung bestätigt.

Es fanden sich 16 Lymphknotenmetastasen bei 142 Plattenepithelkarzinomen,
4 Lymphknotenmetastasen bei 14 Speicheldrüsentumoren,
1 Lymphknotenmetastase bei 4 Melanomen und
1 Lymphknotenmetastase bei 1 Primärtumor, der außerhalb des Kopf- und Halsbereiches lag.

Sensitivität: $19/22 = 86,4\%$ der Metastasen erkannt
Spezifität: $153/153 = 100\%$ Metastasenfreiheit erkannt
positiv prädiktiver Wert: $19/19 = 100\%$ richtig positive Schnellschnitte
negativ prädiktiver Wert: $153/156 = 98\%$ richtig negative Schnellschnitte

bzw. $3/156 = 1,9\%$ falsch negative
und $0/19 = 0\%$ falsch positive Ergebnisse

Gesamtzuverlässigkeit: $172/175 = 98\%$ der Lymphknotenbefunde wurden richtig diagnostiziert

Therapeutische Relevanz positiver Schnellschnitte:

In 16 Fällen mit positiven Lymphknotenbefunden und weiterführender Lymphknotensanierung wurden im Präparat der Neck dissection

10 mal weitere Lymphknotenmetastasen und

6 mal keine weiteren Lymphknotenmetastasen gefunden.

In 62,5 % (10/16) der Fälle ergab sich ein weiterer Befall ipsilateraler Knoten bei der nachfolgenden Lymphknotensanierung.

Prognostische Relevanz negativer Schnellschnitte:

In 72 Fällen, (62 Karzinome, 4 Speicheldrüsentumoren, 3 Ameloblastome, 2 Melanome, 1 Sarkom)

in denen wegen negativer Lymphknotenbefunde auf eine weitere Sanierung verzichtet werden konnte, waren im Follow Up

68 ohne weiteren Metastasenverdacht und

4 mit histologisch gesicherten Metastasen,

die nach 5, 8, 9 und 40 Monaten auftraten.

3 der 4 Lymphknotenmetastasen waren dabei auf der Seite, auf der wegen der negativen Histologie keine weitere Lymphknotensanierung erfolgte.

In allen Fällen handelte es sich um Karzinome.

In diesen 4,2 % der Fälle (3/72), in denen es trotz intraoperativ negativer Histologie zu ipsilateralen Metastasen kam, mußte nachträglich eine Neck dissection durchgeführt werden.

Speziell für die Gruppe der Karzinome ergab sich nach negativer Lymphknotenhistologie eine Metastasenhäufigkeit von 4,8 % (3/62).

Vergleich mit der allgemeinen postoperativen Metastasierungshäufigkeit:

Insgesamt ergaben sich bei 150 nachverfolgbaren Karzinomen im weiteren Verlauf 10 Lymphknotenmetastasen.

Bei 6,7 % (10/150) kam es nach kurativer Therapie zu Lymphknotenmetastasen:

- 7 davon bei Tumoren des Stadiums 3 oder 4 sowie 3 Fälle nach Stadium 1 oder 2
- 9 Fälle bei Tumorlokalisation im Unterkiefer, davon 5 Mundbodentumoren und 1 Fall bei Tumorlokalisation im Oberkiefer

4.2.3 Schnellschnitte zur Beurteilung der Randfreiheit

Bei 291 Schnellschnittanforderungen wurde die Frage der Randfreiheit gestellt. Pro Operation wurden bis zu 11 Anforderungen zur Beurteilung eingesandt. Dabei bestanden die Anforderungen aus einem Umfang von 1 bis 12 Schnitten.

Tabelle 8: Randbeurteilung im Schnellschnitt

Rand Schnellschnitt	Rand Paraffinaufbereitung					Gesamt
	frei	nicht frei	unsicher frei	nahe Rand	prämaligne	
frei	203	10	0	0	1	214
nicht frei	6	58	0	0	0	64
unsicher frei	1	1	7	0	0	9
nahe Rand	1	0	0	2	0	3
prämaligne	0	0	0	0	1	1
Gesamt	211	69	7	2	2	291

58 der 69 in der Paraffinaufbereitung als nicht frei zu beurteilenden Ränder wurden mit dem Cryostatbefund erfaßt, 10 nicht, in einem Fall wurde der Rand als nicht sicher frei bewertet.

Sensitivität: $58/69 = 85,3\%$ aller positiven Ränder richtig erkannt

Bei den nicht erkannten positiven Rändern handelte es sich um 7 Karzinome, 2 Basaliome und 1 Speicheldrüsentumor.

203 der 211 in der Paraffinaufbereitung als frei zu beurteilenden Ränder waren auch im Befund des Cryostatschnittes frei, 6 Fälle nicht frei, 1 Fall wurde als unsicher frei und 1 Fall als knapp im Gesunden befundet.

Spezifität: $203/211 = 96,2\%$ aller nicht positiven Ränder richtig erkannt

Bei den nicht erkannten negativen Rändern handelte es sich um 4 Karzinome und 2 Basaliome.

Von 64 positiven Cryostatbefunden war die maligne Veränderung in der endgültigen Paraffinaufbereitung bei 6 Fällen nicht mehr nachvollziehbar.

9,4 % (6/64) der Ergebnisse waren somit falsch positiv.

Die nähere Betrachtung der falsch positiven Befunde zeigte, daß in 5 von 6 Fällen eine Voroperation stattgefunden hatte.

positiv prädiktiver Wert: $58/64 = 90,6\%$ richtig positive Befunde

Von den 214 randfreien Befunden im Cryostatschnitt wurden 203 in der Paraffinaufbereitung bestätigt, 10 nicht. In einem Fall wurde zu "Dysplasien im Rand" korrigiert.

5,2 % (11/214) der Ergebnisse waren somit falsch negativ.

negativ prädiktiver Wert: $203/214 = 94,8\%$ richtig negative Befunde

Für die restlichen Schnellschnittbefunde ergab sich:

3 x "maligne Veränderung nahe Rand" bzw. "knapp im Gesunden":

2 x in der Paraffinaufbereitung bestätigt

1 x frei

1 x "Dysplasien / prä-maligne Veränderungen im Rand":

in der Paraffinaufbereitung bestätigt

9 x "fraglich frei / nicht sicher im Gesunden":

7 x in der Paraffinaufbereitung ebenfalls fraglich

1 x frei

1 x nicht frei

Insgesamt bestätigten sich 93,6 % (264/282) der *eindeutigen* Randbefunde in der Paraffinaufbereitung.

Da jedoch in 9 Fällen keine klare Aussage über die Randfreiheit möglich war, konnte insgesamt nur in 90,7 % (264/291) aller Fälle mit dem Schnellschnittbefund eine *eindeutige und richtige* Aussage über die Randfreiheit gemacht werden.

UNTERSCHIEDUNG NACH VORBEHANDLUNG

Tabelle 9: Randbeurteilung im Schnellschnitt mit und ohne Vorbehandlung

	Randbefund			Gesamt
	keine Änderung	Befund-änderung	unsicherer Befund	
Vorbehandlung				
keine Vorbehandlung	144	6	2	152
nach Vorbehandlung	120	14	5	139
Gesamt	264	20	7	291

Ohne Vorbehandlung ergaben sich mit 6 falschen und 2 unsicheren Befunden in 5,3 % (8/152) Unzulänglichkeiten.

Nach Vorbehandlung ergaben sich mit 14 falschen und 5 unsicheren Befunden in 13,7 % (19/139) Unzulänglichkeiten.

Insgesamt hatte in 47,8 % aller Fälle (139/291) eine Vorbehandlung stattgefunden.

Der Anteil der Vorbehandlungen an unsicheren oder falschen Befunden lag bei 70,4 % (19/27).

Berücksichtigung der Art der Vorbehandlung

Tabelle 10: Randbeurteilung im Schnellschnitt bei verschiedenen Vorbehandlungsarten

Vorbehandlungsart	Randbefund			Gesamt
	keine Änderung	Befund -änderung	unsicherer Befund	
Immunotherapie	1	0	0	1
alleinige Bestrahlung	15	0	0	15
Bestrahlung + Chemo	3	0	0	3
Bestrahlung + OP	23	4	0	27
alleinige Operation	78	10	5	93
Gesamt	120	14	5	139

Bei den 45 Fällen mit Bestrahlung als Vorbehandlungen (15 x alleinige Bestrahlung, 3 x Bestrahlung und Chemotherapie, 27 x Bestrahlung und Operation) kam es in 8,9 % (4/45) der Fälle zu korrigierenden Befunden.

Bei den 120 Fällen mit Operation als Vorbehandlungen (27 x Bestrahlung und Operation, 93 x alleinige Operation) kam es zu 15,8 % (19/120) falschen oder unsicheren Befunden.

In insgesamt 171 Fällen, in denen erstmals operiert wurde (152 x keine Vorbehandlung, 1 x Immunotherapie, 15 x alleinige Bestrahlung, 3 x Bestrahlung und Chemotherapie als Vorbehandlung), kam es zu 4,7 % (8/171) falschen oder unsicheren Befunden.

Unterscheidung der Wertigkeit bei wiederholter Operation und Erstoperation:

Tabelle 11: Randbeurteilung im Schnellschnitt bei wiederholter Operation

Rand Schnellschnitt	Rand Paraffinaufbereitung					Gesamt
	frei	nicht frei	unsicher frei	nahe Rand	prämaligne	
frei	72	6	0	0	1	79
nicht frei	5	28	0	0	0	33
unsicher frei	1	0	5	0	0	6
nahe Rand	1	0	0	1	0	2
Gesamt	79	34	5	1	1	120

Sensitivität: $28/34 = 82,4 \%$ der nicht freien Ränder erkannt

Spezifität: $72/79 = 91,1 \%$ der freien Ränder erkannt

positiv prädiktiver Wert: $28/33 = 84,8 \%$ der nicht freien Befunde bestätigt

negativ prädiktiver Wert: $72/79 = 91,1 \%$ der freien Befunde bestätigt

Gesamtzuverlässigkeit: $101/120 = 84,2 \%$ aller Randbefunde aus voroperiertem Gebiet waren eindeutig und richtig

Tabelle 12: Randbeurteilung im Schnellschnitt bei erstmaliger Operation

Rand Schnellschnitt	Rand Paraffinaufbereitung					Gesamt
	frei	nicht frei	unsicher frei	nahe Rand	prämaligne	
frei	131	4	0	0	0	135
nicht frei	1	30	0	0	0	31
unsicher frei	0	1	2	0	0	3
nahe Rand	0	0	0	1	0	1
prämaligne	0	0	0	0	1	1
Gesamt	132	35	2	1	1	171

Sensitivität: $30/35 = 85,7 \%$ der nicht freien Ränder erkannt

Spezifität: $131/132 = 99,2 \%$ der freien Ränder erkannt

positiv prädiktiver Wert: $30/31 = 96,8 \%$ der nicht freien Befunde bestätigt

negativ prädiktiver Wert: $131/135 = 97,0 \%$ der freien Befunde bestätigt

Gesamtzuverlässigkeit: $163/171 = 95,3 \%$ aller Randbefunde aus nicht voroperiertem Gebiet waren eindeutig und richtig

4.3 Follow Up

4.3.1 Alle Tumoren

Schicksal der nachverfolgbaren Fälle ohne Berücksichtigung von Randbefund und Tumorart:

Tabelle 13: Follow Up aller Tumoren

Anzahl Tumoroperationen	
Verlauf	Anzahl
kein Tumorleiden	153
Tumorfreiheit bis Tod	6
<hr/>	
Lokalrezidiv	45
Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastasen	5
Lokalrezidiv und Zweittumor	5
Rezidiv mit Todesfolge	22
Lymphknotenmetastasen	5
Fernmetastasen	5
systemisches Wiederaufleben	1
Zweittumor	5
Gesamt	252

63 % (159/252) der Patienten konnten als von ihrem Tumorleiden geheilt und 37 % (93/252) als weiter an diesem oder an einem anderen Tumor leidend angesehen werden.

Lokalrezidive traten in 30,6 % (77/252) der Fälle durchschnittlich nach 13 Monaten auf:

25,4 % (64/252) innerhalb von 24 Monaten und

5,2 % (13/252) nach Ablauf von zwei Jahren.

Lymphknotenmetastasen fanden sich bei 4 % (10/252) und Fernmetastasen bei 2 % (5/252) der Patienten.

Zweittumoren waren bei 4 % (10/252) zu beobachten.

Unterscheidung nach Randbefund

Tabelle 14: Follow Up aller Tumoren nach Randbefund

Follow Up	Randbefund					Gesamt
	frei	nicht frei	unsicher frei	nahe Rand	prämaligne	
kein Rezidiv	159	5	1	9	1	175
Lokalrezidiv	36	30	1	7	3	77
Gesamt	195	35	2	16	4	252

nicht randfreie:

Bei den 35 verfolgbaren Tumoren mit nicht erreichter Randfreiheit kam es in 85,7 % (30/35) zu Rezidiven.

Abhängigkeit des Rezidivverhaltens von der Nachbehandlung:

Bei den 13 nicht nachbehandelten Tumoren waren es 12 Rezidive (92,3 %),
bei den 17 Nachbestrahlten kam es zu 15 Rezidiven (88,2 %),
bei den 4 mit Chemotherapie nachbehandelten zu 2 Rezidiven (50 %)
und in 1 Fall mit Interleukin-2 Therapie zu 1 Rezidiv.

nahe Rand / unsicher frei / prämaligne Veränderung:

Bei "Ausläufer nahe Rand / knapp im Gesunden" rezidierten 44 % (7/16),
bei den "nicht sicher freien Rändern" die Hälfte (1/2) und
bei "prämaligen Veränderungen im Rand" kam es in 3 von 4 Fällen zu Rezidiven.
Insgesamt rezidierten in dieser Gruppe 50 % (11/22).

randfreie :

Bei den nachverfolgbareren randfreien Tumoren kam es in 18,5 % (36/195) der Fälle zu Lokalrezidiven. Davon traten 9 Rezidive erst nach Ablauf von 24 Monaten auf.
In 144 Fällen wurde erstmalig operiert; 51 Fälle waren chirurgisch vorbehandelt.

Während bei Randfreiheit nach Erstoperation 16,7 % (24/144) rezidierten,
waren es bei Randfreiheit nach einer Folgeoperation 23,5 % (12/51).

Randbefunde bei Rezidiven:

Manifeste Rezidive hatten zu 46,8 % (36/77) einen freien und zu 38,9 % (30/77) keinen freien Rand im ursprünglichen Resektat. Die restlichen 14,3 % Rezidive (11/77) entfielen auf nicht sicher freie, knapp freie und prämaligne Randbefunde.

Rezidivfreie Fälle wiesen zu 90,9 % (159/175) einen freien und zu 2,9 % (5/175) keinen freien Rand auf. 6,3 % (11/175) entfielen auf die anderen Randbefunde.

Im weiteren folgt die Verlaufsbeobachtung bei den einzelnen Tumorarten.
Eine Beschreibung der Ergebnisse erfolgt für Tumorgruppen mit mehr als 5 Fällen.

4.3.2 Karzinome

Bei den Plattenepithelkarzinomen konnten 150 Fälle weiter verfolgt werden:

Tabelle 15: Follow Up der Karzinome

Anzahl Tumoroperationen	
Verlauf	Anzahl
kein Tumorleiden	76
Tumorfreiheit bis Tod	3
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>	
Lokalrezidiv	31
Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastasen	5
Lokalrezidiv und Zweittumor	4
Rezidiv mit Todesfolge	19
Lymphknotenmetastasen	5
Fernmetastasen	2
Zweittumor	5
Gesamt	150

52,7 % (79/150) der Patienten wurden von ihrem Tumorleiden geheilt.

39,4 % (59/150) erlitten ein Lokalrezidiv:

20,7 % (31/150) solitär

3,3 % (5/150) mit Lymphknotenmetastase

2,7 % (4/150) mit Zweittumor

12,7 % (19/150) mit Todesfolge

6,6 % (10/150) eine Lymphknotenmetastase:

3,3 % (5/150) solitär

3,3 % (5/150) mit gleichzeitigem Lokalrezidiv

1,3% (2/150) eine Fernmetastase

6 % (9/150) ein weiteres Tumorleiden:

2,7 % (4/150) weiterer Tumor mit gleichzeitigem Lokalrezidiv

3,3 % (5/150) solitärer weiterer Tumor im Aero-Digestivtrakt

Zeitliches Auftreten der Rezidive:

Tabelle 16: Auftreten möglicher Rezidive bei Karzinomen

in Monaten	Mittelwert	Std. Abw.	Minimum	Maximum	Fälle
Rezidivzeit	14,11	13,67	1	64	59

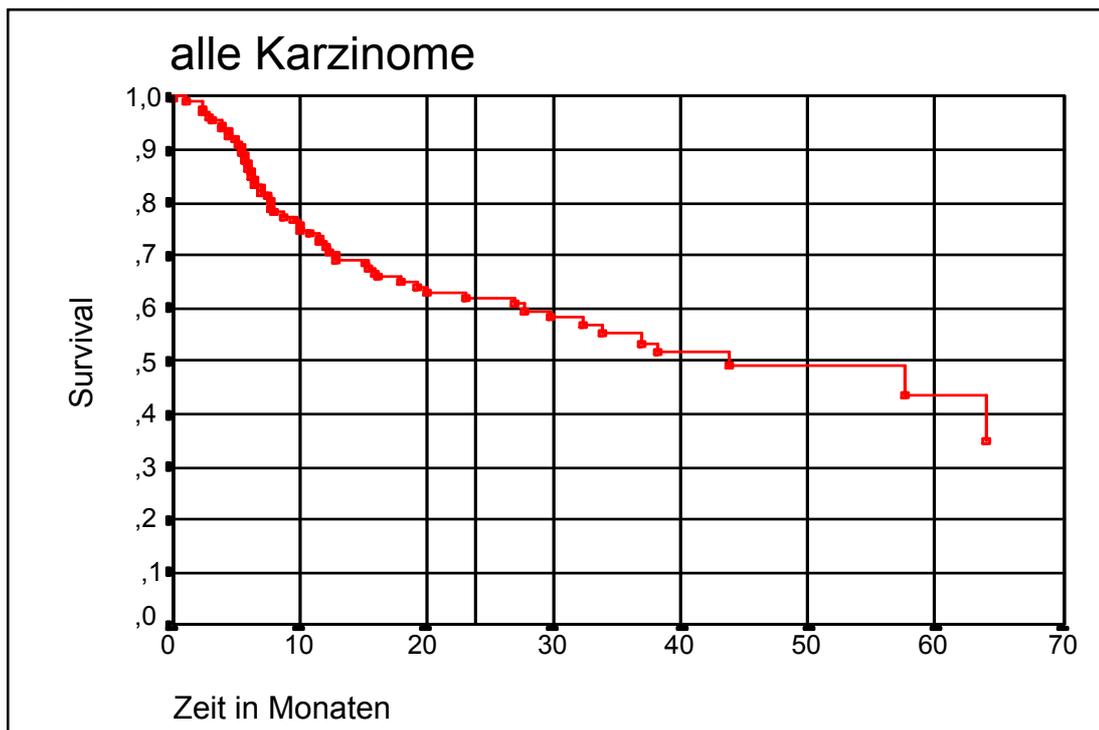
Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidives betrug 14 Monate.

49 Rezidive traten vor, 10 Rezidive nach Ablauf von 24 Monaten auf.

Kaplan-Meier Analyse für die Zeit bis zum möglichen Eintreten von Rezidiven

verfolgbare Fälle:	150
zensierte Fälle:	91 (60,67 %)
Ereignisse	59
maximaler Beobachtungszeitraum	77,5 Monate
Mittelwert Survival	45,2 Monate ($\pm 3,1$)
Median Survival	57,7 Monate ($\pm 10,9$)

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve: Rezidive bei Karzinomen



Die 2-Jahres-Heilung betrug 63,5 % (Standardfehler 4,2 %),

die 5-Jahres-Heilung 43 % (Standardfehler: 6,8 %).

4.3.2.1 UNTERSCHIEDUNG NACH RANDBEFUND

Tabelle 17: Follow Up der Karzinome nach Randbefund

Follow Up	Randbefund					Gesamt
	frei	nicht frei	unsicher frei	nahe Rand	prämaligne	
kein Rezidiv	85	2	0	3	1	91
Lokalrezidiv	27	24	1	5	2	59
Gesamt	112	26	1	8	3	150

nicht randfreie:

Bei den 26 verfolgbaren, nicht randfreien Karzinomen kam es in 92,3 % (24/26) zu Rezidiven, die bei einem Beobachtungszeitraum von 1-58 Monaten durchschnittlich nach 9 Monaten auftraten. Die Hälfte der Fälle war nachbestrahlt.

Nur 2 Tumoren (beide nachbestrahlt) rezidierten im Beobachtungszeitraum (26 und 37 Monate) nicht.

nahe Rand / unsicher frei / prämaligne Veränderung:

Bei "Ausläufer nahe Rand / knapp im Gesunden" rezidierten 62,5 % (5/8),

bei "Dysplasie / prämaligne Veränderungen im Rand" 2 von 3.

In einem Fall mit unsicherer Randfreiheit kam es zu einem Rezidiv.

Insgesamt rezidierten in dieser Gruppe 66 % (8/12).

randfreie:

Bei den 112 verfolgbaren Fällen kam es in 24,1 % (27/112) zu einem Lokalrezidiv.

Zeitliches Auftreten der Rezidive:

Tabelle 18: Auftreten möglicher Rezidive bei Karzinomen nach randfreier Resektion

in Monaten	Mittelwert	Std. Abw.	Minimum	Maximum	Fälle
Rezidivzeit	17,64	15,12	3	64	27

Im Durchschnitt trat das Lokalrezidiv bei freiem Rand nach 18 Monaten auf.

20 rezidierten innerhalb von 24 Monaten; 7 erst nach Ablauf von 2 Jahren.

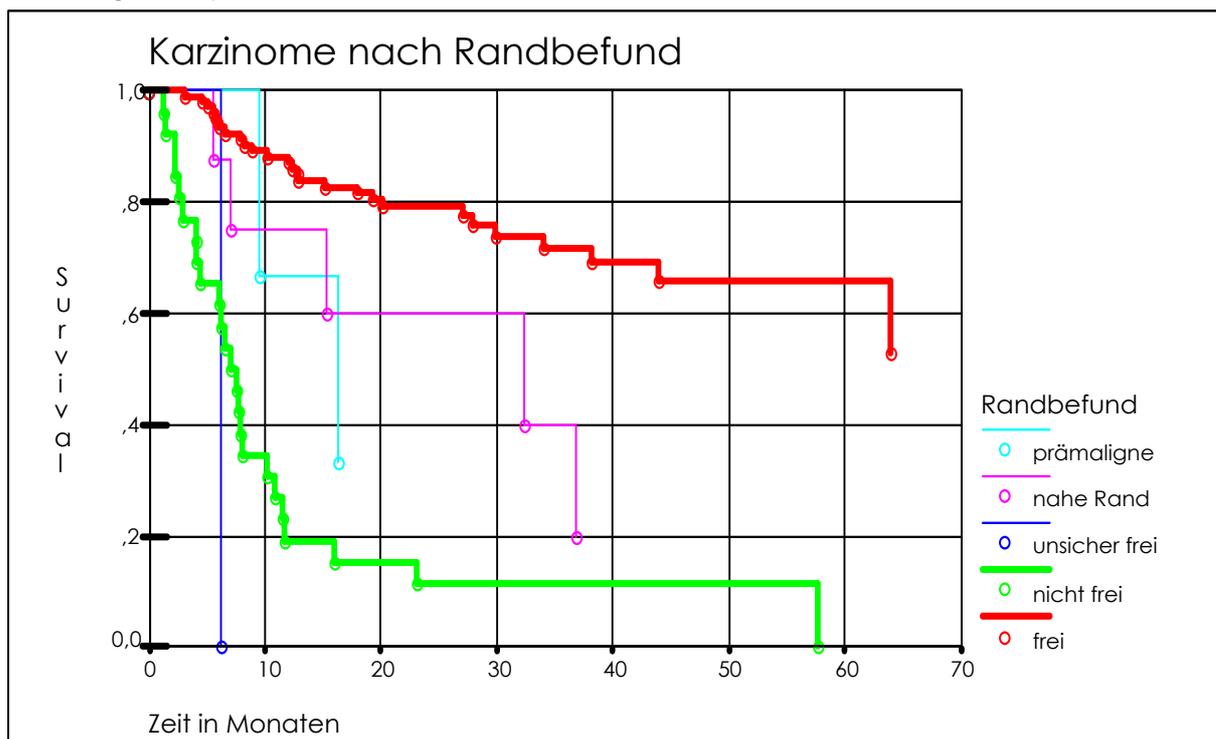
Kaplan-Meier Analyse für die Zeit bis zum möglichen Eintreten von Rezidiven

Tabelle 19: Kaplan-Meier Analyse: Rezidive bei Karzinomen nach Randbefund

Follow Up	Randbefunde					Gesamt
	frei	nicht frei	unsicher frei	nahe Rand	prä-maligne	
verfolgbare Fälle	112	26	1	8	3	150
zensierte Fälle	85	2	0	3	1	91
Ereignisse	27	24	1	5	2	59
max. Zeitraum	70,77	57,70	6,27	39	77,50	77,50
Mittelwert Survival	52,55	13,01	6,27	25,54	34,44	45,18
Median Survival	> 60	7,03	6,27	32,33	16,33	57,73

Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 30 Monate, die längste Beobachtungszeit 77 Monate.

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve: Rezidive bei Karzinomen nach Randbefund



Nach randfreier Resektion betrug

die 2-Jahres-Heilung 79 % (Standardfehler: 4,2 %),

die 5-Jahres-Heilung 65,9 % (Standardfehler: 6,3 %).

Nach nicht randfreier Resektion betrug die 2-Jahres-Heilung 7,7 %,

bei keinem Patienten konnte eine 5-Jahres-Heilung beobachtet werden.

4.3.2.2 UNTERSCHIEDUNG NACH VORBEHANDLUNG

Tabelle 20: Follow Up der Karzinome nach Vorbehandlungsart

Follow Up	Vorbehandlung			Gesamt
	Bestrahlung	Operation	keine Vorbehandlung	
kein Rezidiv	2	19	70	91
Lokalrezidiv	0	16	43	59
Gesamt	2	35	113	150

Insgesamt kam es zu 39,3 % (59/150) Lokalrezidiven;

bei wiederholter Operation waren es 45,7 % (16/35),

bei erstmaliger Operation ohne Vorbehandlung 38,1 % (43/113).

Die beiden vorbestrahlten Karzinome (Stadium 4) bildeten im Beobachtungszeitraum von 6 bzw. 34 Monaten kein Lokalrezidiv aus.

Tabelle 21: Follow Up der randfrei resezierten Karzinome nach Vorbehandlungsart

Follow Up	Vorbehandlung			Gesamt
	Bestrahlung	Operation	keine Vorbehandlung	
kein Rezidiv	2	19	64	85
Lokalrezidiv	0	8	19	27
Gesamt	2	27	83	112

Nach randfreier Operation kam es in 24,1 % (27/112) der Fälle zu Lokalrezidiven;

bei wiederholter Operation in 28,6 % (8/27),

bei erstmaliger Operation ohne Vorbehandlung in 22,9 % (19/83).

Zeitliches Auftreten dieser Rezidive:

Tabelle 22: Auftreten möglicher Rezidive bei randfrei resezierten Karzinomen nach erstmaliger Operation

in Monaten	Mittelwert	Std. Abw.	Minimum	Maximum	Fälle
Rezidivzeit	20,36	16,44	3	64	19

Die nach freien Rändern in der Erstoperation auftretenden Rezidive traten im Durchschnitt nach 20 Monaten auf.

Von den 22,9 % Rezidiven traten 15,7 % (13/83) innerhalb von 24 Monaten,

7,2 % (6/83) nach Ablauf von 2 Jahren auf.

Die 2-Jahres-Heilung der bereits im erstmaligen Eingriff randfrei resezierten

Karzinome betrug 81,2 %, die 5-Jahres-Heilung 65,9 %.

4.3.2.3 UNTERSCHIEDUNG NACH LOKALISATION

Tabelle 23: Follow Up der Karzinome nach Lokalisation und Randbefund

Lokalisation	Follow Up	Randbefund					Gesamt
		frei	nicht frei	fraglich frei	nahe Rand	prä-maligne	
Mundboden	kein Rezidiv	32	0	0	2	0	34
	Lokalrezidiv	13	7	0	1	0	21
Mundboden Ergebnis		45	7	0	3	0	55
Alveolarfortsatz	kein Rezidiv	16	0	0	0	0	16
	Lokalrezidiv	4	7	1	1	2	15
Alveolarfortsatz Ergebnis		20	7	1	1	2	31
Zunge	kein Rezidiv	18	1	0	1	0	20
	Lokalrezidiv	4	3	0	2	0	9
Zunge Ergebnis		22	4	0	3	0	29
sonstige Lokalisationen	kein Rezidiv	9	0	0	0	1	10
	Lokalrezidiv	3	3	0	0	0	6
sonstige Lokalisationen Ergebnis		12	3	0	0	1	16
extraoral	kein Rezidiv	10	1	0	0	0	11
	Lokalrezidiv	3	4	0	1	0	8
extraoral Ergebnis		13	5	0	1	0	19
Alle Lokalisationen	kein Rezidiv	85	2	0	3	1	91
	Lokalrezidiv	27	24	1	5	2	59
Gesamt		112	26	1	8	3	150

Randbefunde in Abhängigkeit von der Lokalisation

Im Durchschnitt konnte in 74,7 % (112/150) *aller Eingriffe* ein eindeutiges und sicher freies Randergebnis erzielt werden.

Während bei Zungenkarzinomen mit 75,9 % (22/29) die Werte im Bereich des Durchschnittes zu finden waren, waren mit 81,8 % (45/55) freie Ränder bei Mundbodenkarzinomen häufiger und mit 64,5 % (20/31) bei Alveolarfortsatzkarzinomen seltener zu erreichen.

Fraglich freie Ränder und prä-maligne Veränderungen in Rand fanden sich nur bei den Alveolarfortsatzkarzinomen.

Rezidive in Abhängigkeit von der Lokalisation

Im Vergleich mit der Rezidivhäufigkeit von

39,3 % (59/150) bei allen Karzinomlokalisationen

[bei freiem Rand: 24,1 % (27/112), bei nicht freiem Rand: 92,3 % (24 / 26)]

rezidierten die Karzinome der wichtigsten Lokalisationen wie folgt:

38,2 % (21/55) der Mundbodenkarzinome

[bei freiem Rand: 28,9 % (13/45), bei nicht freiem Rand: 100 % (7/7)]

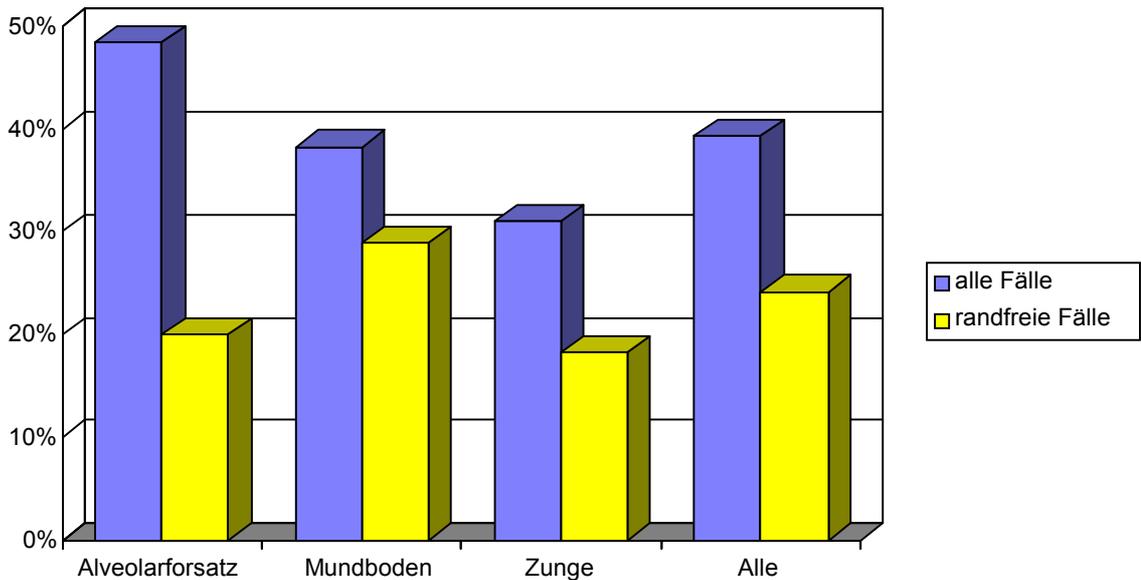
48,4 % (15/31) der Alveolarfortsatzkarzinome

[bei freiem Rand: 20 % (4/20), bei nicht freiem Rand: 100 % (7/7)]

31,0 % (9/29) der Zungenkarzinome

[bei freiem Rand: 18,2 % (4/22), bei nicht freiem Rand: 75 % (3/4)]

Abbildung 14: Rezidive bei Karzinomen nach Lokalisation und Randbefund



Einen Überblick über gefundene Rezidivzeiten und Heilungsraten bei Karzinomen in Abhängigkeit von der Lokalisation gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 24: Rezidiv- und Heilungsraten bei Karzinomen nach Lokalisation und Randbefund

Lokalisation	Rand-befund	Rezidive in Prozent	mittlere Rezidivzeit in Monaten	2-Jahres Heilung	5-Jahres Heilung	maximale Beobach-tungszeit
Mundboden	alle	38,2 %	10	60,5 %	53,2 %	65
	randfreie	28,9 %	12	71,1 %	62,5 %	65
Alveolarfortsatz	alle	48,4 %	15	59,6 %	36,4 %	71
	randfreie	20,0 %	27	89,1 %	58,5 %	71
Zunge	alle	31,0 %	27	81,1 %	50,2 %	64
	randfreie	18,2 %	31	89,0 %	79,1 %	64
Gesamt	alle	39,3 %	14	63,5 %	43,0 %	71
	randfreie	24,1 %	18	79,0 %	65,9 %	71

Gegenüberstellung der erwarteten und tatsächlichen Anteile an den Rezidiven

Unter der Annahme, daß alle Karzinome mit gleicher Wahrscheinlichkeit rezidierten, ließ sich die erwartete Anzahl von Rezidiven für jede Lokalisation errechnen. Demgegenüber wurde die tatsächliche Anzahl als prozentuale Abweichung ausgedrückt.

Tabelle 25: Erwartete und tatsächliche Rezidive bei Karzinomen nach Lokalisation und Randbefund

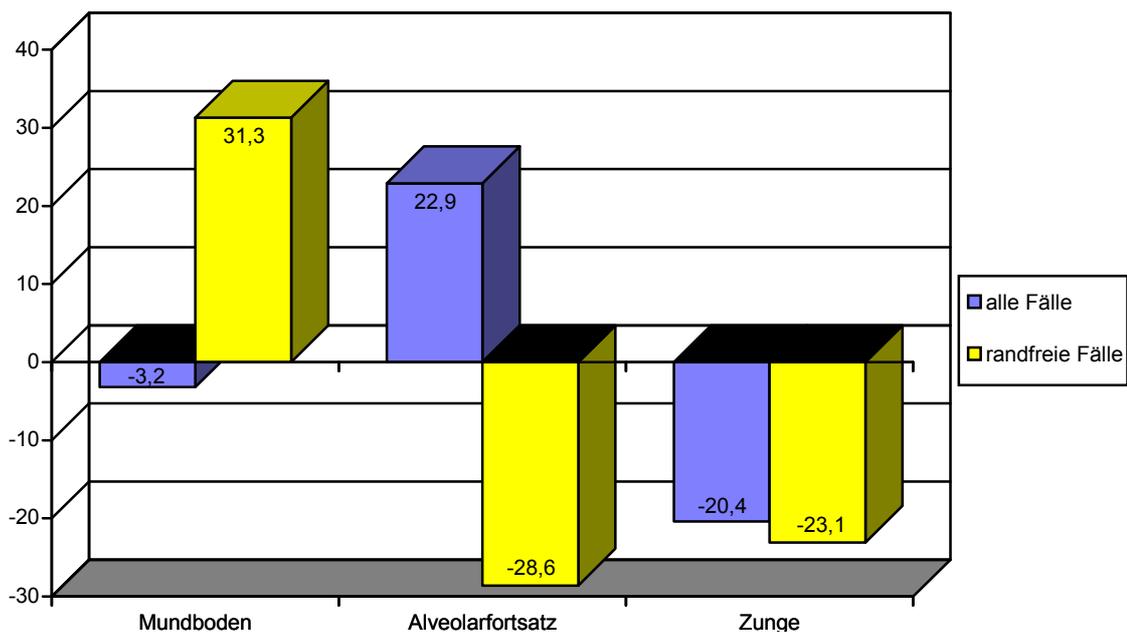
Lokalisation	Randbefund	erwartete Rezidive	tatsächliche Rezidive
Mundboden	alle Eingriffe	21,7	21
	randfreie Resektionen	9,9	13
Alveolarfortsatz	alle Eingriffe	12,2	15
	randfreie Resektionen	5,6	4
Zunge	alle Eingriffe	11,3	9
	randfreie Resektionen	5,2	4
alle Lokalisationen	alle Eingriffe	59	59
	randfreie Resektionen	27	27

Abweichungen vom erwarteten Wert:

Bei ALLEN EINGRIFFEN waren Alveolarfortsatzkarzinome mit 15 tatsächlichen bei 12,2 erwarteten Rezidiven um 22,9 % überrepräsentiert. Während Mundbodenkarzinome weitgehend der erwarteten Häufigkeit entsprach, lagen Zungenkarzinome mit 9 tatsächlichen bei 11,3 erwarteten Rezidiven um 20,4 % unter dem Wert.

Während bei Zungenkarzinomen NACH RANDFREIER RESEKTION die Rezidivhäufigkeit auf 23,1 % unter den erwarteten Wert weiter sank, kehrte sich die Tendenz bei Mundboden- und Alveolarfortsatzkarzinomen um. Alveolarfortsatzkarzinome sanken auf 28,6 % unter die erwartete Häufigkeit. Rezidive von Mundbodenkarzinomen stellten nach Randfreiheit mit 31,3 % über Durchschnitt die einzige überrepräsentierte Tumorlokalisation dar.

Abbildung 15: Abweichung von tatsächlichen zu erwarteten Rezidiven bei Karzinomen nach Lokalisation



4.3.2.4 UNTERSCHIEDUNG NACH STADIUM DES PRIMÄRTUMORS

Tabelle 26: Rezidive bei Karzinomen nach Stadium und Randbefund

Staging	Randbefund	Eingriffe	Rezidive	Rezidivhäufigkeit
Stadium 1	alle Eingriffe	21	5	23,8 %
	randfreie Resektionen	19	3	15,7 %
Stadium 2	alle Eingriffe	19	5	26,3 %
	randfreie Resektionen	16	3	17,6 %
Stadium 3	alle Eingriffe	27	13	48,1 %
	randfreie Resektionen	21	7	33,3 %
Stadium 4	alle Eingriffe	46	25	54,3 %
	randfreie Resektionen	30	11	36,7 %

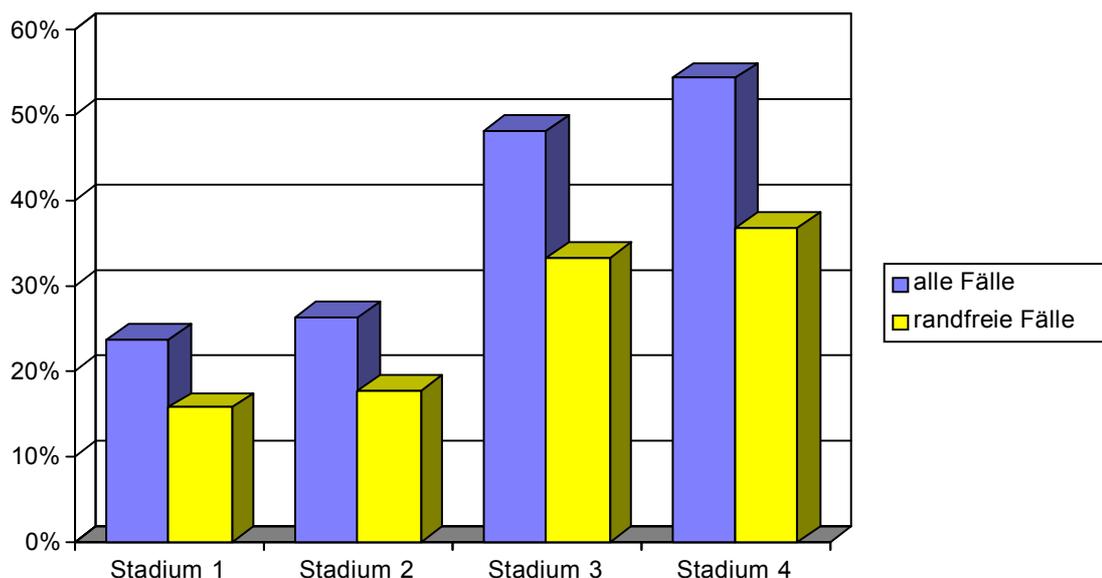
Die Rezidivhäufigkeiten lagen bei ALLEN RANDBEFUNDEN im ersten und zweiten Stadium mit 23,8 % und 26,3 % sowie im dritten und vierten Stadium mit 48,1 % und 54,3 % relativ nahe beieinander.

Beim Übergang vom zweiten zum dritten Stadium stieg die Wahrscheinlichkeit von Lokalrezidiven sprunghaft um 21,8 Prozentpunkte von 26,3 % auf 48,1 % an.

Nach RANDFREIER RESEKTION verringerte sich die Rezidivwahrscheinlichkeit in allen Stadien um etwa ein Drittel;

- im ersten Stadium um 8,1 % (23,8 % - 15,7 %),
- im zweiten Stadium um 8,7 % (26,3 % - 17,6 %),
- im dritten Stadium um 14,8 % (48,1 % - 33,3 %) und
- im vierten Stadium um 17,6 % (54,3 % - 36,7 %) Prozentpunkte.

Abbildung 16: Rezidive bei Karzinomen nach Stadium und Randbefund



4.3.3 Basaliome

Schnellschnittkontrollierte Basaliome konnten in 46 Fällen weiter verfolgt werden.

Tabelle 27: Follow Up der Basaliome

Verlauf	Anzahl
kein Tumorleiden	33
Tumorfreiheit bis Tod	3
Lokalrezidiv	9
Lokalrezidiv und Zweittumor	1
Gesamt	46

In 21,6 % (10/46) der Fälle kam es zu einem Lokalrezidiv.

Zeitliches Auftreten der Rezidive:

Tabelle 28: Auftreten möglicher Rezidive bei Basaliomen

in Monaten	Mittelwert	Std. Abw.	Minimum	Maximum	Fälle
Rezidivzeit	14,3	13,5	2,7	41,8	10

Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidives betrug 14 Monate.

8 Rezidive traten vor, 2 Rezidive nach Ablauf von 24 Monaten auf.

Kaplan-Meier Analyse für die Zeit bis zum möglichen Eintreten von Rezidiven

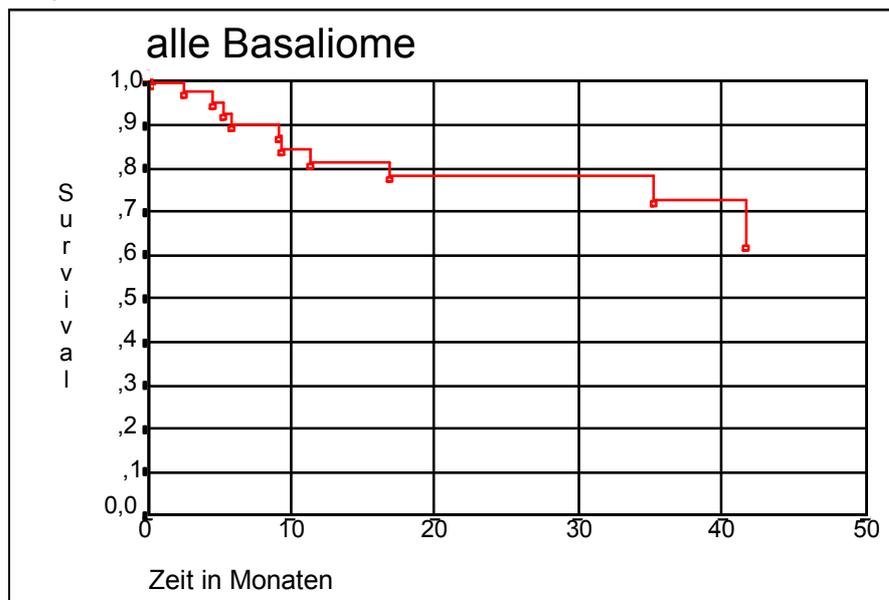
verfolgbare Fälle: 46

Ereignisse: 10

zensierte Fälle: 36 (78,3 %)

maximaler Beobachtungszeitraum: 60,8 Monate

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve: Rezidive bei Basaliomen



Die 2-Jahres-Heilung betrug 78,4 %, die 5-Jahres-Heilung 62 %.

4.3.3.1 UNTERSCHIEDUNG NACH RANDBEFUND

Tabelle 29: Follow Up der Basaliome nach Randbefund

Follow Up	Randbefund					Gesamt
	frei	nicht frei	unsicher frei	nahe Rand	prämaligne	
kein Rezidiv	31	1	1	3	0	36
Lokalrezidiv	4	3	0	2	1	10
Gesamt	35	4	1	5	1	46

nicht randfreie:

Bei den 4 verfolgbaren nicht randfrei resezierten Basaliomen kam es in 75 % (3/4) der Fälle zu Rezidiven, die in einem Beobachtungszeitraum von 5 - 23 Monaten durchschnittlich nach 7 Monaten auftraten. 3 der 4 Tumoren wurden nachbestrahlt. 1 Fall (nachbestrahlt) rezidierte im Beobachtungszeitraum von 23 Monaten nicht.

nahe Rand / unsicher frei / prämaligne Veränderung:

Bei knapp im Gesunden resezierten Basaliomen rezidierten 40 % (2/5).

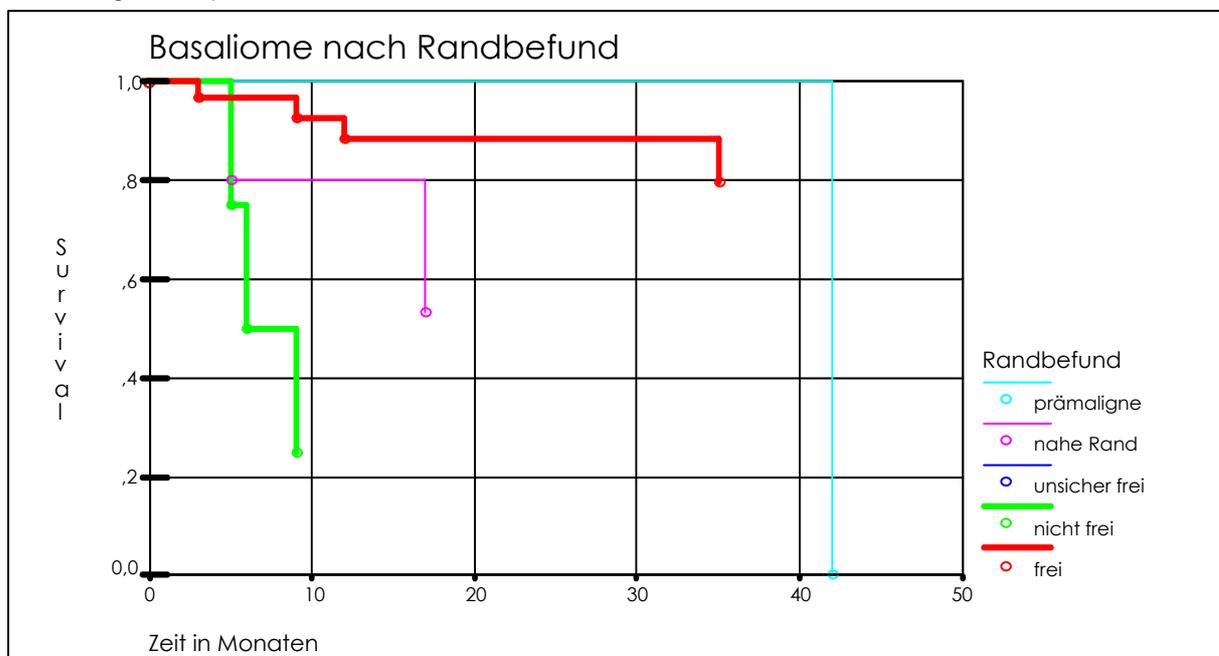
Es rezidierte 1 Basaliom mit prämaligen Veränderungen im Rand.

randfreie:

Die Rezidivquote betrug im Beobachtungszeitraum von 61 Monaten 11,4 % (4/35).

Hier trat ein mögliches Rezidiv im Schnitt 14 Monate nach Operation auf.

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve: Rezidive bei Basaliomen nach Randbefund



Nach randfreier Resektion betrug die 2-Jahres-Heilung 88,5 %, die 5-Jahres-Heilung 79,6 %. Bei nicht freier Resektion wurde keine 2-Jahres-Heilung beobachtet.

4.3.3.2 UNTERSCHIEDUNG NACH VORBEHANDLUNG

Tabelle 30: Follow Up der Basaliome nach Vorbehandlungsart

Follow Up	Vorbehandlung			Gesamt
	Bestrahlung	Operation	keine Vorbehandlung	
kein Rezidiv	3	13	20	36
Lokalrezidiv	2	6	2	10
Gesamt	5	19	22	46

Insgesamt gab es 21,6 % (10/46) Lokalrezidive.

Bei Operation nach Vorbestrahlung 40 % (2/5),

bei wiederholter Operation 31,6 % (6/19) und

bei erstmaliger Operation ohne Vorbehandlung 9,1 % (2/22) Rezidive.

Bei den 2 Rezidiven nach 22 nachverfolgbaren Erstoperationen handelte es sich um
eine nicht erreichte Randfreiheit und
eine prämaligene Veränderung im Rand.

Tabelle 31: Follow Up der randfrei resezierten Basaliome nach Vorbehandlungsart

Follow up	Vorbehandlung			Gesamt
	Bestrahlung	Operation	keine Vorbehandlung	
kein Rezidiv	3	13	15	31
Lokalrezidiv	0	4	0	4
Gesamt	3	17	15	35

Nach randfreier Operation kam es in 11,4 % (4/35) der Fälle zu Lokalrezidiven;

bei wiederholter Operation in 23,5 % (4/17),

bei erstmaliger Operation ohne Vorbehandlung in 0 % (0/15).

Bei den 4 Rezidiven nach freiem Rand handelte es sich ausschließlich um bereits voroperierte Tumoren.

Keines der 15 nicht vorbehandelten randfreien Basaliome hatte ein Rezidiv.

Die Überlebenszeit lag über 60 Monaten, die 5-Jahres-Heilung bei 100 %.

4.3.3.3 UNTERSCHIEDUNG NACH LOKALISATION

Tabelle 32: Follow Up der Basaliome nach Lokalisation und Randbefund

Lokalisation	Follow Up	Randbefund					Gesamt
		frei	nicht frei	fraglich frei	nahe Rand	prä-maligne	
Orbita	kein Rezidiv	4	0	0	0	0	4
	Lokalrezidiv	1	2	0	2	0	5
Orbita Ergebnis		5	2	0	2	0	9
Schläfe	kein Rezidiv	5	0	0	0	0	5
	Lokalrezidiv	1	1	0	0	0	2
Schläfe Ergebnis		6	1	0	0	0	7
Nase	kein Rezidiv	5	1	1	2	0	9
	Lokalrezidiv	1	0	0	0	1	2
Nase Ergebnis		6	1	1	2	1	11
Wange	kein Rezidiv	9	0	0	0	0	9
Wange Ergebnis		9	0	0	0	0	9
sonstige Lokalisationen	kein Rezidiv	8	0	0	1	0	9
	Lokalrezidiv	1	0	0	0	0	1
sonstige Lokalisationen Ergebnis		9	0	0	1	0	10
Alle Lokalisationen	kein Rezidiv	31	1	1	3	0	36
	Lokalrezidiv	4	3	0	2	1	10
Gesamtergebnis		35	4	1	5	1	46

Randbefunde in Abhängigkeit von der Lokalisation

Im Durchschnitt konnte in 76,1% (35/46) aller Eingriffe ein eindeutiges und sicher freies Randergebnis erzielt werden.

Während in der Wangenregion mit 100 % (9/9) und in der Schläfenregion mit 85,7 % (6/7) freie Ränder häufiger als im Durchschnitt zu finden waren, waren diese Befunde mit 55,6 % (5/9) in der Orbitaregion und mit 54,5 % (6/11) in der Nasenregion seltener als im Durchschnitt zu erreichen.

Bei orbitalen Basaliomen lautete der Befund mit je 22,2 % häufig „nicht frei“ (2/9) oder „nahe Rand“ (2/9).

In der Nasenregion waren mit 36,4 % (4/11) oft Befunde wie „fraglich frei“, „prä-maligne“ oder „nahe Rand“ anzutreffen.

Rezidive in Abhängigkeit von der Lokalisation

Im Vergleich mit der Rezidivhäufigkeit von

21,7 % (10/46) bei allen Basaliomlokalisationen

[bei freiem Rand: 11,4 % (4/35), bei nicht freiem Rand: 75 % (3/4)]

rezidierten die Basaliome der wichtigsten Lokalisationen wie folgt:

55,5 % (5/9) in der Orbitaregion

[bei freiem Rand: 20% (1/5); bei nicht freiem Rand: 100 % (2/2)]

28,6 % (2/7) in der Schläfenregion

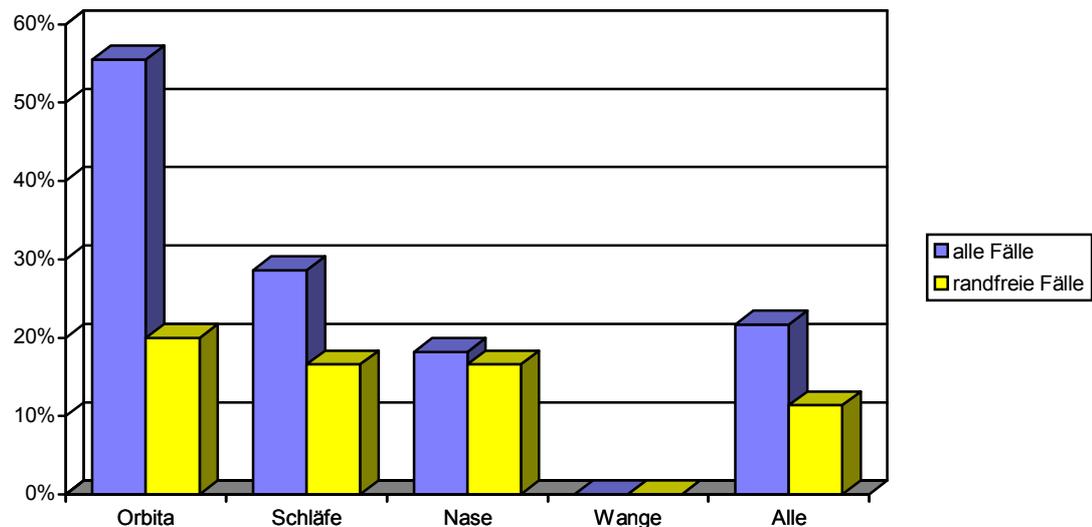
[bei freiem Rand: 16,6 % (1/6); bei nicht freiem Rand: 100 % (1/1)]

18,2 % (2/11) in der Nasenregion

[bei freiem Rand: 16,6 % (1/6); bei nicht freiem Rand: 0 % (0/1)]

0 % (0/9) in der Wangenregion [alle frei]

Abbildung 19: Rezidive bei Basaliomen nach Lokalisation und Randbefund



Einen Überblick über gefundene Rezidivzeiten und Heilungsraten bei Basaliomen in Abhängigkeit von der Lokalisation gibt die folgende Tabelle. Zu beachten sind hier allerdings die geringen Fallzahlen, die der Berechnung zugrunde lagen.

Tabelle 33: Rezidiv- und Heilungsraten bei Basaliomen nach Lokalisation und Randbefund

Lokalisation	Randbefund	Rezidive in Prozent	mittlere Rezidivzeit	2-Jahres Heilung	5-Jahres Heilung	maximale Beobachtungszeit
Schläfe	alle	28,6 %	9	63 %	*	24
	randfreie	16,6 %	12	75 %	*	24
Orbita	alle	55,5 %	14	50 %	*	57
	randfreie	20,0 %	35	100 %	*	57
Wange	alle	0,0 %	/	100 %	*	40
	randfreie	0,0 %	/	100 %	*	40
Nase	alle	18,2 %	22	90 %	68 %	61
	randfreie	16,6 %	3	80 %	80 %	61
Gesamt	alle	21,7 %	14	78 %	62 %	61
	randfreie	11,4 %	15	83 %	83 %	61

* = mit vorliegenden Werten nicht feststellbar

4.3.4 Speicheldrüsentumoren

4.3.4.1 MALIGNEN SPEICHELDRÜSENTUMOREN

Bei den malignen Speicheldrüsentumoren ließen sich 12 Fälle weiter verfolgen.
(8 Mukoepidermoidkarzinome, 3 adenoid-zystische Karzinome, 1 Adenokarzinom)

Tabelle 34: Follow Up der malignen Speicheldrüsentumoren

Verlauf	Anzahl
kein Tumorleiden	6
Lokalrezidiv	2
Rezidiv mit Todesfolge	1
Fernmetastase	3
Gesamt	12

In 50 % der Fälle konnten die Patienten von ihrem Tumorleiden geheilt werden.

25 % (3/12) entwickelten ein Lokalrezidiv:

2 Mukoepidermoidkarzinome nach 2 und 8 Monaten

1 (letales) adenoid-zystisches Karzinom nach 5 Monaten

Die 2-Jahres-Heilung betrug 70,7 %.

Der maximale Beobachtungszeitraum war 54 Monate.

In 25 % (3/12) der Fälle kam es zu einer Fernmetastase:

2 Metastasen eines Mukoepidermoidkarzinoms (pleuro-pulmonal; hepatisch)

1 Metastase eines Adenokarzinoms (ossär)

UNTERSCHIEDUNG NACH RANDBEFUND

Tabelle 35: Follow Up der malignen Speicheldrüsentumoren nach Randbefund

Follow Up	Randbefund			Gesamt
	frei	nicht frei	nahe Rand	
kein Rezidiv	7	0	2	9
Lokalrezidiv	1	2	0	3
Gesamt	8	2	2	12

Von den beiden Tumoren mit nicht freiem Rand rezidierten beide.

Eines der 8 randfreien Malignome (12,5 %) rezidierte nach 8 Monaten.

Die 2-Jahres-Heilung betrug nach randfreier Resektion 85,7 %.

Bei den manifesten Lokalrezidiven war 1 mit und 2 ohne freien Rand.

4.3.4.2 BENIGNE SPEICHELDRÜSENTUMOREN

Bei den schnellschnittkontrollierten „benigen“ Speicheldrüsentumoren ließen sich 16 pleomorphe Adenome weiter verfolgen.

Tabelle 36: Follow Up der benignen Speicheldrüsentumoren

Verlauf	Anzahl
kein Tumorleiden	14
Lokalrezidiv	1
Fernmetastase	1
Gesamt	16

Es kam zu

1 Lokalrezidiv (6,3 %) nach 5 Monaten sowie zu

1 (letalen) Fernmetastase.

UNTERSCHIEDUNG NACH RANDBEFUND

Tabelle 37: Follow Up der benignen Speicheldrüsentumoren nach Randbefund

Follow Up	Randbefund		Gesamt
	frei	keine Angabe	
kein Rezidiv	7	7	14
Lokalrezidiv	0	1	1
Fernmetastase	0	1	1
Gesamt	7	9	16

Nur 43,8 % (7/16) der Fälle hatten eine Angabe zu den Randverhältnissen.

Bei nachweislich freien Rändern ereigneten sich keine Rezidive.

4.3.5 Ameloblastome

7 schnellschnittkontrollierte Ameloblastome ließen sich weiter verfolgen.

Tabelle 38: Follow Up der Ameloblastome

Verlauf	Anzahl
kein Tumorleiden	7
Gesamt	7

Bei den 7 nachverfolgbaren Fällen waren keine Rezidive zu beobachten.

In allen Fällen wurde randfrei reseziert.

5 DISKUSSION

5.1 Allgemeines

Karzinome stellten mit 48 % *aller Eingriffe* die mit Abstand häufigste und wichtigste Indikation zur Operation in unserem Patientenkollektiv dar.

Rund die Hälfte aller Schnitte, die dabei zur Diagnose, Randbeurteilung oder Lymphknotendiagnostik eingesandt wurden, bezogen sich auf Karzinome.

Basaliome nahmen mit 15 % aller Eingriffe mit Schnellschnitanforderungen eine ebenso wichtige Stelle ein wie die Gesamtheit von malignen und benignen Speicheldrüsentumoren mit 14 %.

Präparate von malignen und benignen Speicheldrüsentumoren nahmen mit 6 % und 8 % der Anforderungen eine ähnliche Häufigkeit in der Schnellschnittdiagnostik ein. Die Einschätzung der Dignität spielte hier also eine besonders wichtige Rolle.

Betrachtet man die Untergruppe *aller Malignomoperationen* und somit insbesondere die Anforderung an eine sichere Randbeurteilung, fand sich der Anteil der Karzinome bei 64 %, gefolgt von den Basaliomen mit 21 % und den malignen Speicheldrüsentumoren mit 7 %.

Die Verteilung der Malignome bei Patienten mit *intraoralen malignen Tumoren* entsprach mit 87 % für Karzinome und 6 % für Speicheldrüsentumoren in etwa der in der Literatur angegebenen Häufigkeiten (Parkin et al., 1988; Shklar, 1984).

Abweichend davon fand sich in unserem Patientengut mit 7 % 'sonstigen' Tumoren (je 2 % Lymphome, Sarkome und Metastasen; 1% Melanome) ein Vielfaches des von Shklar (1984) angegebenen Wertes mit 1 % für diese Gruppe.

Bei den *Karzinomen* mußten sich 30 von 154 Patienten mehrfach einem Eingriff unterziehen.

Männer waren nicht nur doppelt so häufig, sondern mit 60 Jahren im Schnitt auch 5 Jahre früher betroffen als Frauen.

12,2 % der Karzinome waren extraoral und 87,8 % intraoral lokalisiert.

Die häufigste Lokalisation bei den intraoralen Karzinomen war mit 41 % der Mundboden, gefolgt von 25 % bzw. 24 % für Alveolarfortsatz und Zunge.

73 % der Karzinome waren größer als 2 cm, in

55 % der Fälle lagen Lymphknotenmetastasen vor und

1,7 % hatten Fernmetastasen.

Nur $\frac{1}{3}$ der Fälle war in Stadium 1 oder 2 einzuordnen; $\frac{2}{3}$ machten die Stadien 3 und 4 aus.

Von den 50 *Basaliompatienten* mußten 8 mehrfach operiert werden.

Das Durchschnittsalter lag bei 70 Jahren.

In der Geschlechterverteilung gab es keine Unterschiede.

Häufigste Lokalisation war der Nasenbereich mit 24 % gefolgt von jeweils 22 % für Wangen- und Orbitabereich. 18 % der Tumoren lagen im Bereich der Schläfen.

Von den 15 Patienten mit *malignen Speicheldrüsentumoren* mußten sich 4 mehrfachen Eingriffen unterziehen.

Das Durchschnittsalter lag bei 58 Jahren mit einer großen Spannweite von 15 bis 78 Jahren.

Die Geschlechterverteilung war gleich.

Die Hälfte der Patienten hatte Mukoepidermoidkarzinome.

Bevorzugte Lokalisation der malignen Speicheldrüsentumoren war der Gaumen.

Bei etwa der Hälfte der dort ansässigen Tumoren handelte es sich um adenoid-zystische Karzinome.

5.2 Schnellschnitte

5.2.1 Diagnose

In 10,2 % der Schnellschnitte konnte keine eindeutige Diagnose gestellt werden.

Von den verbleibenden eindeutigen Befunden waren bei der Frage nach der genauen Diagnose 97,9 % der gestellten Schnellschnittdiagnosen verlässlich.

Es resultierte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,1 %, was ein Maß für die Qualität der Schnittaufbereitung und Befundung darstellte.

Die Sensitivität lag dabei mit 96,8 % etwas unter der Spezifität mit 98,7 %.

Der positiv prädiktive Wert der entnommenen Schnitte lag bei 98,4 %, der negativ prädiktive Wert bei 97,5 %.

Die alleinige Frage nach Differenzierung zwischen Malignität und Benignität des Prozesses konnte in 99,3 % der Fälle richtig beantwortet werden.

In der Literatur fanden sich zur Genauigkeit und Brauchbarkeit der Schnellschnittdiagnosen folgende zusammengestellte Werte:

Tabelle 39: Angaben zur Zuverlässigkeit der Schnellschnittdiagnosen bei allen Tumoren

	eigene Werte	Literaturwerte alle Gewebe	Literaturwerte Kopf- und Hals
keine sichere Diagnose	10,2 %	1,0 % - 14,0 % (Scopa '90, Golouh '90)	0,8 % - 10,0 % (Gandour-E. '93, Sadaway '88)
histologischer Fehler	2,1 %	2,0 % - 9,0 % (Scopa '90, Torp '90)	2,5 % - 4,9 % (Holaday '74, Ikemura '90)
Gesamtzuverlässigkeit	87,7 %	84,0 % - 97,0 % (Torp '90, Scopa '90)	87,5 % - 96,0 % (Sadaway '88, Remsen '84)
positiv prädiktiver Wert	98,4 %	99,5 % - 99,8 % (Hwang '87, Scopa, '90)	99,0 % - 99,8 % (Ikemura '90, Gandour-E. '93)
negativ prädiktiver Wert	97,5 %	98,0 % - 98,5 % (Scopa, '90, Hwang '87)	97,0 % - 99,7 % (Remsen '84, Gandour E. '93)

Dabei wurde eine Vielzahl von unterschiedlichen Begriffen und Bewertungen gebraucht:

Scopa et al. (1990) gaben die *falsch positiven* Ergebnisse mit 0,15 % und die *falsch negativen* Ergebnisse mit 2 % an.

Golouh und Bracko (1990) stellten 14 % der Fälle ohne *eindeutige Diagnose* im *Weichgewebe* fest.

Gandour-Edwards (1993) beschrieb bei den *eindeutig diagnostizierbaren* Tumoren 3,5 % *Fehler* bei der Diagnosefindung und 1,9 % bei der Randbeurteilung. Insgesamt wurde eine *Irrtumswahrscheinlichkeit* von 2,1 % angegeben.

Torp und Skjorten (1990) fanden 3 % *wichtige* und 6 % *unwichtige* Fehler bei 93 % *Sensitivität* und 99 % *Spezifität*. In 7 % war eine *Diagnose nicht möglich*.

Ikemura und Ohya (1990) beschrieben in einer Studie mit 57 Patienten, daß 3,5 % der Diagnosen in *wesentlichen Fällen* falsch waren und in 1,4 % der Fälle nur zu einem *Wechsel innerhalb einer Gruppe* führten. Die Fehldiagnosen traten alle bei Parotistumoren auf, die als Gruppe nur zu 83 % richtig diagnostiziert wurden.

Remsen (1984) fand eine Reliabilität von 96 % mit 0,35 % *falsch positiv* und 3 % *falsch negativ* diagnostizierten und differenzierte je nach Lokalisation des Primärtumors von 0 % *Fehler* in der Nase bis 12,5 % *Fehler* im Nasopharynx.

Hwang (1987) stellte 0,5 % *falsch positive* und 1,5 % *falsch negative Befunde* fest. In 6,8 % der Fälle war es nicht möglich, eine *eindeutige Diagnose* zu stellen.

Sadaway (1988) beschrieb 10 % der Fälle, in denen eine *genaue Diagnose* nicht möglich war.

Dankwa und Davies (1985) unterschieden zwischen 1,3 % *relevanten* und 0,9 % *nicht relevanten Fehlern*. In 1,3 % der Fälle war keine Diagnose möglich.

Weitere Angaben mit ähnlichen Werten fanden sich bei Dehner und Rosai (1977), Donisi (1991), Hayes et al. (1993), Holaday und Assor (1974), Kaufman et al. (1986), Nigrisoli und Gardini (1991), Nashef (1993) und Bianchi (1995).

In dieser Untersuchung erreichte zwar die histologische Genauigkeit 98 %, die diagnostische Grauzone von über 10 % führte jedoch dazu, daß nur in ca. 88 % der Fälle eine eindeutige und richtige Aussage getroffen werden konnte.

Zu den Fällen, in denen keine eindeutige Diagnose getroffen werden konnte, schrieb Ewers (1982): „Gefrierschnitte führen hier in 10 % nicht zum Ziel und sind daher nur für eindeutige Alternativen brauchbar. Problematische Tumoren sind histologisch mit Schnellschnitten nicht differenziert zu analysieren“.

Heymer (1981) machte dafür die größere Dicke der Schnellschnitte (6-10 µm zu 3-5 µm), ihre simplifizierende Färbung (HE) sowie die unzureichende Fixation verantwortlich. Zu den ca. 10 % unklaren Befunden in seiner Untersuchung bemerkte er: „Lieber keine Diagnose als eine falsche Diagnose“.

In den Fällen mit Restunsicherheit wurde die Diagnose auch durch die weitere Paraffinaufbereitung mit zusätzlich gewonnener 1,3 % Genauigkeit nicht wesentlich klarer.

Bei genauer Betrachtung dieser Fälle zeigte sich, daß insbesondere Schnellschnitte zur Diagnose von Speicheldrüsentumoren, Ameloblastomen und lymphatischen Tumoren bei der Frage der differenzierten intraoperativen Diagnose von dieser "diagnostischen Grauzone" betroffen waren.

Dagegen wurde bei allen Schnellschnitten von Karzinomen und Basaliomen eine eindeutige Diagnose gestellt.

Dadurch, daß sich der Pathologe in unklaren Fällen nicht auf eine Diagnose festlegte, wurde zwar die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers vermindert, jedoch intraoperativ die Entscheidungsfindung erschwert.

Obwohl der für den Chirurgen intraoperativ relevante positiv prädiktive Wert bei allen Tumorarten mit ca. 98 % eine einmal gestellte Diagnose verlässlich machte, war durch die Einschränkung der unsicheren Diagnosen bzw. der Verdachtsdiagnosen die intraoperative Schnellschnittdiagnostik für die verschiedenen Tumoren nicht gleich gut geeignet. Während Schnellschnittdiagnosen bei

Basaliomen mit 100 % und

Karzinomen mit 97,2 % als eindeutig und sicher gelten konnten,

waren sie zur *eindeutigen und genauen* Diagnose von

lymphatischen Tumoren mit 30 %,

Ameloblastomen mit 75 % und

Speicheldrüsentumoren mit 77 % weniger geeignet.

Bei den Speicheldrüsentumoren konnte zwischen

benignen Speicheldrüsentumoren mit 80,8 % und

malignen Speicheldrüsentumoren mit 66,7 % differenziert werden.

Die Dignität konnte jedoch auch in den Fällen, in denen der Pathologe nur eine Verdachtsdiagnose stellen konnte oder die genaue Diagnose innerhalb einer Gruppe nicht möglich war, mit hinlänglicher Sicherheit geklärt werden.

Die *allgemeine* Frage nach Gut- oder Bösartigkeit des Prozesses wurde bei den lymphatischen Tumoren und den Ameloblastomen in allen Fällen richtig beantwortet. Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Speicheldrüsentumoren war in 97,1 % (34/35) der Fälle möglich.

Nur in einem Fall mußte die Verdachtsdiagnose eines pleomorphen Adenomes nach postoperativer Immunhistologie zu Adenokarzinom geändert werden. Hier führte das falsche Schnellschnittergebnis intraoperativ zu einer konservativen statt zu einer radikalen Parotidektomie.

Hayes (1993) stellte fest, daß das allgemeine Verlangen nach einer schnellen und genauen Diagnose durch Cryostatschnitte nicht adäquat zu befriedigen sei. Er empfahl Schnellschnitte nur für das intraoperative Erkennen von malignen und benignen Prozessen.

In der Literatur fanden sich zur Genauigkeit der Schnellschnittdiagnosen bei Speicheldrüsentumoren folgende Angaben:

Tabelle 40: Angaben zur Zuverlässigkeit der Schnellschnittdiagnosen bei Speicheldrüsentumoren

	eigene Werte	Literaturangaben
Unterscheidung maligne - benigne	97 %	95 % - 98 % (Hillel und Fee '83, Gnepp et al., '87),
genaue Diagnosen	77 %	83 % - 96 % (Ikemura '90, Granick et al. '85)
benigne Tumoren	81 %	89 % - 93 % (Wheelis und Yarrington '84, Miller '79)
maligne Tumoren	67 %	36 % - 77 % (Miller '79, Wheelis und Yarrington '84)

Weitere Angaben mit Werten innerhalb dieser Bereiche fanden sich bei Dindzans und Van Nostrand (1984) sowie bei Rigual et al. (1986).

Ebenso wie in der hier vorliegenden Untersuchung handelte es sich bei den Literaturangaben um retrospektiv gewonnene Werte. Weitere prospektive Studien sollten unternommen werden, um die gefundene unterschiedliche Wertigkeit der Schnellschnittdiagnostik für verschiedene Tumorarten zu verifizieren.

5.2.2 Lymphknotenbeurteilung

12,6 % der untersuchten Lymphknoten enthielten Metastasen.

In der Untersuchung wurden 98 % der Schnellschnittbefunde bestätigt.

Alle positiven Schnitte entsprachen Metastasen.

Von den 156 negativen Schnitten enthielten 153 auch in der definitiven Aufbereitung keine Metastasen.

Es ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 100 % und ein negativ prädiktiver Wert von 98 %.

Die in der Literatur gefundenen Werte bezüglich der Genauigkeit der Lymphknotendiagnostik schwankten zwischen 95,7 % (Golouh und Bracko, 1990), 96,2 % (Kaufman, 1986) und 97,5 % (Holaday und Assor, 1974).

Obwohl der Vorhersagewert der Lymphknotenschnellschnittergebnisse sehr hoch war, konnte bei einer Sensitivität von 86,4 % ein Anteil von 13,6 % aller Metastasen nicht erkannt werden. Das Nichtvorliegen von Lymphknotenmetastasen konnte mit einer Spezifität von 100 % sicher erkannt werden.

Hier machte sich das Problem der Entdeckung von Mikrometastasen bemerkbar. Das Verfahren stieß an die Grenzen seiner Möglichkeiten, da auf der einen Seite die Wahrscheinlichkeit des Entdeckens von Mikrometastasen mit der Anzahl der Schnittstufen stieg, auf der anderen Seite aber durch den engen Zeitrahmen in der Regel nur wenige Schnittstufen hergestellt werden konnten.

Heymer (1981) hielt die Frage nach Mikrometastasen wegen zu geringer Schnittzahlen für inadäquat.

Er beschrieb, daß 10-30 % der Mikrometastasen nicht erfaßt wurden.

Stosiek (1991) berichtete von 10 % Lymphknotenmetastasen, die nicht mit konventioneller Histologie, jedoch mit Hilfe von immunhistologischen Methoden entdeckt werden konnten.

Bei einer möglichen Verkürzung der immunhistologischen Untersuchungsdauer durch Mikrowellenbestrahlung auf etwa 10 Minuten (Chilosi et al., 1994) wäre es denkbar, ein solches Verfahren bei der Frage nach Lymphknotenmetastasen als Ergänzung zur Schnellschnittdiagnostik heranzuziehen.

In rund $\frac{2}{3}$ der Fälle (62,5 %) mit positivem Befund im Schnellschnitt fanden sich in der nachfolgenden Neck dissection weitere befallene Lymphknoten, was im nachhinein die Bedeutung der weiteren Sanierung bei positivem Lymphknotenbefund unterstreicht.

In den Fällen, in denen wegen negativer Schnittergebnisse auf eine weitergehende Sanierung verzichtet wurde, konnte in 95,8 % im weiteren Verlauf von Metastasenfreiheit dieser Seite ausgegangen werden.

Bei 4,2 % aller metastasierenden Tumoren bzw. bei 4,8 % der Karzinome mit intraoperativ negativen Lymphknotenbefunden entwickelte sich im weiteren Follow Up eine ipsilaterale Metastase. Diese Patienten mußten nachträglich einer Neck dissection unterzogen werden.

Norer (1992) fand nach suprahyoidaler Ausräumung mit Schnellschnittkontrolle im Follow Up 7,5 % Metastasen im dritten Level und stellte fest, daß die Prognose damit nicht schlechter sei als nach einer primären Neck dissection.

In den Fällen mit Metastasen nach negativem Schnellschnittbefund dürfte es sich ebenfalls um nicht detektierte Mikrometastasen gehandelt haben, oder es lagen Metastasen in tieferen Abschnitten bzw. in unauffälligen Lymphknoten vor.

Bei einem Vergleich von Schnellschnitt und unabhängig davon durchgeführter Neck dissection stellte Remacle et al. (1988) fest, daß in 9,8 % der Fälle in der Lymphknotensanierung Metastasen trotz negativer Schnellschnittbefunde nachzuweisen waren. Er diskutierte als Ursache dafür, daß die Operateure durch reaktiv hyperplastische Lymphknoten in die Irre geführt werden könnten, während benachbarte, weniger entzündlich veränderte Lymphknoten die Metastasen beherbergten.

Wie auch bei Shklar (1984) beschrieben, fand sich eine höhere Inzidenz von Lymphknotenmetastasen

bei Tumoren größer T2 (7 von 10 Fällen), sowie

bei Tumorlokalisationen in der ersten Etage (9 von 10 Fällen), insbesondere bei Tumoren des Mundbodens (5 von 10 Fällen).

5.2.3 Randfreiheit

Bei der Beurteilung der Randfreiheit zeigte der Cryostatschnitt 93,6 % Übereinstimmung mit dem endgültigen Befundergebnis.

Zur intraoperativen Beurteilung, ob der Tumor in sano entfernt wurde, ließen sich allerdings aufgrund von nicht sicheren Ergebnissen nur 90,7 % der Proben zur eindeutigen Diagnose heranziehen.

Dabei war der Vorhersagewert der Aussage "Rand frei" mit 5,2 % falsch negativen Ergebnissen höher als der Vorhersagewert der Aussage "maligne Veränderungen im Rand" mit 9,4 % falsch positiven Ergebnissen.

Die Betrachtung der Fälle, in denen in der Paraffinaufbereitung die maligne Veränderung nicht mehr nachvollziehbar war, zeigte, daß in 5 von 6 Fällen eine Voroperation stattgefunden hatte. Hier führte also offensichtlich die Zerstörung der regulären Gewebearchitektur zur falsch positiven Befundung in der Schnellschnittdiagnostik.

Von den 291 Beurteilungen waren 211 ($\frac{3}{4}$ der Fälle) in der Paraffinaufbereitung definitiv randfrei, 69 ($\frac{1}{4}$ der Fälle) nicht randfrei. Der Rest entfiel auf unsicher oder knapp freie Befunde sowie auf prä maligne Veränderungen im Rand.

Während mit einer Spezifität von 96,2 % 203 der 211 randfreien Fälle bereits mit dem Cryostatschnitt erfaßt wurden, waren es bei einer Sensitivität von 85,3 % nur 58 der 69 nicht randfreien Befunde.

Bei einem negativ prädiktiven Wert von 94,8 % betrafen die 11 Fälle mit falsch signalisierter intraoperativer Randfreiheit 9 Patienten. Bei 2 Patienten fanden sich jeweils 2 falsch negativ befundete Randschnittanforderungen in einer Operation.

Während in dieser Untersuchung bei eindeutigen Randbefunden eine Fehlerrate von insgesamt 6,4 % festzustellen war, fand sich bei Gandour-Edwards (1993) für diese Aufgabenstellung eine Rate von 1,9 % und bei Golouh (1990) eine Rate von 4,5 % falscher Randbeurteilungen.

Zu diesen Werten ist allerdings anzumerken, daß in dieser Untersuchung nicht der einzelne Schnitt, sondern die gesamte Schnellschnittanforderung aus einer Region (mit bis zu 12 Einzelproben) erhoben wurde. Das Feststellen von malignen Zellen im Stufenschnitt der Paraffinaufbereitung auch nur eines dieser Präparate wurde als falsch negatives Ergebnis der ganzen Einheit gewertet.

Eine direkte Vergleichbarkeit mit den Untersuchungen, die weniger auf die für den Operateur wichtige *klinische Relevanz* (Randfreiheit einer Region) und mehr auf die für den Pathologen wichtige *Qualitätssicherung* (Treffgenauigkeit eines Schnittes) abzielten, war somit nicht gegeben.

Unterschiede nach Vorbehandlung

Bei Betrachtung der Fälle mit unsicheren oder falschen Randfreiheiten zeigte sich, daß Vorbehandlungen überproportional häufig stattgefunden hatten.

Bei 70,4 % der Fälle mit *falscher Randbefundung* hatte eine Vorbehandlung stattgefunden. Der durchschnittliche Anteil von Vorbehandlungen betrug jedoch in der *Gesamtheit* aller Befunde nur 47,8 %.

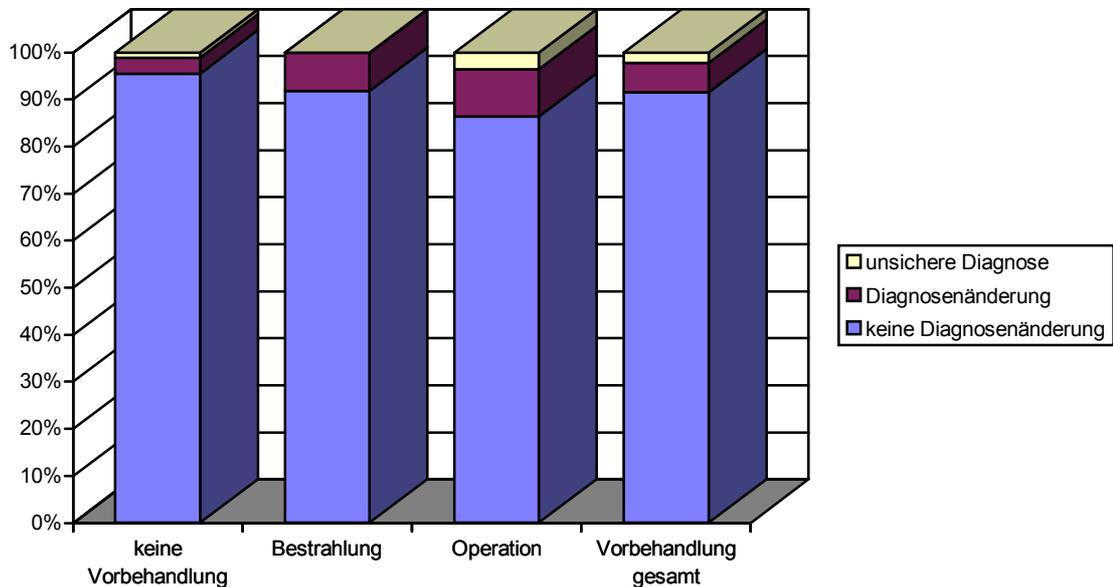
Die Aufschlüsselung nach Abweichungen des Ergebnisses in Abhängigkeit von der Art der Vorbehandlung ergab ein besonders ungünstiges Ergebnis bei Voroperationen.

Während bei 4,7 % der Schnittbefunde aus *nicht voroperiertem* Gewebe ein unsicheres oder fehlerhaftes Ergebnis resultierte, stieg diese Wahrscheinlichkeit bei Präparaten aus *voroperiertem* Gewebe auf 15,8 % und somit auf das Dreifache an.

Befunde aus *vorbestrahltem* Gewebe hatten eine Quote von 8,9 % unsicherer oder falscher Ergebnisse.

Die Gegenüberstellung der Genauigkeit in Abhängigkeit davon, ob und wie vorbehandelt wurde, ergab folgendes Bild:

Abbildung 20: Genauigkeit der Randdiagnosen nach Vorbehandlungsart



Die Wahrscheinlichkeit von sicheren und richtigen Befunden sank von 95,3 % in einer Erstoperation ohne Vorbehandlung auf 84,2 % bei wiederholter Operation ab.

Hatte eine Bestrahlung vor der Operation stattgefunden, betrug die Wahrscheinlichkeit von sicheren und richtigen Befunden noch 91,1 %.

Der positive und negative Vorhersagewert hatte bei erstmaliger Operation mit 96,8 % bzw. 97,0 % einen erheblich kleineren Fehler als nach wiederholter Operation mit 84,8 % bzw. 91,1 %.

Gewebeatypen, Fibrosierungen und Entzündungszeichen erschwerten hier offensichtlich die Beurteilung der Randfreiheit.

Robinson (1993) machte für Probleme bei der Detektion von malignen Zellen Narbenstränge im voroperierten Gewebe verantwortlich. Diese sollen wie Barrieren bei der Migration der malignen Zellen zur Oberfläche wirken und daher zu einem atypischen horizontalen Wachstum des Tumors führen.

Die eindeutigere Randdiagnostik unterstreicht den Vorteil der Tumorentfernung in einem Eingriff ebenso wie die häufigere Rezidivneigung von voroperierten Tumoren (vgl. S. 83). Weitere prospektive Studien sollten unternommen werden, um die hier gefundenen Werte zur Beurteilung der Randfreiheit zu verifizieren.

5.3 Rezidivverhalten

5.3.1 Alle Tumoren

In etwa $\frac{2}{3}$ aller Fälle konnten die Patienten von ihrem Tumorleiden geheilt werden. Die übrigen Patienten erlitten zu 30,6 % Lokalrezidive (davon 17,9 % reine Lokalrezidive, 8,7 % Rezidive mit Todesfolge, 2 % Lokalrezidive mit Lymphknotenmetastasen, 2 % Rezidive mit weiterem Tumor im Aero-Digestivtrakt), zu 2 % reine Lymphknotenmetastasen und zu 2 % Fernmetastasen.

Bei 4 % der Patienten trat ein weiteres Tumorleiden auf, das entweder durch die Ätiologie (Feldkanzerisierung im Aero-Digestivtrakt: gleicher Tumor an einer anderen Stelle) oder durch die Behandlung (Kanzerisierung durch Bestrahlung: Karzinom am Ort des ursprünglichen Basalioms) mit dem primären Leiden in Zusammenhang stehen könnte.

Während bei histologisch gesicherter Randfreiheit 18,5 % der Patienten ein Rezidiv entwickelten, stieg die Wahrscheinlichkeit bei nicht erreichter Randfreiheit mit durchschnittlich 85,7 % auf mehr als das Vierfache an.

War bei primär *nicht randfrei* resezierten Tumoren ohne Nachbehandlung die Rezidivrate 92,3 %, konnte eine Nachbestrahlung die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs auf 88,2 %, eine Chemotherapie auf durchschnittlich 50 % senken.

Die günstigste Prognose hatte mit 23,5 % Rezidiven die Nachresektion (s.u.).

Einen Unterschied hinsichtlich der Prognose zeigte sich bei den *randfreien* Operationsergebnissen in Abhängigkeit von möglichen Vorbehandlungen.

Während bei *Randfreiheit in der ersten Operation* die Rezidivrate 16,7 % betrug, stieg sie bei *wiederholter Operation* bis zur Randfreiheit auf 23,5 % an.

Hier dürfte sich die bereits erwähnte Schwierigkeit beim histologischen Nachweis von malignen Zellen im voroperierten Gewebe ausgewirkt haben (vgl. S. 81).

In der Literatur fand sich bei Looser (1978) in der Erstoperation bei zurückgelassenen Tumormassen bzw. positiven Rändern eine Rezidivquote von 71 % und eine von 32 % bei randfrei resezierten Tumoren.

Williams (1974) beschrieb im Vergleich zur Erstoperation eine geringere 5-Jahres-Heilung nach Zweitoperation von anbehandelten Tumoren.

Auch hieraus läßt sich der Vorteil von bereits *in der ersten Operation* vorliegenden histologisch gesicherten freien Rändern erkennen.

Während bei tumorfreien Rändern ein Lokalrezidiv zwar nicht ausgeschlossen werden konnte (fast 47 % aller Lokalrezidive hatten im ursprünglichen Tumorsektat histologisch freie Ränder), waren sie für die Heilung vom Tumorleiden Voraussetzung (mehr als 90 % aller rezidivfreien Fälle hatten histologisch eindeutig freie Tumorränder).

Daß in mehr als $\frac{1}{3}$ der Fälle mit dem Befundergebnis "Tumorausläufer nahe Rand / knapp im Gesunden" und "nicht sicher im Gesunden" und etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle mit "prämaligen Veränderungen im Rand" Lokalrezidive zu beobachten waren, unterstreicht die Forderung nach *eindeutig* freien Rändern.

Die 18,5 % Rezidive nach freiem Rand lassen die Frage offen, ob mit dem Schnitttrand nicht alle Zellen erfaßt wurden bzw. vorhandene Zellen in den gewählten Stufenschnitten nicht zur Darstellung kamen (unizentrischer Ursprung), oder ob es sich um eine Neubildung multizentrischen Ursprungs mit unabhängigem Wachstum im Gewebe daneben handelte (Feldkanzerisierung).

Bemerkenswert ist ebenfalls die Tatsache, daß nicht alle Patienten mit positiven Rändern, selbst wenn nicht nachbehandelt wurde, ein Lokalrezidiv entwickelten.

In diesen wenigen Fällen blieb es unklar, ob die postoperative Beobachtungszeit zu kurz war, um das Rezidiv zu erkennen oder ob doch alle Tumorzellen entfernt wurden bzw. nekrotisierten. Möglicherweise versetzte auch die Reduzierung der Tumormasse die körpereigene Abwehr in die Lage, den 'Resttumor' zu eliminieren.

5.3.2 Karzinome

Diese Tumorart stellt die größte und wichtigste Gruppe in dieser Untersuchung dar. Ihre Beschreibung erfolgt daher ausführlicher als bei den anderen Tumoren.

In 47,3 % der beobachteten 150 Fälle erkrankten die Patienten im Beobachtungsintervall erneut an diesem oder einem weiteren Tumorleiden.

39,4 % erlitten Lokalrezidive (davon 20,7 % reine Lokalrezidive, 12,7 % Rezidive mit Todesfolge, 3,3 % Lokalrezidive und Lymphknotenmetastasen, 2,7 % Rezidive mit einem weiteren Tumor im Aero-Digestivtrakt),
3,3 % reine Lymphknotenmetastasen,
1,3 % Fernmetastasen und
3,3 % einen weiteren solitären Tumor.

Bei insgesamt 6 % der Patienten (3,3 % solitär, 2,7 % mit Lokalrezidiv) trat ein neues Tumorleiden des Aero-Digestivtraktes auf.

Kotwall et al. (1987) fanden in 4 %,
Grätz und Makek (1990) in 5,9 %,
Wangerin und Schow (1992) in 16 % und
Virag (1992) in 27 % der Fälle Zweittumoren.

Lokalrezidive traten im Durchschnitt nach 14 Monaten auf.

Die 2-Jahres-Heilung betrug 63,5 %,

die 5-Jahres-Heilung lag bei 43 %.

Platz et al. (1988) fanden in einer prospektiven DÖSAK-Studie eine 5-Jahres-Heilung von 43,5 %;

Schlums und Zlowodzki (1992) gaben sie mit 37 % bis 51 % an.

Das Verhalten der Lokalrezidive wurde weiter aufgeschlüsselt nach

- Randbefund,
- Vorbehandlung,
- Lokalisation und
- Staging.

5.3.2.1 RANDBEFUNDE

Während 92,3 % aller Karzinome, bei denen keine Randfreiheit erreicht werden konnte, durchschnittlich nach 9 Monaten rezidierten, waren es in der Gruppe der "nicht sicher randfrei / knapp randfrei" resezierten und Befunde mit "prämaligne Veränderungen im Rand" 66 %.

Bei den Randfreien sank die Häufigkeit auf 24,1 %.

Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven stieg auf 18 Monate an.

Die 2-Jahres-Heilung der randfrei Resezierten lag bei 79 %,

die 5-Jahres-Heilung bei rund 66 %.

In der Literatur fanden sich Werte von 71 % Rezidive bei positiven Rändern, 80 % Rezidive bei prämaligen Veränderungen im Rand und 74 % bei knapp im Gesunden resezierten Tumoren (Looser, 1978).

Die Angaben für das Rezidivverhalten bei randfrei resezierten Tumoren lagen zwischen 14 % und 32 % (Looser, 1978; Bukal, 1982).

Die hohen Rezidivraten bei knapp freien Rändern erklärte Johnson (1996) mit perineuraler Invasion, kapillar-lymphatischer Ausbreitung und maligner Transformation auf molekularer Ebene, die lichtmikroskopisch nicht erkannt werden könne. Zur Erreichung eines sicheren histologischen Mindestabstandes von 5 mm empfahl er wegen einer festgestellten Präparatschrumpfung von 30 bis 50 Prozent eine Resektion von 8 bis 10 mm gesunden Gewebes.

5.3.2.2 VORBEHANDLUNG

Gleiche Randbefunde hatten in der *ersten Operation* günstigere Ergebnisse als in einer Folgeoperation.

Insgesamt war die Rezidivhäufigkeit bei allen Randbefunden nach erstmaliger Operation mit 38,1 % günstiger als nach einer wiederholten Operation mit 45,7 %.

Randfrei resezierte Karzinome rezidierten nach Erstoperation in 22,9 % der Fälle.

Das Rezidiv trat im Durchschnitt nach 20 Monaten auf.

Ein Drittel davon (7,2 %) trat dabei erst nach Ablauf von 2 Jahren auf.

Wurde die Randfreiheit in voroperiertem Gewebe erreicht, stieg die Wahrscheinlichkeit eines Rezidives auf 28,6 % an.

5.3.2.3 LOKALISATION

Die Spannweite der Rezidivraten reichte mit *17,4 Prozentpunkten* von 31 % für Zungenkarzinome über 38,2 % für Mundbodenkarzinome bis 48,4 % für Alveolarfortsatzkarzinome.

Bei *histologisch gesicherter Randfreiheit* umspannte das Intervall nur noch *10,7 Prozentpunkte* vom wiederum niedrigsten Wert der Zungenkarzinome mit 18,2 % über 20 % für Alveolarfortsatzkarzinome zu dem dann höchsten Wert der Mundbodenkarzinome mit 28,9 %.

MUNDBODENKARZINOME

Die Aussage "Rand frei" konnte mit 81,8 % überproportional häufig gestellt werden.

Mit weniger als 10 % Verringerung brachte bei den *Mundbodenkarzinomen* der Nachweis eines freien Randes allerdings nur eine verhältnismäßig geringe Absenkung des Rezidivrisikos. Das allgemeine Risiko eines Lokalrezidivs verringerte sich von 38,2 % nach randfreier Resektion auf 28,9 %.

Lokalrezidive nach freien Randbefunden waren um 31,3 % häufiger als erwartet zu beobachten. Als erwarteter Wert galt dabei die Anzahl von Fällen, die bei gleich hoher Rezidivwahrscheinlichkeit für alle Lokalisationen anzunehmen gewesen wäre.

Die Überrepräsentation am Anteil der Rezidive nach freiem Rand mußte hier am ehesten in der Begründung gesucht werden, daß bei Mundbodenkarzinomen die Randschnitte nicht immer die gesamten Tumorgrenzen in ihrer dreidimensionalen Ausdehnung erfassen konnten, und damit für die Freiheit aller Resektatränder weniger repräsentativ waren als Randschnitte aus anderen Regionen.

ALVEOLARFORTSATZKARZINOME

Freie Ränder fanden sich bei den Alveolarfortsatzkarzinomen mit 64,5 % am seltensten.

Gleichzeitig brachte hier der Nachweis eines freien Randes mit 28,4 % die größte Verringerung des Rezidivrisikos. Während mit 48,4 % fast die Hälfte dieser Tumoren Lokalrezidive ausbildete, verringerte sich das Risiko bei nachweislich freien Rändern um über die Hälfte auf nun 20 %.

In ihrem Anteil an den Rezidiven lagen sie nach insgesamt Überrepräsentation von mehr als 22 % bei nachgewiesener Randfreiheit um 28 % unter dem erwarteten Wert.

Erklärbar war der geringe Anteil an freien Randbefunden und der hohe Anteil an den Rezidiven durch das relativ schwierige Erreichen einer primären Randfreiheit, da knöcherne Ränder im Schnellschnitt nicht kontrolliert werden konnten. Wurden Randinfiltrationen erst postoperativ erkannt, waren notwendig werdende Nachresektionen mit schlechterer Diagnostik und Prognose behaftet (vgl. S. 81 und S. 83).

Die prognostisch günstigeren Ergebnisse bei definitiv freien Rändern wiesen darauf hin, daß im Gegensatz zum Mundboden im relativ übersichtlichen Bereich des Alveolarfortsatzes eher ein repräsentativer Randbefund zu erwarten war.

ZUNGENKARZINOME

Freie Ränder konnten bei 75,9 % der Operationen erreicht werden.

Das Risiko der *Zungenkarzinome* reduzierte sich beim Nachweis freier Ränder um 12,8 Prozentpunkte von 31,0 % auf 18,2 %.

Der Anteil der Rezidive nach freiem Rand war um rund 23,1 % geringer als erwartet und damit ähnlich günstig wie bei den Alveolarfortsatzkarzinomen.

Der hohe Prozentsatz an freien Rändern sowie die niedrige Rezidivrate nach negativen Randbefunden legten die Vermutung nahe, daß bei Zungenkarzinomen das Tumorbett intraoperativ gut kontrollierbar war und randrepräsentative Proben erwartet werden konnten.

5.3.2.4 STADIUM

Die Rezidivhäufigkeit stieg erwartungsgemäß mit den Stadien an.

Zwischen den ersten beiden Stadien mit durchschnittlich etwa 25 % (23,8 % bzw. 26,3 %) und den letzten beiden mit durchschnittlich etwa 50 % (48,1 % bzw. 54,3 %) verdoppelte sich die Rezidivwahrscheinlichkeit.

Der Nachweis von freien Resektaträndern führte in allen Stadien zu einer Verringerung des Risikos, ein Lokalrezidiv zu erleiden, um etwa $\frac{1}{3}$.

Im Stadium 1 sank das Risiko um 8,1 Prozentpunkte von 23,8 % auf 15,7 %,
im Stadium 2 sank das Risiko um 8,7 Prozentpunkte von 26,3 % auf 17,6 %,
im Stadium 3 sank das Risiko um 14,8 Prozentpunkte von 48,1 % auf 33,3 % und
im Stadium 4 sank das Risiko um 17,6 Prozentpunkte von 54,3 % auf 36,7 %.

Der Aussagewert eines freien Randbefundes war aber in den verschiedenen Stadien nicht gleich.

Während im Stadium 1 bei freien Rändern 15,7 % der Tumoren rezidierten, war ein Rezidiv bei freiem Rand im Stadium 4 mit 36,7 % mehr als doppelt so wahrscheinlich.

Umgekehrt proportional zur Rezidivhäufigkeit verhielt sich die mittlere Zeit bis zum Auftreten von möglichen Rezidiven.

Bei randfreier Resektion und erstmaliger Operation betrug das Intervall

im Stadium 1 26 Monate,
im Stadium 2 22 Monate,
im Stadium 3 19 Monate und
im Stadium 4 nur noch 9 Monate.

In der Literatur fanden sich für randfrei resezierte Karzinome im Stadium 1 Rezidivraten von 7 % bis 15 %, im Stadium 2 von 15 % bis 27 %, im Stadium 3 von 33% bis 35 % und im Stadium 4 von 47 % (Looser, 1978; Virag, 1992).

Ikemura (1990) gab bei selektionierten *T1- und T2-Tumoren ohne Vorbehandlung und ohne Hartgewebsbeteiligung* nach randfreier Resektion mit 1 von 15 Fällen rund 7 % Rezidive an. Größere Tumoren als T2 wurden vom Autor wegen der Gefahr von inadäquaten Ergebnissen ausgeschlossen.

5.3.3 Basaliome

In 78,4 % der Fälle konnten die Patienten von ihrem Tumorleiden geheilt werden.

5.3.3.1 RANDBEFUNDE

Bei insgesamt 21,6 % aller Fälle kam es zu Lokalrezidiven.

Nach nicht erreichter Randfreiheit rezidierten 3 von 4 Fälle, nach erreichter Randfreiheit nur noch 11,4 %.

5.3.3.2 VORBEHANDLUNG

Gleiche Randbefunde hatten nach Erstoperation bessere Ergebnisse als nach wiederholtem Eingriff.

9,1 % aller Basaliome rezidierten nach erstmaligem Eingriff, wohingegen sich bei wiederholt operierten Basaliomen insgesamt 31,6 % Rezidive entwickelten.

Wurde Randfreiheit in voroperiertem Gewebe erzielt, war die Prognose mit einer Rezidivrate von 23,5 % deutlich ungünstiger als nach Erstoperation.

Nach Erstoperation blieben alle Patienten mit histologisch freien Rändern rezidivfrei.

Von den Rezidiven hatte das ursprüngliche Resektat zu $\frac{2}{3}$ keine freien Ränder.

In allen Fällen von Rezidiven nach freiem Rand waren die Tumoren voroperiert.

Tabelle 41: Angaben zu Rezidivraten bei Basaliomen

	eigene Werte	Literaturwerte
nicht freie Ränder	75,0 %	35,0 % - 50,0 % (Pascal, 1968 - Breuninger et al., 1992)
freie Ränder gesamt	11,4 %	1,9 % - 14,9 % (Mohs, 1978 - Nissen, 1982)
nach Erstbehandlung	0 %	0,0 % - 10,4 % (Bukal et al., 1982 - Nissen, 1982)
nach Voroperation	23,5 %	1,2 % - 42,3 % (Breuninger et al., 1989 - Kopf und Bart, 1975)

Weitere Literaturstellen mit Werten innerhalb dieses Bereiches fanden sich bei Gooding (1965), Kleine-Natrop et al. (1969), Burg (1977) sowie bei Waldmann und Wätzig (1979).

Bull (1982) beschrieb eine viermal größere Rezidivwahrscheinlichkeit bei vorbehandelten Tumoren im Vergleich zu primär resezierten Tumoren.

Cesteley (1982) fand im Gegensatz dazu mit jeweils 6 % Rezidiven keinen Unterschied zwischen vorbehandelten und primären Tumoren.

Ewers (1982) zog aus einer gefundenen 95 %-Heilung durch Ersttherapie den Schluß, daß die Randschnittdiagnostik nicht unbedingt erforderlich sei. Für Rezidive empfahl er die "Mikroskopisch Kontrollierte Chirurgie nach Mohs".

Epstein (1973) stellte bei 122 von 125 mit einem 2 mm Sicherheitsabstand nach rein *visuellen Kriterien* resezierten Tumoren bei nachträglicher histologischer Kontrolle tumorfreie Ränder fest und zog daraus ebenfalls den Schluß, daß die visuelle Kontrolle für 95 % der Fälle adäquat sei.

Im Widerspruch dazu wies Breuninger (1989) innerhalb eines Randes von 2 mm in 46,7 % und selbst bei einem Abstand von 6 bis 8 mm noch in 14,7 % der Fälle Tumorzellen im Rand nach.

Bei der vorliegenden Rezidivrate von fast 10 % nach Erstoperationen kann eine rein visuell kontrollierte Resektion nicht befürwortet werden.

Verfahren wie Laserresektion, Kryochirurgie oder Kürettage, die keine adäquate Beurteilung der Randfreiheit erlauben, sollten daher nicht angewendet werden.

5.3.3.3 LOKALISATION

Die Rezidivraten reichten von 0 % bei Basaliomen der Wange über 18,2 % in der Nasen- und 28,6 % in der Schläfenregion bis zu 55,5 % in der Orbitaregion.

Bei gesicherter Randfreiheit verringerte sich die Spanne von 0 % über je 16,6 % in der Schläfen- und Nasenregion bis zu 20 % in der Orbitaregion.

Basaliome der Wange konnten in allen Fällen randfrei reseziert werden.

Gleichzeitig kam es hier in keinem Fall von randfreier Resektion zu einem Rezidiv.

Basaliome der Schläfenregion konnten in 85,7 % eindeutig randfrei reseziert werden.

Nach randfreier Resektion kam es in 16,6 % der Fälle zu Rezidiven.

Basaliome der Nasenregion wurden nur in 54,5 % eindeutig randfrei reseziert.

Knapp und fraglich freie Randbefunde sowie prämaligne Veränderungen im Rand fanden sich in 36,4 % der Fälle.

Bei eindeutiger Randfreiheit rezidierten hier ebenfalls 16,6 % der Fälle.

Basaliome der Orbitaregion wurden in 55,6 % eindeutig randfrei reseziert.

Nicht freie und knapp freie Randbefunde machten hier jeweils 22,2 % der Fälle aus.

Bei nachgewiesener Randfreiheit rezidierten 20 % der Fälle.

Diesen Zahlen legten die Vermutung nahe, daß zum einen eine mögliche knöcherne oder knorpelige Infiltration das primäre Erreichen eines freien Randes verhinderte, und zum anderen, daß die Nähe zu sensiblen Strukturen wie Lider, Bulbus und Tränenwege zu einem weniger radikalen Operationsergebnis führten.

Diese Beobachtungen standen in Einklang mit Literaturangaben:

Buschmann (1992) fand bei Lidbasaliomen, daß „im Gegensatz zur anerkannten Forderung nach einem adäquaten Sicherheitsabstand von 3 bis 5 mm beim praktischen Vorgehen zur Vermeidung von großen Liddefekten und zur Schonung der Tränenwege oft gezögert wird“.

Breuninger (1989) machte im Bereich der Augenlider die Schwierigkeit, sehr dünne Exzisate histologisch aufzuarbeiten, geltend.

Burg (1975) fand in Bereichen mit früher Knocheninfiltration wie Stirn und Schläfe gehäufte Rezidive.

5.3.4 Speicheldrüsentumoren

5.3.4.1 MALIGNE SPEICHELDRÜSENTUMOREN

Maligne Speicheldrüsentumoren hatten in dieser Untersuchung nicht nur in bezug auf die Bildung von Lokalrezidiven mit 25 % sondern auch in bezug auf das Auftreten von Fernmetastasen mit ebenfalls 25 % eine ungünstige Prognose. In 3 der 12 Fälle kam es zu pleuro-pulmonalen, hepatischen oder ossären Metastasen.

Bei **Randfreiheit** sank die Lokalrezidivwahrscheinlichkeit um die Hälfte auf 12,5 %.

Eine weitere Unterteilung in die verschiedenen Tumorarten erfolgte wegen der geringen Fallzahlen nicht.

5.3.4.2 BENIGNE SPEICHELDRÜSENTUMOREN

Pleomorphe Adenome als benigne Speicheldrüsentumoren rezidierten in einem Fall (6,3 %). Bemerkenswert ist ein weiterer Fall mit pleuralen und lienalen Fernmetastasen, wie z. B. auch von v.d. Waal und v.d. Quast (1989) beschrieben.

Bei gesicherten **freien Rändern** gab es keine Rezidive.

Eine Angabe zu den Randverhältnissen fand sich jedoch nur in der Hälfte der Fälle.

5.3.5 Ameloblastome

Von den Ameloblastomen wurden 7 randfrei reseziert. Keines davon rezidierte.

6 ZUSAMMENFASSUNG

588 Schnellschnitthanforderungen aus der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Virchow-Klinikums Berlin aus der Zeit vom 1.1.1988 bis 1.1.1994 wurden nach Aufgabenstellung und Tumorart gruppiert und statistisch in bezug auf Zuverlässigkeit und klinische Relevanz aufbereitet.

Die Daten von 252 kurativen Tumoroperationen wurden auf erreichte Randfreiheit analysiert und bis zum 1.7.1995 nachverfolgt.

Dabei stellten Karzinome mit rund 50 % der Operationen mit Schnellschnitthanforderungen und rund 90 % der Patienten mit intraoralen Malignomen die wichtigste Tumorgruppe für die intraoperative Differentialdiagnose und die Beurteilung der Randfreiheit dar.

Hinsichtlich der Zuverlässigkeit und klinischen Relevanz von Schnellschnitten ergaben sich folgende Punkte, die in weiteren prospektiven Studien verifiziert werden sollten:

- Bei der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik blieb eine diagnostische Lücke von rund 10 %, in der keine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte. Diese Lücke bezog sich in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich auf Tumoren der Speicheldrüsen und des lymphatischen Gewebes sowie auf Ameloblastome. Es wird empfohlen, bei Verdacht auf das Vorliegen solcher Tumoren von einer differenzierten intraoperativen Diagnose Abstand zu nehmen und eine zweizeitige Untersuchung zu veranlassen.

Für die alleinige Differenzierung zwischen benignen und malignen Prozessen zeigte sich das Verfahren jedoch auch für diese Tumorarten als zuverlässiges Mittel.

- Für alle anderen Tumoren, insbesondere für Karzinome und Basaliome stellte die intraoperative Schnellschnittdiagnose mit einer Reproduzierbarkeit von rund 98 % ein geeignetes Kriterium zur intraoperativen Entscheidungsfindung dar.

- Zu 98 % waren die Ergebnisse der Lymphknotenbeurteilungen mit Schnellschnitten verlässlich.
Das Verfahren stieß allerdings mit der Frage nach Mikrometastasen an seine Grenzen. Nur ein Teil von 86 % aller Metastasen konnte entdeckt werden.
- Bei rund 4 % aller Patienten mit negativen intraoperativen Lymphknotenbefunden traten spätere Metastasen dieser Seite auf, was ebenfalls die Schwierigkeit des Entdeckens von Mikrometastasen mit konventionellen Schnellschnitten verdeutlicht.
- In $\frac{2}{3}$ der Fälle mit positivem Lymphknotenbefund in der Schnellschnittdiagnostik konnte mit weiteren Metastasen im Präparat der anschließenden Lymphknotenansanierung gerechnet werden.
- Die Wahrscheinlichkeit, in der intraoperativen Randbeurteilung ein eindeutiges und richtiges Ergebnis zu erhalten, betrug allgemein rund 91 %, in der Erstoperation mehr als 95 %.
Der Vorhersagewert eines negativen Randbefundes war mit etwa 95 % dabei sicherer als der Vorhersagewert eines positiven Randbefundes mit rund 91 %.
In der Erstoperation hatten die gleichen Aussagen mit je 97 % Verlässlichkeit eine höhere Aussagekraft.
- Die Fehlerrate der Schnellschnittergebnisse verdreifachte sich von ursprünglich weniger als 5 % nach wiederholter Operation auf über 15 %.
Wegen der erheblich erschwerten Detektion von malignen Zellen im voroperierten Gewebe sollte daher die Resektion "in sano" bereits in der ersten Sitzung angestrebt werden.
- Die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs bei allen nachverfolgbaren Tumoren lag in dem untersuchten Patientengut bei rund 30 %.
Bei erreichter Randfreiheit sank diese Wahrscheinlichkeit auf unter 20 %.
Bei nicht erreichter Randfreiheit betrug sie über 85 % und bei Befunden wie "nicht sicher frei", "knapp frei" und "prämaligne Veränderungen im Rand" 50 %.
Das läßt den Schluß zu, daß nur ein *eindeutig freier* Randbefund mit einer hohen Wahrscheinlichkeit der Heilung des Patienten einhergehen kann.

- Bei nicht erreichter Randfreiheit im ersten Eingriff konnte durch Nachbestrahlung oder Chemotherapie zwar die Rezidivwahrscheinlichkeit im Vergleich zu nicht nachbehandelten Tumoren von über 92 % auf rund 75 % gesenkt werden, erreichte aber damit die Prognose von randfreien *Nachresektionen* mit 24 % nicht.
- Primäre Randfreiheit hatte mit rund 17 % Rezidiven eine um $\frac{1}{3}$ günstigere Prognose als erst in einer nachfolgenden Operation erreichte Randfreiheit mit rund 24 % Rezidiven.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer entsprechend ausgedehnten und schnellschnittkontrollierten Operation bereits in der ersten Sitzung.

- Mit randfreien Resektionen konnte das allgemeine Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden, bei *Karzinomen* von 39,3 % auf 24,1 % gesenkt werden.

Konnte Randfreiheit bereits in der ersten Sitzung erreicht werden, sank das Risiko eines Rezidivs weiter auf 22,9 % ab.

Die 5-Jahres-Heilung stieg bei den randfrei Resezierten von 43 % auf 66 % an.

"Nicht sicher freie", "knapp freie" und "prämaligene Veränderungen im Rand" konnten mit 66 % Rezidiven nicht zur Senkung des Risikos beitragen. Hier sollte bei entsprechenden Schnellschnittbefunden intraoperativ nachreseziert werden.

- Histologisch freie Ränder konnten bei Mundbodenkarzinomen zwar mit über 80 % überproportional häufig erreicht werden, besaßen jedoch einen geringeren prognostischen Wert als bei anderen Karzinomlokalisationen. 29 % rezidierten trotz freier Ränder und legen die Vermutung nahe, daß die histologischen Proben oftmals den Rand in seiner Gesamtheit nicht widerspiegeln konnten.

- Die Rezidivwahrscheinlichkeit der Alveolarfortsatzkarzinome war mit über 48 % außerordentlich hoch. Ein Grund dafür ist in der diagnostischen Lücke von Schnellschnitten im knöchernen Gewebe zu suchen, was zum einen wegen mangelnder intraoperativer Kontrollmöglichkeit das Erreichen von freien Rändern erschwert und zum anderen häufiger Nachresektionen mit schlechterer Prognose nach sich ziehen kann.

Nur in 65 % wurde hier ein *freier Rand* erreicht. Die Aussage "Rand frei" hatte allerdings einen sehr hohen prognostischen Wert. Die Rezidivrate fiel um über die Hälfte auf 20 % und lag damit unter dem Durchschnitt anderer Lokalisationen.

- Mit zunehmender Größe des Tumors nahm der prognostische Wert freier Ränder ab. Obwohl sich die Prognose bei nachweislich freien Resektaträndern in allen Stadien um rund ein Drittel verbesserte, war die Rezidivhäufigkeit bei randfrei resezierten Tumoren des Stadiums 4 mit 37 % mehr als doppelt so hoch wie im Stadium 1 mit 16 %.
Auch hier scheint die Schwierigkeit, bei zunehmender Größe und Unzugänglichkeit randrepräsentative Proben zu gewinnen, eine Rolle zu spielen.
- Die Rezidivwahrscheinlichkeit der *Basaliome* von rund 22 % konnte durch randfreie Resektion auf 11,4 %, bei randfreiem Ergebnis in der Erstoperation auf 0 % gesenkt werden.
Das Ergebnis unterstreicht die Bedeutung des histologisch kontrollierten Verfahrens bereits im ersten Eingriff.
- Basaliome der Orbitaregion rezidierten mit rund 56 % außergewöhnlich häufig. Gleichzeitig wurde hier in über 44 % der Fälle kein freier oder nur ein knapp freier Rand erzielt. Die Reduzierung der Rezidivquote auf 20 % bei eindeutig freien Rändern läßt hier den Schluß zu, daß eine entsprechend ausgedehnte und randkontrollierte Resektion eher im langfristigen Interesse des Patienten liegt, als ein zögerliches Vorgehen zum Schutz sensibler Strukturen.
- Randfreie Resektionen reduzierten das Lokalrezidivrisiko bei malignen Speicheldrüsentumoren um die Hälfte. Die langfristige Prognose dieser Patienten war allerdings ebenso durch Fernmetastasen wie durch Lokalrezidive gefährdet.

Tabelle 42: Tabellarische Zusammenfassung von Genauigkeit, Wert und Prognose der Schnellschnitte in Abhängigkeit von der Aufgabenstellung

DIAGNOSE

	eindeutige und richtige Diagnosen	positiv prädiktiver Wert	negativ prädiktiver Wert
Karzinome	97,2 %	96,6 %	100 %
Basaliome	100 %	100 %	100 %
maligne Speicheldrüsentumoren	66,7 %	100 %	100 %
benigne Speicheldrüsentumoren	80,8 %	100 %	95,0 %
lymphatische Tumoren	30,0 %	100 %	100 %
Ameloblastome	75,0 %	100 %	100 %
sonstige maligne Tumoren	100 %	100 %	100 %
sonstige benigne Tumoren	98,1 %	100 %	98,0 %
Alle Tumoren	87,7 %	98,4 %	97,5 %

RAND

	eindeutiger und richtiger Rand	positiv prädiktiver Wert	negativ prädiktiver Wert
alle Operationen	90,7 %	90,6 %	94,8 %
Erstoperation	95,3 %	96,8 %	97,0 %

LYMPHKNOTEN

Sensitivität: 86,4 %	positiv prädiktiver Wert: 100 %	negativ prädiktiver Wert: 98 %
-------------------------	------------------------------------	-----------------------------------

PROGNOSE

Tumorart	Randbefund	Rezidive in Prozent	Mittlere Rezidivzeit in Monaten	2-Jahres-Heilung	5-Jahres-Heilung
Mundbodenkarzinome	alle	38,2 %	10	60,5 %	53,2 %
	randfreie	28,9 %	12	71,1 %	62,5 %
Alveolarfortsatzkarzinome	alle	48,4 %	15	59,6 %	36,4 %
	randfreie	20,0 %	27	89,1 %	58,5 %
Zungenkarzinome	alle	31,0 %	27	81,1 %	50,2 %
	randfreie	18,2 %	31	89,0 %	79,1 %
Alle Karzinome	alle	39,4 %	14	63,5 %	43,0 %
	randfreie	24,1 %	18	79,0 %	65,9 %
Basaliome	alle	21,6 %	14	78,4 %	62,0 %
	randfreie	11,4 %	14	88,5 %	79,6 %
maligne Speicheldrüsentumoren	alle	25,0 %	4,8	70,7 %	*
	randfreie	12,5 %	8	85,7 %	*
benigne Speicheldrüsentumoren	alle	6,3 %	5		
	randfreie	0 %			
Ameloblastome	alle = freie	0 %			

* nicht feststellbar

7 LITERATURLISTE

- Altmeyer P.
Lymphoszintigraphie bei Malignompatienten; aus: Orfanos K. (ed.): Das maligne Melanom der Haut
Verlag Zuckerschwerdt, 1990
- Beckstead J. H.
A simple technique for preservation of fixation-sensitive antigens in paraffin-embedded tissues
J Histochem Cytochem, 1994, 42: 1127-1134
- Bianchi S.; Palli D.; Ciatto S.; Galli M.; Giorgio D.; Vezzosi V.; Del Turco M.R.; Cataliotti L.; Cardona G.; Zampi G.
Accuracy and reliability of frozen section diagnosis in a series of nonpalpable breast lesions
Am J Clin Pathol, 1995 Feb, 103, 2: 199-205
- Bier J.
Tumoren im Mund- Kiefer- Gesichtsbereich; aus : Horch H. (ed.): Praxis der Zahnheilkunde 10/2
Urban und Schwarzenberg, 1991, 291-359
- Bieß B.; Drepper H.
Zusammenarbeit zwischen Operateur und Pathohistologen in der Diagnostik der Gesichtstumoren
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1982, 27: 53-55
- Breuninger H.
Histologic control of excised tissue edges in the operative treatment of basal- cell- carcinomas
J Dermatol Surg Oncol, 1984, 10: 724
- Breuninger H.; Langer B.; Rassner G.
Untersuchungen zur Prognosebestimmung des spinozellulären Karzinoms der Haut und Unterlippe
anhand des TNM-Systems und zusätzlicher Parameter
Hautarzt, 1988, 39: 430-434
- Breuninger H.; Rassner G.; Schaumburg-Lever G.; Steitz A.
Langzeiterfahrungen mit der Technik der histologischen Schnitttrandkontrolle (3-D Histologie)
Hautarzt, 1989, 40: 14-18
- Breuninger H.; Schippert W.; Black B.; Rassner G.
Untersuchungen zum Sicherheitsabstand und zur Exzisionstiefe in der operativen Behandlung von
Basaliomen
Hautarzt, 1989, 40: 693-700
- Breuninger H.; Pesch M.; Dietz K.; Rassner G.
Quantitative Analyse der Rezidive bzw. Spontanregression von in situ belassenen Basaliomanteilen
Hautarzt, 1992, 43: 561-565
- Bühl A.; Zöfel P.
SPSS für Windows Version 6
Addison Wesley, 1994, 320- 330
- Bukal J.; Fries R.; Engleder R.; Platz H.
Zur Klinik der Basaliome, Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome der Gesichts- und Halshaut
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1982, 27: 31-35
- Bull H.
Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des Basalioms im Gesichtsbereich
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1982, 27: 39
- Burg G.; Konz B.; Braun-Falco O.
Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie des Basalioms
Therapiewoche, 1975, 20: 2865-2874
- Burg G.; Hirsch R. D.
Verbesserte Prognose maligner Hauttumoren durch mikroskopisch kontrollierte Chirurgie
Therapiewoche, 1977, 27: 7364-7376
- Burnet F. M.
The concept of immunological surveillance
Prog Exp Tumor Res, 1970, 13: 1
- Buschmann W.
N₂-Cryochirurgie und Exzision: Indikation und Grenzen bei Lidbasaliomen
Ophtalmologe, 1992, 89: 237-42
- Cairns J.
The origin of human cancers
Nature, 1981, 289: 353

- Cesteleyn L.; Dieckmann J.; Wierich W.
Wertigkeit der Schnellschnittuntersuchung bei der operativen Behandlung der Gesichtsbasaliome in bezug zur Rezidivbildung
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1982, 27: 55-60
- Chandler J.J.; Lee L.
Lymph node metastases from basal cell carcinoma
NY State J Med, 1982, 82: 67
- Chilosi M.; Lestani M.; Pedron S.; Montagna L.; Benedetti A.; Pizzolo G.; Menestrina F.
A rapid immunostaining method for frozen sections
Biotech Histochem, 1994, 69: 235-239
- Dankwa E.K.; Davies J.D.
Frozen section diagnosis: an audit
J Clin Pathol, 1985, 38: 1235-1240
- Dehner L.P.; Rosai J.
Frozen section examination in surgical pathology
Minn Med, 1977, 60: 83-94
- Dindzans L.J.; v. Nostrand A.W.
The accuracy of frozen section diagnosis of parotid lesions
J Otolaryngol, 1984, 13: 382-386
- Donisi P.M.
Problemi e limiti della diagnosi al congelatore
Pathologica, 1991, 83: 467-75
- Douglas C.W.
Epidemiology of oral cancer; aus: Shklar G. (ed.): Oral Cancer
W. B. Saunders Company, 1984, 72-91
- Eder M.; Gedigk P.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie
Springer Berlin, 1984, 520-521
- Epstein E.
How accurate is the visual assessment of basal cell carcinoma margins ?
Brit J Dermatol, 1973, 89: 37-43
- Ewers R.; Kaiserling E.; Härle F.
Klinisch-pathologische Erwägungen zur operativen Therapie maligner epithelialer Tumoren
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1982, 27: 61-62
- Fischer-Brandies E.; Schubert-Fritschle G.; Dielert E.
Ergebnisse der operativen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx mit und ohne postoperative Zusatztherapie
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1992, 37: 46-47
- Frater H.
Excel 5.0
BHV, 1994, 579-699
- Gandour-Edwards R.F.; Donald P.J.; Lie J.T.
Clinical utility of intraoperative frozen section diagnosis in head and neck surgery: a quality assurance perspective
Head Neck, 1993 sept-oct, 373-376
- Gandour-Edwards R.F.; Donald P.J.; Wiese D.A.
Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis in head and neck surgery: experience at a university medical center
Head Neck, 1993 jan-feb, 33-37
- Gaus W.
Retrospektive Auswertung von Krankenakten; in : Medizinische Statistik und Informationsverarbeitung; aus : Reinhardt G. (ed.): Ökologisches Stoffgebiet
Hippokrates Verlag Stuttgart, 1991, 566-567
- Giunta J.L.
Tumors of salivatory glands; aus : Shklar G.(ed.): Oral Cancer
W.B. Saunders Company, 1984, 98-112
- Glass A.G.; Hoover R.N.
The emerging epidemic of melanoma and squamous cell carcinoma
AMA 262, 1989, 2097

- Gnepp D.R.; Rader W.R.; Cramer S.F.; Cook L.L.; Sciubba J.
Accuracy of frozen section diagnosis of the salivatory gland
Otolaryngol Head Neck Surg, 1987, 96: 325-330
- Golouh R.; Bracko M.
Accuracy of frozen section diagnosis in soft tissue tumors
Mod Pathol, 1990, 3: 729-733
- Gooding C.A.; White G.; Yatsushashi M.
Significance of marginal extension in excised basal-cell carcinoma
N Engl J Med, 1965, 273: 923-924
- Granick M.S.; Erickson E.R.; Hanna D.C.
Accuracy of frozen section diagnosis in salivatory gland lesions
Head Neck Surg, 1985, 7: 465-467
- Grätz K.W.; Makek M.S.
Fernmetastasen und Zweitkarzinome bei Mundhöhlenkarzinomen
Dtsch Z Mund- Kiefer- GesichtsChir, 1990, 14: 5-11
- Grundmann E.
Spezielle Pathologie; Farbatlas der makroskopischen und mikroskopischen Pathologie
Urban & Schwarzenberg, 1986
- Guralnick C.W.
Clinical manifestation of oral cancer; aus: Shklar G.(ed.): Oral Cancer
W. B. Saunders Company, 1984: 1-8
- Härle F.
Atlas der Hauttumoren des Gesichts
Hanser Verlag, 1993
- Hanke C.W.; Temofeew R.K.
Basal cell carcinoma with eccrine differentiation
J Dermatol Surg Oncol, 1986, 12: 820
- Hayes M.M.; Jones E.A.; Zhang D.Y.
Diagnoses made by frozen-section examination of surgical specimens in a small Canadian hospital
Can J Surg, 1993, 36: 236-240
- Heissler E.; Grünert B.; Barzen G.; Fritsche L.; Hell B.; Felix R.; Bier J.
Radioimmunsintigraphy of squamous cell carcinoma in the head and neck region
Int J Oral Maxillofac Surg, 1994, 23: 149-152
- Hell B.
Erste Erfahrungen mit einer Selbsthilfegruppe von Patienten mit Krebserkrankungen im mund-,
kiefer- gesichtschirurgischen Bereich
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtChir, 1987, 11: 234-257
- Hermanek P.
TNM Klassifikation maligner Tumoren
IUC, Springer Verlag Berlin - Heidelberg, 1987
- Herold G.
Innere Medizin
Herold, 1995, 53-57
- Heymer B.
Stellenwert der intraoperativen histologischen Schnellschnittdiagnostik
MMW, 1981, 123: 599-602
- Hillel A.D.; Fee W.E. Jr.
Evaluation of frozen section in parotid gland surgery
Arch Otolaryngol, 1983, 109: 230-232
- Hoffmann-Axthelm W.
Lexikon der Zahnmedizin
Quintessenz Verlag, 1983, 37-38
- Hoffmeister B.
Klinik, Diagnose und Therapie der Karzinome; aus: Härle F. (ed.): Atlas der Hauttumoren im Gesicht
Hanser Verlag, 1993, 143-146
- Holiday W.J.; Assor D.
10.000 consecutive frozen sections; A retrospective study focusing on accuracy and quality control
Am J Cl Path, 1974, 61: 769-777

- Hoover S.V.; Moss W.T.
Radiotherapeutic management of surgical recurrences and postoperative persistent cancer of the head and neck
Otolaryngol Clin North Am, 1974, 7: 175-192
- Hwang T.S.; Ham E.K.; Kim C.W.; Chi J.G.; Park S.H.
An evaluation of frozen section biopsy in 4434 cases
J Korean Med Sci, 1987, 2: 239-45
- Ikemura K.; Ohya R.
The accuracy und usefulness of frozen section diagnosis
Head Neck, 1990, 12: 298-302
- Institut für medizinische Statistik der FU Berlin
Biostatistik: Seminarbeleitende Skripte
Berlin, 1995, 12-16
- Johnson R.E.; Sigman J.D.; Funk G.F.; Robinson R.A.; Hoffman H.T.
Quantifikation of surgical margin shrinkage in the oral cavity
Head Neck, 1996, 19: 281-286
- Kaufman Z.; Lew S.; Griffel B.; Dinbar A.
Frozen section diagnosis in surgical pathology. A prospective analysis of 526 frozen sections
Cancer, 1986, 57: 377-379
- Kellerer A.M.; Rossi H.H.
Biophysical aspects of radiation carcinogenesis
aus: Becker F. F.: (ed.): Cancer: a comprehensive treatise, vol. 1
Plenum Press, New York, 1982
- Klammt J.
Zysten des Kiefers und der Weichteile
aus: Schwenzer N. (ed.): Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bd. 2
Thieme Verlag Stuttgart, 1987, 68-69
- Kleine-Natrop H.E.; Richter G.; Ziegenbalg H.
Zur Klinik und Therapie der Basalzellepitheliome und Spindelzellkarzinome
Dermatol Mschr, 1969, 155: 469-484
- Kopf A.W.; Bart R.S.
Recurring basal - cell carcinoma
J Derm Surg, 1975, 13: 13-15
- Kotwall C.; Sako K.; Razack M.S.; Rao U.; Bakamjian V.; Shedd D.P.
Metastatic patterns in squamous cell of the head and neck
Amer J Surg, 1987, 154: 439
- Kreysel H.W.; Fritz K.; Schüller S.
Pathologie, Histologie und Klinik der malignen Epitheliome der Gesichtshaut
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1982, 27
- Lennert K.
Blut und Blutbildende Organe
aus Eder E. (ed.): Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
Springer, 1984, 420-443
- Looser K.G.; Shah J.P.; Strong E.W.
The significance of „positive“ margins in surgically resected epidermoid carcinomas
Head Neck Surg, 1978 nov-dec, 107-111
- Luther H.
Der Stellenwert der nuklearmedizinischen Screeningmethoden
aus: Orfanos K. (ed.): Das maligne Melanom der Haut
Verlag Zuckerschwerdt, 1990
- Lyons M.F.; Remond J.C.; Ocelli H.
Multiple primary neoplasia of head, neck and lung
Cancer, 1986, 57: 2193
- Machtens E.
Speicheldrüsenerkrankungen; aus: Horch H. H. (ed.): Praxis der Zahnheilkunde 10/2
Urban und Schwarzenberg, 1991, 254-261
- Martinez F.
Factors assoziated with carcinoma of the esophagus, mouth and pharynx
J Nat Cancer Inst, 1969, 42: 1069

- Megerian C.A.; Maniglia A.J.
Parotidektomie : A ten year experience with fine needle aspiration and frozen section biopsy correlation
Ear Nose Throat J, 1994, 73: 377-380
- Miller R.H.; Calcaterra T.C.; Paglia D.E.
Accuracy of frozen section of parotid lesions
Ann Otol Rhinol Laryngol, 1979, 88: 573-576
- Mohr C.; Bohndorf W.; Gremmel H.; Härle F.; Hausamen J.E.; Hirche H.; Molls M.; Renner K.H.; Reuther J.; Sack H.
Präoperative Radio-Chemotherapie und radikale Operation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome
Abschlußergebnisse einer prospektiven Therapiestudie des DÖSAG
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1992, 37: 13-17
- Mohs F.E.
Chemotherapy. A microscopically controlled method of cancer excision
Arch Surg, 1941, 44: 279-295
- Mohs F.E.
Chemotherapy for the microscopically controlled excision of cutaneous cancer
Head Neck Surg, 1978 nov-dez, 150-163
- Mühling J.; Reuther J.; Weber W.; Ordnung R.; Brillinger A.
Der Einfluß moderner Rekonstruktionsverfahren auf Radikalität und Überlebenszeit beim Mundhöhlen-Carzinom
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1992, 37: 86-88
- Müller R. P. A.
Basaliome und Karzinome: Operative Therapie
aus : Petres J.; Kunze J.; Müller R. P. A. (ed.): Onkologie der Haut.
Grosse, Berlin, 1984
- Nashef S.A.; Kakadellis J.G.; Hasleton P.S.; Whittaker J.S.; Gregory C.M.; Jones M.T.
Histological examination of peroperative frozen section in suspected lung cancer
Thorax, 1993, 48: 388-389
- Naumann H. H.
Hals und Kopf Chirurgie, Bd.: Gesicht, Gesichtsschädel
Thieme Verlag, 1974, 683-742
- Neukam D.
Primäre oder Sekundäre Defektdeckung? Darstellung der Vor- und Nachteile des zweizeitigen operativen Prozedere; aus: Haneke E. (ed.): Gegenwärtiger Stand der operativen Dermatologie
Springer Heidelberg, 1988, 122-125
- Nigrisoli E.; Gardini G.
Il controllo di qualità delle diagnosi intraoperatorie. Revisione annuale 1991
Pathologica, 1994, 86: 191-195
- Nissen G.; Schmidseeder R.
Zur Therapie des Basalioms in Abhängigkeit von Lokalisation und Histologie
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1982, 27: 47-50
- Nödl S.
Die Bedeutung des Mesenchyms auf die Wachstums und Strahlenempfindlichkeit des Basalioms
Strahlentherapie, 1952, 88: 206
- Norer B.; Waldhart E.; Traugott D.; Strobl V.; Waldhart E.; Röthler G.
Zur Modifikation der Halslymphknotenausräumung bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1992, 37: 120-123
- Parkin D.N.; Laara E.; Muir C.S.
Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980
Int J Cancer, 1988, 41: 184
- Pascal R.R.
Prognosis of incompletely excised versus completely excised Basal Cell Carcinoma
Plast reconstr Surg, 1968, 41: 328-333
- Pindborg J.
Atlas der Mundschleimhautrekrankungen
Deutscher Ärzteverlag, 1987, 86

- Platz H.; Fries R.; Hudec M.
Prognosis of oral cavity carcinomas. Results of an multicentric retrospective observational study
Hanser, München - Wien, 1986
- Platz H.; Fries R.; Hudec M.
Einführung in die „prospektive DÖSAK- Studie“ über Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx
Dtsch Z Mund- Kiefer- GesichtsChir, 1988, 12: 293
- Platz H.; Fries R.; Hudec M.
Computer-aided individual prognoses of squamous cell carcinomas of the lips, oral cavity and oropharynx
Int J Oral Maxillofac Surg, 1992, 21, 3: 150-155
- Remacle M.; Hamoir M.; Marbaix E.; Deggouj N.; Frederickx Y.
Interest in frozen section examination of margins and lymph nodes in laryngeal surgery
J Laryngol Otol, 1988, 102: 818-821
- Remagen W.; Prein J.
Odontogene und nicht odontogene mesenchymale Tumoren
aus: Horch H. H. (ed.): Praxis der Zahnheilkunde 10/2
Urban und Schwarzenberg, 1991, 364
- Remsen K.A.; Lucente F.E.; Biller H.F.
Reliability of frozen section diagnosis in head and neck neoplasms
Laryngoscope, 1984, 94: 519-524
- Rigual N.R.; Milley P.; Lore J.M. Jr.; Kaufmann S.
Accuracy of frozen section diagnosis in salivatory gland neoplasms
Head Neck Surg, 1986, 8: 442-446
- Robinson J.K.
Mohs micrographic surgery
Clin Plast Surg, 1993, 20: 149-156
- Sadaway J.
Accuracy of and reasons for frozen sections: a retrospective correlation study
Hum Pathol, 1988, 19: 1019-1023
- Sakai T.; Hayashi N.; Kimoto T.; Maeda M.; Ishii Y.; Murashima S.; Katoh N.; Yamakado K.; Noriki S.
C.T.- guided biopsy of the chest: usefulness of fine needle core biopsy combined with frozen section pathologic diagnosis
Radiology, 1994, 190: 243-246
- Schlums D.; Zlowodzki J.; Bier J.
Radikale Neck dissection versus konservative Neck dissection. Eine statistische Auswertung der Literaturdaten
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1992, 37: 104-110
- Schön D.; Bertz J.; Hoffmeister H.
Bevölkerungsbezogene Krebsregister in der Bundesrepublik Deutschland, Bd.2
Medizin Verlag München, 1989
- Scopa C.D.; Malachrinou M.; Panagiotopoulou C.; Grekou A.N.
Frozen section diagnosis. A quality control study
Int surg, 1990, 75: 195-197
- Seidler E.
Operationen am Gesicht als ethisches und soziales Problem
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1978, 23: 1-6
- Shklar G.
Oral Cancer
W. B. Saunders Company, 1984, 9-19 & 63-71
- Slaughter D.P.
Field cancerisation in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin
Cancer, 1953, 6: 963-968
- Stosiek P.; Kasper M.; Karsten U.; Goertchen R.
Detection of cancer metastases in regional lymph nodes: comparative histological and immunohistological investigations with the broad-range anticytokeratin monoclonal antibody A 45 -B/B3
Neoplasma, 1991, 38: 43-47

- Stuschke M.; Budach V.; Dinges S.; Jahnke K.; Budach W.; Heselmann I.; Unger A.; Stuben G.; Sack H.
Akzeleriert-hyperfraktionierte Strahlentherapie in Kombination mit simultaner Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Pharynx- & Mundhöhlenkarzinomen
Strahlenther-Onkol, 1994, 170: 689-699
- Thomas L.
Discussion; aus: Lawrence H. S. (ed.): Cellular and humoral aspects of the hypersensitive state
Hoerber, New York, 1959
- Torp S. H.; Skjorten F. J.
The reliability of frozen section diagnosis
Acta Chir Scand, 1990, 156: 127-130
- Tritsch H.
Basaliome und Karzinome; aus: Petres J.; Kunze J.; Müller R.P.A. (ed.): Onkologie der Haut
Grosse, Berlin, 1984
- Ueki Y.
Derματοimmunhistochemie
Wiss Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1991
- Virag M.
Mundhöhlenkarzinom - Intraorale Tumor-Resektion
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1992, 37: 53-56
- v.d. Waal; v.d. Quast
Oralpathologie
Quintessenz Verlag, 1989, 66-74
- Waldmann U.; Wätzig V.
Zur Problematik der Basaliomrezidive nach chirurgischer Therapie
Derm Mschr, 1979, 165: 531-535
- Wangerin K.; Schow J.
Multiple primäre maligne Tumoren in Kiefer-, Gesichtsbereich und oberem Aerodigestivtrakt
Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1992, 37: 65-68
- Wheelis R.F.; Yarrington C.T. Jr.
Tumors of the salivary glands. Comparison of frozen section diagnosis with final pathologic diagnosis
Arch Otolaryngol, 1984, 110: 76-77
- Williams R.G.
Recurrent head and neck carcinoma
Br J Surg, 1974, 691-697
- Wilson R.
Surgical therapy of malignant tumors - basic principles; aus: Shklar G. (ed.): Oral Cancer
W. B. Saunders Company, 1984, 144
- Winter H.
Die Bedeutung der Lymphabstromszintigraphie für die Melanomdiagnostik
aus: Haneke E. (ed.): Gegenwärtiger Stand der operativen Dermatologie
Springer Heidelberg, 1988, 150-164
- Wright J.R.
The development of frozen section technique, the evolution of surgical biopsy, and the origins of surgical pathology
Bull hist med, 1985, 59: 295-326
- Zitelli J.A.; Mohs F.E.; Larson P.; Snow S.
Mohs micrographic surgery for melanoma
Dermatol-Clin, 1989, 7: 833-843
- Zur Hausen H.
The role of viruses in human tumors
Adv Cancer Res, 1980, 33: 77

8 ANHANG

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Therapieschema zur Lymphknotenstanierung	12
Tabelle 2: Stadieneinteilung der Karzinome	22
Tabelle 3: Kreuztabellierung der Häufigkeiten	36
Tabelle 4: Verteilung der TNM-Angaben bei allen Karzinomen	43
Tabelle 5: Diagnosen im Schnellschnitt	45
Tabelle 6: Diagnosen im Schnellschnitt nach Tumorart	46
Tabelle 7: Lymphknotenbeurteilung im Schnellschnitt	48
Tabelle 8: Randbeurteilung im Schnellschnitt	50
Tabelle 9: Randbeurteilung im Schnellschnitt mit und ohne Vorbehandlung	52
Tabelle 10: Randbeurteilung im Schnellschnitt bei verschiedenen Vorbehandlungsarten	52
Tabelle 11: Randbeurteilung im Schnellschnitt bei wiederholter Operation	53
Tabelle 12: Randbeurteilung im Schnellschnitt bei erstmaliger Operation	53
Tabelle 13: Follow Up aller Tumoren	54
Tabelle 14: Follow Up aller Tumoren nach Randbefund	55
Tabelle 15: Follow Up der Karzinome	56
Tabelle 16: Auftreten möglicher Rezidive bei Karzinomen	57
Tabelle 17: Follow Up der Karzinome nach Randbefund	58
Tabelle 18: Auftreten möglicher Rezidive bei Karzinomen nach randfreier Resektion	58
Tabelle 19: Kaplan-Meier Analyse: Rezidive bei Karzinomen nach Randbefund	59
Tabelle 20: Follow Up der Karzinome nach Vorbehandlungsart	60
Tabelle 21: Follow Up der randfrei resezierten Karzinome nach Vorbehandlungsart	60
Tabelle 22: Auftreten möglicher Rezidive bei randfrei resezierten Karzinomen nach erstmaliger OP	60
Tabelle 23: Follow Up der Karzinome nach Lokalisation und Randbefund	61
Tabelle 24: Rezidiv- und Heilungsraten bei Karzinomen nach Lokalisation und Randbefund	62
Tabelle 25: Erwartete und tatsächliche Rezidive bei Karzinomen nach Lokalisation und Randbefund	63
Tabelle 26: Rezidive bei Karzinomen nach Stadium und Randbefund	64
Tabelle 27: Follow Up der Basaliome	65
Tabelle 28: Auftreten möglicher Rezidive bei Basaliomen	65
Tabelle 29: Follow Up der Basaliome nach Randbefund	66
Tabelle 30: Follow Up der Basaliome nach Vorbehandlungsart	67
Tabelle 31: Follow Up der randfrei resezierten Basaliome nach Vorbehandlungsart	67
Tabelle 32: Follow Up der Basaliome nach Lokalisation und Randbefund	68
Tabelle 33: Rezidiv- und Heilungsraten bei Basaliomen nach Lokalisation und Randbefund	69
Tabelle 34: Follow Up der malignen Speicheldrüsentumoren	70
Tabelle 35: Follow Up der malignen Speicheldrüsentumoren nach Randbefund	70
Tabelle 36: Follow Up der benignen Speicheldrüsentumoren	71
Tabelle 37: Follow Up der benignen Speicheldrüsentumoren nach Randbefund	71
Tabelle 38: Follow Up der Ameloblastome	71
Tabelle 39: Angaben zur Zuverlässigkeit der Schnellschnittdiagnosen bei allen Tumoren	74
Tabelle 40: Angaben zur Zuverlässigkeit der Schnellschnittdiagnosen bei Speicheldrüsentumoren	77
Tabelle 41: Angaben zu Rezidivraten bei Basaliomen	90
Tabelle 42: Tabellarische Zusammenfassung von Genauigkeit, Wert und Prognose der Schnellschnitte in Abhängigkeit von der Aufgabenstellung	97

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Histologie gut- und entdifferenziertes Karzinom	11
Abbildung 2: Histologie Basaliom	14
Abbildung 3: Histologie Mukoepidermoidkarzinom, Azinus-Zellkarzinom, Adenokarzinom und adenoid-zystisches Karzinom	15
Abbildung 4: Histologie pleomorphes Adenom	16
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Lymphknotenverteilung im Kopf- und Halsbereich	20
Abbildung 6: Orientierung am Präparat zur dreidimensionalen histologischen Randkontrolle	25
Abbildung 7: Tumorverteilung bei allen Eingriffen	39
Abbildung 8: Verteilung der intraoralen Malignome	41
Abbildung 9: Lokalisation der intraoralen Karzinome	42
Abbildung 10: Lokalisation der Basaliome	44
Abbildung 11: Wertigkeit der Schnellschnittdiagnosen nach Tumorart	47
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve: Rezidive bei Karzinomen	57
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve: Rezidive bei Karzinomen nach Randbefund	59
Abbildung 14: Rezidive bei Karzinomen nach Lokalisation und Randbefund	62
Abbildung 15: Abweichung von tatsächlichen zu erwarteten Rezidiven bei Karzinomen nach Lokalisation und Randbefund	63
Abbildung 16: Rezidive bei Karzinomen nach Stadium und Randbefund	64
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve: Rezidive bei Basaliomen	65
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve: Rezidive bei Basaliomen nach Randbefund	66
Abbildung 19: Rezidive bei Basaliomen nach Lokalisation und Randbefund	69
Abbildung 20: Genauigkeit der Randdiagnosen nach Vorbehandlungsart	82

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. Dr. Berthold Hell

möchte ich für die Überlassung des Themas, für die mir erwiesene Förderung sowie für die geduldige Korrektur meiner Entwürfe herzlichst danken

Herrn Professor Dr. H. Lobeck

danke ich für die mir erwiesene Unterstützung durch theoretische und praktische Darstellung der histologischen Methoden, Besprechung der Problematik und Gewährung des Zugangs zur Pathologiedatei

Frau Dr. Bisson

bin ich zu Dank für die statistische Beratung verpflichtet

Frau Urda Thiessen und Frau Petra Möllmann

danke ich für die Durchsicht meines Manuskriptes

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, J. Thomas Neisius, erkläre hiermit an Eides Statt, daß diese Dissertation von mir selbst ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.