1. Einleitung und Fragestellung

Nachdem 1942 **De Treadwell et al.** zum ersten Mal nachweisen konnten, daß sich radioaktives Strontium 81-Sr ($T_{1/2}$=65 Tage) in Knochenmetastasen anreichert, wurde mit dieser Entdeckung der Grundstein für die Skelettszintigraphie gelegt.

Die erste nuklearmedizinische Untersuchung des Knochens wurde 1959 von **Bauer und Wendeberg** durchgeführt. Seitdem hat die Skelettszintigraphie als Diagnostikum ossärer Erkrankungen auch einen Platz im Rahmen der Tumorausbreitungsdiagnostik eingenommen.

Den routinefähigen Einzug in die klinische Diagnostik konnte die Skelettszintigraphie jedoch erst mit der Einführung der mit **Technetium markierten Phosphatverbindungen** durch **Subramanian und Mcafee** 1971 erreichen [Subramanian G., 1971; Subramanian G. & R. J. Blair, 1972; Subramanian G. & E. G. Bell, 1972; Subramanian G. & R. J. Blair, 1975]. Dadurch wurde es möglich, bei geringerer Strahlenbelastung und einer relativ einfachen Gewinnung der Radionuklide bessere Bildqualitäten zu erhalten.

Die Szintigraphie hat im Gegensatz zur konventionellen Röntgendiagnostik in der Frühdiagnostik maligner Tumoren und ihrer **ossären Beteiligung** eine spezielle Bedeutung. Eine Diagnosestellung mittels konventionellem Röntgenbild ist zum Zeitpunkt des Einsatzes der Skelettszintigraphie meist nicht möglich, da das konventionelle Röntgen erst bei einer Demineralisierung von **30-50%** des Knochenkalkgehaltes eine Beurteilung ermöglicht [Seidenz, 1982].

Die Vorteile der Skelettszintigraphie gegenüber dem konventionellen Röntgenbild liegen darin, daß sie als funktionelle Untersuchungsart in der Lage ist, ein Gesamtskelettbild über Umbauvorgänge im Knochen zu liefern. Mit Hilfe des Szintigramms können somit wesentlich früher die ossären Veränderungen im gesamten Skelett festgestellt werden als mit dem konventionellen Röntgenbild. Der diagnostische Vorsprung zum Röntgenbild beträgt zwischen **drei und sechs Monaten.**

Jedoch bleibt es **unerlässlich**, den Stellenwert szintigraphischer Befunde bei bestimmten Indikationen kritisch zu überprüfen. Dies gilt insbesondere in Abgrenzung bzw. Ergänzung zu anderen hochentwickelten diagnostischen Maßnahmen wie zum Beispiel der Kernspintomographie (MRI), der Computertomographie (CT) oder der Positronenemissionstomographie (PET).

Allgemein scheint sich der Schwerpunkt der szintigraphischen Untersuchung vom Nachweis morphologischer Veränderungen auf die Darstellung funktioneller Vorgänge mit entsprechenden strukturellen Differenzierungen verlagert zu haben.

Nach Feine et al. (1989) besitzt die Skelettszintigraphie eine hohe Sensitivität bei einer geringen Spezifität. Anhand dieser Eigenschaften läßt sich diese Methode schon früh einsetzen zur

• Entdeckung eines Lokalprozeßes im Rahmen der Staginguntersuchungen bei bekanntem Primärtumor mittels Teilkörperszintigraphie

• sowie zum Ausschluß bzw. Sicherung ossärer Fernmetastasen mittels Ganzkörperszintigraphie.

Die Bedeutung der Knochenszintigraphie im Kiefer- und Gesichtsbereich wird von mehreren Autoren als **„eine erhebliche Bereicherung der diagnostischen Verfahren“** dargestellt [Wickenhauser, 1978; Alexander, 1976; Bergstedt, 1978; Hardt, 1976; Haverlin, 1978; Kempfle, 1979].

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es, die **Wertigkeit und die therapeutische Implikation der Skelettszintigraphie** zur Abklärung tumoröser Knochenaffektionen im Kiefer- und Gesichtsbereich an einem Tumorpatientenkollektiv, das zwischen **01.01.1987- 30.09.1995** in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Tübingen wegen eines Plattenepithel- oder adenoidzystischen Karzinoms des Kiefer- und Gesichtsbereiches operativ behandelt wurde, retrospektiv zu beurteilen. Hierfür sollen die Ergebnisse der Knochenszintigraphie in Abhängigkeit von der **Tumorlokalisation**, dem **histopathologischen Untersuchungsbefund**, der endgültigen **TNM- Klassifikation** sowie vom **Differenzierungsgrad (Grading)** dargestellt und anhand von statistischen Hilfsmitteln die Wertigkeit dieser diagnostischen Methode beurteilt werden. Dabei sollen zur Beurteilung dieses Verfahrens folgende Fragen im Vordergrund stehen:

1. Läßt sich eine Abhängigkeit zwischen der Lokalisation des Primärtumors und der Aussagekraft der Szintigraphie erkennen?

2. Inwiefern hängt die Aussagekraft dieser Methode vom Grading (G) sowie der Größe des Tumors (pT) ab?

3. Kann die Knochenszintigraphie durch weitere diagnostische Methoden ergänzt bzw. ersetzt werden?

4. Kann die Indikation für eine knöcherne Resektion mittels Knochenszintigraphie gestellt werden?

Des weiteren soll das Ergebnis dieser Studie mit den Ergebnissen aktueller Studien und den Ergebnissen des Zentralregisters des Deutsch-, Österreichisch- Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK) verglichen und anschließend diskutiert werden.

2. Literaturübersicht

2.1 Technische Grundlagen

Die Szintigraphie ist die **bildhafte Darstellung der Verteilung von Radionukliden im Körper** durch eine extrakorporale Messung, das auf diese Weise erzeugte Bild heißt Szintigramm. Wird eine (wenigstens nahezu) stationäre Radionuklidverteilung mit möglichst hoher räumlicher Verteilung abgebildet, so spricht man von statischer Szintigraphie. Zeitliche Veränderungen einer Radionuklidverteilung können - einem Film ähnlich- durch eine Folge von Szintigrammen erfaßt werden, man spricht dann von dynamischer oder Sequenzszintigraphie [Hennig, 1991].

Das statische Szintigramm ergibt sich durch die zweidimensionale Aufzeichnung der räumlichen Verteilung einer radioaktiven Substanz innerhalb des Körpers oder bestimmter Organe, wie z. B. des Skeletts, zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Radionuklidapplikation bei Vernachlässigung der zeitlichen Änderung der Aktivität. Die selektive Anreicherung des applizierten Radiopharmakons dient neben der funktionellen Aussage auch zur morphologischen Beurteilung (Lokalisationsuntersuchungen). Bei der Befundung des statischen Szintigramms unterscheidet man zwischen Defekten mit positivem Kontrast (Darstellung einer Anreicherung infolge der Indikatoraffinität) und negativem Kontrast (Anreicherungsdefekt, beruhend auf Fehlen oder Verlust der Affinität) [Büll, 1987].

Die Erfassung des statischen Szintigramms erfolgt durch eine Gammakamera zumeist in verschiedenen Ansichten. Die szintigraphische Aufnahme sollte in einem Zeitintervall maximalen Kontrastes zwischen der diagnostisch interessanten Region (Region of interest) und deren Umgebung durchgeführt werden. Die Knochenszintigraphie gehört zur **positiven** Szintigraphie, d. h. osteogene Tumoren, Knochenmetastasen sowie ossäre Destruktionen

(z. B. beim knocheninfiltrativen Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle) führen in ihrer Umgebung zu einer erhöhten Speicherung knochenaffiner Radiopharmazeutika. Dieses Verhalten wird durch die **statische Szintigraphie** 2-4 h post injectionem im Szintigramm als Anreicherungsdefekt dargestellt.

2.2 Mehrphasenszintigraphie

Die Mehrphasenszintigraphie wurde erstmalig 1975 von Gilday et al. (1980) durchgeführt. Nach einer singulären Injektion von ^{99m}-Tc-MDP bei Kindern mit Verdacht auf Osteomyelitis wurden zwei Aufnahmen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten angefertigt, eine sogenannte „Blutpool- Aufnahme“ sofort post injectionem und eine Standardaufnahme zwei bis drei Stunden später.

Die sogenannte Sequenzszintigraphie erfolgt durch Aufnahme von Szintigrammen in schneller Folge mit dem Ziel, zeitliche Veränderungen der räumlichen Aktivitätsverteilung innerhalb des Körpers zu messen (Mehrphasenszintigraphie). Die regionale Kinetik des Radiopharmakons ermöglicht auf diese Weise z. B. bei der Hirnsequenzszintigraphie die Darstellung des intrakraniellen Gefäßsystems und damit die quantitative Beurteilung der Hirndurchblutung.

Hustal et al. (1976) wandten 1976 die gleiche Methode zur Erkennung der juvenilen rheumatoiden Arthritis an. Allerdings fertigten sie die „Blutpool- Aufnahme“ 15 Minuten post injectionem an. 1977 wurden die auf diese Weise szintigraphisch angefertigten Ergebnisse erneut von Pfannenstiel et al. (1977) überprüft. Alle Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß eine Verbesserung der differentialdiagnostischen Aussagekraft durch diese Untersuchungsverfahren gegenüber der Standardszintigraphie erreicht wird [Zimmermann, 1984].

Heute wird sowohl die teil- als auch die ganzkörperszintigraphische Untersuchung als Mehrphasenszintigraphie mit ^{99m} Tc- Hydroxymethyl- Diphosphonat (MDP) durchgeführt.

2.2.1 Ganzkörper- und Teilkörperknochenszintigraphie

Die Ganzkörper- sowie die Teilkörperszintigraphie nutzen die Tatsache, daß Radiopharmaka [Kopplung einer osteotropen Trägersubstanz z. B. Hydroxymethyl-Diphosphonat **(MDP)** mit einem radioaktiv markierten Anteil wie z. B. ^{99m}Technetium (Tc)] mit hoher Knochenaffinität in den Knochen eingebaut werden. Der genaue Anreicherungsmechanismus von ^{99m}Technetium- Hydroxymethyl- Diphosphonat (^{99m}Tc-MDP) ist noch nicht exakt geklärt. Jedoch ist anzunehmen, daß in gewisser Beziehung die Adsorption des Radionuklids der Menge der Hydroxylapatitkristalle des Knochens entspricht [Herrmann, 1982; Charkes, 1979]. Weiterhin scheint die regionale Durchblutung eine wichtige Rolle zu spielen. Eine gesteigerte Durchblutung soll zu einer verstärkten Anreicherung des Radiopharmakons führen [Sehn, 1979].

Mit Hilfe einer Gammakamera oder eines Scanners (γ- Energie von 140 KeV) wird die Radioaktivitätsverteilung im Skelett oder in Teilbereichen wie dem Schädel (sogenannte Teilkörperszintigraphie) bildgebend dokumentiert.

Zur Skelettszintigraphie werden inzwischen ausschließlich **^{99m}Technetium markierte Diphosphonate** verwendet. Es handelt sich dabei um ^{99m}Tc-Hydroxymethylen-diphosphonat (^{99m}Tc-HMDP) und ^{99m}Tc- Dicarboxi-diphosphonat. Technetium (Tc) ist ein **reiner Gammastrahler**, der leicht aus einem Molybdängenerator, wie er an nuklearmedizinischen Instituten zur Verfügung steht, gewonnen werden kann. Das Molybdän ist im Generator an eine Ionenaustauschersäule gebunden und zerfällt mit einer Halbwertzeit von 66,5 Stunden durch einen β- Zerfall in das **metastabile** Technetium ^{99m}. Die Markierung der Diphosphonate erfolgt mit aus diesem Generator eluiertem ^{99m} Technetium als radioaktive Trägersubstanz mit einer physikalischen Halbwertzeit von **6 Stunden**. Die kurze Halbwertzeit und die **fehlende β- Strahlung** ermöglichen es, relativ **große Aktivitätsmengen** zu applizieren, da die Strahlenbelastung bei Erwachsenen (Strahlendosis an der Knochenoberfläche **0,059 mGy/MBq applizierter Menge**) gering ist [Büll, 1987]. Einen weiteren Vorteil bietet das Technetium mit seiner γ- Energie von 140 KeV, die bei szintigraphischen Aufnahmen den Einsatz einer Gammakamera ermöglicht [Sehn, 1979].

Bei Dicarboxypropan- Diphosphonat handelt es sich um einen Phosphatkomplex, der sich bei i. v. Applikation bevorzugt im **Skelett**, vor allem in **stoffwechselaktiven Zonen**, wie es bei Knocheninfiltration maligner Tumoren der Fall ist, anreichert. MDP hat eine Plasmaclearance-Halbwertzeit von 3-4 Minuten und wird abhängig vom Alter 3 Stunden post injectionem 35-50% renal eliminiert [Büll, 1987; Harbert 1996].

Zur Anfertigung eines Ganzkörperskelettszintigramms werden pro Patient zwischen **400 und 700 MBq ^{99m} Tc- MDP intravenös** verabreicht. Die szintigraphische Aufnahme wird 2-3 Stunden nach der intravenösen Applikation durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt sind ausreichend hohe Knochen- Weichteil- Kontraste nachzuweisen, die sich nach dieser Zeit nicht mehr wesentlich verbessern.

Spricht der klinische oder röntgenologische Befund für einen lokalisierten Befall, z. B. einen Knochentumor oder ein entzündliches Geschehen wie bei Osteomyelitis, sollte die Skelettszintigraphie in einer Dreiphasentechnik, die aus einer Radionuklidangiographie, einer Frühaufnahme (Blutpool) und den üblichen Spätaufnahmen besteht, durchgeführt werden.

Als eine einfache, praktische und kostengünstige Methode wurde dieses diagnostische Verfahren bisher zur Früherkennung von Knocheninfiltrationen bei malignen Tumoren, zum Beispiel der Mundhöhle, bei der Suche von Fernmetastasen im Rahmen des Tumorstagings, bei entzündlichen Affektionen des Skeletts, der Gelenke und bei Knochenischämie eingesetzt [Feine, 1985].

Zur Beurteilung des Szintigramms ist zu sagen, dass die Erfahrenheit des Untersuchers und die „integrative Beurteilung" dieser diagnostischen Methode im gesamtdiagnostischen Konzept, d.h. die Bewertung des szintigraphischen Befundes anhand der anderen durchgeführten diagnostischen Verfahren (CT, NMR, PET, SPECT, konventionelles Röntgen u.s.w) sowie der Klinik, die Spezifität erhöhen und aus diesem diagnostischen Verfahren eine „brauchbare" Methode hervorgehen lassen [Munz, 1994]. Im Rahmen einer Studie erreichten zum Beispiel Studenten die höchste Sensitivität (97%) und die niedrigste Spezifität (57%). Beim erfahrenen Diagnostiker beobachtete man jedoch beim gleichen Patientengut erheblich höhere Werte für die Spezifität (95%) bei genauen klinischen Angaben und nur geringer Einbuße an Sensitivität (hier ebenfalls 95%) . Fehlten erfahrenen Nuklearmediziner Zusatzinformationen z.B. die klinischen Angaben des Patienten, so lag die Spezifität lediglich bei 74%, was für eine verantwortungsbewusste Diagnostik unzureichend ist [Munz, 1994].

Allgemein gilt, daß die Erhöhung des Knochenstoffwechsels ein äußerst **unspezifischer** Vorgang ist, der sowohl bei **benignen** als auch **malignen** Skelettläsionen oder gar „**gesundem"** Knochen vorkommt. Aus diesem Grunde erlaubt die Skelettszintigraphie nur selten eine sichere Artdiagnose.

Das Beispiel der Ganzkörperskelettszintigraphie zeigt, daß der gesteigerte Knochenmetabolismus über Austausch und Diffusion eine Mehranreicherung der radioaktiv markierten Substanz bewirkt, die in Abhängigkeit von bestimmten Verteilungsmustern unterschiedliche Diagnosen wie Knochendestruktion (z. B. bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle) sowie traumatische oder degenerative Knochenveränderungen zulassen. Viele Autoren vertreten deshalb den Standpunkt, daß sich die Knochenszintigraphie als Suchmethode und zur Verlaufskontrolle als besonders sensitives Verfahren im Rahmen des prätherapeutischen Staging eignet. Dieses Untersuchungsverfahren ist durchaus in der Lage, positive Ergebnisse **mehrere Monate, ggf. sogar Jahre**, bevor radiologische Osteolysen erkennbar sind, zu liefern. Sie kann jedoch bei Fehlen genauer klinischer Angaben mit einer niedrigen Spezifität „behaftet" sein, da lokalisiert erhöhte Knochenumbauprozeße, die sich als solche im Szintigramm

darstellen, unterschiedlicher Genese sein können. Bei positiver Tumoranamnese kann jedoch das Auftreten **multipler** Herde im Skelettszintigramm **richtungsweisend** für eine Skelettmetastasierung sein [Theissen; 1994, Avrahami; 1989].

Feine et al. (1989) sprechen von der Szintigraphie als einem „**unerlässlichen** Glied in der Kette der verschiedenen Abklärungsmodalitäten von tumorösen Skeletterkrankungen“, fügen jedoch hinzu, daß allein betrachtet die Aussagekraft des Skelettszintigramms **ungenügend** sei. Dies betrifft sowohl die Entdeckung wie auch die Evaluation von Tumorherden im Skelett. Konventionelles Röntgenbild und das Szintigramm sollen kombiniert, nach ihren Aussagen in 90% der Fälle für eine radiologische Diagnose genügen, in den restlichen Fällen müssen zusätzlich weitere Abklärungsmethoden, wie die Computertomographie oder die Magnetresonanztomographie eingesetzt werden. Diese zusätzlichen Untersuchungmodalitäten sollen eine bessere **Abgrenzung** des Tumorgewebes gegen die übrigen Weichteile ermöglichen. Ferner ermöglichen die genannten Untersuchungsmethoden eine **multiplanare** Schnittführung und somit eine präzisere Beurteilung der zu untersuchenden Region [Feine, 1989].

Zusammengefasst lässt sich aussagen, daß das Ergebnis der Knochenszintigraphie aufgrund ihrer z. T. „schwankenden“ Spezifität **nur** im Zusammenhang mit anderen diagnostischen Maßnahmen zu beurteilen ist. Die diagnostische Präzision einer solchen kombinierten Auswertung ist meist **erheblich höher** als die isolierte Einzelauswertung [Shwartz, 1986 ; Baker, 1982; Bergstedt, 1981; Dreesen, 1995; Epstein, 1981; Haverlin, 1978; Jones, 1976; Kempfle, 1979; Leibfritz, 1984; Steven, 1978; Theissen, 1994].

Zur Beurteilung der Aussagekraft eines negativen Szintigramms an einem Tumorpatientenkollektiv im Bezug auf die Planung einer Knochenresektion führten **Fischer- Brandies et al.** (1995) eine retrospektive Studie mit 345 Patienten durch. Karzinome des Unterkiefers sowie des Kieferwinkels waren mit 41%, der Zunge und des Mundbodens mit 37%, des Oberkiefers mit 2%, der Wange mit 7% sowie der Lippe mit 6% an diesem Kollektiv beteiligt. In 304 Fällen wurde histologisch die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms gestellt. Bei allen Patienten dieses Kollektivs wurde im Rahmen der Staginguntersuchungen eine planare Knochenszintigraphie durchgeführt. In 145 Fällen (richtig negative) ergab das Knochenszintigramm aufgrund der fehlenden Radionuklidakkumulation ein negatives Ergebnis. Auch histologisch konnte an dieser Stelle keine Knocheninvasion nachgewiesen werden. Bei 98 Patienten (falsch positive) gab es trotz eines positiven Szintigramms histologisch keinen Hinweis auf eine Knochenbeteiligung. Weiterhin zeigte sich in 61 Fällen mit einem positiven Szintigramm

ebenfalls histologisch eine ossäre Beteiligung. Es liess sich in dieser Studie eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 62,2% für die Knochenszintigraphie errechnen.

Zusammengefasst ließ sich jedoch zu dieser Studie aussagen, daß ein negatives Szintigramm eine wichtige Rolle bezüglich der präoperativen Planung einer Knochenresektion bei intraoralen Plattenepithelkarzinomen einnimmt. Die Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle lassen bei einem **negativen Szintigramm** eine lokale ossäre Infiltration nicht erwarten.

Beruhend auf ihren Ergebnissen und den Ergebnissen des Zentralregisters des Deutsch-, Österreichisch- Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK) [Howald, 1993] plädierten Fischer- Barndis et al. bei Tumoren in der dichten Nachbarschaft zum Knochen mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm zum Unterkiefer beim **negativen Knochenszintigramm** für eine Spangenresektion des Unterkiefers [Fischer- Brandies, 1995] .

Vergleichbare Studien bezüglich der Wertigkeit der Knochenszintigraphie wurden bei knochendestruierenden intraoralen Plattenepithelkarzinomen von Baker et al. (1982) und Luyk et al. (1986) durchgeführt.

Baker et al. (1982) untersuchten 25 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Mundbodens. Präoperativ wurde neben einer normalen Panorex- Röntgenaufnahme eine Ganzkörperszintigraphie durchgeführt, die Ergebnisse wurden anschließend mit dem postoperativen histologischen Befund verglichen. In 13 Fällen (52%) konnte bei beiden Untersuchungsmodalitäten eine Knocheninvasion nachgewiesen werden. In acht Fällen (32%) gab es weder szintigraphisch noch anhand der Röntgenaufnahme einen Anhalt für eine ossäre Invasion durch den Tumor. In weiteren vier Fällen (16%) zeigten sich bei einem pathologischen Szintigramm normale Röntgenaufnahmen. Eine ossäre Infiltration durch den Tumor wurde hier ebenfalls histologisch nachgewiesen.

Die Autoren vertreten deshalb den Standpunkt, daß die Knochenszintigraphie verglichen mit dem Panorex- Röntgen eine höhere Sensitivität bezüglich der Früherkennung knöcherner Infiltration bei Plattenepithelkarzinomen besitzt. Die Knochenszintigraphie verglichen mit dem Panorex- Röntgen trage aufgrund des zeitlichen Vorsprungs dazu bei, früher die lokale ossäre Infiltration zu erkennen und somit die Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens zu optimieren [Baker, 1982].

Luyk et al. (1986) verglichen ebenfalls die Knochenszintigraphie mit dem konventionellen Röntgen, indem sie elf Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle untersuchten. Alle elf Patienten unterzogen sich einer Knochenszintigraphie und einer Orthopantomographie. Die Befunde der beiden bildgebenden Verfahren wurden anschließend mit dem histopathologischen Befund verglichen. Aufgenommen in diese Studie wurden nur Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom, bei welchen aufgrund des klinischen Verdachts auf eine Mandibulainfiltration die Indikation für eine Resektion bestand.

In drei von vier Fällen wurde sowohl szintigraphisch als auch im OPG der Verdacht auf eine ossäre Infiltration geäußert. In einem Fall wurde die Szintigraphie bei richtig-positivem OPG falsch-negativ beurteilt. Retrospektiv war wahrscheinlich eine symmetrische Nuklidanreicherung an beiden Rändern der tumorösen Läsion verantwortlich für die falsch-negative Auswertung. In weiteren drei Fällen zeigte sich histopathologisch nur eine periostale Reaktion der Mandibula, das OPG war in diesen Fällen normal, wobei szintigraphisch der Verdacht auf eine Mandibulainfiltration geäußert wurde.

In weiteren drei Fällen ergab sich bei keinem der durchgeführten Untersuchungen der Verdacht auf eine Unterkieferinfiltration durch den Tumor.

Mittels beider Untersuchungsverfahren ließ sich also die Knocheninfiltration klinisch eindeutig nachweisen, jedoch konnte eine **periostale Reaktion** nur mittels Knochenszintigraphie nachgewiesen werden. Aus dem Grunde vertreten die Autoren den Standpunkt, daß bei einem eindeutigen negativen röntgenologischen Befund nicht unbedingt eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden muß. Bei einem unklaren röntgenologischen Befund ist jedoch zur Erkennung einer eventuell bereits vorhandenen periostalen Reaktion, welche die frühe Invasionsphase des Tumors darstellt, der Einsatz der Knochenszintigraphie unerläßlich [Luyk, 1986] .

2.3 Emissionscomputertomographie

Ein besonderes Problem der planaren Szintigraphie ist, dass es häufig bei dieser Art der Untersuchung zu **Überlagerungseffekten** kommt, da alle im Untersuchungsgebiet hintereinander liegenden Objekte auf eine **einzige Ebene** projeziert werden und sich somit überdecken können. Dagegen erfolgt bei der Emissionscomputertomographie (ECT) die Erzeugung **schichtweiser** Abbildungen einer Radionuklidverteilung, die mit Hilfe einer Gammakamera dokumentiert wird.

Bei tomographischen Verfahren werden grundsätzlich zwischen zwei Arten unterschieden:

a) Teilwinkeltomographie (mit Seven-pinhole-Kollimator):

Simultane Aufnahme von sieben Bildern mit Hilfe einer Gammakammera aus begrenzten Betrachtungswinkeln, anschließend Rekonstruktion dieser Bilder mit Hilfe geeigneter Rechenprogramme in nur einer Schichtebene.

b) Vollwinkeltomographie:

Aufnahme von 30 Projektionsbildern pro 180 Grad mit Hilfe einer rotierenden Gammakamera und anschließend transversale Rekonstruktion dieser Projektionsbilder (gefilterte Rückprojektion), meist in Form von 64 x 64 Matritzen.

Diese Einteilung gilt in der Nuklearmedizin unabhängig von den benutzten Radionukliden. Eine weitere Unterteilung kann in Abhängigkeit von den benutzten Radionukliden getroffen werden:

Single- Photon- Emission- Computed- Tomography (SPECT):

SPECT wird mit Einzelphotonen aussendenden Radionukliden wie z. B. **^{99m}Technetium (Gammastrahler)** durchgeführt. Die Aufnahme erfolgt durch einen Detektor. SPECT wird heute in der Routinediagnostik ausschließlich mit einer rotierenden Gammakamera betrieben. Eine SPECT- Untersuchung dauert etwa 15- 30 Minuten. Krankhafte Prozeße werden im funktionellen Bereich durch Änderung der Radionuklidverteilung im zeitlichen Verlauf, unter differenten physiologischen Bedingungen sowie im Seitenvergleich erfaßt [Zum Winkel, 1990] . Die Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc- MDP- SPECT stellt eine Weiterentwicklung der planaren Szintigraphie dar und ermöglicht durch Schnittbildrekonstruktionen eine genauere Zuordnung von Orten vermehrten Knochenstoffwechsels zu anatomischen Strukturen [Büll, 1983] .

Plappert verglich 1985 die Ergebnisse von 63 ECT- Studien des Skelettsystems mit den Ergebnissen der statischen Knochenszintigraphie und der konventionellen Röntgenuntersuchung. Dabei ergab sich, daß die ECT- Untersuchung des Schädels mit einer Sensitivität von 90% weit über der planaren Szintigraphie mit 70% lag. Es stellte sich heraus, daß die genaue Beurteilung der Lokalisation und Ausdehnung von Herden am Schädel mit dem ECT in 38% der untersuchten Fälle besser und genauer möglich war als mit dem planaren Szintigramm. Zusammengefasst ließ sich aussagen, daß die Emissioncomputertomographie eine präzise Methode zur Auflösung von sich überlagernden Strukturen des Skelettsystems ist. Als praktische Konsequenz ergab sich, daß stets bei Überlagerungen zur weiteren Abklärung ein ECT angefertigt werden sollte. Da dieser Sachverhalt für den Schädel immer zutrifft, sollte das ECT für die Knochendiagnostik in dieser Region grundsätzlich als eine diagnostisch zuverlässigere Methode eingesetzt werden [Plappert, 1985] .

Auch Feine et al. (1985) plädierten für den Einsatz des Knochen-SPECT zur Abklärung von Überlagerungseffekten, nachdem sie bei Patienten mit herdförmigen Veränderungen der Schädelbasis und der Kalotte für Knochen- SPECT eine deutlich höhere Sensitivität von 92% und Spezifität von 100% im Vergleich zur planaren Szintigraphie (Sensitivität 72%, Spezifität 85%) erreichten [Feine, 1985].

Chan et al. (1996) untersuchten bei 30 Patienten mit einem intraoralen Plattenepithelkarzinom (davon 23 im Bereich des Mundbodens, 4 im Bereich der Zunge und 3 im Bereich des Trigonum retromolare lokalisiert) die Wertigkeit des Knochen-SPECT zur Abklärung einer Knocheninfiltration. Im Rahmen dieser Studie wurden die ganzkörperszintigraphischen Aufnahmen mit denen der emissionstomographischen Aufnahmen und den histopatho-logischen Ergebnissen verglichen. Sie vertraten, wie viele andere Autoren, die Meinung, daß die planare Knochenszintigraphie bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle aufgrund ihrer **geringen Spezifität** nur eingeschränkt Aussagen bezüglich einer Mandibulainfiltration zuläßt. Weiterhin fügten sie hinzu, daß die Unterscheidung zwischen einem Knochenbefall bei den genannten Tumoren und entzündlichen Knochenerkrankungen wie z. B. **Osteomyelitis** sowie **Osteoradionekrose** oder **Parodontopathien** nicht präzise erfolgen kann. Ferner sei das planare Skelettszintigramm nicht in der Lage, zwischen einer **periostalen Reaktion und Knocheninfiltrationen** zu differenzieren [Chan, 1996] .

Um den Stellenwert des Knochen-SPECT in der Tumorausbreitungsdiagnostik zu überprüfen, führten Chan et al. (1996) eine semiquantitative Analyse mit 30 Patienten mit

einem histologisch gesicherten intraoralen Plattenepithelkarzinom durch, die auf einem Vergleich zwischen der Aktivitätsanreicherung im Unterkiefer (in unmittelbarer Tumornähe, sogenannte L/N ratio: lesion-to-nonlesion) und der in den cervicalen Dornfortsätze (L/S ratio: lesion-to-cervical spine) beruhte. Dabei sprach eine höhere Aktivitätsverteilung im Unterkiefer im Vergleich zu der im cervicalen Dornfortsatz für eine Knochenbeteiligung durch den Tumor (Grad III), eine geringere Radionuklidspeicherung jedoch für eine fehlende Knocheninfiltration (Grad I). Eine gleichmäßige Aktivitätsanreicherung im Unterkiefer und den cervicalen Dornfortsätze wurde ebenso als ein Hinweis einer fehlenden ossären Infiltration gedeutet (Grad II). Elf von 30 Patienten zeigten Grad I- , zwölf Grad II- und sieben Grad III- Radionuklidspeicherung. Dabei stellte sich heraus, daß in den sieben Fällen, in denen eine höhere Aktivitätsverteilung im Unterkiefer zu erkennen war, histologisch eine ossäre Infiltration nachgewiesen werden konnte. Das L/N- sowie das L/S- ratio waren in diesen Fällen signifikant höher als in den Fällen ohne eine ossären Befall.

In den restlichen 23 Fällen blieb der Nachweis einer ossären Invasion neben unauffälligem SPECT (L/S- und L/N- ratio gering) ebenfalls histopathologisch aus. Die Autoren vertreten dabei die Meinung, daß das L/S-ratio zuverlässigere Aussagen liefert als das L/N-ratio.

Zusammenfassend vertreten Chan et al. ausgehend von der durchgeführten Studie den Standpunkt, daß die SPECT- Untersuchung bezüglich der Fragestellung des ossären Befalls bei intraoralen Plattenepithelkarzinomen zuverlässige Aussagen liefert [Chan, 1996].

In einer weiteren prospektiven Studie überprüften Jungehülsing et al. (1997) die Wertigkeit von Sonographie, Orthopantomographie und Computertomographie zur Darstellung knöcherner Läsionen und verglichen sie mit der ^{99m}Technetium- MDP- Single- Photon- Emission- Computertomographie (^{99m}Tc-MDP-SPECT); 35 Patienten mit an die Mandibula grenzenden Karzinomen wurden präoperativ den bereits genannten Untersuchungsmethoden unterzogen. Die ^{99m}Tc- MDP-Skelettszintigraphie wurde im Rahmen der Staginguntersuchung durch eine SPECT- Untersuchung des Gesichtsschädels erweitert.

Histologisch wiesen 12/35 Patienten eine Karzinominfiltration der Mandibula auf. Die SPECT zeigte bei 11 Patienten Mehrbelegungen im Bereich des makroskopisch sichtbaren Tumors. Hier konnte bei allen 11 Patienten postoperativ histologisch eine Infiltration bestätigt werden. Bei 1/12 Patienten mit histologischer Periostbeteiligung fand

sich keine Radionuklidmehrbelegung. Bei diesem Patienten wurde ebenfalls mit anderen bildgebenden Verfahren kein Hinweis auf eine Tumorinfiltration der Mandibula geäußert. Intraoperativ fand sich dann aber makroskopisch eine oberflächliche Beteiligung der Mandibulakortikalis, die nach kontinuitätserhaltender Mandibulateilresektion histologisch bestätigt wurde. Für diesen Patienten waren also die Ergebnisse aller bildgebender Verfahren falsch-negativ. Somit ergab sich für diese diagnostische Methode eine hohe Sensitivität (91%) und ebenso eine hohe Spezifität (100%) [Jungehülsing, 1997] . Bei eingeschränkter Beurteilbarkeit der Okklusionsfläche des Unterkiefers durch den transkutanen 7,5-MHz-Ultraschallkopf konnte nur bei einem von 35 Patienten die typische Unterbrechung des normalerweise linearen Kortikalisechos als Korrelat einer ossären Infiltration nachgewiesen werden. Hier fand sich tatsächlich eine Destruktion der Mandibula durch das Mundbodenkarzinom. Bei allen anderen Patienten fand sich entweder eine sonographisch intakte Kortikalis (n=22) oder ein nicht eindeutiges Ergebnis der Sonographie im Bereich des Alveolarfortsatzes (n=6). Bei 6 Patienten fand sich der Tumor in einem nicht sicher anschallbaren Bereich des Unterkiefers (Kieferwinkelinnenseiten) .

Im OPG wurden Osteolysen, Kortikalisarrosionen und -destruktionen, begleitende periostale Reaktionen sowie pathologische Frakturen als Zeichen einer ossären Tumorinfiltration gewertet. 2/35 Patienten zeigten Kortikalisdestruktionen. Bei diesen konnte eine Tumorinfiltration intraoperativ und histologisch gesichert werden. Bei weiteren acht Fällen fanden sich eindeutig dentogene, radikuläre Prozeße bzw. Zeichen von Extraktionen.

Die CT zeigte insgesamt bei 3/35 Patienten eine Unterbrechung der Kontur der Kortikalis (n=2) bzw. hypodenses Gewebe innerhalb der Kompakta mit Kontrastmittelaufnahme (Enhancement) nach i. v. Applikation von Kontrastmittel (n=1). Bei diesen drei Patienten konnte histologisch eine Infiltration der Mandibula durch das Plattenepithelkarzinom nachgewiesen werden.

In der Dreiphasen-Skelettszintigraphie fand sich bei 1/35 Patienten in der Frühphase eine Radionuklidbelegung im Bereich der vorderen Mandibula, die auch in der „Blood- pool-Phase“ (10 min. p. i.) nachweisbar war und in der Spätphase der Szintigraphie weiterhin als „hot spot“ imponierte. Es handelte sich hierbei um einen Patienten mit großflächiger Mandibulainfiltration, die auch mit den anderen bildgebenden Verfahren eindeutig nachgewiesen wurde. Bei den übrigen 34 Patienten fand sich weder in der Frühphase noch in der „Blood-pool-Phase“ der planaren Szintigraphie eine akzentuierte Radionuklid-

Mehrbelegung im Bereich der Mandibula. In der Spätphase jedoch zeigte sich bei insgesamt 14/35 Patienten eine Radionuklidmehrbelegung in Projektion auf die Mandibula, wobei eine genaue Lokalisation aufgrund der eingeschränkten Auflösung der Szintigraphie nicht mit Sicherheit möglich war. Bei keinem Patienten des untersuchten Kollektivs fanden sich in der planaren Skelettszintigraphie Hinweise auf ossäre Fernmetastasen.

Die Autoren vertreten die Meinung, daß die planare Ganzkörper-Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP bei Patienten mit malignen Kopf- und Halstumoren in der heutigen Tumorausbreitungsdiagnostik eine umstrittene Methode sei, die eher in der **Tumornachsorge** als im primären Staging ihren Platz findet [Piepenburg, 1992]. Die eingeschränkte bildliche Auflösung erschwert die räumliche Zuordnung von Knochenstoffwechselveränderungen insbesondere am Gesichtsschädel [Shaha, 1991]. Zur Beurteilung der Mandibula und zum Nachweis von ossären Infiltrationen wurde die planare ^{99m} Tc-MDP-Sklettszintigraphie nach anfänglichem Enthusiasmus [Weismann, 1982] vielerorts aufgegeben [Shaha, 1991]. Grund hierfür seien neben der schlechten räumlichen Auflösung die häufigen falsch-positiven Befunde des hochsensitiven, doch wenig spezifischen Verfahrens. Gerade die Mandibula in ihrer komplizierten dreidimensionalen Ausdehnung ist nur schwer zu beurteilen, dentogene Prozeße verursachen stark radionuklidspeichernde Herde, die ohne Kenntnis der Lage eines Malignoms schnell fehlgedeutet werden können [Jungehülsing, 1997]. Durch die Einführung der SPECT wurde die räumliche Auflösung der Szintigraphie erheblich verbessert, so daß insbesondere komplizierte anatomische Strukturen besser beurteilt werden können [Roland, 1995]. Weiterhin erwähnen die Autoren, daß für eine adäquate Therapieplanung die Klärung der Frage, ob eine Mandibulainfiltration durch den Tumor vorliegt, von besonderer Bedeutung sei und belegen in der von ihnen durchgeführten Studie, daß die ^{99m}Tc-MDP-SPECT das genaueste und empfindlichste unter den in dieser Studie aufgeführten Untersuchungs-verfahren (CT, Sonographie, planare Knochenszintigraphie, OPG) sei und als komplementäre Untersuchung anzusehen ist und somit die bereits erwähnten diagnostischen Methoden ergänzen, jedoch **nicht** ersetzen kann [Jungehülsing, 1997].

Die Autoren plädieren somit für den Einsatz der ^{99m}Tc- SPECT im Rahmen des Stagings insbesondere bei Patienten, bei denen sich makroskopisch ein Tumor in unmittelbarer Nähe der Mandibula befindet, aber weder sonographisch noch in der OPG ein sicherer Hinweis auf eine Knocheninfiltration nachgewiesen werden kann. Eine kombinierte

Anwendung aller in dieser Studie aufgeführten Untersuchungsverfahren bei jedem Patienten mit Mundbodenkarzinomen halten sie für wenig sinnvoll und wenig kosteneffektiv.

2.3 Positronenemissionstomographie (PET)

Die Positronenemissionscomputertomographie (PET) stellt ein neues nuklearmedizinisches Verfahren dar, das **in vivo-Messungen** des Tumorstoffwechsels und der -perfusion erlaubt.

Die Positronenemissionstomographie beruht auf folgendem Prinzip: von entsprechenden Isotopen ausgesandte Positronen treffen nach einer Laufstrecke von ca. 1 mm im Gewebe auf Elektronen und zerstrahlen dabei in zwei Vernichtungsquanten, die in einem Winkel von nahe zu 180 Grad vom Entstehungsort abstrahlen. Die Abstrahlung kann mittels ringförmiger Detektoren erfaßt werden [Reißer, 1991]. Der Einsatz der Mehrfachringdetektoren steigert die Empfindlichkeit der Untersuchung beträchtlich, die im Vergleich zu SPECT **100 mal höher** liegt [Zum Winkel, 1989]. Als Zählergebnis werden zwei an gegenüberliegenden Detektoren innerhalb eines definierten Zeitintervalls registrierte Quanten gewertet. Die sogenannte **Koinzidenzmeßtechnik** erlaubt absolute sowie vergleichende Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten.

Das in der PET- Tumordiagnostik weltweit im Abstand am häufigsten eingesetzte Radiopharmakon ist Fluor-18-Desoxyglucose. Die Markierung des Zuckermoleküls Desoxyglucose erfolgt dabei mit dem Positronenstrahler Fluor-18 (Halbwertzeit 110 Minuten). Das fertige Radiopharmakon wird in der Regel mit einer Aktivität von 200-400MBq FDG intravenös injiziert. FDG verursacht in der verwendeten Menge keine messbare Toxizität, Nebenwirkungen sind jedenfalls nicht bekannt. Die PET-Untersuchung dauert in der Regel 60-120 Minuten nach Injektion von FDG. Die Untersuchungsdauer liegt je nach Anzahl der erforderlichen Messpositionen für das gewünschte Untersuchungsgebiet bei durchschnittlich einer Stunde (Czech 1997).

Im Organismus verhält sich die F-18-markierte Desoxyglucose analog zu Glucose, d. h., das Radiopharmakon wird Physiologischerweise von Herzmuskelzellen, Skelettmuskelzellen, Fettzellen sowie von Gehirnzellen aufgenommen. Dabei erfolgt die Aufnahme in Herz- und Skelettmuskelzellen sowie in Fettzellen insulinabhängig. Intrazellulär wird FDG in den Stoffwechselweg der Glukose, die Glykolyse, eingeschleust und in einem ersten Schritt zu F18- Desoxy-Glucose-6-Phosphat phosphoryliert. Da es sich bei FDG um einen „falschen“ Glykolysemetaboliten handelt, der an weiteren Schritten der Gykolyse nicht teilnimmt und auch Rückreaktion mit Dephosphoerylierung und anschliessendem Auswaschen aus der Zelle nur minimal ist, kommt es über die Zeit zur einer intrazellulären Akkumulation des Radiopharmakons.

Ein weiteres Radiopharmakon ist das ^{18}F- Fluorid. Auch hier liegen Ergebnisse bezüglich der Sensitivität dieses Radiopharmakons in der PET- Diagnostik u. a. von Berding (1995) und Piert (2003) vor.

Berding evaluierte die Aufnahme von ^{18}F-Fluorid in Patienten mit einem Knochentransplantat mittels einer dynamischen PET- Untersuchung. Er untersuchte neun Patienten zwischen 21 und 68 Jahren, die sich einer knöchernen Rekonstruktion im Kiefer-, Gesichtsbereich unterzogen. Bei fünf Patienten wurde eine Unterkieferrekonstruktion mit vaskularisiertem autologem Knochen (vier aus Beckenkamm, bei einem aus Fibula) durchgeführt. Die weiteren vier Patienten wurden wegen einer Alveolaratrophie mit einem Onlay- Transplantat versorgt. Alle neun Patienten wurden postoperativ einer dynamischen ^{18}F- Fluorid-PET unterzogen. Hierbei wurde der Blutfluss des Knochens (K1) und der Fluoridstrom (Kmlf) 1 Stunde nach ^{18}F-Fluoridinjektion bestimmt. Als Referenzregion dienten die Halswirbelkörper. Schon in der frühen postoperativen Phase zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Blutflusses und des Fluoridstromes an der Stelle der erfolgten Osteosynthese zwischen Knochentransplantat und dem Empfängerknochen . Gleichzeitig zeigte das vaskularisierte Transplantat einen höheren Fluss ohne Erhöhung des Fluoridstroms. Ferner war der Fluoridstrom durch das vaskularisierte Knochentransplantat deutlich niedriger als durch das Onlay- Transplantat. In den darauffolgenden PET- Untersuchungen zeigte sich ein deutlicher Abfall es Blutflusses durch das vaskularisierte Transplantat und in der Region der Osteosynthese. Zusammenfassend liess sich anhand dieser Untersuchung feststellen, dass der Abfall des Blutflusses in den Onlay- Transplantaten und zwischen dem vaskularisierten Transplantat und dem Empfängerknochen mit der osteoblastischen Aktivität korreliert. Somit stellte der Abfall des Blutflusses ein Indikator der Knochenregeneration an dieser Stelle dar. Für die Osteosynthese andererseits korreliert der Abfall beider Parameter (K1 und Kmlf) mit der problemloser Heilung an dieser Stelle. Somit scheint ^{18}F- Fluorid- PET Aussagen über die Biologie des Transplantates zu liefern.

Piert (2003) führte eine Studie zur Prüfung der Sensitivität der ^{18}F-Fluorid- PET kombiniert mit quantitativer Computertomographie (QCT) durch. Anhand dieser Studie wurde untersucht, inwiefern sich Veränderungen des Knochenmetabolismus (Osteomalazie oder Osteopenie) bei gasterektomierten Tieren (Versuchsschweinchen) mit der ^{18}F-Fluorid-PET und der quantitativen Computertomographie nachweisen lassen. Hierzu wurde bei insgesamt 13 Versuchsschweinchen (7 total gasterektomiert, 6 operiert aber nicht gasterektomiert) 6 Monate nach Operation der Blutfluss des Knochens (K_i) mit

einer dynamischen PET- Untersuchung und die Aktivität des Knochenmetabolismus (K_{BMD}) und mit Hilfe einer Knochendichtemessung mittels quantitativer Computertomographie (QCT) untersucht. Die Ergebnisse zeigten einen deutlichen Abfall der Knochendichte bei gasterektomierten im Vergleich zu nicht gasterektomierten Tieren. Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Aufnahme des ^{18}F-Fluorids in der Knochenmatrix sowie ein deutlicher Abfall der Knochendichte nach Gasterektomie im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Blutfluss des Knochens (K_i) war in beiden Gruppen nahe zu gleich. Eine Normalisierung des Blutflusses und des Knochenmetabolismus zeigte den gegenteiligen Effekt. Somit stand fest, dass die dynamische ^{18}F-Fluorid-PET durch den Knochenmetabolismus beeinflusst wird. Normalisiert sich die Aktivität des Knochenmetabolismus, so erhöht sich die Sensitivität der Detektion osteopenischer Veränderungen. Aus dem Grunde scheint die Kombination der QCT und ^{18}F-Fluorid-PET die Methode der Wahl für die Klassifikation von metabolischen Knochenerkrankungen und für die Verlaufskontrolle unter Behandlung zu sein.

Ein weiterer Anwendungsbereich der PET liegt in der Darstellung und Abgrenzung von Tumoren sowie in der Darstellung von Lymphknotenmetastasen beim unbekannten Primärtumor. Für Tumoren im Hals-Nasen-Ohren- Bereich liegen Ergebnisse aus Turku und Heidelberg vor. Minn und Mitarbeiter (1993) untersuchten strahlentherapierte Tumoren und fanden eine Abnahme der Glucoseanreicherung bei strahlensensiblen Tumoren. Entsprechend war bei strahlenresistenten Tumoren keine signifikante Änderung des Tumorstoffwechsels zu beobachten. Erste Ergebnisse der Heidelberger Arbeitsgruppe [78] bei strahlentherapierten bzw. radiochemotherapierten Patienten zeigen, daß bereits vor der klinischen erkennbaren Remission des Tumors ein Abfall der FDG- Anreicherung zu erkennen ist. Nach einer Chemotherapie mit 5FU und Cisplatin waren ähnliche Ergebnisse zu erzielen. Tumoren und Metastasen zeigten ein unterschiedliches Verhalten auf die Therapie und auch einen dementsprechend unterschiedlicher Abfall der FDG-Anreicherung.

Allgemein gilt, dass mittels PET frühzeitig bei einigen Tumoren Aussagen über die Effektivität einer Therapie und auch entsprechende Änderungen der Therapie möglich sind. Weiterhin kann mit PET anhand von Mehrparametermessungen das biologische Verhalten des Tumors in vivo beschrieben werden und daraus **prognostisch relevante Aussagen** abgeleitet werden [Reißer, 1991]. Durch die Entwicklung von Scannern mit

mehreren Detektorringen sind bei dieser Methode dreidimensionale Rekonstruktionen möglich.

Aufgrund der hohen Kosten für eine PET- Studie spielen jedoch in Zeiten knapper finanzieller Ressourcen eine kritische Bewertung der klinischen Aussagekraft der PET und damit eine exakte Definition der Indikationen eine wichtige Rolle. Daher wurden im Rahmen von Konsensuskonferenzen für die verschiedenen Tumorerkrankungen Indikationslisten erarbeitet, die sowohl dem zuweisenden Arzt wie auch dem Nuklearmediziner helfen soll, eine optimale Diagnostik bei hoher Kosteneffektivität zu gewährleisten [Czech, 1999] .

Die klinische Aussagekraft der PET wurde entsprechend den Klassen Ia (angemessen), Ib (akzeptabel), IIa (hilfreich), II b (noch keine Bewertung möglich) und III (ohne Nutzen) bewertet. Die PET- Diagnostik mit FDG kann bei Kopf-/ Halstumoren zur Suche nach einem unbekanntem Primärtumor (CUP- Syndrom) bei sonst negativer Bildgebung und bekannter Histologie einer Metastase (Klasse Ib) und zur Abklärung eines Lokalrezidivs (Klasse II a) sinnvoll eingesetzt werden. Bei letzterer Fragestellung soll die PET-Untersuchung nach einem mindestens dreimonatigen Zeitintervall nach Radiotherapie erfolgen [Czech , 1999].

2.4 Bedeutung der Computer- und Magnetresonanztomographie im Rahmen der Diagnostik knocheninvasiver Platten-epithelkarzinome im Kiefer- und Gesichtsbereich

Neben der klinischen Untersuchung und der Szintigraphie stehen bei der Beurteilung der Ausdehnung von Plattenepithelkarzinomen im Kiefer- und Gesichtsbereich weitere invasive und nicht- invasive Verfahren zur Verfügung. Eine besondere Entwicklung erfolgte u. a. bei radiodiagnostischen Verfahren wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie, wodurch auch das diagnostische Spektrum im Kiefer- und Gesichtsbereich erheblich erweitert wurde.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz radiologischer Methoden, wie der Computer- und der Kernspintomographie in der Tumorausbreitungsdiagnostik im maxillo-fazialen Bereich sind bisher mehrere Studien durchgeführt worden, von denen einige wichtige nachfolgend aufgeführt werden sollen:

Mailath et al. (1988) befassten sich mit der klinischen Wertigkeit bildgebender Verfahren bei der präoperativen Diagnostik bösartiger Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich, indem sie 39 Patienten mit einem histologisch gesicherten Karzinom (davon 33 Plattenepithelkarzinome) des Gesichtsschädels und des pharyngealen Raumes einschließlich der Mundhöhle und des Zungengrundes untersuchten. Dabei wurden neben der Computertomographie auch Ergebnisse von Ultraschalldiagnostik und Szintigraphie sowie konventionelle Röntgenaufnahmen abhängig von der Lokalisation des Tumors in einer vergleichenden prospektiven Studie dargestellt.

Bei insgesamt 17 Patienten mit pathologisch nachweisbarer Knochendestruktion im Ober- und Unterkiefer sowie bei vier Patienten mit Destruktion der Schädelbasis wurde eine Knocheninfiltration mittels konventionellen Röntgenaufnahmen in vier Fällen, im CT in fünf Fällen und im Szintigramm bei drei Patienten nicht diagnostiziert.

Ein genauer Vergleich der präoperativ beschriebenen und intraoperativ beschriebenen Ausdehnung des Tumors ergab eine unterschiedlich hohe diagnostische Sicherheit (Sensitivität) abhängig von der Tumorlokalisation (z. B. für Tumoren oberhalb der Kauebene) für CT und Ultraschall.
Mittels Computertomographie ließ sich in 21 von 38 Fällen (51%) ein pathologischer Prozess deutlich erkennen. Mittels Ultraschall konnte in 15 von 16 Fällen (94%) auf einen pathologischen Prozess geschlossen werden [Mailath, 1988].

Die Abgrenzung des Tumors und die Beurteilung seiner Ausdehnung war mittels konventioneller Röntgenverfahren unbefriedigend. Eine beginnende Infiltration des

Knochens sowie eine **periostale Reaktion** ließen sich mittels Szintigraphie frühzeitig erkennen. Eine Knocheninfiltration mittels CT wurde in fünf (drei im Unterkiefer) von 17 Fällen (29%) nicht diagnostiziert. Bezüglich der knöchernen Infiltration vertraten die Autoren die Meinung, daß die computertomographische Erfassung ossärer Destruktionen, insbesondere durch Artefaktbildung bei metallischen Zahnfüllungen Schwierigkeiten bereiten kann.

Eine weitere Studie von Kretz et al. (1992) führte zu ähnlichen Resultaten. Diese Arbeitsgruppe untersuchte die Wertigkeit der Computertomographie im Rahmen der Rezidivdiagnostik bei Kopf- und Halstumoren. Es wurden insgesamt 544 posttherapeutische CT- Untersuchungen von 231 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Vergleich zur Klinik retrospektiv analysiert.

Die häufigste Lokalisation des Primärtumors war die Mundhöhle (Mundhöhle, Mundboden, Oropharynx). Wichtige CT- Leitkriterien für einen Rezidivtumor waren die Raumforderung in Kombination mit Infiltration in die Umgebung, **die Knochendestruktion** und die Merkmalkombination hyperdens- inhomogene Struktur mit Enhancement. In 47 Fällen (47% der Lokalrezidive) konnte durch die CT-Untersuchung eine Knocheninfiltration erkannt werden. Differentialdiagnostisch wurden operativ bedingte Knochendefekte, Osteomyelitis und die Osteoradionekrose ausgeschlossen.

Die durchgeführte Studie erbrachte folgendes Ergebnis:

Kleine, oberflächlich wachsende Tumorrezidive wurden weniger gut erkannt; im Bereich der Mundhöhle erschwerten Artefakte durch Zahnfüllungen, Kopfbewegung, Strahlenaufhärtung durch die Mandibula sowie das Zungenbein und Metallimplantaten die präzise Diagnosestellung (Larsson, 1982).

Bei größeren Rezidiven brachte die CT hingegen in 51% wichtige Zusatzinformationen bezüglich Ausdehnung, Infiltration tiefer gelegener Kompartimente und Knochendestruktion [Kretz, 1992].

Ein Nachteil der Computertomographie, auf den in dieser Studie ebenfalls eingegangen wurde, ist die geringe Kontrastabstufung zwischen Normal- und Tumorgewebe, die nur durch i.v. Kontrastmittelgabe angehoben werden kann. Dies stellt z. B. bei bekannter Kontrastmittelallergie ein strenge Kontraindikation dar. Weitere Nachteile sind die häufig anatomisch bedingte Beschränkung der Schnittführung und die Strahlenbelastung [Kretz, 1992].

Die prätherapeutische Diagnostik von Kopf- und Halstumoren wurde in den letzten Jahren neben der Computertomographie auch durch die Kernspintomographie (MRI) erweitert. Im Gegensatz zur CT, die auf unterschiedlichen Absorptionseigenschaften der Gewebe für Röntgenstrahlen beruht, nutzt die MRI die unterschiedliche Konzentration der Protonen der Gewebe und ihre Eigenschaften im Gitterverband zur Kontrastgebung aus [Roth, 1984].

Auch bei diesem radiodiagnostischen Verfahren belegen mehrere Untersuchungen die eingeschränkte Aussagekraft bezüglich der Knocheninvasionsdiagnostik bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.

Haels et al. (1986) untersuchten 36 Patienten mit einem histologischen gesicherten Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich, von denen sechs Fälle im Bereich des Mundbodens und weitere sechs im Bereich der Zunge lokalisiert waren. Die weiteren 24 Tumoren befanden sich im pharyngealen und hypopharyngealen Raum.

Trotz der Bewegungsartefakte ließen sich die Zungenrand- und die Zungengrundtumoren im Kernspintomogramm gut erkennen und abgrenzen. Die klinisch wichtige Tiefeninfiltration kam bei Zungenrandtumoren gut zur Darstellung. Jedoch waren Aussagen über Knocheninfiltration problematisch, da der Nachweis einer knöchernen Infiltration nur indirekt und bei weit fortgeschrittenem Befall möglich war [Haels, 1986].

Bezüglich der präzisen anatomischen Darstellung kommt dem MRI eine wichtige Rolle beim prätherapeutischen Staging von Tumoren der Oro- und Hypopharnx- Larynx-Region zu. Dies wurde zum einen durch die mögliche multiplanare Schnittführung (axial, sagittal und frontal) und damit der Darstellung interessierender anatomischer Regionen in verschiedenen Raumebenen, die die Beurteilung der Tumorausdehnung für den Kliniker erheblich vereinfacht, und zum anderen durch die fehlende Strahlenbelastung (keine Kontrastmittelgabe) für den Patienten begründet [Haels, 1986]. Weiterhin ermöglicht die MRI durch die Signalintensität eine höhere Auflösung und damit eine präzisere Tumordarstellung. Dies trifft insbesondere für Tonsillen- und Hypopharynxkarzinome zu, bei denen die CT schlechtere Resultate liefert, während die Karzinome des Mundbodens teilweise zufriedenstellend aufgelöst werden konnten [Haels, 1986].

Eine weitere Studie wurde von Theissen et al. (1994) bezüglich der Rolle der Kernspintomographie im Rahmen der Tumorausbreitungsdiagnostik bei knochenmetastasierenden Tumoren (Mamma-, Bronchial-, Prostatakarzinom) durchgeführt. Es wurden die szintigraphischen und kernspintomographischen Aufnahmen

von 102 Patienten verglichen. Dieser Vergleich sollte zur Klärung der Frage dienen, ob die Kernspintomographie die Skelettszintigraphie als Screeningsmethode bei den oben genannten Tumoren ersetzen kann. Es stellte sich heraus, daß trotz der hohen Spezifität der Kernspintomographie diese Methode die Skelettszintigraphie nicht „ablösen“ kann. Dies wurde durch einerseits höhere Kosten, andererseits längere Untersuchungsdauer sowie die fehlende Möglichkeit einer Ganzkörperuntersuchung begründet. Es wurde empfohlen, solitär auffällige Herde im Skelettszintigramm, bei denen es differentialdiagnostisch prinzipiell um metastatische Veränderungen handeln kann, bei negativem Röntgenbefund, kernspintomographisch zu kontrollieren [Theissen, 1994].

2.5 Histologische Invasionsmuster der Plattenepithelkarzinome im Unterkiefer

Die Kenntnis von der Ausbreitung der Plattenepithelkarzinome im Unterkiefer ist für den Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen von wesentlicher Bedeutung. Etwa 5% aller bösartigen Neubildungen treten in der Mundhöhle auf (Pindborg 1982), davon sind 90% Plattenepithelkarzinome (Lucas 1984). Es handelt sich dabei in den meisten Fällen um ein in der Schleimhaut entstehendes Karzinom, das exophytisch wächst und klinisch als Ulkus imponiert. Die Infiltration des Kieferknochens tritt häufig ein und ist nach Weisman und Kimmelmann (1982) in 12% der Fälle radiologisch mittels OPG eindeutig nachweisbar. Die Art der Knocheninfiltration und die intraosssäre Tumorausbreitung waren Gegenstand bisher nur weniger Untersuchungen. Axhausen (1909) setzte sich erstmals mit dem Knochenumbau bei osteoklastischen Karzinomen auseinander. Er zeigte auf, daß der Abbau allein durch Osteoklasten erfolgt, die nach seiner Meinung durch einen chemischen Reiz , der von Tumorzellen ausgeht, stimuliert werden. Publikationen von Marchetta et al. (1971) berichten jeweils aufgrund neuer Ergebnisse über den immer wieder diskutierten Weg der Tumorausbreitung entlang der **periostalen** Lymphwege. Nach ihren Befunden ist die Tumorausbreitung abhängig von der Tumorgröße und dem direkten Periostkontakt. Carter (1980) und Carter et al. (1985) befassten sich vorzugsweise mit dem **perineuralem** Ausbreitungsweg und konnten außerdem eine prostaglandinabhängige Knochenresorption bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereiches nachweisen.

Das histologische Bild der Knocheninvasion zeigt bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle nach Schmelzeisen et al. (1997) zwei verschiedene Formen; die **irreguläre-invasive Form** und die als **erosiv und expansiv beschriebene Invasionsform** [Totsuka, 1991; Slootweg, 1989; Hoppe, 1987; Carter, 1980; Shwartz, 1989; Carter, 1985]. Das histologische Bild der Knocheninvasion zeigt Osteoklasten vor der eigentlichen Tumorfront, zu einem direkten Kontakt zwischen Tumorzelle und Knochen kommt es erst in späteren Infiltrationsstadien [Carter, 1980]. Nach den Ergebnissen von Brown (1995) und Browne et al. (1994) ist dies auf die “Infiltrationstendenz” der Plattenepithelkarzinome über die **Sharpey’schen Fasern** und über die **fixierte Schleimhaut** zurückzuführen.

Bei der irregulär-invasiven, nicht einheitlichen, diffusen Infiltration des Markraumes mit unterschiedlichen Graden der Knochendestruktion des Unterkiefers wird die Kortikalis durchbrochen, der Canalis n. alveolaris inferior rasch infiltriert, mit der Folge einer breiten horizontalen Ausbreitung des Tumors im Markraum. Über eine perineurale Ausbreitung können ausgedehnte Tumoren des corpus mandibulae auch den aufsteigenden

Unterkieferast erreichen [McGregor 1993, Totsuka 1991]. Die zweite, von Muller und Slootweg (1989) als erosiv und expansiv beschriebene Invasionsform des Unterkiefers weist eine einheitliche, breite und kompakte Tumorfront auf. Diese arrodiert den Knochen von der okklusalen Oberfläche kommend. Diese Ausbreitungsform ist weniger aggressiv als die invasive Form [McGregor 1987, McGregor 1988, McGregor 1991, Slootweg 1989, Totsuka 1991].
Beim bestrahlten Unterkiefer sind die Eintrittswege variabler und häufig durch multiple Foci charakterisiert [McGregor 1988b, McGregor 1991, McGregor 1993].
Von Hoppe et al. (1987) wurde bei 30 Unterkieferteilresektaten das Wachstumsverhalten unterschiedlich differenzierter Plattenepithelkarzinome untersucht.

Drei wesentliche Invasionsformen konnten unterschieden werden; großflächige, oberflächlich wachsende Karzinome des Alveolarfortsatzes, Karzinome mit bevorzugtem Tiefenwachstum des Alveolarfortsatzes, außerdem Karzinome mit Einbruch an der lingualen oder basalen Kortikalis. Bei allen Tumoren fand die Knochenresorption durch Osteoklasten statt. Zwischen Osteoklasten und Tumor befand sich immer Tumorstroma. Außer dem Knochenabbau durch Osteoklasten bestand auch in tumorfernen Abschnitten eine rege Knochenneubildung, mit Osteoid und einem Osteoblastensaum. Eine Tumorzellinfiltration des Mandibularkanals mit dem Gefäßnervenbündel und eine Tumorausbreitung im Kanälchensystem des Knochens lagen nur in wenigen Fällen vor und fanden sich bei Tumoren mit Tiefenwachstum des Alveolarfortsatzes und Tumoren der lingualen oder basalen Kortikalis.

Ebenfalls ließen sich im Rahmen einer weiteren Studie, die von Lukimaa et al. (1992) mit 13 Patienten mit Mandibulainfiltration durchgeführt wurde, hauptsächlich zwei Knocheninvasionsmuster identifizieren; in sieben Fällen zeigte sich ein **nonuniformes** Wachstumsmuster, in sechs Fällen zeigte sich eine eher **kompakte** Tumorfront. Eine direkte Tumorinvasion wurde in zwölf Fällen nachgewiesen. In zwei Fällen zeigte sich eine tumorferne Invasion in den canalis mandibulae. Eine Korrelation zwischen dem histologischen Differenzierungsgrad und dem ossären Invasionsform konnte **nicht** definitiv nachgewiesen werden.

3. Material und Methodik

3.1 Patientengut

In einer retrospektiven Studie wurden alle Patienten mit einem Plattenepithel- oder einem adenoidzystischen Karzinom im Kiefer- und Gesichtsbereich erfaßt, die in der Zeit vom 01.01.1987 bis 30.09.1995 in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Tübingen stationär aufgenommen und nach umfangreicher Tumorausbreitungsdiagnostik operativ behandelt wurden.

Aus einer Gesamtzahl von 445 Tumorpatienten wurden anhand der Krankengeschichte diejenigen erfaßt, in deren Behandlungsverlauf (meist im Rahmen der Tumorausbreitungsdiagnostik oder Tumorrezidivdiagnostik) eine planare Ganzkörperskelettszintigraphie in der Nuklearmedizinischen Abteilung der Radiologischen Universitätsklinik (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Feine) durchgeführt wurde und bei welchen eine Tumorresektion erfolgte. Dies entspricht einem Gesamtpatientenkollektiv von **250** Patienten, bei denen in **211** Fällen histologisch ein **Plattenepithelkarzinom** , in **16** Fällen ein **Carcinoma in situ**, in **13** Fällen ein **adenoidzystisches Karzinom**, in **vier** Fällen ein **malignes Melanom**, in **drei** Fällen **ein mucoepidermales Karzinom**, in **zwei** Fällen ein **Basaliom** und in **einem** Fall ein **Osteosarkom** gesichert wurde.

Histologie	**n**	**n %**
Plattenepithelkarzinome	211	85,0
Carcinoma in situ	16	6,0
Adenoidzystisches Karzinom	13	5,0
malignes Melanom	4	1,6
mucoepidermales Karzinom	3	1,2
Basaliom	2	0,8
Osteosarkom	1	0,4
Summe	**250**	**100**

Tab. 3.1: Verteilung des Kollektivs nach histopathologischem Untersuchungsbefund

Aus Gründen der statistischen Aussagefähigkeit wurden ausschließlich Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und adenoidzystischen Karzinomen statistisch aufgearbeitet. Wegen der geringen Anzahl der Fälle kamen Patienten mit malignem Melanom, Basaliom, mucoepidermalem Karzinom und Osteosarkom nicht in Betracht. (S. Tab. 3.1)

3.2 Methodik

Die Patientendaten wurden u. a. mit Hilfe des Zentralregisters des Deutsch-Österreichisch- Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK) und katamnestisch durch die Krankenunterlagen der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie ergänzt. Die klinischen Daten wurden den Patientenakten entnommen und auf einem Erhebungsbogen dokumentiert. Die auf diese Weise erhobenen Daten wurden dann mit Hilfe einer relationalen Datenbank (Superbase) und eines Statistikprogramms (JMP, Version 3.1.2) auf einem Pentium IV-Rechner ausgewertet und dargestellt.

Für die statistische Bearbeitung dieser Studie wurden hauptsächlich die drei statistischen Parameter **Sensitivität, Spezifität sowie das 95%- Konfidenzintervall** bewertet. Die Sensitivität ließ sich in Abhängigkeit von verschiedenen Fragestellungen aus dem Verhältnis zwischen „richtig- positiven“ zu „richtig- positiv und falsch- negativen“ Untersuchungspersonen berechnen [Schenzle, 1995]. Dagegen wurde die Spezifität aus „richtig- negativen“ zu „richtig- negativen und falsch- positiven“ Testpersonen erfaßt [Schenzle, 1995]. Das 95%- Konfidenzintervall **als ein Parameter für die Genauigkeit der berechneten Sensitivität und Spezifität** ließ sich entweder aus einer statistischen Tabelle ablesen [Schenzle, 1995] oder anhand einer Formel berechnen (s. Tab. 3.2).

Spezifität: c/(c + d)

Sensitivität: a/(a + b)

95%- KI (ρ) = a/(a+b) ± 1,96*√a/(a+b)* {1- a/a+b}/ (a+b)

a: richtig- positiv (rp)

b: falsch- negativ (fn)

c: richtig- negativ (rn)

d: falsch- positiv (fp)

Tab. 3.2: Statistische Formeln

Zur statistischen Auswertung wurden in den meisten Fällen die schriftlichen Routinebefunde der Knochenszintigraphie verwendet, die von mindestens zwei erfahrenen Nuklearmediziner während der dortigen Fallbesprechung festgelegt wurden. Eine Gruppe von insgesamt 13 Patienten zeigte ein falsch negatives Knochenszintigramm. 11/13 Patienten wurden durch einen erfahrenen Nuklearmediziner nachbewertet. Bei zwei Patienten standen die Szintigramme nicht zur Verfügung, so dass eine Nachbewertung nicht möglich war.

Als Radiopharmakon wurde ^{99m}Tc-DPD eingesetzt. Das Knochenszintigramm wurde 2h post injectionem angefertigt. Bei jedem Patienten wurde eine Ganzkörperaufnahme durchgeführt. Mit Hilfe eines Siemens-Bodyscanners, der seit Anfang 1990 in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Tübingen zur Verfügung steht, wurde die Radioaktivitätsverteilung im Skelett dokumentiert. Bis Anfang 1990 wurde ein Hybridscanner (CGR- Scany) zu diesem Zweck eingesetzt. Das Kochenszintigramm wurde anschliessend von mehreren erfahrenen Nuklearmediziner ausgewertet. In 38 Fällen war in den Akten zusätzlich ein Teilkörperszintigramm erwähnt. Zur Bilddokumentation der Teilkörperszintigraphie wurde entweder eine Siemens SPECT- Kamera ROTA II, Picker Doppelkopf-SPECT-Kamera Dyna Scan (beide Kameras mit rundem Gesichtsfeld) oder eine Picker Doppelkopf-SPECT-Kamera Dyna4 mit quatratischem Gesichtsfeld eingesetzt.

3.1 TNM- Klassifikation

Für die Erhebung **prätherapeutischer** Daten wurden prognostisch relevante Faktoren, wie Tumorgröße, Tumordicke, regionärer Lymphknotenbefund sowie Fernmetastasen zur Feststellung **prätherapeutischer TNM- Klassifikation** auf einem organspezifischen ADT- Bogen (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren) dokumentiert, der zur statistischen Ausarbeitung an das Zentralregister des DÖSAK weitergeleitet wurde. Die Abklärung des regionären Lymphknotenbefundes mittels Palpation, CT, NMR oder Sonographie und Ausschluß einer Infiltration benachbarter Strukturen (Knochen, Weichteile) wurde durch den Einsatz mehrerer diagnostischer Verfahren erfaßt. Anschließend ließ sich mittels vorhandener diagnostischer Ergebnisse das Tumorstadium nach TNM- System prätherapeutisch klassifizieren [Wagner, 1993]. Dabei galten im Bereich der Lippe, Mundhöhle und des Oropharynx für die Beurteilung der Tumorgröße folgende Angaben:

T_x	T_1	T_2	T_3	T_4
Grösse unbekannt	≤ 2cm	>2cm - <4 cm	>4cm	Infiltration von Nachbarstrukturen

Tab. 3.3: T- Klassifikation

Weiterhin galten für die Beurteilung des Lymphknotenbefundes N :

N_0	N_1	N_{2a}	N_{2b}	N_{2c}	N_3
kein Anhalt für LK-Beteiligung	ipsilateral solitär ≤3cm	Ipsilateral solitär >3cm- < 6cm	ipsilateral mult. ≤6cm	bilateral kontralateral ≤6cm	> 6cm

Tab. 3.4: N- Klassifikation

Die M- Kategorien M0 und M1 bezogen sich auf das Vorhandensein (M1) oder das Fehlen (M0) von Fernmetastasen. Bei Mx konnte diesbezüglich der Patientenakte keine Angabe entnommen werden. Auf dem ADT- Bogen sind in dieser Spalte bis zu drei Angaben möglich (Fernmetastasen in die Lunge, Knochen, Haut und sonstige).

Weiterhin gab es die Möglichkeit, die Tumorgröße T, den regionären Lymphknotenbefund N sowie die Fernmetastasen M in Abhängigkeit durchgeführter teilweise obengenannter, diagnostischer Verfahren darzustellen.

Die allgemeinen Definitionen für den C- Faktor (Certainty= Befundsicherung) im klinischen TNM- Befund lauten:

C1: Evidenz allein aufgrund klinischer Untersuchung

C2: Evidenz unter Zuhilfenahme spezieller diagnostischer Hilfsmittel

C3: Evidenz allein aufgrund chirurgischer Exploration

C4: Evidenz der Krankheitsausdehnung nach erfolgter definitiver chirurgischer Behandlung einschliesslich der vollständigen Untersuchung des therapeutisch gewonnenen Resektionspräparates

C5: Evidenz aufgrund der Autopsie

Dabei gilt für die Tumorgröße Tx (x ist eine beliebige Größe):

C_1T_x	C_2T_x	C_3T_x	C_4T_x	C_5T_x
– klinische Untersuchung – Standardröntgen	-Sonographie - CT, NMR - Feinnadelbiopsie	Chirurgische Exploration Einschliesslich Biopsie und Zytologie	postoperativer histopathologischer Befund	Autopsie

Tab. 3.5: Klinische T- Klassifikation

Die gleichen Angaben gibt es bezüglich des regionären Lymphknotenbefundes Nx und der Fernmetastasen Mx, die nachfolgend vorgestellt werden (x ist eine beliebige Größe):

C_1N_x	C_2N_x	C_3N_x	C_4N_x	C_5N_x
-klinische Untersuchung	-Sonographie - CT, NMR - Feinnadelbiopsie	Chirurgische Exploration einschliesslich Biopsie und Zytologie	postoperativer histopathologischer Befund	Autopsie

Tab. 3.6: Klinische N- Klassifikation

C_1M_x	C_2M_x	C_3M_x	C_4M_x	C_5M_x
-klinische Untersuchung -Röntgenthorax in 2 Ebenen	-Sonographie, CT -Rx-Schichtaufnahme der Lunge -Biopsie und Zytologie -Endoskopie -nuklearmedizinische Untersuchung	Chirurgische Exploration einschliesslich Biopsie und Zytologie	Postoperative Histopathologie	Autopsie

Tab. 3.7: Klinische M- Klassifikation

Nach einer operativen Behandlung des Patienten wurde der resezierte Tumor histopathologisch untersucht und damit die endgültige TNM- Klassifikation in Form von pTNM (postoperatives TNM) festgelegt. Dabei mussten folgende Bedingungen erfüllt sein:

• Für die Auswertung von pT:

- radikale Resektion des Tumors

- Befundung des Tumorresektates durch den Pathologen

- Dokumentation des histopathologischen Befundes auf dem ADT- Bogen

• Für die Auswertung von pN:

- Ausräumung der regionären Lymphknoten

- Systematische Aufarbeitung der Lymphknoten durch den Pathologen

- Dokumentation des histopathologischen Befundes auf dem ADT- Bogen

• Für die Auswertung von pM:

- Obduktion

- Dokumentation des histopathologischen Befundes auf dem ADT- Bogen

In dieser Studie war es, aufgrund der Unvollständigkeit der Daten in den Patientenakten, nicht möglich, bei jedem Patienten die **TNM- Klassifizierung** anzugeben. Aus den vorhandenen Daten erfolgte zuerst eine tabellarische Darstellung der Tumorverteilung nach Lokalisation und Tx (nur Tumorgröße), um die Verteilung mit Angaben des zentralen Tumorregisters (DÖSAK) in Vergleich zu stellen.

Lokalisation	N	(%)	T1	(%)	T2	(%)	T3	(%)	T4	(%)	fehlende Angaben	(%)
ant. Mundboden	58	(27,5)	19	(32,8)	25	(43,1)	3	(5,2)	10	(17,2)	1	(1,7)
Intermaxillär	37	(17,5)	10	(27,1)	13	(35,1)	3	(8,1)	8	(21,6)	3	(8,1)
Zungenrand	31	(14,7)	3	(9,7)	16	(51,6)	5	(16,1)	5	(16,1)	2	(6,5)
seitl. Mundboden	30	(14,3)	4	(13,3)	10	(33,3)	2	(6,7)	13	(43,3)	1	(3,4)
Alveolarfortsatz	22	(10,4)	2	(9,1)	4	(18,2)	-		14	(63,6)	2	(9,1)
Unterlippe	17	(8,1)	9	(52,9)	3	(17,7)	1	(5,9)	3	(17,7)	1	(5,8)
Wange	10	(4,7)	5	(50,0)	3	(30,0)	-		2	(20,0)	-	
Ok	6	(2,8)	-		2	(33,4)	-		3	(50,0)	1	(16,6)
Summe fehlender Angaben	-		-		-		-		-		11	(5,2)
Summe I	211	(100)	-		-		-		-		-	
Summe II	200		52		76		14		58		-	

Tab. 3.8: Verteilung der Plattenepithelkarzinome nach ihrer Größe und Lokalisation

Legende:
N: Anzahl der jeweiligen Tumorlokalisation
%: Prozentuale Angaben bezogen auf die Gesamtheit der jeweiligen Tumorlokalisation
fehlende Angaben: Aufgrund der Unvollständigkeit der Patientenakten keine Angabe möglich
Summe I : Anzahl aller an diesem Kollektiv beteiligten Plattenepithelkarzinome
Summe II: Anzahl aller Plattenepithelkarzinome mit Angaben bezüglich der T- Klassifikation

3.2 Klinische Stadieneinteilung nach UICC

Eine wichtige Rolle bei der Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle sowie die bevorstehende Therapieplanung spielen die UICC- Stadien. Die UICC- Stadien sind nach TNM- Stadien aufgeschlüsselt und wurden ebenso auf dem organspezifischen ADT- Bogen (für Malignome des Mundes, der Kiefer und des Gesichtes, Version III DÖSAK) dokumentiert. Die unten stehende Tabelle gibt die UICC- Stadien in Abhängigkeit von der TNM- Klassifikation bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle wieder [Wagner, 1993].

Stadium	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 T2 T3	N1 N1 N0, N1	M0 M0 M0
IV	T4 jedes T jedes T	N0, N1 N2, N3 Jedes N	M0 M0 M1

Tab. 3.9: Stadieneinteilung nach UICC

4. Ergebnisse

4.1 Altersverteilung

Der jüngste Patient war im untersuchten Kollektiv sieben Jahre, der älteste 84,3 Jahre alt. Die Altersverteilung des untersuchten Krankengutes (s. Abbildung 4.1) ergibt einen Häufigkeitsgipfel im sechsten Dezennium. Daraus läßt sich ein Durchschnittsalter von 59,3 Jahren bei einem Medianwert von 58,2 und einer Standardabweichung von 11,7 Jahren errechnen. Der 75%- Quartilwert lag bei 66,9 Jahren, der 25%- Quartilwert bei 53 Jahren. 10% aller Patienten waren jünger als 45 Jahren, 3,5% jünger als 36,8 Jahren.

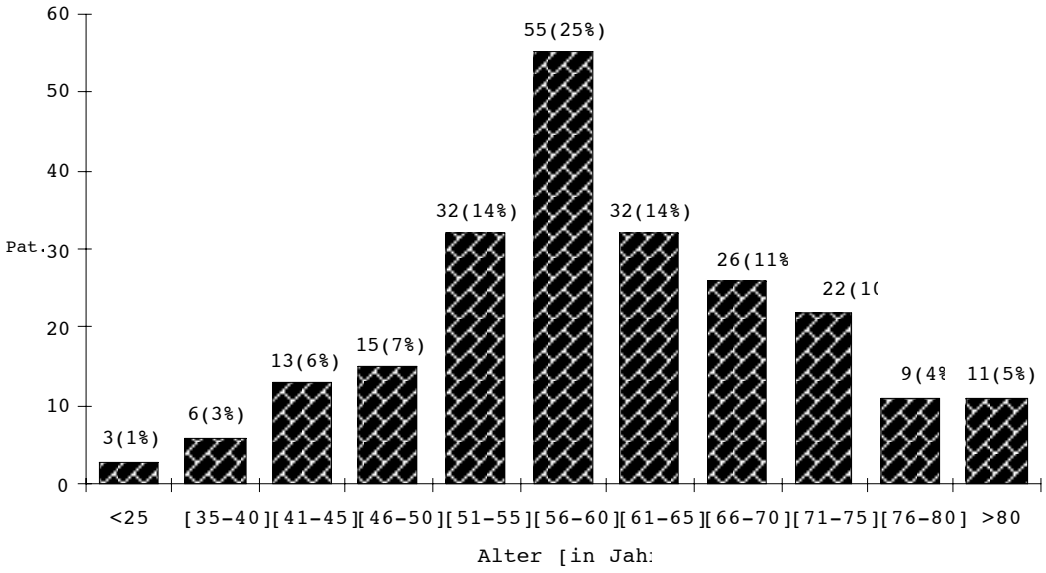

Abb. 4.1: Altersverteilung des untersuchten Kollektivs (n= 224)

4.2 Geschlechtsverteilung

Die prozentuale Verteilung der Patienten mit Plattenepithelkarzinom nach ihrem Geschlecht beträgt 81,4% (n=173) bei Männer zu 18,6% (n=38) bei Frauen. Das Verhältnis Männer und Frauen beträgt 4,5:1. DÖSAK gibt die prozentuale Verteilung mit 81,9 bei Männer zu 18,1 bei Frauen an. Bei adenoidzystischen Karzinomen beträgt diese Verteilung 76,9% (n=10) bei Männer zu 23,1% (n=3) bei Frauen. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt hierbei 3,3:1.

Geschlecht/ Pat.	**männlich**	**weiblich**	**Insgesamt**
PLECA- Patienten	173	38	211
Adenoidzystisches Ca	10	3	13

Tab. 4.1: Geschlechtsverteilung der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und adenoidzystischen Karzinomen

4.3 Histopathologischer Untersuchungsbefund

In dieser retrospektiven Studie wurden diejenigen Patienten erfaßt, die in der Zeit zwischen 01.01.1987-30.09.1995 wegen eines Plattenepithelkarzinoms oder eines adenoidzystischen Karzinoms im Kiefer- und Gesichtsbereich in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Tübingen nach umfangreicher Tumorausbreitungsdiagnostik operativ behandelt und in deren Behandlungsverlauf eine planare Ganz- oder Teilkörperszintigraphie durchgeführt wurde.

Histologie	**n absolut**	**n in %**
Plattenepithelkarzinom	211	94,2
Adenoidzystisches Karzinom	13	5,8
Summe	224	100

Tab 4.2: Verteilung der Tumoren nach ihrem histopathologischem Untersuchungsbefund

4.3.1 Tumorlokalisationen

4.3.1.1 Lokalisation der Plattenepithelkarzinome

Die Verteilung der Plattenepithelkarzinome auf die verschiedenen Lokalisationen der Mundhöhle zeigt ein deutliches Überwiegen der Mundbodentumoren mit 41,8% (n=88).

Nach ihrer Häufigkeit sind die intermaxillär lokalisierten Karzinome mit 17,5% (n=37) an zweiter Stelle, die Tumoren des Zungenrandes mit 14,7% (n=31) und des Alveolarfortsatzes mit 10,4% (n=22) zu erwähnen.

Anzahl d. Fälle		**Lokalisation**
absolut	**%**	
58	27,5	**Ant. Mundboden**
30	14,3	**Lat. Mundboden**
37	17,5	**Intermaxillär**
31	14,7	**Zungenrand**
22	10,4	**Alveolarfortsatz**
17	8,1	**Unterlippe**
10	4,7	**Wange**
6	2,8	**Oberkiefer**
211	**100**	**Summe**

Tabelle 4.3: Lokalisation der Plattenepithelkarzinome

4.3.1.2 Lokalisation der adenoidzystischen Karzinome

Ihrer Häufigkeit nach sind die adenoidzystischen Karzinome mit 13 Fällen (5,8%) an diesem Kollektiv beteiligt.

Aufgrund der geringen Anzahl dieser Tumoren im Vergleich zu den Plattenepithelkarzinomen ist die Beurteilung der Bedeutung der Knochenszintigraphie bei diesen Tumoren erheblich eingeschränkt. Trotzdem wurde im Rahmen dieser Studie versucht, die therapeutische Aussagekraft der Knochenszintigraphie in der Tumorausbereitungsdiagnostik bei diesen Tumoren mittels bekannten statistischen Parametern (Sensitivität, Spezifität, 95%- Konfidenzintervall) darzustellen.

Mittels klinischer Untersuchung und ergänzender bildgebender Diagnostik war es im Rahmen der Tumorausbereitungsdiagnostik möglich, die Lokalisation der adenoidzystischen Karzinome zu beschreiben. In zehn Fällen wurde eine Computertomographie und in einem Fall zusätzlich eine Kernspintomographie durchgeführt. In drei Fällen konnte computertomographisch der Tumor nicht erfaßt werden. Die adenoidzystischen Karzinome im Bereich des seitlichen Mundbodens zeigten mit drei (23%) Fällen die gleiche Häufigkeit wie die des Oberkiefers. Die weiteren sieben Tumoren (54%) waren im Bereich des anterioren Mundbodens lokalisiert.

4.3. 2 pTNM- Klassifikation und UICC- Stadien

4.3.2.1 Plattenepithelkarzinome

Des Weiteren wurde die Verteilung nach pTNM- Klassifikation sowie nach UICC-Stadien (Union Internationale Contre le Cancer 1992) statistisch aufgearbeitet. Die unten stehende Tabelle stellt das Verhältnis zwischen den einzelnen pTNM- Stadien dar. Bei 11 Patienten fehlten die Angaben bezüglich der TNM- Klassifikation, so dass insgesamt 200 Patienten in die statistische Auswertung eingingen.

Tu- Größe	N0M0		N1M0		N2M0		N2Mx		fehl. Angaben		Summe	
	n		n		n	%	n				n	
T1	34	17,0	8	4,0	5	2,5	5	2,5	-		52	26,0
T2	39	19,5	17	8,5	10	5,0	10	5,0	-		76	38,0
T3	4	2,0	6	3,0	2	1,0	2	1,0	-		14	7,0
T4	28	14,0	7	3,5	23	11,5	-	-	-		58	29,0
fehl. Angaben	-	-	-	-	-	-	-	-	-		11	5,2
Summe	105	52,5	38	19,0	40	20,0	17	8,5	11	5,5	**211**	

Tab. 4.4: pTNM- Stadien der Plattenepithelkarzinome
Legende:
Bei insgesamt 11/211 Patienten (5,2% des Gesamtkollektivs) konnten aufgrund der Unvollständigkeit der Daten keine Angaben bezüglich der pTNM- Stadien aus der Patientenakte entnommen werden)

Basierend auf den pTNM- Stadien stellt die unten stehende Abbildung (Abb. 4.2) die Verteilung der Plattenepithelkarzinome nach ihren UICC- Stadien (s. Tab. 3.9, S. 39) dar. Dabei ließ sich das starke Überwiegen der UICC IV- bei 92 Patienten (43,6%) deutlich erkennen. Die UICC II- Tumoren sind mit 39 Fällen (18,5%) als zweithäufige Tumoren in dieser Studie vertreten. Der Häufigkeit nach folgten schließlich die UICC III- Tumoren mit 35 (16,5%) und die UICC I- Tumoren mit 34 (16,1%) Patienten. Hier konnte ebenfalls bei 11 Patienten (5,2% des Gesamtkollektivs) keine Angaben bezüglich der UICC-Stadien den Akten entnommen werden, da Angaben bezüglich der pTNM- Stadien bei dieser Gruppe der Patienten in der Akte vollständig gefehlt haben.

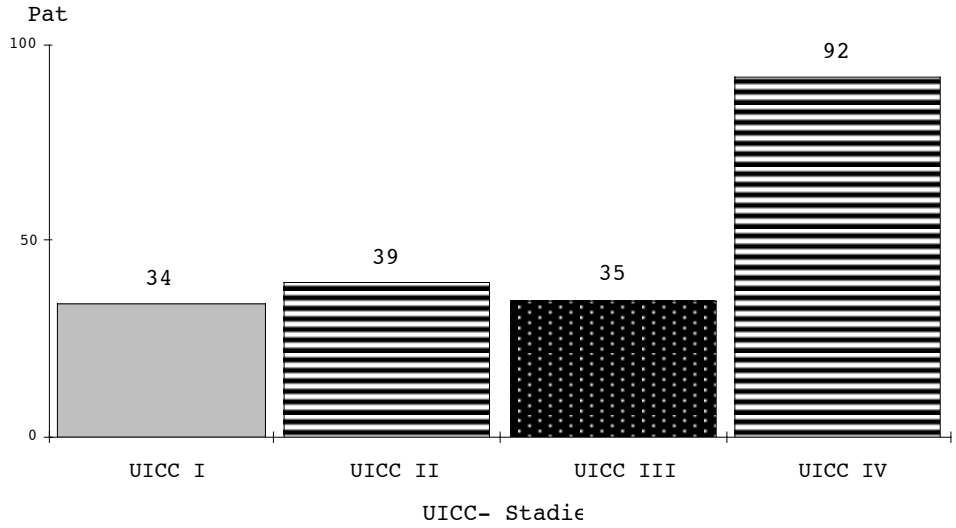

Abb. 4.2: Stadieneinteilung I- IV nach UICC (Plattenepithelkarzinome)

4.3.2.2 Adenoidzystische Karzinome

Von den 13 adenoidzystischen Karzinome konnten nur bei acht Patienten Angaben bezüglich der pTNM- Klassifikation den Patientenakten entnommen werden. Es wurde im Rahmen der postoperativ histopathologischen Untersuchung insgesamt in zwei Fällen ein T_{2}-, in einem Fall ein T_{3}- und in fünf Fällen ein T_{4}- Tumor beschrieben. Bei den T_{2}-Tumoren handelte es sich um ein $T_{2}N_{0}M_{0}$ (UICC II) - und ein $T_{2}N_{2}M_{0}$ (UICC IV)- Tumor, beim T_{3}- Tumor um ein $T_{3}N_{2}M_{0}$ (UICC IV) und bei den T_{4}- Tumoren um drei $T_{4}N_{0}M_{0}$ (UICC IV) und zwei $T_{4}N_{2}M_{0}$ (UICC IV) - Tumoren.

4.3.3 Häufigkeitsverteilung der Tumoren nach ihrem Differenzierungsgrad

4.3.3.1 Plattenepithelkarzinome

Insgesamt wurden im Rahmen der präoperativen Staginguntersuchungen zur histologischen Sicherung Probeexzisionen entnommen, die anschließend an das Institut für Pathologie der Universität Tübingen (Ärztliche Direktoren: Prof. Dr. Bültmann, Prof. Dr. Kaiserling) geschickt und histopathologisch untersucht wurden. Das Ergebnis der entnommenen Biopsien gab **prätherapeutisch** Auskunft über das histologische Wachstumsverhalten des Tumors, sowie ihren Differenzierungsgrad, der ebenso für die Therapieplanung und die Prognoseabschätzung des Patienten von klinischer Relevanz ist.

Der unten stehenden Tabelle kann man Informationen über die Verteilung dieser Tumoren nach ihrem Grading entnehmen.

Histo/ Grading	G1	%	G2	%	G3	%	o. Angabe	%	Summe
PLECA	18	9	169	80	18	9	6	2	211

Tab 4.5: Differenzierungsgrad der Plattenepithelkarzinome
Legende:
G1: gut differenziert
G2: mäßig differenziert
G3: schlecht differenziert

Bei der graphischen Darstellung (s. Abbildung 4.3) bezüglich der Verteilung der Plattenepithelkarzinome nach ihrem Differenzierungsgrad lässt sich die überwiegende Häufigkeit der G2- (mäßig differenzierten) Tumoren mit 80% im untersuchten Kollektiv erkennen. Weiterhin sind schlecht differenzierte (G3) Tumoren mit der gleichen Häufigkeit wie die gut differenzierten (G1) Tumoren mit 9% am Gesamtkollektiv beteiligt. Bei 6 Patienten konnte bezüglich des histologischen Differenzierungsgrades keine Aussage in der Akte gefunden werden.

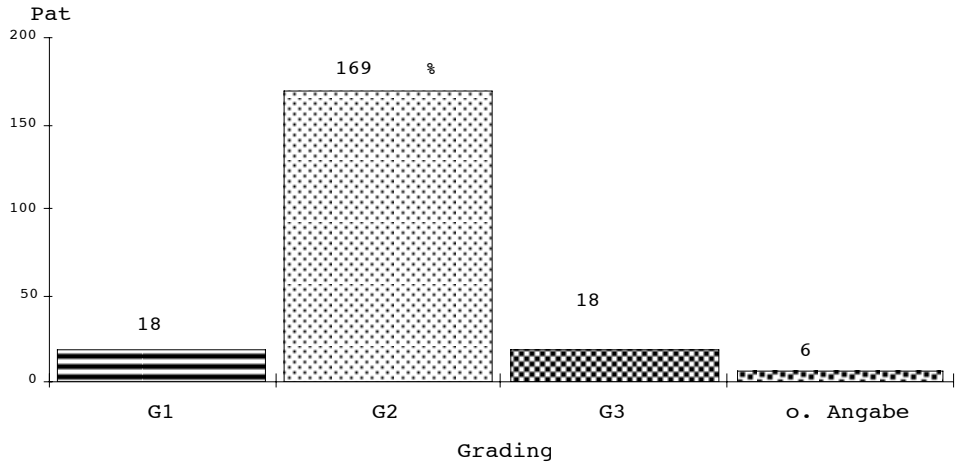

Abbildung 4.3: Differenzierungsgrad der Plattenepithelkarzinome (n=211)

4.3.3.2 Adenoidzystische Karzinome

Wie bei den Plattenepithelkarzinomen wurde bei diesen Tumoren im Rahmen der präoperativen Untersuchungen in allen Fällen u. a. das Grading bestimmt.

Bei sechs (46%) von 13 adenozystischen Karzinome ergab die Probeexizion ein hochdifferenziertes (G1) Karzinom. Bei weiteren drei (23%) wurde histopathologisch ein mittelhoch differenziertes (G2) Karzinom und bei vier Fällen (31%) ein schlecht differenziertes (G3) Karzinom histologisch gesichert.

4.4 Darstellung der erfassten Szintigraphiebefunde

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 211 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom untersucht. Bei jedem Patienten wurde im Rahmen der Staginguntersuchungen eine Knochenszintigraphie (Ganzkörper-, Teilkörperszintigraphie) durchgeführt. Seit März 1990 steht in der Nuklearmedizin der Universität Tübingen ein neuer Bodyscanner zur Verfügung, der mit einer Geschwindigkeit von ca. 18- 20 cm/min Ganzkörperszintigraphien durchführen kann.

In 38 Fällen wurde in den Akten ein Teilkörperszintigramm beschrieben. Eine SPECT (Single Photon Emissionscomputertomographie)-Untersuchung konnte anhand der Patientenakten nur in neun Fällen erfaßt werden.

Aufgrund der geringen Anzahl der durchgeführten SPECT- Untersuchungen mußte auf die statistische Beurteilung der Aussagekraft dieser Untersuchungsmethode verzichtet werden.

Szintigraphie	**n absolut**	**n %**
GKS	211	100
TKS	38	18
SPECT	9	4,5

Tab. 4.6: Häufigkeit der durchgeführten szintigraphischen Untersuchungen
Legende:
GKS, TKS: Ganzkörper-, Teilkörperszintigramm
n: Anzahl bezogen auf das Gesamtkollektiv
n %: Durchgeführte szintigraphische Untersuchungen bezogen auf das Gesamtkollektiv in %
SPECT: Single Photon Emission Computer Tomography

4.4.1 Befunde der Szintigraphie bei Plattenepithelkarzinomen

Im Rahmen der Staginguntersuchung lagen insgesamt 211 Ganzkörper-skelettszintigramme (alle mit ^{99m}Tc-MDP) und in 38 Fällen zusätzlich auch eine teilkörperszintigraphische Aufnahme vor. Die teilkörperszintigraphische Untersuchung wurde als „region of interest“ bei denjenigen Patienten durchgeführt, bei denen im Ganzkörperszintigramm der Verdacht auf eine ossäre Infiltration geäußert wurde. Der teilkörperszintigraphische Befund wurde jedoch meist dem Kliniker nicht gesondert mitgeteilt.

In insgesamt 70 Fällen beschrieb das Ganzkörperskelettszintigramm eine lokale ossäre Beteiligung des Plattenepithelkarzinoms, was sich jedoch histopathologisch nur in 43 Fällen (richtig positiv) bestätigen ließ. In 27 Fällen (falsch positiv) beschrieb das Ganzkörperskelettszintigramm bei histologisch fehlender Knocheninvasion eine ossäre Infiltration des Tumors.

Bei insgesamt 141 Patienten war der szintigraphische Befund bezüglich einer lokalen Knocheninfiltration negativ. 11 Patienten (falsch negativ) aus dieser Gruppe zeigten trotz einer lokalen ossären Invasion durch den Tumor ein negatives Szintigramm. In 130 Fällen (richtig negativ) konnte bei einem negativen Skelettszintigramm im histologischen Präparat ebenso keine Knocheninvasion nachgewiesen werden.

Histologie/ Szintigraphie	**GKS**	**Anzahl PLECA**	**%**
Histo+/GKS+	richtig positiv	43	20
Histo+/GKS-	falsch negativ	11	5
Histo-/GKS+	falsch positiv	27	13
Histo-/GKS-	richtig negativ	130	62
Summe	**-**	**211**	**100**

Tab. 4.7: Histopathologische Untersuchungsbefunde versus Befunde der Ganzkörper-szintigraphie

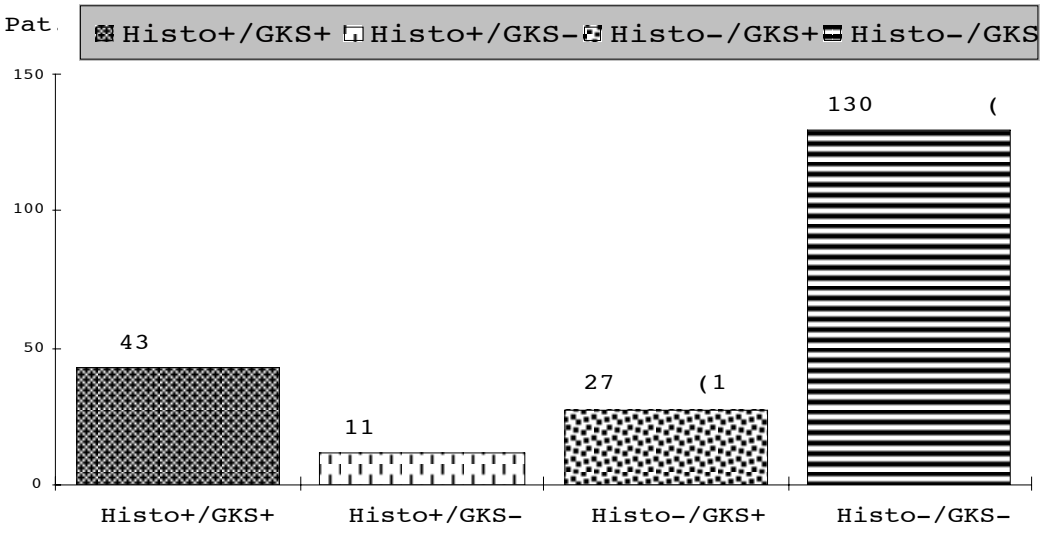

Abb. 4.4: Histopathologische Untersuchungsbefunde versus Befunde der Ganzkörper-szintigraphie

Legende:
Histo+/GKS+: Knochenbeteiligung bei positivem Szintigramm
Histo+/GKS-: Knochenbeteiligung bei negativem Szintigramm
Histo-/GKS+: fehlende Knochenbeteiligung bei positivem Szintigramm
Histo-/GKS-: fehlende Knochenbeteiligung bei negativem Szintigramm
PLECA: Plattenepithelkarzinom

Aus den oben genannten Angaben läßt sich für die Ganzkörperskelett-szintigraphie eine Sensitivität von 79,6% und eine Spezifität von 82,8% berechnen. Diese Angaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome (n= 211).

Die folgende Tabelle zeigt die in dieser Studie berechneten Werte für die Sensitivität und die Spezifität sowie der jeweilige 95%- Vorhersagewert.

Parameter	Fallzahl	Sensitivität %	95%- KI Sens.	Spezifität %	95%-KI Spez.
PLECA	**211**	**79,6**	**66,4-89,3**	**82,8**	**76,9-88,7**

Tab. 4.8: Sensitivität und Spezifität der Ganzkörperszintigraphie bei Plattenepithelkarzinomen

Bei den 38 angefertigten Teilkörperszintigrammen innerhalb dieser Gruppe wurde in 18 Fällen eine lokale Beteiligung des Knochens beschrieben, jedoch konnte nur in zwölf Fällen (richtig positiv) eine ossäre Invasion des Primärtumors histologisch gesichert werden. In den restlichen sechs Fällen (falsch positiv) war das Knochenresektat tumorfrei.

Insgesamt beschrieben 20 Teilkörperszintigramme eine fehlende lokale Knocheninvasion durch den Tumor, die in 18 Fällen (richtig negativ) histologisch bestätigt werden konnte. In zwei Fällen (falsch negativ) war bei einem negativen Szintigramm das histopathologische Ergebnis bezüglich einer lokalen ossären Beteiligung des Primärtumors positiv.

Histologie/Szintigraphie	TKS	Anzahl PLECA	%
Histo+/TKS+	richtig positiv	12	32
Histo+/TKS-	falsch negativ	2	5
Histo-/TKS+	falsch positiv	6	16
Histo-/TKS+	richtig negativ	18	47
Summe	**-**	**38**	**100**

Tab. 4.9: Histopathologische Untersuchungsbefunde versus Befunde der Teilkörper-szintigraphie

Legende:

Histo+/GKS+: Knochenbeteiligung bei positivem Szintigramm

Histo+/GKS-: Knochenbeteiligung bei negativem Szintigramm

Histo-/GKS+: fehlende Knochenbeteiligung bei positivem Szintigramm
Histo-/GKS-: fehlende Knochenbeteiligung bei negativem Szintigramm
TKS: Teilkörperszintigraphie
PLECA: Plattenepithelkarzinom

Aus den oben genannten Angaben läßt sich für die **Teilkörperszintigraphie** eine **Sensitivität von 85,7%** und eine **Spezifität von 75,0%** berechnen.

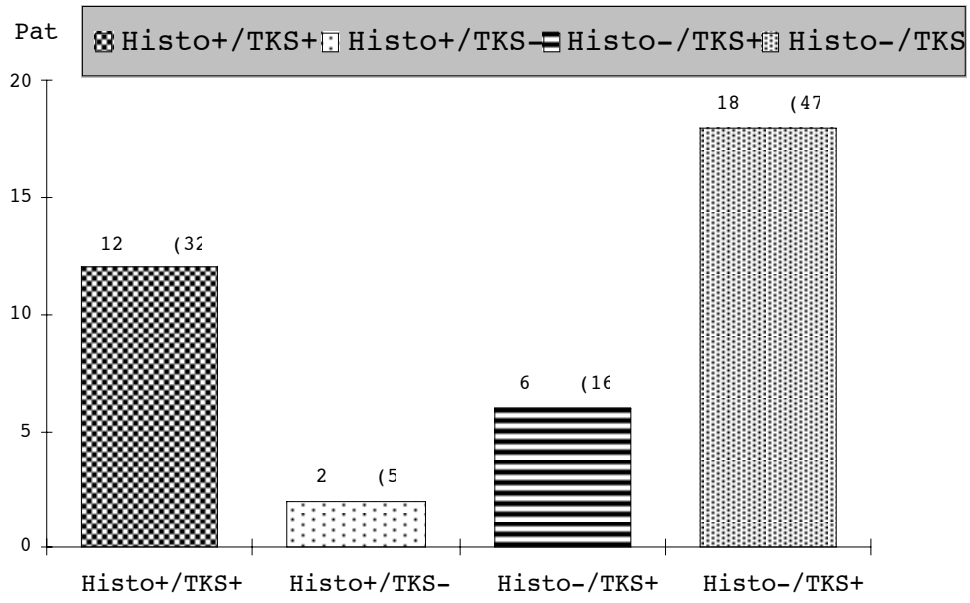

Abb. 4.5: Histopathologische Untersuchungsbefunde versus Befunde der Teilkörper-szintigraphie

4.4.2 Vergleich szintigraphischer und histopathologischer Untersuchungsbefunde in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Bezogen auf das Gesamtkollektiv erreichte die Ganzkörperskelettszintigraphie in dieser Studie eine Sensitivität von 79,6% und eine Spezifität von 82,8%. Das 95%-Konfidenzintervall für die Sensitivität liegt hier zwischen 66,4-89,3%. Dies bedeutet, daß die Ganzkörperskelettszintigraphie unabhängig von der Tumorlokalisation eine Sensitivität von mindestens 66,4% und höchstens 89,3% erreichen kann. Ebenso gilt für die Spezifität ein Mindestwert von 76,9% und ein Höchstwert von 88,7%. Diese Werte beziehen sich auf das Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome.

Nachfolgend werden die Ergebnisse aller ganzkörperszintigraphischer Untersuchungsbefunde in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation dargestellt (Tab. 4.10).

Lokalisation	GKS		Szinti +		rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez.	95%-KI Sens.	95%-KI
Alv.fortsatz	22	10,4	14	63,6	10	3	4	5	76,9	55,5	46-94%	21-86%
ant. Mubo	58	27,6	20	34,5	14	2	6	36	87,5	90,0	61-98%	76-97%
Intermaxillär	37	17,5	9	24,3	3	-	6	28	100	82,3	29-100%	70-90,5%
Unterlippe	17	8,0	2	11,7	1	-	1	15	100	93,8	- 100%	81-100%
Oberkiefer	6	2,8	2	33,3	1	1	1	3	50,0	75,0	1,2-98,8%	19-100%
Seitl. Mubo	30	14,2	16	53,3	9	1	7	13	90,0	65,0	55-99%	44-86%
Zungenrand	31	14,7	4	12,9	2	3	2	24	40,0	92,3	13-78%	82-100%
Wange	10	4,7	3	30,0	3	1	-	6	75,0	100	29-100%	54-100%
Summe	**211**	**100**	**70**	**33,1**	**43**	**11**	**27**	**130**	**79,6**	**82,8**	**66,4-89,3**	**76,9-88,7**

Tab. 4.10: Lokalisation der Plattenepithelkarzinome versus Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie

Legende:

rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
95%-KI : 95%- Konfidenzintervall für Sensitivität/ Spezifität
%*: prozentuale Angaben bezogen auf das Gesamtkollektiv
Szinti+: positives Knochenszintigramm
%**: prozentuale Angaben bezogen auf die jeweilige Tumor- lokalisation

4.4.2.1 Alveolarfortsatz

Lokalisation	GKS		Szinti +		rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez. %	95%-KI Sens.	95%-KI
Alv.fortsatz	22	10,4	14	63,6	10	3	4	5	76,9	55,5	46-94%	21-86%

Tab. 4.10.1: Karzinome des Alveolarfortsatzes versus Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie

Legende:

GKS: Ganzkörperskelettszintigramm
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
95%-KI für Sens.: 95%- Konfidenzintervall für Sensitivität
95%-KI für Spez.: 95%- Konfidenzintervall für Spezifität
Szinti+: positives Knochenszintigramm
%*: prozentuale Angaben bezogen auf das Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome
%**: prozentuale Angaben bezogen auf die jeweilige Tumorlokalisation

Insgesamt wurden im untersuchten Kollektiv 22 Plattenepithelkarzinome im Bereich des Alveolarfortsatzes diagnostiziert. Szintigraphisch wurde in 14 Fällen von einer ossären Lokalinvasion durch das Plattenepithelkarzinom berichtet. In zehn Fällen (richtig positiv) ließ sich histopathologisch dieser Befund bestätigen. In weiteren vier Fällen (falsch positiv) ergab die Ganzkörperskelettszintigraphie trotz der fehlenden Knocheninvasion ein positives Szintigramm.

Bei acht Patienten wurde durch das Knochenszintigramm eine lokale Knochenbeteiligung ausgeschlossen. Dies konnte jedoch bei fünf Patienten (richtig negativ) histopathologisch nachgewiesen werden. In weiteren drei Fällen (falsch negativ) wurde im Unterkieferteilresektat trotz des negativen Szintigramms Tumorgewebe nachgewiesen. Hieraus ließ sich für die Ganzkörperskelettszintigraphie bei Plattenepithelkarzinomen des Alveolarfortsatzes eine Sensitivität von 76,9% und eine Spezifität von 55,5% berechnen. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die berechnete Sensitivität zwischen 46- 94% und für die Spezifität zwischen 21- 86%.

4.4.2.2 Anteriorer Mundboden

Lokalisation	GKS		Szinti +		rp	fn	rp	rn	Sens. %	Spez. %	95%-KI Sens.	95%-KI
ant. Mubo	58	27,6	20	34,5	14	2	6	36	87,5	90,0	61-98%	76-97%

Tab. 4.10.2: Karzinome des ant. Mundbodens versus Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie

Legende:

GKS: Ganzkörperskelettszintigramm
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
95%-KI für Sens.: 95%- Konfidenzintervall für Sensitivität
95%-KI für Spez.: 95%- Konfidenzintervall für Spezifität
Szinti+: positives Knochenszintigramm
%*: prozentuale Angaben bezogen auf das Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome
%**: prozentuale Angaben bezogen auf die jeweilige Tumorlokalisation

Mit insgesamt 27,6% (n= 58) sind die Plattenepithelkarzinome des anterioren Mundbodens am häufigsten am Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome beteiligt.
Die Knochenszintigraphie beschrieb in 20 Fällen (34,5% aller Mundbodentumoren) einen lokalen Knochenbefall durch den Primärtumor, was sich jedoch durch die histologische Untersuchung nur in 14 Fällen (richtig positiv) bestätigen ließ. In sechs Fällen (falsch positiv) zeigte das Knochenszintigramm zwar eine lokale Radionuklidanreicherung, ohne daß eine Knocheninvasion histopathologisch nachweisbar war. Es zeigte sich hier ein hoher Anteil an Patienten mit einem richtig negativen Befund (n=36). Bei zwei Patienten war das Szintigramm falsch negativ. Somit ergab sich im Bereich des anterioren Mundbodens eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 90,0% für dieses diagnostische Verfahren. Dem entsprechend ließ sich das 95%- Konfidentintervall für Sensitivität zwischen 61- 98% und für die Spezifität zwischen 76- 97% angeben.

4.4.2.3 Intermaxillär

Lokalisation	GKS		Szinti +		rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez. %	95%-KI	95%-KI
Intermaxillär	37	17,5	9	24,3	3	-	6	28	100	82,3	29-100%	70-90,5%

Tab. 4.10.3: Karzinome des Intermaxillarraumes versus Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie

Legende:

GKS: Ganzkörperskelettszintigramm
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
95%-KI für Sens.: 95%- Konfidenzintervall für Sensitivität
95%-KI für Spez.: 95%- Konfidenzintervall für Spezifität
Szinti+: positives Knochenszintigramm
%*: prozentuale Angaben bezogen auf das Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome
%**: prozentuale Angaben bezogen auf die jeweilige Tumorlokalisation

Als zweithäufigste Tumoren sind die intermaxillär lokalisierten Tumoren zu erwähnen, die 17,5% (n= 37) des Gesamtkollektivs ausmachen. Bei neun Patienten aus dieser Gruppe fand man ein Knochenszintigramm, das einer lokalen Knocheninfiltration durch den Tumor entsprach. Jedoch gelang es nur in drei Fällen (richtig positiv) auch histopathologisch die ossäre Beteiligung des Knochens nachzuweisen. In den restlichen sechs Knochenresektaten (falsch positiv) konnte trotz einer deutlichen Nuklidanreicherung im Szintigramm keine ossäre Invasion durch den Tumor nachgewiesen werden. Bei weiteren 28 Patienten wurde in 20 Fällen eine Unterkiefer-Teilresektion, in einem Fall eine Unterkiefer- sowie Oberkiefer- Teilresektion durchgeführt und anschließend das Gewebe histopathologisch untersucht. In sieben Fällen (richtig negativ) wurde wegen der Beschränkung des Tumors auf Weichteile auf eine Knochenresektion verzichtet. Falsch- negative Befunde wurden hier nicht beobachtet.

Für die Knochenszintigraphie ergab sich für die in dieser Region lokalisierten Tumoren eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 82,3%. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität bei 29-100% und für die Spezifität bei 70-90,5%.

4.4.2.4 Unterlippe

Lokalisation	GKS		Szinti +		rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez. %	95%-KI	95%-KI
Unterlippe	17	8,0	2	11,7	1	-	1	15	100	93,8	-100%	81- 100%

Tab. 4.10.4: Karzinome der Unterlippe versus Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie
Legende:
GKS: Ganzkörperskelettszintigramm
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
95%-KI für Sens.: 95%- Konfidenzintervall für Sensitivität
95%-KI für Spez.: 95%- Konfidenzintervall für Spezifität
Szinti+: positives Knochenszintigramm
%*: prozentuale Angaben bezogen auf das Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome
%**: prozentuale Angaben bezogen auf die jeweilige Tumorlokalisation

Insgesamt wurden 17 histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome im Bereich der Unterlippe beurteilt, von denen bei zwei szintigraphisch der Verdacht auf ossäre Invasion durch den Tumor geäussert wurde. Anhand des histopathologischen Präparates war es möglich, in einem von genannten zwei Fällen eine knöcherne Infiltration nachzuweisen. In 15 Fällen (richtig negative) wurde klinisch eine ossäre Invasion ausgeschlossen. In einem Fall (falsch positiv) wurde aufgrund eines klinischen Verdachts eine Unterkiefer-Teilresektion durchgeführt und das Knochenresektat anschließend histopathologisch auf Tumorinfiltration untersucht, was sich jedoch **nicht** bestätigte. Es ergab sich für die Sensitivität 100% und für die Spezifität der Knochenszintigraphie bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Unterlippe 93,8%. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität mit der Obergrenze bei bis zu 100% und für die Spezifität bei 81-100%. Bei p=1 existiert nach den Geigy- Tabellen keine Untergrenze für die Sensitivität.

4.4.2.5 Seitlicher Mundboden

Lokalisation	GKS		Szinti +		rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez. %	95%-KI	95%-KI
seitl. Mubo	30	14,2	16	53,3	9	1	7	13	90,0	65,0	55- 99%	44-86%

Tab. 4.10.5: Karzinome des seitlichen Mundbodens versus Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie

Legende:

GKS: Ganzkörperskelettszintigramm
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
95%-KI für Sens.: 95%- Konfidenzintervall für Sensitivität
95%-KI für Spez.: 95%- Konfidenzintervall für Spezifität
Szinti+: positives Knochenszintigramm
%*: prozentuale Angaben bezogen auf das Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome
%**: prozentuale Angaben bezogen auf die jeweilige Tumorlokalisation

Wie aus der Tabelle 4.10.5 hervorgeht, sind in dieser Studie die seitlichen Mundbodentumoren mit ca. 14,2% (n=30) am Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome beteiligt. Bei der im Rahmen der präoperativ durchgeführten Knochenszintigraphie kam es insgesamt in 16 Fällen zu einer Anreicherung des ^{99m}Tc-MDP. Diese Akkumulation wurde von den Nuklearmedizinern als ossäre Invasion des Primärtumors gedeutet. Bei der histopathologischen Untersuchung konnte jedoch eine ossäre Infiltration nur in neun Fällen (richtig- positiv) nachgewiesen werden. In den restlichen sieben Fällen (falsch- positiv) war das resezierte Knochenstück bei einem positiven Szintigramm tumorfrei. Bei insgesamt 14 Patienten ergab das Szintigramm keinen Anhalt auf eine lokale ossäre Beteiligung. In neun Fällen wurde im Rahmen der operativen Versorgung eine Unterkiefer- Teilresektion und in einem Fall eine Unterkiefer-, Oberkiefer- Teilresektion durchgeführt. Nach histopathologischer Untersuchung des resezierten Präparates ließ sich der szintigraphische Befund bestätigen. In den restlichen vier (richtig- negativ) Fällen wurde aufgrund der Beschränkung des Tumors auf Weichteile und der in sano Resektion des Tumors vom tumorfreien Knochen ausgegangen. In einem Fall war das Szintigramm falsch negativ.

Für die Knochenszintigraphie liess sich bei Plattenepithelkarzinomen des seitlichen Mundbodens eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 65,0% erreichen. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität zwischen 55- 99% und für die Spezifität 44-86%.

4.4.2.6 Zungenrand

Lokalisation	GKS		Szinti +		rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez. %	95%-KI	95%-KI
Zungenrand	31	14,7	4	12,9	2	3	2	24	40	92,3	13-78%	82-100%

Tab. 4.10.6: Karzinome des Zungenrandes versus Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie
Legende:
GKS: Ganzkörperskelettszintigramm
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
95%-KI für Sens.: 95%- Konfidenzintervall für Sensitivität
95%-KI für Spez.: 95%- Konfidenzintervall für Spezifität
Szinti+: positives Knochenszintigramm
%*: prozentuale Angaben bezogen auf das Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome
%**: prozentuale Angaben bezogen auf die jeweilige Tumorlokalisation

Die Plattenepithelkarzinome des Zungenrandes zeigen in dieser Studie eine ähnliche Häufigkeitsverteilung wie die seitlichen Mundbodenkarzinome. Sie sind mit 14,7% (n=31 Fällen) mit Plattenepithelkarzinome des seitlichen Mundbodens zusammen die dritthäufigsten Tumoren dieses Kollektivs.

Im Rahmen der Tumorausbreitungsdiagnostik wurde szintigraphisch in vier Fällen der Verdacht auf eine knöcherne Invasion geäußert, der sich in zwei Fällen (richtig- positiv) mittels histopathologischer Untersuchung bestätigen ließ. In zwei Fällen (falsch- positiv) beschrieb die Knochenszintigraphie trotz fehlender Knochenbeteiligung (histopathologisch) eine deutliche Anreicherung des radioaktiv markierten Diphosphonats im Unterkiefer, die als Knocheninvasion durch den Tumor beurteilt wurde.

Von den restlichen 27 Fällen wurde der Tumor bei 18 Patienten (richtig- negativ) in den Weichteilen in sano reseziert, so daß davon ausgegangen werden konnte, daß es hier zu keiner ossären Infiltration gekommen ist.

Bei neun Patienten wurde neben einer Zungenteilresektion wegen des klinischen Verdachts auf eine Unterkieferinfiltration eine kontinuitätserhaltende Unterkieferresektion durchgeführt und das Knochenresektat anschließend histopathologisch untersucht. In sechs Fällen (richtig- negativ) bestätigte die Histopathologie den knochenszintigraphisch negativen Befund. In drei Fällen (falsch- negativ) zeigte sich histopathologisch eine eindeutige Unterkieferinfiltration bei negativem Knochenszintigramm.

Somit ergab sich für dieses Untersuchungsverfahren bei Tumoren im Bereich des Zungenrandes eine Sensitivität von 40% und eine Spezifität von 92,3%. Das 95%-Konfidenzintervall lag für die Sensitivität bei 13-78% und für die Spezifität bei 82-100%.

4.4.2.7 Wange

Lokalisation	GKS		Szinti +		rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez. %	95%-KI	95%-KI
Wange	10	4,7	3	30,0	3	-	1	6	75	100	29- 100%	54- 100%

Tab. 4.10.7: Karzinome der Wange versus Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie
Legende:
GKS: Ganzkörperskelettszintigramm
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
95%-KI für Sens.: 95%- Konfidenzintervall für Sensitivität
95%-KI für Spez.: 95%- Konfidenzintervall für Spezifität
Szinti+: positives Knochenszintigramm
%*: prozentuale Angaben bezogen auf das Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome
%**: prozentuale Angaben bezogen auf die jeweilige Tumorlokalisation

Im Bereich der Wange wurden insgesamt zehn (4,7%) Plattenepithelkarzinome diagnostiziert, die im Verlauf einer operativen Behandlung unterzogen wurden.

Die Knochenszintigraphie beschrieb bei drei Patienten eine deutliche Aktivitätsanreicherung im Bereich des Unterkiefers, die als eine knöcherne Invasion durch den Tumor gedeutet wurde. Nach operativer Versorgung und anschließender histopathologischer Gewebsuntersuchung ließ sich dieser Befund in allen drei Fällen (richtig- positiv) bestätigen.

Bei sieben Patienten war szintigraphisch der Knochenbefund negativ. Dies ließ sich in drei Fällen histologisch bestätigen, da in zwei Fällen das Unterkiefer- Teilresektat und in einem Fall das Oberkiefer- Teilresektat (insgesamt drei richtig- negative Befunde) histopathologisch negativ waren. In den weiteren drei Fällen (richtig- negativ) wurde der szintigraphisch negative Befund aufgrund der Tumorlokalisation (knochenfern) zum Anlass genommen, um eine mandibulaferne Tumorresektion durchzuführen. In einem Fall zeigte die Knochenszintigraphie nach einer kontinuitätserhaltender Unterkieferteilresektion einen falsch negativen Befund.

Auf diese Weise liess sich für die Knochenszintigraphie in dieser Region eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 100% errechnen. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität bei 29- 100% und für die Spezifität bei 54- 100%.

4.4.2.8 Oberkiefer

Lokalisation	GKS		Szinti +		rp	fn	rp	rn	Sens.	Spez. %	95%-KI Sens.	95%-KI
Oberkiefer	6	2,8	2	33,3	1	1	1	3	50	75	1,2-98,8%	19- 100%

Tab. 4.10.8: Karzinome des Oberkiefers versus Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie
Legende:
GKS: Ganzkörperskelettszintigramm
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
95%-KI für Sens.: 95%- Konfidenzintervall für Sensitivität
95%-KI für Spez.: 95%- Konfidenzintervall für Spezifität
Szinti+: positives Knochenszintigramm
%*: prozentuale Angaben bezogen auf das Gesamtkollektiv der Plattenepithelkarzinome
%**: prozentuale Angaben bezogen auf die jeweilige Tumorlokalisation

Nach ihrer Häufigkeit waren die Plattenepithelkarzinome im Bereich des Oberkiefers mit 2,8% (n=6) in diesem Kollektiv vertreten.

Die knochenszintigraphische Untersuchung ergab in zwei Fällen ein positives Szintigramm, welches auf eine lokale ossäre Beteiligung des Primärtumors zurückgeführt wurde. Dies ließ sich jedoch in einem der beiden Fällen histopathologisch bestätigen (richtig- positiv). Im einem weiteren szintigraphisch positiven Fall (falsch- positiv) war die Histologie bezüglich einer lokalen ossären Beteiligung negativ.

In drei Fällen (richtig- negativ) wurde sowohl szintigraphisch als auch histopathologisch eine ossäre Beteiligung durch den Tumor ausgeschlossen. Hierbei handelte es sich um Tumoren mit fraglicher Oberkieferinfiltration. Bei einem Patienten wurde trotz eines negativen szintigraphischen Befundes histologisch eine periostale Oberkieferinfiltration beschrieben (falsch negativ).

Somit ergab sich für die Knochenszintigraphie bei der geringen Anzahl der Tumoren in dieser Lokalisation eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 75%. Das 95%-Konfidenzintervall lag für die Sensitivität bei 1,2- 98,8% und für die Spezifität bei 19-100%.

4.4.3 Ganzkörperskelettszintigraphie und Grad der Tumordifferenzierung (Grading)

Seit Virchow (1863) wird dem histologischen Differenzierungsgrad von Karzinomen eine wichtige Bedeutung zugeschrieben. Aus dem Grunde und zur Sicherung der Dignität

gehört die Probeexizion zu einer der wichtigen präoperativen Untersuchungsmaßnahmen im Rahmen der allgemeinen Tumordiagnostik.

Abgesehen vom histologischen Differenzierungsgrad (G0- G4) wird mittels einer entnommenen Probe das Wachstumsverhalten des Tumors mikroskopisch untersucht und beschrieben. Zu einer lokalen Knocheninfiltration durch den Tumor kann hier jedoch meist keine Stellung genommen werden.

In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse der Knochenszintigraphie mit dem Differenzierungsgrad des Tumors verglichen und anschließend beurteilt werden.

GKS	**Grading**	**Szinti +**	**rp**	**fn**	**fp**	**rn**	**Sens.**	**Spez.**	**95%-KI**	**95%- KI Spez.**
18	G1	5	3	1	2	12	75%	85,7%	19-99%	67-100%
169	G2	54	32	9	22	106	78,0%	82,8%	62-89%	76-89%
18	G3	9	6	1	3	8	85,7%	72,7%	42-99%	46-99%
6	o. Angabe	-	-	-	-	-	-	-		
211	**Summe**	**68**	**41**	**11**	**27**	**126**	**78,8**	**82,3**	**65-88%**	**76-88%**

Tab. 4.11: Grading der Plattenepithelkarzinome versus Befunde der Knochenszintigraphie

Legende:
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
G1: hoch differenziert
G2: mäßig differenziert
G3: gering differenziert
Szinti+: positives Knochenszintigramm

Es sollte darauf hingewiesen werden, daß **die Differenzen der Summe** zwischen **Tab. 4.10** und **Tab. 4.11** auf fehlende Angaben bezüglich des Gradings bei 6 Patienten zurückzuführen sind. Somit ergeben sich andere Werte für die Sensitivität und die Spezifität, die sich jedoch innerhalb der unter der Tab. 4.10 errechneten 95%-Konfidenzintervalle befinden.

4.4.3.1 Knochenszintigraphie bei hoch differenzierten (G1) Plattenepithelkarzinomen

GKS	Grading	Szinti+	rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez.	95%- KI Sens.	95%- KI Spez.
18	G1	5	3	1	2	12	75,0%	85,7%	19-99%	67-100%

Tab. 4.11.1: Hochdifferenzierte Karzinome versus Befunde Knochenszintigraphie
Legende:

rp: richtig positiv	G1: hoch differenziert
fn: falsch negativ	G2: mäßig differenziert
fp: falsch positiv	G3: gering differenziert
rn: richtig negativ	Szinti+: positives Knochenszintigramm

Im untersuchten Patientenkollektiv fanden sich insgesamt 18 hochdifferenzierte (G1) Plattenepithelkarzinome. Bei fünf Patienten wurde knochenszintigraphisch aufgrund erhöhter Nukleidanreicherung im Unterkiefer der Verdacht auf eine Knocheninvasion geäußert, die sich jedoch histopathologisch in drei Fällen (richtig- positiv) nachweisen ließ. Die weiteren zwei Fälle (falsch- positiv) zeigten zwar ein positives Knochenszintigramm bei jedoch negativer Histologie.

Bei den restlichen 13 Patienten wurde nur in sechs Fällen eine Knochenresektion durchgeführt. In fünf Fällen (richtig- negativ) ließ sich der szintigraphisch negative Knochenbefund histopathologisch bestätigen. Ein Szintigramm (falsch- negativ) zeigte trotz einer histopathologisch nachgewiesenen lokalen Knochenbeteiligung durch den Tumor keinen Anhalt auf eine ossäre Beteiligung des Tumors. In weiteren 7 (richtig-negativ) Fällen wurde eine knochenferne Tumorresektion durchgeführt. Diese Fälle wurden als richtig negativ bewertet, da einerseits knochenszintigraphisch kein Verdacht auf eine Unterkieferinfiltration geäussert wurde, andererseits der Tumor klinisch nur auf Weichteile beschränkt war.

Somit ergab sich für diese Gruppe der Tumoren bezüglich der Knochenszintigraphie eine Sensitivität (ausgehend von der geringen Zahl der Fälle) von 75% und eine Spezifität von 85,7%. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität bei 19-99% und für die Spezifität bei 67-100%.

4.4.3.2 Knochenszintigraphie bei mäßig differenzierten (G2) Plattenepithelkarzinomen

GKS	Grading	Szinti+	rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez.	95%- KI Sens.	95%- KI Spez.
169	G2	54	32	9	22	106	78,0%	82,8%	62-89%	76-89%

Tab. 4.11.2: Mittelhochdifferenzierte Karzinome versus Befunde der Knochenszintigraphie
Legende:
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
G1: hoch differenziert
G2: mäßig differenziert
G3: gering differenziert
Szinti+: positives Knochenszintigramm

Bei insgesamt 169 (82,4%) Patienten mit einem mäßig differenzierten Plattenepithelkarzinom beschrieb die Knochenszintigraphie in 54 Fällen (32%) eine erhöhte Aktivitätsanreicherung, die auf eine lokale ossäre Beteiligung durch den Primärtumor zurückgeführt wurde. Dieser Befund wurde nach der histopathologischen Untersuchung des Unterkiefer- Teilresektates in 30 Fällen (richtig positiv) und des Unterkiefer- Oberkiefer- Teilresektates in zwei Fällen (richtig positiv) histopathologisch bestätigt. In 22 Fällen (falsch positiv) konnte trotz eines szintigraphisch positiven Knochenbefundes (erhöhte Nuklidanreicherung im Unter- und Oberkiefer) histopathologisch keine knöcherne Invasion durch den Tumor nachgewiesen werden.

Bei insgesamt 115 Patienten ging man wegen eines szintigraphisch unauffälligen Befundes von einer fehlenden lokalen Knochenbeteiligung aus. Auf eine Knochenresektion wurde in 44 Fällen wegen der Lokalisation des Tumors in den Weichteilen verzichtet (richtig- negativ).

In den restlichen 71 Fällen beschrieb das Szintigramm bei 62 Patienten (richtig- negativ) einen negativen Knochenbefund. Auch histopathologisch wurde das Knochenresektat in diesen Fällen für tumorfrei erklärt. In neun Fällen (falsch- negativ) zeigte die Knochenszintigraphie keinen Anhalt auf eine lokale ossäre Beteiligung. Dies wurde jedoch bei der histopathologischen Untersuchung des Knochenpräparates (sechs Unterkiefer- und fünf Oberkiefer- Teilresektate) nicht bestätigt, da die Knochenteilresektate nicht tumorfrei waren. Somit erreichte die Knochenszintigraphie bei den mäßig differenzierten Plattenepithelkarzinomen eine Sensitivität von 78,0% und eine Spezifität von 82,8%. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität bei 62-89% und für die Spezifität bei 76-89%.

4.4.3.3 Knochenszintigraphie bei gering differenzierten (G3) Plattenepithelkarzinomen

GKS	Grading	Szinti+	rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez.	95%- KI Sens.	95%- KI Spez.
18	G3	9	6	1	3	8	85,7%	72,7%	42- 99%	46- 99%

Tab. 4.11.3: Geringdifferenzierte Karzinome versus Befunde der Knochenszintigraphie
Legende:
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
G1: hoch differenziert
G2: mäßig differenziert
G3: gering differenziert
Szinti+: positives Knochenszintigramm

Die gering differenzierten (G3) Plattenepithelkarzinome waren durch 18 Patienten (8,7%) an diesem Kollektiv beteiligt. Bei der präoperativ durchgeführten Knochenszintigraphie stellte man in neun Fällen (bei acht Patienten im Unterkiefer, bei einem Patienten im Oberkiefer) eine deutlich erhöhte Aktivitätsanreicherung der radioaktiv markierten Substanz (^{99m}Tc-MDP) fest. Eine lokale Knocheninfiltration konnte jedoch in sechs Fällen (richtig- positiv) histopathologisch bestätigt werden. In den weiteren drei Fällen (falsch-positiv) konnte die Histopathologie den szintigraphisch positiven Knochenbefund nicht bestätigen.

Von den insgesamt neun szintigraphisch negativen Befunden ging man in sechs Fällen (richtig- negativ) aufgrund der Tumorlokalisation und -grösse von einer Weichteilmanifestation des Tumors aus. Eine Knochenresektion wurde in diesen Fällen nicht durchgeführt.

In zwei Fällen (richtig- negativ) jedoch konnte mittels Histopathologie der szintigraphisch negative Knochenbefund bestätigt werden. Bei einem Patienten (falsch- negativ) war das Szintigramm, trotz einer histopathologisch gesicherten ossären Infiltration des Tumors, negativ.

Es ergab sich für dieses Untersuchungsverfahren bei dieser Gruppe der Tumoren eine Sensitivität von 85,7% und eine Spezifität von 72,7%.

Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität zwischen 42- 99% und für die Spezifität zwischen 46- 99%.

Die Tabelle 4.11 läßt erkennen, daß bei sechs von 211 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom eine Angabe bezüglich des histologischen Differenzierungsgrades aufgrund der Unvollständigkeit der Patientenakten nicht möglich war. Bei den restlichen

205 Patienten wurde ein Gesamtwert für die Sensitivität von 78,8% und Spezifität von 82,3% , sowie 95%- Konfidenzintervall der beiden Parameter berechnet. Das 95%-Konfidenzintervall lag für die Sensitivität bei 65-88% und für die Spezifität bei 76-88%.

4.4.4 Knochenszintigraphie in Abhängigkeit von der pT- Klassifizierung

Neben der histologischen Differenzierung eines Tumors nimmt auch die Bestimmung der Tumorgröße prätherapeutisch bei der Therapieplanung und der darauf folgenden Prognoseabschätzung eines Malignoms eine bedeutende Rolle ein. Die endgültige T-Klassifizierung ist jedoch erst nach der operativen Behandlung und der darauf folgenden histopathologischen Untersuchung des resezierten Tumors möglich.

An dieser Stelle soll verifiziert werden, ob zwischen der posttherapeutischen Tumorgröße und dem szintigraphischen Knochenbefund eine Korrelation besteht. Dies soll unabhängig von der jeweiligen Lokalisation des Tumors stattfinden. Es wird darauf hingewiesen, dass die Differenzen zwischen den Angaben in der unten stehenden Tabelle und der Tab. 4.10 sich aufgrund fehlender Angaben bezüglich der pT- Klassifikation bei 11 Patienten ergeben.

GKS	Tumorstadien	Szinti +	rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez.	95%- KI Sens.	95%- KI Spez.
52	T1	11	5	1	6	40	83,3%	87,0%	35- 99%	77-97%
76	T2	20	8	1	12	55	89,0%	82,0%	51- 99%	72-91%
14	T3	5	3	-	2	9	100%	81,8%	29- 100%	59-100%
58	T4	29	23	6	6	23	89,6%	89,6%	72- 97%	72-97%
11	fehl. Angaben	-	-	-	-	-	-	-	-	
211	**Summe**	**65**	**39**	**8**	**26**	**127**	**82,9**	**83,6**	**69-92%**	**77-88%**

Tab. 4.12: Ergebnisse der Knochenszintigraphie bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle in Abhängigkeit von der pT- Klassifikation

Legende:
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ
Summe: Die Gesamtheit aller Plattenepithelkarzinome

4.4.4.1 Knochenszintigraphie bei T1- Tumoren

GKS	Tumorstadien	Szinti +	rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez.	95%- KI Sens.	95%- KI Spez.
52	T1	11	5	1	6	40	83,3%	87,0%	35- 99%	77-97%

Tab. 4.12.1: T1- Karzinome versus Befunde der Knochenszintigraphie
Legende:
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ

Insgesamt fanden sich 52 T1- Tumoren (Plattenepithelkarzinome) im untersuchten Kollektiv. Das Ganzkörperskelettszintigramm stellte in elf Fällen eine deutliche Anreicherung des Radiopharmazeutikums dar, die auf eine ossäre Beteiligung des Tumors zurückgeführt wurde. Bei der histopathologischen Untersuchung ließ sich dieser Befund in fünf Fällen (richtig- positiv) bestätigen. In sechs Fällen (falsch- positiv) gab es histologisch keinen Anhalt für eine Knocheninfiltration durch denTumor.

Bei weiteren 41 Patienten wurde in 17 Fällen aufgrund der Lokalisation des Tumors im Weichteil auf eine Knochenresektion verzichtet. Diese Fälle wurden als richtig negativ bewertet.

In 23 Fällen wurde jedoch szintigraphisch der Knochen (UK, OK) wegen einer fehlenden Nukleidanreicherung für tumorfrei erklärt. Bei 22 Patienten (richtig- negativ) ließ sich dies histologisch bestätigen. In einem Fall (falsch- negativ) konnte der Pathologe trotz des szintigraphisch fehlenden Anhaltes für eine ossäre Infiltration histologisch eine Knocheninvasion durch das Plattenepithelkarzinom nachweisen.

Auf diese Weise ließ sich (s. Tab. 4.12) für die Knochenszintigraphie bei T1- Tumoren eine Sensitivität von 83,3% und eine Spezifität von 87,0% errechnen. Das 95%-Konfidenzintervall lag für die Sensitivität bei 35- 99% und für die Spezifität bei 77- 97%.

4.4.4.2 Knochenszintigraphie bei T2- Tumoren

GKS	Tumorstadien	Szinti +	rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez.	95%- KI Sens.	95%- KI Spez.
76	T2	20	8	1	12	55	89,0%	82,0%	51- 99%	72-91%

Tab. 4.12.2: T2- Karzinome versus Befunde der Knochenszintigraphie
Legende:
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ

Mit insgesamt 36% (n= 76) des Gesamtkollektivs waren die T2- Tumoren die häufigsten Tumoren im untersuchten Kollektiv. Bei der präoperativ durchgeführten Skelettszintigraphie fielen 20 Patienten als „szintigraphisch positiv“ auf. Nach der operativen Versorgung dieser Patienten und anschließend histopathologische Untersuchung des Tumorpräparates ließ sich der oben genannte szintigraphische Befund in acht Fällen (richtig- positiv) bestätigen. In den weiteren zwölf Fällen (falsch- positiv) zeigte die histopathologische Untersuchung trotz einer Anreicherung des radioaktiv markierten Diphosphonats im Skelettszintigramm keinen Anhalt für eine ossäre Beteiligung.

Weiterhin zeigten 56 Knochenszintigramme bei den T2-Tumoren keinen Hinweis auf eine Knocheninvasion. In 30 Fällen konnte dieser Befund histopathologisch bestätigt werden. Bei einem Patient konnte trotz eines negativen Knochenszintigramms eine Knocheninfiltration histopathologisch nachgewiesen werden. In weiteren 25 Fällen wurde aufgrund der Lokalisation des Tumors im Weichteil auf eine Knochenresektion verzichtet. Diese Fälle wurden als richtig negativ bewertet.

Auf diese Weise ließ sich für die Skelettszintigraphie der T2-Tumoren eine Sensitivität von 89,0% und eine Spezifität von 82,0% errechnen. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität zwischen 51- 99% und für die Spezifität zwischen 72- 91%.

4.4.4.3 Knochenszintigraphie bei T3- Tumoren

GKS	Tumorstadien	Szinti +	rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez.	95%- KI Sens.	95%- KI Spez.
14	T3	5	3	-	2	9	100%	81,8%	29- 100%	59-100%

Tab. 4.12.3: T3- Karzinome versus Befunde der Knochenszintigraphie
Legende:
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ

Im Vergleich zu der Häufigkeit der T2-Tumoren handelt es sich bei T3- Tumoren um ein kleineres Kollektiv mit 14 Patienten. Prozentual gesehen beschränkt sich diese Gruppe der Tumoren auf ca. 6,6% aller Plattenepitkelkarzinome im untersuchten Kollektiv.

Bei insgesamt fünf szintigraphisch „positiven“ Patienten bestätigte die Histopathologie in drei Fällen (richtig- positiv) den knochenszintigraphischen Befund. In zwei Fällen (falsch-positiv) konnte jedoch der szintigraphisch geäußerte Verdacht auf eine Knocheninvasion nicht bestätigt werden.

In weiteren 9 Fällen (richtig- negativ) wies das Szintigramm keinen Anhalt auf eine ossäre Beteiligung des Tumors auf. Dies ließ sich anhand der postoperativ durchgeführten histopathologischen Untersuchung des Knochenresektates nachweisen. Negative Szintigramme bei histologisch positivem Knochenbefund (falsch- negativ) wurden bei T3-Tumoren nicht beobachtet.

Somit ergab sich für die Knochenszintigraphie bei dieser Gruppe der Tumoren eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 81,8%. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität bei 29-100% und für die Spezifität bei 59-100%.

4.4.4.4 Knochenszintigraphie bei T4- Tumoren

GKS	Tumorstadien	Szinti +	rp	fn	fp	rn	Sens.	Spez.	95%- KI Sens.	95%- KI Spez.
58	T4	29	23	6	6	23	89,6%	89,6%	72- 97%	72-97%

Tab. 4.12.4: T4- Karzinome versus Befunde der Knochenszintigraphie
Legende:
rp: richtig positiv
fn: falsch negativ
fp: falsch positiv
rn: richtig negativ

T4- Plattenepithelkarzinome waren mit insgesamt 58 Patienten (27,4%) an diesem Kollektiv beteiligt. Bei der im Rahmen der Tumorausbereitungs-diagnostik durchgeführten Ganzkörperskelettszintigraphie fiel in 29 Fällen eine deutliche Anreicherung des Radiopharmazeutikums auf, die als Hinweis auf eine ossäre Beteiligung durch den Tumor angedeutet wurde. Die histopathologische Untersuchung ergab bei diesen Patienten jedoch in 23 Fällen (richtig- positiv) eine Knocheninvasion. Die weiteren sechs Szintigramme (falsch- positiv) waren trotz einer fehlenden lokalen Knochenbeteiligung positiv.

In weiteren 29 fällen hielten die Nuklearmediziner den Tumor aufgrund einer fehlenden Anreicherung des radioaktiv markierten Tracer szintigraphisch für nicht knocheninvasiv. In sechs Fällen (falsch- negativ) ließ sich dieser Befund histopathologisch nicht bestätigen. Bei weiteren 16 Patienten (richtig- negativ) dagegen konnte im resezierten Knochen histopathologisch kein Tumor nachgewiesen werden. In sieben Fällen wurde auf eine Knochenresektion aufgrund der Lokalisation des Tumors verzichtet. Diese Fälle wurden als richtig negativ in die statistische Auswertung einbezogen.

Somit ließ sich für die Knochenszintigraphie bei den T4-Tumoren eine Sensitivität und eine Spezifität von 89,6% errechnen. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität und für die Spezifität bei 72- 97%.

Es ergab sich für die Gesamtheit der Plattenepithelkarzinome in Abhängigkeit von der postoperativen Tumorgröße (pT) für die Sensitivität 82,9% und für die Spezifität 83,6%. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität bei 69- 92% und für die Spezifität bei 77-88%. Die unterschiedlichen Werte für die Sensitivität und die Spezifität sind hier wie unter 4.4.3 angegeben, darauf zurückzuführen,weil bei 11 Patienten aus dem Gesamtkollektiv keine Angabe bezüglich der posttherapeutischen T- Klassifikation

aufgrund der Unvollständigkeit der Daten möglich war. Die errechneten Werte befinden sich jedoch innerhalb der 95%- Konfidenzintervalle, die in der Tab. 4.10 angegeben sind.

4.5. Knochenszintigraphie bei adenoidzystischen Karzinomen

Neben einer Computertomographie wurde bei jedem Patient aus dieser Gruppe im Rahmen der präoperativen Tumordiagnostik ein Ganzkörperszintigramm angefertigt. In einem Fall wurde neben der Ganzköperskelettszintigraphie zusätzlich ein Teilkörperszintigramm angefertigt. Ein Patient wurde aufgrund der Unvollständigkeit der Daten in der Bewertung nicht berücksichtigt.

Nach der operativen Behandlung der Patienten wurden die Präparate zur weiteren histopathologischen Untersuchung an das Institut für Pathologie geschickt. Hier wurde, neben der allgemeinen histopathologischen Diagnostik, das Präparat mikroskopisch auf die Knocheninvasion durch den Tumor untersucht. Der Vergleich zwischen der Knochenszintigraphie und der Histologie ergab folgende Ergebnisse (s. Tab. 4.13):

Histologie/Szintigraphie	**GKS**	**Adenocyst. Ca**
Histo+/GKS+	richtig positiv	3
Histo+/GKS-	falsch negativ	0
Histo-/GKS+	falsch positiv	3
Histo-/GKS-	richtig negativ	6
Fehlende Angabe	-	1
Summe	**-**	**13**

Tab. 4.13: Szintigraphischer Befund versus histopathologischer Befund bei adenoidzystischen Karzinomen

Von insgesamt 12 angefertigten Ganzkörperskelettszintigraphien war bei sechs Patienten eine deutliche Anreicherung des radioaktiv markierten Tracer zu beobachten. Nach histopathologischer Untersuchung ließ sich jedoch in drei Fällen (richtig- positiv) eine lokale ossäre Beteiligung des Tumors nachweisen. In den restlichen drei Fällen (falsch-positiv) mit einem positiven Szintigramm wurde histopathologisch eine Knocheninvasion ausgeschlossen.

Weiterhin ließ sich in sechs Fällen bei szintigraphisch fehlendem Anhalt für eine Knochenbeteiligung, histopathologisch ebenso die fehlende ossäre Beteiligung bestätigen

(richtig- negativ). Bei einem Patienten konnte keine Angabe bezüglich der Knochenszintigraphie eruiert werden.

Somit ergab sich für die Knochenszintigraphie bei diesen Tumoren eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 66,7%. Das 95%- Konfidenzintervall lag für die Sensitivität bei 29-100% und für die Spezifität bei 29- 92%.

5. Diskussion

5.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei der Betrachtung der Ergebnisse unserer Untersuchung ist nicht außer acht zu lassen, daß retrospektive Studien auf der Basis der Krankenakten von einer Reihe von Unwägbarkeiten belastet werden. Aus diesem Grunde ergeben sich Einschränkungen, die beim Vergleich der Daten zur Vorsicht zwingen.

Das Durchschnittsalter der Patienten in unserem Kollektiv liegt bei 59,3 Jahren und damit deutlich unter den Werten von Pape (1972) [60,7 Jahre], Koch (1974) [60,8 Jahre], Ampil (1995) [60,0 Jahre] sowie Fischer- Brandis (1995) [67 Jahre]. Ebenfalls liegt der Häufigkeitsgipfel bezüglich der Altersverteilung bei Langdon (1977) im 6. Dezennium. Weibliche Patienten haben in der Regel in allen Untersuchungen ein höheres Durchschnittsalter als männliche, was in diesem Kollektiv ebenfalls bestätigt werden kann [Pitz, 1995].

Die Geschlechtsverteilung unseres Krankengutes zeigt ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes mit 4,5:1. Insgesamt sind Männer mit 81,2% zu 18,8% bei Frauen am Kollektiv der Plattenepithelkarzinome beteiligt. Diese Verteilung stimmt fast mit den Angaben des Tumorregisters (DÖSAK) überein. Sie gibt eine prozentuale Verteilung mit 81,9% Männer zu 18,1% Frauen an [Pitz, 1995]. Bei adenoidzystischen Karzinomen beträgt diese Verteilung in dieser Studie 76,9% (n=10) bei Männer zu 23,1% (n=3) bei Frauen. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt hierbei 3,3:1.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Fischer- Brandis et al. (1995), Bartak et al. (1985) und frühere Studien von Correa et. al. (1967) und Scalon et. al. (1969).

5.2 Methodik

Zur statistischen Auswertung wurden in den meisten Fällen die schriftlichen Routinebefunde der Knochenszintigraphie verwendet, die von mindestens zwei erfahrenen Nuklearmediziner während der dortigen Fallbesprechung festgelegt wurden.

Es stellt sich generell die Frage, ob man Routinebefunde für eine wissenschaftliche Auswertung verwenden darf. Um zur dieser Frage präziser Stellung nehmen zu können, wurde die Gruppe der elf Patienten mit einem falsch negativen Befund (negatives Knochenszintigramm bei positiver Histologie) durch einen erfahrenen Nuklearmediziner zur Nachbewertung herangezogen. Bei 5/11 wurde der falsch negative Befund durch retrospektive Bewertung bestätigt. Die Knochenszintigramme von 2/11 genannten Patienten fehlten und konnten somit nicht beurteilt werden. Bei den restlichen 4/11 Patienten zeigte sich jedoch retrospektiv ein positives Szintigramm. Ausgehend von der Nachbewertung erhöht sich die Sensitivität der Knochenszintigraphie von **79,6%** (95%-KI 66,4-89,3) auf **87,0%**. Das 95%- KI liegt dann für die Sensitivität bei 75- 94%. Es zeigt sich eine **7%- Erhöhung** der Sensitivität bei der Nachbewertung für dieses Untersuchungsverfahren. An dieser Stelle kommt der Unterschied zwischen der Routinebefundung und der Nachbewertung deutlich zum Ausdruck. Die Nachbewertung hat somit ihre Funktion erfüllt. Andererseits ist es aber auch interessant und wichtiger, zu erfahren, was die Szintigraphie bei der Routinebefundung leistet. Und das war der gewählte Ansatz der vorgelegten Dissertation.

Zur Methodik der Knochenszintigraphie als diagnostische Methode wird auf die Literaturübersicht der vorgelegten Dissertation hingewiesen, die eine ausführliche Diskussion der verwendeten Methodenprinzipien enthält.

5.3 Histopathologischer Untersuchungsbefund

Mit 85% (n=211) zeigt sich eine hohe Beteiligung der Plattenepithelkarzinome im untersuchten Kollektiv. Die prozentuale Beteiligung der Plattenepithel-karzinome laut DÖSAK betrug im 6. Projektbericht (1995) 76,1% .

Ebenso zeigt sich bei den adenoidzystischen Karzinomen eine hohe Beteiligung mit 6,0% im Vergleich zu den Angaben des DÖSAK im 6. Projektbericht mit 1,1% [Pitz, 1995].

5.4 Tumorlokalisation versus Befunde der Knochenszintigraphie

Bezüglich der Tumorlokalisation sind die seitlichen und anterioren Mundbodenkarzinome mit insgesamt 41,8% (n=88) im Gesamtkollektiv vertreten und somit, verglichen mit den Angaben des DÖSAK im 6. Projektbericht stellen sie mit 38,3% die größte Gruppe in

diesem Kollektiv dar. Die Plattenepithelkarzinome des Zungenrandes waren in dieser Studie mit 14,7% (n=31) vertreten. Im 6. Projektbericht von DÖSAK waren die in dieser Lokalisation beschriebenen Tumoren mit 15,4% vertreten.

Ein Vergleich weiterer Lokalisationen (Plattenepithelkarzinome des Alveolarfortsatzes, der Wange, des Oberkiefers sowie die intermaxillär-lokalisierten Plattenepithelkarzinome) ist aufgrund fehlender Angaben von DÖSAK nicht möglich.

Eine seltene Lokalisation stellen die Tumoren in dieser Studie im Bereich des Oberkiefers mit 2,8% (n=6) dar.

Es sollte im Rahmen dieser Studie überprüft werden, inwiefern die Ergebnisse der Knochenszintigraphie mit der Lokalisation des Primärtumors korrelieren. Hierbei stellt sich heraus, daß die Tumoren im Bereich des seitlichen sowie des anterioren Mundbodens unter Berücksichtigung der jeweilig errechneten Konfidenzintervalle die höchsten Werte für die Sensitivität erreichen (vgl. Tab. 4.10). Der Grund hierfür ist die häufige knöcherne Infiltration dieser Tumoren u.a. aufgrund ihrer Größenausdehnung, die sich positiv auf die Sensitivität auswirkt. Die Tumoren im Bereich der Unterlippe und der Wange, des Alveolarfortsatzes, der Zunge, des Oberkiefers sowie die intermaxillär lokalisierten Tumoren sind trotz der relativ hohen Sensitivität jedoch bei einem breiten Konfidenzintervall an zweiter Stelle zu erwähnen.

Anders sieht es bei der Spezifität der Knochenszintigraphie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation aus. Hierbei erreichen die Karzinome der Wange, gefolgt von den Tumoren der Unterlippe die höchste Spezifität. Des Weiteren sind Tumoren im Bereich des Zungenrandes, des anterioren Mundbodens sowie intermaxillär lokalisierten Tumoren zu erwähnen.

Der Grund für die hohe Spezifität der Knochenszintigraphie bei Unterlippenkarzinomen ist der hohe Anteil von „richtig negativen“ Fällen, der sich positiv auf die Spezifität auswirkt. Die Tumoren im Bereich des seitlichen Mundbodens und des Oberkiefers erreichen unter der Einbeziehung der jeweiligen Konfidenzintervalle niedrigere Werte für die Spezifität. Der Grund für die geringere Spezifität ist bei diesen Tumoren neben Artefakten (s. unten) u. a. auf die periostale Reaktion durch den Tumor zurückzuführen, welche szintigraphisch meist nicht nachgewiesen, jedoch erst histopathologisch festgestellt werden kann (hohe Anzahl an falsch negativen). Eine hohe Sensitivität sowie Spezifität unter Berücksichtigung der jeweiligen Konfidenzintervalle ist nur bei anterioren Mundbodentumoren festzustellen (vgl. Tab. 4.10).

Die im Bereich des Alveolarfortsatzes lokalisierten Tumoren zeigen, am ehesten aus Artefaktgründen (meist vorausgegangene Zahnwurzelbehandlungen, Parodontopathie) eine hohe Einbuße an Spezifität (hohe Anzahl an falsch positiven Ergebnissen) .

Baker et al. (1982), Bergstedt et al. (1978), Correa et al. (1967), Dressen et al. (Sensitivität: 87%, 1995), Feredrico et al. (1995), Steven et al (1978), Gilbert et al. (Sensitivität: 100%, 1986), Söderholm et al. (Sensitivität: 80%, 1990) sowie Weisman et al. (Sensitivität 94%, 1982) halten die Knochenszintigraphie unabhängig von der Lokalisation der Tumoren für eine diagnostische Methode mit hoher Sensitivität. Die Studie von Fischer-Brandis et al. (1995) bestätigt mit einer hohen Sensitivität von 100% das Ergebnis aller bereits erwähnten Studien (vgl. Tab. 5.1).

Die Spezifität liegt mit 82,8% in der durchgeführten Studie deutlich höher als in den Vergleichsstudien angegeben. Dressen et al. (1995) erreicht für die Spezifität 50%, Leipzig et al. (1985) 69%, König et al. (1985) 65%, Luyk et al. (1986) 67%.(vgl. Tab. 5.1) und Fischer- Brandis et al. (1995) 62,2%.

Bezüglich der Frage der Korrelation der Knochenszintigraphie mit der Tumorlokalisation zeigen gerade die Ergebnisse dieser Studie bei Plattenepithelkarzinomen des Alveolarfortsatzes, welche in unmittelbarer Nachbarschaft zur Mandibula lokalisiert sind, daß das Ergebnis der Knochenszintigraphie **nicht** mit der Lokalisation korrelieren kann, da für diese Tumoren eine **Sensitivität** von 76,9% und eine relativ **geringe Spezifität** (55,5%) bei relativ breiten 95%- Konfidenzintervallen (s. Tab. 4.10) erreicht wird. Der gleiche Sachverhalt gilt ebenfalls für Tumoren im Bereich des Oberkiefers.

Wäre die Knochenszintigraphie abhängig von der Lokalisation des Tumors, so müßten sich für diese beiden Lokalisationen aufgrund der engen Nachbarschaft zum Knochen die höchsten Werte für die Sensitivität ergeben.

Ein besonderes Problem stellt bei oberflächlich wachsenden Tumoren die periostale Reaktion dar, welche im Knochenszintigramm meist nicht erkannt wird. Dies führt aufgrund der hohen Quote an falschnegativen Befunden zur Einbusse an Sensitivität. Bei der periostalen Reaktion ist die Knochenveränderung morphologisch „noch nicht“ so fortgeschritten, um Veränderungen im Knochenszintigramm hervorzurufen. [Söderholm, 1990; Lukinmaa, 1992]. Bei dieser Gruppe der Tumoren, insbesondere denjenigen, die den Unterkiefer nur tangieren jedoch nicht infiltrieren, ist die Aussagekraft der planaren Knochenszintigraphie erheblich eingeschränkt [Jungehülsing, 1997].

Weiterhin wurden 31 (14,7%) Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Zungenrandes in dieser Studie erfasst. Es ergab sich für die Knochenszintigraphie bei diesen Tumoren eine relativ geringe Sensitivität von 40% bei jedoch gleichzeitig hoher

Spezifität von 92,3% (s. Tab. 4.10). Ein Vergleich der Sensitivität der planaren Knochenszintigraphie bei Plattenepithelkarzinomen des Zungenrandes mit Vergleichsstudien ist wegen fehlenden Angaben in der Literatur nicht möglich.

5.5 T- Klassifikation und UICC- Stadien

Bei der T-Klassifikation ist die Gruppe der T2- Tumoren mit 38% (n=76) die größte, gefolgt von T4 mit 29% (n=58) und T1 mit 26% (n=52).

Die T3-Tumoren mit ihrer 7%-Beteiligung stimmen mit den Angaben des DÖSAK (6,5%) im Jahre 1995 fast überein.

Bezüglich der UICC- Stadien läßt sich im Vergleich mit den DÖSAK- Angaben (UICC I 16,4%, UICC II 14,4%, UICC III 10,4%, UICC IV 57,7%) ebenso ein deutliches Überwiegen der UICC IV- Tumoren (n=92, 46,0%) erkennen. Die UICC II- Tumoren waren in dieser Studie mit 39 Fällen (19,5%) an zweiter Stelle vertreten. Der Häufigkeit nach folgten schließlich die UICC III- Tumoren mit 35 (17,5%) und die UICC I-Tumoren mit 34 (17,0%) Patienten.

Die Therapie und die Prognose des Plattenepithelkarzinoms im Bereich der Mundhöhle und des Oropharynx werden entscheidend davon mitbestimmt, ob die knöchernen Strukturen (Mandibula oder Maxilla) tumorfrei oder durch das Karzinom infiltriert sind. Da die Operation erst dann erfolgsversprechend ist, wenn der Tumor in sano reseziert ist, sollte präoperativ bekannt sein, inwieweit die knöchernen Nachbarstrukturen (Mandibula, Maxilla) in das Tumorgeschehen einbezogen sind. Entsprechend der prä- sowie intraoperativ gewonnenen Erkenntnisse wird eine mandibulaferne Tumorresektion, eine kontinuitätserhaltende Mandibulateilresektion oder eine kontinuitäts-unterbrechende Resektion der Mandibula oder bei Befall des Oberkiefers eine Teilresektion des Oberkiefers erforderlich [Lukinmaa, 1992].

Im Rahmen der statistischen Bearbeitung der Ergebnisse dieser Studie wurde versucht, herauszufinden, inwiefern die posttherapeutische Größe des Tumors (pT) mit dem szintigraphischen Befund korreliert. Hierzu werden alle posttherapeutischen Tumorgrößen nebeneinander verglichen:

Für das Knochenszintigramm bei T1-Tumoren (Durchmesser des Tumors≤ 2cm) läßt sich eine Sensitivität von 83,3% und eine Spezifität von 87,0% bestimmen. Das 95%-KI liegt für die Sensitivität zwischen 35-99% und für die Spezifität zwischen 77- 97%. Für die T2-Karzinome ergibt sich eine Zunahme der Sensitivität auf 89% mit einem 95% KI zwischen 51- 99% für die Sensitivität. Ferner ergibt sich für die T3 Tumoren eine Sensitivität von 100% mit einem 95% KI zwischen 29-100%. Dagegen läßt sich für diese diagnostische

Methode bei T4-Tumoren (Infiltration von Nachbarstrukturen) eine Sensitivität und eine Spezifität von 89,6% mit einem 95%-KI zwischen 72-97% erreichen. Diese Angaben lassen eine plötzliche Abnahme der Sensitivität (T3→T4) bei Zunahme der Tumorgröße erkennen. Dieser statistische Zusammenhang spricht somit gegen eine Korrelation der Knochenszintigraphie mit der Tumorgröße. Basierend auf der hohen Spezifität bei T1-Tumoren scheint jedoch der Einsatz dieser Methode zum Ausschluss ausgedehnter Knocheninfiltrationen geeignet.

Es soll an dieser Stelle erwähnt werden, daß die Knochenszintigraphie einen Hinweis über die Intensität, Ausmaß und Kinetik des Knochenmetabolismus liefert und erst bei einer Änderung des Knochenstoffwechsels Informationen liefern kann. Somit kann die planare Knochenszintigraphie nur zusammen mit anderen diagnostischen Methoden, die im Rahmen des Staging eingesetzt werden, prätherapeutisch beurteilt und eventuell zur „**Korrektur“** der T-Klassifikation und zur Änderung des ausstehenden therapeutischen Vorgehens führen [Epstein, 1981; Hardt, 1986 a; Hardt, 1986 b; Jones, 1976].

Die Studien, die von Lukinmaa et al. (1992) und Slootweg et al. (1989) durchgeführt wurden, zeigen eindeutig, daß es zwischen der Größe des Tumors und der Knocheninvasion durch den Tumor einen kausalen Zusammenhang gibt. Je ausgedehnter der Tumor, desto größer die Wahrscheinlichkeit der ossären Infiltration. Es darf jedoch nicht bei der Beantwortung der Frage, ob ein Tumor in den Knochen einwächst, nur von der präoperativen T- Klassifikation ausgegangen werden, da diese von Ungenauigkeiten behaftet sein kann. Anderes formuliert gilt, daß ein klinisch als T_1 oder T_2 beschriebener Tumor die Wahrscheinlichkeit einer Knocheninfiltration nicht unbedingt ausschließt [Slootweg, 1989 ; Lukinmaa, 1992]. Bei Tumoren mit Lokalisation in anatomisch zum Teil schwer zu beurteilenden Regionen, zu denen u. a. die Mundhöhle gehört, kann die diagnostische Aussagefähigkeit der zu Staging eingesetzten Methoden eingeschränkt sein [Jungehülsing, 1997]. In diesen Fällen kann sogar der präoperativ vorgeschlagene Therapieentscheid zusätzlich durch die intraoperativ gewonnenen Zusatzinformationen erweitert werden.

Zusammenfassend gilt, daß es zwar zwischen der Tumorgröße und der Knocheninvasion durch den Tumor eine Relation gibt, jedoch nicht zwischen der Tumorgröße und dem knochenszintigraphischen Befund. Eine Korrelation zwischen den zuletzt genannten Parametern bestünde erst dann, wenn die Sensitivität (richtig- positive / richtig positive + falsch negative) bei zunehmender Tumorgröße entsprechend stetig zunehmen würde. Basierend auf der bereits beschriebenen Relation der Knochenszintigraphie zur

Tumorgröße scheint der Einsatz dieser Methode zum **Ausschluss** von ausgedehnten Knocheninfiltrationen jedoch geeignet.

5.6 Grading

Der Anteil der mäßig differenzierten (G2) Tumoren mit 80,0% im untersuchten Kollektiv liegt deutlich höher als in der Literatur angegeben (ca. 69%). Der DÖSAK gibt für diese Gruppe der Plattenepithelkarzinome 67,2% an. Dagegen liegt beim DÖSAK der Anteil der G1-Tumoren mit 20,7% höher [Pitz, 1995], als in dieser Studie mit 9,0%.
Fischer- Brandis et al. geben in der von ihnen durchgeführten Studie für die G2-Tumoren den Anteil von 64,2% an.
Weiterhin sind die G1-Tumoren in der Studie von Fischer- Brandis et al. mit 29,8% und G3- sowie G4-Tumoren insgesamt mit 6% beteiligt (1995).
In der vorliegenden Studie waren die G3- Plattenepithelkarzinome jedoch mit 9% beteiligt. DÖSAK gibt im 6. Projektbereich für die G3- Tumoren den Anteil von 3,4% an.
Eine Korrelation zwischen dem histologischen Differenzierungsgrad des Tumors und dem szintigraphischen Befund läßt sich jedoch **nicht** aus den vorhandenen statistischen Parametern ableiten. Dies beruht indirekt darauf, daß der Grad der Tumordifferenzierung nicht mit der mandibulären Invasionsrate korreliert. Anders formuliert zeigen die Ergebnisse dieser Studie, daß der Anteil der z. B. mitteldifferenzierten (G2) Plattenepithelkarzinome mit mandibulärer Invasion (32/169) nicht viel größer ist als derjenige der hochdifferenzierten (G1) Plattenepithelkarzinome mit mandibulärer Invasion (3/18). Ebenso vertreten Gilbert et al., O`Brien et al. (1986) und Hoppe et al. (1987), daß der Grad der histologischen Tumordifferenzierung weder mit der Lokalisation noch mit der Form oder der Ausdehnung der Knocheninvasion korreliert. Auch Lukinmaa (1992) et al. zeigen, daß anhand des histologischen Differenzierungsgrades eine Vorhersage bezüglich der Präsenz oder der Ausdehnung der Knocheninvasion nicht möglich ist. Slootweg et al. (1989) vertreten die Meinung, daß es zwischen der Art der Knocheninfiltration (erosiv- expansiv oder invasiv) und dem histologischen Differenzierungsgrad ebenso keine Korrelation gibt. Eine viel wichtigere Rolle bezüglich der Knocheninvasion spielt jedoch neben der Lokalisation das Wachstumsverhalten des Tumors (s. 4.1.5).
Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen; anhand der statistisch vorliegenden Werte sowie beruhend auf in der Vergangenheit durchgeführten Studien ist **keine Korrelation** zwischen dem histologischen Differenzierungs-grad und sowohl der

Präsenz, als auch der Ausdehnung oder der histologischen Form der Knocheninvasion festzustellen.

5.7 Kann die Indikation für eine knöcherne Resektion mittels Szintigraphie beurteilt werden?

Die Kenntnis der Knocheninfiltration stellt bei Tumoren im Bereich des Oropharnx und der Mundhöhle einen wichtigen prognostischen Faktor dar und beeinflusst das therapeutische Vorgehen erheblich. Um eine R0- Resektion zu erreichen, sollte präoperativ bekannt sein, inwieweit u. a. die knöchernen Nachbarstrukturen (Mandibula, Maxilla) in das Tumorgeschehen einbezogen sind [Eckel, 1995].

Allgemein gilt nach Schmelzeisen et al. [93]; Karzinome, die den Unterkiefer tangieren, nicht jedoch die Kortikalis infiltrieren, ermöglichen insbesondere im anterioren und paramedianen Bereich eine Spangenresektion unter Einbeziehung der okklusalen und lingualen Kortikalis unterhalb der Insertion der fixierten Schleimhaut.

Ist die Kortikalis infiltriert und liegen röntgenologische Anhaltspunkte für eine Knochendestruktion vor, sollte eine kontinuitätsunterbrechende Mandibula-resektion durchgeführt werden. Im Falle einer ossären Invasion im Oberkiefer kann je nach Ausdehnung des Tumors eine Oberkieferteilresektion durchgeführt werden.

Bei der Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Kontinuitäts- bzw. Spangenresektion des Unterkiefers sollte u.a. der Infiltrationsmodus des Karzinoms in den Knochen Berücksichtigung finden (s. S. 29).

Durch den Einsatz bildgebender Verfahren, wie OPG (Osteolysen, Kortikalisarrosionen, begleitende periostale Reaktionen sowie pathologische Frakturen), B- Scansonographie (Unterbrechung des normalerweise linearen Kortikalisechos), CT (Unterbrechung der Kontur der Kortikalis bzw. hypodenses Gewebe innerhalb der Kompakta mit Kontrastmittelaufnahme (Enhancement)) sowie Knochenszintigraphie (Radionuklidmehrbelegung) läßt sich präoperativ die Infiltration der Mandibula und der Maxilla mit unterschiedlicher Präzision verifizieren. Anhand der in dieser Studie durchgeführten Knochenresektionen soll nun überprüft werden, inwiefern die Knochenszintigraphie zur Indikationsstellung einer Knochenresektion beitragen kann.

In dieser Studie wurde insgesamt in 90 Fällen eine Knochenresektion durchgeführt. In 13 Fällen handelte es sich um eine Oberkieferteilresektion.

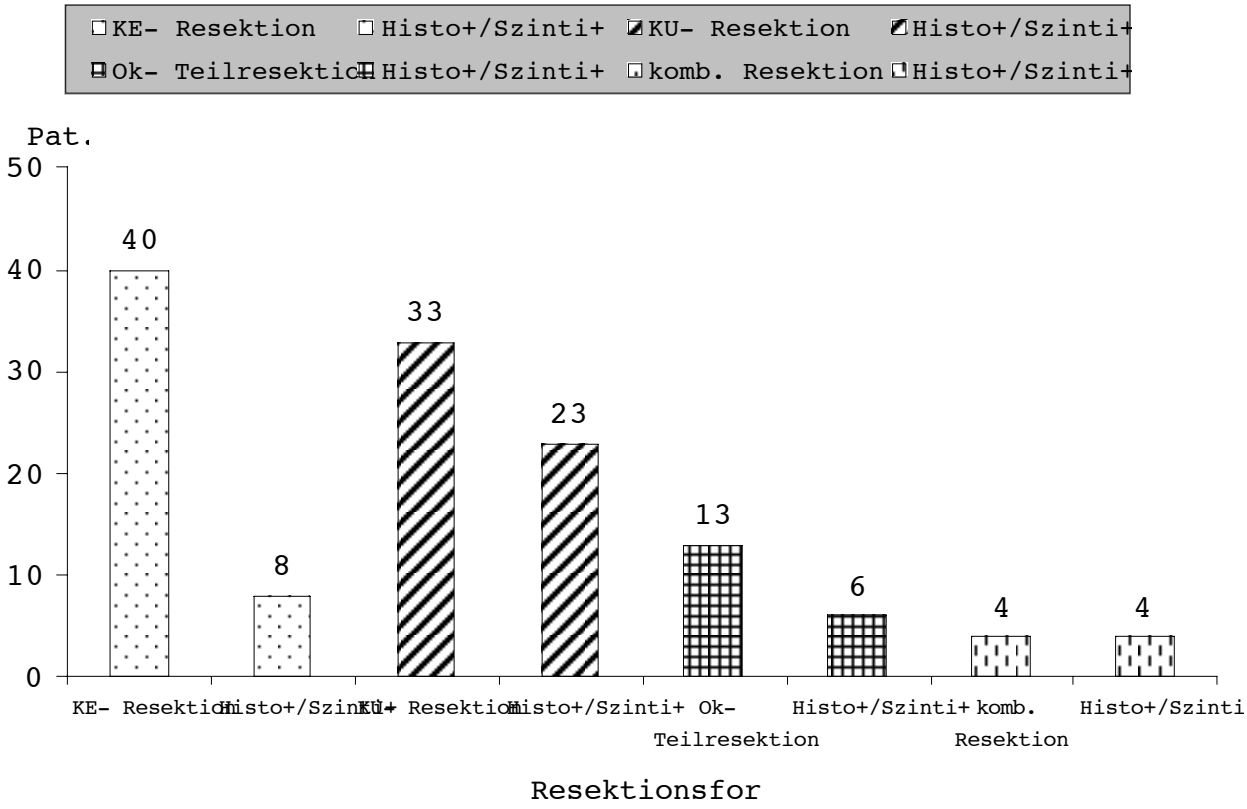

Abb. 5.1: Übersicht über die durchgeführten Knochenresektionen in dieser Studie

Legende:

KE- Resektion: kontinuitätserhaltende UK- Resektion (Spangen-/ Kastenresektion)
KU- Resektion: kontinuitätsunterbrechende Unterkieferresektion
Ok- Teilresektion: Oberkieferteilresektion
Komb. Resektion: Unterkiefer-/ Oberkieferteilresektion
Histo+/ Szinti+: positives Szintigramm bei positiver postoperativer Histologie

Eine kombinierte Unterkiefer- Oberkiefer- Teilresektion wurde in 4 Fällen durchgeführt. Bei den restlichen 73 Knochenresektionen handelte es sich um Unterkieferresektionen.
Um die Frage zu beantworten, ob die Knochenszintigraphie in der Lage ist, die Indikation für eine Knochenresektion zu stellen, wurden die Ergebnisse der Knochenszintigraphie mit der durchgeführten Resektionsform verglichen. Die Tabelle 5.1 zeigt diese Ergebnisse
.

Resektionsform	Summe	rp	fn	fp	Rn	Sensitivität	95%- KI Sens.
KE- Resektion	40	8	5	23	4	61,5	35- 87%
KU- Resektion	33	23	1	1	8	95,8	92- 100%
OK- Teilresektion	13	6	1	5	1	85,7	60- 100%
Komb. Resektion	4	4	-	-	-	100	10- 100%

Tab. 5.1: Knochenresektion versus Befunde der Knochenszinitgraphie

Legende:
KE- Resektion: kontinuitätserhaltende Spangen-/ Kastenresektion
KU- Resektion: kontinuitätsunterbrechende Unterkieferresektion
Ok- Teilresektion: Oberkieferteilresektion
Komb: Resektion: Unterkiefer+ Oberkieferteilresektion
rp: richtig positiv 95%-KI für Sens.: 95%- Konfidenzintervall für Sensitivität
fn: falsch negativ fp: falsch positiv
rn: richtig negativ

In insgesamt 70 Fällen zeigte die Knochenszinitgraphie einen positiven Befund (in Tab. 5.1: richtig positiv+ falsch positiv), in den restlichen 20 Fällen ging man aufgrund der engen Nachbarschaft des Tumors zur Mandibula beim negativen Szintigramm von einer periostalen Beteiligung aus und entschied sich zu einer kontinuitätserhaltenden Unterkieferoperation.

Die geringe Sensitivität (61,5%) der planaren Knochenszintigraphie bei kontinuitätserhaltenden Unterkieferresektionen in der durchgeführten Studie (s. Tab. 5.1) ist ein Hinweis dafür, dass diese diagnostische Massnahme nur eingeschränkt Aussagen bezüglich der Frage der periostalen Reaktion bei der Gruppe der Tumoren liefert, die die Mandibula nur tangieren jedoch nicht infiltrieren. Ebenfalls zeigt das errechnete 95%-Konfidenzintervall, dass die Aussagekraft der Knochenszintigraphie bei Tumoren, die nicht direkt den Knochen infiltrieren, unzureichend ist (35- 87%) und deshalb durch den Einsatz weiterer bildgebender Massnahmen erweitert werden muss. Bei dieser Gruppe der Tumoren scheint der Einsatz der ^{99m}-MDP-SPECT sinnvoll, da die periostale Reaktion in der SPECT- Aufnahme deutlicher zu erkennen ist [Jungehülsing, 1997].

5.8 Knochenszintigraphie: Ersatz oder Ergänzung durch weitere diagnostische Methoden

Die Kenntnis der lokalen Ausbreitung und regionärer Metastasierung maligner Tumoren im maxillo-fazialen Bereich ist für die Wahl einer angemessenen und effektiven Behandlung und für die Beurteilung der Prognose von großer Wichtigkeit. Weiterhin zwingt die allgemeine Diskussion zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen zur einer kritischen Analyse und zu einem effektiven Einsatz der zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren. Somit ist vor Einsatz eines diagnostischen Verfahrens stets abzuwägen, welche Informationen diese diagnostische Maßnahme für die Behandlung liefern kann.

In diesem Abschnitt soll der Einsatz verschiedener diagnostischer Modalitäten bezüglich einer „präziseren“ Knochendiagnostik u. a. auch mit Hilfe der statistischen Daten der durchgeführten Studie diskutiert werden.

Die Basisuntersuchung bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, insbesondere bei fraglich ossärer Beteiligung war immer die konventionelle Röntgendiagnostik.

Im Rahmen früherer Studien von Baker et al. (1982), Luyk et al. (1986) und Mailath et al. (1988) konnte jedoch gezeigt werden, daß das konventionelle Röntgen bezüglich seiner Sensitivität im Rahmen der Knochendiagnostik weit unter der Sensitivität der Knochenszintigraphie liegt. Des Weiteren wurde darauf hingewiesen, daß das Szintigramm genauer die Tumorausdehnung im Knochen beschreiben kann als das konventionelle Röntgen und deshalb bei der Planung einer chirurgischen Therapie von großer Bedeutung sein kann.

Auch Theissen et al. (1994) sprechen von der Knochenszintigraphie als einer Methode, die Monate, ggf. Jahre vor den röntgenologisch sichtbaren Osteolysen Informationen über Knochenumbauprozeße liefern kann.

Sicher ist, daß das konventionelle Röntgen als isolierte diagnostische Maßnahme nur bedingt Aussagen bezüglich einer Knocheninvasion bei Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx liefern kann. Die Aussagefähigkeit dieses Verfahrens kann jedoch durch den kombinierten Einsatz der Knochenszintigraphie erheblich erweitert werden. Aus dem Grunde vertreten Feine et al. (1985; 1989) die Meinung, daß in mehr als 90% der Fälle mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle mittels Knochenszintigraphie kombiniert mit konventionellem Röntgen eine effektive Knochendiagnostik als möglich erscheint.

Bei der CT-Diagnostik ergeben sich, trotz des hohen diagnostischen Wertes, Probleme insbesondere bei organbeschränkten Tumoren der Zunge und Mundbodenregion durch

Artefaktbildungen infolge metallischer Zahnfüllungen und Metallimplantaten sowie wegen der mangelnden Fetttrennungslinie in dieser Region. Die Strahlenaufhärtung durch die Mandibula sowie das Zungenbein, ebenso eine durchgeführte Radiotherapie und das dadurch entstandene fibrosierte Areal (im Rahmen der Rezidivdiagnostik) und zuletzt die Kopfbewegung des Patienten während der Aufnahme können der computertomographischen Erfassung Schwierigkeiten bereiten [Kretz, 1992; Mailath, 1988].

Weiterhin können die geringe Kontrastmittelabstufung zwischen dem Normal- und Tumorgewebe, die nur durch i.v. Applikation eines Kontrastmittels angehoben werden kann, und die Strahlenbelastung des Patienten den Einsatz dieses diagnostischen Verfahrens im Rahmen der Tumorausbreitungs- sowie der Tumorrezidivdiagnostik erheblich einschränken. Zusätzlich wäre an dieser Stelle die Gefahr einer allergischen Reaktion sowie der thyreotoxischen Krise bei Applikation jodhaltiger Kontrastmittel bei vorbestehender Hyperthyreose zu erwähnen. Ferner sollte der Kostenfaktor der CT-Diagnostik erwähnt werden.

Bezüglich der Knochendiagnostik bei der Computertomographie konnte im Rahmen einer Studie, die von Kretz et al. (1992) durchgeführt wurde, diese Methode bezüglich der Knochendestruktion nur bei größeren Tumoren Zusatzinformationen liefern.

Die oben genannten Einwände gegen die Computertomographie lassen den Einsatz dieses Verfahrens nur bei bestimmter Indikation sowie Tumorlokalisation, z. B. bei Tumoren oberhalb der Kauebene zu. Hier wären Tumoren im Bereich des gesamten Nasennebenhöhlensystems (Kieferhöhle, Keilbeinhöhle, Sinus ethmoidalis, Schädelbasis) zu erwähnen, die mittels coronarer und axialer Schnittführung sich optimal darstellen lassen. Ebenfalls sprechen für den Einsatz der Computertomographie die Tumoren im Bereich der Fossa retromaxillaris und Pterygopalatina. Hier scheint dieses Verfahren im Rahmen der Tumorausbreitungsdiagnostik eine wichtige Rolle einzunehmen [Kretz, 1992].

Bezüglich einer präzisen Knochendiagnostik bei Mundhöhlenkarzinomen scheint jedoch dieses radiodiagnostische Verfahren somit nicht das Untersuchungsverfahren der ersten Wahl zu sein [Kretz, 1992; Mailath, 1988].

Weiterhin scheint der Einsatz der Kernspintomographie trotz der fehlenden Strahlenbelastung für den Patienten sowie einer multiplanaren Schnittführung, bezüglich einer Knocheninvasion zwar relevanter als Computertomographie zu sein, jedoch noch nicht so „ausgereift“, daß sie die Knochenszintigraphie ersetzen könnte. Zu diesem Schluß kamen Theissen et al. (1994), die die diagnostische Aussagekraft der

Kernspintomographie mit der Knochenszintigraphie bei Prostata-, Mamma- und Bronchialkarzinome verglichen. Zur Abklärung von Knochenmetastasen plädierten die Autoren einerseits aus der Sicht der diagnostischen Effektivität, andererseits aus Kosten- und Zeitgründen sowie fehlender Möglichkeit einer Ganzkörperuntersuchung für den weiteren Einsatz der Knochenszintigraphie. Bei szintigraphisch auffälligen Solitärherden mit einem negativen Röntgenbefund wird jedoch von den Autoren eine gezielte kernspintomographische Aufnahme empfohlen.

Der Einsatz der Knochenszintigraphie als eine Ganzköperuntersuchung im Rahmen der Abklärung von knochendestruierenden Prozeßen bleibt trotzdem im Mundhöhlenbereich weiterhin problematisch. Durch die frühzeitige Diagnostik (im Vergleich zum Röntgen ca. **6 Monate** zeitlicher Vorsprung) und die hohe Sensitivität (bei der Nachbewertung auf 87% angestiegen) kann zwar die Knochenszintigraphie im Rahmen der Tumorausbreitungsdiagnostik u. a. zum Therapieentscheid beitragen. Jedoch breitet die selten sichere „Artdiagnose“ aufgrund eines breiten differentialdiagnostischen Spektrums eines positiven Szintigramms und die damit verbundenen Schwankungen der **Spezifität**, die u. a. von der Erfahrenheit des Untersuchers stark abhängt, diesem Untersuchungsverfahren Schwierigkeiten. Ebenfalls stellen die fehlende Möglichkeit der Bestimmung der **Infiltrationstiefe** im Knochen durch das Szintigramm sowie die eingeschränkte Möglichkeit der Diagnose einer periostalen Reaktion Gründe dar, die in Zukunft gegen den routinemäßigen Einsatz dieses Untersuchungsverfahrens im Rahmen der Tumorausbreitungsdiagnostik sprechen könnten.

Ein weiteres Problem stellt die schlechte Abgrenzung des Tumorgewebes gegen die übrigen Weichteile im Szintigramm dar. Weiterhin soll erwähnt werden, daß mittels Knochenszintigraphie die Ausdehnung einer geplanten Knochenresektion um höchstens 1cm- Genauigkeit bestimmt werden kann.

Verschiedene Studien, die zur Klärung der diagnostischen Rolle der Knochenszintigraphie durchgeführt worden sind, zeigen, daß die Angaben für die Sensitivität und die Spezifität sehr unterschiedlich sein können. Angaben bezüglich der genannten statistischen Parameter ohne Angabe des jeweiligen 95%- Konfidenzintervalls sind statistisch als „unpräzise“ zu bewerten. Jedoch werden zum Vergleich in der Tabelle 5.2 die aus verschiedenen Arbeiten entnommenen Angaben bezüglich der Spezifität und der Sensitivität der planaren Knochenszintigraphie samt Autor und der Fallzahl kurz dargestellt und mit der in der von uns durchgeführten Studie errechneten Sensitivität und Spezifität verglichen.

Autor	**Fallzahl**	**Sensitivität**	**Spezifität**
Fischer- Brandis (1995)	304	100%	62,2%
Weisman, Kimmelman (1982)	40	94,2%	72,4%
Leipzig (1985)	31	72,3%	69,6%
König et al. (1985)	58	72,5%	65,1%
Gilbert et al. (1986)	20	100%	82,2%
Luyk et al. (1986)	11	88,2%	67,8%
Söderholm et al. (1990)	13	80,1%	100%
Dressen (1995)	17	87,3%	50,2%

Tab. 5.2: Sensitivität und Spezifität der Szintigraphie in verschiedenen Arbeiten

Abgesehen von der fehlenden Korrelation der Knochenszintigraphie zur Tumorgröße, zum Tumorgrading und der Tumorlokalisation wurden für diese diagnostische Methode in dieser Studie relativ hohe Werte für Sensitivität und Spezifität erreicht. Die Tabelle 5.3 zeigt diese Werte mit den jeweiligen 95%- Konfidenzintervallen zum Vergleich mit den oben aufgeführten Studien.

Parameter	Fallzahl	Sensitivität %	95%- KI Sens.	Spezifität %	95%-KI Spez.
PLECA	211	79,6	66-89%	82,8	76-88%
Nachbewertung	**211**	**87,0**	**75-94%**	**85,3**	**79-90**
Adenoidcyst. Karzinome	13	100	29-100%	66,7	29-92%

Tab 5.3: Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie in dieser Studie

Wie das Beispiel der Plattenepithelkarzinome in dieser Studie zeigt, ist das Ergebnis des Knochenszintigramms weniger von der Histologie des Tumors, sondern eher von der Wachstumstendenz des Tumors in den Knochen abhängig. Weiterhin zeigt sich, wie in der Tabelle unter Nachbewertung dargestellt, daß eine erneute Auswertung der Befunde durch einen erfahrenen Nuklearmediziner zu einer Erhöhung der Werte für die Sensitivität und Spezifität führen kann. Gleichzeitig zeigt sich auch der Unterschied zwischen Routinebefundung und der Nachauswertung. Der Wert dieses Untersuchungsverfahrens

ist aber auch bezüglich der Sicherheit in der Routinebefundung zu betrachten. Dies war nämlich der gewählte Ansatz der vorgelegten Dissertation.

Bezüglich der adenoidzystischen Karzinome scheint es eindeutig, daß das untersuchte Kollektiv dieser Karzinome aufgrund der geringen Anzahl der Fälle (13 Patienten) keine statistisch signifikanten Aussagen zuläßt. Dies wird durch die errechneten 95%-Konfidenzintervalle bestätigt. Somit ist ein Vergleich dieser Tumoren mit den untersuchten Plattenepithelkarzinomen ebenfalls aufgrund der relativ geringen Anzahl an Fällen aus statistischer Sicht nicht zulässig.

Basierend auf den in dieser Studie erarbeiteten statistischen Werte für die Knochenszintigraphie bei adenoidzystischen Karzinomen ergeben sich unabhängig von der Größe und Lokalisation des Tumors beim Einsatz dieser diagnostischen Methode die bereits für Plattenepithelkarzinome erwähnten Probleme.

6. Zusammenfassung

Die Wertigkeit der Knochenszintigraphie wurde retrospektiv an einem Patientenkollektiv mit einem Plattenepithelkarzinom (insgesamt 211 Patienten) oder einem adenoidzystischen Karzinom (insgesamt 13 Patienten) der Mundhöhle, das zwischen 01.01.1987- 30.09.1995 in der Klinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen operativ behandelt wurde, beurteilt. Dabei wurde, um den Stellenwert der Knochenszintigraphie differenziert zu beurteilen, untersucht, ob zwischen der planaren Knochenszintigraphie und der Lokalisation des Tumors, der Tumorgröße (T-Klassifikation) und dem histologischen Differenzierungsgrad eine Korrelation besteht.

Eine Korrelation zwischen dem planaren Knochenszintigramm und dem histologischen Differenzierungsgrad existiert nicht. Ebenso korreliert die Knocheninvasionsrate nicht mit dem histologischen Differenzierungsgrad [Hoppe F, 1987; Gilbert S, 1986; Lukinmaa PL, 1992].

Auch zwischen der Tumorgröße und dem szintigraphischen Befund konnte keine Korrelation erkannt werden, da sich herausstellte, daß bei zunehmender Tumorgröße die planare Knochenszintigraphie an Sensitivität verliert. Wegen der relativ hohen Spezifität der Knochenszintigraphie bei klinisch als T_1 oder T_2 eingestuften Tumoren scheint jedoch der Einsatz dieser Methode zum sicheren Ausschluß von ausgedehnten Knocheninfiltrationen geeignet. Aus dem Grunde kann die planare Knochenszintigraphie zusammen mit anderen diagnostischen Methoden, die im Rahmen der Tumorausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden, prätherapeutisch eventuell zur „Korrektur“ der T-Klassifikation und des damit verbundenen therapeutischen Vorgehens beitragen.

Was die Korrelationsfrage zwischen der Tumorlokalisation und dem Knochenszintigramm betrifft, ist zu sagen, daß diese diagnostische Modalität bei knochennahen Tumoren nicht in der Lage ist, die Knocheninvasion,

insbesondere auch die periostale Reaktion durch den Tumor sicher auszuschliessen.
Bei knochenfernen primärlokalisierten Weichteiltumoren, wegen der fehlenden Wahrscheinlichkeit der periostalen Beteiligung scheint jedoch diese diagnostische Methode den klinischen Ausschluss einer Knocheninvasion diagnostisch zu bestätigen.
Weiterhin befaßten wir uns in dieser Studie mit der Frage, inwiefern die Knochenszintigraphie zur Indikationsstellung einer Knochenresektion beitragen kann. Die geringe Sensitivität (61,5%) der planaren Knochenszintigraphie bei kontinuitätserhaltenden Unterkieferresektionen in der durchgeführten Studie (s. Tab. 5.1) ist ein Hinweis dafür, dass diese diagnostische Massnahme nur eingeschränkt Aussagen bezüglich der Frage der periostalen Beteiligung bei den Tumoren liefern kann, die die Mandibula nur tangieren jedoch nicht infiltrieren. Bei dieser Gruppe der Tumoren scheint der Einsatz der ^{99m}-MDP-SPECT sinnvoll, da die periostale Reaktion in der SPECT-Aufnahme deutlicher zu erkennen ist [Jungehülsing, 1997].
Im Bezug auf ossäre Fernmetastasen soll erwähnt werden, dass diese bei Plattenepithelkarzinomen des Mund-, Gesichtsbereiches zwar eine Seltenheit darstellen, können jedoch mittels Ganzkörperszintigraphie gut erfasst werden.
Ferner soll erwähnt werden, dass eine Auswertung durch einen erfahrenen Untersucher bei der Befundung des Knochenszintigramms eine bedeutende Rolle spielt. Bei einer Nachbewertung von elf Patienten mit einem falsch negativen Szintigramm zeigte sich retrospektiv bei vier Patienten ein positiver Befund. Dies führte zu einer Erhöhung der Sensitivität von 79,6% (95%-KI 66-89%) auf 87% (95%-KI 75-94%).

Literaturverzeichnis

1. Alexander J. M.
Radionuclide bone scanning in the diagnosis of the lesions of the maxillofacial region.
J. Oral Surgery 34: 249- 256, 1976.

2. Avrahami E., Radmor R., O. Dally, H. Hard
Early MR demonstration of spinal metastases in patients with normal radiographs and CT and radionuclide bone scan.
J. Comput. Assist Tomogr. 13: 598- 602, 1989.

3. Axhausen G.
Histologische Studien über die Ursache und den Ablauf des Knochenumbaus im osteoplastischen Karzinom
Virchows Arch. 195, 358 (1909).

4. Bahadur S.
Mandibular involvement in oral cancer.
J. Laryngol. Otol. 104: 968- 971, 1990.

5. Bailet W.
The Use of Positron Emission Tomography for early detection of recurrent head and neck squamous cell carcinoma in postradiotherapy patients.
Laryngoscope 105: 135- 139, 1995.

6. Bailet W.
Positron Emission Tomography: A new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy.
Laryngoscope 102: 281- 288, 1992.

7. Baker H. L.
Evaluation of bone scan by scintigraphy to detect subclinical invasion of the mandible by squamous cell carcinoma of the oral cavity.
Otolaryngol head neck surgery 90: 327- 336, 1982.

8. Baker S.
Malignant neoplasms of the oral cavity.
Otolaryngology- head and neck surgery
Vol. 2nd edn., 1248-1305, Springer, Stuttgart 1993.

9. Bartak P.
Plattenepithelkarzinome im Kiefer- und Gesichtsbereich.
Therapieergebnisse aus den Jahren 1976- 1982,
Johann Wolfgang Goethe Verlag, Frankfurt am Main 1985.

10. Bauer G. C.
External counting of Ca 47 and Sr 85 in studies of localized skeletal lesions in man.
J. Bone and Joint Surgery 41-B , 1959.

11. Bergstedt H.
Facial bone scintigraphy: II. Diagnostic potential in neoplastic and inflammatory lesions.
Acta Radiol. 22: 485- 493, 1981.

12. Berding G., F. G. Gratz
Bone scintigraphy in the evaluation of bone grafts for mandibular reconstruction.
Nuclear Medicine 21: 113- 117, 1994.

13. Berding G., W. Burchert, J. Van den Hoff, C. Pytlik, F. W: Neukam, G. J. Meyer, K. F. Gratz, H. Hundeshagen
Evaluation of the incorporation of bone grafts used in maxillofacial surgery with [18F] fluoride ion and dynamicpositron emission tomography
Eur J Nuclear Medicine Vol.22 (1995):1133-1140

14. Bergstedt H. F., M. G. Lind, J. Wersäll.
Scintigraphy of human autologous rib transplants to a partially resected mandible.
Scan. J. Plast. Reconstructionsurgery 12: 151- 156, 1978.

15. Bergstedt H., M. G. Lind
Facial bone scintigraphy : II. Diagnostic potential in neoplastic and inflammatory lesions.
Acta Radiol. 19: 993- 1006, 1978.

16. Brennan CT, Spitznagel EL, Harvey JE.
Surgical pathology of cancer of oral cavity and oropharynx.
Laryngoscope 101: 1175- 1197, 1991.

17. Brown A.
Factors influencing the patterns of invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma.
Int. J. Oral Max. Fac. Surg. 24: 417-426, 1995.

18. Brown JS, J. F. Griffith, P. D. Phelps, R. M. Browne
A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periostal stripping in predicting the invasion of the mandible by squamous cell carcinoma.
Br. J. Oral Maxillofacial Surg. 32: 347- 359, 1994.

19. Büll U.
Klinische Nuklearmedizin
VHC, Berlin, 2. Auflage
p. 194- 203,1987.

20. Büll U., H. D. Roedler
Die Single- Photon- Emissions- Computertomographie (SPECT).
RÖFO 138: 391- 502, 1983.

21. Carter R.
Patterns and mechnism of localized bone invasion by tumors; studies with squamous carcinomas of the head and neck.
Crit Rev. Clin. Lab Sci 22: 275-315, 1985.

22. Carter R. L., P. Clifford
Direct bone invasion in squamous carcinomas of the head and neck pathological and clinical implications.
Clin. Otolaryngol. 5: 107-116, 1980.

23. Chan K. W., R. Mitchel
Bone SPECT to assess mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas.
J. Nuclear Med. 37: 42- 45, 1996

24. Charkes N. D.
Mechanisms of sklettal tracer uptake.
J. of Nuclear Medicine 20: 794- 795, 1979

25. Close L. G. , D. K. Burns, S. D. Schaefer
Computed tomography in the assessment of mandibular invasion by intraoral carcinoma.
Ann Otol Rhinol Laryngol 95: 383- 385, 1986

26. Correa J. N., U. A. Marcial.
Carcinoma of the floor of the mouth.
American J. of Roentgenology 99/2: 183- 185, 1967

27. Czech N, W. Brenner, W. U. Kampen, E. Henze
Die diagnostische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der klinischen Onkologie
http://www.uni-kiel.de/nuc-med/ web- sites/PET- Paper:2- 8, 1999
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

28. De Treadwell A., H. L. Fridell.
Metabolic studies on neoplasm on bone with the aid of radioactive strontium.
American J. M. Science: 204, 1942.

29. Dreesen J.
Kann mit der Skelettszintigraphie die Ausbreitung eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle in den benachbarten Kieferknochen beurteilt werden?
Dissertation, Eberhard- Karl- Universität Tübingen, 1995

30. Eckel H. E., C. Pototschnig, P. Zorowka, W. Thumfart
Transoral laser resection with staged discontinous neck dissection for oral cavity and oropharynx sqaumous cell carcinoma.
Laryngoscope 105: 53-60, 1995.

31. Epstein J., Graham M.
Bone scintigraphy of fibro- osseus lesions of the jaw.
Oral Surg. 3: 346- 350, 1981.

32. Feine U.
Zur Technik der Skelettszintigraphie
Wachholz 13-21, Berlin 1978.

33. Feine U.
Skelettszintigraphie, Knochendiagnostik mit neuen Methoden
Wachholz, p. 18- 20, Berlin 1989.

34. Feine U.
Nuklearmedizinische Knochendiagnostik
Wachholz, 3-5, Berlin 1985.

35. Feine U.
Nuklearmedizinische Knochendiagnostik
Wachholz, 84- 92, Berlin 1985.

36.Feredrico L., M. Ampil, W. Hong, W. Chin, K. Denis ,R. Hoasjoe, F. Aarstad.
Screening bone scintigraphy in staging of locally advanced head and neck cancer.
J. Cranio. Max. Fac. Surg. 23: 115- 118, 1995.

37. Fischer- Brandies E, C. Seifert.
Bone scintigraphy: an aid in deciding on the extent of bone resection in malignant oral tumors.
J. Oral Maxillofacial Surgery 53: 768- 770, 1995.

38. Fuerst G., M. Zamboglou, G. Schmitt
Bedeutung der Knochenszintigraphie beim prätherapeutischen Staging der Kopf-, Halstumoren.
Tumor Diagn. Ther. 7: 194- 196, 1986.

39. Gilbert S, G. Leonhard
Mandibular involvement by oral squamous cell carcinoma.
Larnygoscope 96: 96, 1986.

40. Gilday, D. L.
Problems in the scintigraphic detections of osteomyelitis
Radiology 135: 791/1980

41. Gilday D. L., B. Eng, D. J. Paul, J. Paterson
Diagnosis of osteomyelitis in children by combined blood pool and bone imaging
Radiology 117: 331- 335/ 1975

42. Haberkorn U. , M. V. Knopp, A. Dimitrakopoulou, A. Schadel, J. Doll, W. J. Lorenz
PET for therapy managment of patients with advanced cancer of the oro- and hypopharynx treated with cisplatinum and 5- FU.
Metalions in biology and medicine, Hrsg: J. Libbey: 521- 526 Paris1990.

43.Haels J., G. Gademann, B. Kober, U. Mende
Kernspintomographie in der Diagnostik von Kopf- und Halstumoren.
Laryngo. Rhino. Otologie 65: 180- 186, 1986.

44. Harbert J. C., W. C. Eckelman, R. D: Neumann
Nuclear Medicine. Diagnosis and Therapy,
Thieme Stuttgart New York 1996
S. 801

45. Hardt N.
Radioisotopen- Diagnostik mittels Gammaszintigraphie im Gesichtsschädelbereich.
Zahnärztliche Welt 85: 412- 417, 1976.

46. Hardt N.
Erfahrungen mit der szintigraphischen Beurteilung der tumor- like- lesions im Kieferbereich
Schweiz. Monatszeitschrift Zahnmed. 96: 1036- 1045, 1986 a.

47. Hardt N.
Grenzen und Möglichkeiten der Knochenszintigraphie im Kiefer- Gesichtsbereich.
Fortsch. Kiefer- Gesichtschirurgie 32: 161- 166, 1986 b

48. Haverlin M.
Facial bone scintigraphy
1. Metastatic lesions in the mandible.
Acta Radiologica 19: 859- 864, 1978.

49. Hennig W.
Nuklearmedizin
Fischer- Jena Verlag, 4. Auflage, 78- 90, Jena 1991.

50. Heppt W. J.
Assessment of tumorous mandibular involvement by transcutaneous ultrasound and flexible endosonography.
J. Craniomaxillofacial Surg. 21: 107- 112, 1993.

51. Herrmann H. J.
Nuklearmedizin
Urban und Schwarzenberg, 73- 100, 325- 326, München 1982.

52. Hofman S., R. Knopp
Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc- MDP bei Parodontopathien.
Nuklearmedizin 18: 189- 192, 1979.

53. Holmes J., A. S. Poscher, R. A. Harper. Zitiert nach Irving.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med 133: 1250, 1970.

54. Hoppe F.
The spread of squamous cell carcinomas in the mandible.
Dtsch. Zeitschr. für MKG- Chirurgie 11: 393-399, 1987.

55. Howaldt H-P, Frenz M, Pitz H
Zentralregister des Deutsch- Österreichisch- Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer-, Gesichtsbereich (DÖSAK), 4. Projektbericht 1993, p. 16

56. Huntley T. A., P. Desmond, D. Wiesenfeld.
Mandibular invasion by squamous cell carcinoma: a computed tomographic and histological study.
British J. of Oral and Maxillofac. Surg. 34: 69-74, 1996.

57. Hustal E. P., D. L. Gilday, M. Greenberg

Bone scanning in juvenile rheumatoid arthritis
Radiology 137: 497- 499 1980.

58. Jones A., M. A. Davis
Bone scanning: radionucleid reaction mechanism.
Semin. Nucl. Med. 6: 3-18, 1976.

59. Jung H.
Drei-Phasenskelettszintigraphie und -tomographie in der Diagnostik und der Nachsorge von Entzündungen und Neoplasien im Gesichts- Schädelbereich.
Dtsch. Zeitschr. für MKG- Chirurgie 9: 216- 220, 1985.

60. Jungehülsing M., N. Litzka , M. Wagner , M. Dietkein, S. Ernst, H. E. Eckel, H. Schicha
^{99m}Tc-MDP- SPECT zum Nachweis subklinischer Unterkieferinfiltration durch Plattenepithelkarzinome.
HNO 45: 702- 709, 1997.

61. Kempfle B.
Anwendungsmöglichkeiten der Szintigraphie bei Erkrankungen im Mund- und Kieferbereich.
Öst. Zeitschrift für Stomat. 76: 82- 85, 1979.

62. Koch H.
Karzinome der Mundhöhle.
Westdeutscher Verlag, 45- 67, 1974.

63. Kretz S., B. Kersting- Sommerhof , H. Helmberger, W. Bautz
Lokalrezidive bei Kopf- und Halstumoren.
Röntgenpraxis 45: 205- 212, 1992.

64. Langdon J. D., PW Harvey, AD Rapidis
Oral cancer: Behaviour and response to treatment of 194 cases.
J. max. fac. Surg 5: 221, 1977.

65. Leibfritz R.
Beiträge zur Knochenszintigraphie in der Kiefer- und Gesichtschirurgie.
Dissertation Eberhard Karls Universität Tübingen, 12- 50, 1984.

66. Lucas R. B.
Pathology of tumors of the oral tissues.
Fourth Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh 1984

67. Lukinmaa P. L., A. L. Söderholm, C. Lindquist
The histologic pattern of bone invasion by squamous cell carcinoma of the mandibular region.
British J. Oral and Maxillofacial Surg. 30: 2-7, 1992.

68. Luyk N. H.
The use of radionuklide bone scintigraphy to determine local spread of oral squamous cell carcinoma to mandible.
J. maxillofacial Surgery 93: 93- 98, 1986.

69. Mailath G., A. Neuhold, M. Rasse
Die klinische Wertigkeit bildgebender Verfahren bei der präoperativen Diagnostik bösartiger Tumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich.
Zeitschrift für Stomatologie 85/ 7: 413- 421, 1988

70. Marchetta F. C., Sako K., Murphy J. B.
Periosteum of the mandible and intraoral carcinoma.
Am J Surg 122, 711 (1971).

71. Maurer B.
Knochenszintigraphie bei Metastasen bösartiger Tumoren.
Dissertation Eberhard Karls Universität Tübingen, 1- 25, 1985.

72. McGregor I. A.
Patterns of spread of squamous cell carcinoma to the ramus of the mandible.
Head and Neck 15: 440- 444, 1993.

73. McGregor I. A.
Spread of squamous cell carcinoma to the nonirradiated edentulous mandible, a preliminary report.
Head and Neck Surg. 10: 294-301, 1987.

74. McGregor I. A.
Routes of entry of squamous cell carcinoma to the mandible.
Head and Neck Surg. 10: 294-301, 1988,1991.

75. McGregor I. A.
Reactive changes in the mandible in the presence of squamous cell carcinoma.
Head and Neck Surg. 10: 378-386, 1988b.

76. Mcguirt W. F.
A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography.
Laryngoscope 105: 375, 1995.

77. Millesi W, M. Helmer, N. Gritzmann
Diagnostic imaging of tumor invasion of the mandible.
Int. J. Oral Maxillofacial Surg. 19: 294- 298, 1990.

78. Minn H.
Detection of cancer recurrence in irradiated mandible using positron emission tomography.
Eurpean Archives of Oto- Rhino- Laryngology 250: 312- 315, 1993.

79. Minn H., R. Paul, A. Ahonen
evaluation of treatment response to radiotherapy in head and neck cancer with fluorine 18-deoxyglucose
J. Nucl. Med. 29 1988 1521

80. Mueller H.
Mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma, Clinical aspects.
J. Craniomaxillofacial Surg. 18: 80- 84, 1990.

81. Munz D. L.

Is bone scintigraphiy still required for screening metastatic bone disease?
Nuklearmedizin : 5- 10, 1994.

82. Pfannenstiel P., U. Semmler
Die diagnostische Bedeutung der Szintigraphie bei entzündlichen Erkrankungen der Gelenke
Der Nuklearmediziner I: 47- 57/ 1978

83. Pfannenstiel P., U. Semmler, W. Adam
Gelenkszintigraphie 15 Minuten nach ^{99m}Tc- 04 und 15 bzw. 180 Minuten nach ^{99m}Tc-EHDP
Nucl. Med.: 71- 76/ 1977

84. Piert M., T. Tilman, M. Jahn, A. Stahlschmidt, G. A. Becker, H. J. Machulla
Increased Sensitivity iinn Detection of Porcine High-Turnover Osteopenia After Total Gastrectomy by Dynamic 18F-Fluoride Ion PET and Quantitative CT
J Nucl Med 2003;44:117-124

85. Piepenburg R., A. Hach
Bedeutung der Ganzkörperskelettszintigraphie im Rahmen des Staging von Malignomen im HNO- Bereich.
Laryngorhinootol. 71: 605- 610, 1992.

86. Pindborg J. J.:
Krebs und Vorkrebs der Mundhöhle.
Quintessenz, Berlin- Chicago- Rio de Janeiro- Tokyo 1982.

87. Pitz H., Frenz M.
Zentralregister des Deutsch- Österreichisch- Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich.
6. Projektbericht: Kritik an der bisherigen TNM- Klassifikation: 26- 33, 1995.

88. Plappert B.
Die Indikation und die Aussagekraft der Emissionscomputertomographie im Vergleich zur Szintigraphie und den radiologischen Untersuchungen, Dissertation an der Eberhard Karl Universität Tübingen, 25- 45, 1985.

89. Rege S.
Use of positron emission tomography with FDG in patients with extracranial head and neck cancers.
Cancer 73: 3047- 3058, 1994.

90. Reisser C. H.
PET in der Tumordiagnostik im Kopf- und Halsbereich.
Laryngo- Rhino- Otologie 70: 214- 217, 1991.

91. Reisser C. H. , D. Haag, B. Eren, L. G. Strauss
In vivo estimation of tumor proliferation in head and neck tumors with PET using 18F-Deoxyglucose (FDG).
Oncology 38, 1990.

92. Roland J., B. Krug, B. Boudewijn, P. Scalliet, J. Vandevivere
Metastases seen on SPECT imaging despite a normal planar bone scan.

Clin Nuclear Med. 20: 1052- 1054, 1995.

93. Roth R.
Einführung in die Methode der Kernspintomographie.
Urban Schwarzenberg , 3. Auflage
234- 236, 1984.

94. Scalon P.W., J. B. Devine
Cancer of the base of tongue.
American J. of Roentgenology 105: 26- 36, 1969

95. Schenzle D.
Kurzskriptum zur Biomathematik für Mediziner
Institut für Med. Biometrie der Universität Tübingen

96. Schmelzeisen R., G. Jundt
Entscheidungskriterien für die Spangen- bzw. Kontinuitätsresektion des Unterkiefers bei Mundhöhlentumoren,
91-103, 1997.

97. Schwartz L.
Die Bedeutung der Tumorszintigraphie bei Patienten mit malignen Tumoren im Kopf- und Halsbereich.
Dissertation Freie Universität Berlin, 10- 35, 1986.

98. Sehn H. J.
Die Skelettszintigraphie mit 99 Tc- Phosphatverbindungen,
Dissertation Universität Mainz, 5- 30, 1979.

99. Seidenz H. R.
Quantitative Skelettszintigraphie des Schädels mit Tc- ^{99m}- Pyrophosphat bei Patienten mit malignen Tumoren im Bereich der Schädelhöhlen, der Schädelbasis und des Gesichtsschädels.
Dissertation Eberhard Karls Universität Tübingen, 15- 40, 1982.

100. Shaha A.
Preoperative evaluation of the mandible in patients with carcinoma of the floor of mouth.
Head and Neck 13: 398- 402, 1991.

101. Shwartz S.
Reaction of alveolar bone to invasion of oral carcinoma.
Oral Surg. 24: 33-37, 1989.

102. Slootweg P. J.
Mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma.
J. Cranio- Max- Fac. Surg 17: 69-74, 1989.

103. Söderholm A. L., J. Hietanen, P. L. Lukinmaa
Bone scanning for evaluating mandibular bone extension of oral squamous cell carcinoma.
J. Oral Max. Fac. Surg. 48: 252, 1990.

104. Spiessl B.

Eine klinische Untersuchung zur Wertbestimmung der TNM- Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms.
Dtsch. Zahnärztl. Zeitschrift 8: 844- 854, 1973.

105. Steven A. G.
Bone scanning as an aid to diagnosis and treatment planning in oral surgery.
British Journal of Oral Surgery 15: 231- 239, 1978.

106. Subramanian G., R. J. Blair, A. Mether, T. Conner.
^{99m}EHDP: A potential Radiopharmaceutical for sceletal imaging.
J. Nucl. Medicine 13: 974, 1972.

107. Subramanian G.
A new complex pf ^{99m}Tc for sceletal imaging.
Radiology 99: 192, 1971.

108. Subramanian G., E. G. Bell, R. J. Blair, R. E. O' Mara, P. H. Ralston.
^{99m} Tc- labelled polyphosphat as a sceletal imaging agent.
Radiology 102: 701, 1972.

109. Subramanian G., R. J. Blair, F. A. Kallfelz, F. D. Thonas.
^{99m}Tc -methylene diphosphonate- as a superior agent for sceletal imaging: Comparsion with other technetium complexes.
J. Nucl. Medicine 16: 744, 1975.

110. Theissen P., A. Scharl , A. Groth, K. Scheidhauer, E. Voth, H. Schicha
Kernspintomographie zum Metastasenscreening?
Ein prospektiver Vergleich mit der Skelettszintigraphie.
Nuklearmedizin 33: 132- 137, 1994.

111. Totsuka Y., K. Tel
Results of surgical treatment for squamous cell carcinoma for lower alveolus: segmental vs. marginal resection.
Head and Neck : 114-119, 1991.

112.Tow D. E., D. Jansona , T. M. Sullivan, R. Niderman
Bone scan in dental diseases.
J. of Nuclear medicine 19: 845- 847, 1978.

113. Wagner G.
Organspezifische Dokumentation
Springer Verlag, Berlin, 1993.

114. Weismann R. A.
Bone scanning in the assessment of mandibular invasion by oral cavity carcinomas.
Laryngoscope 92: 1- 4, 1982.

115.Wickenhauser J.
Die kombinierte röntgenologisch- nuklearmedizinische Skelettdiagnostik mit besonderer Berücksichtigung des Schädels.
Wien. klin. Wschr. 90, Suppl nr. 95, 1978.

116. Wolbert E.

Aussagekraft der Szintigraphie bei gutartigen Knochentumoren und tumor- like lesions.
Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen, 1- 30, 1986.

117. Zbären P.
Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma.
Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg. 113: 762- 764, 1987.

118. Zimmermann P.
Die Bedeutung der Mehrphasen- Skelettszintigraphie.
Dissertation, TH- Aachen: 12- 18 1984.

119. Zum Winkel K.
Nuklearmedizin
2. Auflage, Springerverlag, 45- 49, 1990.

120. Zupi A, P. Maremonti , F. Longo , R. Ciccarelli, A. Soricelli
Acuracy in the diagnosis of mandibular involvement by oral cancer.
J. Cranio-Max-Fac. Surg. 24: 281-284, 1996.

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Seite

3.1 Verteilung des Kollektivs nach histopathologischem Untersuchungsbefund 33

3.2 Statistische Formeln 35
3.3 T- Klassifikation 36
3.4 N- Klassifikation 36
3.5 Klinische T- Klassifikation 37
3.6 Klinische N- Klassifiaktion 38
3.7 Klinische M- Klassifiaktion 38
3.8 Verteilung der Plattenepithelkarzinome nach ihrer Größe und Lokalisation 39
3.9 Unterteilung der UICC- Stadien 40

4.1 Geschlechtsverteilung der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und adenoidzystischen Karzinomen 42

4.2 Histopathologischer Untersuchungsbefund 43
4.3 Lokalisation der Plattenepithelkarzinome 44
4.4 pTNM- Klassifikation der Plattenepithelkarzinome 45
4.5 Differenzierungsgrad der Plattenepithelkarzinome 47
4.6 Durchgeführte szintigraphische Untersuchungen 49
4.7 Histopathologie versus Ganzkörperszintigraphie 50
4.8 Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie in Abhängigkeit von der Lokalisation 52
4.9 Histopathologie versus Teilkörperszintigraphie 52

4.10 Knochenszintigraphie bei Plattenepithelkarzinomen in Abhängigkeit von der Lokalisation 54

4.10.1 Karzinome des Alveolarfortsatzes 55
4.10.2 Karzinome des anterioren Mundbodens 56
4.10.3 Karzinome des Intermaxillärraumes 57
4.10.4 Karzinome der Unterlippe 58
4.10.5 Karzinome des seitlichen Mundbodens 59
4.10.6 Karzinome des Zungenrandes 60
4.10.7 Karzinome der Wange 61
4.10.8 Karzinome des Oberkiefers 62

4.11 Grading der Plattenepithelkarzinomen versus Knochenszintigraphie 64

4.11.1 Hochdifferenzierte Karzinome versus Knochenszintigraphie 65
4.11.2 Mittelhochdifferenzierte Karzinome versus Knochenszintigraphie 66
4.11.3 Geringdifferenzierte Karzinome versus Knochenszintigraphie 67

4.12 Szintigraphische Ergebnisse bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle in Abhängigkeit von der pT- Klassifiaktion 69
4.12.1 T1- Plattenepithelkarzinome versus Knochenszintigraphie 70
4.12.2 T2- Plattenepithelkarzinome versus Knochenszintigraphie 71
4.12.3 T3- Plattenepithelkarzinome versus Knochenszintigraphie 72
4.12.4 T4- Plattenepithelkarzinome versus Knochenszintigraphie 73

4.13 Szintigraphie bei adenoidzystischen Karzinomen 75
5.1 Knochenresektion versus Befunde der Knochenszinitgraphie 88

5.2 Sensitivität und Spezifität der Szintigraphie in verschiedenen Arbeiten 93
5.3 Sensitivität und Spezifität in dieser Studie 93

Verzeichnis der Abbildungen

4.1 Altersverteilung des untersuchten Kollektivs 41
4.2 Stadieneinteilung I- IV nach UICC 46
4.3 Grading der Plattenepithelkarzinome 48
4.4 Histopathologie versus Ganzkörperszintigraphie 51
4.5 Histopathologie versus Teilkörperszintigraphie 53

5.1 Die durchgeführten Knochenresektionen in dieser Studie 87

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn PD. Dr. med. Dr. med. dent. Hoffmann für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung danken. Weiterhin habe ich ihm für die fruchtbaren Anregungen und für die geduldige Unterstützung, die er mir bei allen Problemen gegeben hat, zu danken. Ohne seine Hilfe und Kooperation wäre die Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen. Herrn Prof. Müller- Schauenburg möchte ich für seine konstruktive Kritik und seine besondere Hilfe, die er mir bei der Korrektur dieser Arbeit geleistet hat, herzlichst danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Mohammmad Baghi und Moluk Rohani und meiner Frau Negaar, deren vielfältige Unterstützung mir „den Weg bis hierher geebnet“ hat.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name:	Mehran Baghi	
Geburtsdatum:	02. 06. 1971	
Geburtsort:	Teheran	
Familienstand:	verheiratet	
Staatsangehörigkeit:	persisch/ deutsch	
Eltern:	Vater:	Mohammad Baghi, Unternehmer
	Mutter:	Moluk Rohani, Hausfrau

Ausbildung:

1977- 1982	Besuch der Grundschule im Iran
1982- 1985	Besuch der Mittelstufe im Iran
Aug. 1985 - Feb. 1986	Besuch der 9. Klasse in Teheran
Feb. 1986	Ausreise aus dem Iran
März- Juli 1986	Besuch einer viermonatigen Sprachschule in Düsseldorf
1986- 1988	Besuch der 9. und 10. Klasse in Düsseldorf
1988- 1991	Besuch der gymnasialen Oberstufe des Heinrich- Heine-Gymnasiums in Düsseldorf
Juni 1991	allgemeine Hochschulreife
WS' 91/92	Physikstudium an der Heinrich- Heine- Universität in Düsseldorf
SS' 92	Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Universität Tübingen
SS' 93	Beginn des Studiums in Humanmedizin
WS' 94/95	Physikum in Humanmedizin
SS`95	I. Staatsexamen
WS' 98	II. Staatsexamen
05/ 99	III. Staatsexamen in Kreiskrankenhaus Reutlingen