

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR MUND-, KIEFER-, UND GESICHTSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. TORSTEN E. REICHERT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Positive Schnellschnittränder sind mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs beim R0-resezierten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom assoziiert

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnmedizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Alain Fayd El-Gindi

2017

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR MUND-, KIEFER-, UND GESICHTSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. TORSTEN E. REICHERT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Positive Schnellschnittränder sind mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs beim R0-resezierten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom assoziiert

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnmedizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Alain Fayd El-Gindi

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Tobias Ettl

2. Berichterstatter: PD Dr. Christian Rohrmeier

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	3
2. Material und Methode	5
3. Ergebnisse	7
4. Diskussion	18
5. Zusammenfassung	22
6. Literaturverzeichnis	23
7. Publikation	26
8. Danksagung	33

Einführung

Mit einem Anteil von 5,6% aller bösartigen Tumorerkrankungen und mehr als 500.000 Neuerkrankungen pro Jahr weltweit steht das Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses an sechster Stelle aller Tumorerkrankungen. Wichtigste auslösende Faktoren für Mundhöhlenkarzinome sind der Konsum von Tabak und Alkohol [1, 2]. Das Krebsrisiko steigt mit der Menge und der Dauer des Nikotinkonsums an. Nach 40 Pack-Years erhöht sich das relative Risiko, an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken gegenüber Nichtrauchern um das Siebenfache.



Abbildung 1: PECA des Mundbodens mit Knocheninfiltration

Neben der anatomischen Tumorausdehnung ist die Auswahl des Therapiekonzepts von weiteren Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand des Patienten und dem Grading abhängig. Kleine lokalisierte Tumoren der Stadien I und II lassen sich in 80 bis 90% der Fälle durch eine lokale Exzision erfolgreich behandeln. Ab Stadium III (Primärtumoren größer T3 und/oder zervikalem Lymphknotenbefall) ist eine alleinige Resektion des Tumors oder eine alleinige Bestrahlung wenig Erfolg versprechend. Eine multimodale Therapie, die aus chirurgischer Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie besteht, ist notwendig, um den Tumor erfolgreich zu behandeln [3, 4, 5, 6].

Die initiale Resektion mit einem sicheren Resektionsrand des Primärtumors, gefolgt von adjuvanter Radio- (Chemo) -Therapie in fortgeschrittenen Stadien bleibt der Goldstandard bei der

Therapie des Plattenepithelkarzinoms [7-9]. Mehrere Studien konnten die Bedeutung einer operativen Resektion mit tumorfreiem Sicherheitsabstand für das rezidivfreie und das gesamte Überleben zeigen [10-12]. Zur Diskussion steht jedoch die optimale Breite des chirurgisch tumorfreien Resektionsrandes. Derzeit sind die Resektionsränder meist in der histologischen Auswertung in "positiver Schnitttrand" (<1 mm), "knapp" (1-4,9mm) und in "sicher" (>5mm) kategorisiert [13,14]. Der Einsatz der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik kann dem Operateur dabei helfen, den angemessenen Sicherheitsabstand einzuhalten [15].

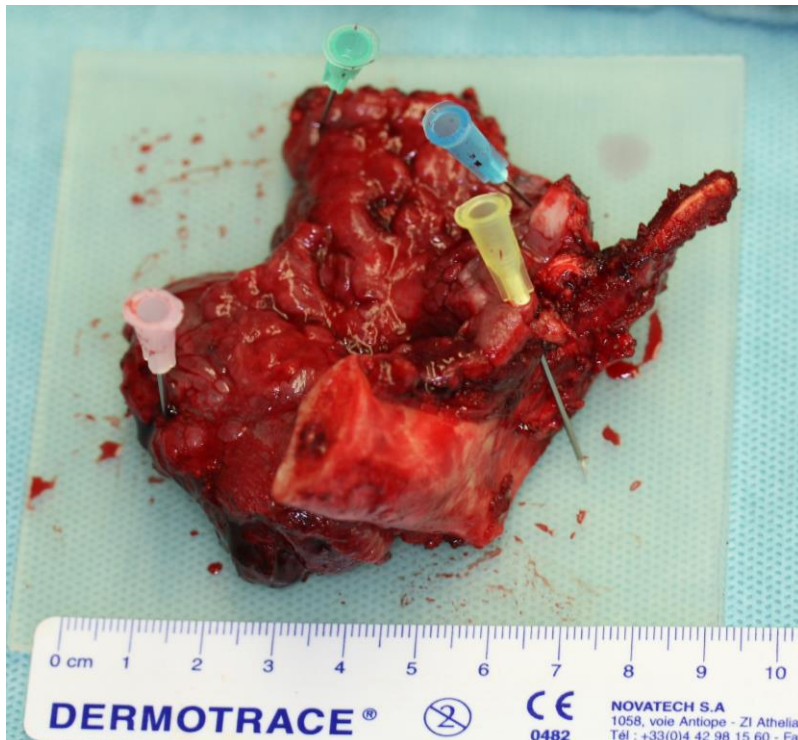


Abbildung 2: Tumorresektat mit Nadelmarkierung für die Schnellschnittuntersuchung

Besteht im Rahmen der Schnellschnittdiagnostik ein mikroskopischer Tumoranschnitt kann durch die vorherige Markierung des Präparates eine gezielte Nachresektion zum Erhalt tumorfreier Resektionsränder erfolgen. Allerdings ist die prognostische und therapeutische Relevanz der Schnellschnittdiagnostik bezüglich mikroskopischer Tumoranschnitte unklar und umstritten [16-18]. Ziel der Untersuchung war es, das Ausmaß des Sicherheitsabstandes am Resektat im Bezug zur Prognose auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu bewerten.

Material und Methoden

In der vorliegenden Studie sammelten wir Patienten, von denen über die Pathologie eine histologische Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms in den Bereichen der Zunge, des Mundbodens, des Alveolarfortsatzes, der Wange, des Oberkiefers, des Gaumens, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx festgestellt wurde.

Von den insgesamt 156 Patienten erhoben wir weitere klinische Daten aus den Patientenakten, dem Krankenhaus-Datenbanksystem SAP (Systemanalyse und Programmentwicklung) und den Tumorregistern.

Aus dem Tumorzentrum erhielten wir weitere nützliche Langzeitdaten.

Alle Patienten erhielten ihre kurativ intendierte Behandlung (klinischer Resektionsabstand >1cm) in den Abteilungen für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und HNO-Heilkunde des Universitätsklinikums Regensburg.

Intraoperative Schnellschnittuntersuchungen wurden bei allen Patienten zur Randkontrolle durchgeführt, wobei positive Schleimhautränder bis zur Erzielung ausreichender Sicherheitsabstände nachreseziert wurden. Die Studie inkludiert nur Patienten, welche postoperativ einen sicheren oder einen knappen (R0) Resektionsrand des Primärtumors aufwiesen, wobei die Größe des Sicherheitsabstandes in Millimeter angegeben werden konnte.

Bei 141 Patienten (90,4%) erfolgte die Resektion des Primarius mit einer Neck-Dissection kombiniert. Adjuvante Radio-(Chemo-) Therapien erhielten 47 Patienten (30,1%). Patienten mit Plattenepithelkarzinomrezidiv, primärer Radio-(Chemo-)Therapie oder neoadjuvanter Radio-(Chemo)- Therapie im Kopf Hals-Bereich wurden ausgeschlossen.

Die pathologische TNM-Klassifikation wurde gemäß dem von der "Union Internationale Contre le Cancer" (UICC) definierten Richtlinien erfasst. Erfolgte keine Neck dissection (n=15) fand die klinische N-Klassifizierung (cN0 in allen Fällen) Verwendung. Die intraoperativen Abstände der ersten Schnellschnittuntersuchung (des ersten Schnitts) und der jeweilige definitive postoperative Resektionsstatus nach Paraffineinbettung wurden ausgewertet. Der Resektionsstatus in der initialen Schnellschnittuntersuchung unterteilte sich in "positiver Schnitttrand" (<1mm, R1) und "Rand nicht tumorinfiltriert" (>1mm, R0). Der postoperative Resektionsrandstatus teilte sich in "knappe" (<5 mm) und "sichere" (≥5mm) Resektionsränder auf. Die Daten konnten mit SPSS für Windows, Version 20.0 (SPSS, IBM, Ehningen, Deutschland) analysiert werden. Die Beziehungen zwischen den Parametern wurden unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests (p <0,05) und des Fisher Exakt-Tests (p <0,05) für dichotomisierte Variablen untersucht. Univariate

Überlebenskurven sind mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet und die Verteilungen mit Hilfe des Log-Rank-Tests verglichen worden. Das Cox-Modell (Eingabe-Methode) wurde in multivariater Analyse verwendet. Eine multivariate logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für ein Lokalrezidiv und das Gesamtüberleben ($p < 0,05$) zu identifizieren.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Patienten- und Diagnosedaten, in Tabelle 2 werden die Behandlungscharakteristika dargestellt.

Tabelle 1: Patienten- und Diagnosedaten

Variable		n	%
Geschlecht	männlich	113	72.4
	weiblich	43	27.6
Alter	Durchschnitt	59.11 Jahre	
Tumorlokalisation	Zunge	26	16.0
	Mundboden	72	45.0
	Wange	11	7.0
	Maxilla und Gaumen	12	8.0
	Larynx/Pharynx	13	8.0
	Alveolarfortsatz	22	14.0
Grading	niedrig (G1/G2)	132	84.6
	hoch (G3)	24	15.4
T-Stadium	T1	55	35.3
	T2	50	30.3
	T3	9	5.8
	T4	42	26.9
N-Stadium	0	89	57.1
	1	22	14.1
	2a	3	2.0
	2b	29	18.6
	2c	13	8.3
Klinisches Stadium	I	37	23.7
	II	24	15.4
	III	21	13.5
	IV	74	47.4
Lymphangiome	L1	31	19.9
Hämangiome	V1	11	7.1
Rezidiv	Lokal	37	23.7
	Regional	23	14.7
	Fern	15	9.6

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,70 Jahre (min. 0,02; max. 9,65) und die mittlere Strahlendosis 61,2 Gy (min. 25,0; max. 70,2). Die Analyse des postoperativen Resektionsstatus ergab 117 Tumorproben (75,0%) mit sicheren (> 5 mm) Resektionsrändern und 39 Tumoren mit knappen (< 5 mm) Resektionsrändern. Knappe Resektionsränder wurden häufiger bei high-grade Karzinomen (41,7% $p = 0,070$; vs. 22,0% für die Low-grade-Differenzierung) und Karzinomen mit Hämangiosis carcinomatosa dokumentiert (45,5% vs. 23,4%, $p = 0,144$, Tabelle 3). Zusätzlich waren knappe Resektionsränder mit der Anwesenheit von Halslymphknotenmetastasen (34,3% vs. 18,0%, $p = 0,025$) und dem Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa assoziiert (45,2% vs. 20,0%, $p = 0,009$). Knappe Resektionsränder wurden am häufigsten bei Zungentumoren und Karzinomen im Kehlkopf und der Rachenregion festgestellt, während bei Oberkiefer- und Alveolarfortsatztumoren oft sichere Resektionsränder (Tabelle 3) diagnostiziert wurden. Von den 156 Patienten hatten 111 Patienten (71,2%) negative Resektionsränder (> 1 mm) des Primärtumors bei der initialen intraoperativen Schnellschnittuntersuchung. 45 Patienten (28,8%) hatten ein oder mehrere tumorinfiltrierte Resektionsränder, die unter Schnellschnittdiagnostik bis zur Tumorfreiheit nachreseziert wurden. Der Oberkiefer (41,7%) und der Alveolarfortsatz (40,9%) waren die Regionen mit den höchsten Raten an positiven Resektionsrändern des initialen Schnitttrandes (Tabelle 3). Im Gegensatz dazu waren Wange (18,2%) und Zunge (19,2%) im Schnellschnitt die Bereiche mit den niedrigsten Raten an positiven Rändern, gefolgt von Kehlkopf/Pharynx (23,1%) und dem Mundboden (29,2%). Kleinere (T1 / T2) Tumore zeigten einen höheren Anteil der initialen Randbeteiligung (32,0%) im Vergleich zu größeren (T3 / T4) Tumoren (22,6%, $p = 0,265$).

Tabelle 2: Behandlungscharakteristika

Variable		n	%
Therapie	Operation	109	69.9
	Operation und RT	25	16.0
	Operation und RCHT	22	14.1
Erster Schnellschnitt	Negativ	111	70.0
	Positiv	45	28.0
Abschließender Sicherheitsabstand	< 0.5 cm	39	25.0
	≥ 0.5 cm	117	75.0

Es gab keine Korrelation zwischen den initialen Resektionsstatus und allen weiteren Variablen. 56 Patienten (35,9%) wiesen ein Tumorrezidiv nach einer mittleren Zeit von 1,8 (min. 0,3; max. 6,9) Jahren auf. Von diesen entwickelten 37 Patienten (23,7%) ein Lokalrezidiv, 18 Patienten (11,5%) lokoregionäre Rezidive (Halslymphknoten) und 15 Patienten (9,1%) entwickelten Fernmetastasen oder sekundäre Tumore.

Ein lokales Rezidiv (siehe Tabelle 4) wurde am häufigsten bei Karzinomen mit der Primärlokalisierung Wange (45,5%), Oberkiefer (33,3%) und Unterkiefer (27,3%) festgestellt, während Rezidive seltener in den Bereichen Kehlkopf und Rachen-Raum vorgefunden wurden (7,7%). Die Entwicklung eines Lokalrezidivs war unabhängig vom Tumorgrad, T-Stadium, Lymphangiome, adjuvante Strahlentherapie und der Größe des endgültigen Sicherheitsabstandes (> 5mm vs. <5mm) ($p > 0,05$, Tabelle 4). Das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben betrug 72,6% für sichere Resektionsränder (> 5 mm) im Vergleich zu 51,6% für die knappen Resektionsränder (<5 mm) ($p = 0,57$, Abbildung 3).

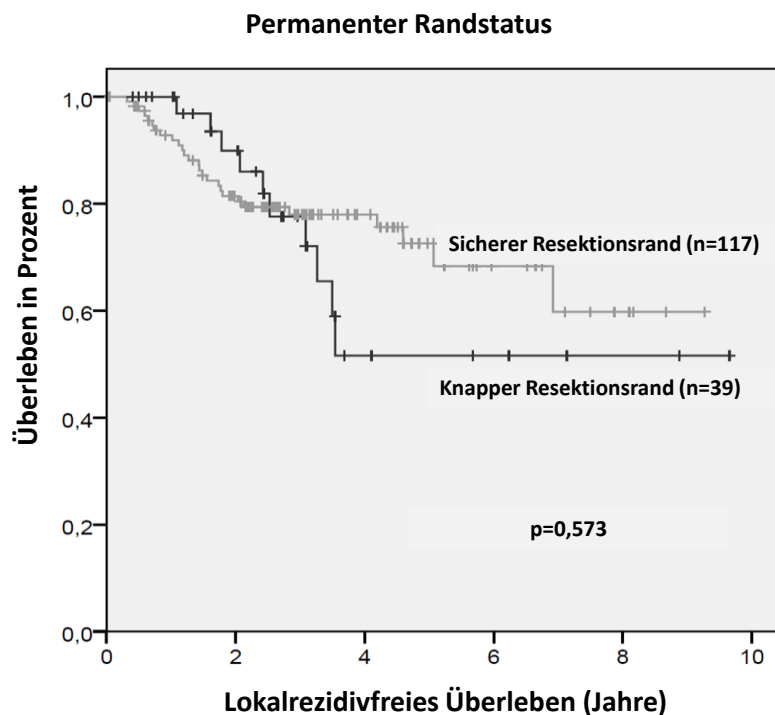


Abbildung 3: Schlechteres lokalrezidivfreies Überleben bei knappen Resektionsrändern im Vergleich zu sicheren Resektionsrändern ohne das Erreichen einer statistischen Signifikanz.

Ein Lokalrezidiv entwickelte sich signifikant häufiger bei initial positivem Schnitttrand in der Schnellschnittuntersuchung ($p=0,001$) (Tabelle 4). 42,2% der Patienten, bei denen positive Tumorränder nachreseziert wurden, entwickelten lokale Tumorrezidive (5-Jahres-Lokalkontrollrate 40,8%) im Vergleich zu 16,2% Rezidive bei Patienten mit anfänglich tumorfreien Rändern (> 1 mm Sicherheitsabstand, 5-Jahres-Lokalkontrollrate 78,3%, Abbildung 4).

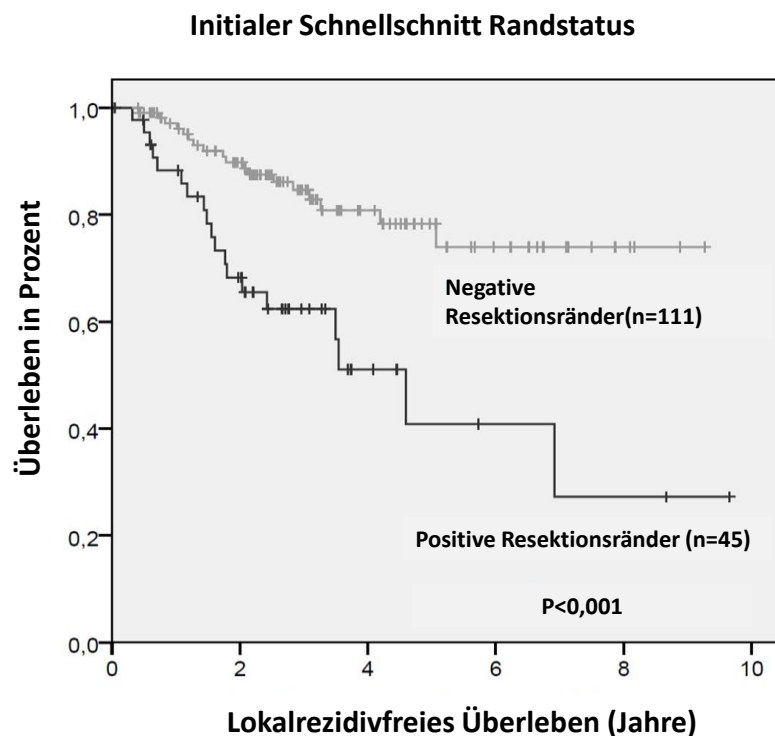


Abbildung 4: Initial positive Resektionsränder in der Schnellschnittanalyse gehen mit einem signifikant schlechteren lokalrezidivfreiem Überleben einher.

Im proportionalen multivariaten Hazard-Modell (Cox-Modell, Tabelle 5) waren die positiven Resektionsränder in den Schnellschnittuntersuchungen der einzige signifikante Prädiktor für das Auftreten eines lokalen Rezidivs (HR 3,34, $p < 0,001$). In Bezug auf die Entwicklung von regionalen und fernen Rezidiven (Tabelle 4) wurden diese am häufigsten mit der Zunge (38,5%) und Kehlkopf / Rachenraum (30,8%) in Verbindung gebracht. Darüber hinaus traten lokoregionäre

Rezidive und Fernmetastasen häufiger bei Tumoren mit niedriger (high grade) Differenzierung (20,8% vs. 10,6%, nicht signifikant), Lymphknotenmetastasen ($p = 0,011$), Lymphangiosis carcinomatosa ($p = 0,028$), Hämangiosis carcinomatosa ($p = 0,017$), adjuvanter Therapie ($p = 0,011$) und postoperativen knappen Resektionsrändern ($p = 0,001$) auf. Ein hoher Differenzierungsgrad und initial positive Schnellschnitte waren prozentual häufiger mit Lokoregionär- und Fernrezidiven assoziiert als ein niedriger Differenzierungsgrad und initial negative Schnellschnitte. Beide statistischen Zusammenhangsmaße waren dabei mit $p = 0,427$ beziehungsweise $p = 0,137$ nicht signifikant. Im Gegensatz dazu waren Lokalrezidive signifikant häufiger bei initial positiven Schnellschnitträndern als bei initial negativen Schnellschnitträndern ($p = 0,001$, Tabelle 4).

In der univariaten krankheitsspezifischen Überlebensanalyse (Tabelle 6) wurden der Differenzierungsgrad ($p=0,020$), die T-Klassifikation ($p=0,020$), Halslymphknotenmetastasen ($p<0,001$), das Lokalrezidiv ($p=0,026$), das allgemeine Rezidiv ($p<0,001$), der Lymphknotenbefall ($p=0,001$) und ein knapper Resektionsrand ($>5\text{mm}$) im Paraffinschnitt ($p=0,002$, Abbildung 5) als signifikante prognostische Parameter festgestellt. Bezüglich des Gesamtüberlebens hatten die Tumorlokalisationen an der Zunge (5-Jahres-Überlebensrate 25,4%) und am Oberkiefer (5-Jahres-Überlebensrate 60,6%) eine schlechtere Prognose.

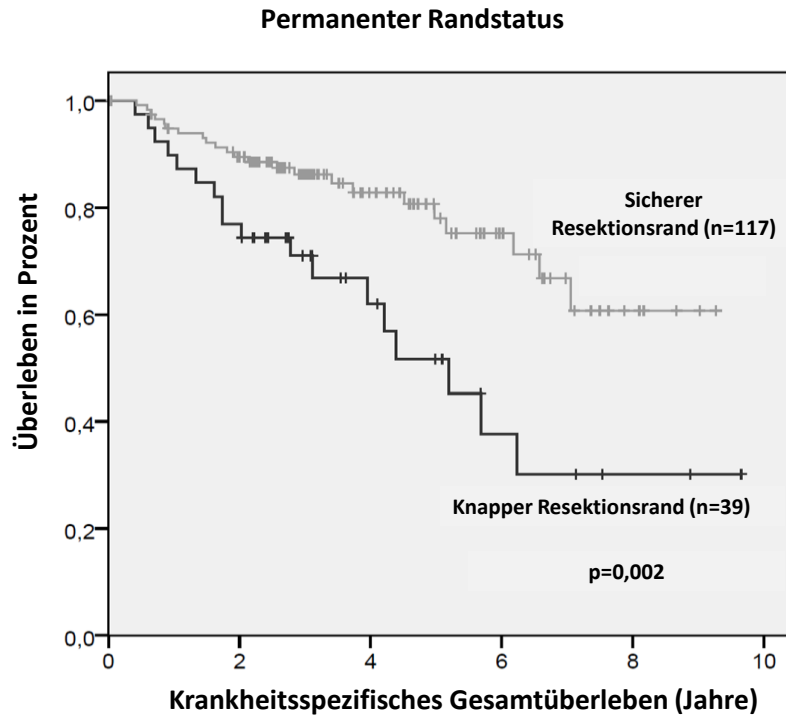


Abbildung 5: Knappe Resektionsränder in der postoperativen Paraffinanalyse weisen ein signifikant schlechteres krankheitsspezifisches Gesamtüberleben auf.

Bessere Überlebensraten wurden für die Tumoren dokumentiert, welche am Mundboden (5-Jahres-Überlebensrate 81,5%) und in der Alveolarregion (5-Jahres-Überlebensrate 83,5%) entstanden. Patienten mit einem positiven initialen Resektionsrand im Schnellschnitt wiesen eine nur minimal schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate (70,1%) im Vergleich zu den R0-resizierten Patienten (71,1%) auf. Hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0150$, Abbildung 6), wobei die Patienten mit einer initialen R0-Resektion ($>5\text{mm}$; $n=77$) im Gesamtüberleben trotzdem besser abschnitten (5-Jahres-Überlebensrate 75,1%, vs. 67,3%, $p=0,033$, nicht dargestellt).

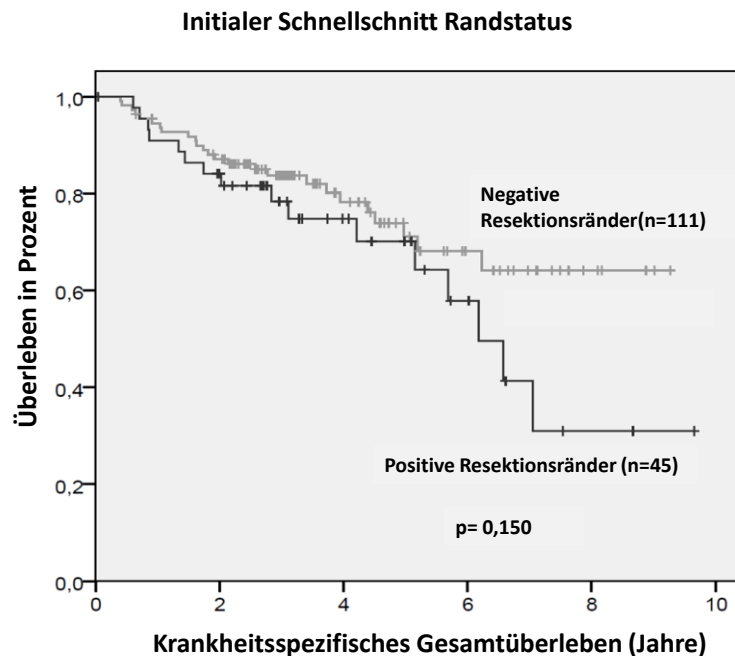


Abbildung 6: Ein geringfügig schlechteres Gesamtüberleben ohne statistische Signifikanz zeichnet sich für mikroskopische Tumoranschnitte ab.

In der multivariaten krankheitsspezifischen Überlebensanalyse (Tabelle 6) waren befallene Halslymphknoten ($p=0,005$; HR 2,91) die stärksten negativen Prädiktoren gefolgt von dem Lokalrezidiv ($p=0,017$; HR 2,42).

Wie zuvor berichtet, wurden 47 Patienten mit adjuvanter Radiotherapie behandelt (25 Patienten erhielten eine singuläre Radiatio, 22 Patienten eine kombinierte Radio-Chemotherapie). Die Durchführung der Strahlentherapie korrelierte mit fortgeschrittenen Tumorstadien (46,2% der Patienten in Stadium III-IV vs. 6,3% der Patienten in Stadium I-II, $p<0,001$), mit Lymphknoteninfiltrationen ($p=0,05$) und mit Gefäßinfiltrationen ($p=0,018$). Im Gegensatz dazu wurde die adjuvante Radiatio weder mit den intraoperativen Schnellschnitten noch mit dem postoperativen Resektionsstatus ($p=0,05$) in Assoziation gebracht. Die adjuvante Radio-Chemotherapie korrelierte statistisch nicht mit dem lokalrezidivfreien Überleben, auch wenn es an das Tumorstadium angepasst wurde. Im Hinblick auf das krankheitsspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit postoperativer Radio-Chemotherapie stellte sich eine signifikant schlechtere Überlebensrate heraus (80,1% bei nicht bestrahlten Patienten vs. 53,3% bei bestrahlten Patienten; $p=0,024$). Während Patienten in Stadium III und IV ebenfalls eine schlechtere Überlebensrate

aufwiesen, wenn sie eine kombinierte Radio-Chemotherapie erhielten (72,7% vs. 53,5%; $p=0,121$), war dies in den Stadien I und II nicht zu erkennen.

Tabelle 3: Klinische und pathologische Parameter und Randstatus.

Variable		Randstatus					
		Definitiver Sicherheitsabstand			Initialer Schnellschnitt		
		<5mm	≥5mm	p-Wert	positiv	negativ	p-Wert
		n (%)			n (%)		
Alter	<60	25 (28.1)	64 (71.9)		28 (31.5)	61 (68.5)	
	≥60	14 (20.9)	53 (79.1)		17 (25.4)	50 (74.6)	
				0.353			0.477
Geschlecht	männlich	29 (25.7)	84 (74.3)		32 (28.3)	81 (71.7)	
	weiblich	10 (23.3)	33 (76.7)		13 (30.2)	30 (69.8)	
				0.838			0.845
Tumorlokalisation	Zunge	8 (30.8)	18 (69.2)		5 (19.2)	21 (80.8)	
	Mundboden	19 (26.4)	53 (73.6)		21 (29.2)	51 (70.8)	
	Wange	3 (27.3)	8 (72.7)		2 (18.2)	9 (81.8)	
	Maxilla und Gaumen	0	12 (100)		8 (41.7)	7 (58.3)	
	Larynx/Pharynx	5 (38.5)	8 (61.5)		3 (23.1)	10 (76.9)	
	Alveolarfortsatz	4 (18.2)	18 (81.8)		9 (40.9)	13 (59.1)	
				0.272			0.478
Grading	Niedrig (G1/G2)	29 (22.0)	103 (78.0)		38 (28.8)	94 (71.2)	
	Hoch (G3)	10 (41.7)	14 (58.3)		7 (29.2)	17 (70.8)	
				0.070			1.000
T-Status	T1 und T2	24 (23.3)	79 (76.7)		33 (32.0)	70 (68.0)	
	T3 und T4	15 (28.3)	38 (71.7)		12 (22.6)	41 (77.4)	
				0.559			0.265
N-Status	negativ	16 (18.0)	73 (82.0)		26 (29.2)	63 (70.8)	
	positiv	23 (34.3)	44 (65.7)		19 (28.4)	48 (71.6)	
				0.025			1.000
Lymphangiome	nein	25 (20.0)	100 (80.0)		37 (29.6)	88 (70.4)	
	ja	14 (45.2)	17 (54.8)		8 (25.8)	23 (74.2)	
				0.009			0.826
Hämangiome	nein	34 (23.4)	111 (76.6)		42 (29.0)	103 (71.0)	
	ja	5 (45.5)	6 (54.5)		3 (27.3)	8 (72.7)	
				0.144			1.000
Adjuvante Therapie	nein	26 (23.9)	83 (76.1)		30 (27.5)	79 (72.5)	
	ja	13 (27.7)	34 (72.3)		15 (31.9)	32 (68.1)	
				0.688			0.570

Tabelle 4: Klinische und pathologische Parameter und Rezidiv.

Variable		Lokalrezidiv			Lokoregionär- und Fernrezidive	
		n	n (%)	p-Wert	n (%)	p-Wert
Tumorlokalisation	Zunge	26	6 (23.1)	0.324	10 (38.5)	0.123
	Mundboden	72	15 (20.8)		15 (20.8)	
	Wange	11	5 (45.5)		2 (18.2)	
	Maxilla und Gaumen	12	4 (33.3)		3 (25.0)	
	Larynx/Pharynx	13	1 (7.7)		4 (30.8)	
	Alveolarfortsatz	22	6 (27.3)		1 (4.5)	
Grading	Niedrig (G1/G2)	132	32 (24.2)	0.801	28 (21.2)	0.427
	Hoch (G3)	24	5 (20.8)		7 (29.2)	
T-Status	T1 und T2	103	26 (25.8)	0.691	22 (21.4)	0.688
	T3 und T4	53	11 (20.8)		13 (24.5)	
N-Status	negativ	89	23 (25.8)	0.569	13 (14.6)	0.011
	positiv	67	14 (20.9)		22 (32.8)	
Lymphangiome	nein	125	31 (24.8)	0.640	23 (18.4)	0.028
	ja	31	6 (19.4)		12 (38.7)	
Hämangiome	nein	145	36 (24.8)	0.461	29 (20.0)	0.017
	ja	11	1 (9.1)		6 (54.5)	
Therapie	Operation	109	24 (22.0)	0.539	18 (16.5)	0.011
	Operation und RT oder RCHT	47	13 (27.7)		17 (36.2)	
Postoperativer Resektionsrand	<5mm	39	10 (25.6)	0.828	17 (43.6)	0.001
	≥5mm	117	27 (23.1)		18 (15.4)	
Schnellschnitttrand	Negativ	111	18 (16.2)	0.001	21 (18.9)	0.137
	Positiv	45	19 (42.2)		14 (31.3)	

Tabelle 5: Uni- und multivariate Analyse der Faktoren im Zusammenhang mit Lokalrezidiven

Variable	Code	Univariate (log rank)	Multivariate p-Wert	HR (95% CI)
Def. RR	<5mm vs ≥5mm	0.584	0,995	0,99 (0.47-2.14)
Schnellschnittrand	negativ vs positiv	<0.001	<0.001	3,34 (1.69-6.56)
T-Status	1-2 vs 3-4	0.894	0,699	1,16 (0.55-2.46)
Grading	Niedrig, mäßig vs hoch	0.948	0,893	0,93 (0.35-2.52)
Lymphangiome	nein vs ja	0.651	0.772	0.87 (0.35-2.19)
Radiatio	nein vs ja	0.546	0,665	1,17 (0.58-2.33)

HR hazard ratio, CI confidence interval, RR Resektionsrand

Tabelle 6: Uni- und multivariate Analyse der Faktoren, welche das krankheitsspezifische Gesamtüberleben beeinflussen

Variable	Code	Univariate (log-rank)	Multivariate p-Wert	HR (95% CI)
def. RR	<5mm vs ≥5mm	0.002	0.21	0.63 (0.30-1.30)
Schnellschnittrand	negativ vs positiv	0.150	0.749	1.12 (0.55-2.30)
Grading	niedrig, mäßig vs hoch	0.020	0.737	1.15 (0.50-2.63)
T-Status	1-2 vs 3-4	0.020	0.147	1.68 (0.83-3.40)
N-Status	neg vs pos	<0.001	0.005	2.91 (1.37-6.19)
Lymphangiome	neg vs pos	0.001	0.21	1.61 (0.76-3.41)
Hämangiome	neg vs pos	0.070	0.738	1.21 (0.40-3.64)
Lokalrezidiv	nein vs ja	0.026	0.017	2.42 (1.17-4.98)

HR hazard ratio, CI confidence interval, RR Resektionsrand

Diskussion

Mehrere frühere Studien haben die Bedeutung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes am Tumorsektat für das rezidivfreie Überleben und die Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses bestätigt [10, 11, 13, 19, 20]. Trotzdem besteht keine allgemeine Übereinkunft über das notwendige Ausmaß des Sicherheitsabstandes. Aufgrund verschiedener Studien gilt derzeit ein Sicherheitsabstand von mindestens 5mm am formalinfixierten Gewebe innerhalb der Mundhöhle als Standard [12, 13, 16, 21].

Allerdings gibt es auch Studien, die davon abweichende Sicherheitsabstände empfehlen [14, 20, 22]. Nason et al. untersuchten den Resektionsstatus bei 277 Patienten mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms mit dem Ergebnis, dass sich die Rezidivrate bei Patienten mit einem Sicherheitsabstand von 3 bis 4mm nicht von den Patienten unterschieden, bei denen ein Sicherheitsabstand von 5mm und mehr gewählt wurde [14]. Die Autoren schlossen daraus, dass ein 3mm Sicherheitsabstand des Resektionsrandes als Ziel einer Resektion definiert werden sollte. Liao et al. untersuchten 827 Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom, wobei bei einem operativen Sicherheitsabstand von ≤ 7 mm die lokale Tumorkontrolle signifikant ungünstiger war [20]. Die meisten der oben genannten Studien evaluierten die Resektionsränder am Paraffingewebe einschließlich der Nachresektionen, welche aufgrund positiver Ränder in der Schnellschnittuntersuchung durchgeführt wurden. In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Sicherheitsabstand von 5mm als sicherer abschließender Resektionsrand bezeichnet.

Patienten mit solch sicheren Rändern zeigten lokale Tumorrezidive in 23,1% der Fälle im Vergleich zu einer höheren Rezidivrate von 25,6% für Tumoren welche mit knapperen Rändern reseziert wurden. Die 5-Jahres-Lokalkontrollrate zeigte bei sicheren Resektionsrändern bessere Ergebnisse (72,6%) im Vergleich zu knappen Rändern (51,6%). Im Gegensatz hierzu konnten Barry et al. keine Korrelation zwischen der Größe des Sicherheitsabstandes und der Lokalkontrollrate bei T1/T2 Plattenepithelkarzinomen zeigen [23].

Eines der Hauptergebnisse der vorliegenden Studie ist die Erkenntnis, dass knappe Resektionsränder mit hochgradiger Differenzierung, Lymphknotenmetastasen und Lymphangiosis carcinomatosa in Verbindung gebracht wurden. Entsprechend dieser Erkenntnis gingen knappe Resektionsränder mit deutlich schlechteren krankheitsspezifischen Gesamtüberlebensraten einher (5-Jahres-DSS 51,7% vs. 78,0% für sichere Ränder). Dies könnte auf ein aggressiveres, unregelmäßigeres und metastatisches Wachstumsmuster der Tumore hinweisen, welches das Erreichen eines sicheren Resektionsrandes erschwert und somit mit einer schlechteren

Überlebensrate assoziiert ist. Die gleiche Beobachtung wurde von Sutton et al. gemacht. Sie fanden häufig knappe oder positive Resektionsränder in Verbindung mit Halslymphknotenbefall, perineuraler Ausbreitung, Gefäßinfiltrationen und ungünstigen invasiven Tumoroberflächen [9]. In diesem Zusammenhang berichteten Brandwein-Gensler et al., dass vor allem histologische Risikofaktoren, wie aggressive streuende Tumore mit invasivem Muster, perineuraler Invasion oder begrenzter lymphatischer Reaktion stärkere Prädiktoren für das lokalrezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben seien als der Resektionsstatus [24].

Nur wenige Studien existieren bisher, die die Auswirkung der Nachresektion bei initial positiven Schnellschnitten beim Mundhöhlenkarzinom evaluieren. Patel et al. untersuchten dieses Thema bei 547 Patienten und fanden heraus, dass erste positive Schnellschnitttränder (mikroskopische Tumor Cut-Through, n=52), die bis zu negativen Rändern nachreseziert wurden, mit einer schlechteren lokalen Tumorkontrolle und einem ungünstigeren krankheitsspezifischen Gesamtüberleben einhergingen als solche, die primär tumorfreie Resektionsränder aufwiesen [18]. Allerdings war der mikroskopische Tumoranschnitt kein wesentlicher Faktor für die regionale Krebskontrolle und bei Patienten ohne Lymphknotenbefall war das Gesamtüberleben von initial herausgeschnittenen Primärtumoren vergleichbar mit den Patienten, bei denen mehrere Schnitte zur Tumorfreiheit von Nöten waren. In dieser Studie waren zervikaler Lymphknotenbefall und extrakapsuläre Ausbreitungen die stärksten Prädiktoren für das krankheitsspezifische Gesamtüberleben. So konnten die Autoren den prädiktiven Wert von initial positiven Resektionsrändern in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle demonstrieren, wohingegen das Gesamtüberleben eher in Abhängigkeit von zusätzlichen regionalen Faktoren stand [18].

In der vorliegenden Studie haben wir ähnliche Beobachtungen gemacht. Initial positive Resektionsränder in der ersten Schnellschnittuntersuchung waren der stärkste Prädiktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs (HR 3,34), jedoch nicht für Regional- und Fernrezidive. Initial positive Resektionsränder gingen mit einem schlechteren krankheitsspezifischen Gesamtüberleben einher, jedoch ohne statistische Signifikanz. Varvares et al berichteten ebenfalls von einem erhöhtem (HR=20) Auftretens von Lokalrezidiven bei initial positiven Resektionsrändern, welche bis zur Tumorfreiheit nachreseziert wurden, im Vergleich zu initial ausreichenden Resektionen mit einem Sicherheitsabstand von 5mm.

Dennoch ergab eine zusätzliche Resektion ein verbessertes Ergebnis im Vergleich zu Patienten mit postoperativen positiven Resektionsrändern [16]. Die hohe Rate von Lokalrezidiven nach Tumorchirurgie mit positiven Resektionsrändern im Schnellschnitt legt eine Hinterfragung dieser

Methode nahe. DiNardo et al. beobachteten in ihrer Studie über Kopf-Hals-Tumorpatienten eine hohe Trefferquote von 98,3% (Sensitivität 88,8%, Spezifität 98,9%) für positive Schnellschnittergebnisse im Vergleich zu einheitlichen tumorfreien Gewebeabschnitten. Jedoch wurden bei 40% (8 von 20) der Patienten postoperativ positive Resektionsränder und 100% (15 von 15) knappe Resektionsränder (<5 mm) durch Schnellschnittuntersuchungen nicht festgestellt. Die Autoren schätzen, dass etwa nur 5% der Patienten von intraoperativen Schnellschnitten profitierten [25]. Diese Studie betont, dass Schnellschnitte nur das Vorhandensein von Tumorzellen an den Schnittträgern dokumentieren. Trotz mehrerer Sektionsabschnitte aus den Rändern gibt es keine Garantie für definitive allseitig negative Resektionsränder. Darüber hinaus ist die Schnellschnittuntersuchung nicht in der Lage, die Größe des Sicherheitsabstandes zuverlässig [25] zu bestimmen.

Es bestehen einige kritische Punkte bei Verwendung der Schnellschnittanalyse. Zunächst besteht eine reelle Fehlerrate (bis zu 15%) bei der Probennahme (fehlende Zuordnung) bedingt durch den Chirurgen und den Pathologen [26, 27]. Außerdem kann es nicht immer vom Chirurgen gewährleistet werden, dass die Lokalisation der Nachresektion dem Areal der R1-Situation entspricht. In einer prospektiven Studie von Kerawala und Ong, welche 14 Fälle eines Behandlers untersuchten, ergab sich eine Abweichung der Nachresektion von der R1-Lokalisation von bis zu 9mm für Schleimhautränder und 12mm für tiefe Resektionsränder. Der Fehler war >1cm in 32% der Fälle [28]. Vor allem bei Karzinomen mit Muskelinfiltration im Zungen- und Wangenbereich ist eine Nachresektion häufig notwendig. In drei Studien über Zungenkarzinome fanden sich in nur 27-50% der revidierten Resektionsrändern Tumorzellen [29-31]. Dies könnte zum einen einer subtotalen initialen Resektion zugeschrieben werden, aber auch einer falsch lokalisierten Revisionsexzision oder schwierigen histopathologischen Untersuchungsbedingungen bei der Interpretation des Schnellschnitts. Pathak et al. verglichen postoperative Randauswertungen mit Verwendung von vorherigen intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen im Vergleich zu solchen ohne Schnellschnittuntersuchungen bei 416 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen. Hierbei fand sich kein verbessertes Ergebnis des Krankheitsverlaufs (lokaler Misserfolg oder Überlebensrate) bei der Beurteilung der Schleimhautränder im Schnellschnitt [17]. Diese Studie ergab auch nur eine schwache Gesamttrefferquote von 70% bezogen auf tumorfreie Resektionsränder in der Schnellschnittuntersuchung. Allerdings verwendeten die Autoren die Analyse von Schnellschnitten insbesondere für fortgeschrittene Tumorgrößen (T3/T4), wohingegen einzelne Beurteilungen von permanenten Schnitten

hauptsächlich für kleinere (T1/T2) Tumore angewendet wurden. Außerdem verwendeten die Autoren beim Schnellschnitt zusätzliche Schnitte aus dem Tumorbett, obwohl es derzeit bewiesen scheint, dass Randschnitte vom Tumorexzidat zu signifikant höherem lokalrezidivfreien Überleben führt [32, 33]. Die Entnahme von Randschnitten aus dem Tumorbett scheint zudem mit einer schlechteren lokalen Tumorkontrolle verbunden zu sein, welche vielleicht durch eine knappere initiale Resektion bedingt ist [34]. Trotz dieser Kritik an Schnellschnittuntersuchungen gibt es auch Studien, welche den Nutzen dieser Methode verdeutlichen [16,35]. Byers et al. untersuchten beispielsweise 216 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses [35]. In dieser Gruppe fanden sich bei 23% der Fälle positive Resektionsränder in der Schnellschnittuntersuchung. Diese Patienten unterzogen sich einer unmittelbaren Nachresektion, welche je nach Lage des Tumors zu einer Lokalrezidivrate von 13-23% und einer 2-Jahres-Überlebensrate von 46-48% führte, wohingegen Patienten bei definitiven positiven Resektionsrändern eine Rezidivrate von 80% und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 0-10% aufwiesen [35]. Die Relevanz einer postoperativen Radio- bzw. Radio-Chemotherapie bei positiven Resektionsrändern konnte mithilfe unserer Ergebnisse nicht aufgeklärt werden und geht über den Rahmen unserer Untersuchung hinaus. Andere Berichte erbrachten widersprüchliche Ergebnisse für den Einsatz einer adjuvanten Radio- bzw. Radiochemotherapie [13, 16, 17, 23].

Abschließend zeigt diese Studie zu Karzinomen im Bereich des Kopfes und Halses, dass positive Resektionsränder in der Schnellschnittuntersuchung das Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs signifikant erhöhen, unabhängig davon, ob durch weitere Nachresektionen ein tumorfreier Resektionsrand erzielt wird. Trotzdem haben Patienten mit initial positiven Resektionsrändern nicht zwangsläufig ein ungünstigeres krankheitsspezifisches Gesamtüberleben. Ein schlechteres Gesamtüberleben ist hauptsächlich abhängig von aggressiven Tumorcharakteristika wie Lymphangiose, Hämangiose und entdifferenziertem Tumorwachstum mit einer unregelmäßigen Tumordinvasionsfront, was zu einer früheren regionalen und fernen Tumorausbreitung führt. Knappe Resektionsränder in endgültigen Paraffinschnittuntersuchungen stehen in Zusammenhang mit diesen aggressiven Tumorcharakteristika und sind damit einer der wichtigsten Prädiktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben.

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigte, dass positive Resektionsränder in der Schnellschnittanalyse bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen trotz intraoperativer Nachresektionen bis zum Erreichen eines R0-Status mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entstehung eines Lokalrezidivs einhergehen. Des Weiteren fiel eine Assoziation zwischen knappen Resektionsrändern (<5mm) in der definitiven Histologie und aggressiven Tumorcharakteristika wie Hämangiose, Lymphangiose und regionalem Lymphknotenbefall auf.

Knappe Resektionsränder, fortgeschrittene Tumorausdehnungen, Lymphknotenbefall, Lymphangiose und das Grading sind Prädiktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich.

Literatur

- [1] Chen Y, Chang J, Liao C, et al.: Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer Sci* 2008; 99:1507-1514.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al.: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225-249.
- [3] Bernier J: Current state-of-the-art for concurrent chemoradiation. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19:3-10.
- [4] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-1952.
- [5] Fan K, Lin C, Kang C, et al.: Combined-modality treatment for advanced oral tongue squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:453-461.
- [6] Kreppel M, Drebber U, Eich HT, et al.: Combined-modality treatment in advanced oral squamous cell carcinoma with primary surgery followed by adjuvant radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol* 2011; 187:555-56
- [7] Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* (London, England). 2008;371:1695-709.
- [8] Bernier J. A multidisciplinary approach to squamous cell carcinomas of the head and neck: an update. *Current opinion in oncology*. 2008;20:249-55.
- [9] Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32:30-4.
- [10] Upile T, Fisher C, Jerjes W, El Maaytah M, Searle A, Archer D, et al. The uncertainty of the surgical margin in the treatment of head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2007;43:321-6.
- [11] Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Magennis P, Shaw RJ, et al. Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol*. 2009;45:201-11.
- [12] Anderson CR, Sisson K, Moncrieff M. A meta-analysis of margin size and local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2015;51:464-9.
- [13] Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, Takes RP, Silver CE, Westra WH, et al. Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. *Head Neck*. 2013;35:1362-70.
- [14] Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sandor GK. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107:625-9.

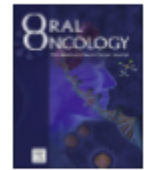
- [15] Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head Neck*. 2005;27:952-8.
- [16] Varvares MA, Poti S, Kenyon B, Christopher K, Walker RJ. Surgical margins and primary site resection in achieving local control in oral cancer resections. *The Laryngoscope*. 2015;125:2298-307.
- [17] Pathak KA, Nason RW, Penner C, Viallet NR, Sutherland D, Kerr PD. Impact of use of frozen section assessment of operative margins on survival in oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107:235-9.
- [18] Patel RS, Goldstein DP, Guillemaud J, Bruch GA, Brown D, Gilbert RW, et al. Impact of positive frozen section microscopic tumor cut-through revised to negative on oral carcinoma control and survival rates. *Head Neck*. 2010;32:1444-51.
- [19] Bradley PJ, MacLennan K, Brakenhoff RH, Leemans CR. Status of primary tumour surgical margins in squamous head and neck cancer: prognostic implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15:74-81.
- [20] Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Annals of surgical oncology*. 2008;15:915-22.
- [21] Kurita H, Nakanishi Y, Nishizawa R, Xiao T, Kamata T, Koike T, et al. Impact of different surgical margin conditions on local recurrence of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2010;46:814-7.
- [22] Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol*. 2007;43:780-4.
- [23] Barry CP, Ahmed F, Rogers SN, Lowe D, Bekiroglu F, Brown JS, et al. Influence of surgical margins on local recurrence in T1/T2 oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;37:1176-80.
- [24] Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29:167-78.
- [25] DiNardo LJ, Lin J, Karageorge LS, Powers CN. Accuracy, utility, and cost of frozen section margins in head and neck cancer surgery. *The Laryngoscope*. 2000;110:1773-6.

- [26] Gandour-Edwards RF, Donald PJ, Wiese DA. Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis in head and neck surgery: experience at a university medical center. *Head Neck*. 1993;15:33-8.
- [27] Olson SM, Hussaini M, Lewis JS, Jr. Frozen section analysis of margins for head and neck tumor resections: reduction of sampling errors with a third histologic level. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24:665-70.
- [28] Kerawala CJ, Ong TK. Relocating the site of frozen sections--is there room for improvement? *Head Neck*. 2001;23:230-2.
- [29] Ribeiro NF, Godden DR, Wilson GE, Butterworth DM, Woodward RT. Do frozen sections help achieve adequate surgical margins in the resection of oral carcinoma? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32:152-8.
- [30] Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, Wolf P, Santini H. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *American journal of surgery*. 1986;152:354-60.
- [31] Woolgar JA. T2 carcinoma of the tongue: the histopathologist's perspective. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1999;37:187-93.
- [32] Amit M, Na'ara S, Leider-Trejo L, Akrish S, Cohen JT, Billan S, et al. Improving the rate of negative margins after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: A prospective randomized controlled study. *Head Neck*. 2015.
- [33] Maxwell JH, Thompson LD, Brandwein-Gensler MS, Weiss BG, Canis M, Purgina B, et al. Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: Sampling of Margins From Tumor Bed and Worse Local Control. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2015;141:1104-10.
- [34] Chang AM, Kim SW, Duvvuri U, Johnson JT, Myers EN, Ferris RL, et al. Early squamous cell carcinoma of the oral tongue: comparing margins obtained from the glossectomy specimen to margins from the tumor bed. *Oral Oncol*. 2013;49:1077-82.
- [35] Byers RM, Bland KI, Borlase B, Luna M. The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck. *American journal of surgery*. 1978;136:525-8.



Contents lists available at ScienceDirect

Oral Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/oraloncology

Positive frozen section margins predict local recurrence in R0-resected squamous cell carcinoma of the head and neck



Tobias Ettl^{a,*}, Alain El-Gindi^{a,1}, Matthias Hautmann^b, Martin Gosau^c, Florian Weber^d, Christian Rohrmeier^e, Michael Gerken^f, Steffen Müller^a, Torsten Reichert^a, Christoph Klingelhöffer^a

^a Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospital Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany

^b Department of Radiotherapy, University Hospital Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany

^c Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nuremberg Hospital, Breslauer Straße 201, 90471 Nürnberg, Germany

^d Institute of Pathology, University Hospital Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany

^e Department of Otorhinolaryngology, University Hospital Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany

^f Center of Tumor Registry, University of Regensburg, Regensburg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 January 2016

Received in revised form 12 February 2016

Accepted 16 February 2016

Available online 8 March 2016

Keywords:

Head neck cancer
Surgical margin
Frozen section
Local recurrence
Survival

SUMMARY

Objectives: The purpose of this study was to analyse the impact of surgical margins on tumour recurrence and survival of patients with carcinomas of the head and neck.

Material and methods: A cohort of 156 patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck treated by local resection with negative margins and neck dissection between 2004 and 2012 was investigated. Margin status in frozen sections and permanent paraffin tissues were analysed and compared to clinical and histopathological parameters as well as to tumour recurrence (local, regional and distant) and disease-specific survival (DSS).

Results: Close margins (<5 mm) on permanent sections were correlated to high-grade differentiation ($p = 0.070$), lymphangiosis ($p = 0.009$) and positive neck nodes ($p = 0.025$) implicating regional and distant recurrence ($p = 0.001$) as well as unfavorable DSS ($p = 0.002$). Positive margins on initial frozen section analysis revised into negative margins during further surgery were the strongest predictor for local recurrence in uni- and multivariate analysis ($p < 0.001$, hazard ratio 3.34). However, positive frozen section margins were not significantly predictive for DSS ($p = 0.150$). Significant predictors for DSS in univariate analysis were local recurrence ($p = 0.026$), T-stage ($p = 0.02$), N-stage ($p < 0.001$), grading ($p = 0.02$) and lymphangiosis ($p = 0.001$). Multivariate DSS analysis revealed lymph node metastasis ($p = 0.005$) and local recurrence ($p = 0.017$) as significant negative predictors.

Conclusion: Close margins on permanent sections are associated with aggressive tumour characteristics, regional and distant metastasis implicating worse DSS. The accuracy of frozen section analysis seems limited as positive frozen section margins revised into negative margins bear a high risk of local recurrence.

© 2016 Published by Elsevier Ltd.

Introduction

Initial surgery with a clear resection of the primary tumour followed by adjuvant radio-(chemo)therapy in advanced stages remains the gold standard therapy for head neck squamous cell carcinoma [1–3]. Several former reports have emphasized the

importance of clear surgical margins for recurrence-free and disease-specific survival [4–6]. In discussion however is the optimal width of surgical margins. Currently resection margins are mostly categorized in involved (<1 mm), close (1–4.9 mm) and clear (≥ 5 mm) on microscopic permanent paraffin evaluation [7,8]. The use of intraoperative frozen sections is supposed to guide adequacy of resection [9]. In case of positive margins (microscopic tumour cut through) frozen section analysis should help the surgeon to revise the resection and to obtain negative margins at the end of surgery. However, the prognostic and therapeutic implication of positive frozen section margins revised to negative margins remains unclear and controversial [10–12]. The scope of the current investigation was to evaluate the impact of both frozen section and permanent margin status on local, regional and distant

* Corresponding author.

E-mail addresses: tobias.ettl@ukr.de (T. Ettl), alainel-gindi@gmx.de (A. El-Gindi), matthias.hautmann@ukr.de (M. Hautmann), martin.gosau@ukr.de (M. Gosau), florian.weber@ukr.de (F. Weber), christian.rohrmeier@ukr.de (C. Rohrmeier), michael.gerken@ukr.de (M. Gerken), stef.mueller@ukr.de (S. Müller), torsten.reichert@ukr.de (T. Reichert), christoph.klingelhoefter@ukr.de (C. Klingelhöffer).

¹ Both authors equally contributed to the results of this work.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.02.012>
1368-8375/© 2016 Published by Elsevier Ltd.

recurrence as well as on disease-specific survival (DSS) in patients with head and neck cancer.

Material and methods

The study comprises 156 patients with a primary squamous cell carcinoma of the head and neck who were treated in the Departments of Oral and Maxillofacial Surgery and Otorhinolaryngology of the University Hospital Regensburg. Clinical data were obtained from the charts, the hospital data base system SAP (Systemanalyse und Programmentwicklung) and the tumour registries. Table 1 presents the patient and treatment characteristics. In all patients resection of the primary tumour was performed in curative intention (clinical margin >1 cm). Intraoperative frozen section analysis was used in all patients for margin control. Tumour margins were always taken from the specimen by the pathologist. Positive mucosal margins were resected until adequate negative margins were achieved. In 141 patients (90.4%) resection of the primary was combined with a neck dissection. Only patients with a clear (>5 mm) or close (1–5 mm) resection of the primary at the end of surgery (R0) were included in the study. Adjuvant radio (chemo)therapy was performed in 47 cases (30.1%). Patients with a recurrent head and neck carcinoma were excluded, also those treated by primary radio(chemo)therapy or neoadjuvant radio (chemo)therapy. Pathological data were retrieved from the pathology reports. The resection margin width in millimeters for mucosal and deep margins was recorded for each patient. Pathological TNM classification was recorded according to the guidelines defined by the Union for International Cancer Control (UICC). For the 15 cases without neck dissection clinical N-classification (cN0 in all cases) was used. With view to the resection margin we evaluated the intraoperative margin status of the initial resection of the primary controlled by frozen section analysis as well as the definite postoperative margin status diagnosed on paraffin specimen. Intraoperative margin status according to initial resection was divided into involved (<1 mm, R1) and not-involved (\geq 1 mm, R0). Definite margin status was categorized as close (<5 mm) and clear (\geq 5 mm). Data were analysed with SPSS for Windows, version 20.0 (SPSS, IBM, Ehningen, Germany). Relationships between parameters were examined using the Chi-squared tests ($p < 0.05$) and Fisher's exact tests ($p < 0.05$) for dichotomised variables. Univariate survival curves were calculated with the Kaplan Meier method, distributions were compared by means of the log-rank test. Cox proportional hazards model (enter method) was used in multivariate analyses. Multivariate logistic regression analysis was conducted (enter method) to identify independent predictors of local recurrence and disease-specific survival ($p < 0.05$).

Results

Patient and treatment characteristics are presented in Table 1. The mean follow-up was 3.70 years (min 0.02, max 9.65). The mean radiation dose was 61.2 Gy (min 25.0, max 70.2). After surgery 117 tumour specimen (75.0%) presented clear (\geq 5 mm) resection margins on permanent analysis, 39 tumours ended up with close (<5 mm) margins. Close resection margins were more often documented for high-grade carcinomas (41.7% vs 22.0% for low-grade differentiation, $p = 0.070$) and for tumours with heman-giosis (45.2% vs 23.4%, $p = 0.144$, Table 2). Additionally, close margin status was significantly associated with presence of neck node metastasis (34.3% vs 18.0%, $p = 0.025$) and presence of lymphangiosis (45.2% vs 20.0%, $p = 0.009$). Close margins were most frequently found in tongue cancer and in carcinomas located in the larynx and pharynx region whereas in the maxillary and alveolar region tumours could most often be resected with clear margins. Beside

Table 1
Patient and treatment characteristics.

Variable	n	%
<i>Gender</i>		
Male	113	72.4
Female	43	27.6
<i>Age</i>		
Mean	59.11 (33–83) years	
<i>Tumour site</i>		
Tongue	26	16
Floor of mouth	72	45
Cheek	11	7
Maxilla and palate	12	8
Larynx/pharynx	13	8
Alveolus	22	14
<i>Treatment</i>		
Single surgery	109	69.9
Surgery and RT	25	16.0
Surgery and RCHT	22	14.1
<i>Grading</i>		
Low	11	7.1
Intermediate	121	77.6
High	24	15.4
<i>T stage</i>		
T1	55	35.3
T2	50	30.3
T3	9	5.8
T4	42	26.9
<i>N stage</i>		
0	89	57.1
1	22	14.1
2a	3	2
2b	29	18.6
2c	13	8.3
<i>Clinical stage</i>		
I	37	23.7
II	24	15.4
III	21	13.5
IV	74	47.4
<i>Lymphangiosis</i>		
L1	31	19.9
<i>Hemangiosis</i>		
V1	11	7.1
<i>Recurrence (n = 56)</i>		
Local	37	23.7
Regional	23	14.7
Distant	15	9.6
<i>Primary frozen section margin</i>		
Negative	111	70
Positive	45	28
<i>Permanent margin</i>		
<0.5 cm	39	25
\geq 0.5 cm	117	75

definite paraffin margin status we also evaluated the margin status of the first intraoperative frozen section analysis. Of the 156 patients 111 patients (71.2%) had negative margins (>1 mm) of the primary tumour on initial intraoperative frozen section analysis, in detail 76 clear (\geq 5 mm) margins and 35 close (<5 mm) margins. 45 patients (28.8%) had 1 or more tumour infiltrated margins (microscopic tumour cut-through) that were revised into negative margins in following frozen section and permanent paraffin investigation. Out of these 45 cases 30 tumours (66.6%) were revised into clear margins and 15 tumours (33.3%) into close margins in definite analysis. Maxillary (41.7%) and alveolar (40.9%) carcinomas were the tumour sites with highest rates of positive margins on initial resection (Table 2). Smaller (T1/T2) tumours showed a higher rate of initial margin involvement (32.0%) compared to larger (T3/T4) tumours (22.6%, $p = 0.265$). There was no statistically

Table 2
Clinicopathological parameters and margin status.

Variable	Margin status					
	Definite paraffin			Initial frozen section		
	<5 mm	>5 mm	p-value	Positive	Negative	p-value
Age			0.353			0.477
<60	25 (28.1%)	64 (71.9%)		28 (31.5%)	61 (68.5%)	
>60	14 (20.9%)	53 (79.1%)		17 (25.4%)	50 (74.6%)	
Sex			0.838			0.845
Male	29 (25.7%)	84 (74.3%)		32 (28.3%)	81 (71.7%)	
Female	10 (23.3%)	33 (76.7%)		13 (30.2%)	30 (69.8%)	
Site			0.272			0.478
Tongue	8 (30.8%)	18 (69.2%)		5 (19.2%)	21 (80.8%)	
Floor of mouth	19 (26.4%)	53 (73.6%)		21 (29.2%)	51 (70.8%)	
Cheek	3 (2.7%)	8 (7.2%)		2 (18.2%)	9 (81.8%)	
Maxilla and palate	0	12 (100%)		8 (41.7%)	7 (58.3%)	
Alveolus	4 (18.2%)	18 (81.8%)		9 (40.9%)	13 (59.1%)	
Larynx/pharynx	5 (3.8%)	8 (61.5%)		3 (23.1%)	10 (76.9%)	
Grade			0.070			1.000
Low +intermediate	29 (22.0%)	103 (78.0%)		38 (28.8%)	94 (71.2%)	
High	10 (41.7%)	14 (58.3%)		7 (29.2%)	17 (70.8%)	
T-status			0.559			0.265
T1–T2	24 (23.3%)	79 (76.7%)		33 (32.0%)	70 (68.0%)	
T3–T4	15 (28.3%)	38 (71.7%)		12 (22.6%)	41 (77.4%)	
Neck nodes			0.025			1.000
Negative	16 (18.0%)	73 (82.0%)		26 (29.2%)	63 (70.8%)	
Positive	23 (34.3%)	44 (65.7%)		19 (28.4%)	48 (71.6%)	
Lymphangiosis			0.009			0.826
No	25 (20.0%)	100 (80.0%)		37 (29.6%)	88 (70.4%)	
Yes	14 (45.2%)	17 (54.8%)		8 (25.8%)	23 (74.2%)	
Hemangiosis			0.144			1.000
No	34 (23.4%)	111 (76.6%)		42 (29.0%)	103 (71.0%)	
Yes	5 (45.5%)	6 (54.5%)		3 (27.3%)	8 (72.7%)	
Adjuvant therapy			0.688			0.570
No	26 (23.9%)	83 (76.1%)		30 (27.5%)	79 (72.5%)	
Yes	13 (27.7%)	34 (72.3%)		15 (31.9%)	32 (68.1%)	

Statistically significant associations are highlighted in bold.

significant correlation between initial frozen section margin status and clinicopathological variables as shown in Table 2.

Overall, 56 patients (35.9%) showed tumour recurrence after a mean time of 1.8 (min 0.3, max 6.9) years. In detail, local recurrence occurred in 37 patients (23.7%), regional lymph node recurrence in 23 patients (14.7%) and distant recurrence (metastasis or secondary tumour growth) in 15 patients (9.6%) during follow-up. Of course some patients came up with combinations of recurrent tumour disease (local and/or regional and/or distant). Local tumour recurrence (see Table 3) was most frequently documented for carcinomas arising from the cheek (45.5%), the maxilla (33.3%) and the alveolar region (27.3%) whereas local recurrence rarely occurred in the larynx/pharynx region (7.7%). The development of local recurrence was statistically independent of tumour grade, T-stage, lymphangiosis, adjuvant radiotherapy, and width of final resection (≥ 5 mm vs < 5 mm) margin ($p > 0.05$, Table 3). The 5-year local control rate was 72.6% for clear (≥ 5 mm) permanent margins compared to 51.6% for close (< 5 mm) margins ($p = 0.57$, Fig. 1A). Instead, local recurrence was strongly associated ($p = 0.001$) with positive margins in initial frozen section analysis (Table 3). 42.2% of the patients with positive to negative revised tumour margins developed local tumour recurrence (5-year local control rate 40.8%) compared to 16.2% local recurrence in the patients with initial tumour free margins (> 1 mm safety margin, 5-year local control rate 78.3%, Fig. 1B). In the multivariate Cox's proportional hazard model (Table 4) positive margins in frozen section analysis evolved as only parameter with significant impact on local recurrence (HR 3.34, $p < 0.001$).

Referring to the development of regional and/or distant tumour recurrence this was most often observed with tongue (38.5%) and larynx/pharynx (30.8%) origin (Table 3). Moreover regional and/or distant recurrence was associated with lymph node metastasis ($p = 0.011$), lymphangiosis ($p = 0.028$), hemangiosis ($p = 0.017$), adjuvant therapy ($p = 0.011$) and close permanent resection margins ($p = 0.001$). High-grade differentiation and initial positive frozen section margins presented higher rates of regional and/or distant tumour recurrence compared to low/intermediate-grade differentiation and initial negative frozen section margins without reaching statistical significance ($p = 0.427$ and $p = 0.137$ respectively, Table 3).

In univariate disease-specific survival analysis (Table 5) high-grade differentiation ($p = 0.020$), advanced T-classification ($p = 0.020$), positive neck nodes ($p < 0.001$), local ($p = 0.026$) recurrence ($p < 0.001$), lymphangiosis ($p = 0.001$) and close (< 5 mm) resection margins in permanent paraffin investigation ($p = 0.002$, Fig. 1C) were identified as significant negative prognostic parameters. Referring to tumour site worst DSS was found for tongue (5-year-DSS 25.4%) and maxillary (5-year-DSS 60.6%) carcinomas. Most favourable DSS rates were documented for carcinomas arising from the floor of mouth (5-year-DSS 81.5%) and alveolar region (5-year-DSS 83.5%). The patients with positive frozen section margins presented only minimal worse 5-year-DSS (70.1%) compared to those with initial negative frozen section margins (5-year-DSS 71.1%) without reaching statistical significance ($p = 0.150$, Fig. 1D). However patients with an initial frozen section margin of ≥ 5 mm had a significant better DSS than patients with margins

Table 3
Clinicopathological parameters and recurrence.

Variable	Local recurrence		Regional and distant recurrence	
	n	n	n	p value
Site				0.324
Tongue	26	6 (23.1%)	10 (38.5%)	0.123
Floor of mouth	72	15 (20.8%)	15 (20.8%)	
Cheek	11	5 (45.5%)	2 (18.2%)	
Maxilla and palate	12	4 (33.3%)	03 (25%)	
Larynx/pharynx	13	1 (7.7%)	4 (30.8%)	
Alveolus	22	6 (27.3%)	1 (4.5%)	
Grade				0.801
Low and intermediate	132	32 (24.2%)	28 (21.2%)	0.427
High	24	5 (20.8%)	7 (29.2%)	
T-status				0.691
T1 and T2	103	26 (25.8%)	22 (21.4%)	0.688
T3 and T4	53	11 (20.8%)	13 (24.5%)	
N-status				0.569
Negative	89	23 (25.8%)	13 (14.6%)	0.011
Positive	67	14 (20.9%)	22 (32.8%)	
Lymphangiosis				0.640
No	125	31 (24.8%)	23 (18.4%)	0.028
Yes	31	6 (19.4%)	12 (38.7%)	
Hemangiosis				0.461
No	145	36 (24.8%)	29 (20.0%)	0.017
Yes	11	1 (9.1%)	6 (54.5%)	
Treatment				0.539
Single surgery	109	24 (22.0%)	18 (16.5%)	0.011
Surgery and RT or RCHF	47	13 (27.7%)	17 (36.2%)	
Permanent margin				0.828
<5 mm	39	10 (25.6%)	17 (43.6%)	0.001
≥5 mm	117	27 (23.1%)	18 (15.4%)	
Frozen section margin				0.001
Negative	111	18 (16.2%)	21 (18.9%)	0.137
Positive	45	19 (42.2%)	14 (31.3%)	

Statistically significant associations are highlighted in bold.

<5 mm or positive margins in frozen sections (5-year DSS 74.5% vs 68.0%, $p = 0.025$, not shown). In multivariate DSS analysis (Table 5) positive neck nodes ($p = 0.005$, HR 2.91) were the strongest negative predictor followed by local recurrence ($p = 0.017$, HR 2.42).

As reported above 47 patients were treated by adjuvant radiotherapy (25 single irradiations, 22 combined radiochemotherapies). Performance of radiotherapy was strongly correlated to advanced tumour stages (46.2% of patients in stage III/IV vs 6.3% of patients in stage I/II, $p < 0.001$), presence of lymphangiosis ($p = 0.05$) and hemangiosis ($p = 0.018$). In contrast administration of radiotherapy was neither associated with intraoperative frozen section margins nor with postoperative definite margin status ($p > 0.05$). Adjuvant radio(chemo)therapy did statistically not correlate to local recurrence-free survival, also when adjusted to tumour stage. With view to disease-specific overall survival patients with postoperative radio(chemo)therapy showed significant worse DSS rates (80.1% for non-irradiated patients vs 53.3% for irradiated patients, $p = 0.024$).

Discussion

Several former studies have emphasized the importance of an adequate resection margin for recurrence-free survival and prognosis of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck [4,5,7,13,14]. However there is no uniformity in the definition of an adequate width of resection margin. Within the oral cavity 5 mm on formalin-fixed tumour specimen represents the most commonly used standard [6,7,10,15]. However there are also stud-

ies recommending different cut-offs [8,14,16]. Most of the studies evaluate the resection margins on definite paraffin embedded tissue including revision resections due to positive margins in frozen section analysis. In the present investigation a cut-off of 5 mm in every dimension was used for declaration of clear margins. As a main result of the study, close resection margins (<5 mm) were associated with high-grade differentiation, neck node metastasis and lymphangiosis. According to these associations close margins went along with significantly worse disease-specific survival (5-year-DSS 51.7% vs 78.0% for clear margins). This may point to an aggressive, irregular and metastatic growth pattern of these tumours aggravating clear resection margins and predicting worse survival. The same observation was made by Sutton et al. who found close or involved margins associated with neck node disease, perineural spread, vascular permeation and an unfavorable invasive tumour front [3]. Also in this context Brandwein-Gensler et al. reported that particularly histologic risk factors as aggressive dispersed tumour invasion patterns, perineural invasion or limited lymphatic response are strongly predictive of local disease-free survival and overall survival, more than margin status [18]. With view to local tumour recurrence, clear margins went along with higher 5-year local control rates (72.6%) compared to close margins (51.6%), however not reaching statistical significance. A similar observation was made by Barry et al. who found no correlation between the size of resection margin and local control in T1/T2 oral squamous cell carcinoma [17].

There are only a few investigations considering the value of positive margins on frozen section analysis that were turned into negative margins on frozen section and permanent investigation. Patel et al. investigated this topic on 547 patients and found that initial positive frozen section margins (microscopic tumour cut-through, $n = 52$) that were revised until negative margins were achieved were associated with significant worse local cancer control and poorer disease-specific survival compared to initial negative margins [12]. However, microscopic tumour cut-through was not a significant factor for regional cancer control and in patients without nodal disease survival of revised microscopic tumour cut-through was comparable to initial negative margins. In this study cervical lymph nodes and extracapsular spread were the strongest factors for disease-specific survival. So the authors could demonstrate the predictive value of initial positive margins on local control whereas survival was more depending on regional disease [12]. We made the same observation in the present study where initial positive margins in frozen section analysis were the strongest predictor for local recurrence (HR 3.34) but not for regional and distant recurrence. Positive frozen section margins went along with worse disease-specific survival compared to negative margins, however not reaching statistical significance. Varvares et al. also reported an increased hazard (HR = 20) of local recurrence for initial positive frozen section margins that were revised into negative ones compared to an initial complete resection with 5 mm margins. Nevertheless additional resection resulted in improvement of outcome compared to patients with consistently positive margins [10]. The high rate of local recurrence after tumour surgery with positive margins in intraoperative frozen section analysis raises the question of value of this method. DiNardo et al. observed in their study on head neck cancer patients a high accuracy rate of 98.3% (sensitivity 88.8%, specificity 98.9%) for frozen section results compared to permanent sections of the same tissue. However, 40% (8 of 20) of patients with positive final margins on the resection specimen, and 100% (15 of 15) with close (<5 mm) margins were not detected by frozen section analysis. The authors estimated that only 5% of patients potentially benefited from intraoperative frozen section by immediate margin revision [19]. This study emphasized that frozen sections can only document the presence of tumour at the cut margins. Despite multiple sections from the

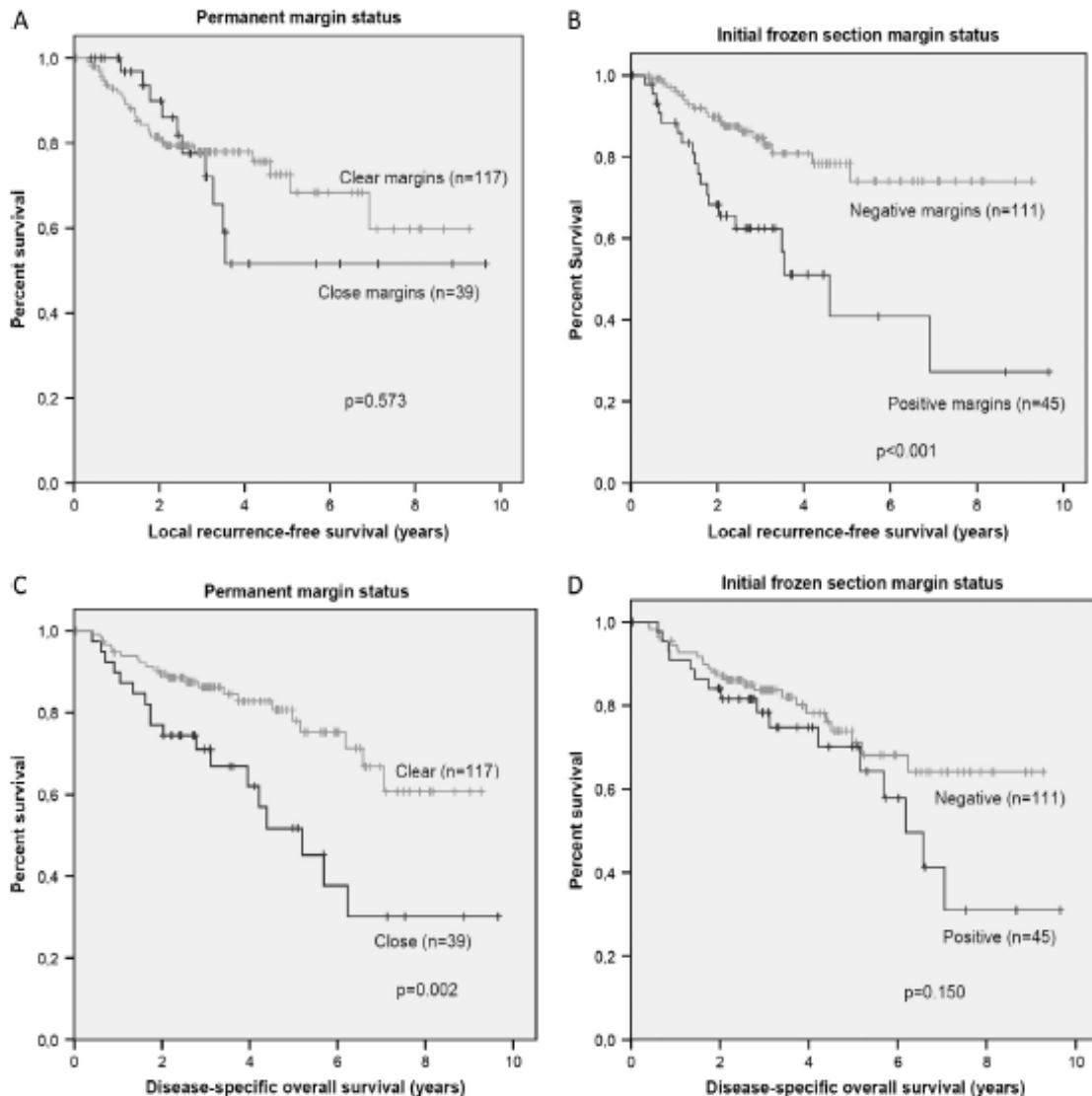


Fig. 1. (A) Worse local recurrence-free survival for permanent close margins compared to clear margins without reaching statistical significance. (B) Initial positive frozen section margins go along with significant worse local recurrence-free survival. (C) Permanent close margins present significant worse DSS. (D) Slightly worse DSS for positive frozen section margins without statistical significance.

Table 4

Uni- and multivariate analysis of factors associated with local recurrence-free survival.

Variable	Code	Univariate (log rank)	Multivariate p-value	HR (95% CI)
Permanent margin	<5 mm vs \geq 5 mm	0.584	0.995	0.99 (0.47–2.14)
Frozen section margin	Negative vs positive	<0.001	<0.001	3.34 (1.69–6.56)
T-status	1–2 vs 3–4	0.894	0.699	1.16 (0.55–2.46)
Grading	Low-intermediate vs high	0.948	0.893	0.93 (0.35–2.52)
Lymphangiosis	No vs yes	0.651	0.772	0.87 (0.35–2.19)
Radiotherapy	No vs yes	0.546	0.665	1.17 (0.58–2.33)

HR hazard ratio, CI confidence interval.

Statistically significant associations are highlighted in bold.

margin there is no guarantee for definite negative margins. Additionally, frozen section analysis is not able to reliably determine the width of margin [19].

There are some critical points when using frozen section analysis. First of all there is a reasonable risk of errors (up to 15%) in sampling the resection margins both by the surgeon and the

pathologist [20,21]. Moreover it cannot always be assured by the surgeon that the revisional excision exactly matches the positive margin of initial incision. In a prospective study of Kerawala and Ong evaluating one surgeon in 14 cases the mean error in relocating a sample site was 9 mm for mucosal margins and 12 mm for deep margins. The error was more than 1 cm in 32% of cases

Table 5
Uni- and multivariate analysis of factors predicting disease-specific survival.

Variable	Code	Univariate (log-rank)	Multivariate p-value	HR (95% CI)
Permanent margin	<5 mm vs ≥ 5 mm	0.002	0.21	0.63 (0.30–1.30)
Frozen section margin	Negative vs positive	0.150	0.749	1.12 (0.55–2.30)
Grade	Low, intermediate vs high	0.020	0.737	1.15 (0.50–2.63)
T-status	1–2 vs 3–4	0.020	0.147	1.68 (0.83–3.40)
N-status	Neg vs pos	<0.001	0.005	2.91 (1.37–6.19)
Lymphangiogenesis	Neg vs pos	0.001	0.21	1.61 (0.76–3.41)
Hemangiogenesis	Neg vs pos	0.070	0.738	1.21 (0.40–3.64)
Local recurrence	No vs yes	0.026	0.017	2.42 (1.17–4.98)

HR hazard ratio, CI confidence interval.

Statistically significant associations are highlighted in bold.

[22]. Especially carcinomas with muscle infiltration of the tongue or cheek area tend to withdraw after initial resection. In three studies on tongue carcinomas only 27–50% of the revised surgical margins showed tumour cells [23–25]. This might be attributed to a subtotal initial resection, a revisional excision on the wrong location or to histopathological difficulties in interpretation of the frozen sections. Pathak et al. compared the use of intraoperative frozen section analysis to postoperative margin evaluation on permanent sections without frozen section analysis in 416 patients with oral cancer and found no improvement of the disease outcome (local failure or survival) by frozen section assessment of mucosal margins [11]. This study also found a weak overall accuracy rate of 70% for frozen sections predicting clear margin status. However these authors used frozen section analysis particularly for advanced tumour sizes (T3/T4) whereas single judgement on permanent sections was mainly applied to smaller (T1/T2) tumours. Moreover, when using frozen sections the authors took additional margins from the tumour bed although it seems currently proven that margin assessment from the tumour specimen leads to significant higher rates of negative permanent margins [26,27]. Reliance on tumour bed margins appears to be associated with even worse local control, perhaps due to the narrower initial resection [28]. Despite these critics on frozen section analysis there are of course also studies showing the benefit of frozen sections, particularly in comparison to patients with permanent positive margins [10,29]. Byers et al. for example reviewed 216 patients with squamous cell carcinoma of the head and neck [29]. In this group 23% of cases had positive margins in intraoperative frozen section analysis. These patients underwent immediate margin revision leading to a local recurrence rate of 13–23% and a 2-year overall survival of 46–86% depending on site while recurrence rates were 80% for definite positive margins with a 2-year survival of 0–10% [29].

The relevance of postoperative radio- or radiochemotherapy for positive margins could not be elucidated by our results and goes beyond the scope of this investigation. Also many other reports could not present significance for or against the use of adjuvant radio(chemo)therapy [7,10,11,17].

In conclusion this study on RO-resected carcinomas of the head and neck shows that definite close (<5 mm) paraffin margins are associated with aggressive tumour characteristics like lymphangiogenesis, hemangiogenesis and high-grade differentiation leading to early regional and distant tumour spread as well as to unfavourable disease-specific survival. The value of intraoperative frozen section analysis for improvement of patient's prognosis seems questionable. Positive margins revised into negative margins guided by intraoperative frozen sections are highly predictive for local recurrence pointing to a limited accuracy of frozen section analysis.

Conflict of interest statement

None declared.

References

- Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008;371:1695–709 (London, England).
- Bernier J. A multidisciplinary approach to squamous cell carcinomas of the head and neck: an update. *Curr Opin Oncol* 2008;20:249–55.
- Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:30–4.
- Uppile T, Fisher C, Jerjes W, El Maaytah M, Searle A, Archer D, et al. The uncertainty of the surgical margin in the treatment of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2007;43:321–6.
- Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Magennis P, Shaw RJ, et al. Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol* 2009;45:201–11.
- Anderson CR, Sisson K, Moncrieff M. A meta-analysis of margin size and local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2015;51:464–9.
- Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, Takes RP, Silver CE, Westra WH, et al. Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. *Head Neck* 2013;35:1362–70.
- Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sandor GK. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:625–9.
- Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head Neck* 2005;27:952–8.
- Varvares MA, Poti S, Kenyon B, Christopher K, Walker RJ. Surgical margins and primary site resection in achieving local control in oral cancer resections. *Laryngoscope* 2015;125:2298–307.
- Pathak KA, Nason RW, Penner C, Viallet NR, Sutherland D, Kerr PD. Impact of use of frozen section assessment of operative margins on survival in oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:235–9.
- Patel RS, Goldstein DP, Guillemaud J, Bruch GA, Brown D, Gilbert RW, et al. Impact of positive frozen section microscopic tumor cut-through revised to negative on oral carcinoma control and survival rates. *Head Neck* 2010;32:1444–51.
- Bradley PJ, MacLennan K, Brakenhoff RH, Leemans CR. Status of primary tumour surgical margins in squamous head and neck cancer: prognostic implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:74–81.
- Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:915–22.
- Kurita H, Nakanishi Y, Nishizawa R, Xiao T, Kamata T, Koike T, et al. Impact of different surgical margin conditions on local recurrence of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2010;46:814–7.
- Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol* 2007;43:780–4.
- Barry CP, Ahmed F, Rogers SN, Lowe D, Bekiroglu F, Brown JS, et al. Influence of surgical margins on local recurrence in T1/T2 oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2015;37:1176–80.
- Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol* 2005;29:167–78.
- DiNardo IJ, Lin J, Karageorge IS, Powers CN. Accuracy, utility, and cost of frozen section margins in head and neck cancer surgery. *Laryngoscope* 2000;110:1773–6.
- Gandour-Edwards RE, Donald PJ, Wiese DA. Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis in head and neck surgery: experience at a university medical center. *Head Neck* 1993;15:33–8.
- Olson SM, Hussaini M, Lewis Jr JS. Frozen section analysis of margins for head and neck tumor resections: reduction of sampling errors with a third histologic level. *Mod Pathol: Off J US Can Acad Pathol, Inc* 2011;24:665–70.
- Kerawala Q, Ong TK. Relocating the site of frozen sections – is there room for improvement? *Head Neck* 2001;23:230–2.
- Ribeiro NF, Golden DR, Wilson GE, Butterworth DM, Woodward RT. Do frozen sections help achieve adequate surgical margins in the resection of oral carcinoma? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:152–8.

- [24] Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, Wolf P, Santini H. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg* 1986;152:354–60.
- [25] Woolgar JA. T2 carcinoma of the tongue: the histopathologist's perspective. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 1999;37:187–93.
- [26] Amit M, Na'ara S, Leider-Trejo L, Akrish S, Cohen JT, Billan S, et al. Improving the rate of negative margins after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective randomized controlled study. *Head Neck* 2015.
- [27] Maxwell JH, Thompson LD, Brandwein-Gensler MS, Weiss BG, Ganis M, Purgina B, et al. Early oral tongue squamous cell carcinoma: sampling of margins from tumor bed and worse local control. *JAMA Otolaryngol – Head Neck Surg* 2015;141:1104–10.
- [28] Chang AM, Kim SW, Duvvuri U, Johnson JT, Myers EN, Ferris RL, et al. Early squamous cell carcinoma of the oral tongue: comparing margins obtained from the glossectomy specimen to margins from the tumor bed. *Oral Oncol* 2013;49:1077–82.
- [29] Byers RM, Bland KJ, Borlase B, Luna M. The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1978;136:525–8.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Tobias Ettl für die ständige Unterstützung während meiner gesamten Zeit als Doktorand und Herrn Prof. Dr. Dr. Gosau für die Vergabe dieser Arbeit.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern für die stetige und ausdauernde Unterstützung bedanken.

Danken möchte ich auch meiner Verlobten Veronika Strauchs, meinem Bruder Dr. Jehad El-Gindi, Timo Hackbarth, Timon und Lothar Esser für das Korrekturlesen und zudem all denen, die auf verschiedenen Wegen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.