

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Norbert R. Kübler

Diagnostische Genauigkeit verschiedener Methoden beim Staging  
des intraoralen Plattenepithelkarzinoms

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Elena Pauly  
(2015)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. Dr. Handschel

Zweitgutachter: PD Dr. Kröpil

Meiner Familie und meinem Partner

Danke, dass Ihr mich immer unterstützt und für mich da seid!

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Buchbender, C., Sproll, C., Heusch, P., Rieser, E., Terjung, J., Antke, C., Macht, S., Scherer, A., Antoch, G., Handschel, J., Heusner, T.A., (2013),  
Diagnostic accuracy of FDG-PET/CT and fused FDG-PET/MR images for the  
assessment of primary tumors and cervical lymph node status in HNSCC,  
Clinical Oral Investigations, Springer Verlag Berlin Heidelberg (17)

DOI: 10.1007/s00784-013-1050-z

Print ISSN: 1432-6981

Online ISSN: 1436-3771

## Zusammenfassung

Bei Patienten, die an einem oralen Plattenepithelkarzinom oder einem Tumor im Kopf-, Halsbereich erkranken, hängt die Prognose sehr stark von der gewählten Therapie ab, die wiederum auf der vorherigen Diagnostik basiert. Folglich nimmt die Diagnostik innerhalb dieser Entscheidungskette einen wesentlichen Punkt ein und muss sehr gewissenhaft und akkurat erfolgen.

Ziel dieser Arbeit war es, etablierte Diagnostikverfahren wie das PET/CT, die Sonographie sowie die MRT untereinander und vor allem mit den kürzlich eingeführten software-basierten Fusionsdatensätzen zu vergleichen und ihre jeweilige Leistung im Hinblick auf das T-, N-Staging und die Detektion von Lymphknoten-Metastasen zu analysieren. Der Referenzstandard war dabei die genaue postoperative histopathologische Ausarbeitung der seziierten Lymphknoten. In diese Studie wurden in dem Zeitraum von Juli 2011 bis März 2012 alle Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom aufgenommen, die sich in der Klinik der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf vorstellten und mit der Teilnahme an dieser Studie einverstanden waren. Die Patienten gaben dafür ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme ab. 18 Teilnehmer wurden rekrutiert. Bei allen Patienten erfolgte der gleiche Untersuchungsablauf. Zuerst die klinische Untersuchung, dann die Sonographie. Anschließend wurde das FDG-PET/CT, die MRT-Aufnahme und die software-basierte Fusion eines FDG-PET/MRTs durchgeführt. Im Anschluss unterzogen sich die Patienten der operativen Tumorentfernung mit Neck Dissection.

Die Auswertung der Ergebnisse der jeweiligen bildgebenden Verfahren, verglichen mit unserem Goldstandard, der genauen postoperativen histopathologischen Ausarbeitung der Lymphknoten pro Halslevel, ergab, dass wir nur eine allgemein niedrige Sensitivität in Bezug auf die Detektion von LK-Metastasen erreichten. Mit 52 % für die FDG-PET/MRT Fusion, 53 % für das FDG-PET/MRT plus DWI und 30 % für das FDG-PET/CT wurde das Ziel, eine hohe Sensitivität zu erlangen, nicht erreicht. Lediglich die Sonographie erreichte eine erhöhte Sensitivität von 63 %. Darüber hinaus konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen bildgebenden Methoden verzeichnen. Der häufig kommunizierte Vorteil der fusionierten Bilddatensätze konnte nicht bestätigt werden, was vielleicht an unserem strengen Referenzstandard liegt. Dies sollte in Zukunft weiter untersucht werden, um die Diagnostik weiterhin zu verbessern.

## Abkürzungen

|                       |                                                  |
|-----------------------|--------------------------------------------------|
| <b>ADC</b>            | Diffusionskoeffizient                            |
| <b>AJCC</b>           | American Joint Committee on Cancer               |
| <b>B-Zellen</b>       | B-Lymphozyt                                      |
| <b>CD8</b>            | Cluster of Differentiation 8, Rezeptor           |
| <b>CD20</b>           | Cluster of Differentiation 20, Rezeptor          |
| <b>CHRT</b>           | Chemo-Radio-Therapie                             |
| <b>CHT</b>            | Chemotherapie                                    |
| <b>CO<sub>2</sub></b> | Kohlenstoffdioxid                                |
| <b>CT</b>             | Computertomographie                              |
| <b>CUP-Syndrom</b>    | Cancer of unknown primary-Syndrom                |
| <b>DNA</b>            | Deoxyribonucleic Acid                            |
| <b>DWI</b>            | Diffusions-gewichtete-Bildgebung                 |
| <b>EPI</b>            | Echo-Planar-Verfahren                            |
| <b>Gld.</b>           | Glandula                                         |
| <b>G-Staging</b>      | Grading-Staging                                  |
| <b>HPV</b>            | Humanes-Papilloma-Virus                          |
| <b>LK</b>             | Lymphknoten                                      |
| <b>L-Staging</b>      | Lymphgefäßinvasion-Staging                       |
| <b>M.</b>             | Muskulus                                         |
| <b>MRT</b>            | Magnetresonanztomographie                        |
| <b>MSH</b>            | Mundschleimhaut                                  |
| <b>N.</b>             | Nervus                                           |
| <b>ND</b>             | Neck Dissection                                  |
| <b>NPV</b>            | Negativer Vorhersagewert                         |
| <b>OK</b>             | Oberkiefer                                       |
| <b>OSEM</b>           | Ordered-subsets expectation maximization         |
| <b>Pat.</b>           | Patient                                          |
| <b>PEC</b>            | Plattenepithelkarzinom                           |
| <b>PET</b>            | Positronenemissionstomographie                   |
| <b>pN</b>             | Pathologisches N-Staging                         |
| <b>PPV</b>            | Positiver Vorhersagewert                         |
| <b>pT</b>             | Pathologisches T-Staging                         |
| <b>R-Staging</b>      | Residualtumor-Staging                            |
| <b>RT</b>             | Radiotherapie                                    |
| <b>T-Zellen</b>       | T-Lymphozyt                                      |
| <b>THI</b>            | Tissue Harmonic Imaging                          |
| <b>TNM</b>            | Primärtumor (T), Lymphknoten (N), Metastasen (M) |
| <b>TSE</b>            | Turbospinecho                                    |
| <b>UK</b>             | Unterkiefer                                      |
| <b>US</b>             | Ultraschall                                      |
| <b>V.</b>             | Vena                                             |
| <b>V-Staging</b>      | Veneninvasion-Staging                            |
| <b>WHO</b>            | World Health Organization                        |
| <b>18-FDG</b>         | 18-Fluor-Desoxy-Glukose                          |

# Inhaltsverzeichnis

|          |                                  |           |
|----------|----------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>                | <b>1</b>  |
| 1.1      | Allgemein                        | 1         |
| 1.2      | Kopf-Hals-Karzinome              | 1         |
| 1.2.1    | Ätiologie und Risikofaktoren     | 1         |
| 1.2.2    | Epidemiologie                    | 4         |
| 1.2.3    | Wachstum und Ausbreitung         | 4         |
| 1.2.4    | Metastasen                       | 5         |
| 1.2.5    | Prognose                         | 8         |
| 1.3      | Untersuchungsmethoden            | 10        |
| 1.3.1    | Sonographie                      | 10        |
| 1.3.2    | Computertomographie              | 11        |
| 1.3.3    | Magnetresonanztomographie        | 12        |
| 1.3.4    | Positronenemissionstomographie   | 13        |
| 1.3.5    | PET/CT                           | 14        |
| 1.3.6    | PET/MRT-Fusion                   | 15        |
| 1.3.7    | Diffusions-gewichtete-Bildgebung | 15        |
| 1.3.8    | Histopathologie                  | 16        |
| 1.4      | Therapie                         | 18        |
| 1.4.1    | Allgemein                        | 18        |
| 1.4.2    | Primärtumor                      | 18        |
| 1.4.2.1  | Operation                        | 18        |
| 1.4.2.2  | Radiotherapie                    | 21        |
| 1.4.2.3  | Chemotherapie                    | 24        |
| 1.4.3    | Neck Dissection                  | 26        |
| 1.4.4    | Rezidivbehandlung                | 29        |
| <b>2</b> | <b>Ziele der Arbeit</b>          | <b>31</b> |
| <b>3</b> | <b>Material und Methode</b>      | <b>32</b> |
| 3.1      | Patienten                        | 32        |
| 3.2      | Untersuchung                     | 33        |
| 3.2.1    | Ultraschall                      | 33        |
| 3.2.2    | Röntgensysteme                   | 37        |

|          |                                             |           |
|----------|---------------------------------------------|-----------|
| 3.2.2.1  | PET/CT .....                                | 37        |
| 3.2.2.2  | MRT .....                                   | 38        |
| 3.2.2.3  | Fusionsdatensätze .....                     | 38        |
| 3.2.3    | Dokumentation der Operationsresektate ..... | 40        |
| 3.3      | Statistik .....                             | 42        |
| <b>4</b> | <b>Ergebnisse .....</b>                     | <b>43</b> |
| 4.1      | Patientengut .....                          | 43        |
| 4.1.1    | Geschlecht der Patienten .....              | 43        |
| 4.1.2    | Alter der Patienten .....                   | 44        |
| 4.2      | Tumor und Metastasen .....                  | 46        |
| 4.2.1    | Lokalisation des Tumors .....               | 46        |
| 4.2.2    | Lokalisation der Metastasen .....           | 47        |
| 4.2.3    | Staging .....                               | 51        |
| 4.3      | Analyse der Untersuchungsmethoden .....     | 56        |
| 4.3.1    | Primärtumor .....                           | 56        |
| 4.3.2    | Lymphknotenmetastasen .....                 | 58        |
| 4.3.3    | Lymphknotenstaging .....                    | 63        |
| <b>5</b> | <b>Diskussion .....</b>                     | <b>64</b> |
| 5.1      | Patientengut .....                          | 64        |
| 5.1.1    | Geschlecht der Patienten .....              | 64        |
| 5.1.2    | Alter der Patienten .....                   | 65        |
| 5.2      | Tumor und Metastasen .....                  | 67        |
| 5.2.1    | Lokalisation des Tumors .....               | 67        |
| 5.2.2    | Lokalisation der Metastasen .....           | 68        |
| 5.2.3    | Staging .....                               | 71        |
| 5.3      | Untersuchungsmethoden .....                 | 75        |
| 5.3.1    | Allgemein .....                             | 75        |
| 5.3.2    | Primärtumor .....                           | 75        |
| 5.3.3    | Lymphknotenmetastasen und – staging .....   | 77        |
| 5.3.4    | Zusammenfassung .....                       | 80        |
| <b>6</b> | <b>Schlussfolgerung .....</b>               | <b>82</b> |
| <b>7</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>           | <b>84</b> |

# **1 Einleitung**

## **1.1 Allgemein**

Bei Tumorerkrankungen wie dem oralen Plattenepithelkarzinom ist die präoperative Untersuchung ein sehr wichtiges Kriterium, um den richtigen, patientenorientierten Therapieansatz auswählen zu können. Zur präoperativen Diagnostik stehen uns heutzutage neben der klinischen Untersuchung mehrere bildgebende Verfahren zur Auswahl. Das sind zum einen die Sonographie, zum anderen sowohl radiologische Verfahren wie die Computertomographie (CT), die Positronenemissionstomographie (PET) und die Magnetresonanztomographie (MRT) als auch softwarebasierte Fusionsdatensätze.

In dieser Arbeit werden die aufgezählten präoperativen Untersuchungsmethoden hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit, d.h. der Größe des Tumors, der Lokalisation und Ausbreitung von Metastasen, miteinander verglichen und ebenso isoliert analysiert. Es soll aufgezeigt werden, welchen Stellenwert die einzelnen Untersuchungsmethoden in der präoperativen Diagnostik einnehmen, welche Verfahren in der Tumordiagnostik genauer sind, um letztlich die präoperative Diagnostik zu verbessern und den Therapieansatz zu spezifizieren.

In dieser Studie dienen die genaue präoperative Dokumentation sowie der jeweilige histopathologische Vergleich der Operationsresektate als Goldstandard.

## **1.2 Kopf-Hals-Karzinome**

### **1.2.1 Ätiologie und Risikofaktoren**

Die am häufigsten vorkommende Krebsart im Kopf- und Halsbereich ist das Plattenepithelkarzinom (PEC), welches sich am meisten als orales Plattenepithelkarzinom äußert (Scully and Bagan 2009). Das orale PEC macht bis zu 40% aller Malignitäten aus (Ibrahim, Aarsaether et al. 2003) und stellt zusammen mit dem pharyngealen Krebs die am sechsthäufigsten verbreitete Krebsart dar (Saman 2012). In den nächsten Jahrzehnten wird ein weiterer Anstieg vorausgesagt (Sciubba 2001). Das momentane weltweit jährliche Vorkommen liegt bei 400.000 Erkrankten (Chung and Gillison 2009). In der Bundesrepublik Deutschland liegt derzeit die

Neuerkrankungsrate bei ca. 10.000 Erkrankungen pro Jahr (AWMF 2012). Die Entstehung von jeglichen Krebsarten, auch des oralen PECs, basiert auf der Mutation von DNA, welche häufig spontan und durch chemische, physikalische sowie mikrobielle Faktoren verstärkt wird (Scully and Bagan 2009). Die Zelle, aus der das orale PEC entsteht, ist die orale Keratinozyte, welche sich in eine prämaligne oder potentiell maligne Zelle verwandelt und ohne Kontrolle immer weiter proliferiert (Scully and Bagan 2009). Diese malignen Zellen werden autonom, Krebs entsteht, welcher sich durch Invasion über die Basalmembran hinaus und letztendlich in Form von Metastasen in LK, Knochen und Gehirn manifestiert (Scully and Bagan 2009).

Zu den Risikofaktoren, welche eine Krebserkrankung fördern können, gehören der Tabak-, Alkoholkonsum, Humane-Papilloma-Viren (HPV), die schlechte Mundhygiene, genetische Faktoren sowie Immunsuppression (Scully and Bagan 2009). 75 % aller oralen PEC Fälle sind durch Tabak- und Alkoholkonsum entstanden (Ibrahim, Aarsaether et al. 2003). Außerdem wurde festgestellt, dass dieser erhebliche Konsum der Hauptgrund für die ansteigende Häufigkeit von Krebserkrankungen ist (Ibrahim, Aarsaether et al. 2003). Der alleinige Konsum von Tabak oder Alkohol hat ein deutlich geringeres Risiko als der gleichzeitige Konsum von beiden (Castellsague, Quintana et al. 2004). Schon lange ist bekannt, dass das Rauchen ein hohes Risiko für die Entwicklung von oralem PEC ist (Kruskemper and Handschel 2012). Die Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Menge und Dauer des Tabakkonsums wurde ebenfalls untersucht (Kruskemper and Handschel 2012). Durch das Rauchen alleine sind 25 % aller oralen PEC weltweit induziert (Scully and Bagan 2009). Auch schon bei leichten Rauchern (1-10 Zigaretten pro Tag) sowie bei kurzzeitigen Rauchern (1-10 Jahre) steigt das Krebsrisiko an (Castellsague, Quintana et al. 2004). Sofern dem Rauchen entsagt wird, reduziert sich das Risiko schon nach einem bis drei Jahren. Jedoch erst nach 17 Jahren Nichtraucherstatus ist das Krebsrisiko gleich dem eines Menschen, der niemals geraucht hat (Castellsague, Quintana et al. 2004). Darüber hinaus spielt die Tabakart eine Rolle; denn dunkler Tabak hat ein zwei- bis vierfach höheres Krebsrisiko als heller Tabak (Castellsague, Quintana et al. 2004). Ähnlich ist es mit dem Alkoholkonsum. 7-19 % aller oralen PEC weltweit sind durch Alkohol induziert (Scully and Bagan 2009), wobei Spirituosen ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Wein oder Bier haben (Castellsague, Quintana et al. 2004). Auch die Dauer der Aufnahme von Alkohol ist für das Krebsrisiko entscheidend, welches nach 20 Jahren Alkoholkonsum deutlich ansteigt (Castellsague, Quintana et al.

2004). Sofern der Alkoholkonsum gestoppt wird, reduziert sich das Krebsrisiko nach drei Jahren. Erst nach 14 Jahren ohne Alkoholkonsum ist das Risiko wieder annähernd so gering wie bei einem Menschen, der niemals getrunken hat (Castellsague, Quintana et al. 2004). Das Problem des Alkoholkonsums ist, dass Alkohol in Kontakt mit der Schleimhaut zu einer Veränderung der Schleimhautmorphologie fähig ist, welche mit einem epithelialen Schwund einhergeht, wodurch die Aufnahmefähigkeit der Schleimhaut für andere karzinogene Chemikalien steigt (Figuero Ruiz, Carretero Pelaez et al. 2004). Das Humane-Papilloma-Virus (HPV) ist ein doppelsträngiges DNA-Virus, welches harmlose Erkrankungen wie die Warze, jedoch auch invasiv wachsende Karzinome auslösen kann (Chung and Gillison 2009), unter anderem auch das PEC im Kopf- und Halsbereich. Die HPV werden nach ihrem Risikograd eingeteilt in den hochrisiko-, wahrscheinlich hochrisiko- und niedrigrisiko-Typ (Gadducci, Barsotti et al. 2011). Bisher sind 15 hochrisiko-HPV-Typen in Verbindung mit dem PEC im Kopf- und Halsbereich identifiziert, von denen das HPV16 in 87-90 % der HPV-positiven oropharyngealen Karzinomen vorkommt (Chung and Gillison 2009). Im Körper sind die HPV in der Lage zwei virale Oncoproteine zu exprimieren (E6, E7), welche wiederum zwei wichtige Tumorsuppressorproteine (p53, pRb) destabilisieren und schwächen, wodurch Krebs entstehen kann (Chung and Gillison 2009). Die Tumorsuppressorgene haben eigentlich die Aufgabe potentiell maligne Zellen zu reparieren oder sie durch Apoptose zu zerstören (Scully and Bagan 2009). Neben diesen bisher aufgeführten Risikofaktoren gibt es noch die Möglichkeit, dass Tumore aus potentiell malignen Erkrankungen, den sogenannten Präkanzerosen wie Lichen, Leukoplakien oder Erythroplakien und schlechter Mundhygiene hervorgehen (Figuero Ruiz, Carretero Pelaez et al. 2004, Scully and Bagan 2009).

### **1.2.2 Epidemiologie**

Laut dem Robert Koch Institut können wir für Deutschland jährlich bei Männern 10.310 Malignome im Kopf-Hals-Bereich und nur 3.400 Malignome bei Frauen erwarten (Lang, Wollenberg et al. 2002), so dass insgesamt die Erkrankungen von Frauen deutlich geringer sind als die von Männern (Franceschi, Bidoli et al. 2000) (Ibrahim, Aarsaether et al. 2003). Das typische Alter, in dem orale Tumore auftreten, ist das mittlere Alter, wobei die Malignome zunehmend auch im jüngeren Patientenalter auftreten können (Castellsague, Quintana et al. 2004, Scully and Bagan 2009). Der durchschnittliche Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung liegt bei Männern bei 58 Jahren und bei Frauen bei 62 Jahren (Lang, Wollenberg et al. 2002). Die insgesamt deutlich höhere Tumorzinzidenz bei Männern im Vergleich zu Frauen ist unter anderem auf den deutlich höheren Alkohol- und Tabakkonsum der Männer zurückzuführen (Lang, Wollenberg et al. 2002). Da aber die Frauen im Vergleich zu früher ebenfalls inzwischen einen gesteigerten Alkohol- und Tabakkonsum aufweisen, kann man damit rechnen, dass in Zukunft die Inzidenz von oralen PEC bei Frauen ansteigen wird (Scully and Bagan 2009).

### **1.2.3 Wachstum und Ausbreitung**

Tumore des Kopf- und Halsbereiches können in der Mundhöhle, dem Oropharynx, dem Larynx, dem Hypopharynx sowie dem Nasopharynx auftreten (Chung and Gillison 2009, Koontongkaew 2013). Typische Prädisloktionsstellen für das orale PEC sind die Zunge, die Zungenbasis, der Mundboden, das Zahnfleisch, der Gaumen, die Mandeln und die Speicheldrüsen (Castellsague, Quintana et al. 2004), seltener hingegen die Lippe (Scully and Bagan 2009). Charakteristisch für das Wachstum ist, dass die oralen Malignome grenzenlos wachsen, eine Autarkie besitzen, in der Lage sind der Apoptose auszuweichen und die Angiogenese zu erhöhen (Koontongkaew 2013). Außerdem wachsen die oralen PEC invasiv, das bedeutet, sie wachsen über die Basalmembran hinaus und metastasieren letztendlich in den Lymphknoten, im Knochen, im Gehirn, in der Leber oder im späteren Stadium auch auf der anderen Körperseite (Scully and Bagan 2009, Koontongkaew 2013). Schlussfolgernd kann man sagen, dass Tumore komplexe Gewebe sind, welche aus Tumorzellen und dem umgebendem Bindegewebe bestehen (Koontongkaew 2013).

## 1.2.4 Metastasen

Metastasen kann man nach verschiedenen Aspekten einteilen. Zum einen werden sie nach der Größe unterschieden und dementsprechend in Klassen eingeteilt. Zur ersten Klasse zählen die „bekannt bestehenden Metastasen“ sowie kleinere metastatische Ablagerungen, welche bei klinischen und radiologischen Untersuchungen übersehen werden können (Ferlito, Rinaldo et al. 2008). Grundsätzlich ist diese Art der Metastasen unter dem Lichtmikroskop sichtbar (Ferlito, Rinaldo et al. 2008). Die zweite Klasse wird häufig als Mikrometastase bezeichnet (Ferlito, Rinaldo et al. 2008). Sie ist kleiner als die erste Gruppe, meist sogar kleiner als 2 mm (Pagedar and Gilbert 2009). Aufgrund ihrer geringen Größe und der häufigen Separation vom Primärtumor wird sie oft bei den Initialuntersuchungen übersehen (Ferlito, Rinaldo et al. 2008), weshalb in diesen Fällen eine Neck Dissection sehr wichtig ist (Ambrosch, Kron et al. 1995).

Ein weiterer Unterscheidungspunkt ist die intra- oder die extranodale Metastasierung der Lymphknoten-Metastasen (Wenzel and Koch 2004). Eine Lymphknoten-Metastase (LK-Metastase) wird als palpierbarer Lymphknoten (LK) bei Tumorkranken bezeichnet (Ferlito, Rinaldo et al. 2008). Lymphknoten-Metastasen werden weiterhin in 7 Entwicklungsstufen unterteilt (Wenzel and Koch 2004);

Typ I-IV stellen die intranodale Metastasierung dar,

Typ V-VII eine extranodale Metastasierung.

Als letzter Unterscheidungspunkt dient die Lokalisation der Metastase im Hals (Pagedar and Gilbert 2009). Dazu wurde der Hals in Dreiecke unterteilt, welche auch Level genannt werden.

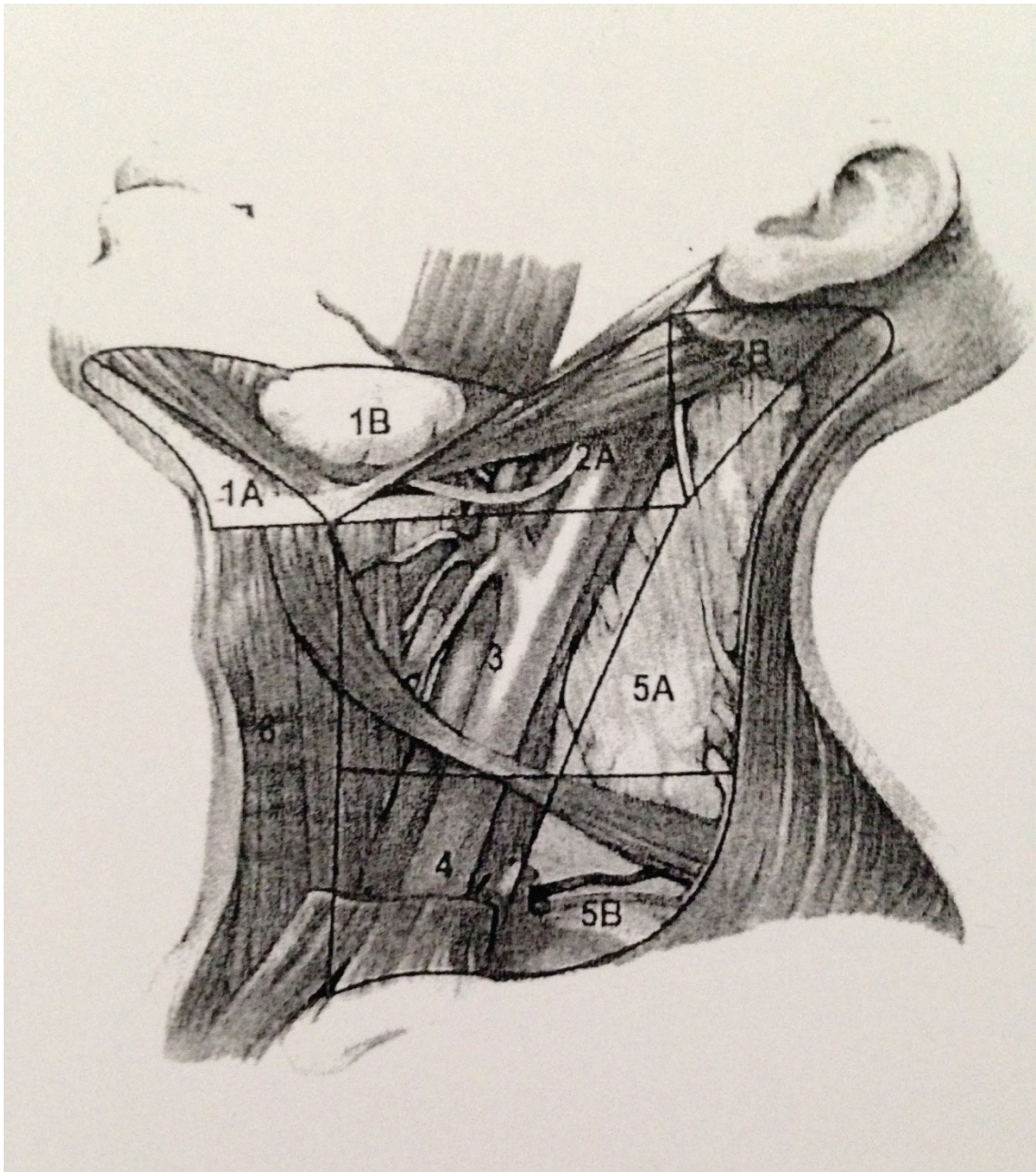


Abb. 1: **Lokalisation der Halsdreiecke** aus dem Buch „Lymphknoten-Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differenzialdiagnostik“ von Jochen A. Werner, 2002 (Springer Verlag)  
Mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.

Level I: submentale und submandibuläre LK,

Level II-IV: hohe, mittlere und tiefe jugular Knoten, wobei Level II durch den Nervus (N.) accessorius in IIa anterior-inferior und IIb posterior-superior unterteilt wird,

Level V: LK des posterioren Dreieckes.

Allen Metastasen ist gemeinsam, dass sich der Weg von der tumorösen Zelle zur Metastase bis hin zum Sekundärkarzinom erstreckt (Koontongkaew 2013). Die tumorösen Zellen unterscheiden sich dabei von den gesunden durch die Möglichkeit ins Gewebe einzudringen (Koontongkaew 2013). Der allererste Schritt bei der Metastasierung ist der Verlust der epithelialen Intaktheit (Cortesina and Martone 2006). Ab diesem Startpunkt folgt ein multipler Prozess, welcher zur Zelladhäsion, Neugestaltung des Zytoskeletts, Zellmigration, Einbruch in die Basalmembran, Intravasation, Überleben im Blut und zur Gefäßextravasation auf der kontralateralen Seite führt (Koontongkaew 2013), so dass es auf der tumorfernen Seite zur Bildung und zum Wachstum von Metastasen kommt und die Neo-Angiogenese stimuliert wird (Koontongkaew 2013). Die Angiogenese ist dabei der essentielle Punkt für die Entwicklung der Metastasen und das Tumorstadium (Cortesina and Martone 2006). Neben dem Weg über die Blutgefäße ist der Weg über die Lymphgefäße, die ebenfalls im Tumorgewebe vorkommen, typisch für orale Karzinome (Koontongkaew 2013). Dabei korreliert die Dichte der befallenen Lymphgefäße mit den Lymphknotenmetastasen der oralen Karzinome (Koontongkaew 2013). Insgesamt ist das Metastasenmuster abhängig von der Lokalisation des Primärtumors (Pagedar and Gilbert 2009) und wird des Weiteren von der Tumorstöße, der Tumordicke und der Tiefe der Invasion des Tumors bestimmt (Ferlito, Silver et al. 2009).

Das erste Anzeichen des Vorhandenseins eines tumorösen Gebildes ist die Entzündung, welche sich durch die Ansammlung von Leukozyten auszeichnet (Koontongkaew 2013). Im weiteren Verlauf kommt es zur Abnahme der Immunoüberwachung, dem Anstieg von knochenmarksähnlichen Zellen und der Abnahme sowie Dysfunktion von Antitumor-Immunozyten (Koontongkaew 2013).

### 1.2.5 Prognose

Der aktuell signifikanteste bekannte Faktor, welcher die Prognose beeinflusst, ist das Vorhandensein von LK-Metastasen (Ferlito, Partridge et al. 2001, Cortesina and Martone 2006). Studien haben gezeigt, dass das Vorhandensein von LK-Metastasen die Überlebensrate um 50% sinken lässt (Jayachandran and Sachdeva 2012). Sind bilaterale Metastasen vorhanden, so ist die Prognose weitaus schlechter, da die Überlebensrate um weitere 25% sinkt (Jayachandran and Sachdeva 2012). Daher ist auch der Status der Lymphknoten einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei oralen Karzinomen (Layland, Sessions et al. 2005). Weitere Faktoren, die die Prognose beeinflussen, sind das Staginglevel, die Anzahl der positiven LK, das Vorhandensein von makroskopisch extrakapsulärer Ausbreitung mit Einbeziehung von Weichgewebe und die Tumordicke (Cortesina and Martone 2006). Eine Kapselruptur hat eine 3-fach erhöhte Inzidenz für die Bildung von Fernmetastasen und Zervikalrezidiven (Wenzel and Koch 2004), so dass man insgesamt sagen kann, dass der Prozess

„Kapsel intakt → Kapselinfiltration → extrakapsuläre Ausbreitung“

eine stufenweise Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensrate bedeutet (Wenzel and Koch 2004). Die Dichte der kleinen Gefäßsysteme des Patienten spielt insofern eine Rolle, als dass eine hohe Dichte die Prognose ins Negative sinken lässt, da es schneller zu einem Rezidiv kommen kann (Cortesina and Martone 2006). Des Weiteren sinkt die Prognose bei vorhandenen Metastasen im Knochenmark (Scully and Bagan 2009). Schlussendlich dient der Resektionsrand ebenfalls als prognostischer Faktor (Scully and Bagan 2009). Um die Prognose genau zu bestimmen, benötigt man histopathologische Proben (Ferlito, Partridge et al. 2001) und das Tumorstaging, welches mittels des TNM-Systems erfolgt (Scully and Bagan 2009). In diesem System steht „T“ für die Tumorgroße, „N“ für die Lymphknotenmetastasen und „M“ für die Fernmetastasen (Scully and Bagan 2009, Lindenblatt Rde, Martinez et al. 2012). Je früher der Tumor entdeckt wird, je differenzierter der Tumor ist und im Idealfall noch keine Metastasenbildung aufweist, desto besser ist die Prognose (Scully and Bagan 2009). Das TNM-System wurde im weiteren Verlauf um die histopathologische Tumorgroße „pT“ und die vom Tumor beteiligten LK „pN“ erweitert (Howaldt, Kainz et al. 1999), wobei die Größe „pN“ die Mortalitätsrate deutlich steigert (Scully and Bagan 2009). Neben den drei klassischen Komponenten „T“, „N“ und „M“, wobei die Größe „M“ das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit von Fernmetastasen angibt (AWMF 2012),

gehören noch die Komponenten „R“, „G“, „L“ und „V“ zum TNM-Staging. Mit dem Faktor „R“ wird dabei gekennzeichnet, ob ein Residualtumor vorhanden ist und welche Größe er hat (mikro- oder makroskopisch) (AWMF 2012). „G“ hingegen steht für das Grading des Tumors und beschreibt somit die Differenzierung des Tumors, welche gut, mäßig, schlecht oder undifferenziert sein kann (AWMF 2012). Die Komponenten „L“ und „V“ stehen für die Invasion in die Lymphgefäße und Venen, wobei man bei der Veneninvasion weiter unterscheidet, ob sie mikro- oder makroskopisch erkennbar ist (AWMF 2012). Ein positiver Aspekt ist die Verbindung von oralen Karzinomen mit dem HPV, da in diesen Fällen die Patienten meistens noch jünger sind, dem Tabak weniger ausgesetzt waren und in einer besseren körperlichen Verfassung sind (Chung and Gillison 2009). Ein erstes Anzeichen für ein Rezidiv und somit eine schlechte Prognose ist die Abnahme der CD8+ T-Zellen und der Anstieg der CD20+ B-Zellen (Koontongkaew 2013).

Leider muss man sagen, dass trotz neuer Techniken und Fortschritten die Mortalität insgesamt in den letzten 2 bis 3 Jahrzehnten angestiegen ist (Franceschi, Bidoli et al. 2000). Besonders orale Karzinome haben eine schlechte Prognose, da sie das gesamte Immunsystem sehr stark beeinflussen (Koontongkaew 2013), die klinischen Anzeichen und Symptome meistens unspezifisch sind (Kademani 2007) und die Erstdiagnose somit häufig erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgt (Lang, Wollenberg et al. 2002). Schlussfolgernd ist ein vorbeugendes, gründliches und regelmäßiges Mundschleimhaut (MSH)-Screening unabdingbar (Kademani 2007). Außerdem wird die Prognose sehr stark von der Wahl der Therapie beeinflusst (Ferlito, Boccato et al. 2001).

## **1.3 Untersuchungsmethoden**

### **1.3.1 Sonographie**

Die Sonographie liefert vor allem Informationen über die LK (Ariji, Kimura et al. 1998) und ist dabei noch genauer als die Kombination aus Positronenemissionstomographie (PET) und Computertomographie (CT) (Sugawara, Takahashi et al. 2012). Bei der Sonographie werden die äußeren Merkmale eines LKs wie Größe, Form und Abgrenzung (Ahuja, Ying et al. 2008) sowie die inneren Merkmale untersucht, zu denen das Vorhandensein oder die Abwesenheit eines echobildenden Hilums gehört, zystische oder koagulationsbedingte Nekrose sowie die exzentrisch kortikale Hypertrophie, welche durch minimale Tumorerinvasion in den LK entsteht (Vassallo, Wernecke et al. 1992). Als Kriterium für einen benignen LK wurden das echobildende Hilum und die ovale Form festgelegt, wobei das Echo als gerade Linie bezeichnet wird, die durch das Mark des LK verläuft (Rubaltelli, Proto et al. 1990, Tschammler, Ott et al. 1998). Als maligne gilt ein LK mit rundlicher Form und fehlendem Echo (Rubaltelli, Proto et al. 1990, Tschammler, Ott et al. 1998). Ein weiteres Unterscheidungskriterium zwischen benignen und malignen ist die Gruppierung und das Ausbreitungsmuster der LK (Mack, Rieger et al. 2008). Mittels Ultraschall (US) werden nicht tastbare LK (Rubaltelli, Proto et al. 1990) sowie die innere Struktur des Lymphknotens dargestellt (Yoon, Hwang et al. 2009). Das US erzielt in diesen Punkten bessere Ergebnisse als die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie (Vassallo, Wernecke et al. 1992, Sumi, Ohki et al. 2001). Weitere Bewertungskriterien sind die Lokalisation von Strukturen, die Dimension, die Tumorgöße, das Echo, die Homogenität, die peri- und intratumorale Vaskularisation, die Grenzen des Tumors und die Beschaffenheit der Nachbarstrukturen (Mende, Gutwein et al. 2002). Vorteilhaft ist bei der Sonographie, dass sie sich von Metallen, die im Mund in Form von dentalen Restaurationen vorkommen, nicht beeinflussen lässt und auch nah beieinander gelegene Strukturen gut differenzieren kann (Sugawara, Takahashi et al. 2012). Ein weiterer sehr wichtiger Aspekt ist, dass die Ultraschalluntersuchung keinen Schaden zufügt (Rai, Kaur et al. 2012). Darüber hinaus verursacht sie nur geringe Kosten und die Geräte besitzen eine hohe Mobilität (Dayton and Rychak 2007).

Nachteilig bei der Sonographie ist, dass man zwischen einem tumorösen Gebilde und einer Entzündung sehr genau unterscheiden muss (Rubaltelli, Proto et al. 1990), da die

Differenzierung zwischen einer LK-Metastase ohne zentraler Nekrose, ohne extrakapsulärer Ausbreitung und einem reaktiv oder entzündlich vergrößerten LK bei Patienten mit oralem Karzinom sehr schwierig ist (Yoon, Hwang et al. 2009). Eine weitere Grenze ist die Tiefengenaugigkeit, so dass tief liegende LK aufgrund der Schwächung des Ultraschalls nicht gut bewertbar sind (Yoon, Hwang et al. 2009, Sugawara, Takahashi et al. 2012). Insgesamt ist die Aussagekraft der Sonographie vom Können und der Erfahrung des Behandlers abhängig (Yoon, Hwang et al. 2009), so dass das Erkennen von LK-Metastasen in einer Breite von 63-97 % erfolgt und die Spezifität von 74-100 % reicht (de Bondt, Nelemans et al. 2007). Außerdem ist es ein anatomisch bildgebendes Verfahren, welches Strukturen aufgrund von zu starken Veränderungen nicht mehr erkennen kann (Sugawara, Takahashi et al. 2012). Insgesamt liegt die Sensitivität bei 78,4 %, die Spezifität bei 98,5% und die Genauigkeit bei 94,8 % (Yoon, Hwang et al. 2009).

Neben der normalen Sonographie gibt es noch die Doppler-Sonographie, welche den Blutfluss im LK darstellt, und die Power-Doppler-Sonographie, welche im Vergleich zur Doppler-Sonographie besser ist, weil sie zusätzlich zum Blutfluss die Mikrogefäße im LK genauer darstellt (Ariji, Kimura et al. 1998). Mittels Doppler-Sonographie kann anhand von verändertem Blutfluss zwischen einer Metastase und einem gesunden LK unterschieden werden (Sumi, Ohki et al. 2001). Bei der Power-Doppler-Sonographie haben Untersuchungen gezeigt, dass der Hilus des Lymphknotens farblich dargestellt wird, sofern keine Metastasen vorhanden sind (Ariji, Kimura et al. 1998).

Liegt hingegen ein Metastasenbefund vor, so ist das Parenchym des Lymphknotens farblich unterlegt (Ariji, Kimura et al. 1998).

### **1.3.2 Computertomographie**

Die Untersuchungsmodalität „Computertomographie“ (CT) ist für die Ausmessung des Tumolvolumens durch die Summations- und Schnitttechnik vorteilhaft (Kimura, Sumi et al. 2005). Somit kann der Tumor hinsichtlich seiner Größe und Ausbreitung in der Regel gut bewertet werden (Yoon, Hwang et al. 2009, Huang, Chien et al. 2011). Neben der Bewertung des Tumors dient die CT auch zur Erkennung von Veränderungen und Krankheiten innerhalb der Submukosa (Kimura, Sumi et al. 2005). Ebenso wie die Sonographie kann auch die CT LK-Nekrosen (Nakamura and Sumi 2007) sowie LK-Metastasen (Ariji, Kimura et al. 1998, Yoon, Hwang et al. 2009) darstellen.

Dies erfolgt jedoch nicht so aussagekräftig wie in anderen Untersuchungsmodalitäten (Yoon, Hwang et al. 2009). Die CT erreicht bei der Detektion der LK eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von 76 % (de Bondt, Nelemans et al. 2007). Insgesamt sind aber nicht alle LK in der CT darstellbar (Schoder, Carlson et al. 2006, Veit, Ruehm et al. 2006) und die innere Struktur des Lymphknotens ist im Vergleich zum Sonographieergebnis nicht so gut sichtbar (Vassallo, Wernecke et al. 1992, Sumi, Ohki et al. 2001). Das Problem, weshalb die LK in der CT nicht so gut darstellbar und bewertbar sind, ist, dass die CT nur die Größe als einziges Kriterium heranzieht, welche als transversaler Durchmesser oder als Verhältnis „maximaler Längsschnitt zu maximalem transversalem Durchmesser“ definiert ist (Steinkamp, Cornehl et al. 1995). Folglich ist das LK-Staging durch falsch negative Ergebnisse eingeschränkt, welche durch Metastasen in nicht ersichtlichen LK hervorgerufen werden (Schoder, Carlson et al. 2006, Veit, Ruehm et al. 2006). Ein letzter negativer Aspekt bei der CT ist, dass die Technik dieser Untersuchungsmodalität durch den geringen Gewebekontrast zwischen Tumor und Umgebung sowie durch dentale Restaurationen geschwächt wird (Kimura, Sumi et al. 2005).

Insgesamt erreicht die Computertomographie eine Sensitivität von 77 %, eine Spezifität von 99,4 % und eine Genauigkeit von 95,3 % (Yoon, Hwang et al. 2009).

### **1.3.3 Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) dient vor allem der Tumorbewertung (Yoon, Hwang et al. 2009) hinsichtlich des primären Tumors (Jungehulsing, Scheidhauer et al. 2000), der Größe des Tumors (Kimura, Sumi et al. 2005) und der Ausbreitung (Huang, Chien et al. 2011). Der Vorteil der MRT im Vergleich zur CT ist ein besserer Gewebekontrast, so dass die Tumordinvasion in das umliegende Gewebe besser dargestellt werden kann (Kimura, Sumi et al. 2005). Weitere Vorteile sind, dass das Weichgewebe sowie Knochenerweiterungen besser bewertbar sind und somit insgesamt die Messung genauer und reproduzierbarer ist (Kimura, Sumi et al. 2005). Das T-Staging kann mithilfe der MRT sehr gut erfolgen (Kimura, Sumi et al. 2005).

Die MRT liefert ebenso Informationen über die LK-Metastasen (Ariji, Kimura et al. 1998, Sumi, Ohki et al. 2001), jedoch ist die Unterscheidung zwischen benignen und malignen LK schwieriger, da die Bewertung der LK nur durch die Messung der Größe erfolgt (Yoon, Hwang et al. 2009). Die innere Struktur des Lymphknotens kann mittels

einer MRT-Aufnahme nicht gut bewertet werden (Steinkamp, Cornehl et al. 1995). So erreicht die MRT ebenso wie die CT bei der Diagnostik von LK-Erkrankungen eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von 76 % (de Bondt, Nelemans et al. 2007). Wie bei der CT ist es problematisch, dass nicht alle LK erkannt werden (Schoder, Carlson et al. 2006, Veit, Ruehm et al. 2006). Folglich ist die MRT aufgrund von falsch negativen Ergebnissen für das N-Staging nicht von großem Vorteil (Schoder, Carlson et al. 2006, Veit, Ruehm et al. 2006). Man muss außerdem beachten, dass sich die Unterscheidung zwischen einem Tumor und einem Ödem mittels MRT als schwierig erweist (Kimura, Sumi et al. 2005).

Insgesamt erreicht die MRT eine Sensitivität von 78,4 %, eine Spezifität von 98,5 % und eine Genauigkeit von 94,8 % (Yoon, Hwang et al. 2009).

### **1.3.4 Positronenemissionstomographie**

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren, welches Veränderungen durch Darstellung des Stoffwechsels verdeutlicht (Jungehulsing, Scheidhauer et al. 2000). Bei dieser Technik dient  $2[^{18}\text{F}]$ -fluoro-2-desoxy-D-glucose (18-FDG), ein Glukoseanalog, als Marker für einen hohen Glukoseverbrauch. Dieser verteilt sich zunächst im ganzen Körper und sammelt sich anschließend im Gewebe mit erhöhtem Energiebedarf wie z. B. einem Tumor an (Bohuslavizki, Klutmann et al. 2000, Yoon, Hwang et al. 2009). Im Bild erscheinen diese Ansammlungen als sogenannte „hot spots“ (Wahl, Quint et al. 1993). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass sich 18-FDG zur Diagnose von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich erfolgreich bewährt hat (Yoon, Hwang et al. 2009). Mittels einer PET können sowohl der primäre Tumor, sehr kleine tumoröse Veränderungen, als auch die Metastasenausbreitung diagnostiziert werden (Jungehulsing, Scheidhauer et al. 2000). Die Untersuchungen liefern im Hinblick auf den Primarius sehr genaue Ergebnisse, die eine Sensitivität von 85 % und eine Spezifität von 100 % erreichen (Popperl, Lang et al. 2002). Auch für die Untersuchung der LK liefert die PET Informationen über die innere Struktur (Sumi, Ohki et al. 2001) und kann auch kleine Metastasen innerhalb des Lymphknotens darstellen (Yoon, Hwang et al. 2009). Dementsprechend werden auch LK-Metastasen erkannt, die in anderen bildgebenden Verfahren nicht zum Vorschein treten (Braams, Pruim et al. 1995, Laubenbacher, Saumweber et al. 1995). Folglich erreicht man mittels PET eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 86 % für das N-Staging

(Popperl, Lang et al. 2002). Neuere Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität und Spezifität für die Detektion von LK-Metastasen höher ist als die Sensitivität und Spezifität von der MRT (Ng, Yen et al. 2005). Die PET ist heutzutage eine etablierte Methode mit einem sehr großen Einsatzgebiet, welches neben der Tumordiagnostik und dem Staging von Krankheiten auch zur Rezidiverkennung sowie zur Bewertung und Kontrolle des Therapieergebnisses eingesetzt wird (Popperl, Lang et al. 2002, Sugawara, Takahashi et al. 2012). Ziel bei der Therapiekontrolle ist es, möglichst früh den Erfolg abschätzen zu können und vitale Tumorreste oder ein mögliches Rezidiv so früh wie möglich zu erkennen (Popperl, Lang et al. 2002). Bezogen auf die Diagnostik eines Rezidivs erreicht die PET eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 76 % (Popperl, Lang et al. 2002). Nachteile bei der PET sind dagegen, dass die Auflösung eher schlecht ist, die untere Grenze der erkennbaren Metastasen bei einer Größe von 4 mm liegt und es aufgrund des geringen Glukoseverbrauchs zu falsch negativen Ergebnissen bei LK-Nekrosen und zu falsch positiven Ergebnissen bei Entzündungsprozessen in benignen LK kommen kann (Yoon, Hwang et al. 2009). Außerdem muss man beachten, dass sich das Glukoseanalog FDG auch in unveränderten Strukturen wie den Pharynxtonsillen und dem Zungengrund ansammelt (Sugawara, Takahashi et al. 2012).

### **1.3.5 PET/CT**

Heutzutage hat sich die Kombination aus der Positronenemissionstomographie in Verbindung mit der Computertomographie (PET/CT) als das wichtigste bildgebende Verfahren in der Onkologie etabliert (Czernin and Auerbach 2005). Eindeutiger Vorteil bei diesem Verfahren ist, dass die diagnostische Aussagekraft der PET durch die Kombination mit der CT noch genauer ist (Yoon, Hwang et al. 2009) und gleichzeitig metabolische sowie anatomische Informationen geliefert werden (Wahl, Quint et al. 1993). Dadurch ist die Kombination für schwierige und fragwürdige Fälle gut einsetzbar (Yoon, Hwang et al. 2009). In Bezug auf die Detektion von LK-Metastasen hat das FDG-PET/CT eine hohe Spezifität und spielt daher eine wichtige Rolle bei der Untersuchung der LK (Sugawara, Takahashi et al. 2012). Vergleicht man die Ergebnisse der Kombination mit denen der CT alleine, so verbessert sich die LK-Detektion von 76 % (CT alleine) auf 84 % (Veit-Haibach, Luczak et al. 2007). Ein weiterer Vorteil ist, dass mittels PET/CT neue Läsionen entdeckt werden können,

welche zuvor in anderen bildgebenden Verfahren nicht ersichtlich wurden (Sugawara, Takahashi et al. 2012). Einziger Nachteil der PET/CT ist, dass im oralen und maxofacialen Bereich die Auswertung häufig schwieriger ist und LK geringerer Größe als 5 mm nicht dargestellt werden können (Sugawara, Takahashi et al. 2012).

Insgesamt erreicht diese Kombination eine Sensitivität von 81,1 %, eine Spezifität von 98,2 % und eine Genauigkeit von 95 % (Yoon, Hwang et al. 2009).

### **1.3.6 PET/MRT-Fusion**

Eine weitere Kombinationstherapie ist die Verbindung aus der Positronenemissionstomographie und der Magnetresonanztomographie (PET/MRT), welches ein neueres bildgebendes Verfahren ist, das es noch nicht so lange gibt. Aufgrund seines hohen Weichgewebkontrastes und seinen funktionellen Informationen mittels der PET und der molekularen MRT stellt es ein vielversprechendes Instrument in der Onkologie dar (Antoch and Bockisch 2009, Buchbender, Heusner et al. 2012). Ebenso wie das PET/CT ist der große Vorteil bei dem PET/MRT die Darstellung von metabolischen und anatomischen Informationen (Wahl, Quint et al. 1993). Erste Erfahrungen haben gezeigt, dass in Bezug auf Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen die Kombination aus PET/MRT bessere Ergebnisse liefert als das PET/CT (Boss, Stegger et al. 2011). Die bisherigen Daten des PET/MRT basieren auf Studien, welche softwarebasierte Fusionen von der PET sowie der MRT durchgeführt haben, und zeigen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität für die Abgrenzung des Tumorrandes und für die Detektion von LK-Metastasen bessere Ergebnisse als das FDG-PET/CT (Nakamoto, Tamai et al. 2009, Yoon, Hwang et al. 2009, Huang, Chien et al. 2011).

### **1.3.7 Diffusions-gewichtete-Bildgebung**

Diffusions-gewichtete-Bildgebung (vom Englischen abgekürzt DWI) ist eine molekulare MRT-Technik, welche auf die Visualisierung der Brownschen Bewegung von den Wassermoleküle im Extrazellularraum baut (Vandecaveye, De Keyser et al. 2009). Die Sensitivität der Detektion von LK-Metastasen in normal großen LK erhöht sich im Vergleich zum konventionellen MRT von 7 % auf 76 % (Vandecaveye, De Keyser et al. 2009). Folglich wirkt sich die DWI unterstützend auf die Darstellung von LK-Metastasen aus (Nakamura and Sumi 2007). Ein großer Vorteil ist, dass das

DWI/MRT in der Lage ist, zwischen metastatisch veränderten und reaktiv vergrößerten LK zu unterscheiden (de Bondt, Hoeberigs et al. 2009, Holzapfel, Duetsch et al. 2009). Aus diesem Grund vermag es auch in der Verbindung mit der PET nützlich zu sein, welche aufgrund von unspezifischen FDG-Aufnahmen eine falsch positive Rate von bis zu 26 % bei histologischen LK-negativen Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen aufweist (Seitz, Chambron-Pinho et al. 2009). Insgesamt verbessert sich die Diagnostik durch die Verbindung von der MRT und der DWI, welche ebenfalls bessere Ergebnisse zeigt als die CT (Nakamura and Sumi 2007).

### **1.3.8 Histopathologie**

Die Bedeutung des histologischen Gradings von PEC ist hinsichtlich der prognostischen Bewertung im Laufe der Zeit gestiegen (Bryne, Koppang et al. 1989), so dass es heute als Goldstandard in der Diagnosestellung von oralen Läsionen gilt (Poh, Ng et al. 2008). Auch die Technik der histologischen Untersuchung hat sich in den letzten Jahrzehnten vom elektronischen Mikroskop bis zur Polymerase-Kettenreaktion und zur Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung stark weiter entwickelt (Ferlito, Boccato et al. 2001). Vor allem für die Diagnosestellung des Primärtumors liefert die Histopathologie mittels positiven Biopsien in 80-90 % der Fälle ein verlässliches und sehr nützliches T-Staging (Bryne 1991, Popperl, Lang et al. 2002). Die Histopathologie kann mittels verschiedener Verfahren analysiert werden. Eines dieser Verfahren ist die Bürstenbiopsie, eine auf Flüssigkeit basierende Zytologietechnik, deren Vorteil es ist, dass mit ihr die gesamte veränderte Läsion untersucht werden kann (Ng, Mann et al. 2012). Die konventionelle Zytologie ist ein weiteres Verfahren, welches mittels Papanicolaou- oder Hämatoxylin-Eosin-Färbung erfolgt und gewisse Einschränkungen hinsichtlich der Bewertung der Läsionen mit sich bringt (Ng, Mann et al. 2012). Die Lösung dieser Problematik ist eine Kombination aus visueller Bewertung und objektiv quantitativer DNA-Bildzytometrie (Ng, Mann et al. 2012). Insgesamt erreicht die quantitative Zytometrie eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Entdeckung von Läsionen mit hohem Entartungsrisiko (Ng, Mann et al. 2012).

Um das veränderte Gewebe untersuchen zu können, muss zunächst eine Probe entnommen werden, welches heutzutage mittels Skalpell, Stanzbiopsie, Laser oder elektronischem Messer geschieht (Poh, Ng et al. 2008). Die geringsten Artefakte liefert die Entnahmemethode der Stanzbiopsie (Poh, Ng et al. 2008). Zusätzlich zu der Art der

Entnahme wird die Genauigkeit der Diagnose durch die Ausführlichkeit der mitgelieferten Informationen und dem Interpretationsvermögen des Pathologen beeinflusst (Poh, Ng et al. 2008). Auf die Gewebeprobe bezogen bedeutet dies, dass die am stärksten veränderte oder atypischste Stelle der Läsion in der Probe enthalten sein soll, welche man anhand von inhomogener Leuko- und Erythroplakie ausfindig machen kann (Poh, Ng et al. 2008). Des Weiteren sollte man bei großen Veränderungen mehrere Proben entnehmen. Aufgrund der Schrumpfung post Fixation, welche bei Kopf-Hals-Karzinomen bei ca. 4,4 % liegt, ist es wichtig, dass die Proben eine Größe von 4-5 mm haben. Auch die Tiefe der Probebiopsie sollte aufgrund der Hyperkeratose und dem dicken Epithelium bei PEC 4-5mm aufweisen (Poh, Ng et al. 2008, Chen, Hsu et al. 2012). Um die Orientierung nicht zu verlieren, ist stets eine Markierung der Probe mittels Stift oder Faden vorteilhaft. Dies gilt vor allem bei Proben ohne Epithel (Jackel, Martin et al. 2007). Zu den wichtigen, dem Pathologen seitens des Mediziners mitzuschickenden Informationen, zählen die Krankengeschichte sowie die Risikofaktoren des Patienten, die Lokalisation der Veränderung, die klinische Erscheinung und die Größe der gesamten veränderten Region (Poh, Ng et al. 2008). Nach der Entnahme der Probebiopsie erfolgt die Fixierung mittels 10 % igem neutral gepuffertem Formalin (Poh, Ng et al. 2008), eine biologische Reagenzie, welche aus Methanol hergestellt wird (Fox, Johnson et al. 1985). Vorteilhaft ist, dass diese Substanz für fast jede Gewebeart nützlich ist und nicht zur Überfixierung führt (Fox, Johnson et al. 1985). Außerdem ist auffällig, dass in wässriger Lösung die Formation von kovalenten Bindungen sehr langsam erfolgt, dagegen die Diffusion ins Gewebe sehr schnell geschieht (Fox, Johnson et al. 1985). Die WHO unterscheidet zwischen gesundem Gewebe und tumorös verändertem Gewebe aufgrund von fehlender Differenzierung und unterteilt je nach Schweregrad in die Kategorien „gut-, moderat- und schlecht-differenziert“ (Lindenblatt Rde, Martinez et al. 2012). Um diese Einteilung vornehmen zu können, muss die Probebiopsie zum einen nach den WHO-Kriterien, die für eine Dysplasie stehen wie z. B. eine irreguläre epitheliale Schichtung, der Verlust der Polarität der Basalzellen sowie eine ansteigende Zahl von Mitoseformen und zum anderen nach den WHO-Kriterien für zytologische Veränderung analysiert werden, wozu die abnormen Variationen der Zellkerne und Zellgröße zählen (Poh, Ng et al. 2008).

Ein weiteres histologisches Untersuchungsverfahren ist der Gefrierschnitt, der während einer Operation angewendet wird, um den Resektionsrand zu untersuchen (Ferlito,

Boccato et al. 2001, Pathak, Nason et al. 2009). Speziell bei Kopf-Hals-Karzinomen wird diese Form der histologischen Untersuchung sehr häufig genutzt (Ferlito, Boccato et al. 2001). Dafür wird die Probe auf -20° C schockgefroren, mit dem Mikrotom in dünne Scheiben geschnitten, fixiert sowie angefärbt und kann dann von einem Pathologen untersucht werden (Pathak, Nason et al. 2009). Die Genauigkeit dieser Technik liegt bei über 96 % (Pathak, Nason et al. 2009).

## **1.4 Therapie**

### **1.4.1 Allgemein**

Die Behandlung von Patienten mit PEC beginnt bereits mit der genauen Diagnose (Poh, Ng et al. 2008). Die Wahl der richtigen Therapie und das Ergebnis werden zum einen von der Größe des Tumors bestimmt (Scully and Bagan 2009) und zum anderen ist der LK-Status ein entscheidender Faktor (Jayachandran and Sachdeva 2012). Die Therapie sollte als interdisziplinäre Behandlung, bestehend aus den Fachbereichen der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, der Strahlentherapie, der Onkologie, der Pathologie und der Radiologie, erfolgen (AWMF 2012). Außerdem spielt neben der Überlebenszeit auch die Lebensqualität eine große Rolle, um den Erfolg einer Therapie messen zu können (Ferlito, Boccato et al. 2001, Handschel, Naujoks et al. 2012). Die Leitlinien der AWMF definieren das Ziel der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms als eine dauerhafte oder möglichst lange lokoregionäre Tumorkontrolle bei möglichst geringen funktionellen und ästhetischen Konsequenzen sowie einem resultierenden Behandlungserfolg (AWMF 2012).

### **1.4.2 Primärtumor**

#### **1.4.2.1 Operation**

Die effektivste Therapieform für die meisten Patienten mit oralen Karzinomen ist die Operation und die damit verbundene Entfernung des Tumors (Larizadeh and Shabani 2012), welche unter Berücksichtigung der Erreichbarkeit von tumorfreien Resektionsgrenzen und der postoperativen Lebensqualität abgewogen werden sollte (AWMF 2012). Ziel der operativen Therapie ist die Heilung durch Elimination aller

Tumorzellen, weshalb die Exzision des Tumors mit einem Sicherheitsabstand von 1cm im gesunden Gewebe erfolgt (Rogers, Brown et al. 2009). Obwohl die Operation heute immer noch die wichtigste Therapieform für Kopf-Hals-Karzinome darstellt, hat sich ihre Vorgehensweise von der früheren radikaleren Form, welche sich durch Mandibularresektion oder Hemiglossoektomie kennzeichnete, zur heutigen rekonstruktiven Form verwandelt, welche auch mit Laser durchgeführt werden kann (Hausamen 2000, Jackel, Martin et al. 2007). Somit erfolgt sie insgesamt schonender und nicht beteiligte Strukturen bleiben unversehrt (Jackel, Martin et al. 2007). Die AWMF empfiehlt in ihren Leitlinien, dass die Kontinuität des Unterkiefers (UK) bei Tumorresektion erhalten bleiben soll, sofern weder in der Bildgebung noch intraoperativ ein Nachweis einer Tumordinvasion in den Knochen erbracht werden konnte (AWMF 2012). Ausnahmen, in denen auch heute noch die Mandibuloektomie durchgeführt werden muss, sind die Infiltration und Arrosion der Kieferknochen durch den Tumor (Scully and Bagan 2009). Im Gegensatz zur radikalen Resektion versucht man heute mittels kontinuitätserhaltender Resektion die Kontinuität des UKs durch kastenförmige Resektion oder Entfernung der Innenspanne zu erhalten (AWMF 2012). Dies ist jedoch nur möglich, sofern ein makroskopischer Tumorabstand von mehr als 5 mm vorhanden ist und die intraoperative Schnellschnittuntersuchung am Periost keinen Tumorbefall aufweist (AWMF 2012). Faktoren, die die Wahl der Therapie zur Operation beeinflussen, sind die Größe des Tumors, die Lokalisation, die Tiefe der Infiltration sowie die Nähe zum Knochen, so dass die Operation vor allem im Initialstadium erfolgreich ist (Scully and Bagan 2009, Larizadeh and Shabani 2012). Die Leitlinien führen darüber hinaus die Wahrscheinlichkeit funktioneller Beeinträchtigungen, den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten und die Wünsche des Patienten als wichtigen Abwägungspunkt an (AWMF 2012). Ein weiteres Kriterium ist, ob der Tumor überhaupt operabel ist. Ist dies der Fall, sollte die Operation präferiert werden, da sie im Vergleich zur Radiotherapie eine geringere Morbidität mit sich bringt (Larizadeh and Shabani 2012).

Die Rekonstruktion des Defektes kann heutzutage sofort erfolgen und wird mittels Stiellappen, freien mikrovaskulären reanastomosierten Hautlappen, myokutanen Lappen und freien Knochentransplantaten durchgeführt (Issing, Kempf et al. 1996, Hausamen 2000). Neben der Tatsache, dass die Exzision zu einer funktionellen und ästhetischen Einschränkung führt und daher eine möglichst einzeitige umfassende Rehabilitation erfordert, sind die Defektgröße, die Lokalisation, der Allgemeinzustand und die

potentielle operative Morbidität Indikationen für eine sofortige Deckung (Issing, Kempf et al. 1996). Wichtig ist, dass der Aufwand der Rekonstruktion durch die zu erwartende funktionelle oder ästhetische Verbesserung gerechtfertigt werden kann (AWMF 2012). Häufig verwendete Lappen sind der Radialislappen, der Weichgewebe liefert, und der Fibulalappen, welcher zur Rekonstruktion des Unterkiefers genutzt werden kann (Scully and Bagan 2009). Nachteile der Lappentechniken sind die mangelnde Verformbarkeit, die Schrumpfungstendenz, die Dicke bei Rekonstruktion von Schleimhautdefekten, das Rotationslimit bei gestielten Lappen, das unterschiedliche Hautkolorit sowie die Behaarung bei Insellappen (Issing, Kempf et al. 1996). Neben den Nachteilen liefert der Insellappen aber auch positive Aspekte wie die sichere konstante Gefäßversorgung, die relativ große Reichweite, die Dreischichtigkeit und ist daher gut für die Sofortrekonstruktion einsetzbar (Issing, Kempf et al. 1996). Der Radialislappen hat ebenfalls Vorteile wie z. B. die gute Belastbarkeit bei Zahnprothesen, selbst nach einer Bestrahlung, oder die Möglichkeit eines kontralateralen Gefäßanschlusses nach radikaler Neck Dissection aufgrund des langen Gefäßstieles (Issing, Kempf et al. 1996). Darüber hinaus kann er parallel zur Tumorresektion durch einen zweiten Chirurgen entnommen werden, so dass er einen Zeitgewinn ermöglicht (Issing, Kempf et al. 1996). Letztendlich lassen die verschiedenen Lappentechniken eine aggressive Operation mit gleichzeitigem funktionellem und ästhetischem Ergebnis zu (Scully and Bagan 2009). Des Weiteren stellen die mikrochirurgisch anastomosierten Transplantate eine bewährte Methode dar, welche in vielen Fällen bereits im Rahmen der Tumorresektion indiziert ist, um eine sichere Defektdeckung zu ermöglichen (AWMF 2012). Eine Alternative zur Deckung des Defektes mittels Lappentechnik stellt die knochengetragene Epithese dar, welche ein minimalinvasives Verfahren ist, das vor allem für ältere multimorbide Patienten geeignet ist, bei der es aber leider nach einer Bestrahlung zu Problemen bezüglich der Osseointegration der Titanimplantate kommen kann (Issing, Kempf et al. 1996).

Unabhängig von der Deckung des Defektes muss zuvor entschieden werden, ob der Tumor mit dem Skalpell oder dem Laser entfernt werden soll. Studien haben gezeigt, dass der Kohlenstoff-Dioxid (CO<sub>2</sub>) Laser zu besseren Ergebnissen führt (Lejeune, Van Hoof et al. 1980). Auch aktuelle Studien zeigen, dass der CO<sub>2</sub> Laser bei der Entfernung von oralen Präkanzerosen, kleinen Tumoren und im T1-, T2-Stadium eine gute Alternative zum Skalpell darstellt, da der Laser minimalinvasiv arbeitet und zu optimalen funktionellen Ergebnissen führt (Jerjes, Upile et al. 2011, Jerjes, Hamdoon et

al. 2012). Der Unterschied zwischen dem Laser und dem Skalpell ist, dass die Lymphgefäße am Exzisionsrand nach der Entnahme mittels Skalpell ca. 24-96 Stunden offen bleiben (Jackel, Martin et al. 2007). Beim Laser hingegen werden die Lymphgefäße versiegelt (Jackel, Martin et al. 2007), wodurch weniger Tumorzellen in die Lymphbahnen gelangen können (Lippert, Werner et al. 1994). Weitere Vorteile der Laserentnahme sind, dass das postoperative Ödem, die Schmerzen, Blutungen, Infektionen und die Morbidität geringer ausfallen (Jackel, Martin et al. 2007). Aufgrund eines positiven Resektionsrandes kann der Laser sehr gut bei einer zusätzlich erforderlichen Resektion, bei lokalem Rezidiv oder einem Zweittumor eingesetzt werden (Jackel, Martin et al. 2007). Neben dem Laser werden jedoch auch das konventionelle Skalpell sowie das Harmonic Skalpell zur Resektion genutzt und führen zu guten Ergebnissen (George, Hyde et al. 2013, Tirelli, Del Piero et al. 2013). Eine solche Nachresektion sollte immer erfolgen, sofern mikroskopisch verbliebene Tumorreste vorhanden sind, um die Prognose des Patienten zu verbessern, welche sich durch eine verfehlte R0-Resektion signifikant verschlechtert (AWMF 2012).

Trotz der allgemeinen Risiken bei einer Operation wie der Blutung und der postoperativen Schwellung, die ebenso wie das onkologische und funktionelle Ergebnis auch vom Können des Chirurgen abhängig sind (Jackel, Martin et al. 2007), wird die Operation heute immer noch als Hauptstütze der Therapie bezeichnet (Pagedar and Gilbert 2009).

#### **1.4.2.2 Radiotherapie**

Lange Zeit galt die Radiotherapie (RT) als Standardverfahren im nicht-chirurgischen Behandlungsablauf bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen (Reyes Lopez and Navalpotro Yague 2005). Auch heute stellt die RT noch eine Schlüsselrolle in der Behandlung von Karzinomen im Initialstadium sowie im fortgeschrittenen Stadium dar, wobei die Ergebnisse bei fortgeschrittenen Karzinomen nicht so gut sind (Mazon, Tao et al. 2009). Ziel der Bestrahlungstherapie ist, die noch vorhandenen Tumorzellen zu devitalisieren und die Rezidivgefahr sowie die Metastasenbildung zu verringern (Mann, Beck et al. 1981). Die Leitlinien der AWMF fügen hinzu, dass die RT mit kurativer Intention (als primär radikale Strahlentherapie) zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle nach oder vor chirurgischer Therapie (adjuvante/neoadjuvante RT) sowie zur Linderung von tumorbedingten Symptomen (palliativ) eingesetzt werden

kann (AWMF 2012). Die RT, welche ionisierende Strahlung nutzt, kann von extern auf den Tumor gerichtet (perkutane RT) oder nach Implantation von speziellen Kathetern im Nachladeverfahren direkt in den Tumor eingebracht werden (AWMF 2012) und wird meistens über mehrere Wochen angewandt, wobei man beachten sollte, dass die Patienten die Toxizität vertragen (Budach, Hehr et al. 2006). Dabei wirkt sich die RT sowohl auf das Endothel, welches am strahlensensibelsten ist, sowie auf die Lymphgefäße aus, welche stark beansprucht werden und an dem Exzisionsrand noch bis zu 48 Stunden post RT offen bleiben (McMaster and Hudack 1934). Der Effekt der Strahlentherapie auf den Tumor und das umliegende Gewebe ist von der Gesamtdosis, der Einzeldosis und der gesamten Behandlungsdauer abhängig (AWMF 2012). Indikationen für die Anwendung einer RT sind postoperativ bei Tumoren mit Kapselruptur (Wenzel and Koch 2004), nach einer Neck Dissection (Iype, Sebastian et al. 2008), bei Patienten mit mehr als zwei positiven LK (Ferlito, Partridge et al. 2001), bei positivem Resektionsrand (Pathak, Nason et al. 2009), im Initialstadium und bei inoperablen Tumoren oder erfolgloser Operation (Iype, Sebastian et al. 2008, Larizadeh and Shabani 2012). Ob eine postoperative adjuvante RT erfolgt, ist vom histologischen Ergebnis abhängig (Rogers, Brown et al. 2009). Sofern sie nötig ist, kann sie jedoch frühestens zwei Wochen nach der Operation erfolgen (Jackel, Martin et al. 2007). Die RT wird häufig alternativ zur Operation eingesetzt, da die Kopf-Hals-Tumore meistens erst spät diagnostiziert werden (Popperl, Lang et al. 2002). Entscheidet man sich für eine alleinige primäre perkutane Bestrahlung, so sollte man eine alternative Fraktionierung (Hyperfraktionierung/Akzelerierung) wählen (AWMF 2012). Wichtig zu beachten ist, dass bei der Bestrahlung des Primärtumors der Kopf-Hals-Bereich ebenfalls komplett mitbestrahlt wird, um keine Bereiche auszulassen bzw. zu übersehen (Ferlito, Silver et al. 2009). Außerdem sollte eine Unterbrechung der RT, z. B. aufgrund von Komplikationen im Krankheitsverlauf, möglichst vermieden werden, da sie zu einer Verschlechterung der Tumorkontrolle führt (AWMF 2012). Die RT kann auch als Alternative zur supraomohyoidalen Neck Dissection angewandt werden, wobei man beachten muss, dass eine Bestrahlung Nebenwirkungen mit sich bringt (Ferlito, Silver et al. 2009) und eine alleinige RT keine Aussage über das LK-Staging zulässt (Ferlito, Silver et al. 2009). Zu den Nebenwirkungen einer RT zählt die Mukositis, die Xerostomie, daraus resultierende Schluck-, Sprechstörungen, Geschmacksverlust sowie die fehlende Reinigungsfunktion des Speichels, Mangelernährung, bakterielle und fungale Infektionen als akute Nebenwirkungen und darüber hinaus Karies,

Osteoradionekrosen und Schmerzen als Spätschäden (Naidu, Ramana et al. 2004, AWMF 2012). Da die Mukositis sich nur sehr schwer therapieren lässt, ist die Prophylaxe sehr wichtig (Naidu, Ramana et al. 2004). Das Prophylaxeprogramm in den Leitlinien der AWMF sieht vor, dass die Basismundpflege vom Patienten vollzogen und durch zahnärztliche Untersuchungen ergänzt wird, Mundspüllösungen zur Reduzierung der Schleimhautläsionen angewendet werden sowie Medikamente wie Amifostin (gegen die Xerostomie) und Pilocarpin (fördert den Speichelfluss) eingenommen werden (AWMF 2012). Außerdem sollte immer eine Fluoridierungsschiene und ggf. eine Distanzschiene für die Patienten angefertigt werden (AWMF 2012). Um die Ergebnisse der RT zu verbessern, wurde die Technik weiterentwickelt, welche als fraktionierte RT bezeichnet wird und sich durch eine sehr hohe Strahlendosis auszeichnet, dafür aber nur über einen kurzen Zeitraum angewendet werden muss (Mazeron, Tao et al. 2009). Bei der konventionellen Fraktionierung wird die Gesamtdosis von ca. 70 Gy auf tägliche Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy fünfmal die Woche verteilt (AWMF 2012). Die fraktionierte RT wird weiter unterteilt in die Hypofraktionierung (akzelerierte RT) und die Hyperfraktionierung. Bei der akzelerierten Variante werden sehr viel höhere Einzeldosen von > 10 Gy pro Woche verabreicht, die auf zwei bis drei Anwendungen, mit dem Ziel den gesamten Behandlungszeitraum zu verkürzen, verteilt werden, weshalb man auch von der beschleunigten Form spricht (Mazeron, Tao et al. 2009). Diese Form wird in palliativen Situationen eingesetzt (Mazeron, Tao et al. 2009, AWMF 2012). Die Hyperfraktionierung besteht hingegen aus zahlreichen Einzeldosen von 1,1 oder 1,2 Gy, welche zweimal täglich angewandt werden können, so dass die Toxizität verringert wird, aber die Gesamtdosis im Vergleich zur konventionellen RT erhöht werden kann (Mazeron, Tao et al. 2009, AWMF 2012). Insgesamt wird dadurch erreicht, dass die Tumorzellpopulation zwischen den Behandlungen reduziert wird und daher eine gute Kontrolle möglich ist (Mazeron, Tao et al. 2009). Wichtig zu beachten ist, dass die auf den Tumor einwirkende Gesamtdosis bei jeglichen Anwendungsformen der RT durch die Strahlentoleranz der umliegenden Gewebe limitiert ist (AWMF 2012).

### 1.4.2.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie (CHT) bekommt in der Behandlung von PEC im Kopf-Hals-Bereich eine immer wichtigere Rolle (Specenier and Vermorken 2009). Ebenso wie die RT ist die CHT eine Behandlungsform, die vor allem für das späte Stadium indiziert ist (Popperl, Lang et al. 2002), und stellt in diesem Bereich eine Schlüsselrolle dar (Mazeron, Tao et al. 2009). Sie sollte vor allem bei Patienten mit inoperablen nicht metastasierten Tumoren bis zu 70 Jahren einer alleinigen RT vorgezogen werden (AWMF 2012). Die Chemotherapie alleine wird lediglich in palliativen Situationen angewandt, da sie alleine keinen kurativen Effekt bei der Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen aufweist (AWMF 2012). Lediglich in der Kombination mit der RT weist die CHT einen kurativen Ansatz auf und verbessert die Überlebensrate (AWMF 2012). Es gibt drei Varianten, in denen die CHT angewandt werden kann, als Induktionstherapie (neoadjuvant), adjuvant nach der RT bzw. nach der Operation oder als Kombinationstherapie simultan mit der RT (Bourhis, Guigay et al. 2006, Specenier and Vermorken 2009). Allen drei Formen gemein ist, dass Zytostatika als strahlenverstärkende Mittel eingesetzt werden, welche eine moderate Toxizität aufweisen (Stuschke, Stahl et al. 2000). Der große Vorteil der CHT gegenüber der RT ist, dass die CHT die Überlebensrate auch im Vergleich zur verbesserten beschleunigten und hyperfraktionierten RT erhöht (Specenier and Vermorken 2009). Andererseits führt die CHT ebenso wie die RT zu den gleichen Nebenwirkungen wie Mukositis, Xerostomie, daraus resultierende Schluck-, Sprachstörungen, Geschmacksverlust sowie Mangelernährung, bakterielle und fungale Infektionen als akute Nebenwirkungen und Karies, Schmerzen sowie nachteilige Auswirkung auf die Hämatologie als Spätschäden (Naidu, Ramana et al. 2004, AWMF 2012). Das Prophylaxeprogramm in den Leitlinien der AWMF sieht vor, dass der Patient die Basismundpflege durchführt, zahnärztliche Untersuchungen vollzogen werden und Mundspüllösungen zur Reduzierung der Schleimhautläsionen sowie Medikamente wie Amifostin (gegen die Xerostomie) und Pilocarpin (fördert den Speichelfluss) eingenommen werden (AWMF 2012). Außerdem sollte immer eine Fluoridierungsschiene und ggf. eine Distanzschiene für die Patienten angefertigt werden (AWMF 2012).

Die Induktionstherapie wird vor der definitiven Therapie eingesetzt, um die Kontrolle des Tumors zu verbessern und die Organe weiter zu schützen, indem die

Zytostatika aufgrund einer verbesserten Wirkung am Tumor eine erhöhte Zellreduktion erreichen (Lamont and Vokes 2001). Die verbesserte Wirkung wird erzielt, da die Zytostatika durch unbeschädigte Blutgefäße (da zuvor keine RT oder Chirurgie stattgefunden hat) an den Tumor weitergeleitet werden und es somit zur früheren Ausrottung der Mikrometastasen kommt, die Toleranz der Zytostatika noch hoch ist und die Tumorzellen gegenüber der Zytostatika noch nicht resistent sind (Lamont and Vokes 2001, Specenier and Vermorken 2009). Vor allem erreicht die Induktionschemotherapie, welche mit Cisplatin oder Fluorourazil eingesetzt wird, sehr gute Ergebnisse, ohne die Toxizität für den Patienten zu steigern (Larizadeh and Shabani 2012), und verbessert die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant um 5 % (AWMF 2012). Der Vergleich von verschiedenen Chemotherapeutika hat verdeutlicht, dass die größte Bedeutung dem Zytostatika Cisplatin zugutekommt, da eine CHT ohne Cisplatin zu signifikant schlechteren Ergebnissen führt (AWMF 2012).

Die Chemoradiotherapie (CHRT) wird im Standardverfahren meistens als unterstützende Therapie eingesetzt, wobei auch hier vor allem die Verbindung mit Cisplatin sehr gute Ergebnisse aufweist (Reyes Lopez and Navalpotro Yague 2005). Neben Cisplatin können auch andere aktive Substanzen wie z. B. Fluorourazil oder Platinum zur Anwendung kommen, wodurch die Reaktionsrate erhöht wird, aber die Überlebensrate im Vergleich zur konventionellen CHT nicht gesteigert wird (Lamont and Vokes 2001, Bourhis, Guigay et al. 2006). Die 5-Jahres-Überlebensrate wird durch die CHRT im Vergleich zur alleinigen RT um 8 % verbessert, ebenso wie die lokale Tumorkontrolle, welche ebenfalls um 8 % verbessert wird (AWMF 2012). Indikationen für die CHRT sind die extrakapsuläre Ausbreitung, junge Patienten mit guter physischer Verfassung, welche an Erkrankungen leiden, die eine sofortige Linderung der Symptome benötigen (Specenier and Vermorken 2009). Außerdem wird sie als Standard bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen sowie bei „high-Risk“ Patienten angewendet (Bourhis, Guigay et al. 2006, Mazon, Tao et al. 2009, Specenier and Vermorken 2009). Die AWMF führt in ihren Leitlinien darüber hinaus die Resektionsränder unter 5 mm sowie positive Resektionsränder, perineurale Invasion, Gefäßinvasion und den Lymphknotenbefall als weitere Indikationsaspekte an (AWMF 2012). Die Kombinationstherapie wird auch als Teil der nicht-chirurgischen Therapie mit dem Ziel die Organe zu schützen ohne die Überlebensrate zu minimieren, eingesetzt (Larizadeh and Shabani 2012). Außerdem dient sie der Kontrolle des Tumors und wird meist in drei Anwendungen verabreicht (Jackel, Martin et al. 2007). Im Vergleich zur

alleinigen RT erzielt die CHRT bessere Ergebnisse (Mazeron, Tao et al. 2009) und im Vergleich zur alleinigen CHT wird durch die RT der Tod der Tumorzellen verstärkt (Porceddu, Campbell et al. 2004). Nachteile der Kombinationstherapie sind Schluckbeschwerden und das Auftreten einer späten Toxizität (Bonner, Harari et al. 2006). Bezüglich der Toxizität der CHRT gehen die Meinungen noch sehr auseinander. Einige Studien zeigen, dass die CHRT postoperativ sehr gut angenommen wird und zu einer akzeptablen Toxizität führt (Porceddu, Campbell et al. 2004). Andere Studien gehen sogar so weit, dass sie sagen, der Vorteil durch die Kombination von CHT und RT werde durch die ansteigende untragbare Toxizität vor allem bei Patienten mit schlechter physischer Verfassung ausgeglichen (Bonner, Harari et al. 2006). Eine dritte Gruppe von Studien weist darauf hin, dass die Kombination zum Anstieg der akuten und späten Toxizität führt, welche noch vertretbar ist, aber in Zukunft verbessert werden sollte (Bourhis, Guigay et al. 2006).

### **1.4.3 Neck Dissection**

Die bei einer Neck Dissection (ND) genommenen Proben liefern die genauesten Ergebnisse über den LK-Status (Ferlito, Partridge et al. 2001). Diese Form der ND, wenn der LK-Status noch unbekannt ist, wird als elektive ND bezeichnet und ist als Goldstandard für das LK-Staging anzusehen (Rigual, Loree et al. 2013). Die gewonnenen Ergebnisse ermöglichen anschließend die Entscheidung, ob eine adjuvante Therapie notwendig ist (Ferlito, Silver et al. 2009). Das wichtigste Argument, welches für eine elektive ND spricht, ist die hohe Inzidenz von zervikalen Metastasen bei PEC in der oralen Kavität (Kowalski, Bagietto et al. 2000). Bei 20-40 % der Mundhöhlenkarzinome kommt es zur okkulten Metastasierung, vor allem in den Leveln I-III (AWMF 2012). Obwohl es noch keinen Konsens über die optimale Therapie bezüglich des klinischen N0 Status gibt, sprechen die Argumente auch in diesem Fall für eine elektive selektive ND (Ross, Soutar et al. 2004, Jang, Wu et al. 2008, AWMF 2012), da das klinische N0-Staging zu 15-26 % pathologisch positiv ist (Wenzel and Koch 2004, Iype, Sebastian et al. 2008). Wird auf eine elektive selektive ND verzichtet, ist die Prognose selbst dann deutlich eingeschränkt, wenn bei späterer Bildung von Metastasen eine radikale ND nachgeholt wird (AWMF 2012). Das Vorhandensein von LK-Metastasen verschlechtert die Prognose deutlich, so dass die Behandlung der LK in Form der ND sehr wichtig ist (Iype, Sebastian et al. 2008, Kohler

and Kowalski 2012). Die Unterteilung der ND erfolgt in die radikale, modifiziert radikale, selektive, ausgedehnte, anteriore und posteriolaterale Form, welche auch als erweiterte ND bezeichnet wird (Iype, Sebastian et al. 2008, AWMF 2012). Andere Autoren unterteilen die ND weiter in die supraomohyoidale Form, bei der es zur Ausräumung der Halslevel I-III inklusive der Gld. submandibularis kommt, und in die bilaterale ND, die bei Tumorausdehnung über die Mittellinie sowie beim Vorhandensein von ipsilateralen LK erfolgt (Ferland, Silver et al. 2009).

Bei der selektiven Form der ND werden die nicht risikohaften Bereiche ausgelassen mit dem Ziel, die regionalen Metastasen zu kontrollieren und die Morbidität, die nach der radikalen Form auftreten würde, zu reduzieren (Pagedar and Gilbert 2009). Da die LK-Metastasen vom PEC der Mundhöhle zunächst die Halslevel I-III und erst später mit nur ca. 1 % Level IV und V erreichen (AWMF 2012), werden die Level I-III bei der selektiven ND entfernt (AWMF 2012, Kohler and Kowalski 2012). Die Entfernung der LK erfolgt dabei entlang des typischen Metastasierungsmusters des primären Tumors (Iype, Sebastian et al. 2008, Kohler and Kowalski 2012). Angewandt wird die selektive ND, wenn noch keine klinischen Anzeichen vorhanden sind (Pagedar and Gilbert 2009) und eine Tumordinvasionstiefe von mehr als 3-4 mm vorliegt (Rogers, Brown et al. 2009).

Bei der radikalen ND räumt man die Halslevel I-V aus und entfernt die vorhandenen Muskeln, Nerven und Venen wie der M. sternocleidomastoideus, der N. accessorius und die V. jugularis interna mit (Porterfield, Factor et al. 2009, AWMF 2012). Indikationen für diese Form sind die extranodale Tumorausbreitung (Wenzel and Koch 2004) und das weitere Tumorwachstum nach Beendigung der primären Therapie (Pagedar and Gilbert 2009). Die radikale ND sollte, sofern sie bilateral notwendig ist, immer zweizeitig durchgeführt werden, da sie bilateral simultan prozentual schlechter ist und mehr Komplikationen mit sich bringt (Razack, Baffi et al. 1981). Der Vergleich der Rezidivrate nach der selektiven und nach der radikalen ND hat gezeigt, dass die Rezidivrate beider Formen gleich ist und die Ausräumung der Halslevel I-III ausreicht (Kohler and Kowalski 2012). Die modifizierte radikale ND, die bei anderen Autoren auch als funktionelle ND bezeichnet wird, hat als Ziel, das gesamte lymphatische Gewebe (Level I-V) zu entfernen, und unterscheidet sich von der klassischen radikalen Form durch Schonung des M. sternocleidomastoideus, des N. accessorius, der V. jugularis interna und der Gld. submandibularis (Fisher, Mattox et al. 1988, Porterfield, Factor et al. 2009, AWMF 2012). Vorteilhaft ist, dass durch den Schutz der

Vene die Mortalität sowie das Risiko eines postoperativen Ödems reduziert wird, jedoch gleichzeitig die Thrombosegefahr gesteigert wird und sich die Operation insgesamt um 30-60 Minuten verlängert (Fisher, Mattox et al. 1988). Hauptgrund für das erhöhte Thromboserisiko ist die externe Kompression der V. jugularis interna (Fisher, Mattox et al. 1988). Bei der erweiterten ND werden zusätzlich zu den Leveln weitere Lymphknotengruppen oder nicht lymphatische Strukturen ausgeräumt oder entfernt (AWMF 2012). Die Leitlinien der AWMF empfehlen beim klinischen Verdacht eines Lymphknotenbefalls (cN+) eine angemessene Ausräumung der LK, welche in der Regel durch die modifizierte radikale ND erfolgen soll (AWMF 2012).

Die häufigsten postoperativen Risiken nach einer ND sind die Dysfunktion des N. accessorius, folglich die fehlende Innervation des M. trapezius (Pagedar and Gilbert 2009), chronischer Schmerz, limitierte Mobilität des Halses, Abnahme der Schulterkraft, unzufrieden stellende kosmetische Ergebnisse und Wundheilungsstörungen vor allem bei vorheriger Bestrahlung, da die Wundheilungsstörungen dann fünfmal häufiger auftreten (Maran, Amin et al. 1989, Shone and Yardley 1991, Rigual, Loree et al. 2013). Der Verlust des N. accessorius wird sehr unterschiedlich wahrgenommen. Die einen Patienten berichten von der Beeinträchtigung der oberen Extremitäten und Dysfunktion mit massiven Schmerzen, wohingegen die anderen Patienten nur von geringem bis keinem Schmerz sprechen (Brown, Burns et al. 1988). Weitere postoperative Komplikationen, die zum Glück nur selten auftreten, sind die Minderung der Sehkraft und die Erblindung als Folge des Unterganges des Okzipitallappens (Jackson and Stell 1991). Temporär können diese beiden Komplikationen aufgrund eines postoperativen Ödems auftreten (Jackson and Stell 1991). Heutzutage wird häufig die selektive ND angewendet, wodurch die Möglichkeit von zurückgebliebenen Metastasen erhöht ist, diese aber nicht zwingend zu einem Rezidiv führen müssen (Ferlito, Partridge et al. 2001). Studien haben gezeigt, dass weniger Komplikationen auftreten und sich die Lebensqualität steigert, sofern das Level V und der N. accessorius geschont werden (AWMF 2012). Die onkologische Gesundheit wird trotz dieser Schonung des Nerven, der Vene und des Muskels erreicht (Pagedar and Gilbert 2009).

#### 1.4.4 Rezidivbehandlung

Strenge Nachsorgekontrollen sind bei einem PEC im Kopf-Hals-Bereich nötig, da die Gefahr eines Rezidivs und der Bildung eines Zweittumors gegeben ist (Cooney and Poulsen 1999). Durch die neuen Operationstechniken, verbesserter RT und der Anwendung von CHT hat sich die Kontrolle der PEC deutlich verbessert (Leon, Quer et al. 1999) und trotzdem tritt bei einem Fünftel der Patienten ein Rezidiv auf (AWMF 2012). Um einen Zweittumor von einem Rezidiv zu unterscheiden, benötigt man die histologische Untersuchung, da ausgeschlossen werden muss, ob es sich um eine Metastase des Primärtumors handelt und ob keine submuköse Verbindung zwischen der tumorösen Neubildung und des Primärtumors vorhanden ist (Leon, Quer et al. 1999). Darüber hinaus wird der Zweittumor zeitlich gesehen immer nach dem primären Tumor diagnostiziert (Leon, Quer et al. 1999). Studien haben gezeigt, dass ein Rezidiv häufiger nach einer primären Behandlung ohne Bestrahlung auftritt und die häufigsten Rezidive bei einem Zungenkarzinom vorliegen, weshalb dieses einer besonders aggressiven Behandlung bedarf (Iype, Sebastian et al. 2008). Bei PEC liegt die Wahrscheinlichkeit der Bildung eines Zweittumors bei 3-7 % jährlich, welcher sich meistens im Luft- und Speisetrakt sowie vor allem in der Lunge manifestiert (Leon, Quer et al. 1999). Studien machen deutlich, dass aufgrund der hohen Rezidivneigung eine postoperative adjuvante Therapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen und vorhandenen LK-Metastasen sinnvoll ist (Ferlito, Rinaldo et al. 2008). Kommt es zu einem Rezidiv, gibt es die erneute Operation, welche dann als Salvage-OP bezeichnet wird, die RT oder die CHRT als kurative Behandlungsmöglichkeit (AWMF 2012). Bei der frühzeitigen Erkennung des Rezidivs ist eine kurative Therapie möglich (Cooney and Poulsen 1999). Das frühe Stadium erlaubt teilweise eine zweite Operation oder eine erneute Bestrahlung, ansonsten kann nur eine palliative Therapie wie eine CHT oder eine Kombination aus CHT und RT erfolgen (Specenier and Vermorken 2009). Eine Operation wird vor allem favorisiert, sofern bei der Erstbehandlung lediglich eine alleinige RT erfolgt ist (Cooney and Poulsen 1999). Außerdem wird die Salvage-OP angestrebt, wenn der Patient ein zu resezierendes lokoregionäres Rezidiv nach RT oder OP aufweist, da in diesem Fall eine 5-Jahres-Überlebensrate von 43,4 % erreicht werden kann, wobei natürlich das krankheitsfreie Überleben mit dem steigenden Stadium des Rezidivs abnimmt (AWMF 2012). Bei bereits bestrahlten Patienten mit nicht resezierbaren lokoregionären Rezidiven oder falls die Salvage-OP zu nicht hinnehmbaren Beeinträchtigungen der

Lebensqualität führen würde, sollte eine Zweitbestrahlung mit >50 Gy mit ggf. kurativer Intention in Betracht gezogen werden (AWMF 2012). Eine weitere Möglichkeit ist die Brachytherapie mit 60 Gy, welche bei früh erkannten Rezidiven (T1N0, T2N0) oder Zweitkarzinomen in einem bereits bestrahlten Gebiet angewandt werden kann und zu einer lokalen Tumorkontrolle von 69-80 % und einem Gesamtüberleben von 30 % nach 5 Jahren führt (AWMF 2012). Natürlich kommt es auch bei der Zweitbestrahlung wieder zu Nebenwirkungen, welche sich in 41 % in einer Fibrose der Halsmuskulatur, ebenfalls zu 41 % in einer Mundschleimhautnekrose, in 30 % in einem Trismus und in 11 % in letalen Komplikationen äußern (AWMF 2012). Welcher der jeweils richtige Therapieansatz ist, muss nach der physischen Verfassung des Patienten, dem Stadium des Rezidivs, der potentiellen Möglichkeiten der Resektion, der Komobidität, der vorherigen Therapie, der wahrscheinlichen Effektivität der Therapie in Abwägung der Risiken und ihrer Auswirkung auf die Lebensqualität, den Symptomen und den Wünschen des Patienten sowie nach dem histologischen Ergebnis und dem Staging des Rezidivs entschieden werden (Specenier and Vermorken 2009, AWMF 2012).

Leider gibt es auch die Fälle, in denen ein PEC als unheilbar angesehen werden muss. Dies ist der Fall, wenn das lokoregionäre Wachstum so weit fortgeschritten ist, dass eine Resektion aus funktionellen und/oder anatomischen Gründen nicht mehr möglich ist, die RT auch zu keinem kurativen Effekt mehr führen würde, der Allgemeinzustand des Patienten für weitere Behandlungsformen zu stark geschwächt ist, der Patient bereits nach erfolgter radikal chirurgischer oder konservativer Therapie ein Rezidiv erlitten hat und eine Salvage Therapie (Rettungs-OP, Zweitbestrahlung) nicht mehr möglich ist oder Fernmetastasen bereits vorhanden sind (AWMF 2012). In solchen Fällen soll bei Patienten mit gutem Allgemein- und Leistungszustand eine palliative platinbasierte CHT in Kombination mit Cetuximab erfolgen (AWMF 2012). Ist jedoch der Allgemein- und Leistungszustand reduziert, kann nur noch eine Monotherapie in Erwägung gezogen werden und eine exzessive Toxizität durch Kombinationstherapien sollte vermieden werden (AWMF 2012).

## 2 Ziele der Arbeit

PEC nehmen aufgrund ihres häufigen Vorkommens und der steigenden Inzidenz an Neuerkrankungen einen sehr hohen Stellenwert in der Onkologie ein. Das große Hauptproblem bei den Kopf-Hals-Karzinomen ist, dass sie häufig leider erst sehr spät entdeckt werden, Metastasen bei der Untersuchung immer noch übersehen oder nicht diagnostiziert werden und es eine hohe Rate an Rezidiven und Zweittumoren gibt.

Aus diesem Aspekt heraus ist es sehr wichtig, dass die präoperative Untersuchung sowie die Nachsorgeuntersuchungen und die Kontrollen noch besser erfolgen können, um eine mögliche tumoröse Neubildung eines PEC möglichst früh entdecken und kurativ therapieren zu können.

Der Vergleich von verschiedenen aktuellen Diagnosemodalitäten bezüglich der Tumordiagnostik nach Größe, Lokalisation, Metastasen und Ausbreitung soll den Stellenwert der einzelnen Untersuchungsmethoden wie dem MRT, CT, PET oder dem US für die Diagnostik hervorheben. Besonderes Augenmerk wurde auf das multiparametrische  $^{18}\text{F}$  – FDG – PET – MRT mit und ohne DWI gelegt, da es nach unserem Wissen derzeit noch sehr wenige Untersuchungen bzw. wenige Daten zur Untersuchung von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen gibt.

Als einheitliches Vergleichsmedium wurde die genaue präoperative Dokumentation der Lymphknoten und das histopathologische Ergebnis der seziierten Lymphknoten als Goldstandard herangezogen.

Letztendlich ist das Ziel dieser Arbeit die Analyse der Genauigkeit der Untersuchungsmethoden, speziell der multiparametrischen Einheiten wie dem  $^{18}\text{F}$  – FDG – PET und MRT mit und ohne DWI für das Tumor- und Lymphknoten-Staging bei Kopf-Hals-Karzinomen und der Vergleich dieser mit der Sonographie und dem F-FDG-PET/CT, der derzeit favorisierten Untersuchungstechniken, um für die Zukunft eine noch genauere Untersuchungsmethode herauszufiltern.

## **3 Material und Methode**

### **3.1 Patienten**

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studennummer: 3677) und von allen teilnehmenden Patienten wurde eine schriftliche Genehmigung über die Teilnahme an der Studie eingeholt.

Insgesamt wurden 18 Patienten im Zeitraum von Juli 2011 bis März 2012 am Universitätsklinikum Düsseldorf untersucht. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die normale Patientenaufnahme in der Klinik für plastische Gesichts- und Kieferchirurgie. Von diesen Patienten waren 7 weiblich und 11 männlich. Das Alter lag im Durchschnitt bei  $65 \pm 10$  Jahren, wobei die Altersspanne von 46-86 Jahren reichte. Generelle Ausschlusskriterien gab es keine. Lediglich die Patienten, die keine Operation brauchten und es daher keinen histologischen Nachweis gab, wurden aus der Evaluation herausgenommen.

Bei 14 der Patienten bestand aufgrund von vorherigen klinischen Untersuchungen der Verdacht eines Karzinoms in der Mundhöhle. Die anderen 4 Patienten hingegen waren in den letzten Jahren bereits in chirurgischer Behandlung, da sie an einem Kopf-Hals-Karzinom erkrankt waren. Zudem bestand zum Zeitpunkt der Studie der Verdacht eines Rezidivs mit LK-Metastasen. Nach den klinischen Untersuchungen der Patienten und der Diagnostik mittels der bildgebenden Methoden erfolgte die Tumoresektion mit umfassender bilateraler Neck Dissection, so dass schlussendlich bei allen Patienten mittels histologischer Untersuchung das Plattenepithelkarzinom festgestellt werden konnte. Die vier Patienten mit dem Verdacht eines Rezidivs wurden für mindestens sechs Monate vor dem  $^{18}\text{F}$  – FDG – PET/CT und MRT weder lokal noch systemisch behandelt, um die Interpretation und die bildliche Darstellung der Lymphknoten vor therapiebedingten reaktiven Veränderungen zu schützen und die Lymphknoten richtig auswerten zu können.

## 3.2 Untersuchung

### 3.2.1 Ultraschall

Zu Beginn der Untersuchungen wurden die Patienten einer umfassenden Ultraschalluntersuchung unterzogen. Die Untersuchung setzte sich aus der klassischen graustufen Sonographie, der farbig kodierten Doppler-Sonographie, der Power-Doppler-Sonographie und der Echtzeit-Elastographie mittels einem 5-13 MHz Linearschallkopf zusammen. Bei dem Ultraschallgerät selbst handelt es sich um das Gerät der Firma Siemens Acuson Antares<sup>TM</sup> Premium Edition; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany. Die Vorgaben für den Schallkopf im B-Modus (schwarz = Flüssigkeit, weiß = Luft, Knochen, Kalk) sind: Submodus: Tissue Harmonic Imaging (THI), Frequenz: 5,71 MHz, Gesamtverstärkung: 20 dB, dynamische Breite: DB 65, SieClear: ASC 7, dynamischer Gewebekontrast: DTCE M, Skala D, Auflösung/Bildfrequenz: RS 5, Abgrenzung: E 2, Persistenz: D 0, Farbe: T 3, Balance: B 1. Von dieser Grundeinstellung kann man bei Bedarf in die Farb-Doppler- und in die Power-Doppler-Sonographie umschalten. Sofern unklare Befunde vorlagen, das bedeutet, wenn mehr als die Hälfte des Querschnittsbereichs konstant unelastisch war, oder mehr als ein Drittel der Grenzen des unelastischen Bereiches nicht die Graustufengrenzen der LK beinhaltete (Muster 3A, 3B und 4), lag der Verdacht einer malignen Entartung vor (Rubaltelli, Corradin et al. 2009) und die Echtzeit-Elastographie wurde in der Freihand-Technik durchgeführt. Die Kompressionen erfolgten durch die Gefäßbewegung aufgrund des Blutflusses, durch die Schluckbewegungen des Patienten und aufgrund des natürlichen Zitterns des Arztes. Die Qualität dieser Kompression wurde in Echtzeit bewertet, so dass ein Elastogramm nur angezeigt wurde, sofern die Kompressionen für 5 Sekunden konstant und die im Gerät festgelegten Qualitätskriterien erfüllt waren. Die Bilder der Elastographie erscheinen farbkodiert: Weiches Gewebe ist im Vergleich zu seiner Umgebung grau und violett, zwischenliegendes Gewebe ist grün und hartes erscheint gelb und rot. Die Sonographie wurde bei allen Patienten vom gleichen Untersucher durchgeführt, welcher eine 10-jährige Erfahrung im Bereich der Sonographie von Kopf-Hals-Karzinomen hat und nach der DEGUM-Stufe II ausgebildet ist. Darüber hinaus war er gleichzeitig Teil des Operationsteams.

Bei der Sonographie des Kopf-Hals-Bereiches, bei der sich der Patient in Rückenlage befindet, geht der Untersucher immer nach einem konsequenten Ablauf vor. Zuerst werden mittels Standardeinstellung der Mundboden und anschließend die Zunge untersucht. Danach erfolgt die rechte und zum Schluss die linke Halsseite. Die Sonographie des Halses wird systematisch entlang der Halsdreiecke durchgeführt. Sie beginnt im Level IV, schließt die Bereiche III, II, I an und endet mit dem Halsdreieck V. Jeder entdeckte LK wird in beiden Ebenen genau ausgemessen. Wie in Abbildung 2 (von Dr. Dr. Christoph Sproll) ersichtlich, bedeutet dies, dass zunächst die größte Ausdehnung des LK ausgemessen und die Senkrechte dazu bestimmt wird. Im zweiten Schritt werden dann in der senkrechten Ebene die größte Ausdehnung und deren Senkrechte dazu ausgemessen. Insgesamt erhält man auf diese Weise für jeden LK vier Messwerte, wobei zwei davon identisch sind.

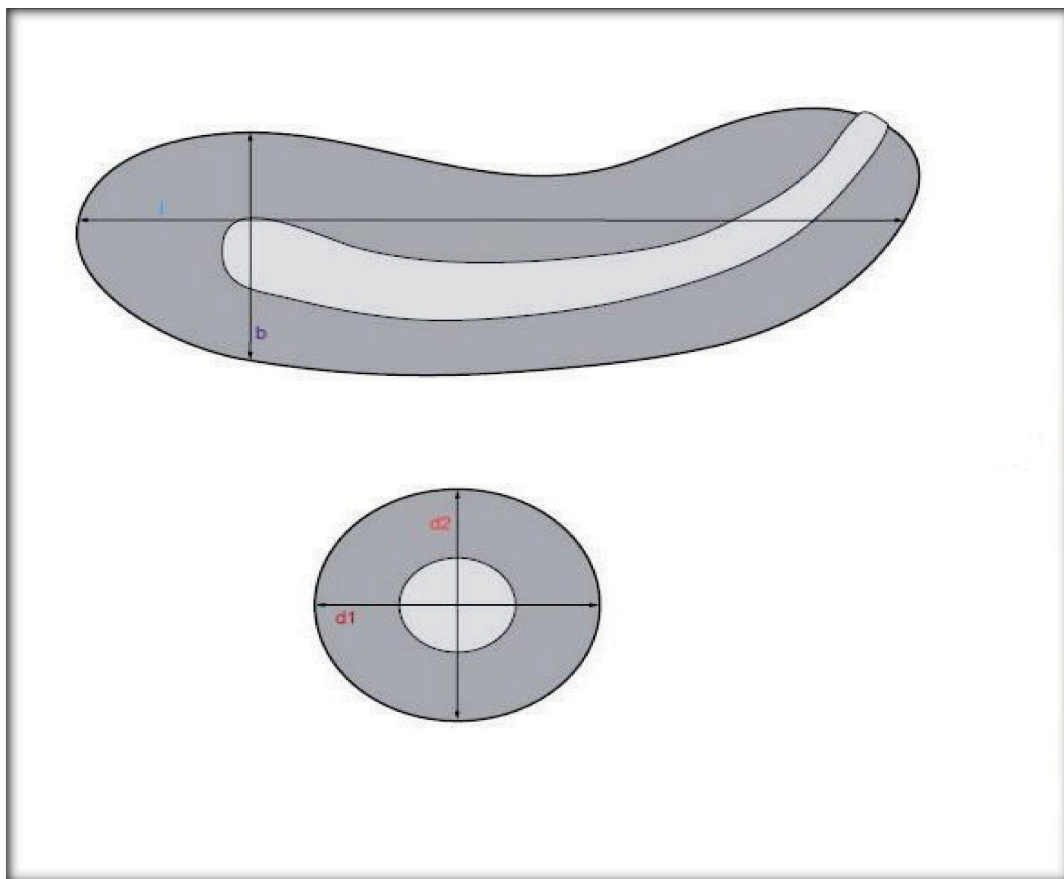


Abb. 2: **Schallebenen der Sonographie**, (Zeichnung von Herrn Dr. Dr. Christoph Sproll)

I = größte Ausdehnung, b = Senkrechte zu I, d1 = größte Ausdehnung in der senkrechten Ebene, d2 = Senkrechte zu d1, identisch mit b

Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Dr. Christoph Sproll aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Durch die genaue Ausmessung der einzelnen Lymphknoten erhält man eine dreidimensionale Darstellung der Form. Die innere Struktur sowie die Gefäßstruktur werden mit der Doppler-Sonographie untersucht. Die diagnostizierten LK werden semischematisch in einer Skizze gemäß der Überarbeitung der Neck Dissection Klassifikation eingetragen. Aufgestellt wurde diese Klassifikation von der American Head and Neck Society und der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck im Jahr 2002 (Robbins, Clayman et al. 2002). Für jeden Patienten erhält man letztlich eine Skizze der lokalisierten LK wie in Abbildung 3 ersichtlich.

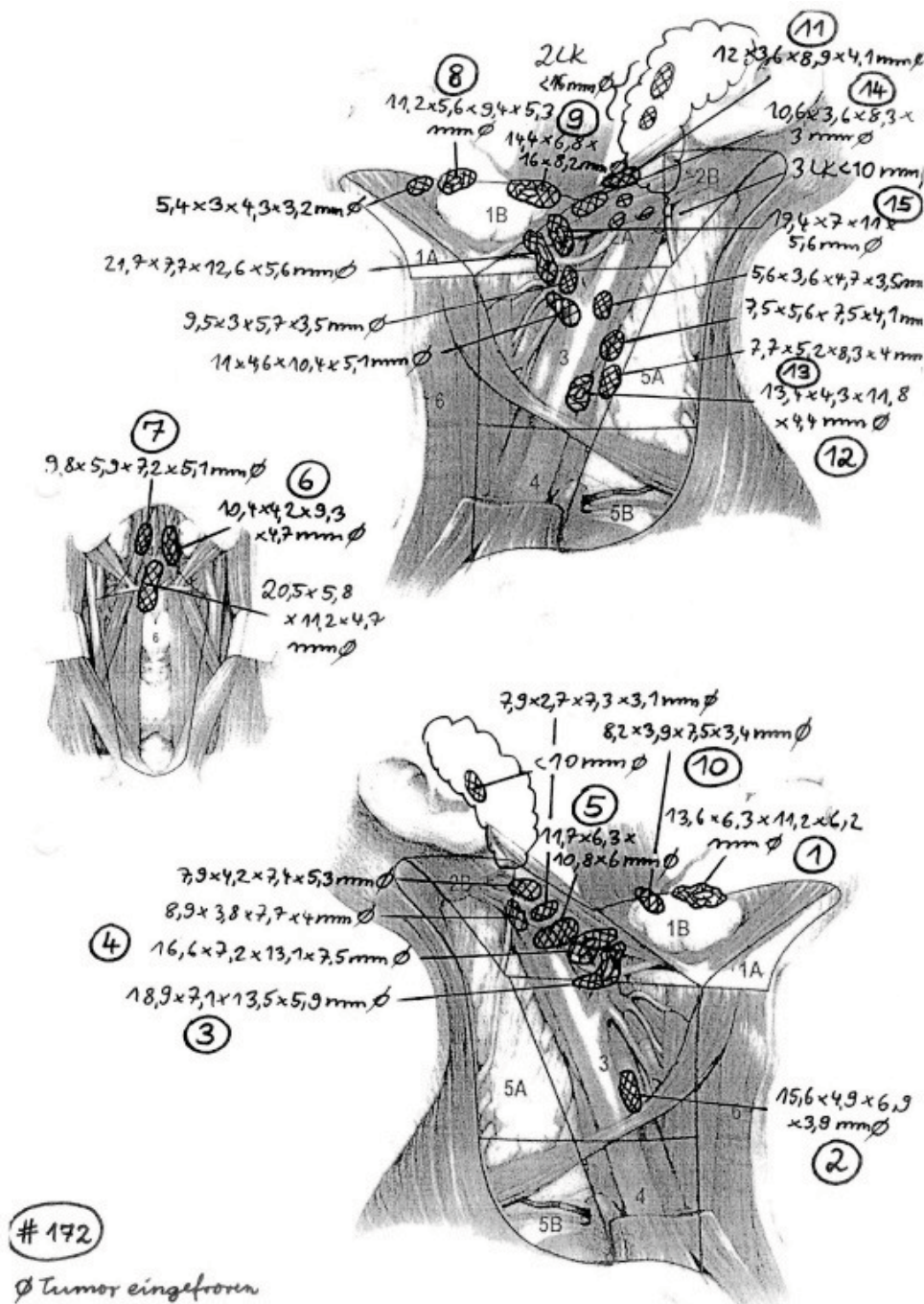


Abb. 3: semischematische Einzeichnung der diagnostizierten Lymphknoten und des Tumors

Die eingekreisten Zahlen wurden nach der Neck Dissection hinzugefügt und kennzeichnen, in welchem Pathologiebecher sich welcher Lymphknoten befindet.

Verdächtige LK sowie Metastasen werden mit dem Begriff „Filia“ gekennzeichnet. Wenn möglich wird zum Schluss der Sonographie der Tumor dargestellt und untersucht, so dass letztendlich ein genauer Befund und das cTNM-Staging geschrieben werden können.

## **3.2.2 Röntgensysteme**

### **3.2.2.1 PET/CT**

Das FDG-PET/CT des Halses wurde als Abschnitt aus dem routinemäßig durchgeführten Ganzkörper FDG-PET/CT Protokoll gewonnen. Durchgeführt wurde das FDG-PET/CT mit dem Discovery STE™ PET/CT Scanner der Firma GE Healthcare, München, Deutschland. Bevor die Patienten der Röntgenaufnahme ausgesetzt wurden, durften sie vorher für 6 Stunden lang nichts mehr essen. Außerdem fertigte man vor der Aufnahme ein Blutbild an, um sicher zu stellen, dass der Blutglukosespiegel der Patienten unter 150 mg/dl lag. Waren diese beiden Aspekte sichergestellt, so wurde dem Patienten 60 Minuten vor Beginn der Aufnahme eine an sein Körpergewicht angepasste Dosis von Fluordesoxyglukose intravenös injiziert ( $284 \pm 37$  MBq). Das FDG-PET/CT des Kopf-Hals-Bereiches startete zunächst mit der CT, die in kaudokranieler Richtung von der oberen Öffnung des Thorax bis zur Schädelbasis erfolgte, so dass die Aufnahme den gesamten Oropharynx wie auch die Unterkieferwinkel enthielt. Die Patienten wurden angewiesen, während dieser Aufnahme nicht zu schlucken und den Atem anzuhalten. Die CT Aufnahme erfolgte mit 120 kV, einem automatischen mA/s Ausgleich mit der Vorgabe von 210 mA/s und scannte die Schichten in einer Dicke von 3 mm und einem Abstand von 0,8 mm. Mit einer Startverzögerung von 40 Sekunden wurden 60 ml ionisiertes Kontrastmittel (Accupaque™ 300; GE Healthcare, München, Deutschland) intravenös mit einer Fließrate von 3 ml/s injiziert. Im Anschluss daran folgte eine Spülung mit 50 ml Saline in einer Fließrate von 2,5 ml/s.

Nach der CT erstellte man die PET in Rückenlage mit einer 4 minütigen Emissionszeit mittels 3-D Modus. Die aufgenommenen PET Bilder wurden in Anlehnung an den ordered-subsets expectation maximization (OSEM) Algorithmus mit 4 Iterationen und 8 Teilmengen rekonstruiert. Schlussendlich filterte man die entstehenden Daten mittels des 3-D Gauß-Filters, 2,00 mm Halbwertsbreite und korrigierte Streubereiche.

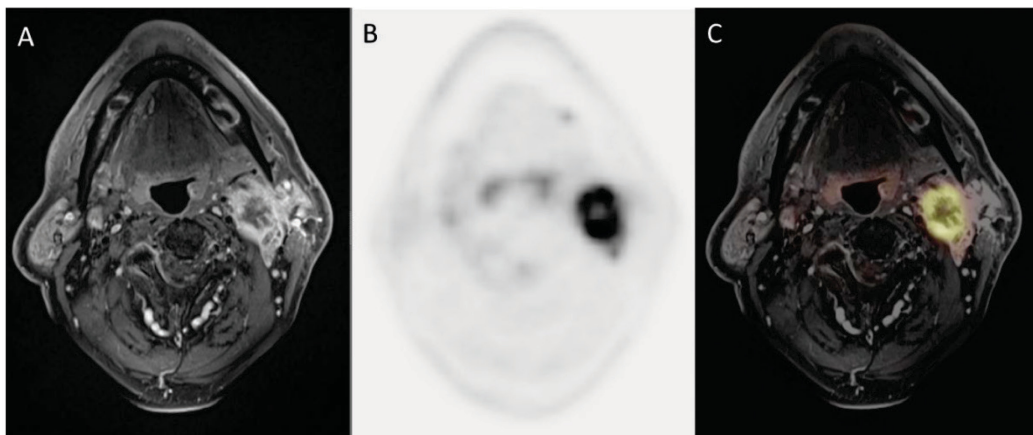
### **3.2.2.2 MRT**

Die MRT für den Kopf-Hals-Bereich wurde mit dem Magnetom Trio™ (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) 3T MRT System aufgenommen. Für die Aufnahme wurden die Patienten auf den Rücken gelagert und die Aufnahme erfolgte mit einer geeigneten Kopfspule sowie der eingebauten Rückenspule. Um die beabsichtigte PET/MRT Fusion und das nebeneinander Lesen der DWI zu ermöglichen, wurde das folgende bildgebende Programm als ein Part des routinemäßigem prä-chirurgischen MRT Protokolls angelegt: Kontrast optimiert (0,2 mmol/kg Körpergewicht Dotarem™, Guerbet, Deutschland) transversal 2-dimensional T1-gewichtetes Turbospinecho (TSE) Sequenz mit Fettunterdrückung (TR 698 ms, TE 11 ms, 3,5mm Schichtdicke, Sichtfeld (FoV) 240 \* 320 mm); transversalem Echo-Planar-Verfahren (EPI) DWI Sequenz (TR 5213 ms, TE 96 ms, 2 Durchschnitte, 4 mm Scheiben, b-Werte: 0, 500 und 1000 s/mm<sup>2</sup>; FoV 259 \* 259 mm).

### **3.2.2.3 Fusionsdatensätze**

Die Bildfusionen wurden mit einer individuell angefertigten Software (Medifusion) für medizinische Bildprozesse erstellt, welche mathematische und statistische Algorithmen für multi-modale Erfassungsanwendungen nutzt. Die Software besteht aus einem unnachgiebigen Erfassungsansatz mit sechs Freiheitsgraden, einer sich wiederholenden Optimierung, einem trikubischen Interpolationsalgorithmus und einer entopisch basierten Metrik, die automatisch bewertet ist, um die besten Erfassungsergebnisse zu finden. Die Mattes-Mutural-Metric wurde benutzt, um die Informationsdichte der Werte von der multimodalen Bildintensität und den dazugehörigen Bildern innerhalb einer spezifischen Region zu vergleichen. Basierend auf den metrischen Ergebnissen wurden weitere Erfassungsparameter schrittweise mittels eines abfallenden Gradientenoptimierers angepasst, bis eine maßgebliche mathematische Korrektheit festgelegt wurde. Außerdem wurden in einem simultan mehrschichtigen Ansatz statistische und geometrische Messungen eingebaut, um die manuellen Messfehler des dazugehörigen ROIs im FDG-PET/CT/MRT/DWI zu minimieren. Von jedem Patienten wurde der FDG-PET Datensatz mit dem transversalen kontrastverbesserten fettgesättigten T1-gewichteten MRT fusioniert. Innerhalb dieses Fusionsdatensatzes des FDG-PET/MRT sind die Informationen aus der PET farblich dargestellt und mit der

morphologischen MRT überlagert, welche die gleiche Farbgebung wie das FDG-PET/CT benutzt.



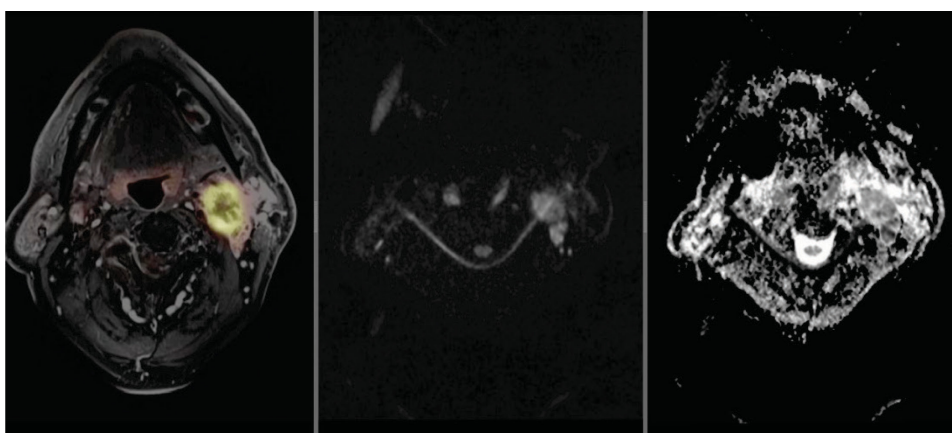
**Abb. 4: Eine Lymphknotenmetastase mit zentraler Nekrose in Level IIa in verschiedenen Aufnahmemodalitäten:**

A) transversale kontrastverstärkte, Fett gesättigte T1-gewichtete MRT Aufnahme

B)  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET Datensatz

C)  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/MRT Fusion

Die FDG-PET/CT Aufnahme sowie die FDG-PET/MRT Aufnahme bewerteten zwei unabhängige Leser (ein Radiologe und ein Nuklearmediziner) im Konsensverfahren. In der gleichen Art und Weise wurden die FDG-PET/MRT Aufnahmen ein zweites Mal neben dem gleichzeitig erfassten DWI Bild und der dazugehörigen sichtbaren Diffusions-Koeffizienten (ADC) *Map* überprüft.



**Abb .5: Eine Lymphknotenmetastase mit zentraler Nekrose in Level IIa in der PET/MRT Fusion, der DWI Aufnahme und der ADC *Map*:**

Die LK-Metastase in der transversalen FDG-PET/MRT Fusion (A) mit erhöhter Signalintensität in der b1000 DWI Aufnahme (B) und mit dem dazugehörigen niedrigem Signal in der ADC *Map* (C)

Der Fehlerwert der *ADC Map*, welcher bei der MRT Arbeitsstätte linear kalkuliert wurde, ist in dieser Bewertung miteinbezogen. Alle Aufnahmen (FDG-PET/CT, FDG-PET/MRT und FDG-PET/MRT mit dem gleichzeitigen DWI T-Staging) berücksichtigen die Kriterien des American Joint Committee on Cancer (AJCC), siebte Edition. Patienten, die wegen eines zuvor bekannten Karzinoms behandelt wurden und jetzt der Vermutung eines Rezidivs unterlagen, wurden aus der Bewertung hinsichtlich des Primärtumors ausgeschlossen, nicht aber hinsichtlich der Daten des Rezidivs. Bezüglich des Prinzips der pro-Ebene (Halsdreiecke Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV, Va, Vb nach Som (Som, Curtin et al. 1999)) wurde die Präsenz der LK-Metastasen dichotom bewertet, das bedeutet nach Anwesenheit oder Abwesenheit. Die Begutachter der Aufnahmen wurden für die Identifikation der malignen LK nach folgenden Kriterien instruiert:

1. kurzer Achsen-Durchmesser >1cm
2. pathologische Signalstärke (heterogen vs. homogen)
3. zentrale Nekrose
4. Form (gleichmäßig vs. irregulär)
5. Kontrastverstärkung
6. hohes Signal bei b1000 DWI Aufnahmen mit Signalabfall bei der dazugehörigen *ADC Map*
7. fokaler FGD-Verbrauch

Als positiv bewertet galt ein Halsdreieck, sobald eine Metastase innerhalb des Levels diagnostiziert wurde.

### **3.2.3 Dokumentation der Operationsresektate**

Die Resektion des Tumors und die ausgedehnte bilaterale funktionelle ND wurden bei allen Patienten durchgeführt. Außerdem erfolgte bei allen Tumorresektionen eine intraoperative Schnellschnittkontrolle. Für die genaue Untersuchung und Diagnostik der LK ist die ausführliche und präzise durchgeführte pathologische Aufbereitung der Resektate sehr wichtig. Zunächst wurden die entfernten LK zugeschnitten, dabei durch feines Lamellieren des Fettgewebes der LK heraus präpariert. Durch diesen Schritt sind alle LK ab einer Größe von 2-3 mm auffindbar.

Wichtig ist, dass die LK trotz des Herausschneidens noch von ihrem Saum an Fettgewebe umgeben sind, um einen möglichen Kapseldurchbruch erkennbar zu lassen. Anschließend wurden die entfernten LK nach ihrem Ursprungsort den einzelnen Levels (wie in Abbildung 6 ersichtlich) zugeordnet und mit Nummern gekennzeichnet.

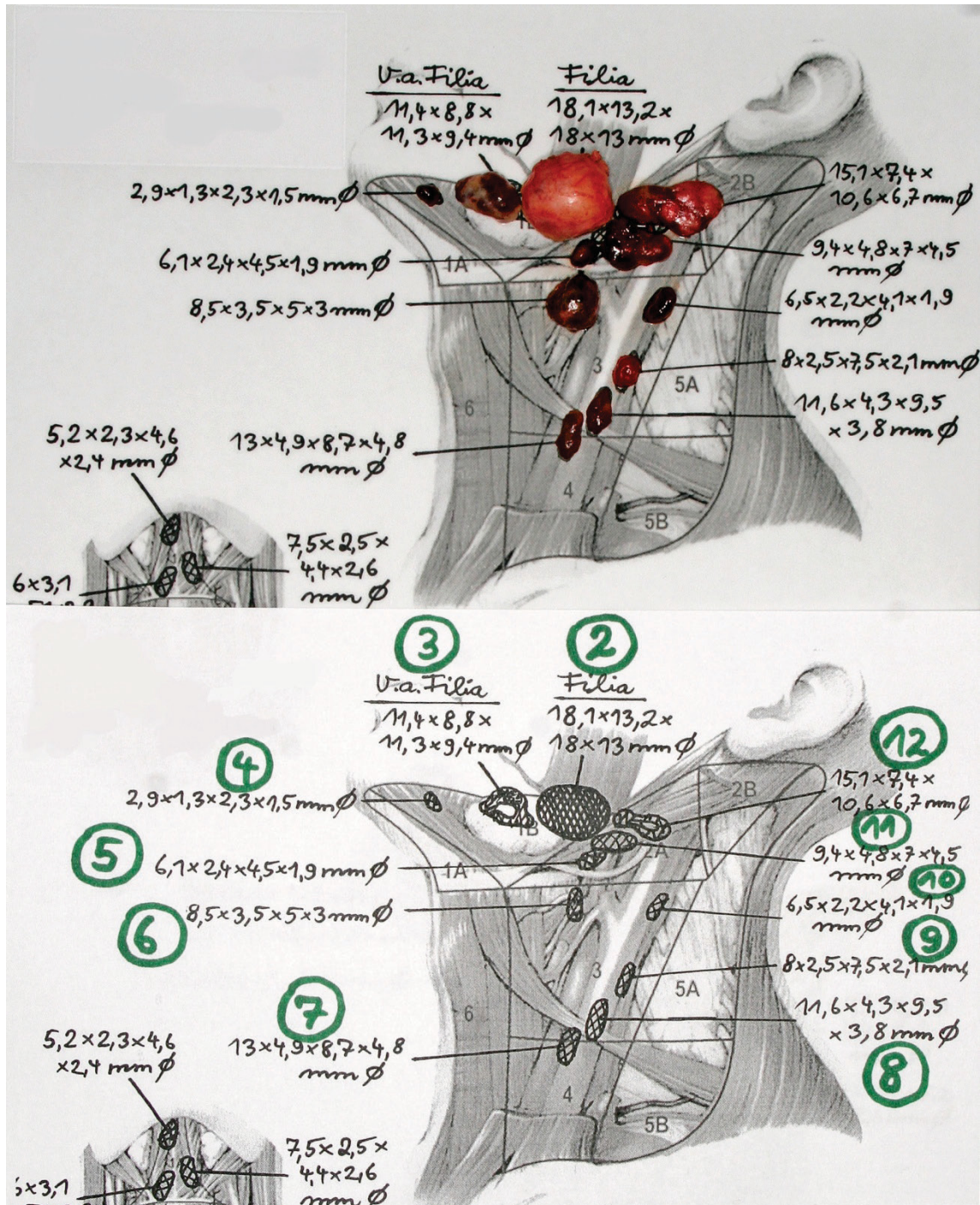


Abb. 6: Zuordnung und Kennzeichnung der entfernten Lymphknoten in ihrem ursprünglichen Level

Die eingekreisten Zahlen zeigen an, in welchem Pathologiebecher sich der jeweilige Lymphknoten befindet.

Nach der Sortierung erfolgte die Verschickung der Resektate in einzelnen mit 4 % Formalin gefüllten und mit den gleichen Nummern gekennzeichneten Bechern zum Pathologen.

Bei einer vollständigen ND (Level I-V) sollten mindestens 15 LK diagnostiziert werden. Der Pathologe bettete die Resektate in Paraffin ein. LK bis zu 5 mm werden vollständig, LK einer Größe von 5-8 mm halbiert und beide Hälften einzeln eingebettet. Ab einer Größe von 9 mm werden die LK in 3-4 mm dicke Scheiben zerteilt und vollständig eingebettet. Aus jedem Paraffinblock sind dann ca. 4 µm dicke histologische Schnitte herzustellen, welche jeweils alle Anteile des LKs enthalten. Die Färbung erfolgt anschließend mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE). Die histologischen Ergebnisse basieren auf den Pathologieberichten des Instituts für Pathologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und dienen als Standardreferenz für die Bewertung des primären Tumors. In den jeweiligen Leveln gefundene LK dienen speziell als Standardreferenz für die Bewertung des zervikalen Lymphknotenstatus.

### **3.3 Statistik**

Die Daten sind insgesamt als Durchschnittswerte  $\pm$  SD dargestellt. Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (PPV), negativer Vorhersagewert (NPV) und die allgemeine Genauigkeit bezüglich der richtigen Bestimmung des Tumorstagings, der richtigen Detektion der LK-Metastasen mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/MRT und mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/MRT parallel mit dem DWI nach der pro-Level-Basis sowie für das richtige LK-Staging wurden jeweils für US, FDG-PET/CT, FDG-PET/MRT und FDG-PET/MRT plus DWI berechnet. Mit der Benutzung des SPSS 20.0 Programms (SPSS Inc., Chicago, IL), ist ein McNemar Test durchgeführt worden mit dem Ziel die Unterschiede der Genauigkeit der einzelnen Untersuchungsmodalitäten herauszufiltern. Der p-Wert von  $< 0,05$  wurde eingeführt, um die statistischen Signifikanzunterschiede anzugeben.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientengut

#### 4.1.1 Geschlecht der Patienten

Betrachtet man die 18 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, so war die Verteilung zwischen Männern und Frauen nur leicht auf die Seite der Männer verschoben. Insgesamt waren 56 % der erkrankten Patienten Männer und 44 % der Patienten Frauen. Die anteilige Differenz zwischen Männern und Frauen wird deutlicher, bezieht man alle an PEC erkrankten Probanden in die geschlechtsspezifische Verteilung mit ein. Nicht bei allen war eine Operation oder eine andere Therapiemethode gegeben, so dass sie folglich nicht in der vollständigen Auswertung der Studie Berücksichtigung finden.

Insgesamt erkrankten in dem Zeitraum der Studie an der Universitätsklinik Düsseldorf 60 % der Männer und 40 % der Frauen an einem PEC.

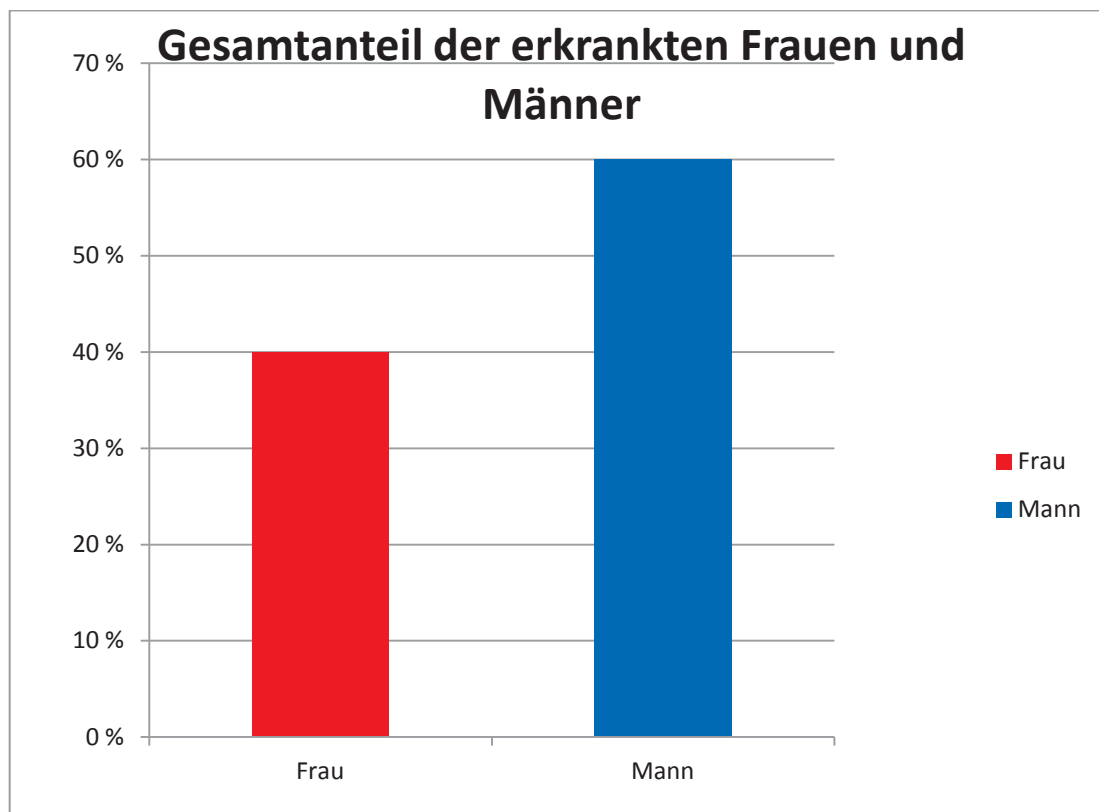


Diagramm 1: geschlechtsspezifische Verteilung der insgesamt erkrankten Männer und Frauen an einem PEC

### 4.1.2 Alter der Patienten

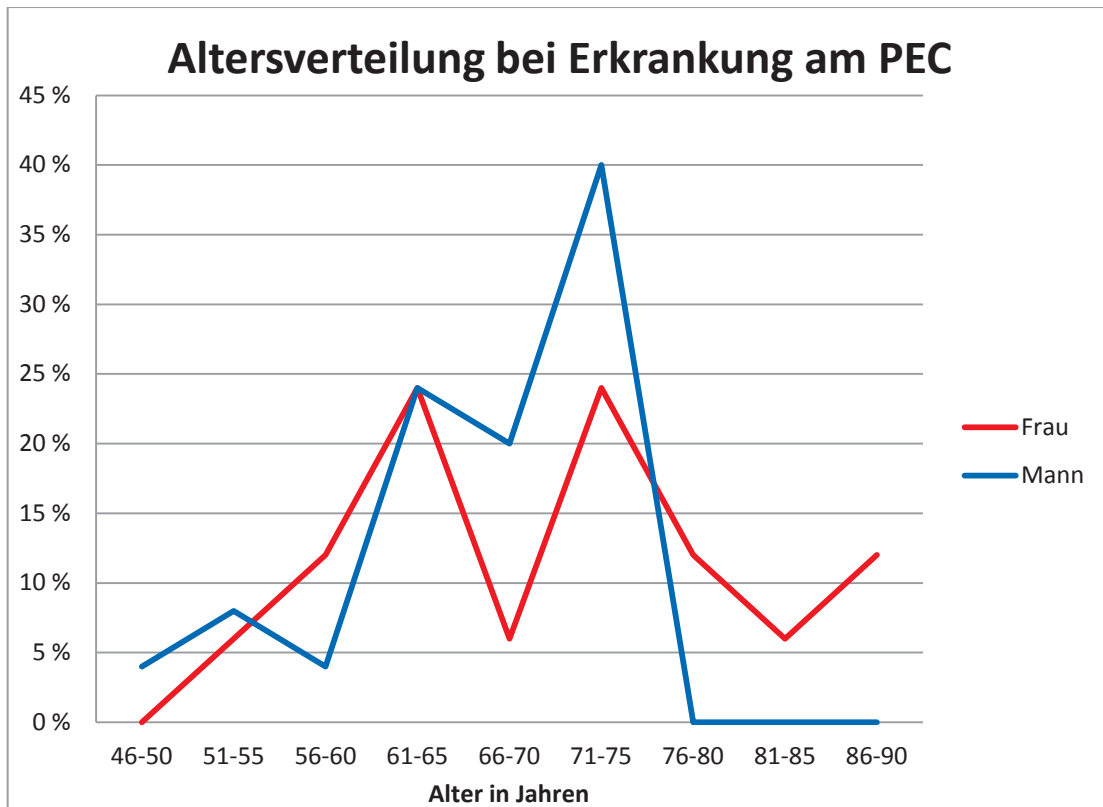


Diagramm 2: Altersverteilung der an einem PEC erkrankten Frauen und Männer

Vergleicht man das Alter der erkrankten Männer mit dem der erkrankten Frauen, so fällt auf, dass die Männer im Durchschnitt etwas jünger waren als die Frauen. Bei den 18 aufgenommenen Patienten lag das Durchschnittsalter der Männer bei 64,3 Jahren und das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten bei 71,5 Jahren. Verdeutlicht wird dieser Unterschied, sofern man die jüngsten und ältesten Patienten in Beziehung setzt. Der jüngste männliche Patient war 46 Jahre alt, die jüngste weibliche Patientin 60 Jahre. Der älteste erkrankte Mann war erst 75 Jahre alt und die älteste erkrankte Frau dagegen 86 Jahre alt.

Betrachtet man im Vergleich dazu wieder alle in diesem Zeitraum erkrankten Menschen, so wird dieser Altersunterschied untermauert. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 66,4 Jahren, das der Frauen bei 70,4 Jahren. Die jüngste Frau in diesem Zeitraum war 54 Jahre alt, der jüngste Mann 46 Jahre. Die älteste Frau war 86 Jahre alt, der älteste Mann dagegen 75 Jahre alt. Teilt man die Altersangaben in 5 Jahresabschnitte ein, sieht man, dass im Abschnitt 46-50 Jahre 4 % der Männer lagen, im Abschnitt 51-55 Jahre 8 % der Männer und 6 % der Frauen.

Der Abschnitt 56-60 Jahren war zu 4 % bei den Männern und zu 12 % bei den Frauen vertreten. Der Abschnitt 61-65 Jahre verteilte sich zu 24 % auf die Männer und zu 24 % auf die Frauen. Der Abschnitt 66-70 Jahre trat zu 20 % bei den männlichen und zu 6 % bei den weiblichen Patienten auf. Zu 40 % war der Altersabschnitt 71-75 Jahre bei den Männern und 24 % bei den Frauen vertreten. Die darauf folgenden Abschnitte fand man nur noch bei den weiblichen Patienten wieder, was erneut verdeutlicht, dass die erkrankten weiblichen Patienten älter waren als die männlichen Patienten. Ein Alter von 76-80 Jahren war zu 12 %, von 81-85 Jahren zu 6 % und von 86-90 Jahren war nochmal zu 12 % bei den Patientinnen vertreten.

## 4.2 Tumor und Metastasen

### 4.2.1 Lokalisation des Tumors

Beim Vergleich der Ergebnisse, wo das PEC am häufigsten auftrat, wird sehr schnell ersichtlich, dass eine Region dominant überwog. Diese Region war der Mundboden. Hier trat das PEC zu 31 % auf. Der zweitgrößte Bereich war die Zunge. Zu 19 % war diese bei einem PEC im Mundraum betroffen. Die Regionen Alveolarfortsatz sowie submandibulärer Bereich, das heißt innerhalb der Halsdreiecke, lagen mit 14 % gleich auf. Dicht gefolgt waren die beiden Regionen von der Lippe (Ober- und Unterlippe zusammengefasst), die zu 12 % betroffen waren. Mit 10 % trat das PEC am Planum buccale vergleichsweise selten auf.

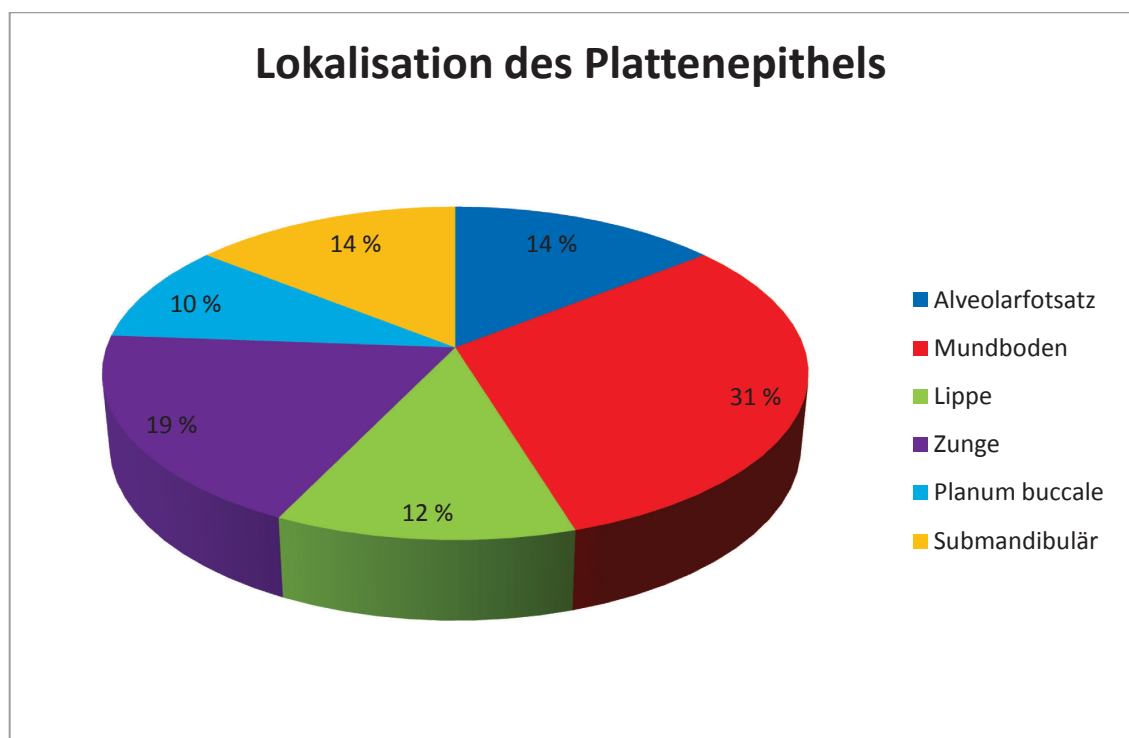


Diagramm 3: Häufigkeitsverteilung des Auftretens des Plattenepithelkarzinoms nach Regionen

## 4.2.2 Lokalisation der Metastasen

Bei der Analyse, ob bei der Verteilung der LK-Metastasen, welche präoperativ mittels Sonographie lokalisiert wurden, bestimmte Level favorisiert werden, muss man zunächst zwischen der rechten und der linken Halsseite unterscheiden. Des Weiteren ist es wichtig zu wissen, dass die Ergebnisse lediglich die Häufigkeit der beteiligten Level wiedergeben und nicht eine quantitative Wertung, wie viele LK-Metastasen jeweils in den einzelnen Halsleveln vorkamen.

Insgesamt befanden sich 62 % der lokalisierten LK-Metastasen in der rechten Halsseite und 38 % der mit Sonographie ermittelten LK-Metastasen in den Leveln der linken Halsseite. Auf der rechten Halsseite waren das Level Ib und das Level IIa am häufigsten mit jeweils 19 % betroffen. Mit einem großen Abstand folgten die Level Ia und III am zweithäufigsten mit jeweils 6 %. Die Level IIb und IV waren zu nur 3 % von LK-Metastasen befallen, die Level Va und Vb gar nicht.

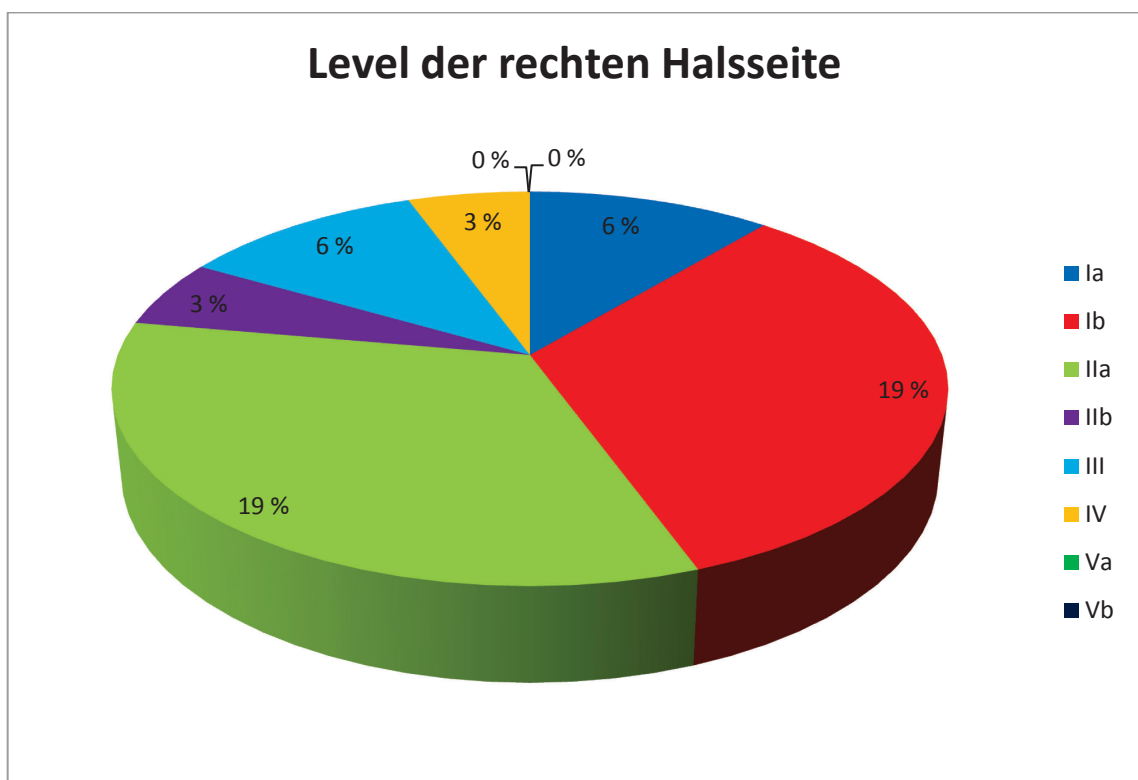


Diagramm 4: Verteilung der Lymphknotenmetastasen in den Leveln der rechten Halsseite

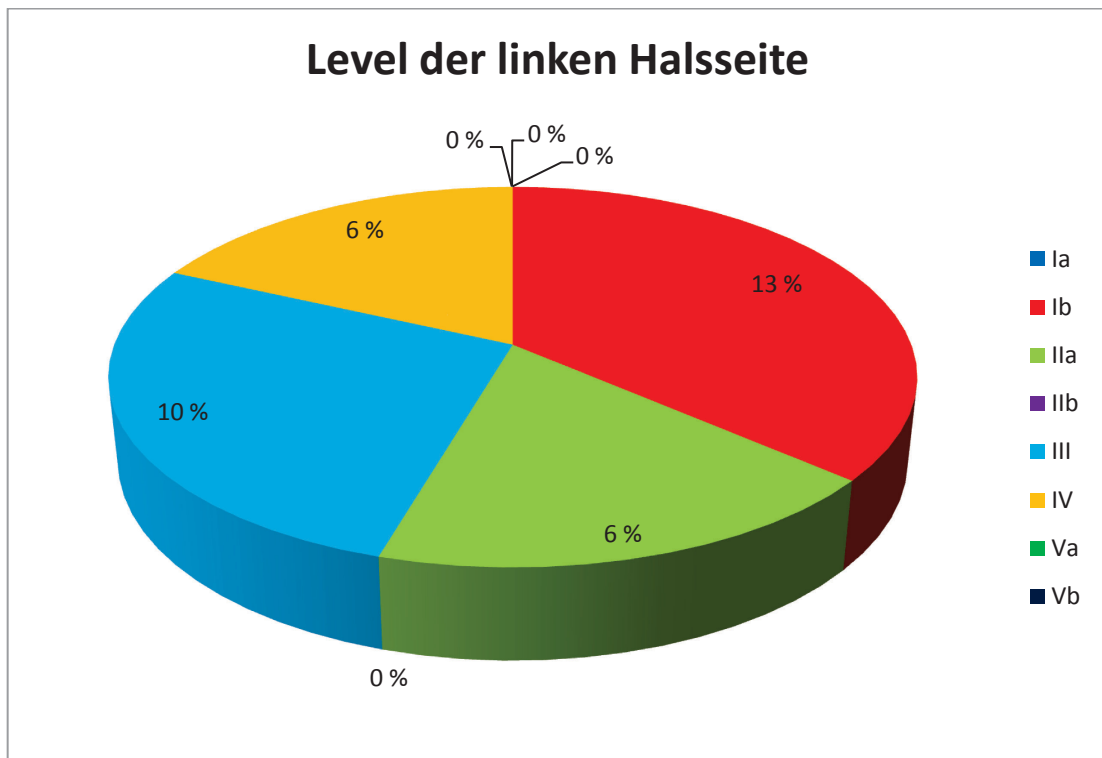


Diagramm 5: Verteilung der Lymphknotenmetastasen in den Leveln der linken Halsseite

Im Vergleich zur rechten Seite unterschied sich das Vorkommen der LK-Metastasen auf der linken Halsseite dadurch, dass andere Level beteiligt waren.

Am häufigsten befanden sich die LK-Metastasen auf der linken Seite mit 13 % in Level Ib. Am zweithäufigsten kamen die Metastasen zu 10 % in Level III vor. Zu 6 % traten sie in Level IIa und IV auf. Wie auf der rechten Halsseite auch, zeigten die Level Va und Vb keinen Metastasenbefall und darüber hinaus ebenfalls nicht die Level Ia und IIb. Insgesamt kann man zusammenfassen, dass sich mehr LK-Metastasen auf der rechten Seite manifestierten und die Level I und II deutlich häufiger betroffen waren als die Level III und IV. Level V war auf beiden Halsseiten gar nicht betroffen.

Neben der Lokalisation der LK-Metastasen innerhalb der Level ist es auch interessant zu analysieren, wie viele Patienten ein reines ipsilaterales Vorkommen von LK-Metastasen haben und wie viele Patienten bereits bei der Diagnose der LK-Metastasen ein kontralaterales Vorkommen der Metastasen aufweisen. Für diese Analyse wurden wieder die präoperativen Ergebnisse der Sonographie verwendet.

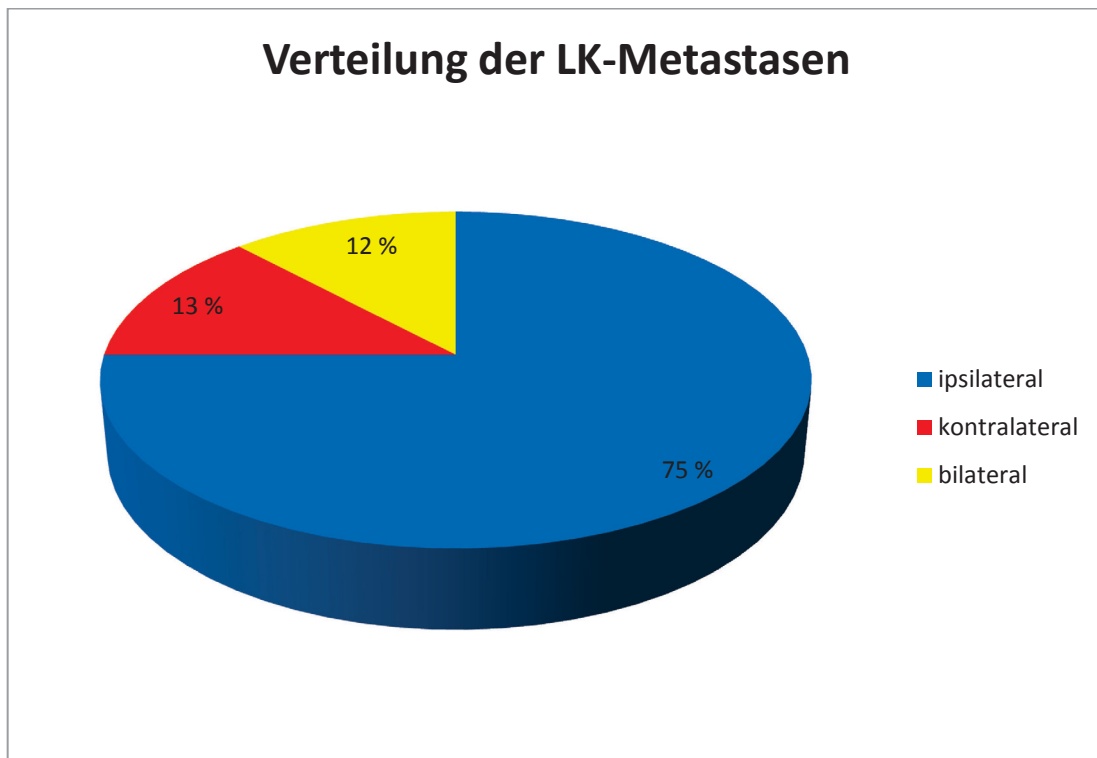


Diagramm 6: **Verteilung der Lymphknotenmetastasen nach ipsilateralem und kontralateralem Auftreten**

Bei der Analyse wurde ersichtlich, dass von den sonographierten Patienten etwas mehr als die Hälfte (52 %) einen N+ Lymphknotenstatus haben. Von diesen Patienten hatten wiederum 75 % ein ipsilaterales Vorkommen der LK-Metastasen, nur 13 % ein kontralaterales und lediglich 12 % ein bilaterales Vorkommen.

Postoperativ veränderte sich die Verteilung der LK-Metastasen nur gering. Das ipsilaterale Vorkommen dominierte weiterhin mit 74 %, der bilaterale Anteil stieg um 3 % auf insgesamt 15 % an und das kontralaterale Auftreten war um 2 % auf insgesamt 11 % gesunken.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in dieser Studie das ipsilaterale Vorkommen der LK-Metastasen deutlich gegenüber dem kontralateralen und dem bilateralen Vorkommen überwiegt.

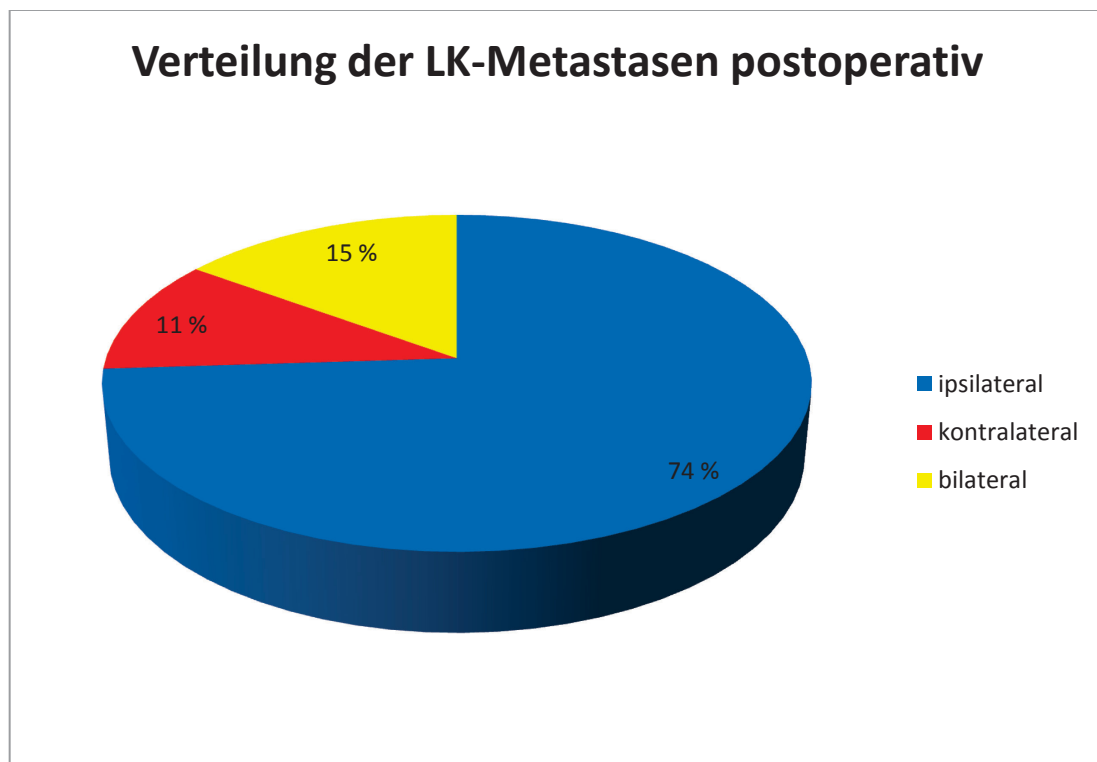


Diagramm 7: Verteilung der Lymphknotenmetastasen postoperativ nach ipsilateralem und kontralateralem Auftreten

### 4.2.3 Staging

Bei allen Patienten, die in dem Zeitraum der Studie an einem PEC erkrankt waren oder bei denen der Verdacht eines PEC bestand und deren Tumor entfernt wurde, konnte das Staging des Tumors histologisch festgelegt werden. Es muss jedoch beachtet werden, dass nicht immer alle Einheiten des TNM-Systems (T-, N-, M-, G-, R-, L-) bestimmt werden konnten. Betrachtet man die einzelnen Komponenten (T-, N-, M-, G-, R-, L-) des Staging-Systems, so wird deutlich, dass bei den analysierten Tumoren unserer Patienten das T1-Staging mit 40 % am häufigsten vorkam. Zu 33 % kam das T2-Staging vor. T3 und T4 lagen mit jeweils 13 % gleich auf.

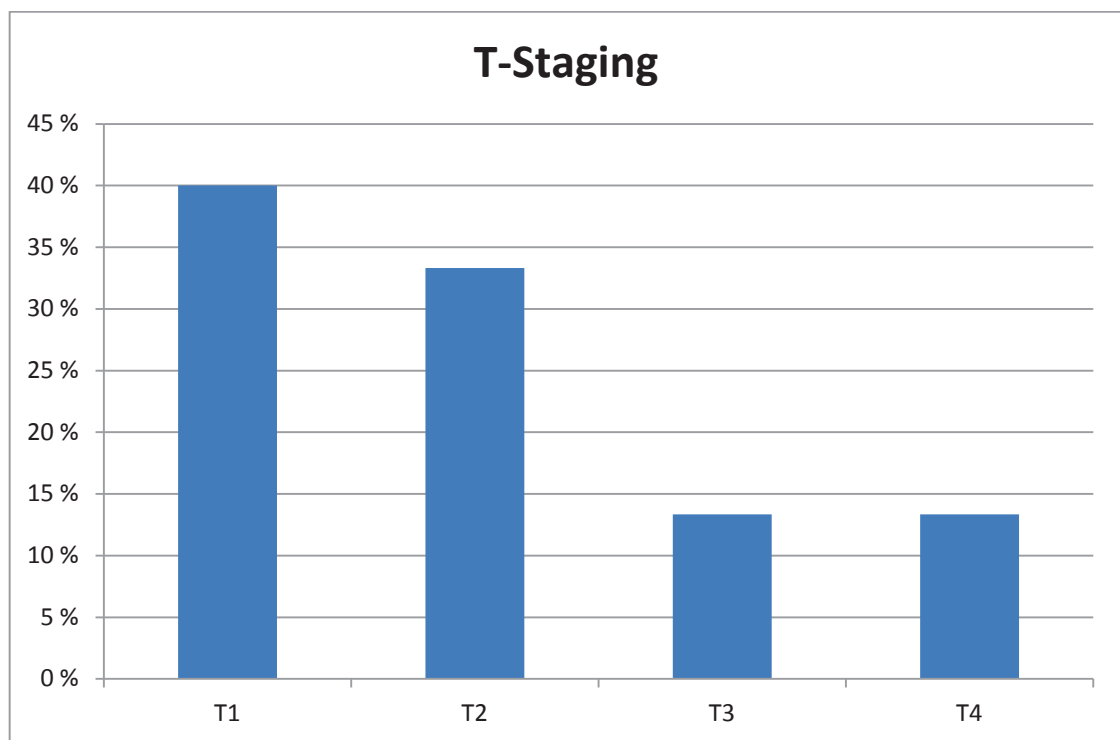


Diagramm 8: Häufigkeitsverteilung des T-Stagings bei dem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Die Beteiligung der Lymphknoten war am häufigsten im Stadium N1 und N2 anzutreffen. Das N1-Stadium war mit 36 % und das N2-Stadium mit 32 % zu bestimmen. Das Stadium N3 trat mit 8 % auf. Bei 24 % der histologisch analysierten Lymphknotenresektaten war das Ergebnis ein N0-Stadium.

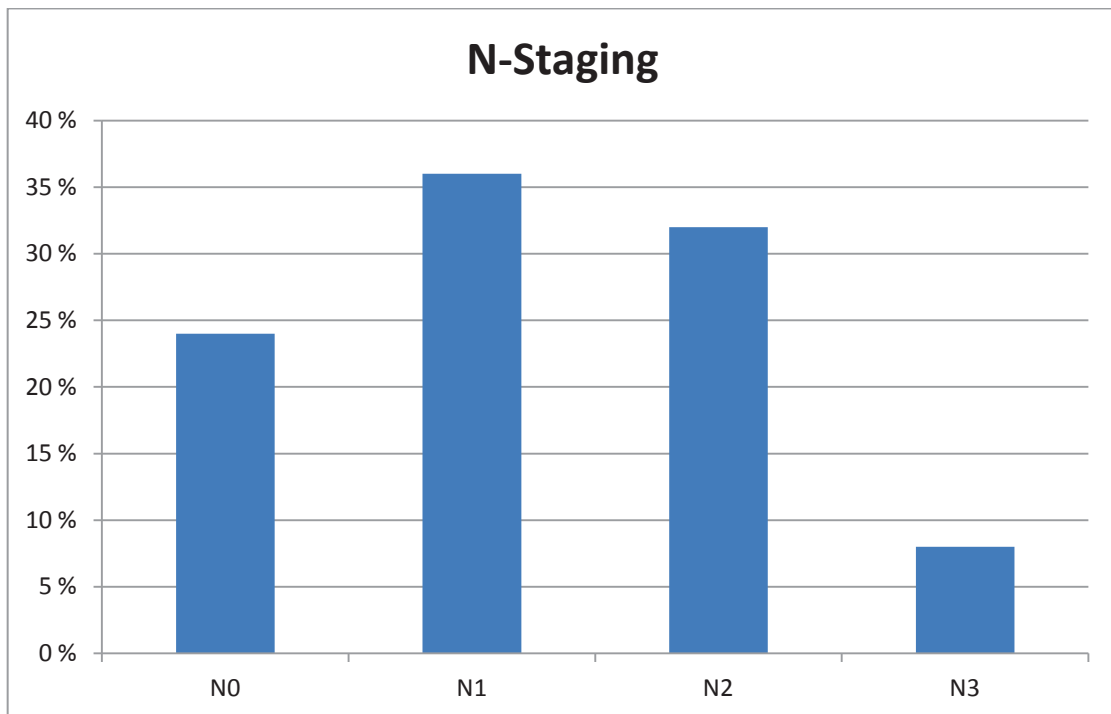


Diagramm 9: Häufigkeitsverteilung des N-Stagings bei dem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Geht man nun noch einen Schritt weiter und vergleicht dieses postoperative N-Staging mit dem präoperativen N-Staging, so werden Abweichungen deutlich.

Präoperativ hatten wir ein positives N-Staging bei 52 % der Patienten. Postoperativ hingegen haben wir bei 61 % der erkrankten Personen ein positives N-Staging. Zum einen sind aus N0-Stadien N+-Stadien geworden und zum anderen hat sich die Verteilung der LK-Metastasen bei bereits positiven N-Stagings verändert, so dass neue Halslevel betroffen waren. 16 % der postoperativen N+-Stadien waren präoperativ ein N0-Stadium. Vergleicht man dies mit den präoperativen N0-Patienten, so zählen 20 % der klinischen N0-Patienten postoperativ zu der Gruppe der N+-Patienten. Bei 21 % des postoperativen N-Stagings waren neue Level betroffen, welche bei der präoperativen Untersuchung keine Besonderheiten zeigten. In nur einem Fall war ein präoperativ betroffenes Level bei der histologischen Untersuchung doch nicht positiv, so dass der präoperative N+-Status sich zu einem postoperativen N0-Status veränderte. Ebenfalls

nur bei einem Patienten war präoperativ sowie postoperativ nur ein Level betroffen, die Lokalisation des Levels stimmte jedoch nicht überein.

Bei der Analyse der betroffenen Halslevel präoperativ im Vergleich zu postoperativ wurde lediglich darauf geachtet, ob ein weiteres oder anderes Level betroffen war. Es spielte jedoch keine Rolle, ob die Anzahl der Metastasen sich im Vergleich zur präoperativen Diagnose verändert hatte, da die Anzahl der LK-Metastasen innerhalb eines Levels die Therapie nicht beeinflusst. Ob jedoch ein weiteres vorher nicht als betroffen erkannt Level positiv befallen ist, ändert dies sehr wohl die Therapie.

Fasst man alle veränderten Level zusammen, so kann man schlussendlich nicht sagen, dass präoperativ vor allem ein bestimmtes Level zu hoch oder zu niedrig eingestuft wurde. Welche Halslevel zwischen dem präoperativen und postoperativen Befund variieren, verteilt sich nämlich relativ weit.

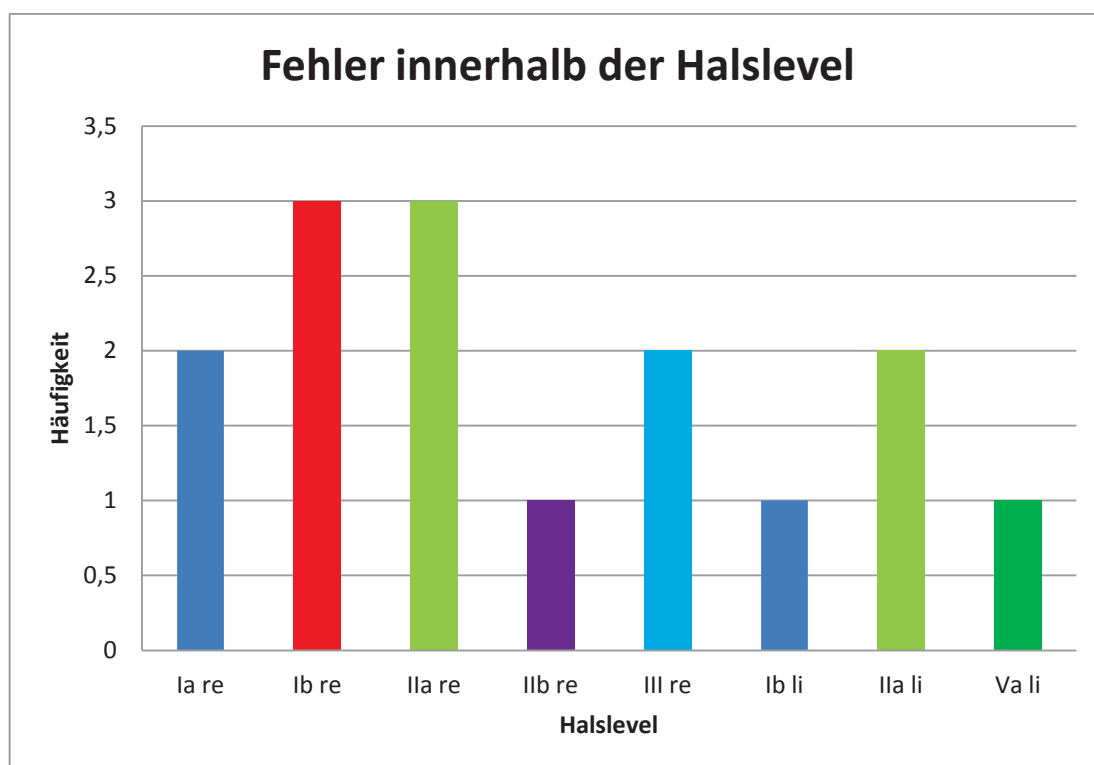


Diagramm 10: **Häufigkeitsverteilung der fehlerhaften Analyse präoperativ im Vergleich zu postoperativ in Bezug auf das Auftreten von LK-Metastasen innerhalb der einzelnen Level**

Die Auflistung der veränderten Level zeigt einerseits eine relativ große Breite der Level, in welchen ein Fehler bei der Diagnose der LK-Metastasen vorgekommen ist. Andererseits ist die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Level relativ gering. Etwas öfter kam ein Fehler in der Bewertung der Level Ib rechts und IIa rechts vor, wohingegen Level IIb rechts, Ib links und Va links weniger falsch eingeschätzt wurden.

Der Abstand zwischen den weniger und häufiger falsch bestimmten Leveln ist jedoch gering.

Die Analyse des G-Stagings war sehr prägnant. Mit 79 % war das G2-Stadium am häufigsten vertreten. Am zweithäufigsten kam das G3-Stadium mit 18 % vor. Zu 4 % war das G1-Stadium vertreten.

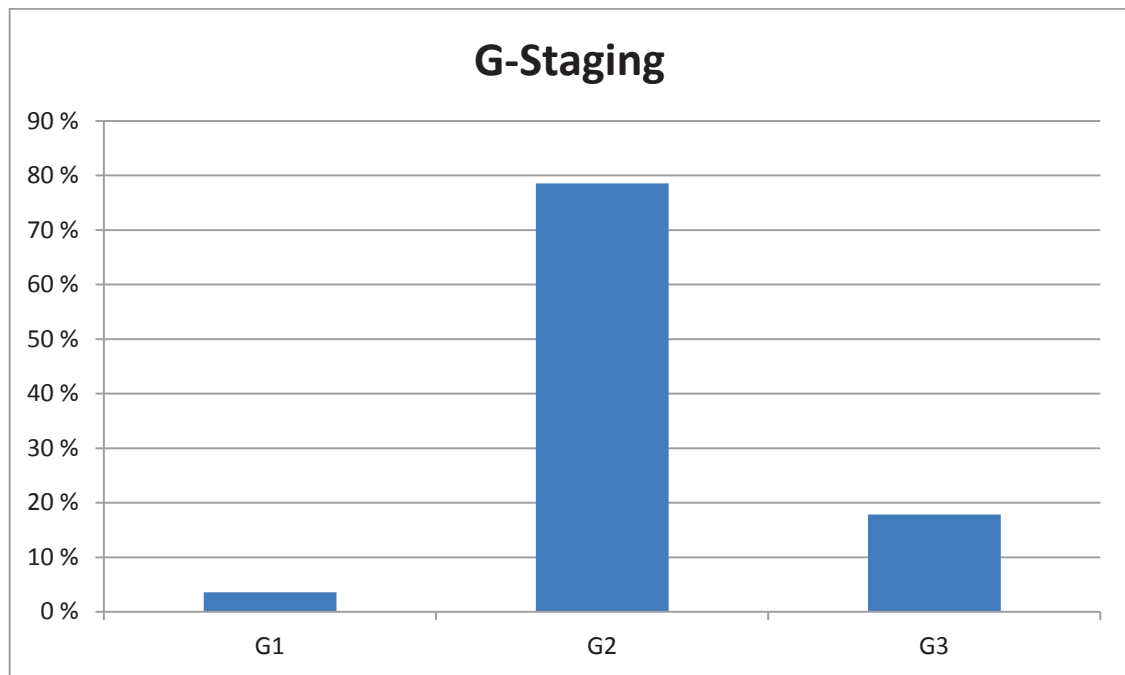


Diagramm 11: Häufigkeitsverteilung des G-Stagings bei dem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Die Analyse der letzten Komponenten (M-, R-, L-) verdeutlicht, dass diese Komponenten nur bei wenigen Patienten vertreten waren.

Das Stadium M1 trat nur mit 3 % auf. Das R-Stadium war am häufigsten im R0-Stadium anzutreffen. Dieses erreichte 75 %. R1 war zu 18 % und R2 war zu 7 % vertreten. Bei den meisten Patienten mit einem R1-, R2-Stadium handelte es sich um ein Initialstaging mit niedrigem T-Staging (T1, T2), so dass bei diesen Patienten nachresiziert wurde. Lediglich bei einem Patienten handelte es sich um einen Rezidivfall im Tumorstadium pT4, weshalb die Therapie aus rein palliativer Intention unternommen wurde. Das L-Staging war am häufigsten im L0-Stadium mit 63 % zu verzeichnen. Mit 37 % war das L1-Stadium bei den Patienten vertreten.

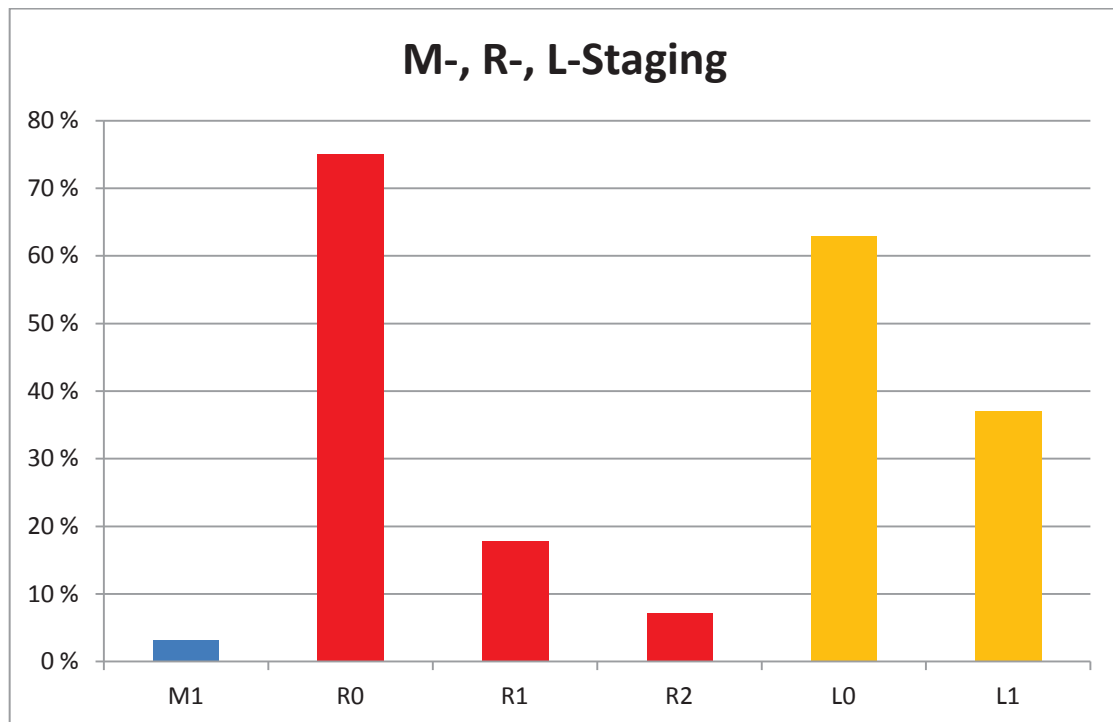


Diagramm 12: Häufigkeitsverteilung des M-, R-, L-Stagings bei dem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

## 4.3 Analyse der Untersuchungsmethoden

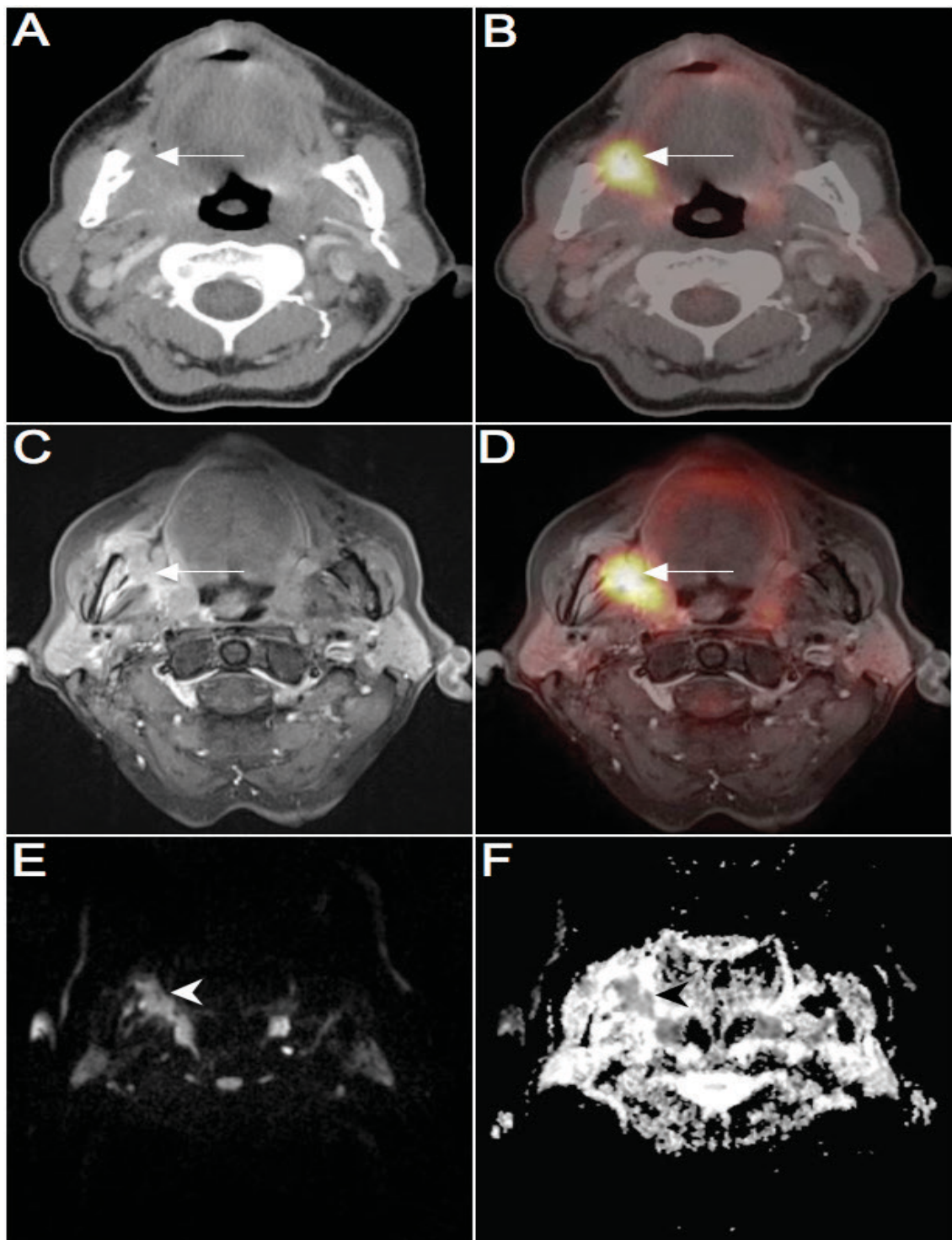
### 4.3.1 Primärtumor

Von den 18 in die komplette Studie aufgenommenen Patienten konnte bei 15 ein PEC in der Mundhöhle aufgedeckt werden: Bei einem Patienten dagegen war der Tumor histologisch nicht zu diagnostizieren (pTx). Bei dem Patienten mit dem nicht diagnostizierbaren Tumor handelte es sich um das CUP-Syndrom (Cancer of unknown Primary). Klinisch waren lediglich Metastasen im Level Va links ersichtlich, der Primärtumor konnte jedoch nicht lokalisiert werden. Zehn (67 %) der Primärtumore wurden durch angewandte bildgebende Technik entdeckt: Fünf der Primärtumore waren auch durch das FDG-PET/CT, FDG-PET/MRT und DWI nicht darstellbar. Von diesen fünf nicht darstellbaren Tumoren wurden drei hinterher pathologisch als T1 eingestuft, zwei als T2 und T3. Die Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und die Genauigkeit für die korrekte Bestimmung des primären Tumor-Stagings ergaben folgende Werte:

|                             | Sensitivität | Spezifität | PPV  | NPV  | Genauigkeit<br>T-Staging |
|-----------------------------|--------------|------------|------|------|--------------------------|
| FDG-<br>PET/CT              | 46 %         | 40 %       | 63 % | 25 % | 44 %                     |
| FDG-<br>PET/MRT             | 50 %         | 50 %       | 75 % | 25 % | 50 %                     |
| FDG-<br>PET/MRT<br>plus DWI | 36 %         | 40 %       | 57 % | 22 % | 38 %                     |

Tabelle 1: **Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich der Analyse der Untersuchungsmethoden hinsichtlich des T-Stagings**

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Genauigkeit für die Festlegung des korrekten Tumor-Stagings vom FDG-PET/MRT verglichen mit dem FDG-PET/CT ( $p=1,0$ ) und verglichen mit dem PET/MRT plus DWI ( $p=1,0$ ). Des Weiteren gab es auch keinen signifikanten Unterschied in der Genauigkeit des Tumor-Stagings zwischen dem FDG-PET/CT und dem FDG-PET/MRT plus DWI ( $p=0,480$ ). Verglichen mit den histopathologischen Ergebnissen wurden beim FDG-PET/CT und dem FDG-PET/MRT plus DWI zwei Tumore beim Staging zu hoch eingestuft und ein Tumor zu niedrig. Beim FDG-PET/MRT ohne DWI war dagegen jeweils ein Tumor zu hoch und ein Tumor zu niedrig eingestuft worden.



**Abb. 7: Darstellung eines Primärtumors mit den verschiedenen bildgebenden Techniken**

Das transversale kontrastverstärkte CT (A) zeigt eine als krank-definierte Weichgewebssmasse, welche vom gingivalen Anteil des rechten Unterkieferwinkels aus hervorgeht. Sie zeigt ein erheblich hohes Uptake beim korrespondierenden FDG-PET/CT (B). Das transversale kontrastverstärkte T1-gewichtete MRT mit Fettunterdrückung (C) und das FDG-PET/MRT Fusionsbild (D) stellen die Tumorausbreitung in den kortikalen Knochen vom rechten Unterkiefer besser dar. Verdächtig in der Größe und der lokalen Ausbreitung ist der Tumor auch mit verstärkter Signalintensität beim b1000 DWI Bild (E) mit korrespondierendem geringem Signal in der ADC Map (F).

### 4.3.2 Lymphknotenmetastasen

Bei den 18 Patienten wurden insgesamt 29 von 288 Halsleveln pathologisch als positiv für LK-Metastasen bestätigt.

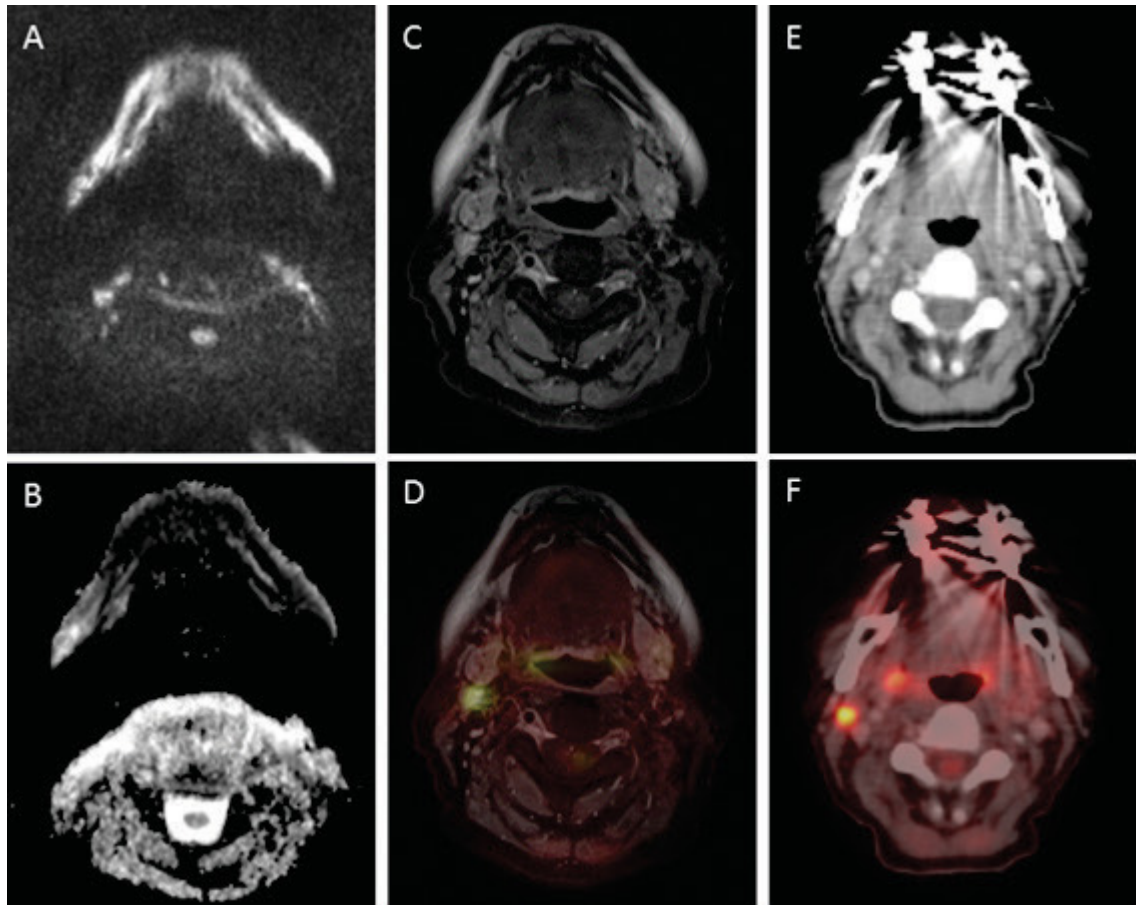


Abb. 8: Darstellung einer Lymphknotenmetastase im Level IIa mit den verschiedenen bildgebenden Techniken

Die Kombination vom DWI Bild (A) und der ADC Map (B), die Kombination vom transversalen kontrastverstärktem T1-gewichtetem MRT mit Fettunterdrückung (C) und dem FDG-PET/MRT Fusionsbild (D) und dem transversalen kontrastverstärkten CT (E) sowie dem FDG-PET/CT (F) zeigen diese LK-Metastase im rechten Level IIa.

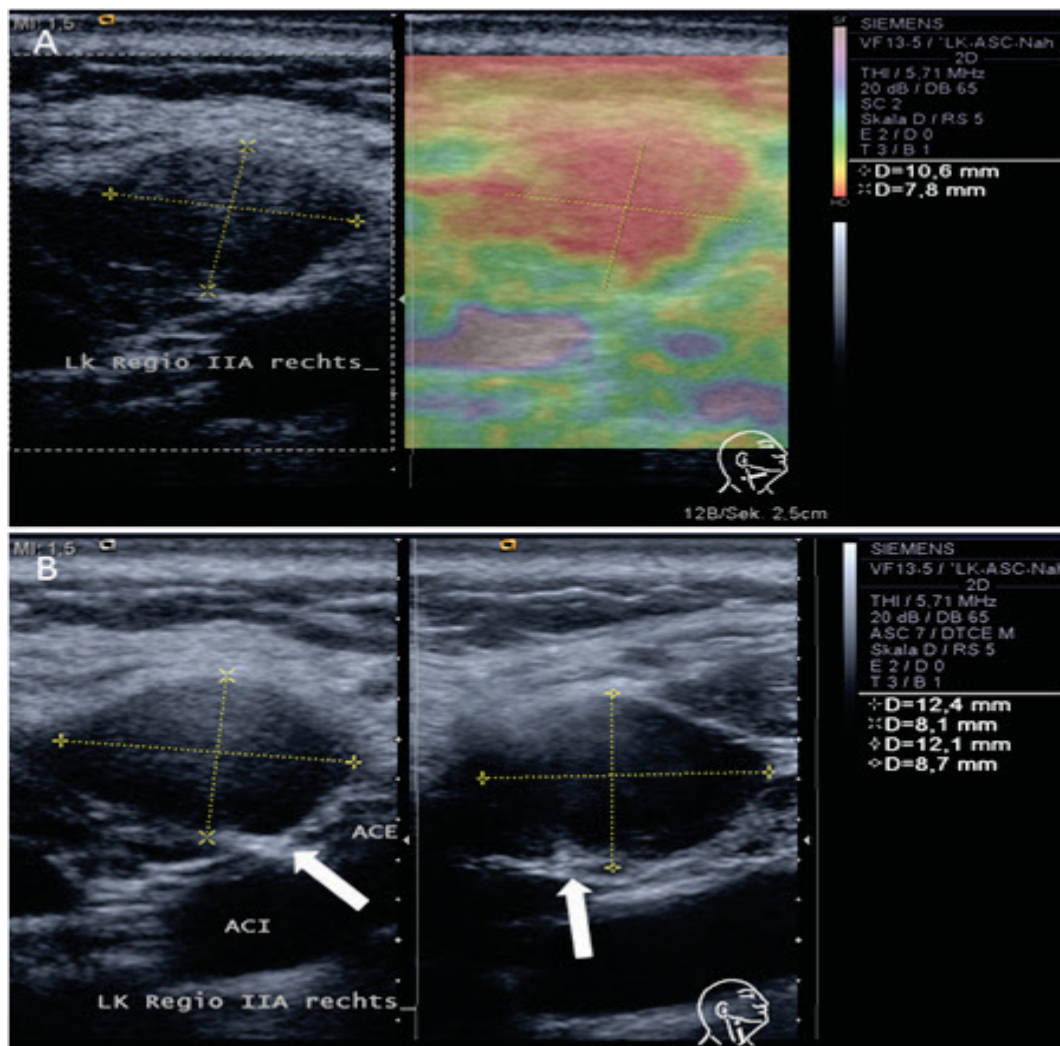


Abb. 9: Darstellung einer Lymphknotenmetastase mittels Sonographie

A) Bei der Sonoelastographie erscheint derselbe LK überwiegend mit roten Bereichen, die mehr als 50,00 % des Durchmessers ausmachen. Die roten Bereiche überschreiten die Grenzen des LK in fast der Hälfte des Kreisumfangs. Der LK wurde als malignös eingestuft.

B) Die graustufige Sonographie von einer Lymphknotenmetastase an der Bifurkation der Karotis im Level Ila auf der rechten Seite wurde aufgrund der fast runden Form (L/S-Achsenverhältnis  $< 2$ ), dem Fehlen des Hilus (weißer Bereich), den Gefäßen des Hilus und aufgrund des überwiegend verminderten Musters des Echos im Vergleich zum umliegenden Gewebe als Metastase eingestuft.

Die Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und die Genauigkeit für die Diagnostik von LK-Metastasen bei der pro-Level-Basis ergaben folgende Werte:

|                         | Sensitivität | Spezifität | PPV  | NPV  | Genauigkeit<br>LK-<br>Metastasen |
|-------------------------|--------------|------------|------|------|----------------------------------|
| FDG-PET/CT              | 30 %         | 97 %       | 56 % | 92 % | 90 %                             |
| FDG-PET/MRT             | 52 %         | 96 %       | 59 % | 94 % | 91 %                             |
| FDG-PET/MRT<br>plus DWI | 53 %         | 97 %       | 67 % | 95 % | 92 %                             |
| Sonographie             | 63 %         | 99 %       | 86 % | 96 % | 95 %                             |

**Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich der Analyse der Untersuchungsmethoden hinsichtlich der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen**

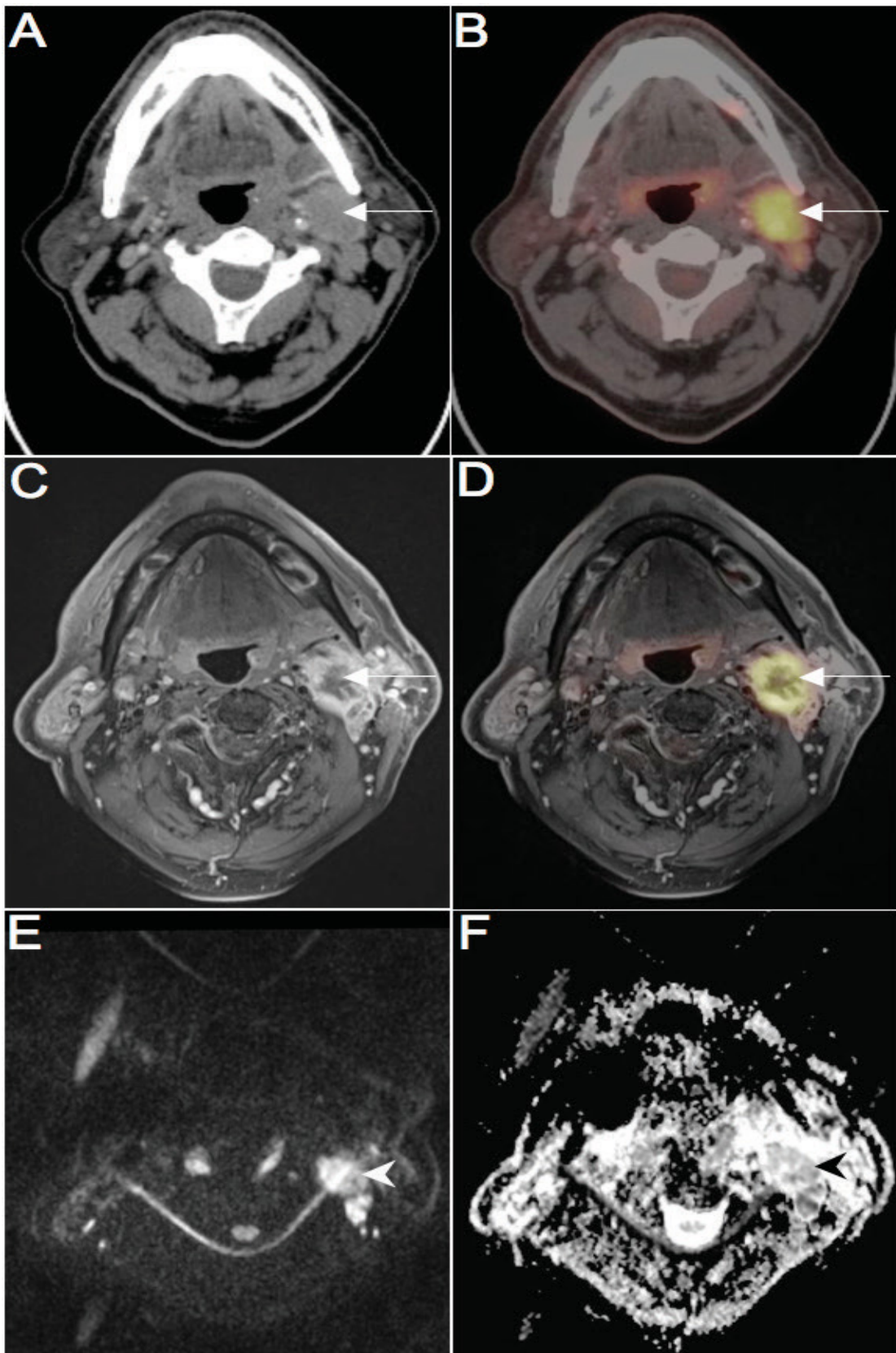
Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Genauigkeit der Diagnostik von LK-Metastasen zwischen dem FDG-PET/MRT und dem FDG-PET/CT ( $p=0,839$ ) und ebenfalls keinen Unterschied zwischen dem FDG-PET/MRT plus DWI und dem FDG-PET/CT ( $p=0,286$ ). Auch zwischen dem FDG-PET/MRT und dem FDG-PET/MRT plus DWI gab es bezüglich der Genauigkeit der Diagnostik von LK-Metastasen keinen ausschlaggebenden Unterschied ( $p=0,134$ ). Ein signifikanter Unterschied fiel jedoch auf zwischen der Genauigkeit der Diagnostik der Sonographie und dem FDG-PET/CT ( $p=0,009$ ) im Gegensatz zum geringen Unterschied zwischen dem FDG-PET/MRT und der Sonographie ( $p=0,223$ ). Ebenso wenig gab es einen Unterschied zwischen dem FDG-PET/MRT plus DWI und der Sonographie ( $p=0,115$ ).

Die häufigsten falsch negativen LK wurden im Halslevel Ib, IIa und III gefunden.

|            | False Negative Lymph Nodes |                 |                         | False Positive Lymph Nodes |                 |                         |
|------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|
|            | (n)                        |                 |                         | (n)                        |                 |                         |
| Neck Level | FDG-<br>PET/CT             | FDG-<br>PET/MRI | FDG-<br>PET/MRI<br>+DWI | FDG-<br>PET/CT             | FDG-<br>PET/MRI | FDG-<br>PET/MRI<br>+DWI |
| Ia         | 0                          | 0               | 0                       | 0                          | 0               | 0                       |
| Ib         | 5                          | 5               | 5                       | 1                          | 2               | 0                       |
| IIa        | 5                          | 2               | 2                       | 2                          | 0               | 0                       |
| IIb        | 1                          | 0               | 0                       | 1                          | 2               | 2                       |
| III        | 6                          | 4               | 5                       | 2                          | 4               | 3                       |
| IV         | 3                          | 1               | 1                       | 1                          | 2               | 0                       |
| Va         | 1                          | 1               | 1                       | 0                          | 1               | 1                       |
| Vb         | 0                          | 0               | 0                       | 0                          | 0               | 0                       |

**Tabelle 3: Zusammenfassung des Auftretens der falsch negativen und falsch positiven Lymphknotenmetastasen in den verschiedenen Halsleveln**

In Level IIa traten beim FDG-PET/MRT und dem FDG-PET/MRT plus DWI nur lediglich zwei falsch negative LK-Metastasen auf, wohingegen bei der Sonographie drei falsch negative und beim FDG-PET/CT bereits fünf falsch negative LK-Metastasen festgestellt wurden. Falsch positive LK-Metastasen häuften sich vor allem im Halslevel III an.



**Abb. 10: Darstellung einer großen fraglichen Lymphknotenmetastase mit zentraler Nekrose auf der linken Halsseite in Level IIa**

Das transversale kontrastverstärkte CT (A), das FDG-PET/CT (B), das kontrastverstärkte T1-gewichtete MRT mit Fettunterdrückung (C), die FDG-PET/MRT Fusion (D) sowie die Darstellung und Kombination vom DWI Bild (E) und der ADC Map (F) zeigen jeweils die LK-Metastase mit zentraler Nekrose.

### 4.3.3 Lymphknotenstaging

Das Lymphknoten-Staging wurde mittels FDG-PET/MRT bei 8 von 18 Patienten, mittels FDG-PET/MRT plus DWI bei 9 von 18, mittels Sonographie bei 12 von 18 und mittels FDG-PET/CT bei jeweils 5 von 18 Patienten korrekt bestimmt. Das N-Staging war mittels FDG-PET/MRT 4 mal zu hoch und 6 mal zu niedrig eingestuft worden. Das FDG-PET/MRT plus DWI ermittelte 3 zu hohe und ebenfalls 6 zu niedrige N-Stagings, bei der Sonographie erhielten wir lediglich 1 zu hoch eingestuftes und 5 zu niedrig eingestufte LK-Stagings. Mittels FDG-PET/CT wurde das N-Staging bei 5 Patienten zu hoch eingestuft und bei 8 Patienten zu niedrig. Die Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und die Genauigkeit des N-Stagings ergaben folgende Werte:

|                             | Sensitivität | Spezifität | PPV  | NPV  | Genauigkeit<br>N-Staging |
|-----------------------------|--------------|------------|------|------|--------------------------|
| FDG-<br>PET/CT              | 36 %         | 43 %       | 50 % | 30 % | 39 %                     |
| FDG-<br>PET/MRT             | 46 %         | 43 %       | 56 % | 33 % | 44 %                     |
| FDG-<br>PET/MRT<br>plus DWI | 46 %         | 57 %       | 63 % | 40 % | 50 %                     |
| Sonographie                 | 55 %         | 86 %       | 86 % | 45 % | 67 %                     |

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich der Analyse der Untersuchungsmethoden hinsichtlich des N-Stagings

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Genauigkeit der Bestimmung des Lymphknoten-Stagings zwischen dem FDG-PET/CT und dem FDG-PET/MRT ( $p=1,0$ ) ebenso wie zwischen dem FDG-PET/CT und dem FDG-PET/MRT plus DWI ( $p=0,617$ ). Auch zwischen dem FDG-PET/MRT und der Sonographie ( $p=0,219$ ) oder zwischen dem FDG-PET/MRT plus DWI und der Sonographie ( $p=0,125$ ) wurde kein ausschlaggebender Unterschied gefunden. Schlussendlich gab es auch keinen Unterschied für das Lymphknoten-Staging bezüglich der Anwendung des FDG-PET/MRT verglichen mit dem FDG-PET/MRT plus DWI ( $p=1,0$ ).

## **5 Diskussion**

### **5.1 Patientengut**

#### **5.1.1 Geschlecht der Patienten**

Unser Ergebnis, dass bei der Erkrankung an einem Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle mehr Männer als Frauen betroffen sind, lässt sich mittels anderer Studien weitestgehend bestätigen. In unserer Studie waren zu 60 % die Männer und zu 40 % die Frauen betroffen, was ein Verhältnis von ca. 3 Männern zu 2 Frauen ergibt. In der Literatur findet man sehr ähnliche Ergebnisse. Es wird von einer geschlechtlichen Verteilung von 64 % Männer zu 36 % Frauen (El-Husseiny, Kandil et al. 2000) oder 55 % Männer zu 45 % Frauen (Razavi, Siadat et al. 2012) berichtet. Auch Keski-Säntti und Kontio et al. zeigen in ihrer Studie, dass von 46 Patienten 27 Männer und 19 Frauen an einem PEC erkrankten (Keski-Säntti, Kontio et al. 2008). Löhler und Gerstner et al. kommen in einer aktuellen Studie auf ein sehr ähnliches Ergebnis. In ihrer Studie waren 56,6 % der Männer und 43,4 % der Frauen an Krebs erkrankt (Löhler, Gerstner et al. 2013). Sucht man nach dem Zahlenverhältnis der an einem PEC erkrankten Menschen, so findet man sehr häufig das Ergebnis Männer 2 : 1 Frau wie auch in der Studie von Charabi und Topping et al. (Charabi, Topping et al. 2000). Etwas abweichend von unserem Ergebnis findet man zahlreiche Studien, in denen ebenfalls mehr Männer als Frauen erkrankten, das Verhältnis jedoch deutlich mehr auf die Seite der Männer verschoben ist. Häufig liest man prozentuale Ergebnisse von über 80 % der Männer zu unter 20 % der Frauen (Pericot, Escriba et al. 2000, Kessler, Grabenbauer et al. 2007). Verdeutlicht wird diese Verschiebung der erkrankten Patienten, wenn man sich die Anzahl der Patienten anschaut. Es wird von 145 Männern zu 79 Frauen (Wensing, Merckx et al. 2010) oder 55 Männern zu lediglich 14 Frauen (Jang, Wu et al. 2008) berichtet. Wieso diese Studien eine solche Dominanz an erkrankten Männern verzeichnen konnten, lässt sich nur vermuten. Die Studien wurden zum einen über einen deutlich längeren Zeitraum geführt (von 6 bis 14 Jahren) und teilweise wurde neben der Mundhöhle auch der Oropharynx mit einbezogen.

Ergebnisse, die von unserem komplett abweichen, findet man in der Literatur nur sehr wenige. In einer Studie liegt der Männeranteil bei 92,2 % und der Frauenanteil bei nur 7,8 % (Schwager, Nebel et al. 2000). Im Unterschied zu unserer Arbeit untersucht diese

Studie von Schwager und Nebel et al. speziell die Erkrankung an einem Zweitkarzinom. Eine andere Studie hingegen kommt mit 41 erkrankten Männern und 39 erkrankten Frauen auf ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis der Geschlechter (Keski-Santti, Atula et al. 2006). Auch diese Studie hat mit der untersuchten Erkrankung des PECs an der Zunge einen anderen Schwerpunkt.

Insgesamt kann man festhalten, dass sich unser Ergebnis sehr gut in der Literatur widerspiegelt und der Frauenanteil in den letzten Jahren deutlich angestiegen ist (Reddy, Cundall-Curry et al. 2010), so dass man von einem früheren Verhältnis Männer 10:1 Frau eher bei einem Verhältnis von 3:1 angekommen ist (Kademani 2007), da die Frauen ihren Alkohol- und Zigarettenkonsum deutlich erhöht haben. Auch Mousavi und Gouya et al. spiegeln diesen Trend in ihrer Studie wider (Mousavi, Gouya et al. 2009).

### **5.1.2 Alter der Patienten**

Die Analyse des Alters unserer Patienten ergab, dass die Männer im Durchschnitt bei der Erkrankung an einem Plattenepithelkarzinom jünger waren als die Frauen. Diese Tatsache findet man in anderer Literatur ebenfalls wieder. Das durchschnittliche Alter unserer männlichen Patienten lag bei 66,4 Jahren, das der weiblichen Erkrankten bei 70,4 Jahren. In vielen Studien wie z.B. bei Kruse und Bredell et al. liest man, dass die Männer bei Erkrankung jünger sind als die Frauen. In dieser Studie lag das mittlere Alter der männlichen Patienten bei 61,04 Jahren, das der Frauen bei 65,36 Jahren (Kruse, Bredell et al. 2011). Weiter unterstützt wird dieser Trend von Schwager und Nebel et al., bei denen das Alter der Männer um die 55,1 Jahre und das der Frauen um die 56,6 Jahre lag und die meisten Patienten in dieser Studie in den Altersgruppen 51-55 sowie 55-60 Jahre wiederzufinden waren (Schwager, Nebel et al. 2000). Vergleicht man diese Ergebnisse mit unseren, so fällt auf, dass das mittlere Alter in beiden Studien insgesamt niedriger als bei uns ist. Weshalb dies der Fall ist, kann nicht eindeutig geklärt werden.

Eine einzige Studie widerspricht unserem Ergebnis. In dieser Studie ist das Alter der Männer mit 61,7 Jahren höher als das der Frauen mit 58,5 Jahren (Pellitteri, Robbins et al. 1997). Diese Studie ist schon etwas älter, da sie den Zeitraum 1987 bis 1992 umfasst. Sie stellt eine Ausnahme dar.

Bei der Recherche anderer Literatur fiel auf, dass in sehr vielen Studien undifferenziert zwischen Männern und Frauen lediglich das mittlere Alter mit den meist erkrankten

Menschen angegeben wurde. Sehr häufige Angaben waren ab 50 Jahre und 65 Jahre aufwärts (Shiboski, Shiboski et al. 2000) sowie um die 55 Jahre (El-Husseiny, Kandil et al. 2000, Kessler, Grabenbauer et al. 2007). Des Weiteren wurde die Tendenz verdeutlicht, dass das Patientenalter heutzutage insgesamt niedriger ist als früher. Bei Pericot und Escriba et al. sind 42,9 % der erkrankten Patienten 55 Jahre alt und nur 19,6 % sind älter als 65 Jahre (Pericot, Escriba et al. 2000). Schwager und Nebel et al. unterstützen dieses Ergebnis, indem sie sagen, dass die Erkrankung an einem PEC in der Mundhöhle mit einem durchschnittlichen Alter von 52,1 Jahren früher beginnt als die Erkrankung im Oro- und Hypopharynx mit 54 Jahren (Schwager, Nebel et al. 2000). In einer anderen Studie ist das Erkrankungsalter noch niedriger. Sie verzeichnet eine Ersterkrankung mit Ende 20 bis Anfang 30 (Shiboski, Shiboski et al. 2000) und begründet dies zum einen mit dem deutlich früheren Konsum von Alkohol und Zigaretten und zum anderen mit dem zusätzlich neu aufgetretenen Risikofaktor des Humanen-Papilloma-Virus. Lediglich Hertrampf und Wiltfang et al., welche sich nur auf Deutschland beziehen, sagen, dass der Trend der frühzeitigeren Erkrankung zurückgeht und verdeutlichen gleichzeitig, dass dies im Vergleich zu den anderen Ländern innerhalb Europas eine Ausnahme darstellt (Hertrampf, Wiltfang et al. 2012). In aktuellen Studien aus dem Jahr 2013 wird der Trend der frühzeitigeren Erkrankung bestätigt und insofern weiter ausgeführt, als dass Männer und Frauen bei Erkrankung annähernd gleich alt sind (Diajil, Robinson et al. 2013, Lohler, Gerstner et al. 2013).

## **5.2 Tumor und Metastasen**

### **5.2.1 Lokalisation des Tumors**

Die Lokalisation des Primärtumors war in unserer Studie am häufigsten im Mundboden und mit Abstand an der Zunge wiederzufinden. Erst danach waren der Alveolarfortsatz sowie die submandibuläre Region betroffen und zum Schluss die Lippe oder seltener das Planum buccale. Auch in der Literatur waren die häufigsten Lokalisationsorte ebenfalls der Mundboden und die Zunge (Jones, Phillips et al. 1993, Diajil, Robinson et al. 2013). Ob jedoch der Mundboden oder die Zunge häufiger betroffen sind, war sehr unterschiedlich. Eine Studie unterstreicht unser Ergebnis, da in ihrer Analyse 72 von 128 PECs im Mundboden der Patienten lokalisiert waren und lediglich 25 Karzinome an der Zunge auftraten (Kessler, Grabenbauer et al. 2007). Auch Mashberg und Meyers sowie Löhler und Gerstner et al. sehen den Mundboden als häufigste Lokalisationsstelle eines PECs in der Mundhöhle gefolgt von der Zunge und anschließend dem Gaumen (Mashberg and Meyers 1976, Lohler, Gerstner et al. 2013). Neben diesen Auszügen aus der Literatur findet man zahlreiche Studien, welche die Zunge als favorisierten Lokalisationsort herausstellen. Eine Studie verdeutlicht die Dominanz der Zunge mit 57 % im Vergleich zum Mundboden mit 43 % (Dias, Kligerman et al. 2001). Bei Keski-Säntti und Kontio et al. ist der prozentuale Abstand der Lokalisation an der Zunge noch etwas deutlicher zum Mundboden (Keski-Säntti, Kontio et al. 2008). Bei einer älteren Studie von 1999 wird dieses Ergebnis ebenfalls vertreten (van den Brekel, Castelijns et al. 1999). Des Weiteren findet man Literatur, in der die Zunge als Manifestationsort an erster Stelle steht, dann aber erst das Planum buccale oder der weiche Gaumen folgen und der Mundboden erst weiter danach kommt (Dunne, Folz et al. 2004, Mishra and Sharma 2010, Anis and Gaballah 2013). Majoufre und Faucher et al. verdeutlichen, dass sowohl die Zunge als auch der Mundboden die häufigsten Stellen eines PECs sind und der Abstand hingegen nur sehr gering ist (Majoufre, Faucher et al. 1999). Lediglich eine Studie hat weder den Mundboden noch die Zunge als favorisierten Lokalisationsort im Mundraum, sondern hebt das Planum buccale hervor, welches in unserem Ergebnis an letzter Stelle steht (Chen and Chen 1996). Zum einen stellt diese Studie eine Ausnahme dar und zum anderen untersucht sie den weiter zurückliegenden Zeitraum von 1987 bis 1991. Insgesamt kann man festhalten, dass am häufigsten der Mundboden oder die Zunge von einem Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle betroffen sind. Mashberg

und Mayer begründen dies damit, dass die Schleimhaut in diesen Regionen deutlich dünner und empfindlicher ist und somit schneller auf karzinogene Noxen wie Tabak und Alkohol reagiert (Mashberg and Meyers 1976). Außerdem betonen sie, dass der Mundboden mit der Zunge eine Art von Nische darstellt, in der sich die Noxen über einen längeren Zeitraum manifestieren und dadurch der Einwirkungszeitraum verlängert wird (Mashberg and Meyers 1976).

### **5.2.2 Lokalisation der Metastasen**

Die Lymphknotenmetastasen, welche per Sonographie präoperativ ermittelt wurden, befanden sich bei unseren Patienten zum größten Teil auf der rechten Halsseite. Insgesamt war Level I mehr betroffen als Level II, dann folgte Level III und zum Schluss Level IV. Das Level V war auf beiden Halsseiten kein einziges Mal involviert. In unserer Studie waren folglich das Level I mit 38 % und das Level II mit 27 % am häufigsten beteiligt. Eine rechtsseitige Anhäufung der LK-Metastasen, wie in unserem Ergebnis beschrieben, ist unseres Wissens in der Literatur nicht wiederzufinden. Folglich ist sehr wahrscheinlich die niedrige Fallzahl unserer Studie für die rechtsseitige Präferenz verantwortlich. Die klare Dominanz der am häufigsten betroffenen Halslevel I und II findet man in der Literatur ebenso wieder (Dias, Kligerman et al. 2001), wie die deutlich niedrigere Häufigkeit der Level III und IV und das sehr geringe Vorkommen von LK-Metastasen in Level V (Jang, Wu et al. 2008). Mishra und Sharma bestätigen unser Ergebnis mit ihrer prozentualen Verteilung der LK-Metastasen mit 53 % in Level I, 70 % Level II, 30 % Level III, nur 13 % Level IV und 0 % in Level V (Mishra and Sharma 2010). Auch Essig und Warraich et al. unterstützen die Dominanz der LK-Metastasen Verteilung in den Leveln I bis II und der deutlichen Abnahme in Level III bis IV (Essig, Warraich et al. 2012). Neben den fast gleichen Ergebnissen wie in unserer Studie findet man auch zahlreiche Literatur, die sehr ähnlich ist, aber nicht identisch. In einer Studie ist die Dominanz von Level I übereinstimmend, jedoch gefolgt von Level III vor Level II (Hayashi, Ito et al. 2003). Diese Studie bezieht sich nur auf PECs im Zungenbereich und hat nur Patienten im T1- bis T2-Stadium zugelassen. Eine weitere Untersuchungsreihe, die sich ebenfalls nur auf Zungenkarzinome spezialisiert hat, kommt zu einer deutlich geringeren Anhäufung von LK-Metastasen in Level III, die auch nur in Kombination mit anderen betroffenen Leveln zu vermerken ist (Balasubramanian, Thankappan et al. 2012).

Bei Nieuwenhuis und Castelijns et al. ist die Reihenfolge der am häufigsten betroffenen Level verändert. Level II ist mehr als Level I betroffen, gefolgt von Level III sowie IV und darüber hinaus wurden auch einige LK-Metastasen in Level V festgestellt (Nieuwenhuis, Castelijns et al. 2002). Vergleicht man diese Untersuchungsreihe mit unserer, so fällt auf, dass das Verfahren etwas anders ist. Die Ergebnisse wurden nicht mittels Sonographie, sondern pathologisch anhand der Proben aus der Neck Dissection erstellt. Diese pathologische Untersuchung wurde ebenfalls bei Wensing und Merkx et al. angewendet, die ein ähnliches, aber nicht identisches Ergebnis wie wir vorweisen. Die Dominanz liegt in dieser Studie wie auch bei uns auf Level I bis III, jedoch wurden außerhalb von Level II keine LK-Metastasen lokalisiert (Wensing, Merkx et al. 2010). Dass Level V sehr selten beteiligt ist, wird in der Studie von Kainuma und Yano et al. hervorgehoben. Sie kommen zu einem Ergebnis von 7,4 % (Kainuma, Yano et al. 2013). Dieses liegt sehr wahrscheinlich über unserem Ergebnis, da neben der Mundhöhle auch der Larynx, Oro- und Hypopharynx mit einbezogen wurden. Sucht man in der Literatur nach der Verteilung der LK-Metastasen bei Rezidivfällen, so weicht das Ergebnis sehr stark von unserem ab. Level II dominiert deutlich vor Level III, erst dann folgt das Level I und zum Schluss Level IV und V (Amar, Chedid et al. 2012). Bei dieser Studie wurde ebenfalls der Larynx, Oro- und Hypopharynx berücksichtigt. Betrachtet man die Rezidivfälle ausschließlich innerhalb der Mundhöhle, so relativiert sich das Ergebnis. Level II ist weiterhin am meisten betroffen, danach folgen Level I, Level III sowie IV mit gleichem Anteil und Level V ist nur sehr gering beteiligt (Amar, Chedid et al. 2012). Weiterhin ist auffällig, dass man bei der Recherche anderer Literatur kaum eine Studie findet, welche die Level I, II und V innerhalb ihrer Unterlevel a und b analysiert hat. Nur eine einzige Studie unterteilte das Level II in Level IIa und b (Maher and Hoffman 2013). Im Gegensatz zu unserem Ergebnis ist das Level IIb deutlich häufiger betroffen (bei uns ist das Level IIa dominanter), bezieht jedoch neben der Mundhöhle auch den maxillofacialen Raum mit ein (Maher and Hoffman 2013) und weicht daher von unserer Studie ab. Eine andere Studie hat ebenfalls die Level I, II und V innerhalb ihrer Unterlevel a und b analysiert (Kanda, Kitajima et al. 2013). Kanda und Kitajima et al. zeigen genauso wie wir auf, dass Level Ib mehr betroffen ist als Ia und dass IIa deutlich mehr betroffen ist als IIb (Kanda, Kitajima et al. 2013). Untersuchungsreihen, welche die Verteilung der LK-Metastasen wie wir präoperativ mittels Sonographie analysiert haben, kommen, verglichen mit unserer Studie, auf sehr ähnliche Ergebnisse. Sureshkannan und John

verzeichnen eine Verteilung von 70 % in Level I, 66,7 % in Level II, 33 % in Level III und keine Metastasen in IV und V (Sureshkannan and John 2011). Ebenso halten Jank und Robatscher et al. eine Präferenz der ersten drei Level fest (Jank, Robatscher et al. 2003).

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass Level I und II häufiger betroffen sind, weil der Hauptweg der LK-Metastasen durch die erste Station der Lymphknoten verläuft (Ahuja and Ying 2003), welche innerhalb der Level I und II liegt, und erst dann die zweite Station, welche Level III bis V beinhaltet, betroffen ist (Ahuja, Ying et al. 1996).

Die Untersuchung der Verteilung der Lymphknotenmetastasen nach ipsilateralem und kontralateralem Vorkommen ergab in dieser Studie eine prozentuale Anhäufung der LK-Metastasen präoperativ zu 75 % ipsilateral, 13 % kontralateral und zu 12 % bilateral, sowie postoperativ zu 74 % ipsilateral, 11 % kontralateral und zu 15 % bilateral.

Diese Tendenz, dass das ipsilaterale Auftreten dominiert, kann in der Literatur wiedergefunden werden. Die meisten Studien zeigen eine deutliche Dominanz des ipsilateralen Vorkommens und nur ein geringes Vorkommen von kontralateralen Metastasen (Jang, Wu et al. 2008, Tseng, Ho et al. 2013). Des Weiteren kann man in der Literatur sehr ähnliche prozentuale Verteilungen wiederfinden. Eine Studie kommt auf 12 % kontralateralem Auftreten und eine weitere Studie auf 16,2 % für das bilaterale Auftreten von LK-Metastasen (Jayachandran and Sachdeva 2012, Sagheb, Sagheb et al. 2013). Sagheb und Sagheb et al. erläutern, dass die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von kontralateralen und bilateralen LK-Metastasen mit der Größe des Tumors zunimmt (Sagheb, Sagheb et al. 2013). Fan und Tang et al. unterstützen diese Annahme und führen weiter aus, dass nicht nur die Größe des Tumors, sondern auch die Lagebeziehung des Tumors zur Mittellinie, die allgemeine Lokalisation, der Umfang und die Dicke des Tumors das Auftreten von kontralateralen Metastasen bestimmen (Fan, Tang et al. 2011). Auch aus unserer Sicht machen diese Aspekte bezogen auf unsere Ergebnisse Sinn, denn auch unser geringes Vorkommen von kontralateralen Metastasen korrespondiert mit geringen T-Stagings von 40 % T1 und 33 % T2, so dass die Tumore unserer Patienten zum größten Teil noch sehr klein waren.

Lediglich zwei Studien weichen von unserem Ergebnis ab. Die eine Studie weist zwar mehr ipsilaterale als kontralaterale Metastasen auf, jedoch ist der Abstand mit nur 3 %

sehr gering (Nieuwenhuis, Castelijns et al. 2002). Die andere Studie findet in ihrer Analyse ausschließlich ipsilaterale Metastasen (Schipper, Gellrich et al. 1999).

Mit diesen Ergebnissen stellen die beiden Studien nicht nur zu unseren Ergebnissen eher eine Ausnahme dar, sondern auch zu den Ergebnissen anderer publizierter Studien. Die Ergebnisse unserer Studie spiegeln sich dagegen in den meisten Studien der Literatur wider.

### **5.2.3 Staging**

Bei der Analyse des Tumorstagings ergab sich eine prozentuale Verteilung von 40 % T1 zu 33 % T2. T3 sowie T4 waren zu jeweils 13 % vertreten. Das Staging der Lymphknoten resultierte in der Verteilung 36 % N1 > 32 % N2 > 24 % N0 > 8 % N3 und nur bei einem Patienten waren Fernmetastasen zu lokalisieren. Die Differenzierung der einzelnen Tumore erreichte eine prozentuale Verteilung von 79 % G2 deutlich vor G3 mit 18 % und zum Schluss G1 mit 4 %. Die Häufigkeit des Vorhandenseins von Residualtumoren ergab zu 75 % R0, zu 18 % R1 und zu 7 % R2. Deutlich häufiger waren die Lymphgefäße nicht infiltriert (63 %), als dass eine Lymphgefäßinfiltration vorlag (37 %).

Die klassischen Komponenten des TNM-Systems, das heißt das Staging von T, N, und G, sind in der Literatur zahlreich wiederzufinden. Die Komponenten M, R und L hingegen sind unserer Meinung nach nur selten untersucht worden.

Sichtet man die Literatur nach Ergebnissen des T-Stagings, so unterstützen Resultate wie T1 44,4 %, T2 21,3 %, T3 8,5 % und T4 17,0 % (Girardi, Zanella et al. 2013) sowie das Ergebnis, dass 8 von 14 Patienten T1, 5 Patienten T2 und nur 1 Patient von 14 T3 hatte (van den Brekel, Castelijns et al. 1999), unsere Ergebnisse deutlich. Auf der anderen Seite gibt es auch Studien, welche die Stadienverteilung etwas anders anführen. Akhter und Hossain et al. verzeichnen eine deutlich höhere T2 Verteilung vor T1 und T3, T4 sind nur gering vertreten (Akhter, Hossain et al. 2011). Sehr ähnlich verhält es sich in der Untersuchungsreihe von Pericot und Escriba et al., welche auch T2 vor T1 ansiedeln. T3 ist im Verhältnis zu unserem Ergebnis deutlich erhöht (27,6 %) und T4 ähnelt mit 13,8 % unserem Ergebnis (Pericot, Escriba et al. 2000). Diese Studie verlief über einen deutlich längeren Zeitraum und untersuchte nicht nur das PEC innerhalb der Mundhöhle, sondern auch innerhalb des Oropharynx. Andere Untersuchungsreihen dagegen verzeichneten einen auffällig höheren Anteil der T3- und T4-Stadien. Man liest

prozentuale Verteilungen von 75 % T3 (Mishra and Sharma 2010) oder eine ganz andere Abstufung als unsere, in der  $T4 > T3 > T2 > T1$  ist (Kessler, Grabenbauer et al. 2007). Zu beachten ist, dass diese Studien zum Teil eine deutlich längere Laufzeit haben, mehr Fallzahlen verzeichnen und mit ca. 16 Jahren seit Untersuchungsbeginn zu den älteren Studien zählen. Ein weiteres Beispiel für eine ältere Untersuchungsreihe ist die Studie von Vokes und Weichselbaum et al.. Sie stellen heraus, dass nur 1/3 der Patienten im Stadium T1/T2 vorstellig sind und die meisten sich erst im fortgeschrittenen Stadium T3/T4 therapieren lassen (Vokes, Weichselbaum et al. 1993). Da die Studien mit dem Schwerpunkt auf T3 und T4 deutlich älter sind, kann man vermuten, dass die Patienten heute sensibilisierter sind und früher vorstellig werden. Diese These lässt sich durch aktuelle Literatur untermauern. Eine Studie aus dem Jahr 2011 kommt zu dem Ergebnis von 46,6 % T1, 29,8 % T2, 5,6 % T3 und 18,4 % T4 (Gerber, Gengler et al. 2011) ebenso wie eine Literatur aus dem Jahr 2013 mit 35 % T2 > 29 % T1 > 27 % T3 > 9 % T4 (Joo, Yoo Ie et al. 2013). Insgesamt kann man für das T-Staging zusammenfassen, dass T1 und T2 deutlich häufiger vorkommen (El-Husseiny, Kandil et al. 2000, Jang, Wu et al. 2008, Wensing, Merkkx et al. 2010) und meistens einen größeren Abstand zu T3 und T4 haben (Keski-Santti, Kontio et al. 2008).

Pericot und Escriba sind unserem Ergebnis bezüglich des N-Stagings mit 36,2 % N1 > N2 > N3 mit nur 3,4 % sehr nahe (Pericot, Escriba et al. 2000). Was unsere Studie bezogen auf das N-Staging von anderen Studien unterscheidet, ist die prozentuale Häufigkeit des N0-Stadiums. In unserem Analyseergebnis erreicht dieses mittlere 24 %. In anderen Untersuchungsreihen dagegen ist das N0-Stadium die am häufigsten vorkommende Größe vor dem N2-Stadium, gefolgt von N1 und N3 zum Schluss (Pellitteri, Robbins et al. 1997, Linton, Moore et al. 2013). Im Vergleich zu unserer Reihe spezialisiert sich die eine Untersuchungsreihe lediglich auf den oberen Rachenraum und die andere Studie bezieht sich speziell auf das basale PEC und untersucht neben der Mundhöhle auch den Larynx, Oro- und Hypopharynx. Sieht man von der N0-Verteilung ab, die oft höher eingestuft ist, so findet man in der Literatur Ergebnisse, die von den Stadien N1-N3 mit unserer Verteilung übereinstimmen. N1 ist öfter vertreten als N2 und N2 häufiger als N3 (El-Husseiny, Kandil et al. 2000). Li und Wu et al. haben zwar insgesamt eine geringere Anzahl, da N0 bei ihnen deutlich höher

ist, jedoch sind die Abstände mit N1 21 % zu 19 % N2 und zu nur 1 % N3 verhältnismäßig unseren sehr ähnlich (Li, Wu et al. 2013).

Der Vergleich des präoperativen mit dem postoperativen N-Stagings ergab in dieser Studie, dass postoperativ 61 % anstelle von präoperativ 52 % der Patienten ein positives LK-Staging hatten und 20 % der klinischen N0-Patienten eigentlich ein positives N-Staging aufwiesen. Diese Tendenz des N-Stagings ist in der Literatur wiederzufinden. Eine Studie zeigt auf, dass 11 ihrer klinischen N0-Patienten ein pathologisches N+-Staging hatten (Mishra and Sharma 2010). Iype und Sebastian et al. kommen unserem Ergebnis relativ nahe und unterstreichen, dass in ihrer Studie 26 % der zuvor cN0 Patienten postoperativ ein pN+ Stadium aufweisen (Iype, Sebastian et al. 2008). Der Anstieg des N-Stagings von präoperativ zu postoperativ wird in der Studie von Ferlito und Shaha et al. aus dem Jahre 2002 so begründet, dass die derzeit modernen Techniken noch nicht in der Lage sind die Mikrometastasen zu diagnostizieren (Ferlito, Shaha et al. 2002). In weiteren Studien wird die prozentuale Angabe der fälschlichen cN0-Stagings auf 15-26 % geschätzt (Kerrebijn, Freeman et al. 1999, Hao and Tsang 2002, Crean, Hoffman et al. 2003), so dass unser Ergebnis mit 20 % gut in diese *Range* hineinpasst.

Die Verteilung der neu hinzugekommenen Halslevel wird in der Literatur häufig auf die Halslevel I-III beschränkt (Shibuya, Hasegawa et al. 2013) mit einer Dominanz in den Leveln I und II (Iype, Sebastian et al. 2008, Mishra and Sharma 2010). Vergleicht man diese Aussagen mit der Häufigkeitsverteilung der pathologisch neu hinzugekommenen Halsleveln in unserer Studie, so wird deutlich, dass auch in unserer Studie die Level I bis III mit einem Schwerpunkt auf Level I und II dominieren. Noch deutlicher wird dies, wenn wir unsere Teilergebnisse von den unterteilten Leveln (z. B. Ia rechts, Ib rechts und Ib links) zusammenfassen, wie es in den meisten Studien gemacht wird.

Bei der Analyse der Differenzierung des Tumors zu seinem Nachbargewebe erhielten wir am häufigsten das G2-Stadium. Gerber und Gengler et al. kamen auf sehr ähnliche Ergebnisse. Sie verzeichnen zu 60,7 % das G2-, zu 23,6 % das G3- und zu 15,7 % das G1-Stadium (Gerber, Gengler et al. 2011). Auch Poeschl und Russmueller unterstützen unser Ergebnis mit 57 % G2 > 22 % G3 > 21 % G1, so dass G2 auch hier am häufigsten vorkommt (Poeschl, Russmueller et al. 2011) ebenso wie bei Keski-Säntti und Atula et al. (Keski-Säntti, Atula et al. 2007). Eine weitere Studie, die vom Verfahren her unserer Studie sehr ähnlich ist und auch nur eine Laufzeit von einem Jahr hatte, erzielt eine

stark abweichende Verteilung. G2 ist mit 46 % zwar am häufigsten vertreten, ist aber dicht gefolgt von G1 (44 %), G3 ist hingegen deutlich abgeschlagen (10 %) (Akhter, Hossain et al. 2011). Der einzige Unterschied ist, dass diese Studie deutlich mehr Patienten mit einbezogen hat. Die soeben genannte Reihenfolge  $G2 > G1 > G3$  findet man in unterschiedlicher prozentualer Verteilung innerhalb der Literatur immer wieder (Schipper, Gellrich et al. 1999, Joo, Yoo Ie et al. 2013), so dass man festhalten kann, dass sich ein Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle bei Diagnosestellung am häufigsten im G2-Stadium befindet.

Zu dem M-Staging findet man in der Literatur nur sehr wenige Angaben. Lee und Wong et al. berichten über eine geringe Rate der Fernmetastasen (Lee, Wong et al. 1991), was sich mit unserem Ergebnis deckt. Zu einem identischen Ergebnis kommen ebenfalls Kessler und Grabenbauer et al. in ihrer Studie von 2007 (Kessler, Grabenbauer et al. 2007).

Auch zum R- und L-Staging gibt es unseres Wissens nach nur wenige Untersuchungsreihen. Eine Studie beschreibt ein Vorhandensein von minimalen Resten des Tumors nach Behandlungsende (Garden, Harris et al. 2004). Eine weitere Untersuchungsreihe, die sich jedoch auf Darmkrebs spezialisiert hat, verzeichnet eine R0-Rate von 74 %, so dass sie dreifach so hoch ist wie die R1-Rate mit 21 % (Larsen, Wiig et al. 2008). Die R2-Rate hat nur 5 % erreicht (Larsen, Wiig et al. 2008), was identisch mit unserem Ergebnis ist (R0 75 %, R1 18 %, R2 7 %).

Die Lymphgefäßinvasion wird in einer Studie mit 8,33 % als sehr gering beschrieben (Joo, Yoo Ie et al. 2013). Im Vergleich zu dieser Studie ist unser Ergebnis fast vierfach so hoch. Sehr wahrscheinlich liegt es daran, dass die Studie von Joo und Yoo Ie et al. eine deutlich höhere Fallzahl von 120 Patienten hat. Eine andere Studie hingegen beschreibt die Lymphgefäßinvasion mit 34,8 % (Jones, Sykes et al. 2009), was fast identisch mit unserem Ergebnis ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es zu den Komponenten M, R und L zwar nicht viel Literatur gibt, die Tendenz der vorhandenen Literatur aber mit unseren Ergebnissen weitestgehend übereinstimmt. Fernmetastasen werden nur in geringem Maße festgestellt, in den meisten Fällen eines PECs ist kein Resttumor vorhanden und die Invasion der Lymphgefäße ist ebenfalls gering.

## **5.3 Untersuchungsmethoden**

### **5.3.1 Allgemein**

Das genaue Tumor- und Lymphknoten-Staging ist für eine evidenzbasierte Entscheidung bezüglich der richtigen Therapiewahl bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich erforderlich. In Bezug auf diese wichtige Entscheidung stellen kürzlich vorgestellte integrierte FDG-PET/MRT Scanner, besonders mit dem angebotenen simultanen Erwerb von MRT Funktionen (wie z. B. das DWI) und FDG-PET Funktionen, ein vielversprechendes Gerät dar und scheinen in zahlreichen Studien eine hohe Genauigkeit bezüglich des T-Stagings bei Tumoren wie einem PEC im Hals- und Kopfbereich zu erreichen (Nakamoto, Tamai et al. 2009, Buchbender, Heusner et al. 2012). Im Hinblick auf die Entdeckung der Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit oralen Karzinomen mittels FDG-PET/MRT gibt es noch einen Mangel an Informationen und Daten. Ebenso ist das Wissen über die Leistung von echten hybrid FDG-PET/MRTs plus DWI bei Patienten mit oralen Krebserkrankungen nur spärlich, so dass wir mit dieser Studie die Diagnosegenauigkeit von einem FDG-PET/MRT Fusionsbild und einem FDG-PET/MRT plus DWI im Vergleich zu einem FDG-PET/CT mit pathologischer Korrelation testen wollten.

### **5.3.2 Primärtumor**

Auf das T-Staging bezogen konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass das FDG-PET/MRT und das FDG-PET/MRT plus DWI (Seite an Seite gelesen) das T-Staging nicht signifikant erhöht haben, wenn man es mit dem FDG-PET/CT vergleicht. Diese Feststellung ist nicht nur im Widerspruch zu dem, was allgemein vom hohen Gewebekontrast des MRTs bei der Bewertung des Tumorrandes einer primären Läsion erwartet wird, sondern auch widersprüchlich zu den derzeit verfügbaren Studien, die von einer Erhöhung der Sensitivität und Spezifität für eine lokale Tumorerkrankung bei Benutzung der FDG-PET/MRT Fusion und der verbesserten Korrelation der Tumorgröße durch Messung mit dem FDG-PET/MRT und der Pathologie berichten (Huang, Chien et al. 2011). Im Vergleich zu den absoluten Ergebnissen der letzten Studie, welche eine Sensitivität und Spezifität von ca. 90 % für fokale Invasion in den Ober-, Unterkiefer, das Pterygoid und den Musculus (M.) masseter bei Patienten mit

PEC in der Wange erreicht (Huang, Chien et al. 2011), war das FDG-PET/MRT (mit und ohne DWI) in unserer Studie auf einem niedrigen Diagnostikniveau für das Tumor-Staging. Eine Erklärung könnte sein, dass unsere Patientengruppe bedeutend kleiner war und vor allem fast nur niedrige primäre T-Stagings (T1 und T2) beinhaltete. Die Differenzierung zwischen niedrigen Tumor-Stagings (T1, T2) setzt sich vor allem aus der Tumorgröße zusammen, ein Parameter, von dem man erwarten kann, dass er auch mit annähernd gleicher Genauigkeit vom FDG-PET/MRT und dem FDG-PET/CT bewertet werden kann. Auch in anderen Studien wird die Genauigkeit vom FDG-PET/MRT gegenüber dem FDG-PET/CT deutlich hervorgehoben (Kanda, Kitajima et al. 2013). Nur eine Studie hebt vor allem die Genauigkeit des FDG-PET/CT mit 83 % hervor (Krabbe, Balink et al. 2011). Jedoch muss bedacht werden, dass die Studie von Krabbe und Balink et al. sich auf die Untersuchung des FDG-PET/CT spezialisiert hat.

Die Staging-Fehler in unserer Studie lagen vorzugsweise zwischen dem T1- und T2-Staging und beeinflussen daher nicht so beträchtlich die therapeutische Konsequenz im Vergleich zu anderen Gruppen, bei denen der Fokus auf höheren Tumorstadien (T3, T4) liegt, welche somit am Rande stehen fälschlicherweise als nicht-resizierbar bewertet zu werden. Lediglich zwei Tumore wurden zu hoch eingestuft und einer mittels FDG-PET/CT und FDG-PET/MRT mit DWI runter gestuft. Kanda und Kitajima et al. kommen hingegen auf jeweils zwei zu hoch und zu niedrig eingestuften Tumore mittels FDG-PET/MRT ohne DWI und zu immerhin vier zu hoch und sechs zu niedrig eingestuften Tumore mittels FDG-PET/CT (Kanda, Kitajima et al. 2013). Dieser Unterschied liegt sehr wahrscheinlich wieder an der unterschiedlichen Patientengruppe. Letztendlich bedarf es Untersuchungsreihen, welche Patienten mit höher eingestuften Tumoren enthalten, um die Diagnostikgenauigkeit vom FDG-PET/MRT für das T-Staging bei Fällen zu bewerten, in denen die erwarteten Vorteile des FDG-PET/MRTs, d. h. genauere Informationen über das umliegende Gewebe und die knöcherne Invasion aufgrund des höheren Gewebe- und Knochenmarkskontrastes, (Boss, Stegger et al. 2011, Buchbender, Heusner et al. 2012) ins Spiel kommen.

### 5.3.3 Lymphknotenmetastasen und – staging

LK-Metastasen sind sehr häufig bei Tumoren im Kopf- und Halsbereich vertreten, weshalb ein adäquates LK-Staging für die evidenzbasierte Therapieentscheidung und die daraus resultierende Prognose für Patienten mit Karzinomen im Kopf- und Halsbereich erforderlich ist. Das Vorhandensein von LK-Metastasen ist eines der wichtigsten Anzeichen einer schlechten Prognose bei oralen Karzinomen (Liao, Lo et al. 2012). Liao und Lo et al. zeigten eine gleiche Genauigkeit der Diagnostik im Hinblick auf verschiedene bildgebende Verfahren, unter anderem CT, MRT, PET und US, für klinische N0 Patienten mit einem Kopf- und Halskarzinom auf (Liao, Lo et al. 2012). Alle anderen bildgebenden Modalitäten weisen spezifische Vorteile und Limitierungen in der Detektion und dem Staging von metastatischen LK bei PEC auf.

Das Hinzufügen der Informationen, die durch das DWI beim MRT bewertet wurden, verbessert die Sensitivität der Metastasenlokalisation in normal großen LK deutlich gegenüber dem MRT ohne DWI (Vandecaveye, De Keyser et al. 2009). Die ersten Erfahrungen mit simultanen PET-MRT Aufnahmen in Bezug auf Patienten mit Karzinomen im Kopf- und Halsbereich wurden kürzlich veröffentlicht und beschreiben einen besseren Bildkontrast und eine ebenso bessere Bildauflösung im Vergleich zum PET/CT (Boss, Stegger et al. 2011). Daten über die Diagnostikgenauigkeit von einem PET-MRT für die Festlegung des LK-Stagings berufen sich immer noch auf Studien, welche eine software-basierte Fusion von einem sequentiell erlangtem PET und MRT benutzen. Gegenwärtig gibt es keine Daten von multiparametrischen FDG-PET/MRT plus DWI Aufnahmen, welche zur Detektion von LK-Metastasen und dem N-Staging bei Patienten mit Karzinomen im oralen Raum angewendet wurden. Daher war unter anderem das Ziel unserer Studie die Genauigkeit der Diagnostik von LK und das N-Staging bei Patienten mit oralen Karzinomen mittels FDG-PET/MRT Fusionsbildern und einem FDG-PET/MRT plus DWI im Vergleich zum US und dem FDG-PET/CT zu untersuchen und mit der Histopathologie zu überprüfen.

Im Hinblick auf die LK-Detektion fanden wir heraus, dass das FDG-PET/MRT verglichen mit dem US und dem FDG-PET/CT die Diagnostikleistung nicht erhöht. Im Gegensatz zu bisherigen Untersuchungsreihen erhöhte auch der Zusatz der DWI Informationen nicht signifikant die Sensitivität vom FDG-PET/MRT (Wu, Xu et al. 2012). Mit einer Sensitivität von 52 % für die FDG-PET/MRT Fusion, 53 % für das FDG-PET/MRT plus DWI, 63 % für das US und 30 % für das FDG-PET/CT ist die

absolute Leistung der entsprechenden bildgebenden Verfahren in unserer Studie niedriger als in anderer veröffentlichter Literatur (Nakamoto, Tamai et al. 2009, Yoon, Hwang et al. 2009, Liao, Lo et al. 2012). Zum Vergleich erreichten Nakamoto und Tamai et al. mit der Benutzung der software-basierten FDG-PET/MRT Fusion eine Sensitivität von 85 %, eine Spezifität von 92 % und eine Genauigkeit von 89 % bezogen auf die Detektion der LK-Metastasen (Nakamoto, Tamai et al. 2009).

Auch bei dem N-Staging erreichten die verschiedenen bildgebenden Verfahren in unserer Untersuchungsreihe sehr ähnliche Ergebnisse, so dass es insgesamt keinen großen Unterschied zwischen dem FDG-PET/MRT und dem FDG-PET/CT ( $p=1,0$ ) sowie dem FDG-PET/MRT plus DWI und dem FDG-PET/CT ( $p=0,617$ ) gab. Auch der Vergleich der röntgenologischen Analysen mit dem US ergab keine signifikanten Unterschiede. Kanda und Kitajima et al. unterstützen unsere Ergebnisse insofern, als dass sie in ihrer Untersuchungsreihe ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen dem fusionierten PET/MRT, dem PET/CT und dem MRT allein im Hinblick auf das N-Staging feststellen konnten (Kanda, Kitajima et al. 2013). Das FDG-PET/CT, FDG-PET/MRT und das FDG-PET/MRT plus DWI waren in unserer Studie vergleichsweise genau. Insgesamt erreichten wir jedoch nur sehr geringe Werte für die Sensitivität und Spezifität, welche jeweils deutlich unter den Angaben in anderen Studien lagen. Wir erreichten z. B. mittels FDG-PET/CT lediglich eine Sensitivität von 36 % und eine Spezifität von 43 %. In der Literatur hingegen werden Werte von 77,1 % für die Sensitivität und 97,3 % für die Spezifität genannt (Matsubara, Kawano et al. 2012). Auch die Angaben der Genauigkeit der einzelnen Untersuchungsmethoden erreichten bei uns sehr geringe Werte mit 39 % für das FDG-PET/CT, 44 % für das FDG-PET/MRT, 50 % für das FDG-PET/MRT plus DWI und 67 % für das US. Selbst diese Werte sind in der Literatur deutlich höher angesetzt, so dass wir in einer Studie von Kanda und Kitajima et al. eine Genauigkeit für das FDG-PET/CT und FDG-PET/MRT hinsichtlich des N-Stagings von 77 % nachlesen können (Kanda, Kitajima et al. 2013). Der einzige Aspekt, der annähernd gleich mit unseren Ergebnissen abschneidet, ist die Tatsache, dass vor allem die Sonographie eines der besten Untersuchungsmethoden für das N-Staging darstellt (Jayachandran and Sachdeva 2012). Auch Zhou und Zhao et al. heben in ihrer Studie die Rolle des USs für das N-Staging hervor, registrieren jedoch auch deutlich bessere Werte mit 90 % Sensitivität und 91,7 % Spezifität für das US (Zhou, Zhao et al. 2000).

Mit einer Sensitivität von 63 % im Hinblick auf die Lokalisation der LK-Metastasen hat das US in unserer Studie ebenfalls eine geringere Sensitivität als in bisherigen Studien, wohingegen die Spezifität und die Genauigkeit der Diagnostik beim US im Einklang mit den bisherigen Studien stehen (de Bondt, Nelemans et al. 2007, Yoon, Hwang et al. 2009). Mit 95 % war die Diagnostikgenauigkeit der LK-Metastasen vom US höher als die vom FDG-PET/CT mit 90 %, resultierend aus dem besseren Potential des USs zur Bewertung innerer Veränderungen der LK-Architektur im Vergleich zum CT (Sumi, Ohki et al. 2001). Weitet man die Suche nach bisherigen Untersuchungsreihen mit ähnlichem Verfahren aus, so findet man eine Studie, die zu ähnlichen Ergebnissen wie wir gelangt ist (Jeong, Baek et al. 2006). Jeong und Baek et al. berichten ebenfalls über keinen signifikanten Unterschied bei der Diagnostik von LK mittels FDG-PET/CT, dem US oder dem kontrastverstärkten CT (Jeong, Baek et al. 2006). Gleichzeitig muss dieses Ergebnis trotz der sehr ähnlichen Methodik relativiert werden, da diese Studie sich nicht auf PEC im Kopf-, Halsbereich bezieht, sondern Patienten mit dem papillären Schilddrüsenkarzinom untersucht.

Die allgemein niedrige Sensitivität von allen bildgebenden Verfahren unterstreicht deren Vernachlässigung im Hinblick auf die Mikrometastasen in morphologisch und metabolisch nicht ersichtlichen LK, was einen klassischen Mangel der bildgebenden Verfahren im strikten Vergleich zu den systemisch invasiven Verfahren und der Pathologie darstellt (Schoder, Carlson et al. 2006). In unserer Studie haben wir einen strengen Referenzstandard mit sehr detaillierter Dokumentation und pathologischer Ausarbeitung auf der pro-Level-Basis der seziierten LK benutzt, was vielleicht einen Nachteil darstellte, der besonders in der niedrigen Leistung für das LK-Staging deutlich wurde.

### 5.3.4 Zusammenfassung

In Anbetracht der kürzlich erfolgten Einführung der wahren hybrid PET/MRT Scanner hat unsere Studie einige Einschränkungen. Die software-basierte Fusion der sequentiell erlangten MRT und FDG-PET Datensätze und der notwendigen Zurücklagerung der Patienten zwischen den zwei Aufnahmesitzungen können Auswirkungen auf die Präzision der Co-Registrierung der Bilder haben und demnach

- a) das T-Staging bedingt durch die unvollkommene Tumorrand Abgrenzung und
- b) die Detektion der LK-Metastasen sowie das N-Staging besonders bedingt durch die genaue Gliederung der LK-Metastasen zu dem jeweiligen Halslevel

verfälschen.

Ein klarer Vorteil, der in der Literatur über die FDG-PET/CT Aufnahme beschrieben wird, ist die Synergie von metabolischen und anatomischen Bildern (Krabbe, Balink et al. 2011). Den größten Wirkungseffekt scheinen FDG-PET/CT Aufnahmen beim Screening der Patienten vor Therapiebeginn zu haben und dies vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren (Haerle, Schmid et al. 2011).

Die sequenzielle Erfassung von DWI und FDG-PET Daten und deren mangelhafte räumliche analoge Co-Registrierung könnten den Wert der hinzukommenden funktionalen MRT Informationen, insbesondere bei der Erkennung von Metastasen in sub-Zentimeter großen LK unterschätzt haben. Demzufolge stimmen wir mit Loeffelbein und Souvatzoglou et al. überein, die in ihrem neuen Übersichtsartikel angeben, dass software-basierte Fusionen von sequentiell erworbenen Bilddatensätzen, insbesondere bei der komplexen Anatomie des Kopfes und des Halsbereiches, eine anspruchsvolle Technik ist und dass die oben erwähnten Probleme vielleicht schon durch integrierte PET/MRT Systeme bewältigt sein könnten (Loeffelbein, Souvatzoglou et al. 2012). Wahre simultan erworbene multi-parametrische PET/MRT Aufnahmen bestehend aus DWI für das T- und N-Staging bei oralen Entartungen müssen demzufolge in zukünftigen Studien vorsichtig bewertet werden. Da es Hinweise aus älteren Studien über FDG-PET/MRT Fusionen gibt, dass diese Technik von besonderem Wert für die Einschätzung von vermuteten Tumorrezidiven sein könnte (von größerem Wert als für das initiale Staging) (Nakamoto, Tamai et al. 2009), sollte

dieses Thema ebenfalls in zukünftigen Untersuchungsreihen positiv angesprochen werden.

Abschließend muss nochmal festgehalten werden, dass software-basierte FDG-PET/MRT und FDG-PET/MRT plus DWI Aufnahmen verglichen mit FDG-PET/CT Bildern das initiale T-Staging und insgesamt das N-Staging bei Patienten mit PEC im Kopf-, Halsbereich nicht erhöhen können.

## 6 Schlussfolgerung

In dieser Dissertation sind viele Ergebnisse angeführt, die sich mit den Ergebnissen anderer Literatur decken und teilweise auch als festgelegter Standard angesehen werden. Gleichzeitig werden aber auch Aspekte angesprochen, die zum großen Teil konträr zur bisherigen Literatur stehen und somit ein neues Licht auf bestimmte Punkte werfen.

Sowohl das Patientenalter als auch die geschlechtliche Häufigkeitsverteilung unserer in die Studie aufgenommenen Patienten deckt sich mit den typischen Ergebnissen innerhalb der Literatur. Auch die Untersuchung des häufigsten Lokalisationsortes eines PEC im Kopf-, Halsbereich deckt sich mit den in der Literatur angegebenen favorisierten Stellen des Mundbodens und der Zunge. Daher sollte bei jeder Routineuntersuchung beim Hausarzt oder beim Hals-Nasen-Ohren-Arzt sowie bei der halbjährlichen eingehenden Untersuchung (01-Untersuchung) beim Hauszahnarzt dem Mundboden und der Zunge besonderes Augenmerk geschenkt werden.

Dass LK-Metastasen bei PEC im Kopf-, Halsbereich sehr häufig vorzufinden sind, war schon lange bewiesen. Auch unsere Studie zeigt, dass das N-Staging oft positiv ist. Ob, wie bei unseren Ergebnissen, die rechte Halsseite wirklich häufiger betroffen ist als die linke Halsseite oder dies lediglich an unserer geringen Fallzahl liegt, bleibt fraglich und könnte in zukünftigen Studien genauer untersucht werden. Das ipsilaterale, kontralaterale und bilaterale Auftreten der LK-Metastasen deckte sich mit den Ergebnissen in der Literatur und hebt das ipsilaterale Vorkommen hervor. Typisch war die Verteilung der LK-Metastasen, die primär in den Leveln I und II vorkommen, weshalb diese beiden Halslevel besonders gut untersucht werden sollten. Des Weiteren führte diese Studie zu der Erkenntnis, dass das präoperative N-Staging sich im Vergleich zum postoperativen N-Staging verändert und klinische N0-Patienten pathologisch doch Metastasen aufweisen. Dieser Fakt ist in den Studien der Literatur wiederzufinden. Auch die in der Literatur durch das pathologisch veränderte N-Staging neu betroffenen Halslevel decken sich mit den Ergebnissen dieser Studie und dominieren vor allem die Level I-III.

Positiv zu vermerken ist, dass unsere Patienten eher ein niedriges T-Staging hatten und die Fernmetastasenrate gering ausfiel, was sich auch mit vielen anderen aktuellen Studien deckt. Zum einen zeigt dieses Ergebnis, dass die Patienten in Bezug auf Tumorerkrankungen sensibilisierter sind, eher zur Untersuchung gehen und zum

anderen die Zusammenarbeit zwischen den Hausärzten, den Zahnärzten und den Kliniken gut funktioniert.

Deutlich konträr zu den aktuellen Studien ist unser Ergebnis bezüglich der Untersuchungsmethoden. Die Analyse unserer Ergebnisse zeigte, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen bildgebenden Verfahren im Hinblick auf das T- und N-Staging sowie der Detektion von LK-Metastasen zu verzeichnen ist. Insgesamt wurde auch nur eine sehr geringe Sensitivität erreicht, die vielleicht durch den strengen Referenzstandard mit der genauen Dokumentation der seziierten LK zustände kam. Somit konnten wir für die Fusionsdatensätze (FDG-PET/MRT, FDG-PET/MRT plus DWI) letztlich keinen wirklichen Vorteil gegenüber den etablierten bildgebenden Methoden (US, FDG-PET/CT) feststellen.

Daher sollte an diesem Punkt weitergeforscht und in zukünftigen Studien analysiert werden, wie die Ergebnisse ohne den streng detaillierten Referenzstandard aussähen und ob die Untersuchungsreihe mit echten simultan erworbenen Aufnahmen im Vergleich zu der software-basierten Fusion zu anderen Ergebnissen gekommen wäre. Außerdem sollte in der Zukunft die Wichtigkeit der Fusionsdatensätze in Hinblick auf Tumorrezidive untersucht werden, da es zu diesem Thema in der Literatur zwar Hinweise gibt, ausführlichen Studien liegen jedoch bisher nicht vor.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Ahuja, A. and M. Ying (2003). "Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes." Clin Radiol **58**(5): 359-366.
2. Ahuja, A., M. Ying, W. T. Yang, R. Evans, W. King and C. Metreweli (1996). "The use of sonography in differentiating cervical lymphomatous lymph nodes from cervical metastatic lymph nodes." Clin Radiol **51**(3): 186-190.
3. Ahuja, A. T., M. Ying, S. Y. Ho, G. Antonio, Y. P. Lee, A. D. King and K. T. Wong (2008). "Ultrasound of malignant cervical lymph nodes." Cancer Imaging **8**: 48-56.
4. Akhter, M., S. Hossain, Q. B. Rahman and M. R. Molla (2011). "A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis." J Oral Maxillofac Pathol **15**(2): 168-176.
5. Amar, A., H. M. Chedid, A. Rapoport, R. A. Dedivitis, C. R. Cernea, L. G. Brandao and O. A. Curioni (2012). "Update of assessment of survival in head and neck cancer after regional recurrence." J Oncol **2012**: 154303.
6. Ambrosch, P., M. Kron, G. Fischer and U. Brinck (1995). "Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion." Head Neck **17**(6): 473-479.
7. Anis, R. and K. Gaballah (2013). "Oral cancer in the UAE: a multicenter, retrospective study." Libyan J Med **8**: 21782.
8. Antoch, G. and A. Bockisch (2009). "Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging?" Eur J Nucl Med Mol Imaging **36 Suppl 1**: S113-120.
9. Ariji, Y., Y. Kimura, N. Hayashi, T. Onitsuka, K. Yonetsu, K. Hayashi, E. Ariji, T. Kobayashi and T. Nakamura (1998). "Power Doppler sonography of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer." AJNR Am J Neuroradiol **19**(2): 303-307.
10. AWMF. (2012). "Leitlinienprogramm Onkologie." Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" AWMF-Register-Nummer (007-100OL) Version 2.0. from [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-100OL.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-100OL.html).
11. Balasubramanian, D., K. Thankappan, A. J. Battoo, M. Rajapurkar, M. A. Kuriakose and S. Iyer (2012). "Isolated skip nodal metastasis is rare in T1 and T2 oral tongue squamous cell carcinoma." Otolaryngol Head Neck Surg **147**(2): 275-277.
12. Bohuslavizki, K. H., S. Klutmann, S. Kroger, U. Sonnemann, R. Buchert, J. A. Werner, J. Mester and M. Clausen (2000). "FDG PET detection of unknown primary tumors." J Nucl Med **41**(5): 816-822.
13. Bonner, J. A., P. M. Harari, J. Giralt, N. Azarnia, D. M. Shin, R. B. Cohen, C. U. Jones, R. Sur, D. Raben, J. Jassem, R. Ove, M. S. Kies, J. Baselga, H. Youssoufian, N.

- Amellal, E. K. Rowinsky and K. K. Ang **(2006)**. "Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck." N Engl J Med **354**(6): 567-578.
14. Boss, A., L. Stegger, S. Bisdas, A. Kolb, N. Schwenzer, M. Pfister, C. D. Claussen, B. J. Pichler and C. Pfannenberger **(2011)**. "Feasibility of simultaneous PET/MR imaging in the head and upper neck area." Eur Radiol **21**(7): 1439-1446.
  15. Bourhis, J., J. Guigay, S. Temam and J. P. Pignon **(2006)**. "Chemo-radiotherapy in head and neck cancer." Ann Oncol **17 Suppl 10**: x39-41.
  16. Braams, J. W., J. Pruim, N. J. Freling, P. G. Nikkels, J. L. Roodenburg, G. Boering, W. Vaalburg and A. Vermey **(1995)**. "Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI." J Nucl Med **36**(2): 211-216.
  17. Brown, H., S. Burns and C. W. Kaiser **(1988)**. "The spinal accessory nerve plexus, the trapezius muscle, and shoulder stabilization after radical neck cancer surgery." Ann Surg **208**(5): 654-661.
  18. Bryne, M. **(1991)**. "Prognostic value of various molecular and cellular features in oral squamous cell carcinomas: a review." J Oral Pathol Med **20**(9): 413-420.
  19. Bryne, M., H. S. Koppang, R. Lilleng, T. Stene, G. Bang and E. Dabelsteen **(1989)**. "New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas." J Oral Pathol Med **18**(8): 432-437.
  20. Buchbender, C., T. A. Heusner, T. C. Lauenstein, A. Bockisch and G. Antoch **(2012)**. "Oncologic PET/MRI, part 1: tumors of the brain, head and neck, chest, abdomen, and pelvis." J Nucl Med **53**(6): 928-938.
  21. Budach, W., T. Hehr, V. Budach, C. Belka and K. Dietz **(2006)**. "A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck." BMC Cancer **6**: 28.
  22. Castellsague, X., M. J. Quintana, M. C. Martinez, A. Nieto, M. J. Sanchez, A. Juan, A. Monner, M. Carrera, A. Agudo, M. Quer, N. Munoz, R. Herrero, S. Franceschi and F. X. Bosch **(2004)**. "The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis." Int J Cancer **108**(5): 741-749.
  23. Charabi, B., H. Tørring, J. Kirkegaard and H. S. Hansen **(2000)**. "Oral cancer--results of treatment in the Copenhagen University Hospital." Acta Otolaryngol Suppl **543**: 246-247.
  24. Chen, C. H., M. Y. Hsu, R. S. Jiang, S. H. Wu, F. J. Chen and S. A. Liu **(2012)**. "Shrinkage of head and neck cancer specimens after formalin fixation." J Chin Med Assoc **75**(3): 109-113.
  25. Chen, G. S. and C. H. Chen **(1996)**. "[A study on survival rates of oral squamous cell carcinoma]." Kaohsiung J Med Sci **12**(6): 317-325.

26. Chung, C. H. and M. L. Gillison **(2009)**. "Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications." Clin Cancer Res **15**(22): 6758-6762.
27. Cooney, T. R. and M. G. Poulsen **(1999)**. "Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer?" Arch Otolaryngol Head Neck Surg **125**(4): 379-382.
28. Cortesina, G. and T. Martone **(2006)**. "Molecular metastases markers in head and neck squamous cell carcinoma: review of the literature." Acta Otorhinolaryngol Ital **26**(6): 317-325.
29. Crean, S. J., A. Hoffman, J. Potts and M. J. Fardy **(2003)**. "Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV." Head Neck **25**(9): 758-762.
30. Czernin, J. and M. A. Auerbach **(2005)**. "Clinical PET/CT imaging: promises and misconceptions." Nuklearmedizin **44 Suppl 1**: S18-23.
31. Dayton, P. A. and J. J. Rychak **(2007)**. "Molecular ultrasound imaging using microbubble contrast agents." Front Biosci **12**: 5124-5142.
32. de Bondt, R. B., M. C. Hoeberigs, P. J. Nelemans, W. M. Deserno, C. Peutz-Kootstra, B. Kremer and R. G. Beets-Tan **(2009)**. "Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma." Neuroradiology **51**(3): 183-192.
33. de Bondt, R. B., P. J. Nelemans, P. A. Hofman, J. W. Casselman, B. Kremer, J. M. van Engelshoven and R. G. Beets-Tan **(2007)**. "Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging." Eur J Radiol **64**(2): 266-272.
34. Diajil, A., C. M. Robinson, P. Sloan and P. J. Thomson **(2013)**. "Clinical outcome following oral potentially malignant disorder treatment: a 100 patient cohort study." Int J Dent **2013**: 809248.
35. Dias, F. L., J. Kligerman, G. Matos de Sa, R. A. Arcuri, E. Q. Freitas, T. Farias, F. Matos and R. A. Lima **(2001)**. "Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth." Otolaryngol Head Neck Surg **125**(1): 23-29.
36. Dunne, A. A., B. J. Folz, C. Kuropkat and J. A. Werner **(2004)**. "Extent of surgical intervention in case of N0 neck in head and neck cancer patients: an analysis of data collection of 39 hospitals." Eur Arch Otorhinolaryngol **261**(6): 295-303.
37. El-Husseiny, G., A. Kandil, A. Jamshed, Y. Khafaga, M. Saleem, A. Allam, N. Al-Rajhi, A. Al-Amro, A. Y. Rostom, M. Abuzeid, A. Otieschan and A. D. Flores **(2000)**.

- "Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors." Br J Oral Maxillofac Surg **38**(3): 193-199.
38. Essig, H., R. Warraich, G. Zulfikar, M. Rana, A. M. Eckardt, N. C. Gellrich and M. Rana (2012). "Assessment of cervical lymph node metastasis for therapeutic decision-making in squamous cell carcinoma of buccal mucosa: a prospective clinical analysis." World J Surg Oncol **10**: 253.
  39. Fan, S., Q. L. Tang, Y. J. Lin, W. L. Chen, J. S. Li, Z. Q. Huang, Z. H. Yang, Y. Y. Wang, D. M. Zhang, H. J. Wang, E. Dias-Ribeiro, Q. Cai and L. Wang (2011). "A review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma." Int J Oral Sci **3**(4): 180-191.
  40. Ferlito, A., P. Boccato, A. R. Shaha, A. Carbone, A. M. Noyek, C. Doglioni, P. J. Bradley and A. Rinaldo (2001). "The art of diagnosis in head and neck tumors." Acta Otolaryngol **121**(3): 324-328.
  41. Ferlito, A., M. Partridge, J. Brennan and H. Hamakawa (2001). "Lymph node micrometastases in head and neck cancer: a review." Acta Otolaryngol **121**(6): 660-665.
  42. Ferlito, A., A. Rinaldo, K. O. Devaney, K. Nakashiro and H. Hamakawa (2008). "Detection of lymph node micrometastases in patients with squamous carcinoma of the head and neck." Eur Arch Otorhinolaryngol **265**(10): 1147-1153.
  43. Ferlito, A., A. R. Shaha and A. Rinaldo (2002). "The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx." Oral Oncol **38**(1): 3-5.
  44. Ferlito, A., C. E. Silver and A. Rinaldo (2009). "Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies." Br J Oral Maxillofac Surg **47**(1): 5-9.
  45. Figuero Ruiz, E., M. A. Carretero Pelaez, R. Cerero Lapiedra, G. Esparza Gomez and L. A. Moreno Lopez (2004). "Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer." Med Oral **9**(1): 14-23.
  46. Fisher, C. B., D. E. Mattox and J. S. Zinreich (1988). "Patency of the internal jugular vein after functional neck dissection." Laryngoscope **98**(9): 923-927.
  47. Fox, C. H., F. B. Johnson, J. Whiting and P. P. Roller (1985). "Formaldehyde fixation." J Histochem Cytochem **33**(8): 845-853.
  48. Franceschi, S., E. Bidoli, R. Herrero and N. Munoz (2000). "Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues." Oral Oncol **36**(1): 106-115.
  49. Gadducci, A., C. Barsotti, S. Cosio, L. Domenici and A. Riccardo Genazzani (2011). "Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature." Gynecol Endocrinol **27**(8): 597-604.

50. Garden, A. S., J. Harris, E. E. Vokes, A. A. Forastiere, J. A. Ridge, C. Jones, E. M. Horwitz, B. S. Glisson, L. Nabell, J. S. Cooper, W. Demas and E. Gore **(2004)**. "Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase ii trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck." J Clin Oncol **22**(14): 2856-2864.
51. George, K. S., N. C. Hyde, P. Wilson and G. I. Smith **(2013)**. "Does the method of resection affect the margins of tumours in the oral cavity? Prospective controlled study in pigs." Br J Oral Maxillofac Surg **51**(7): 600-603.
52. Gerber, S., C. Gengler, K. W. Gratz and A. L. Kruse **(2011)**. "The impact of frozen sections on final surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral cavity and lips: a retrospective analysis over an 11 years period." Head Neck Oncol **3**: 56.
53. Girardi, F. M., V. G. Zanella and R. G. Kroef **(2013)**. "Correlation between clinical and pathological data and surgical margins in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity." Braz J Otorhinolaryngol **79**(2): 190-195.
54. Haerle, S. K., D. T. Schmid, N. Ahmad, T. F. Hany and S. J. Stoeckli **(2011)**. "The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma." Oral Oncol **47**(7): 653-659.
55. Handschel, J., C. Naujoks, N. R. Kubler and G. Kruskemper **(2012)**. "Fear of recurrence significantly influences quality of life in oral cancer patients." Oral Oncol **48**(12): 1276-1280.
56. Hao, S. P. and N. M. Tsang **(2002)**. "The role of supraomohyoid neck dissection in patients of oral cavity carcinoma (small star, filled)." Oral Oncol **38**(3): 309-312.
57. Hausamen, J. E. **(2000)**. "[Tumor surgery]." Mund Kiefer Gesichtschir **4 Suppl 1**: S142-154.
58. Hayashi, T., J. Ito, S. Taira, K. Katsura, S. Shingaki and H. Hoshina **(2003)**. "The clinical significance of follow-up sonography in the detection of cervical lymph node metastases in patients with stage I or II squamous cell carcinoma of the tongue." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **96**(1): 112-117.
59. Hertrampf, K., J. Wiltfang, A. Katalinic, O. Timm and H. J. Wenz **(2012)**. "Recent trends in incidence and mortality of oral and pharyngeal cancer in Schleswig-Holstein in Northern Germany." Community Dent Health **29**(4): 268-273.
60. Holzapfel, K., S. Duetsch, C. Fauser, M. Eiber, E. J. Rummeny and J. Gaa **(2009)**. "Value of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes." Eur J Radiol **72**(3): 381-387.
61. Howaldt, H. P., M. Kainz, B. Euler and H. Vorast **(1999)**. "Proposal for modification of the TNM staging classification for cancer of the oral cavity. DOSAK." J Craniomaxillofac Surg **27**(5): 275-288.

62. Huang, S. H., C. Y. Chien, W. C. Lin, F. M. Fang, P. W. Wang, C. C. Lui, Y. C. Huang, B. T. Hung, M. C. Tu and C. C. Chang **(2011)**. "A comparative study of fused FDG PET/MRI, PET/CT, MRI, and CT imaging for assessing surrounding tissue invasion of advanced buccal squamous cell carcinoma." Clin Nucl Med **36**(7): 518-525.
63. Ibrahim, S. O., N. Aarsaether, M. K. Holsve, K. W. Kross, J. H. Heimdal, J. H. Aarstad, P. G. Liavaag, O. A. Elgindi, A. C. Johannessen, J. R. Lillehaug and E. N. Vasstrand **(2003)**. "Gene expression profile in oral squamous cell carcinomas and matching normal oral mucosal tissues from black Africans and white Caucasians: the case of the Sudan vs. Norway." Oral Oncol **39**(1): 37-48.
64. Issing, P. R., H. G. Kempf, W. Heppt, M. Schonermark and T. Lenarz **(1996)**. "[Reconstructive surgery in the head-neck area with regional and free tissue transfer]." Laryngorhinootologie **75**(8): 476-482.
65. Iype, E. M., P. Sebastian, A. Mathew, P. G. Balagopal, B. T. Varghese and S. Thomas **(2008)**. "The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer." Oral Oncol **44**(12): 1134-1138.
66. Jackel, M. C., A. Martin and W. Steiner **(2007)**. "Twenty-five years experience with laser surgery for head and neck tumors : report of an international symposium, Gottingen, Germany, 2005." Eur Arch Otorhinolaryngol **264**(6): 577-585.
67. Jackson, S. R. and P. M. Stell **(1991)**. "Second radical neck dissection." Clin Otolaryngol Allied Sci **16**(1): 52-58.
68. Jang, W. I., H. G. Wu, C. I. Park, K. H. Kim, M. W. Sung, M. J. Kim, P. H. Choung, J. H. Lee and J. Y. Choi **(2008)**. "Treatment of patients with clinically lymph node-negative squamous cell carcinoma of the oral cavity." Jpn J Clin Oncol **38**(6): 395-401.
69. Jank, S., P. Robatscher, R. Emshoff, H. Strobl, G. Gojer and B. Norer **(2003)**. "The diagnostic value of ultrasonography to detect occult lymph node involvement at different levels in patients with squamous cell carcinoma in the maxillofacial region." Int J Oral Maxillofac Surg **32**(1): 39-42.
70. Jayachandran, S. and S. K. Sachdeva **(2012)**. "Diagnostic accuracy of color doppler ultrasonography in evaluation of cervical lymph nodes in oral cancer patients." Indian J Dent Res **23**(4): 557-558.
71. Jeong, H. S., C. H. Baek, Y. I. Son, J. Y. Choi, H. J. Kim, Y. H. Ko, J. H. Chung and H. J. Baek **(2006)**. "Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT." Clin Endocrinol (Oxf) **65**(3): 402-407.
72. Jerjes, W., Z. Hamdoon and C. Hopper **(2012)**. "CO2 lasers in the management of potentially malignant and malignant oral disorders." Head Neck Oncol **4**: 17.

73. Jerjes, W., T. Upile, Z. Hamdoon, C. A. Mosse, S. Akram and C. Hopper **(2011)**. "Prospective evaluation of outcome after transoral CO(2) laser resection of T1/T2 oral squamous cell carcinoma." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **112**(2): 180-187.
74. Jones, A. S., D. E. Phillips, T. R. Helliwell and N. J. Roland **(1993)**. "Occult node metastases in head and neck squamous carcinoma." Eur Arch Otorhinolaryngol **250**(8): 446-449.
75. Jones, H. B., A. Sykes, N. Bayman, P. Sloan, R. Swindell, M. Patel and B. Musgrove **(2009)**. "The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma." Oral Oncol **45**(1): 10-15.
76. Joo, Y. H., R. Yoo Ie, K. J. Cho, J. O. Park, I. C. Nam and M. S. Kim **(2013)**. "Standardized Uptake Value and Resection Margin Involvement Predict Outcomes in pN0 Head and Neck Cancer." Otolaryngol Head Neck Surg **149**(5): 721-726.
77. Jungehulsing, M., K. Scheidhauer, M. Damm, U. Pietrzyk, H. Eckel, H. Schicha and E. Stennert **(2000)**. "2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation." Otolaryngol Head Neck Surg **123**(3): 294-301.
78. Kademani, D. **(2007)**. "Oral cancer." Mayo Clin Proc **82**(7): 878-887.
79. Kainuma, K., T. Yano, R. Kitoh, T. Naito and S. Usami **(2013)**. "Prevalence of level V metastasis in head and neck squamous cell carcinoma." Acta Otolaryngol **133**(2): 218-224.
80. Kanda, T., K. Kitajima, Y. Suenaga, J. Konishi, R. Sasaki, K. Morimoto, M. Saito, N. Otsuki, K. Nibu and K. Sugimura **(2013)**. "Value of retrospective image fusion of (1)(8)F-FDG PET and MRI for preoperative staging of head and neck cancer: comparison with PET/CT and contrast-enhanced neck MRI." Eur J Radiol **82**(11): 2005-2010.
81. Kerrebijn, J. D., J. L. Freeman, J. C. Irish, I. J. Witterick, D. H. Brown, L. E. Rotstein and P. J. Gullane **(1999)**. "Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic?" Head Neck **21**(1): 39-42.
82. Keski-Santti, H., T. Atula, J. Tikka, J. Hollmen, A. A. Makitie and I. Leivo **(2007)**. "Predictive value of histopathologic parameters in early squamous cell carcinoma of oral tongue." Oral Oncol **43**(10): 1007-1013.
83. Keski-Santti, H., T. Atula, J. Tornwall, P. Koivunen and A. Makitie **(2006)**. "Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue." Oral Oncol **42**(1): 96-101.

84. Keski-Santti, H., R. Kontio, J. Tornwall, I. Leivo, S. Matzke, S. Suominen, E. Leppanen and T. Atula **(2008)**. "Sentinel lymph node biopsy or elective neck dissection for patients with oral squamous cell carcinoma?" Eur Arch Otorhinolaryngol **265 Suppl 1**: S13-17.
85. Kessler, P., G. Grabenbauer, A. Leher, A. Bloch-Birkholz, E. Vairaktaris, F. W. Neukam and R. Sauer **(2007)**. "[Five year survival of patients with primary oral squamous cell carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study]." Strahlenther Onkol **183**(4): 184-189.
86. Kimura, Y., M. Sumi, Y. Ichikawa, Y. Kawai and T. Nakamura **(2005)**. "Volumetric MR imaging of oral, maxillary sinus, oropharyngeal, and hypopharyngeal cancers: correlation between tumor volume and lymph node metastasis." AJNR Am J Neuroradiol **26**(9): 2384-2389.
87. Kohler, H. F. and L. P. Kowalski **(2012)**. "[Prognostic impact of the level of neck metastasis in oral cancer patients]." Braz J Otorhinolaryngol **78**(6): 15-20.
88. Koontongkaew, S. **(2013)**. "The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas." J Cancer **4**(1): 66-83.
89. Kowalski, L. P., R. Bagietto, J. R. Lara, R. L. Santos, J. F. Silva, Jr. and J. Magrin **(2000)**. "Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma." Head Neck **22**(3): 207-214.
90. Krabbe, C. A., H. Balink, J. L. Roodenburg, J. Dol and J. G. de Visscher **(2011)**. "Performance of 18F-FDG PET/contrast-enhanced CT in the staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx." Int J Oral Maxillofac Surg **40**(11): 1263-1270.
91. Kruse, A. L., M. Bredell and K. W. Gratz **(2011)**. "Oral cancer in men and women: are there differences?" Oral Maxillofac Surg **15**(1): 51-55.
92. Kruskemper, G. and J. Handschel **(2012)**. "Smoking affects quality of life in patients with oral squamous cell carcinomas." Clin Oral Investig **16**(5): 1353-1361.
93. Lamont, E. B. and E. E. Vokes **(2001)**. "Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck." Lancet Oncol **2**(5): 261-269.
94. Lang, S., B. Wollenberg, M. Dellian, M. K. Steuer-Vogt, K. Schwenzer, W. Sautier, M. Chucholowski, R. Eckel, I. Faas, E. Wilmes, M. Ehrenfeld, W. Arnold, E. Kastenbauer and D. Holzel **(2002)**. "[Clinical and epidemiological data of patients with malignomas of the head and neck]." Laryngorhinootologie **81**(7): 499-508.
95. Larizadeh, M. H. and M. Shabani **(2012)**. "Survival following non surgical treatments for oral cancer: a single institutional result." Asian Pac J Cancer Prev **13**(8): 4133-4136.

96. Larsen, S. G., J. N. Wiig, S. Dueland and K. E. Giercksky (2008). "Prognostic factors after preoperative irradiation and surgery for locally advanced rectal cancer." Eur J Surg Oncol **34**(4): 410-417.
97. Laubenbacher, C., D. Saumweber, C. Wagner-Manslau, R. J. Kau, M. Herz, N. Avril, S. Ziegler, C. Kruschke, W. Arnold and M. Schwaiger (1995). "Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas." J Nucl Med **36**(10): 1747-1757.
98. Layland, M. K., D. G. Sessions and J. Lenox (2005). "The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+." Laryngoscope **115**(4): 629-639.
99. Lee, G., Y. K. Wong, Y. L. Chang and C. S. Chang (1991). "[Metastasis in oral squamous cell carcinoma]." Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) **48**(6): 445-450.
100. Lejeune, F. J., G. Van Hoof and A. Gerard (1980). "Impairment of skin graft take after CO2 laser surgery in melanoma patients." Br J Surg **67**(5): 318-320.
101. Leon, X., M. Quer, S. Diez, C. Orus, A. Lopez-Pousa and J. Burgues (1999). "Second neoplasm in patients with head and neck cancer." Head Neck **21**(3): 204-210.
102. Li, Q., D. Wu, W. W. Liu, H. Li, W. G. Liao, X. R. Zhang, Z. M. Liu, Z. M. Guo and X. K. Liu (2013). "Survival impact of cervical metastasis in squamous cell carcinoma of hard palate." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **116**(1): 23-27.
103. Liao, L. J., W. C. Lo, W. L. Hsu, C. T. Wang and M. S. Lai (2012). "Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities." BMC Cancer **12**: 236.
104. Lindenblatt Rde, C., G. L. Martinez, L. E. Silva, P. S. Faria, D. R. Camisasca and Q. Lourenco Sde (2012). "Oral squamous cell carcinoma grading systems--analysis of the best survival predictor." J Oral Pathol Med **41**(1): 34-39.
105. Linton, O. R., M. G. Moore, J. S. Brigance, C. A. Gordon, D. J. Summerlin and M. W. McDonald (2013). "Prognostic Significance of Basaloid Squamous Cell Carcinoma in Head and Neck Cancer." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.
106. Lippert, B. M., J. A. Werner and H. Rudert (1994). "Laser tissue effects with regard to otorhinolaryngology." Otolaryngol Pol **48**(6): 505-513.
107. Loeffelbein, D. J., M. Souvatzoglou, V. Wankerl, A. Martinez-Moller, J. Dinges, M. Schwaiger and A. J. Beer (2012). "PET-MRI fusion in head-and-neck oncology: current status and implications for hybrid PET/MRI." J Oral Maxillofac Surg **70**(2): 473-483.
108. Lohler, J., A. O. Gerstner, F. Bootz and L. E. Walther (2013). "Incidence and localization of abnormal mucosa findings in patients consulting ENT outpatient clinics and data analysis of a cancer registry." Eur Arch Otorhinolaryngol.

109. Mack, M. G., J. Rieger, M. Baghi, S. Bisdas and T. J. Vogl **(2008)**. "Cervical lymph nodes." Eur J Radiol **66**(3): 493-500.
110. Maher, N. G. and G. R. Hoffman **(2013)**. "Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Metastatic to Cervical Sublevel IIb Lymph Nodes Occurred From Primary Sites Involving the Auricle and Adjacent Neck." J Oral Maxillofac Surg.
111. Majoufre, C., A. Faucher, C. Laroche, C. De Bonfils, F. Siberchicot, J. L. Renaud-Salis and J. Pinsolle **(1999)**. "Supraomohyoid neck dissection in cancer of the oral cavity." Am J Surg **178**(1): 73-77.
112. Mann, W., C. Beck, N. Freudenberg and M. Leupe **(1981)**. "[The effect of irradiation on the inner laryngeal lymphatics (author's transl)]." HNO **29**(11): 381-387.
113. Maran, A. G., M. Amin and J. A. Wilson **(1989)**. "Radical neck dissection: a 19-year experience." J Laryngol Otol **103**(8): 760-764.
114. Mashberg, A. and H. Meyers **(1976)**. "Anatomical site and size of 222 early asymptomatic oral squamous cell carcinomas: a continuing prospective study of oral cancer. II." Cancer **37**(5): 2149-2157.
115. Matsubara, R., S. Kawano, T. Chikui, T. Kiyosue, Y. Goto, M. Hirano, T. Jinno, T. Nagata, K. Oobu, K. Abe and S. Nakamura **(2012)**. "Clinical significance of combined assessment of the maximum standardized uptake value of F-18 FDG PET with nodal size in the diagnosis of cervical lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma." Acad Radiol **19**(6): 708-717.
116. Mazon, R., Y. Tao, A. Lusinch and J. Bourhis **(2009)**. "Current concepts of management in radiotherapy for head and neck squamous-cell cancer." Oral Oncol **45**(4-5): 402-408.
117. McMaster, P. D. and S. S. Hudack **(1934)**. "THE PARTICIPATION OF SKIN LYMPHATICS IN REPAIR OF THE LESIONS DUE TO INCISIONS AND BURNS." J Exp Med **60**(4): 479-501.
118. Mende, U., S. Gutwein, R. Krempien, M. Wannenmacher, V. Ewerbeck and H. Worn **(2002)**. "[Ultrasonography of tumors of the locomotor system]." Orthopade **31**(2): 156-164.
119. Mishra, P. and A. K. Sharma **(2010)**. "A 3-year study of supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection type I in oral cancer: with special reference to involvement of level IV node metastasis." Eur Arch Otorhinolaryngol **267**(6): 933-938.
120. Mousavi, S. M., M. M. Gouya, R. Ramazani, M. Davanlou, N. Hajsadeghi and Z. Seddighi **(2009)**. "Cancer incidence and mortality in Iran." Ann Oncol **20**(3): 556-563.
121. Naidu, M. U., G. V. Ramana, P. U. Rani, I. K. Mohan, A. Suman and P. Roy **(2004)**. "Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer." Neoplasia **6**(5): 423-431.

122. Nakamoto, Y., K. Tamai, T. Saga, T. Higashi, T. Hara, T. Suga, T. Koyama and K. Togashi **(2009)**. "Clinical value of image fusion from MR and PET in patients with head and neck cancer." Mol Imaging Biol **11**(1): 46-53.
123. Nakamura, T. and M. Sumi **(2007)**. "Nodal imaging in the neck: recent advances in US, CT and MR imaging of metastatic nodes." Eur Radiol **17**(5): 1235-1241.
124. Ng, S. H., T. C. Yen, C. T. Liao, J. T. Chang, S. C. Chan, S. F. Ko, H. M. Wang and H. F. Wong **(2005)**. "18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation." J Nucl Med **46**(7): 1136-1143.
125. Ng, S. P., I. S. Mann, C. Zed, A. Doudkine and J. Matisic **(2012)**. "The use of quantitative cytology in identifying high-risk oral lesions in community practice." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **114**(3): 358-364.
126. Nieuwenhuis, E. J., J. A. Castelijns, R. Pijpers, M. W. van den Brekel, R. H. Brakenhoff, I. van der Waal, G. B. Snow and C. R. Leemans **(2002)**. "Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node?" Head Neck **24**(3): 282-289.
127. Pagedar, N. A. and R. W. Gilbert **(2009)**. "Selective neck dissection: a review of the evidence." Oral Oncol **45**(4-5): 416-420.
128. Pathak, K. A., R. W. Nason, C. Penner, N. R. Viallet, D. Sutherland and P. D. Kerr **(2009)**. "Impact of use of frozen section assessment of operative margins on survival in oral cancer." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **107**(2): 235-239.
129. Pellitteri, P. K., K. T. Robbins and T. Neuman **(1997)**. "Expanded application of selective neck dissection with regard to nodal status." Head Neck **19**(4): 260-265.
130. Pericot, J., J. M. Escriba, A. Valdes, M. J. Biosca, A. Monner, X. Castellsague, R. Galiana, P. Piulachs, E. Escutia and A. Mari **(2000)**. "Survival evaluation of treatment modality in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx." J Craniomaxillofac Surg **28**(1): 49-55.
131. Poeschl, P. W., G. Russmueller, R. Seemann, C. Klug, E. Poeschl, I. Sulzbacher and R. Ewers **(2011)**. "Staging and grading as prognostic factors in maxillary squamous cell carcinoma." J Oral Maxillofac Surg **69**(12): 3038-3044.
132. Poh, C. F., S. Ng, K. W. Berean, P. M. Williams, M. P. Rosin and L. Zhang **(2008)**. "Biopsy and histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions." J Can Dent Assoc **74**(3): 283-288.
133. Popperl, G., S. Lang, O. Dagdelen, L. Jager, R. Tiling, K. Hahn and K. Tatsch **(2002)**. "[Correlation of FDG-PET and MRI/CT with histopathology in primary diagnosis,

- lymph node staging and diagnosis of recurrency of head and neck cancer]." Rofo **174**(6): 714-720.
134. Porceddu, S. V., B. Campbell, D. Rischin, J. Corry, L. Weih, M. Guerrieri, M. Grossi and L. J. Peters (2004). "Postoperative chemoradiotherapy for high-risk head-and-neck squamous cell carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **60**(2): 365-373.
  135. Porterfield, J. R., D. A. Factor and C. S. Grant (2009). "Operative technique for modified radical neck dissection in papillary thyroid carcinoma." Arch Surg **144**(6): 567-574; discussion 574.
  136. Rai, S., M. Kaur, S. Goel, S. Panjwani and S. Singh (2012). "Prospective utility of therapeutic ultrasound in dentistry-Review with recent comprehensive update." Adv Biomed Res **1**: 47.
  137. Razack, M. S., R. Baffi and K. Sako (1981). "Bilateral radical neck dissection." Cancer **47**(1): 197-199.
  138. Razavi, S. M., S. Siadat, P. Rahbar, S. M. Hosseini and A. M. Shirani (2012). "Trends in oral cancer rates in Isfahan, Iran during 1991-2010." Dent Res J (Isfahan) **9**(Suppl 1): S88-93.
  139. Reddy, V. M., D. Cundall-Curry and M. W. Bridger (2010). "Trends in the incidence rates of tonsil and base of tongue cancer in England, 1985-2006." Ann R Coll Surg Engl **92**(8): 655-659.
  140. Reyes Lopez, V. and B. Navalpotro Yague (2005). "Adjuvant treatment of locally-advanced head and neck tumours." Clin Transl Oncol **7**(5): 183-188.
  141. Rigual, N., T. Loree, J. Frustino, V. Jayaprakash, D. Cohan, M. Sullivan and M. A. Kuriakose (2013). "Sentinel Node Biopsy in Lieu of Neck Dissection for Staging Oral Cancer." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.
  142. Robbins, K. T., G. Clayman, P. A. Levine, J. Medina, R. Sessions, A. Shaha, P. Som and G. T. Wolf (2002). "Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **128**(7): 751-758.
  143. Rogers, S. N., J. S. Brown, J. A. Woolgar, D. Lowe, P. Magennis, R. J. Shaw, D. Sutton, D. Errington and D. Vaughan (2009). "Survival following primary surgery for oral cancer." Oral Oncol **45**(3): 201-211.
  144. Ross, G. L., D. S. Soutar, D. G. MacDonald, T. Shoaib, I. G. Camilleri and A. G. Robertson (2004). "Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma." Ann Surg Oncol **11**(2): 213-218.

145. Rubaltelli, L., S. Corradin, A. Dorigo, M. Stabilito, A. Tregnaghi, S. Borsato and R. Stramare **(2009)**. "Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography." Ultraschall Med **30**(2): 175-179.
146. Rubaltelli, L., E. Proto, R. Salmaso, P. Bortoletto, F. Candiani and P. Cagol **(1990)**. "Sonography of abnormal lymph nodes in vitro: correlation of sonographic and histologic findings." AJR Am J Roentgenol **155**(6): 1241-1244.
147. Sagheb, K., K. Sagheb, K. J. Taylor, B. Al-Nawas and C. Walter **(2013)**. "Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 25 years." Clin Oral Investig.
148. Saman, D. M. **(2012)**. "A review of the epidemiology of oral and pharyngeal carcinoma: update." Head Neck Oncol **4**: 1.
149. Schipper, J., N. C. Gellrich, N. Marangos and W. Maier **(1999)**. "[Value of B-image ultrasound in patients with carcinomas of the upper aerodigestive tract and N0 lymph node stage]." Laryngorhinootologie **78**(10): 561-565.
150. Schoder, H., D. L. Carlson, D. H. Kraus, H. E. Stambuk, M. Gonen, Y. E. Erdi, H. W. Yeung, A. G. Huvos, J. P. Shah, S. M. Larson and R. J. Wong **(2006)**. "18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI." J Nucl Med **47**(5): 755-762.
151. Schwager, K., A. Nebel, G. Baier and F. Hoppe **(2000)**. "[Second primary carcinomas in the upper aerodigestive tract in different locations and age groups]." Laryngorhinootologie **79**(10): 599-603.
152. Sciubba, J. J. **(2001)**. "Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment." Am J Clin Dermatol **2**(4): 239-251.
153. Scully, C. and J. Bagan **(2009)**. "Oral squamous cell carcinoma overview." Oral Oncol **45**(4-5): 301-308.
154. Seitz, O., N. Chambron-Pinho, M. Middendorp, R. Sader, M. Mack, T. J. Vogl and S. Bisdas **(2009)**. "18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen." Neuroradiology **51**(10): 677-686.
155. Shiboski, C. H., S. C. Shiboski and S. Silverman, Jr. **(2000)**. "Trends in oral cancer rates in the United States, 1973-1996." Community Dent Oral Epidemiol **28**(4): 249-256.
156. Shibuya, Y., T. Hasegawa, M. Akashi, T. Shigeta, T. Minamikawa and T. Komori **(2013)**. "Oral squamous cell carcinoma with multiple neck metastases--cases with more than ten pathologically positive lymph nodes in the unilateral side." J Oral Maxillofac Surg **71**(4): 793-797.
157. Shone, G. R. and M. P. Yardley **(1991)**. "An audit into the incidence of handicap after unilateral radical neck dissection." J Laryngol Otol **105**(9): 760-762.

158. Som, P. M., H. D. Curtin and A. A. Mancuso (1999). "An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **125**(4): 388-396.
159. Specenier, P. M. and J. B. Vermorken (2009). "Current concepts for the management of head and neck cancer: chemotherapy." Oral Oncol **45**(4-5): 409-415.
160. Steinkamp, H. J., M. Cornehl, N. Hosten, W. Pegios, T. Vogl and R. Felix (1995). "Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy." Br J Radiol **68**(807): 266-270.
161. Stuschke, M., M. Stahl, H. Wilke, M. Walz, A. Oldenburg, G. Stuben, S. Seeber and H. Sack (2000). "Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and high-dose radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the upper-thoracic and midthoracic esophagus." Am J Clin Oncol **23**(3): 233-238.
162. Sugawara, C., A. Takahashi, M. Kubo, H. Otsuka, N. Ishimaru, Y. Miyamoto and E. Honda (2012). "Preoperative evaluation of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and ultrasonography versus histopathology." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **114**(4): 516-525.
163. Sumi, M., M. Ohki and T. Nakamura (2001). "Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck." AJR Am J Roentgenol **176**(4): 1019-1024.
164. Sureshkannan, P. and R. John (2011). "Role of ultrasound in detection of metastatic neck nodes in patients with oral cancer." Indian J Dent Res **22**(3): 419-423.
165. Tirelli, G., G. C. Del Piero and F. Perrino (2013). "Ultracision Harmonic Scalpel in oral and oropharyngeal cancer resection." J Craniomaxillofac Surg.
166. Tschammler, A., G. Ott, T. Schang, B. Seelbach-Goebel, K. Schwager and D. Hahn (1998). "Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease--color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture." Radiology **208**(1): 117-123.
167. Tseng, J. R., T. Y. Ho, C. Y. Lin, L. Y. Lee, H. M. Wang, C. T. Liao and T. C. Yen (2013). "Clinical outcomes of patients with oral cavity squamous cell carcinoma and retropharyngeal lymph node metastasis identified by FDG PET/CT." PLoS One **8**(11): e79766.
168. van den Brekel, M. W., J. A. Castelijns, L. C. Reitsma, C. R. Leemans, I. van der Waal and G. B. Snow (1999). "Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **125**(2): 153-156.
169. Vandecaveye, V., F. De Keyzer, V. Vander Poorten, P. Dirix, E. Verbeken, S. Nuyts and R. Hermans (2009). "Head and neck squamous cell carcinoma: value of diffusion-weighted MR imaging for nodal staging." Radiology **251**(1): 134-146.

170. Vassallo, P., K. Wernecke, N. Roos and P. E. Peters **(1992)**. "Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US." Radiology **183**(1): 215-220.
171. Veit-Haibach, P., C. Luczak, I. Wanke, M. Fischer, T. Egelhof, T. Beyer, G. Dahmen, A. Bockisch, S. Rosenbaum and G. Antoch **(2007)**. "TNM staging with FDG-PET/CT in patients with primary head and neck cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **34**(12): 1953-1962.
172. Veit, P., S. Ruehm, H. Kuehl, H. Stergar, S. Mueller, A. Bockisch and G. Antoch **(2006)**. "Lymph node staging with dual-modality PET/CT: enhancing the diagnostic accuracy in oncology." Eur J Radiol **58**(3): 383-389.
173. Vokes, E. E., R. R. Weichselbaum, S. M. Lippman and W. K. Hong **(1993)**. "Head and neck cancer." N Engl J Med **328**(3): 184-194.
174. Wahl, R. L., L. E. Quint, R. D. Cieslak, A. M. Aisen, R. A. Koeppe and C. R. Meyer **(1993)**. "'Anatomometabolic' tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity." J Nucl Med **34**(7): 1190-1197.
175. Wensing, B. M., M. A. Merks, P. C. De Wilde, H. A. Marres and F. J. Van den Hoogen **(2010)**. "Assessment of preoperative ultrasonography of the neck and elective neck dissection in patients with oral squamous cell carcinoma." Oral Oncol **46**(2): 87-91.
176. Wenzel, S. and U. Koch **(2004)**. "[Squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. Prognostic significance of the capsular rupture and extracapsular spread of lymph node metastases]." HNO **52**(9): 783-789.
177. Wu, L. M., J. R. Xu, M. J. Liu, X. F. Zhang, J. Hua, J. Zheng and J. N. Hu **(2012)**. "Value of magnetic resonance imaging for nodal staging in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis." Acad Radiol **19**(3): 331-340.
178. Yoon, D. Y., H. S. Hwang, S. K. Chang, Y. S. Rho, H. Y. Ahn, J. H. Kim and I. J. Lee **(2009)**. "CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck." Eur Radiol **19**(3): 634-642.
179. Zhou, L., F. Zhao, S. Tian and J. Zhao **(2000)**. "[Effects of ultrasonography on evaluating the status of cervical lymphatic metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma]." Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi **18**(4): 240-242.

## **Danksagung**

Als Erstes möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Dr. Jörg Handschel für das Überlassen dieses interessanten Themas bedanken. Vielen Dank für Ihre freundliche und stets engagierte Betreuung, die Korrektur meiner Dissertation und die zahlreichen Tipps.

Mein weiterer Dank geht an Herrn Dr. Dr. Christoph Sproll für die Mithilfe beim Zusammenstellen der Daten für diese Studie und für die Zeit, die Sie sich genommen haben, um mir zu helfen und Tipps zu geben.

Auch bei den Mitarbeitern der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf möchte ich mich recht herzlich für die freundliche Unterstützung bedanken. Besonders in den Anfängen der Dissertation beim Zusammenstellen der Patientendaten und der Einholung des Einverständnisses der Patienten standen sie mir unterstützend zur Seite.

Zum Schluss möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und meinem Partner bedanken. Ihr habt mich immer unterstützt, musstet meine schlechten Launen zwischendurch ertragen und trotzdem standet ihr immer zu mir, wolltet mir helfen und habt mich stets wieder motiviert.

Eure Unterstützung war nicht nur bei meiner Dissertation, sondern auch während des ganzen Studiums, vor allem im Staatsexamen vorhanden.

Vielen, vielen Dank dafür!

Ohne euch hätte ich das alles gar nicht so gut geschafft!

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Elena Pauly (geb. Rieser)