

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Division of Evidence Based Medicine
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Diagnoseverfahren zur Beurteilung des Mundhöhlenkarzinoms
– eine Analyse der vorliegenden Evidenz

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Simon Nadim Sammain

aus Lörrach

Datum der Promotion: 11.12.2015

INHALTSVERZEICHNIS:

ABSTRAKT	4
1. EINLEITUNG	7
1.1 Hintergrund.....	7
1.2. Diagnostik	8
1.2.1. Allgemein	8
1.2.2. Diagnostik des Primärtumors (Key Question 1)	11
1.2.3. Diagnostik simultaner und synchroner Zweittumoren (Key Question 2).....	14
1.2.4. Diagnostik von Lymphknotenmetastasen (Key Question 3).....	17
1.3. Zielsetzung und Fragestellung	20
2. METHODIK	21
2.1. Darstellung der Suchstrategie	21
2.1.1. Leitlinienadaptation	21
2.1.2. De-novo-Recherche	21
2.1.3. Meta-Analysen und systematische Reviews	25
2.2. Selektionsprozess	25
2.3. Daten-Extraktion und Bewertung der methodischen Qualität.....	26
2.4. Zusammenfassung der Primärstudienenergebnisse / vote-count.....	27
2.5. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung.....	28
3. ERGEBNISSE	29
3.1. Leitlinienadaptation	29
3.2. De-novo-Recherche	29
3.3. Meta-Analysen und Systematische Reviews.....	29
3.4. Evidenzsynthese	30
3.5. vote-count	51
3.5.1. Diagnostik des Primärtumors (Key Question 1)	51
3.5.2. Ausschluss synchroner Zweittumoren (Key Question 2).....	52
3.5.3. Beurteilung einer Lymphknotenmetastasierung (Key Question 3)	53

4. DISKUSSION	55
4.1. Welche bildgebenden Verfahren sind im Rahmen der Primärdiagnostik des Primärtumors bei Mundhöhlenkarzinomen zu empfehlen? (Key Question 1).....	55
4.2. Welche Untersuchungen werden zum Ausschluss synchroner Zweittumoren bei Mundhöhlenkarzinomen empfohlen? (Key Question 2).....	62
4.3. Welche Diagnostik sollte zur Beurteilung einer Lymphknotenmetastasierung bei Mundhöhlenkarzinomen erfolgen? (Key Question 3)	69
SCHRIFTENVERZEICHNIS	75
EIDESTÄTLICHE VERSICHERUNG	I
LEBENS LAUF	IV
PUBLIKATIONS LISTE	IV
DANKSAGUNG	VI

ABSTRAKT

Einleitung: Etwa 5 % aller Krebserkrankungen betreffen die Mundhöhle [1]. Über Art und Umfang von Diagnostik und Therapie bestehen nicht selten unterschiedliche Auffassungen. Die vorliegende Dissertation entstand im Rahmen der Erstellung der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ [2, 3]. Ziel war die evidenzbasierte Beantwortung der folgenden drei Key Questions (KQ):

1. Welche bildgebenden Verfahren sind im Rahmen der Primärdiagnostik des Primärtumors bei Mundhöhlenkarzinomen zu empfehlen?
2. Welche Untersuchungen werden zum Ausschluss synchroner Zweittumoren bei Mundhöhlenkarzinomen empfohlen?
3. Welche Diagnostik sollte zur Beurteilung einer Lymphknotenmetastasierung bei Mundhöhlenkarzinomen erfolgen?

Methodik: Unter Berücksichtigung bereits bestehender Leitlinien und Übersichtsarbeiten wurde eine De-novo-Recherche in Medline und Embase durchgeführt. Mittels des Literaturbeurteilungsformulars des Guidelines International Network erfolgte durch den Autor dieser Arbeit die systematische Daten-Extraktion und Evidenzaufbereitung der gefundenen Studien, auf deren Basis die Empfehlungen bzw. Statements der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinom“ [2], konsentiert wurden. Zusätzlich zu den deskriptiv zusammengefassten Primärstudienenergebnissen erfolgte ein 5-stufiger vote-count.

Ergebnisse: Aufbauend auf dem Stand der Literatur der SIGN-90-Leitlinie „Diagnosis and management of head and neck cancer“ [4], die im Oktober 2006 publiziert wurde, erfolgte die adaptierte De-novo-Recherche. Insgesamt wurden dabei 98 Studien zur Beantwortung der drei Key Questions als relevant aufgenommen.

Schlussfolgerung: KQ1: Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Mundhöhlenkarzinoms sollte eine CT oder MRT durchgeführt werden. Für eine Überlegenheit der CT oder MRT zur Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors oder der Beurteilung einer Knocheninvasion konnte keine ausreichende Evidenz gefunden werden. Bildgebende Verfahren, die den Gewebemetabolismus darstellen, etwa die 18FDG PET oder PET-CT, zeigen bei der Diagnostik der Primärtumoren zwar teilweise höhere Sensitivitäten und Spezifitäten als die CT bzw. MRT. In der

Primärdiagnostik der lokalen Ausdehnung eines bekannten Mundhöhlenkarzinoms können sie die klassischen Verfahren CT bzw. MRT jedoch nicht ersetzen.

KQ2: Zum Ausschluss synchroner Zweittumore soll im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms eine Laryngoskopie und ggf. eine Bronchoskopie und Ösophagoskopie durchgeführt werden. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom (Stadium III, IV) soll zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls (Filia, Zweitkarzinom) ein Thorax-CT durchgeführt werden.

KQ3: Es besteht keine belastbare Evidenz für die Eignung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) als alternative Methode zur Vermeidung einer prophylaktischen Halslymphknotenausräumung. Zur Feststellung des N-Stadiums soll die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit der CT oder MRT untersucht werden. Die diagnostische Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstagings am Hals kann durch das FDG-PET-CT verbessert werden. Durch die ultraschallgestützte Feinnadelbiopsie kann die diagnostische Spezifität des Lymphknotenstagings am Hals verbessert werden.

ABSTRACT

Purpose: About 5 % of all cancers concern the oral cavity [1]. There are often different views about the nature and scope of diagnostics and therapy. The present thesis work was part of the creation of the S3-guidelines „Diagnosis and therapy of oral cavity cancer" [2, 3]. The goal was the evidence-based response to the following three key questions:

1. Which imaging techniques are recommended as part of the initial diagnosis of the primary tumor in oral cancer?
2. What tests are recommended to exclude synchronous second tumors in oral cancer?
3. Which diagnosis should be used to assess a lymph node metastasis in oral cancer?

Methods: A de novo research was carried out, taking existing guidelines as well as systematic reviews into account. The author performed a systematic data extraction as well as an evidence preparation of the studies found, using the literature review form of the Guidelines International Network. Based on these results a consensus on the recommendations and statements for the S3-guidelines „Diagnosis and therapy of oral cancer" was reached. In addition, a 5-step vote-count was carried out.

Results: An adapted de novo research was carried out on the prior literature of the SIGN 90 guidelines "Diagnosis and management of head and neck cancer" [4], which were published in October 2006. In total, 98 studies were included to answer the three key questions.

Conclusion: KQ1: To determine the local extent of oral cavity cancer, a CT or MRI should be performed. Not enough evidence could be found to prove the superiority of CT or MRI in order to assess the extent of the primary tumor or the assessment of bone invasion. Regarding the diagnosis of primary tumors, imaging techniques that visualize the tissue metabolism such as 18FDG PET or PET CT have partially higher sensitivity and specificity than the CT or MRI. Nonetheless, they cannot replace these classical methods in the initial diagnosis of the local extent of a known oral cavity cancer.

KQ2: To exclude synchronous tumors a laryngoscopy and if necessary, an esophagoscopy and bronchoscopy should be performed as part of the initial diagnosis of oral cavity cancer. In patients with advanced oral cavity carcinoma (stage III, IV) a chest CT should be performed in order to exclude a pulmonary tumor infestation.

KQ3: There is no proven evidence for the suitability of sentinel lymph node biopsy (SLNB) as a method to avoid prophylactic neck dissection. To determine the N-stage, the entire region starting from the skull base and ending with the thoracic inlet should be examined with the CT or MRI. The diagnostic specificity and sensitivity of lymph node staging on the neck can be improved by FDG-PET-CT. The diagnostic specificity of the lymph node staging of the neck can be improved by the ultrasound-guided fine-needle biopsy.

1. EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Etwa 5 % aller weltweiten Krebserkrankungen betreffen die Mundhöhle mit den Regionen Innenwange, harter Gaumen, Vorderfläche des weichen Gaumens, retromolares Dreieck, Alveolarfortsatz, die vorderen 2/3 der Zunge, Mundboden, Vestibulum und nicht keratinisiertes Lippenrot [1]. Überwiegend handelt es sich bei den Malignomen der Mundhöhle mit einem Anteil von 95 % [5-7] um Plattenepithelkarzinome, die häufig mit den Risikofaktoren eines chronischen Alkoholabusus und Tabakkonsums assoziiert sind [8]. Die restlichen 5 % sind seltene Malignome wie Adenokarzinome, Lymphome, Sarkome und Lymphoepitheliale Neoplasien [2, 3].

Im Jahr 2008 erkrankten in Deutschland nach Angaben des Robert-Koch-Institutes 9520 Männer und 3490 Frauen an einem Krebs von Mundhöhle und Rachen. Dabei nahmen die Erkrankungsraten seit dem Jahr 2000 zu. Betroffen sind vor allem höhere Altersgruppen; Männer erkranken im Mittel mit 61 Jahren, Frauen 5 Jahre später [9]. Es finden sich ausgeprägte geographische Unterschiede. So machen Mundhöhlenkarzinome in Indien bis zu 40 % aller Malignome aus, was vor allem auf den regelmäßigen Genuss von Betelnüssen zurückgeführt wird [10].

Weltweit wird ein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit registriert, wobei die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms 200.000-350.000 Neuerkrankungen pro Jahr beträgt [1, 10, 11]; dennoch ist die öffentliche Wahrnehmung dieser Problematik nur gering [12-16]. Aufgrund seiner Komplexität und sozioökonomischen Bedeutung kommt dem Mundhöhlenkarzinom daher ein zunehmend größer werdender Stellenwert zu.

Bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms bestehen nicht selten unterschiedliche Auffassungen über Art und Umfang von Diagnostik und Therapie, so dass derzeit keinesfalls immer von optimalen Voraussetzungen für das Erreichen der bestmöglichen Prognose oder posttherapeutischen Lebensqualität ausgegangen werden kann. Bei der Therapie müssen Behandlungsmodalitäten berücksichtigt werden, die sowohl die Funktionen des stomatognathen Systems wie Sprechen, Schlucken und Kauen erhalten als auch ein akzeptables ästhetisches Ergebnis erzielen. Um dies zu erreichen, sind zuverlässige diagnostische Verfahren erforderlich, die ein genaues Tumorstaging ermöglichen. In der Literatur wird der Einsatz verschiedener diagnostischer Verfahren beim Tumorstaging unterschiedlich bewertet. Auch bei den chirurgischen

Behandlungsprinzipien sind Unterschiede feststellbar, etwa in Bezug auf die Radikalität bei der Halslymphknotenausräumung bei vermuteter Metastasierung oder den Umfang der knöchernen Resektion am Unterkiefer bei unklarer Infiltration.

Um das wichtigste Behandlungsziel einer nachhaltigen Prognoseverbesserung und Steigerung der Lebensqualität zu erreichen, sollte die grundsätzlich interdisziplinär angelegte Diagnostik und Therapie auf das Fundament einer evidenzbasierten Leitlinie (S3) gestellt werden.

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen der Erstellung der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). Die federführende Fachgesellschaft war die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e. V. (DGMKG).

Zur systematischen Literaturrecherche und Evidenzaufbereitung wurde die Expertengruppe der Abteilung für evidenzbasierte Medizin (dEBM) um PD Dr. med. A. Nast an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, beauftragt. Insgesamt wurden für die Leitlinie fünf Key Questions konsentiert, die in einer De-novo-Recherche ausgewertet wurden. Diese Key Questions bestehen aus drei diagnostischen Fragen zu bildgebenden Verfahren und weiterführenden Untersuchungen sowie zwei therapeutischen Fragen zur Radikalität der neck-dissection und der Resektion des Unterkiefers.

Die Schritte zur evidenzbasierten Beantwortung der drei diagnostischen Key Questions und die sich daraus ergebenden Empfehlungen der S3-Leitlinie sollen in der vorliegenden Arbeit ausführlich dargelegt werden.

1.2. Diagnostik

1.2.1. Allgemein

Die Wirksamkeit der chirurgischen Behandlung von Mundhöhlenmalignomen hängt wesentlich von der kompletten Exzision aller Tumorgewebe ab. Für die Auswahl des therapeutischen Konzeptes ist daher ein genaues präoperatives Staging obligat. Insbesondere auch deshalb, weil ein Rezidiv oder Residualtumor häufig nicht ausreichend auf die verfügbaren Therapiemöglichkeiten reagieren [17-19]. Allerdings lässt sich allein aus der Feststellung des Ausbreitungsgrades des Tumors nicht seine

Aggressivität ableiten. Hierzu bedarf es eines histopathologischen Gradings, das den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes angibt, daher das Ausmaß, in dem es von den normalen Geweben abweicht.

Das gebräuchlichste Verfahren zum Staging von Mundhöhlenkarzinomen ist die TNM-Klassifikation der Union Internationale contre le Cancer (UICC 2010) [20] (Tab.1). Höhere Kategorien in der TNM-Einteilung korrelieren mit einer schlechteren Prognose [21-24]. Dabei beschreibt T die Tumorgröße, N das Ausmaß des Lymphknotenbefalls und M eine etwaige Fernmetastasierung. T1-Tumoren haben einen Durchmesser kleiner als 2 cm, T2-Tumoren haben einen Durchmesser zwischen 2 und 4 cm und T3-Tumoren mehr als 4 cm Durchmesser. Tumoren, die eine Infiltration von Nachbarorganen zeigen, werden unabhängig von ihrer Größe als T4 klassifiziert. Eine Tumordicke von mehr als 4 cm beeinflusst die Prognose negativ [21-24].

Die N-Kategorie richtet sich nach der Zahl und der Lage der von Krebszellen befallenen regionären Lymphknoten. Regionär bedeutet, dass die betroffenen Lymphknoten zu dem Lymphabflussgebiet gehören, das anatomisch dem betroffenen Organ und damit dem Tumor zugeordnet werden kann. Metastasen in nicht-regionären Lymphknoten gelten entsprechend als Fernmetastasen. Eine lokale Metastasierung des Primärtumors in die Halslymphknoten ist ein verlässlicher Parameter für den Krankheitsverlauf, wobei die Prognose umso ungünstiger ist, je mehr Knoten befallen sind. Weiterhin beeinflussen eine Beteiligung der kaudalen Level (IV und V) und ein kapselüberschreitendes Wachstum die Prognose negativ [25-33].

Histopathologisch werden die Tumoren entsprechend der UICC graduiert. Dieses Grading (G) beschreibt die Differenzierungseigenschaften und letztlich die Aggressivität des Karzinoms. Hierbei finden vornehmlich mikroskopische, zelluläre Anomalien in Bezug auf Wachstum, Invasivität und Kohäsionseigenschaften Beachtung. Es besteht dabei eine klare Evidenz für den Einfluss des Tumorgradings auf die Prognose. Hochdifferenzierte Tumoren (G1) zeigen einen wesentlich günstigeren Verlauf als anaplastisches Gewebe (G4) [21, 26, 34, 35].

Allerdings existieren innerhalb eines Tumors meist Areale mit unterschiedlichem Wachstumsverhalten und Differenzierungsgrad nebeneinander. Dieser Nachteil des Tumorgradings ist entscheidend, wenn man bedenkt, wie unterschiedlich das Grading einer Biopsie von dem Grading des gesamten Tumors sein kann, und inwiefern diese Tatsache die folgende Therapie beeinflusst [36, 37]. Eine ausschließlich

immunhistologische Beurteilung des Tumors ist momentan noch von unsicherer Signifikanz [38].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms [20]

T- Status							
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden						
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor						
Tis	Carcinoma in situ						
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung						
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung						
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung						
T4	Infiltration von Nachbarorganen (unabhängig von der Größe)						
	<table border="1"> <tr> <td>T4a</td> <td> <p>Lippe Infiltration durch kortikalen Knochen oder den N. alveolaris inf. oder Mundhöhlenboden oder in Haut von Kinn oder Nase</p> <p>Mundhöhle Infiltration durch kortikalen Knochen oder in die äußere Muskulatur der Zunge oder Kieferhöhle oder Gesichtshaut</p> </td> </tr> <tr> <td>T4b</td> <td>Infiltration des Spatium masticatorium oder Proc. pterygoideus oder Schädelbasis oder Tumor umschließt A. carotis interna</td> </tr> </table>	T4a	<p>Lippe Infiltration durch kortikalen Knochen oder den N. alveolaris inf. oder Mundhöhlenboden oder in Haut von Kinn oder Nase</p> <p>Mundhöhle Infiltration durch kortikalen Knochen oder in die äußere Muskulatur der Zunge oder Kieferhöhle oder Gesichtshaut</p>	T4b	Infiltration des Spatium masticatorium oder Proc. pterygoideus oder Schädelbasis oder Tumor umschließt A. carotis interna		
T4a	<p>Lippe Infiltration durch kortikalen Knochen oder den N. alveolaris inf. oder Mundhöhlenboden oder in Haut von Kinn oder Nase</p> <p>Mundhöhle Infiltration durch kortikalen Knochen oder in die äußere Muskulatur der Zunge oder Kieferhöhle oder Gesichtshaut</p>						
T4b	Infiltration des Spatium masticatorium oder Proc. pterygoideus oder Schädelbasis oder Tumor umschließt A. carotis interna						
N- Status							
Nx	Lymphknotenbefall kann nicht beurteilt werden						
N0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen						
N1	Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten, maximal 3 cm						
N2							
	<table border="1"> <tr> <td>N2a</td> <td>Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten 3 bis 6 cm in größter Ausdehnung</td> </tr> <tr> <td>N2b</td> <td>Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine über 6 cm</td> </tr> <tr> <td>N2c</td> <td>Metastasen in kontra- oder bilateralen Lymphknoten, keine über 6 cm</td> </tr> </table>	N2a	Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten 3 bis 6 cm in größter Ausdehnung	N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine über 6 cm	N2c	Metastasen in kontra- oder bilateralen Lymphknoten, keine über 6 cm
N2a	Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten 3 bis 6 cm in größter Ausdehnung						
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine über 6 cm						
N2c	Metastasen in kontra- oder bilateralen Lymphknoten, keine über 6 cm						
N3	Metastase(n) von mehr als 6 cm in größter Ausdehnung						
M- Status							
Mx	Fernmetastase kann nicht beurteilt werden						
M0	kein Anhalt für Fernmetastase						
M1	Fernmetastase(n)						

Tabelle 2: Tumorgrading entsprechend der UICC [20]

Tumorgrading	
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert
Gx	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

In der Klinik findet üblicherweise eine Stadieneinteilung Verwendung, die auf Basis der TNM-Klassifikation erstellt wird. Die Tumoren im Kopf-Hals-Bereich werden in vier Stadien unterteilt, welche in Tabelle 3 darstellt sind.

Tabelle 3: Klinische Stadieneinteilung nach UICC-Kriterien [20]

UICC Stadien			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVa	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVb	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
IVc	jedes T	jedes N	M1

1.2.2. Diagnostik des Primärtumors (Key Question 1)

Die Basisdiagnostik für Mundhöhlenkarzinome umfasst die eingehende Anamnese, die Inspektion, die Palpation, den Lokalbefund der Lymphabflussbahnen und die Funktionsprüfung.

Als zahnärztliche Basisdiagnostik sollte, auch im Hinblick auf eine mögliche Strahlentherapie, zur Beurteilung des Zahnstatus ein Orthopantomogramm (OPG) vorliegen. Die histologische Diagnosesicherung erfolgt durch eine Biopsie. Weitere

Untersuchungen betreffen die lokale und regionale Ausdehnung des Tumors sowie die Metastasensuche.

Die üblichen bildgebenden Verfahren zur präoperativen Beurteilung des Primärtumors sind die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) [39-43]. Ob eine CT oder eine MRT zur Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors bei Mundhöhlenkarzinomen durchgeführt werden sollte, wird kontrovers diskutiert [44, 45]. Die CT wurde 1972 eingeführt und zählt heute zu den Standardverfahren in der Radiologie. Dabei werden die aus verschiedenen Richtungen aufgenommenen Röntgenaufnahmen rechnerbasiert zu Schnittbildern umgewandelt. Auch bei der MRT werden Schnittbilder erzeugt. Anders als bei der CT wird dabei aber keine Röntgenstrahlung erzeugt oder genutzt, sondern starke Magnetfelder sowie magnetische Wechselfelder im Radiofrequenzbereich. Eine Variante der MRT ist die in den 80er Jahren eingeführte diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DW-MRT). Sie wird inzwischen von allen neueren MRT-Geräten unterstützt und hat sich im klinischen Alltag insbesondere zur Schlaganfall-Diagnose etabliert. Aber auch in der Tumordiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren hat sie vielversprechende Ergebnisse gezeigt [46-50].

Im Vergleich zur MRT-Untersuchung gilt die CT-Untersuchung als schneller, billiger, leiser und ist durch die kürzere Röhre auch für klaustrophobische Patienten angenehmer zu bewältigen. Aufgrund der Strahlenbelastung und möglicher Nebenwirkungen, verursacht durch Kontrastmittel, bedarf es dennoch einer sorgfältigen Indikationsstellung und Planung. Bei der MRT können durch die zahlreichen Sequenzen und Einstellungsoptionen unter Umständen genauere Antworten auf gezielte Fragen gegeben werden. Insbesondere hat die MRT gegenüber den anderen radiologischen bildgebenden Verfahren eine hervorragende Weichteilcontrastfähigkeit. Die Vielzahl an Einstellungsoptionen erhöht jedoch gleichzeitig die Zahl der möglichen Fehlerquellen. Trotz technischer Verbesserungen der CT und MRT ist die Zahl der falsch-negativen und falsch-positiven Befunde teilweise immer noch hoch [40, 51, 52].

Alternativ gibt es funktionelle bildgebende Verfahren, die den Metabolismus der Tumorzellen darstellen. Solche Verfahren sind die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT).

Dabei bestehen messtechnisch und apparativ wesentliche Unterschiede. Die SPECT ist im Vergleich zur PET weniger aufwendig und kostengünstiger, da einerseits keine kurzlebigen Radionuklide verwendet werden und andererseits die Scanner deutlich

preiswerter sind. Andererseits ist die SPECT auch weniger sensitiv als die PET. Beide Verfahren sind für den Nachweis von Biomarkern um mehr als 1 Million Mal so empfindlich wie die MRT, weisen jedoch gegenüber anderen radiologischen Verfahren den Nachteil einer deutlich schlechteren Detaillierbarkeit und topographischen Genauigkeit auf. Deshalb wurden die metabolischen Informationen der PET bzw. SPECT mit den anatomischen Details der morphologischen Bildgebung aus der CT bzw. MRT kombiniert (PET/CT, PET/MRT, SPECT/CT bzw. SPECT/MRT) [53].

Die PET wird üblicherweise mit dem Tracer ^{18}F -FDG (2 - [^{18}F]-Fluor-2-desoxy-D-glucose) durchgeführt. Es hat sich gezeigt, dass maligne Zellen aufgrund erhöhter anaerober Glykolyse eine erhöhte Glucoseaufnahme aufweisen, was sich durch eine Überexpression des Glucose-1-Transporters bei malignen Zellen zeigt [54]. Allerdings ist ^{18}F -FDG nicht spezifisch für Tumorzellen sondern weist auch eine hohe Aufnahme in Makrophagen, Fibroblasten und Granulationsgewebe auf [55, 56], was zu falsch-positiven Aussagen führen kann [57]. So berichten einige Studien über eine Spezifität von nur 60 % für das ^{18}F -FDGPET, insbesondere nach vorangegangener Strahlentherapie [58-62].

Als alternative Tracer für PET-Untersuchungen bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen wurden radioaktiv markierte Aminosäuren wie L-[methyl- ^{11}C]-Methionin (MET) und L-1-[^{11}C]-Tyrosin (TYR) eingeführt, welche weniger stark durch Immunzellen metabolisiert werden [63, 64]. Für beide Tracer wurde über eine hohe Sensitivität für den Nachweis dieser Tumoren berichtet; eine Spezifität von 100 % wurde speziell für ^{11}C -TYR beschrieben [64, 65]. Wegen der kurzen physikalischen Halbwertszeit der ^{11}C -Markierung von nur 20 Minuten wurden ^{18}F -markierte Aminosäuren wie O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) untersucht, die eine Halbwertszeit von 110 Minuten aufweisen. ^{18}F -FET kann dabei mit einer hohen radiochemischen Ausbeute synthetisiert werden und in großem Umfang für klinische Zwecke hergestellt werden [66, 67]. Diese künstliche Aminosäure wird nicht in Proteine eingebaut, weist aber eine hohe Aufnahme in Tumorzellen auf [66, 68]. ^{18}F -FET konnte etwa erfolgreich bei der Diagnostik von Gehirntumoren angewendet werden [69-73]. Weiterhin haben Tierversuche gezeigt, dass ^{18}F -FET, im Gegensatz zu den ^{18}F -FDG und ^{11}C -MET, keine Aufnahme in Entzündungszellen oder bei entzündlichen Lymphknoten zeigt, wodurch eine höhere Spezifität zum Nachweis von Tumorzellen angenommen werden kann [74, 75].

PET-Untersuchungen spielen derzeit keine wesentliche Rolle bei der Erstbeurteilung der Ausdehnung des Primärtumors bei Mundhöhlenkarzinomen. Allerdings können PET-Untersuchungen weitere nützliche Informationen liefern, wenn die herkömmlichen bildgebenden Verfahren nicht eindeutig sind [76].

Für Mundhöhlenkarzinome in der Nähe zur Mandibula stellt eine Knocheninvasion eine wichtige Determinante dar, sowohl für die Prognose als auch in therapeutischer Hinsicht [77]. Bei einer positiven Knocheninfiltration in der präoperativen Bildgebung gibt es nach der Tumorresektion im resezierten Knochen häufig keinen Anhalt für eine Tumorinvasion [77-79]. Daher ist eine zuverlässige präoperative Beurteilung einer Knocheninfiltration des Primärtumors für die Behandlungsplanung von entscheidender Bedeutung, um sowohl eine vollständige Tumorresektion als auch ein gutes funktionelles Ergebnis erzielen zu können. Aktuell werden verschiedene Untersuchungsverfahren verwendet, um eine Infiltration der Mandibula bei Karzinomen der Mundhöhle einzuschätzen, einschließlich der klinischen Untersuchung, der konventionellen Radiographie (OPG) [80, 81], CT [79-90], MRT, Cone Beam CT (DVT) [91-98], PET/CT [99], Knochenszintigraphie [100, 101] und SPECT oder SPECT/CT [102, 103]. Jedes dieser Verfahren hat seine Vor- und Nachteile und es ist umstritten, welches die optimale Strategie ist, um präoperativ eine mögliche Knocheninfiltration vorherzusagen [101].

1.2.3. Diagnostik simultaner und synchroner Zweittumoren (Key Question 2)

Trotz kurativer Resektion und einem multidisziplinären Ansatz, hat sich das Gesamtüberleben bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen in den letzten drei Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert [104, 105]. Als ein Hauptgrund werden Zweittumoren angeführt, die bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen besonders im Kopf-und Halsbereich, der Speiseröhre oder der Lunge vorkommen können [106], wobei das pulmonale Auftreten besonders häufig ist [107]. Darüber hinaus ist es in den westlichen Industrieländern in den letzten 30 Jahren zu einer deutlichen Zunahme von Adenokarzinomen des Ösophagus gekommen [108].

Das Auftreten von Zweittumoren bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom ist ein lange bekanntes Phänomen. Bereits im Jahr 1932 definierten Warren und Gates die Kriterien für Zweittumoren bei Kopf-Hals-Karzinomen [106]. Gluckman et al. [109] und Jones et al. [110] definierten zusätzliche Kriterien für die Einteilung in simultane, synchrone und

metachrone Zweittumoren. Ein zusätzlicher Tumor wird als simultaner Zweittumor klassifiziert, wenn er innerhalb von einem Monat nach dem Primärtumor diagnostiziert wurde, als synchroner Zweittumor, wenn er innerhalb von 6 Monaten nach dem Primärtumor diagnostiziert wurde und als metachroner Zweittumor, wenn er mehr als 6 Monate nach Diagnose des Primärtumors diagnostiziert wurde [109, 110]. Im Folgenden werden simultane und synchrone Zweittumoren zu synchronen Zweittumoren zusammengefasst.

Die frühzeitige Identifizierung synchroner Zweittumoren bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen ist von großer Bedeutung, da dadurch sowohl die Prognose als auch die Wahl der Behandlungsmodalität beeinflusst wird. Auch ist es nachteilig, einen Zweittumor erst während der frühen Follow-up-Periode zu diagnostizieren, denn ein erneuter Eingriff kann aufgrund der vorherigen Operation oder einer Strahlentherapie zunehmend schwierig werden. Wird ein Zweittumor zum Zeitpunkt der initialen Diagnose übersehen und erst später diagnostiziert, so ist eine Behandlung mit kurativer Absicht möglicherweise nicht mehr zu erreichen, wodurch die anfängliche intensive Therapie des Mundhöhlenkarzinoms fraglich erscheint [111].

Als Ursache für Zweittumoren bei Patienten mit primären Mundhöhlenkarzinomen gilt die Exposition gegenüber kanzerogenen Stoffen wie Tabak und Alkohol, die sowohl für die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen als auch von Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege relevant sind [111-114]. Bereits 1953 beschrieben Slaughter et al. diesen Zusammenhang in ihrem Konzept der „field cancerization“ [115].

In der Literatur wird das Risiko für Patienten mit oropharyngealen Karzinomen, einen synchronen Zweittumor oder Fernmetastasen zu entwickeln, zwischen 4 % und 33 % angegeben [116-119]. Besonders häufig treten Fernmetastasen und synchrone Zweittumoren in der Lunge auf [117]. Fernmetastasen treten dabei vermehrt in den Stadien T3/T4 und bei Patienten mit Lymphknotenbefall in Level IV auf [116, 117, 119]. Synchrone Zweittumoren treten entsprechend dem Konzept der „field cancerization“ unabhängig vom Stadium des Primärtumors auf [115]. Während Patienten mit Fernmetastasen häufig als nicht heilbar gelten und palliativ behandelt werden, können Patienten mit Zweittumoren geheilt werden, wenn beide Tumoren mit kurativer Intention behandelt werden können [120].

Die Methoden, bei Patienten mit primären Mundhöhlenkarzinomen Zweittumoren der oberen Luft- und Speisewege zu diagnostizieren, haben sich in den vergangenen Jahren stark verändert. Ende der Siebzigerjahre galt die Panendoskopie (PE) als

Methode der Wahl [121, 122]. Die Panendoskopie ist eine Untersuchung des gesamten Aerodigestivtraktes und kombiniert die Laryngoskopie, Bronchoskopie und Ösophagoskopie. Während die flexible Laryngoskopie in der Praxis durchgeführt werden kann, werden die Ösophagoskopie und Bronchoskopie als weniger einfache Verfahren häufiger im Krankenhaus durchgeführt. Die Panendoskopie hat sich im Rahmen der Diagnostik von Mundhöhlenkarzinomen etabliert [123]. Sie wird standardmäßig mit Weißlicht (WLPE) durchgeführt. Durch die Ergänzung der WLPE mit der Chromoendoskopie, der Autofluoreszenz oder dem narrow band imaging (NBI) erhofft man sich, frühere Tumorstadien zu erkennen, die einer Behandlung noch zugänglicher sind.

Bei der Chromoendoskopie werden dabei verdächtige Gewebeareale mit Hilfe von Iod-Kaliumiodid-Lösung („Lugolscher“ Lösung) angefärbt. Diese wird über das Endoskop direkt auf den suspekten Gewebebezirk gesprüht. Durch den Farbstoff lassen sich Veränderungen auf der Schleimhaut kontrastreicher darstellen und so vor allem flache und eingesunkene Veränderungen besser erkennen.

Die Autofluoreszenz ist eine weitere Variante der Endoskopie und kann die Diagnostik von Paraneoplasien verbessern [124]. Die Methode der Autofluoreszenz-Endoskopie bedient sich dabei der Besonderheit von lebenden Zellen aufzuleuchten, wenn sie mit Licht einer bestimmten Wellenlänge angeregt werden. Verringerungen in der Fluoreszenz, welche auf einen pathologischen Prozess hindeuten, werden auf einem Monitor in Echtzeit als blau oder rot dargestellt, während gesunde Schleimhaut grün erscheint. Dieses einfache und sichere Verfahren zur Verbesserung der Diagnose von Zweitumoren kann leicht zur WLPE hinzugefügt werden [125]. Der zusätzliche zeitliche Aufwand für die Autofluoreszenz ist dabei minimal. Die Mehrkosten entstehen lediglich durch das Equipment und die zusätzlichen Biopsien.

Eine weitere Ergänzung zur WLPE ist das narrow band imaging (NBI). Dabei wird die oberflächliche Gefäßzeichnung der Schleimhaut visualisiert. Während der normalen WLPE wird dafür ein Teil des sichtbaren Lichtes weggefiltert. Normalerweise wird das Licht beim Auftreffen auf das Gewebe reflektiert, absorbiert und gestreut. Der NBI-Filter lässt dabei nur die Spektralanteile des sichtbaren Lichtes passieren, die durch Blutgefäße der Schleimhaut maximal absorbiert werden. Dadurch ergibt sich ein maximaler Kontrast mit dem umliegenden Gewebe, das verhältnismäßig große Anteile dieses Lichtes nicht absorbiert, sondern reflektiert. Der Nutzen der NBI könnte weiter

verbessert werden, wenn es mit der Vergrößerungsendoskopie (NBI + magnification) kombiniert wird [126].

Weitere Modalitäten wie Ultraschall, die CT, MRT oder PET, die zur Diagnostik von regionären Lymphknoten und Fernmetastasen eingesetzt werden können (s.u.) [127, 128], haben sich auch beim Screening auf synchrone Zweittumoren als sensible Diagnoseverfahren erwiesen [129-131]. Standard-Verfahren wie Ultraschall, CT und MRT erkennen dabei Veränderungen der Morphologie, Struktur und des Durchmessers, wohingegen die PET als funktionelles Bildgebungsverfahren Veränderungen im Zellstoffwechsel darstellt. Maligne Zellen zeigen dabei eine erhöhte Aufnahme von Glucose bzw. von ¹⁸F-FDG.

Mit dem Aufkommen dieser neueren Techniken muss auch die Rolle der Panendoskopie zur Diagnostik von synchronen Zweittumoren des Aerodigestivtraktes bei Mundhöhlenkarzinomen kritisch überprüft werden.

1.2.4. Diagnostik von Lymphknotenmetastasen (Key Question 3)

Das Vorhandensein einer regionären Halslymphknotenbeteiligung ist neben der Lokalisation des Primärtumors und dessen Größe der wichtigste prognostische Indikator für Patienten mit Karzinomen des Oropharynx [132, 133]. Die korrekte Identifizierung eines Lymphknotenbefalls ist für das therapeutische Vorgehen und die Prognose des Patienten unerlässlich [134, 135]. Aktuelle nichtinvasive Staging-Verfahren zur Beurteilung der regionären Lymphknoten beim Mundhöhlenkarzinom umfassen die klinische Untersuchung, Ultraschalluntersuchung, die CT, die MRT, die PET und die SPECT. Kriterien bei der Interpretation der CT- und MRT-Bilder zum Staging der Lymphknoten umfassen die Lymphknotengröße, vorhandene zentrale Nekrosen und undeutliche Lymphknotenränder [133, 136-138].

Die MRT hat gegenüber den anderen radiologischen bildgebenden Verfahren eine hervorragende Weichteilkontrastfähigkeit und ist ein gut etabliertes Werkzeug, um Lymphknoten zu beurteilen. Dennoch ist die Detektion gerade von kleinen Metastasen in Lymphknoten mit der MRT eine schwierige Herausforderung [40, 139-141]. Die Sensitivitäten und Spezifitäten von CT und MRT zur Erfassung von Lymphknotenmetastasen bei Mundhöhlenkarzinomen zeigen in der Literatur eine große Bandbreite [142, 143].

Zur Verbesserungen von Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik von zervikalen Lymphknotenmetastasen wurden die funktionellen bildgebenden Verfahren PET und SPECT eingeführt, welche sich die metabolischen Eigenschaften von Tumorzellen zu Nutze machen. Der klinische Wert dieser Verfahren wird in der Literatur jedoch uneinheitlich bewertet [138, 144-150]. Die nichtinvasiven Staging-Verfahren zum Erkennen von Lymphknotenmetastasen durch klinische Untersuchung und die genannten bildgebenden Verfahren sind in der Literatur insgesamt umstritten und werden häufig als unzureichend sensitiv beschrieben [151-153]. Aus diesem Grund stellt die histologische Untersuchung nach prophylaktischer neck-dissection als Staging-Verfahren derzeit den Goldstandard dar [154].

Eine prophylaktischen neck-dissection beschreibt die Halslymphknotenausräumung bei klinisch unauffälligem Lymphknotenbefund im Bereich des Halses (cN0). Eine therapeutische neck-dissection erfolgt, wenn sich aufgrund des klinischen und paraklinischen Stagings der Verdacht auf das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen im Bereich des Halses ergeben hat. Lymphknoten, die bei der neck-dissection ausgeräumt werden, können gemäß der gängigen Klassifikation nach Robbins folgenden sechs Leveln zugeteilt werden (Tab. 4) [155]:

Tabelle 4: Klassifikation der Lymphknotenlevel des Halses nach Robbins

Level	Bezeichnung	anatomische Begrenzung
IA und IB	submentale Knoten und submandibuläre Knoten	ventral und dorsal des vorderen Digastrikusbauches
II A und II B	obere juguläre Lymphknotengruppe	ventral und dorsal der V. jugularis
III	mittlere juguläre Lymphknotengruppe	Zwischen Höhe des Zungenbeins und Membrana cricothyroidea
IV	untere juguläre Lymphknotengruppe	Zwischen Höhe der Membrana cricothyroidea und Clavicula
V A und VB	hinteres Halsdreieck	zwischen SCM und Trapezius oberhalb und unterhalb des Omohyoideus
VI	anteriore prätracheale Lymphknotengruppe	zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum

Bezüglich des Ausmaßes der neck-dissection werden folgende wesentliche Modifikationen unterschieden (Tab. 5) [155, 156]:

Tabelle 5: Modifikationen der neck-dissections

Radikale neck-dissection	Ausräumung der Level I-V zusammen mit Opferung des N. accessorius, der V. jugularis und des M. sternocleidomastoideus
Modifizierte radikale neck-dissection	Ausräumung der Level I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen
Selektive neck-dissection	Ausräumung von weniger Levels als I-V; beim Mundhöhlenkarzinom in der Regel Ausräumung der Level I-III
Erweiterte neck-dissection	Ausräumung oder Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht-lymphatischer Strukturen

Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit klinisch und in der Bildgebung unauffälligem Halsbefund (cN0) eine hohe Inzidenz für okkulte Metastasen von 20 % bis 30 % aufweisen [25, 26, 157-170]. Bei klinisch unauffälligem Halsbefund (cN0) wird entweder die sogenannte "wait-and-see"-Strategie angewandt: der Primärtumor wird reseziert während die Halslymphknoten lediglich engen Nachkontrollen unterzogen werden. Viele Zentren bevorzugen heute allerdings die prophylaktische neck-dissection [161, 171].

Ein anderer vielversprechender Ansatz, prophylaktische neck-dissections zu vermeiden, ist die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB). Der Sentinel-Lymphknoten (SLN) oder Wächterlymphknoten ist definiert als der erste Lymphknoten im Abflussgebiet der Lymphflüssigkeit des Primärtumors [172]. Das Konzept des Wächterlymphknotens besagt, dass die Lymphflüssigkeit aus einem Tumor zunächst zum Wächterlymphknoten im entsprechenden Lymphabflussgebiet erfolgt und sie erst dann zu den übrigen Lymphknoten weiterfließt. Manche Autoren berichten, dass nach Identifizierung, Exzision und anschließender pathologischer Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens dieser zur Beurteilung des Metastasierungsstatus der übrigen zervikalen Lymphknoten im betreffenden Abflussgebiet herangezogen werden kann [173, 174]. Bei einem tumor-negativen Wächterlymphknoten könnte dann auf die prophylaktische neck-dissection verzichtet werden [175-180].

Als weiteres histologiegestütztes diagnostisches Verfahren wurde seit den späten 80er Jahren die ultraschallgestützte Feinnadelaspirationszytologie (FNAC; ultrasound guided fine needle aspiration cytology) der Lymphknoten eingeführt. Als großen Vorteil der Kombination von Ultraschall und geführter Zytologie wird angeführt, dass das Ultraschall auch sehr kleine Lymphknoten detektieren kann, während die Zytologie sicherstellt, dass die Spezifität im Bereich von 100 % bleibt.

1.3. Zielsetzung und Fragestellung

Nur ein adäquates Tumor-Staging ermöglicht die optimale Therapie und somit eine nachhaltige Prognoseverbesserung unter Erhaltung der posttherapeutischen Lebensqualität.

Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit ist die Beantwortung wesentlicher umstrittener primär- und ausbreitungsdiagnostischer Key Questions beim Staging des Mundhöhlenkarzinoms. Die Relevanz dieser Key Questions in der täglichen Patientenversorgung wurde durch ein ärztliches Expertenkomitee im Rahmen des Kick-off-Meetings zur Erarbeitung der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ im November 2010 [3] festgelegt. Im Frühjahr 2011 wurden die drei folgenden diagnostischen Key Questions für die evidenzbasierte Beantwortung durch die Leitliniengruppe konsentiert:

1. Welche bildgebenden Verfahren sind im Rahmen der Primärdiagnostik des Primärtumors bei Mundhöhlenkarzinomen zu empfehlen?
2. Welche Untersuchungen werden zum Ausschluss synchroner Zweittumoren bei Mundhöhlenkarzinomen empfohlen?
3. Welche Diagnostik sollte zur Beurteilung einer Lymphknotenmetastasierung bei Mundhöhlenkarzinomen erfolgen?

Die vorhandene Evidenz zu den Key Questions wird in der vorliegenden Dissertationsarbeit durch eine systematische Literaturliteraturbewertung (De-novo-Recherche) unter Berücksichtigung bereits bestehender Leitlinien und Übersichtsarbeiten zusammengestellt und die Ergebnisse der Literaturliteraturbewertung werden tabellarisch präsentiert. Die Qualität der vorhandenen Studien wurde nach dem Grading-System der SIGN-90-Leitlinie [4] bewertet.

Auf Basis der durch den Autor erfolgten systematischen Daten-Extraktion und Evidenzaufbereitung wurden die Empfehlungen für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" konsentiert [2].

2. METHODIK

2.1. Darstellung der Suchstrategie

2.1.1. Leitlinienadaptation

Zur evidenzbasierten Beantwortung der drei Key Questions erfolgte zu Beginn eine orientierende Recherche zu bereits publizierten Leitlinien, um die Evidenzrecherchen zu integrieren und Empfehlungen gegebenenfalls zu adaptieren.

Die Arbeitsgruppe für evidenzbasierte Medizin (dEBM) an der Charité - Universitätsmedizin Berlin (AG Leiter: PD Dr. med. Nast) recherchierte neben den Webseiten des Guideline International Network (GIN, www.g-i-n.net), der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF e. V., www.awmf.org) und dem Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, www.sign.ac.uk) des Weiteren auf www.tripdatabase.com nach vorhandenen Leitlinien. Dabei wurden die folgenden Suchbegriffe verwendet: guideline* or recommendation* or review* AND head and neck OR oral cavity OR mouth OR tongue AND squamous cell carcinoma OR carcinoma* OR cancer* (*="truncation"). [3]

Die gefundenen Leitlinien wurden in Hinblick auf die thematische Relevanz (Einschlusskriterium) geprüft. Ausschlusskriterien für die Leitliniensuche waren:

- a) Sprache (nicht englisch, französisch oder deutsch)
- b) Inhalte (nicht die Diagnostik, die Therapie oder die Nachsorge des Mundhöhlenkarzinoms betreffend)
- c) Veröffentlichungsdatum (vor dem Jahre 2003)

2.1.2. De-novo-Recherche

Aufbauend auf dem Stand der Literatur geeigneter Leitlinien erfolgte durch die Arbeitsgruppe die adaptierte De-novo-Recherche in Medline und Embase über die Plattform OvidSP [3]. Für die drei Key Questions wurde je ein PICO-Schema erarbeitet, um eine standardisierte, vollständige und transparente Evidenzrecherche zu gewährleisten (vgl. Tab. 6-8). Das PICO-Schema wurde an der McMaster University in Chicago (USA) entwickelt und dient der Definition bzw. Strukturierung der Fragestellung [181]. Das Akronym PICO steht dabei für **p**atient, **i**ntervention, **c**omparison (Vergleichsintervention, z.B. Goldstandard), **o**utcome (Zielgröße). Ergänzt wird das PICO Schema durch die Angabe des Studiendesigns.

Tabelle 6: PICO-Schema zu Key Question 1: Welche bildgebenden Verfahren sind im Rahmen der Diagnostik des Primärtumors zu empfehlen? [3]

PICO-Aspekt	Beschreibung	Nicht relevant für Suchstrategie
Patient / Population	– human, adults	
Problem / Krankheit 1 Erkrankung	– head and neck neoplasms, mouth neoplasms cancer, tumor, tumour, carcinoma, neoplasm, metastasis, metastases, squamous cell carcinoma	
Problem / Krankheit 2 Lokalisation	– palate, tongue, mouth mucosa, mouth floor, uvula, gingival, lips	
Intervention / Vergleichs- intervention	– CT, MRI, panoramic radiography, cone beam computed tomography, isotopes, PET, sonography, echography, ultrasound	
Zielgrößen		x
Studiendesign	– SIGN-Filter: ○ RCT, observational studies	
Gesundheitsökonomie		x
Gesundheitssystem / geographischer Bezug		x
Relevanter Zeitraum	– ab 2003	
Sprache	– deutsch, englisch	

Tabelle 7: PICO-Schema zu Key Question 2: Welche Untersuchungen werden zum Ausschluss synchroner Zweittumoren empfohlen? [3]

PICO-Aspekt	Beschreibung	Nicht relevant für Suchstrategie
Patient / Population	– human, adults	
Problem / Krankheit 1 Erkrankung	– head and neck neoplasms, mouth neoplasms cancer, tumor, tumour, carcinoma, neoplasm, metastasis, metastases, squamous cell carcinoma	
Problem / Krankheit 2 Lokalisation	– palate, tongue, mouth mucosa, mouth floor, uvula, gingival, lips	
Intervention / Vergleichs- intervention	– chest CT, endoscopy, panendoscopy, bronchoscopy, esophagogastroduodenoscopy, PET, staging, secondary primary	
Zielgrößen		x
Studiendesign	– SIGN-Filter: o RCT, observational studies, diagnostic studies	
Gesundheitsökonomie		x
Gesundheitssystem / geographischer Bezug		x
Relevanter Zeitraum	– ab 2003	
Sprache	– deutsch, englisch	

Tabelle 8: PICO-Schema zu Key Question 3: Welche ergänzende Diagnostik sollte zur Beurteilung einer Lymphknotenmetastasierung erfolgen? [3]

PICO-Aspekt	Beschreibung	Nicht relevant für Suchstrategie
Patient / Population	– human, adults	
Problem / Krankheit 1 Erkrankung	– head and neck neoplasms, mouth neoplasms cancer, tumor, tumour, carcinoma, neoplasm, metastasis, metastases, squamous cell carcinoma	
Problem / Krankheit 2 Lokalisation	– palate, tongue, mouth mucosa, mouth floor, uvula, gingival, lips	
Intervention / Vergleichs- intervention	– chest CT, scintigraphy, PET-CT, sonography, echography, ultrasound, fine needle aspiration cytology, FNAB, FNAC, staging, secondary primary	
Zielgrößen		x
Studiendesign	– SIGN-Filter: ○ RCT, observational studies, diagnostic studies	
Gesundheitsökonomie		x
Gesundheitssystem / geographischer Bezug		x
Relevanter Zeitraum	– ab 2003	
Sprache	– deutsch, englisch	

2.1.3. Meta-Analysen und systematische Reviews

Um eine möglichst umfassende Identifikation der verfügbaren Evidenz zu erhalten, wurde auch eine systematische Recherche zu bereits vorhandenen Meta-Analysen und systematischen Reviews in Medline und Embase durchgeführt. Die thematische Relevanzprüfung anhand des Titels und der Zusammenfassung erfolgte durch zwei weitere Mitarbeiter der Arbeitsgruppe der dEBM. Die nach dieser Prüfung relevanten Meta-Analysen oder systematische Reviews wurden zur weiteren Beurteilung im Volltext beschafft und die bibliographischen Angaben und relevanten Querverweise überprüft.

2.2. Selektionsprozess

Die in der De-novo-Recherche erzielten Treffer wurden bezüglich der thematischen Relevanz (Einschlusskriterium, den PICO-Schemata entsprechend), basierend auf Titel und Abstract, von zwei unabhängigen Beurteilern der Arbeitsgruppe selektioniert. In diesem ersten Screeningschritt wurden alle Referenzen aussortiert, bei denen eindeutig erkennbar war, dass sie die Einschlusskriterien nicht erfüllen. Bei Unstimmigkeit zur Einschätzung der Relevanz eines Abstracts erfolgte eine Diskussion bzw. eine dritte unabhängige Beurteilung. Die so gewählten Abstracts wurden im Volltext beschafft und in eine Datenbank (EndNote) eingelesen. Um in die systematische Analyse eingeschlossen zu werden, wurden die gefundenen Studien durch zwei unabhängige Beurteiler der Arbeitsgruppe der dEBM formal mit einem Standardbogen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Es erfolgten ein entsprechender Abgleich der Ergebnisse, die Diskussion der Unterschiede und ggf. Hinzuziehung eines dritten Beurteilers. Die entsprechenden Ausschlusskriterien hierbei waren:

- a) Sprache (nicht englisch oder deutsch)
- b) Kein passender Studientyp (Fall-Kontroll, Krebsregisterdaten)
- c) Falsches Thema/Intervention
- d) Keine Originaldaten
- e) Surrogatparameter (Beschreibung für die LL nicht relevanter Ergebnisse)
- f) Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im „head and neck“- Bereich)
- g) Baseline differences (Gruppen nicht vergleichbar)
- h) < 10 Patienten pro Studienarm

- i) Keine relevanten Wirksamkeitsdaten
- j) Sonstiges (mit Angabe des Grundes)
- k) Volltext nicht zu beschaffen

2.3. Daten-Extraktion und Bewertung der methodischen Qualität

Die systematische Daten-Extraktion u.a. von Methodik, Information zu Patienten, Ergebnissen und Schlussfolgerungen der gefundenen Studien erfolgte mittels des Literaturbeurteilungsformulars des Guidelines International Network (GIN, <http://www.g-i-n.net>) (vgl. Tab. 11). Hierzu wurde das Template für Diagnostik-Studien angewandt, in das die jeweils relevanten Informationen standardisiert eingefügt und deskriptiv dargestellt wurden.

Dies erfolgte durch den Autor dieser Arbeit und einen zweiten unabhängigen Beurteiler der Arbeitsgruppe mit entsprechendem Abgleich der Ergebnisse. Eine Diskussion der Unterschiede und ggf. Hinzuziehung eines dritten Beurteilers der dEBM erfolgte ebenfalls.

Jede eingeschlossene Studie wurde durch die Beurteiler mit einem Evidenzgrad (EG) bzgl. der methodischen Qualität versehen. Hierzu wurde das Grading-System der SIGN-90-Leitlinie angewandt [4]. Nachfolgend sind wesentliche Erläuterungen zur Vergabe einzelner Evidenzgrade angegeben (Tab. 9):

Tabelle 9: Evidenzgrade nach SIGN

1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem

	Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

2.4. Zusammenfassung der Primärstudienresultate / vote-count

Eine umfassende Zusammenfassung der Studienergebnisse z.B. in Form einer Meta-Analyse konnte nicht erfolgen, da zwischen den Studien aufgrund von multiplen unterschiedlich gemessenen Zielparametern und teilweise unzureichender Datenpräsentation eine zu große Heterogenität besteht.

Angesichts der Problematik der Effektgrößenberechnungen erfolgte durch den Autor im Rahmen dieser Dissertation zusätzlich zu den deskriptiv zusammengefassten Primärstudienresultaten ein 5-stufiger vote-count (Kategorisierung der Studienergebnisse). Der vote-count ermöglicht dabei einen tabellarischen Vergleich der Anzahl der signifikanten zu nicht signifikanten Studien und kann als Ergänzung zu den in der S3-Leitlinie präsentierten Ergebnissen und Empfehlungen dienen (Tab. 10) [20]:

Tabelle 10: Schema für den 5-stufigen vote-count [20]

+	Parameter 1 signifikant besser als Parameter 2
(+)	Parameter 1 im Trend (klinisch und/oder statistisch) besser als Parameter 2
0	kein Unterschied
(-)	Parameter 2 im Trend besser als Parameter 1
-	Parameter 2 signifikant und/oder klinisch relevant besser als Parameter 1

2.5. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung

Basierend auf der systematischen Daten-Extraktion und Bewertung durch den Autor dieser Arbeit wurden die Empfehlungen für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" konsentiert. Dies erfolgte durch die Teilnehmer der Konsensuskonferenz am 1. und 2.12.2011 in Berlin [2, 3].

3. ERGEBNISSE

3.1. Leitlinienadaptation

Aufgrund ihrer umfangreichen Darstellung der Kopf-Hals-Karzinome mit allen Aspekten in Diagnostik, Therapie und Nachsorge, der systematischen Literaturrecherche mit gut dokumentierter Evidenzprüfung und dem nachvollziehbaren Konsentierungsprozess fiel die Entscheidung zur Adaptation der SIGN-90-Leitlinie „Diagnosis and management of head and neck cancer“ [4], die im Oktober 2006 publiziert wurde.

Eine Beurteilung der Leitlinie mittels AGREE II (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation in Europe“) liegt bereits von der „Canadian Partnership Against Cancer“ vor [182]. In der ersten Konsensuskonferenz der Leitliniengruppe am 22.11.2010 wurde beschlossen, basierend auf der AGREE II Bewertung, die SIGN-90-Leitlinie [183] als Ausgangspunkt einer Evidenzrecherche zu adaptieren.

Die Empfehlungen, die sich aus der Adaptation der SIGN-90-Leitlinie ergaben, basieren auf den relevanten Empfehlungen aus den Kapiteln 3: „Referral and diagnosis“, 4: „Histopathology reporting“ sowie Kapitel 14: „Oral Cavity Cancer“.

Weitere aktualisierte Recherchen nach vorhandenen Leitlinien bis letztmalig im März 2011 brachten keine weiterführenden Ergebnisse. [2, 3]

3.2. De-novo-Recherche

Die systematische Literaturrecherche zur Evidenzaufbereitung durch die Arbeitsgruppe der dEBM wurde im Frühjahr 2011 begonnen und im Juni 2011 abgeschlossen.

Aufbauend auf dem Stand der Literatur der SIGN-90-Leitlinie „Diagnosis and management of head and neck cancer“ wurde eine adaptierte Suchstrategie für die Zeit ab 2003 erstellt. Diese überschneidet sich um ein Jahr mit der Strategie der SIGN-90-Leitlinie, da die SIGN-Recherche den Zeitraum von 1998 bis ca. 2004 abdeckt.

Die primäre systematische De-novo-Recherche erfolgte am 26.01.2011 über die Plattform OvidSP. Insgesamt konnten 94 Studien als relevant zur Beantwortung der drei Key Questions aufgenommen werden.

3.3. Meta-Analysen und Systematische Reviews

Die systematische Recherche zu bereits vorhandenen Meta-Analysen und systematischen Reviews in Medline und Embase über OvidSP erfolgte letztmalig am 09.06.2011 und identifizierte zwei Reviews die für die drei Key Questions relevant

waren [184, 185]. Die Referenzen der gefundenen Artikel wurden per Hand nach relevanten Studien durchsucht, die im Jahre 2003 oder später publiziert wurden. Dies führte zum Einschluss von vier weiteren Studien [186-189].

3.4. Evidenzsynthese

Die systematische Daten-Extraktion der gefundenen 98 Studien erfolgte durch den Autor dieser Arbeit und einen zweiten unabhängigen Beurteiler der Arbeitsgruppe mittels Literaturbeurteilungsformular des Guidelines International Network (GIN, <http://www.g-i-n.net>) (vgl. Tab. 11). Bei Abweichungen der Ergebnisse wurde ein dritter Beurteiler der dEBM hinzugezogen. Zur Bestimmung der Evidenzgrade (EG) der einzelnen Studien wurde das Grading-System der SIGN-90-Leitlinie angewandt. Die Studien wurden mit einem Evidenzgrad von 2++ bis 3 bewertet.

Die Ergebnisse für die drei Key Questions sind in den folgenden Evidenztabelle dargestellt (Tab. 11):

Tabelle 11: Evidenztabelle für die drei Key Questions

Key Question 1: Welche bildgebenden Verfahren sind im Rahmen der Diagnostik des Primärtumors zu empfehlen?										
Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenz-grad	Querverweis
Abler 2005 [190]	Retrospective	152	CT	1) Sensitivity 2) Specificity for bone invasion	1) 59 2) 83	Insbesondere in den Stadien T1 und T2 war die Anzahl falschpositiver Befunde beim präoperativen Staging unerwartet groß; hier müssen neue Untersuchungstechniken wie beispielsweise die PET oder PET/CT für eine exaktere Diagnostik sorgen.	OSCC cT1-4 cN0/+ cM?	Szintigraphie > CT	3	KQ5
			Szintigraphie		1) 80 2) 81					
Babin 2008 [191]	Prospective	17	CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV for bone invasion	1) 33 2) 100 3) 100 4) 87	PET/CT fusion shows sensitivity of 100% with specificity of 85%. This result encourages the use of PET/CT when assessing mandibular invasion.	18F-FDG PET RS poorly described OSCC (10 OSCC) cT1-4 cN? cM0	PET/CT > CT	3	
			PET/CT		1) 100 2) 85 3) 60 4) 100					
Baek 2008 [192]	Retrospective	64	CT	1) Estimated PT- volume (cm ³) 2) Pathologic volume (cm ³) 3) Difference 1 vs. 2 (p-value) 4) PT detection rate	1) 3,6 2) 10,7 3) .0063 4) 75,0 * ***	For pts. with OCC with dental artifacts on the conventional imaging, PET/CT could provide useful clinical information about the PT, particularly in cases with advanced tumors.	18F-FDG PET *p=.0016; **p=.54; ***p=1; ****SUV=3.5 OSCC (with dental artifacts) cT1-4 cN? cM?	PET/CT >> CT * PET/CT > MRI ** CT = MRI ***	3	
			MRI (n=27)		1) 5,1 2) 12,5 3) .049 4) 85,2 * ** **					
			PET/CT		1) 10,8 2) 9,2 3) .60 **** 4) 95,3 * **					

Erstautor	Studien- typ	Patienten- anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen- fassung	Evidenz- grad	Querverweis
Bolzoni 2004 [193]	Prospective	43	MRI	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) NPV 5) PPV for mandibular invasion	1) 93 2) 93 3) 93 4) 96 5) 87,5	MRI is commonly considered the technique of choice for treatment planning in advanced OSCC because of its accuracy in depicting soft-tissue involvement. This study demonstrates the additional diagnostic value of MRI in detecting bone invasion	OOSCC (29 OSCC) cT1-4 cN? cM? (DN/RD)	n.a.	2 [*]	
Brocken- brough 2003 [194]	Retrospective	36	DentaScan Software-CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV for bone invasion	1) 95 2) 79 3) 87 4) 92	DentaScan is an accurate method of preoperative evaluation for mandibular invasion in pts. with OSCC.	In-/exclusion poorly addressed; no data for comparator OSCC (fixed to mandible) cT1-T4 cN? cM? (DN/RD)	n.a.	3	
Dammann 2005 [195]	Prospective	64	CT		1) 61 * ** 2) 100 3) 66	MRI is recommended as the method of choice in the preoperative evaluation of OSCC and the oropharynx-SCC. PET can provide relevant diagnostic information in case of equivocal findings by MRI or CT. Routine use of PET, however, does not appear to be necessary if optimized MRI is available.	18F-FDG PET * p < .0001; ** p < .0007 OOSCC (55 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM0-1 (DN)	MRI >> CT*	2 [*]	KQ 3
			MRI	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for PT detection	1) 92 * 2) 63 3) 88					
			PET		1) 87 ** 2) 63 3) 84					
Ekberg 2007 [196]	Retrospective	80	PET	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV for PT staging / occult PT detection / recurrent PT detection / recurrence detection during follow up (no suspicion) / overall 5) Mean SUV in TN vs. TP	1) 95/78/90/100/ 91 2) 100/89/75/77/ 80 3) 100/88/86/25/ 90 4) 33/80/82/100/ 82 5) 3,98 vs. 7,17*	The results suggest an important role for PET in staging, on suspicion of RD, and for detecting occult PT. For reasons of economy PET for follow-up might have to be reserved for pts. with a high risk of RD. A prospective study might further clarify how best to select pts. for PET.	18F-FDG PET * p < .05 no RS, BLD (i.e. tumor, stage) HNSCC (40 OSCC) cT1-4c N0/+ cM0-1 (DN / RD)	n.a.	3	
Goerres 2003 [197]	Retrospective	34	PET	1) Sensitivity for PT detection 2) Treatment change by adding PET to CT + X- ray	1) 97 2) 15	Whole body PET provides relevant additional information to a standard CS procedure in patients with OSCC. The detection of distant metastases and 2 nd PT can have a great impact on pts. management.	18F-FDG PET RS inhomogeneous OSCC cT1-4 cN0-3 cM0 (DN)	n.a.	3	
Goerres 2005 [198]	Prospective	34	PET/CT		1) 100 2) 91 3) 94 4) 86 5) 100	The assessment of cortical erosion with CE-CT and the CT information from PET/CT are the most reliable methods for detecting bone invasion in pts. with oral cavity carcinoma. ¹⁸ F-FDG uptake seen on PET/CT images does not improve identification of bone infiltration.	18F-FDG PET No p-values; bone resection only in pts. with suspect imaging or intraoperative suspicion OCC (31 OSCC) cT1-4 cN? cM? (DN / RD)	CE-CT = PET/CT > SPECT/CT	2 [*]	
			SPECT/CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for bone invasion	1) 92 2) 86 3) 88 4) 79 5) 95					
			CE-CT		1) 92 2) 100 3) 97 4) 100 5) 96					

Erstautor	Studien- typ	Patienten- anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen- fassung	Evidenz- grad	Querverweis
Gu 2010 [199]	Retrospektive	46	CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV 5) Accuracy for mandibular invasion	1) 41,7 2) 100 3) 100 4) 82,9 5) 84,8	In conclusion, sensitivities and specificities of CT, MRI, and PET/CT appeared to be similar in the detection of mandibular invasion by SCC of the oral cavity. The combined analysis of CT, MR, US, and PET/CT yielded improved sensitivity compared with the single use of these techniques, but without a significant difference.	18F-FDG PETRS (histology) poorly described OSCC cT? cN? cM? (DN / RD)	CT + MRI + PET/CT > CT = MRI = PET/CT	3	
			MRI		1) 58,3 2) 97,1 3) 87,5 4) 86,8 5) 87,0					
			PET/CT		1) 58,3 2) 97,1 3) 87,5 4) 86,8 5) 87,0					
			CT + MRI		1) 66,7 2) 100 3) 100 4) 89,5 5) 91,3					
			CT + PET/CT		1) 66,7 2) 100 3) 100 4) 89,5 5) 91,3					
			MRI + PET/CT		1) 75,0 2) 100 3) 100 4) 91,9 5) 93,5					
			CT + MRI + PET/CT		1) 83,3 2) 100 3) 100 4) 94,4 5) 95,7					
Hendrikk 2010 [200]	Retrospektive	23	OPG	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV for mandibular invasion 5) Test efficiency	1) 54.5* 2) 91.7* 3) 85.7 4) 68.8 5) 73.9	Cone Beam CT (CBCT) has the potential to become a new diagnostic tool in the OSCC screening procedure to predict mandibular invasion or erosion, but its value may be limited by its relatively low sensitivity. A prospective study will start on 64 pts. (alpha=0.05; power 0.8; effect size 0.5) to improve these results statistically.	*ss BLD?; in-/exclusion criteria poorly addressed OSCC cT? cN? cM?	CBCT >> OPG* CBCT > MRI	3	
			MRI		1) 81.8 2) 66.7 3) 69.2 4) 80 5) 73.9					
			CBCT		1) 90.9* 2) 100* 3) 100 4) 92.3 5) 95.7					
Imaizumi 2006 [201]	Retrospektive	51	CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV 5) Accuracy for involvement of mandibular cortex / bone marrow / inferior alveolar canal	1) 100 / 100 / 100 2) 88* / 88 / 96** 3) 89 / 89 / 71 4) 100 / 100 / 100 5) 94 / 94 / 96	In assessing the presence and extent of mandibular invasion by squamous cell carcinoma, the specificity of MRI imaging was significantly lower than that of CT.	* p= .004, **p= .002 OSCC cT? cN? cM?	CT >> MRI* **	3	
			MRI		1) 96 / 96 / 100 2) 54* / 81 / 70** 3) 67 / 83 / 26 4) 93 / 95 / 100 5) 74 / 88 / 73					
Jones 2005 [202]	Retrospektive	88	PET	1) Sensitivity 2) Specificity for PT detection (DN / RD)	1) 96,3 / 85,7 2) n.a. / 50,0	Overall PET has a useful role in the diagnosis of HN-malign., and in the demonstration of occult / hidden PT, distant & metastatic disease. It should always be used as an adjunct to other clinical information and results must be interpreted in the light of clinical findings.	18F-FDG PET In-/exclusion criteria poorly addressed OOSCC (79 OSCC) cT? cN0/+ cM0-1 DN (n=54) / RD (n=34)	n.a.	3	KQ 2 und 3

Erstautor	Studien- typ	Patienten- anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen- fassung	Evidenz- grad	Querverweis
Krabbe 2008 [203]	Not cited	38	PET	1) Sensitivity for PT detection	1) 95	Although PET performed better than conventional imaging modalities, sensitivity was lower than desired. As a consequence, clinical application of PET in the patient staged as cN0 is limited.	18F-FDG PET RS n.a. in 8 pts.; no data for comparator OOSCC (35 OSCC) cT1-4 cN0 cM?	n.a.	3	KQ 3
Nakamo- to 2009 [204]	Retrospective	46	MRI + PET	1) Sensitivity for PT detection	1) 100	Image fusion from MRI + PET might be useful in evaluating HN-CA, especially in suspected RD rather than in DN.	18F-FDG PETOO-CA cT? cN? cM? (DN / RD)	MRI + PET = MRI	3	KQ 2 und 3
			MRI		1) 98					
Ng 2005 [205]	Prospective	124	CT + MRI	1) Accuracy for PT detection	1) 87,1	PET is superior to CT+MRI in the detect-ion of cervical status of OSCC. The sensitivity of PET for the detection of LNM on a level-by-level basis was ss higher than that of CT+MRI, whereas specificities appeared to be similar. Visual correlation of PET+CT+MRI showed a trend of increased diagnostic accuracy over PET alone but without a ss difference, and its sensitivity was still not high enough to replace pathologic LN staging based on ND.	18F-FDG PET OSCC cT1-4 cN? CM? (DN)	CT + MRI + PET > PET > CT + MRI	2 ⁺⁺	KQ 3
			PET		1) 98,4					
			CT + MRI + PET		1) 99,2					
Nishiya- ma 2005 [206]	Prospective	53	PET	1) PT detection rate	1) 96,2	The results of this study show a high rate of simultaneous primary tumour in patients with primary HN-malig. PET appears to be a promising imaging modality for the detection of simultaneous tumours in head and neck cancer pts.	18F-FDG PET RS inhomogeneous; in-/exclusion unclear HN-SCC (22 OSCC) cT? cN? cM?	n.a.	3	KQ 2
Pauleit 2006 [207]	Prospective	21	FET PET	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for PT detection	1) 75 2) 95 3) 90*	FET may not replace FDG in the PET diagnostics of head and neck cancer but may be a helpful additional tool in selected patients, because FET might better differentiate tumor tissue from inflammatory tissue. The sensitivity of FET in SCC, however, was inferior to that of FDG because of lower SUVs.	* ss, ** ss 18F-FDG PET 18F-FDG PET HN-SCC (14 OSCC) cT? cN? cM?	FET PET = FDG PET >> CT* **	2 [†]	KQ 3
			FDG PET		1) 93 2) 79 3) 83**					
			CT		1) 64 2) 86 3) 80* **					
Pente- nero 2008 [208]	Prospective	19	PET/CT	1) Sensitivity 2) Accuracy 3) PPV for PT detection	1) 84,2 2) 84,2 3) 100	In conclusion, PET/CT showed high accuracy in determining the extension and/or the depth of invasion of the PT; Nevertheless, PET-CT was not accurate to rule out LNM.	18F-FDG PET OCC (18 OSCC) cT? cN0/+ cM?	n.a.	3	KQ 3
Rajesh 2008 [209]	Retrospective	23	MRI	1) Sensitivity 2) Specificity 3) FP (n) 4) FN (n) for bone invasion	1) 100 2) 75 3) 1 4) 0	The addition of SPECT and CT to routine MRI staging protocols may no longer be indicated. CT may be useful in some selected cases to assess maxillary involvement because of the thinner cortex of the maxilla.	99mTc-MDP SPECT OSCC cT? cN? CM?	MRI > SPECT+CT	3	KQ 3
			SPECT		1) 100 2) 50 3) 2 4) 0					
			CT (n=?)		1) n.a. 2) n.a. 3) 0 4) 1					

Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenz-grad	Querverweis
Rao 2004 [209]	Prospective	51	CE	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV for mandibular invasion	1) 96 2) 65 3) 72 4) 100	The high FP rates associated with these basic investigative modalities advocates the use of more sophisticated diagnostic tools like bone scans, CT scan, etc. and careful correlation of the observations.	In-/exclusion criteria poorly addressed, different data in abstract vs. tables 1-3 OSCC cT? cN? CM?	CE + OPG > OPG > CE	2	
			OPG		1) 92 2) 88 3) 88 4) 100					
			CE + OPG		1) 100 2) 58 3) 70 4) 100					
Roh 2007 [210]	Not cited	167	PET/CT (n=63)	1) Sensitivity 2) Accuracy for PT detection	1) 97 2) n.a.*	Compared with PET alone, preoperative PET/CT may not yield ss improved diagnostic accuracy in pts. with HNSCC. Moreover, despite their high accuracy, PET and PET/CT may not abrogate the need for conventional imaging and pathologic staging based on primary resection and ND.	18F-FDG PET * ss HNSCC (54 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM?	PET = PET/CT >> MRI + CT*	3	KQ 3
			PET (n=104)		1) 98 2) n.a.*					
			CT + MRI (n=156)		1) 87 2) n.a.*					
Seitz 2009 [211]	Retrospective	66	MRI	1) Sensitivity 2) Specificity for PT detection 3) GTV (ml)	1) 100 2) 80 3) 17,6*	The diagnostic performance of PET/CT in the local staging of oral cancer is not superior to MRI.	18F-FDG PET SUV-influence by 5 AC-CA?; * p ≤.007 between RS, PET/CT, MRI 50 OSCC cT1-4cN0/+cM? (DN/RD)	MRI = PET/CT	3	KQ 3
			PET/CT		1) 96,72 2) 60 3) 18,8*					
Van Cann 2008 [212]	Retrospective	67	CE	1) Sensitivity 2) Specificity for bone invasion	1) 59,1 2) 73,9	This study suggests that a considerable reduction in mandibular resections can be achieved in SCC, adjacent or fixed to the mandible, by following the principle of first performing CT or MRI followed by bone SPECT. The latter is only necessary when CT / MRI do not show signs of mandibular invasion. When the bone SPECT scan does not show mandibular invasion periosteal stripping can be considered.	OSCC cT1-4 cN? M?	Algorithm: 1. CT/MRI 2. SPECT	3	
			X-ray		1) 61,4 2) 60,9					
			SPECT (n=66)		1) 100 2) 56,5					
			CT (n=66)		1) 58,1 2) 95,7					
			MRI (n=66)		1) 62,8 2) 100					
Vidiri 2007 [213]	Retrospective	60	CE	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) NPV 5) PPV for T-Stage / mandibular invasion	1) na / 100 2) na / 30 3) 62 / 74,1 4) na / 100 5) na / 70,8	In the present study, MRI was seen to be an adequate technique for the assessment of oral cavity malignancies, in the evaluation of depth invasion, presence and extension of mandibular involvement.	50 (51?) OSCC cT1-4 cN? M?	MRI > CE	3	
			MRI		1) na / 94,1 2) na / 60 3) 82 / 81,5 4) na / 85,7 5) na / 80					
Vidiri 2010 [214]	Retrospective	36	MRI	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for mandibular invasion	1) 93 2) 82 3) 86* 4) 76 5) 95	MRI showed to have a higher sensitivity compare to MDCT in the assessment of mandibular involvement from SCC arising in the oral cavity although none statistically significant differences were noted	RS (histology) poorly described; * ns OSCC cT1-4 cN? M?	MRI > MDCT*	3	
			MDCT		1) 79 2) 82 3) 81* 4) 73 5) 86					

Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenzgrad	Querverweis
Wallowy 2009 [215]	Retrospektive	84	PET (n=80)	1) PT detection rate	1) 92,5	PET may have an important role in initial staging and the detection of distant metastases and synchronous PT. Setting a SUV threshold for determining malignancies can support interpretation. In borderline cases interdisciplinary evaluation by means of other diagnostic modalities remains crucial.	18F-FDG PET OOSCC (82 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM0-1	n.a.	3	KQ 2
Wiener 2006 [216]	Retrospektive	52	MSCT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for bone invasion / muscle infiltration 6) PT detection rate	1) 71,4* / 72,2 2) 95,5* / 61 3) 92,3 / 63,5 4) 71,2 / n.a. 5) 95,5 / n.a. 6) 69,2	Preoperative MRI is recommended as the basic imaging modality of choice for treatment planning of OSCC. MSCT is a valid alternative imaging method especially in cases with low pts. compliance.	*ns T-stage: MRI > MSCT (ns) OSCC cT1-4 cN? cM?	MRI > MSCT*	3	KQ 3
			MRI	1) 100* / 81,8 2) 93,3* / 63,4 3) 94,2 / 67,3 4) 69,9 / n.a. 5) 100 / n.a. 6) 84,6						

Key Question 2: Welche Untersuchungen werden zum Ausschluss synchroner Zweitumoren empfohlen?

Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in % *)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenzgrad	Querverweis
Bisase 2008 [217]	Retrospektive	52	Chest-CT	1) Suspect Imaging 2) Treatment change 3) Detection of DM or 2 nd malig.	1) 3,8 2) 0 3) 0	There is a low rate of simultaneous thoracic abnormalities in pts. with early TSCC. This may justify further rationalization of the routine use of CT of the chest.	No RS described TSCC cT1-T2 cN? cM0-1 (DN)	n.a.	3	
Chow 2009 [218]	Retrospektive	118	OGD (n=118) + Chromoendoscopy (n=65)	1) Univariate analyses 2) Multivariate analyses for RF (p-value) for simultaneous esophageal NPL	1) OSCC << other (.002) 2) OSCC << other (.009)	Clinically important esophageal lesions rarely coexist with OSCC, for which the benefit of routine OGD is questionable. Chromoendoscopy enhances the identification of early but clinically important esophageal abnormalities if OGD is performed for SCC in the larynx, hypopharynx, and oropharynx.	No RS described; in-/exclusion criteria poorly addressed HNSCC (69 OSCC) cT? cN? cM0-1 (DN)	n.a.	3	
Fielding 2010 [125]	Prospektive	66	WLPE	1) Treatment Change (n) PBA	1) 5/66*	Adding autofluorescence to panendoscopy in pts. with HN-malig. changed management in a clinically significant number of pts.	* p = 0.02 HNSCC (34 OSCC) cT? cN? CM0-1	WLPE + Autofluorescence >> WLPE*	2 ⁺	
		9	WLPE + Auto-fluorescence		1) 9/66*					

Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in % *)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen-fassung	Evidenzgrad	Querverweis
Ghosh 2009 [219]	Retrospective	1882	Chest-X-Ray (n=1480)	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV for detection of pulmonary lesions in general / primary bronchial-CA	1) 55.2 / 65.3 / 46.9 2) 97.2 / 98.8 / 98.5 3) 45.1 / 50 / 40.5 4) 98.2 / 99.4 / 98.8 5) RD >> DN (<.0001) > 60y >> ≤ 60y (.0072) T1-2 << T3-4 (.0143) 6) RD >> DN (<.001)	Our data confirms that chest X-ray is not an adequate substitute for thoracic CT to screen for sporadic synchronous bronchogenic tumors in groups not undergoing thoracic CT. Therefore, on the basis of our findings, we propose that thoracic CT should remain as the investigation of choice for the screening of synchronous pulmonary tumors in all pts. presenting with HNSCC, irrespective of the locoregional extent of the presenting disease.	NNS reported; 3.6% synchronous pulmonary tumors (40/1882 primary bronchial tumors) HNSCC (761 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM0-1 (DN / RD)	CT > X-Ray	3	
		1144	Chest-CT (n=1144)	5) ss RF (p-value) for pulmonary metastases 6) ss RF (p-value) for primary bronchial-CA	1) 89.7 / 96.6 / 85.4 2) 94.2 / 99.1 / 95.3 3) 53.1 / 72.5 / 44.5 4) 99.2 / 99.9 / 99.3					
Jones 2005 [202]	Retrospective	88	PET	1) Sensitivity for detection of distant metastasis (DN / RD)	1) na / 100 2) na / 100	Overall PET has a useful role in the diagnosis of HN-malig., and in the demonstration of occult or hidden tumours, distant and metastatic disease. It should always be used as an adjunct to other clinical information and results must be interpreted in the light of clinical findings	18F-FDG PET in-/exclusion criteria poorly addressed OOSCC (79 OSCC) cT? cN0/+ cM0-1 (54 DN / 34 RD)	n.a.	3	KQ 1 und 3
Keith 2006 [220]	Prospective	116*	CXR	1) Treatment change (n) 2) Detection of pulmonary malignancy (n)	1) 2/116 2) 2/116	This series of DN OOSCC had a lower incidence of coincident thoracic malignancy than had previously been shown. We suggest that, until larger series are accrued, there is a role for staging all DN OSCC with thoracic spiral CT. Where resources are scarce, pts. at particular risk (and to be targeted) may be those with advanced stage disease (stage III+IV), previous HNSCC, and pharyngeal disease.	*116 DN + 11 RD (no data on 1 + 2) OOSCC (81 OSCC) cT? cN? cM0-1 (DN / RD)	CT > CXR	2+	
			CT	3) ss RF for pulmonary malignancy (n) 4) All ns (stage I+II vs. III+IV; RD vs. DN; OSCC vs. oropharyngeal SCC)	1) 4/116 (3.5%) 2) 4/116 (3.5%)					
Kesting 2009 [221, 222]	Retrospective	570	OGD	1) Simultaneous esophag. malig. 2) ss RF (p-value) for Barret eso.	1) 0 2) Stage I+II << III+IV (.006)	NBI seems to be useful and reliable for screening for esophageal SCC in pts. with HN-malig.	OSCC cT? cN? cM0-1 (DN)	n.a.	2	
			Bronchoscopy	3) Simultaneous pulmonary malignancy 4) ss RF (p-value) for lung cancer	3) 2 4) Stage I+II >> III+IV (.038); (ns = sex, age, site, grade)					

Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in % *)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenzgrad	Querverweis
Krabbe 2009 [120]	Retrospektive	149	CXR (n=106)		1) 20 / 58 / 41** **2) n.a./ n.a./ 93	PET shows to be able to detect DM and 2 nd PT in HNSCC with high specificity & sensitivity. With regard to detection of intrapulmonary malignancy, PET and CT performed similar in sensitivity, but the specificity of PET was ss higher. CXR fell ss behind in sensitivity compared with PET and CT, rendering this technique as ss less valid for the detection of distant disease in HNSCC.	18F-FDG PET * ** *** = ss Different data in abstract vs. table 3 HNSCC (84 OSCC) cT? cN? cM0-1 (DN)	PET >> CT*	2 ⁺⁺	
			Chest-CT (n=82)	1) Sensitivity for detection of distant metastasis / secondary PT/ overall 1) 55 / 92 / 74*** 2) n.a./ n.a./ 63*	PET >> CXR**					
			PET	1) 85 / 100 / 92** 2) n.a./ n.a./ 93*	CT >> CXR***					
Lee 2010 [126]	Not cited	69	WLPE		1) 62,9* 2) 70 3) 88 4) 35 5) 64,4** 6) Reflux, esophageal symptoms, weight loss, esophagitis 7) Age, sex, social behaviour, H.pylori, Barrett	Compared with current approaches, NBI followed by high magnification significantly increases the accuracy of detection of esophageal neoplasia in pts. with HN-malig. The result warrants conducting prospective randomized controlled study to confirm its efficacy.	*** p < .01, *** p = .13 HN-malig. cT? cN? cM0-1 (DN / RD)	NBI + Magnification > NBI*** >> WLPE**	3	
			NBI	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV 5) Accuracy for detection of simultaneous esophageal NPL 6) ss 7) ns RF for esophageal NPL 1) 100* 2) 40 3) 85,4 4) 100 5) 86,7***						
			NBI + Magnification	1) 100 2) 80 3) 94,6 4) 100 5) 95,6***						
Loh 2005 [223]	Prospektive	102	Chest-CT	1) Suspect lesion 2) TP (n) 3) FP (n) 4) Positive X-ray findings in TP 5) ss RF(p-value) for pulmonary malignancy 6) ns RF(p-value) for pulmonary malignancy 1) 19,3 2) 11/20 3) 9/20 4) 36,4 (4/11) 5) Unknown /oral /glottis << supraglottis/ orophar./ hypopharynx (.02) N0-1 << N2-3 (.02) 6) T1-3 < T4 (.08)	The detection rate of lung metastasis or a synchronous lung PT by CT scan is 10.8%. We recommend the use of CT scans of the thorax in screening the lungs of newly diagnosed pts. with T4 and/or N2 or N3 oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic SCC.	RS inhomogeneous HNSCC (46 OSCC) cT1-4 cN0-3 cM0-1	Chest-CT > CXR	2 [·]		
Nakamoto 2009 [204]	Retrospektive	15	MRI + PET	1) Sensitivity for 2 nd PT in PBA (LBA*)	1) 100 ** (95*)	Image fusion from MRI + PET might be useful in evaluating HN-malig., especially in suspected RD rather than in DN.	18F-FDG PET *p=.013, ** ns OO-CA cT? cN? cM0-1 (RD)	MRI + PET >> MRI*	3	KQ 1 und 3
			MRI	1) 50 ** (55*)						

Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in % *)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen-fassung	Evidenzgrad	Querverweis
Nishiyama 2005 [206]	Prospective	53	PET CT + US	1) Detection of simultaneous malignancy 2) FN for simultaneous malignancy	1) 11 2) 16,7 (1/6) 1) na 2) 66,6 (4/6)	The results of this study show a high rate of simultaneous primary tumours in pts. with primary HN-malig. FDG PET appears to be a promising imaging modality for the detection of simultaneous tumours in HN-malig. pts.	18F-FDG PET RS inhomogeneous; in-/ excl. poorly addressed HNSCC (22 OSCC) cT? cN? cM0-1	PET > CT + US	3	KQ 1
Takenaka 2009 [224]	Prospective	142	NBI Lugol Chromo-endoscopy	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV 5) Accuracy for detection of esophageal HGIN and SCC	1) 90,9 2) 95,4* 3) 62,5 4) 99,2 5) 95,1** 1) 100 2) 84,7* 3) 35,5 4) 100 5) 85,9**	NBI seems to be useful and reliable for screening for esophageal SCC in pts. with HN-malig.	* p <.001, ** p =.01 HNSCC (84 OSCC) cT? cN? cM0-1	NBI >> Lugol Chromo-endoscopy ***	2**	
Walloway 2009 [215]	Retrospective	84	PET (n=80)	1) TP / Mean SUV 2) FP / Mean SUV 3) p-value 1 vs. 2 4) SUV-threshold above findings were malignant for distant lesions	1) 31 / 3,962 69 / 2,65 2) 0,006 3) 0,006 4) 6,5	PET may have an important role in initial staging and the detection of DM and synchronous PT. Setting a SUV threshold for determining malignancies can support interpretation. In borderline cases, however, interdisciplinary evaluation by means of other diagnostic modalities remains crucial.	18F-FDG PET OOSCC (82 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM0-1	n.a.	3	KQ 1
Brouwer 2006 [225]	Prospective	34*	Whole-body-PET + Chest-CT	1) Added value of PET to chest-CT for detection of DM and 2 _{nd} PT	1) 6	Our findings suggest that whole body PET may have additional value in screening for DM and 2 _{nd} PT, if applied to the subset of pts. who are at substantial risk.	18F-FDG PET all had RF for DM: ≥ 3 LNM (1), bilat.LNM (11), LNM >6cm (10), level IV LNM (1), LCR (6), 2 _{nd} PT(5) HNSCC cT? cN? cM?	PET + Chest CT > Chest CT	2	

Key Question 3: Welche Diagnostik sollte zur Beurteilung einer Lymphknotenmetastasierung bei Mundhöhlenkarzinomen erfolgen?

Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen-fassung	Evidenzgrad	Querverweis
Alvarez Amezaga 2007 [184]	Prospective	25	SLNB (n=24)	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) NPQ 5) PPQ 6) OR for LNM detection in cT1-T4 (n=24) / cT1-T2 (n=14) 7) Detection of SLN 8) Mean n° SLN	1) 66,6 / 100 2) 100 / n.a. 3) 96 / 100 4) 0,37 / n.a. 5) 24,43 / n.a. 6) 66,6 / 161 7) 96 8) 3.2	Our data* provide a certain degree of evidence that, due to its high sensitivity, the SNLB procedure can be applied to the initial stages of OSCC. Thus it is a valid alternative to elective stage dissection. It reduces both time spent in surgery and postoperative morbidity. The technique should be carried out using LSG vital dye and an intraoperative gamma probe	* = additional meta-analyses method: LSG + Probe + Dye OOSCC (21 (22?) OSCC) cT1-T4 cN0 cM? (DN)	SLNB in cT1-T2 cN0 = ND	2+	

Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenzgrad	Querverweis
Balogova 2008 [226]	Prospective	27	FDG PET/CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for overall diagnostic performance (PBA / SBA)	1) 100 / 95* 2) 71 / 63** 3) 93 / 83	Although its good specificity was con-firmed, FET did not appear to be suited as a first-line PET tracer in HNSCC imaging and cannot replace FDG for staging due to insufficient sensitivity. How-ever, it was useful in a few selected cases to favor a WW-attitude when a FDG and FET were discovered in pts. referred for systematic FDG PET during follow-up. In contrast, 2 nd PT should not be ruled out if FDG was clearly positive in the lungs or the digestive tract.	* p < .02 ** p < .01 18F-FDG PET 18F-FET PET measured variable (LN/PT) poorly described HNSCC (? OSCC) cT? cN0/+ cM0-1 (DN / RD)	FDG PET/CT > FET PET/CT	3	
Barzan 2004 [227]	Prospective	59	SLNB cN0*	1) SLN0 and non-SLN0 2) SLN+ 3) SLN0 but LNM at same level (=FN) 4) SLN0 and other level LNM (=FN) 5) SLN not found	1) 34 pts. 2) 14 pts. 3) 2 pts. 4) 1***pts. 5) 8 pts.	The strategy of the SLN is reliable; of course, to be confirmed as a standard approach, it requires prospective and, possibly, multicentre trials with a larger number of pts, homogeneously staged, treated and followed. Moreover, the SLN would be used also in tumours of the orohypopharynx and larynx and it may also prove useful in the choice of surgical treatment of the contralateral neck in N+ pts. with tumours close to the midline. The technique may be usefully employed within the framework of a multidisciplinary team.	*cN0 =ipsilateral cN0 **cN+ =ipsilateral cN+ and contralateral cN0; contralateral cN0 was evaluated; ***salivary gland method: LSG + Probe HNSCC (51 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM?	n.a.	2 ⁺⁺	
Bilde 2006 [228]	Prospective	34	SPECT/CT + SLNB (n=33)	1) SLN detection 2) n° of SLN 3) Mean n° of SLN / pts. 4) n° FN 5) Increase of SLN identified by SPECT/CT compared to LSG	1) 94 2) 107 3) 3 4) 0 5) 47	SPECT/CT may improve the localization of SLN's in pts. with OSCC. Compared with planar LSG SPECT/CT detected more SLN's and provided additional anatomical and spatial information about their localization. New generation SPECT with higher resolution CT scanners are expected to provide more accurate information about the localization of SLN's.	Method: planar LSG + Probe and SPECT/CT OSCC cT1-T2 cN0 cM0	SPECT/CT > LSG	2 ⁺	
Borgermeister 2008 [229]	Prospective	126	FNAC + END***	1) Sensitivity 2) Specificity for LNM detection 3) Sensitivity for levels (I / II / III / IV / V) 4) 1-y OS / 3-y OS / 5-y OS	1) 39 2) 100 3) 12/20/20/25/20 4) 89**/ 81**/ 75* **	Although the sensitivity of UsgFNAC in this study is low, especially in small OSCC, the prognosis in the WW group is not affected. However, a WW strategy is only advantageous to a minority of the pts.. Elective neck treatment is a safer policy for most pts..	UsgFNAC; BLD * ns; ** data for T2 HNSCC only HNSCC (112 OSCC) cT1-4 cN0 cM0 *** only pts with T2-4 **** only pts. with T1 and/or minor depth infiltration (less than 5 mm) or contraindication for major surgery.	END > WW	2 ⁺	
		37	FNAC + WW****	1) 18 2) 100 3) n.a. 4) 100/ 90 /79*						

Erstautor	Studien- typ	Patienten- anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen- fassung	Evidenzgrad	Querverweis
Brouwer 2004 [230]	Not cited	15	CT (n=7) MRI (n=7) UsgFNAC (n=11) PET	1) TP / FN / FP / TN (n) 2) Sensitivity 3) Specificity for LNM detection	1) 0/ 3/ 0/ 4 1) 2/ 0/ 0/ 5 1) 2/ 0/ 0/ 9 1) 2/ 1/ 1/ 11 2) 67 3) 92	It is unlikely that PET is superior in the detection of occult LNM in HN-CA pts. with a palpably cN0. The histopath. method used seems to be the most important factor for the differences in sensitivity in reported PET studies. New approaches such as the use of monoclonal antibodies labeled with a positron emitter may improve the results of PET.	18F-FDG PET OOSCC (9 OSCC) cT1-4 cN0 cM0	PET = others	3	
Burcia 2010 [231]	Prospective	50	Intra- operative imprint cytology HE IHC pSLN staging** pN staging***	1) Sensitivity 2) NPV for SLN+ detection (IHC = RS) 3) LNM size 4) 5-y DSS 5) Sensitivity 6) NPV for N staging (pN stage = RS / pSLN = RS)	1) 20,8 2) 86 3) 4,25mm 4) 85* 1) 37,5 2) 89 3) 2,5mm 1) 100 2) 100 3) 350µm 5) 100/ 100 6) 100/ 100 5) 100/ 50 6) 100/ 78	The SLNB technique appeared to be the best staging method in cN0 pts. and provided evidence that routinely undiagnosed LNM may have clinical significance.	Method: LSG + Probe * ns for pSLN+ vs. pSLN0 (p=0,15) **based on SLNB (n=148) using SS-IHC. ***based on routine HE and intraoperative imprint cytology of both the 1075 non-SLN collected with ND and the 148 previously excised SLN. OOSCC cT1-2 cN0	pSLN staging** > pN staging***	3	
Burns 2009 [177]	Prospective	13	SLNB	1) SLN found (n°) 2) SLN TN (n°) 3) SLN FN (n°)	1) 13/13 2) 8/13 3) 1/13	In view of these findings, we would re-recommend the use of SLNB in cases of OOSCC in order to aid the differentiation of those pts. whose necks are harbouring occult disease and who require further treatment. SLNB alone can be used to stage the cN0 neck for the majority of early OOSCC	Method: LSG + Probe + Dye OOSCC (10 OSCC, tab.1) cT1-3 cN0 cM?	SLNB > no SLNB	3	
Camilleri 2004 [176]	Prospective	14	SLNB + LSG	1) SLN detected by LSG 2) SLN+ and other LN+(n°) 3) SLN+ and other LN- (n°) 4) SLN- and other LN+ (n°) 5) SLN- and other LN- (n°)	1) 100 2) 3 3) 2 4) 0 5) 9	The results of this preliminary study are encouraging. They showed that SLN in squamous cell carcinoma of the head and neck N0 is accurately feasible and could predict the presence of OM. Nevertheless, more data are needed to validate these results.	Method: LSG + Probe HNSCC (13 OSCC) cT1-2 cN0 cM?	n.a.	3	
Chone 2008 [232]	Prospective	35	SLNB	1) Sensitivity 2) Specificity 3) NPV 4) Accuracy for LNM detection	1) 82 2) 100 3) 95 4) 96	Based on the data from this study, with an NPV of 95%, it is acceptable for the clinician just to follow up this neck without submitting it to END when SLN is histopathologically negative, with a FN rate of 5%. Even if it is supposed that this 5% of necks with OM after negative SNB will recur, this rate of recurrence would be the same as that observed after SOHND or even after RND.	Method: LSG + Probe HNSCC (24 OSCC) cT1-3c cN0 cM?	n.a.	2	

Erstautor	Studien- typ	Patienten- anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen- fassung	Evidenzgrad	Querverweis
Civantos 2003 [233]	Not cited	18	SLNB		1) 1 2) 1 3) 18/18 4) 10 5) 1	Gross tumor replacement of lymph node architecture may obstruct and redirect lymphatic flow. The LSG/SNLB technique correctly identified the presence of cancer in the most radio-active cervical nodes in 10 of 18 pts.. PET scan was not helpful in detecting subclinical cervical metastases. Equivocal findings on CT might indicate a group of pts. for whom selective neck dissection would remain the preferred approach. We believe the LS/SNB technique was promising for oral cancer.	Method: LSG + Probe OSCC cT1-3c cN0 cM?	n.a.	3	
		CT	1) FN (n°) 2) FP (n°) 3) SLN detected by LSG (n°) 4) SLN+ (n°) 5) SLN0 and non-SLN+ (n°)	1) 7 2) 0						
		PET		1) 7 2) 0						
Civantos 2010 [175]	Prospective	140	SLNB + HE	1) NPV 2) NPV for cT1/cT2	1) 94 2) n.a.	For T1 or T2 N0 OSCC, SLNB with step sectioning and IHC, by surgeons of mixed experience levels, correctly predicted a pathologically negative neck in 96% of pts.. We conclude that it is reasonable to initiate clinical trials involving SLNB, with completion ND only for pts. with positive sentinel nodes, as a lower morbidity approach for selected pts. with T1 and T2 oral cancers.	Method: LSG + Probe OSCC cT1-2c cN0 cM?	IHC > HE	2 ⁺⁺	
		SLNB + IHC	1) 96 2) 100/ 94							
Damman n 2005 [195]	Prospective	64	CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for LNM detection (regions) 4) AUC	1) 80 2) 93 3) 92 4) 0.909 ± 0.032	MRI is recommended as the method of choice in the preoperative evaluation of SCC of the oral cavity and the oropharynx. Diagnostic performance in lymph nodes is similar for MRI, CT, and PET. PET can provide relevant diagnostic information in case of equivocal findings by MRI or CT. Routine use of PET, however, does not appear to be necessary if optimized MRI is available.	18F-FDG PET DN 55 OSCC cT1-4 cN0/+ cM0-1	MRI = CT = PET	2 ⁺	KQ 1
		MRI	1) 93 2) 95 3) 94 4) 0.938 ± 0.027							
		PET	1) 85 2) 98 3) 96 4) 0.926 ± 0.029							
De Zinis 2006 [234]	Retrospective	89	CS *	1) Sensitivity 2) Specificity for LNM detection	1) 76 2) 74	The high prevalence of clinical and OM in this setting suggests that ND should be performed on a nearly routine basis, even for lesions with a low-T category and a cN0 neck. ND should always encompass level IV due to the possibility of skip metastases, particularly in TSCC. In pts. with a cN+ neck, levels from I to V should be addressed, particularly in the presence of metastases at levels III and IV.	Bilateral metastases only if PT is midline (p=.009) * CS not defined OSCC cT1/+ cN0/+ cM?	n.a.	3	KQ 4

Erstautor	Studien- typ	Patienten- anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen- fassung	Evidenzgrad	Querverweis
Dirix 2010 [235]	Prospective	22	CT + MRI*	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) NPV 5) PPV for LNM detection (lesion / level / side)	1) 42,2 / 46,9 / 62,5 2) 93,5 / 95,8 / 82,4 3) 81,8 / 83,6 / 72,7 4) 84,6 / 84,4 / 70 5) 65,5 / 78,9 / 76,9	These results suggest that DW-MRI is superior to anatomical imaging with CT + MRI for pre RT cervical nodal staging, with a potential impact on organ sparing and tumor control. A larger trial prospectively comparing DW-MRI FDG-PET will be designed to confirm these findings.	* nodal staging agreement between imaging and pathology ss stronger for DW-MRI vs. CT + MRI HNSCC (11 OSCC) cT? cN? cM?	DW-MRI >> CT + MRI*	2	
Freire 2003 [236]	Prospective	48	CE	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV 5) Efficiency for LNM detection (SBA; homolateral/contralateral)	1) 77 / 66 2) 71 / 100 3) 77 / 100 4) 71 / 83 5) 0.52 / 0,50	CE was more efficient than CT to identify LNM. Lymphatic drainage of the HN-regions is complex, and LSG can be useful in OOSCC in clinical stages I and II, but further studies are necessary to standardize the methodology	*data for 21 pts. considered as cN0 in CE OOSCC (40 OSCC) cT1-4 cN0-3 cM?	CE > CT	2+	
Gencoglu 2003 [237]	Prospective	26	FNAC	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for LNM detection	1) 71,4 2) 100 3) 88,8	FNAC is recommended as a first-line investigation in palpable head and neck masses. FNAC was performed for palpable cN+ of LLC pts.. A literature review failed to reveal any other reports which evaluated the correlation of the results of FNAC with the histopathological reports in pts. with palpable neck masses and LLC.	RS limited LLC cT1-4 cN+ cM?	n.a.	2	
Haerle 2009 [238]	Prospective	58	LSG + SLNB	1) n° of hot spots detected 2) NPV of SLNB	1) 125 2) 98	SPECT/CT has the potential to detect more SLNs, which might harbor occult disease, than LSG alone. With regard to the excellent results achieved with LSG and the intraoperative use of the gamma probe, SPECT/CT is not indispensable for successful SNB. Both imaging modalities have difficulties in detecting level I SN close to the injection site.	Method: planar LSG + Probe and SPECT/CT OOSCC (48 OSCC) cT1-2 cN0 cM?	LSG + SPECT/CT > LSG	2	
Hafidh 2006 [238]	Prospective	48	CT	1) Sensitivity 2) PPV 3) Accuracy for LNM detection	1) 42 2) 88 3) 40	Although PET has got a higher sensitivity in detecting nodal disease, it has only slightly improved the classification of N+ necks. The findings of this study cast doubt on the merit of routine addition of PET to the current investigative protocols for HNSCC pts.	18F-FDG PET HNSCC (17 OSCC) cT0-4 cN0-3 cM? (DN)	CT = MRI = PET	3	
			MRI	1) Sensitivity 2) PPV 3) Accuracy for LNM detection	1) 55 2) 100 3) 55					
			PET	1) Sensitivity 2) PPV 3) Accuracy for LNM detection	1) 73 2) 93 3) 70					

Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenzgrad	Querverweis
Hart 2005 [238]	Prospective	20	SLNB	1) SLN detection 2) Rate of SLN+ 3) FN 4) NPV of SLN	1) 100 2) 20 3) 0 4) 100	In this study, the SLN had a NPV of 100%. SLNB is feasible and appears to accurately predict the presence of OM disease. Although further study is warranted, SLNB could potentially guide HN-oncologists to the patient with N0 disease who would benefit most from SND and prevent the morbidity of unnecessary ND.	Method: LSG + Probe OOSCC (19 OOSCC) cT1-4 cN0 cM?	n.a.	3	
Hoft 2004 [186]	Not cited	50	SLNB	1) FN 2) SLN detection	1) 0 2) 92	Based on the limited number of pts. in this study, the SLNB seems to have a high diagnostic value in HNSCC.	Method: LSG + Probe HNSCC (22 OOSCC) cT1-4 cN0 cM? (DN)	n.a.	3	
Hohlweg-Majert 2009 [239]	Not cited	45	US** CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) NPV 4) PPV for LNM detection	1) 74,1* 2) 91,5 3) 93,7 4) 66,7 1) 67,9* 2) 90,0 3) 92 4) 74,4	Cervical LN staging can be performed safely by US. It is a cheap, easy-to-handle and cost-effective diagnostic method. However, only the uppermost regions of the neck are accessible with a linear transducer. Despite this restriction, US is a reliable and valuable tool for screening LN in the case of a HN-malignancy.	* ss ** B-Scan HN-malig. 37 OOSCC cT1-4 cN0-3 cM?	US >> CT*	3	
Hyde 2003 [187]	Not cited	19	SLNB PET (n=18)	1) FN 2) FP for LNM detection	1) 1/4 2) n.a. 1) 4/4 2) 2/18	SLNB and imaging with probe and Patent Blue Dye guided harvest is feasible in pts. with OOSCC and can predict cervical LN status. PET may be less useful.	18F-FDG PET method: LSG+Probe+Dye OOSCC cT1-4 cN0 cM? (DN)	SLNB > PET	3	
Jeong 2007 [240]	Prospective	47	PET CE-CT PET/CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV 5) Accuracy for LNM detection (level) 6) Max. SUV pN+ / pN0	1) 80,3* 2) 92,8* 3) 79* 4) 93,3 5) 89,7* 6) 11,9 / 3,7*** 1) 90,2 2) 93,9** 3) 83,3** 4) 96,6 5) 93** 1) 91,8* 2) 98,9* ** 3) 96,6* ** 4) 97,3 5) 97,1* **	Integrated PET/CT is more accurate than conventional PET and CE-CT alone for evaluating the cervical nodes in the pts. with HNSCC.	** p < .05, *** p < .001 HNSCC (21 OOSCC) cT1-4 cN0-3 cM? (DN)	PET-CT >> CE-CT* ** > PET	2	
Joeng 2006 [241]	Prospective	20	LSG + SLNB gamma probe + SLNB	1) NPV 2) FN 3) Accuracy for LNM detection by SLNB 4) SLN detection	1) 100 2) 100 3) 0 4) 95 4) 100	Our radiolocalization technique of SLN using 99mTc filtered tin colloid in N0 OOSCC is technically feasible and appears to accurately predict the presence of the LNM.	OOSCC cT1-2 cN0 cM?	LSG = gamma probe	2	
Jones 2005 [202]	Retrospective	88	PET	1) Sensitivity 2) Specificity for LNM detection	1) na / 100 2) na / 100	PET has a useful role in the diagnosis of HN-malig., and in the demonstration of occult or hidden tumours, distant and metastatic diseases. It should always be used as an adjunct to other clinical information and results must be interpreted in the light of clinical findings.	18F-FDG PET In-/exclusion unclear OOSCC (79 OOSCC) cT? cN0/+ cM0-1 (54 DN/ 34 RD)	n.a.	3	KQ 1 und 2

Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenzgrad	Querverweis
Keski-Santti 2008 [180]	Prospective	13	SLNB	1) SLN detection 2) Rate of SLN+ 3) FN	1) 100 2) 15 3) 0	Although SLNB is not yet validated for clinical use to replace END in pts. with OSCC, it can be recommended for pts. who do not fulfill the criteria for END according to current treatment protocols	Method: LSG + Probe + Dye OSCC cT1 cN0 cM?	SLNB > END	3	
Keski-Santti 2008 [242]	Prospective	46	SLNB	1) Sensitivity 2) Accuracy for LNM detection	1) 67 2) 94	Sensitivity of SLNB for detection of subclinical metastasis seems to be poor in cases where only one SLN can be identified. The results of this study do not entitle us to entirely replace END by SLNB in pts. with OSCC.	Method: LSG + Probe + Dye OOSCC (45 OSCC) cT1-3 cN0 cM0	END > SLNB	2	
Khafif 2006 [243]	Prospective	20	SLNB	1) Sensitivity 2) Accuracy for LNM detection 3) Rate SLN+ 4) Improvement in SLN detection by SPECT/CT	1) 87,5 2) 95 3) 40 4) 30	Fused SPECT/CT images improved pre-OP identification + localization of SLN before SNLB in OSCC-pts. The value of the additional use of blue dye injection to SNLB of these pts. is yet to be determined.	Method: LSG + SPECT/CT + Probe + Dye OSCC cT1-T4 cN0 cM? (DN)	n.a.	3	
Kim 2008 [244]	Retrospective	82	CT + MRI PET	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) NPV 5) PPV for LNM detection (SBA / level) 6) 3y-DFS 7) 3y-LCR 8) ss predictors for 3y-LCR (p<.03) *** 9) ss predictors for 3y-DFS (p<.05)***	1) 65* / 65** 2) 81 / 94 3) 75 / 89 4) 76 / 94 5) 72 / 65 6) 72 7) 74 8) T1-2 / T3-4 pN0 / pN+ SUV ≤5,0 / >5,0 9) Age ≤55y / >55y PT ≤8mm / >8mm T1-2 / T3-4 pN0 / pN+ TNM I-II / III-IV SUV ≤5,0 / >5,0 1) 84* / 88** 2) 77 / 93 3) 80 / 92 4) 87 / 98 5) 72 / 69	PET may have potential roles in initial staging, survival prediction, and the detection of recurrences and second cancers.	* p = .031, ** p = .002 *** univariate analyses 18F-FDG PET OSCC cT1-4 cN0-2 cM0 (DN)	PET >> CT + MRI* **	3	
Kontio 2004 [188]	Not cited	15	SLNB	1) FN necks (n°) 2) SLN detection by LSG (n°) 3) SLN detection by LSG+Probe +Dye (n°)	1) 1/42) 14/153) 15/15	Our results show that SLNB is a promising tool for use in pts. with OSCC. However, further studies are necessary	Method: LSG + Probe + Dye OSCC cT1-2 cN0 cM0	n.a.	3	
Kovacs 2004 [245]	Prospective	62	CT PET	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection* 6) SLNB+ in PET-cN0 (n°)	1) 89 2) 77 3) 80,5 4) 61,5 5) 94,5 1) 72 2) 82 3) 79 4) 62 5) 88 6) 3/38	Diagnostics using PET in combination with LSG/SLNB considerably reduced the number of extensive ND in OOSCC as compared to CT without locoregional hazard.	18F-FDG PET *all ns RS limited (WW) OOSCC (54 OSCC) cT1-3 cN0/+ cM?	PET = CT*	2	

Erstautor	Studien- typ	Patienten- anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen- fassung	Evidenzgrad	Querverweis
Krabbe 2008 [203]	Not cited	38	CT / MRI / FNAC	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV** 5) NPV** for LNM detection	1) 50 2) 70 3) 66 4) 31 5) 84	Although PET performed better than conventional imaging modalities, sensitivity was lower than desired.	18F-FDG PET UsgFNAC RS na in 8 pts. OOSCC (35 OOSCC) cT1-4 cN0 cM?	PET > CT / MRI / FNAC	3	KQ 1
			PET		1) 50 2) 97 3) 87 4) 80 5) 88	As a consequence, clinical application of PET in the patient staged as cN0 is limited.				
Krabbe 2010 [246]	Prospective	27	FDG PET	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for LNM detection	1) 67 2) 97 3) 89	Because of bilateral accumulation of ¹¹ C-TYR in salivary glands, ¹¹ C-TYR PET is not suitable to replace ¹⁸ F-FDG PET in staging SCC of OOSCC (detection of LNM, especially in levels IB and II, is impaired).	18F-FDG PET 11C-TYR PET OOSCC (24 OOSCC) cT? cN? cM?	FDG PET > TYR PET	2	
			TYR PET		1) 33 2) 100 3) 31					
Lee 2005 [247]	Retrospective	31	SPECT	1)Sensitivity 2) Specificity 3)Predictability for LNM detection	1) 59,1* 2) 87,5* 3) 83,7	CT was more accurate than SPECT in detecting cervical LNM, but the most accurate detection was possible when the two methods were employed together. The combined use of SPECT+ CT may be helpful for the prediction of cervical LNM.	99mTc-MIBI SPECT*ns HNSCC (17 OOSCC) cT? cN? cM?	SPECT + CT > CT > SPECT	3	
			CT		1) 68,2* 2) 93,1* 3) 89,8					
			SPECT + CT		1) 40,9 2) 99,3 3) 91,6					
Nahmias 2007 [248]	Not cited	70	PET/CT cN0 (n= 51*)	1) Sensitivity 2) Specificity for LNM detection (neck / nodes) 3) OM	1) 79 / 26 2) 82 / 99 3) 33,33	In the final analysis, the HN-oncologic surgeon should not depend on the results of the PET/CT scan to determine which pts. will benefit from ND. Rather, time-honored principles of neck surgery should be followed, particularly with regard to the liberal execution of prophylactic ND in pts. with cN0 necks.	18F-FDG PET * n= neck sides; no study duration/ time span; no design; in-/exclusion unclear HN-CA (58 OOSCC) cT? cN0/+ cM? (DN)	n.a.	3	
			PET/CT cN+ (n= 23*)		1) 95 / 62 2) 25 / 99					
			PET/CT		1) 88 / 48 2) 76 / 99					
Nakamoto 2009 [204]	Retrospective	46	MRI + PET	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for LNM detection	1) 85 2) 92 3) 89	Image fusion from MR + PET might be useful in evaluating HN-CA, especially in suspected RD rather than in DN.	18F-FDG PET OO-CA cT? cN? cM? (DN / RD)	MRI + PET = MRI	3	KQ 1 und 2
			MRI		1) 85 2) 92 3) 89					
Ng 2005 [205]	Prospective	124	CT + MRI	1)Sensitivity 2)Specificity 3)Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection (LBA) 6) AUC (ROC)	1) 52,6* 2) 94,5 3) 86,4 4) 69,4 5) 89,3 6) 0.801**	PET is superior to CT+MRI in the detection of cervical status of OOSCC. The sensitivity of PET for the detection of LNM on a level-by-level basis was significantly higher than that of CT+MRI, whereas their specificities appeared to be similar. Visual correlation of PET+CT+MRI showed a trend of increased diagnostic accuracy over PET alone but without a significant difference, and its sensitivity was still not high enough to replace pathologic LN staging based on ND.	18F-FDG PET * p < .001 no major limitations ** p = .002 for nodal detection OOSCC cT1-4 cN? cM? (DN)	PET >> CT + MRI* **	2**	KQ 1
			PET		1) 74,7* 2) 93 3) 89,5 4) 71,7 5) 93,9 6) 0.896**					
			CT + MRI + PET		1) 77,9 2) 94,5 3) 91,3 4) 77,1 5) 94,7 6) 0.913					

Erstautor	Studien- typ	Patienten- anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen- fassung	Evidenzgrad	Querverweis
Ng 2006 [249]	Prospective	134	CT / MRI (n=25 / 109)		1) 21,6* / 31,4 2) 97,5 / 91,9 3) 89,1 / 76,1 4) 52,4 / 57,9 5) 90,8 / 79,1	PET was superior to CT or MRI for detecting palpably occult neck metastasis of OSCC. Because PET could reduce the probability of occult neck metastasis to less than 15% in T1-T3 tumors, it should be indicated for evaluation of these subpopulations.	18F-FDG PET * p = .021, ** p= .25, *** p= .125 OSCC cT1-4 cN0 cM? (DN)	PET + CT / MRI > PET** *** >> CT / MRI*	2 ⁺⁺	
			PET	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection (LBA / PBA)	1) 41,2* ** / 51,4 2) 96,8*** / 91,9 3) 90,6 / 81,3 4) 61,8 / 69,2 5) 92,9 / 84,3					
			PET + CT / MRI	1) 47,1** / 57,1 2) 98*** / 96 3) 92,3 / 85,5 4) 75 / 83,3 5) 93,6 / 86,4						
Nieuwenhuis 2005 [250]	Not cited	22	SLNB	1) Sensitivity 2) Accuracy 3) FN (n) for LNM detection 4) SLN detection by LSG	1) 89 2) 95 3) 1/22 4) 78	Our study seems to validate the SN hypothesis for OOSCC. The role of SNLB in the management of the N0 neck in such pts. has yet to be established through prospective trials. SN identification (and thus biopsy) does not seem to be reliable in pts. with tumors located in or close to the midline.	Method: LSG + Probe OOSCC (18 OSCC) cT2-4 cN0 cM?	SLNB > WW	3	
Payoux 2005 [251]	Prospective	30	SLNB	1) Sensitivity 2) SLN detection (n) 3) FN SLN (n)	1) 86 2) 29/30 3) 1/29	This prospective study shows that the SLN is useful for the staging of N0 necks. The SLN technique has the potential to decrease the need for ND, which are usually performed in cN0, thus reducing both associated morbidity for pts. and cost.	Method: LSG + Probe OOSCC (26 OSCC) cT1-4 cN0 cM?	SLNB > ND	2	
Pentenero 2008 [208]	Prospective	19	PET/CT	1) Specificity 2) Accuracy 3) NPV for LNM detection (level / SBA)	1) 95,9 / 83,3 2) 89,9 / 68,2 3) 93,4 / 78,9	In conclusion PET/CT showed high accuracy in determining the extension and/or the depth of invasion of the PT; nonetheless, further studies are needed to clarify its role in N staging as our results do not support planning nodal therapy based on PET/CT data alone.	OCC 18 OSCC cT? cN0/+ cM?	CT + MRI > PET/CT	3	KG 1
			CT + MRI	1) 97,4 / 89,5 2) 93,7 / 77,3 3) 96,1 / 85						
Piao 2009 [252]	Not cited	56	PET/CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for LNM detection (level / LBA)	1) 83,5 / 62,8 2) 90,8 / 98,4 3) 89,0 / 96,3	Combined PET/CT enabled the early detection of LNM of OOSCC, but the diagnosis of metastasis was not accurate if the metastases had a maximum diameter of <10mm. Combined PET/CT can accurately detect LNM levels to supply good information to surgeons for early treatment of pts.	18F-FDG PET OOSCC (51 OSCC) cT? cN? cM?	n.a.	3	

Erstautor	Studien- typ	Patienten- anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen- fassung	Evidenzgrad	Querverweis
Roh 2007 [210]	Not cited	167	PET/CT (n=63) PET (n=104) CT + MRI*** (n=63) CT + MRI*** (n=104)	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection (SBA / level)	1) 91** / 90* 2) 87** / 94 3) 89 / 93 4) 88 / 77 5) 90 / 98 1) 60** / 87* 2) 88** / 93 3) 89 / 92 4) 92 / 77 5) 86 / 96 1) 76** / 60* 2) 83** / 92 3) 79 / 86 4) 83 / 63 5) 76 / 91 1) 77** / 67* 2) 81** / 90 3) 79 / 85 4) 86 / 64 5) 71 / 91	Compared with PET alone, preoperative PET/CT may not yield ss improved diagnostic accuracy in pts. with HNSCC. Moreover, despite their high accuracy, PET and PET/CT may not abrogate the need for conventional imaging and pathologic staging based on primary resection and ND.	18F-FDG PET * p <.001, ** p <.05 *** = CT/MRI vs. PET/CT or PET alone) HNSCC (54 OSCC) cT? cN? cM?	PET/CT > PET >> MRI + CT* **	3	KO 1
Ross 2004 [189]	Prospective	61	SLNB	1) Sensitivity for LNM detection 2) ss predictors for LNM 3) ns predictors (p-value) for LNM	1) 93 2) cT1 vs. cT2 PNI Bone invasion 3) PT ≤2cm vs. >2cm (p=.063) 4) Vascular invasion (p=.214)	Both clinical staging and routine pathologic staging underestimate the presence of LNM. Staging with either SLNB alone or SLNB-assisted END shows promise in the management of the cN0 neck by identifying pts. with micrometastases (pN1mi).	Method: LSG + Probe OOSCC cT1-2 cN0 cM?	n.a.	2	
Santaolalla 2009 [253]	I) Prospective II) Retrospective	22 22	I) SLNB II) no-SLNB	1) Sensitivity 2) Specificity 3) NPV 4) PPV for LNM detection in SLNB 5) ss differences (p-value) of the behavior of group I) and II)	1) 73 2) 100 3) 80 4) 100 5) Extend of ND (.003) Hospital stay (.01) Complications (.034*) Bed occupation (.002)	SLNB is a technique that facilitates the study of metastasis in OO-CA and reduces morbidity in pts. affected by this pathology	method: LSG + Probe OOSCC cT1-3 cN0 cM0	SLNB >> No-SLNB*	3	
Schoder 2006 [254]	Prospective	31	PET/CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV 5) Accuracy for LNM detection (level / SBA) 6) OM	1) 67 / 67 2) 95 / 85 3) 50 / 60 4) 98 / 88 5) 94 / 80 6) 25	Despite a reasonably high overall accuracy, the clinical application of PET/CT in the cN0 neck may be limited by the suboptimal sensitivity for small metastases and the relatively high number of FP findings. Therefore, the clinical management of pts. with OSCC and N0 neck should not be based on PET/CT findings alone.	18F-FDG PET OSCC cT1-4 cN0 cM?	n.a.	2	
Schroeder 2008 [255]	Prospective	13	CT MRI PET	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection	1) 100 2) 50 3) 69.2 4) 55.6 5) 100 1) 80 2) 12.5 3) 38.5 4) 36.4 5) 50 1) 0 2) 87 3) 53.8 4) 0 5) 59	The detectability threshold of OM appears to be below the spatial and contrast resolution of CT, MRI and PET. The decision for END in pts. with cT1-T2 cN0 cM0 OSCC cannot be based upon cross-sectional imaging at the resolutions currently available.	18F-FDG PET ss difference RS vs. imaging RS: END Small sample size OOSCC (10/17 OSCC (13 evaluated)) cT1-2 cN0 cM0 (DN)	CT = MRI = PET	3	

Erstautor	Studien- typ	Patienten- anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen- fassung	Evidenzgrad	Querverweis
Schwartz 2005 [256]	Prospective	20	CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) NPV 4) PPV for LNM detection (level)*	1) 78 2) 98,5 3) 92 4) 95	These early findings suggest that PET/CT is superior to CT alone for geographic localization of diseased LN-levels. Confirmatory trials to substantiate the accuracy of PET/CT neck staging should be prioritized	18F-FDG PET * p-value for agreement between imaging results of PET/CT vs. CT alone and RS by 2- and 1-sided McNemar's testing: =.06/.03; OOSCC (8 OSCC) cT1-4 cN? cM?	PET/CT >> CT*	3	
			PET/CT		1) 96 2) 98,5 3) 98,5 4) 96					
Seitz 2009 [211]	Retrospective	66	MRI	1) Sensitivity 2) Specificity for LNM detection	1) 88,46 2) 75	The diagnostic performance of PET/CT in the local staging of oral cancer is not superior to MRI.	18F-FDG PET * p ≤ .007 between RS, PET/CT and MRI OCC (50 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM? (DN/RD)	MRI = PET-CT	3	KQ 1
			PET/CT		1) 83,81 2) 73,91					
Stoekli 2007 [257]	Prospective	79	SLNB* (n=28)	1) Sensitivity 2) NPV for LNM detection	1) 100 2) 100	SLNB is technically feasible and reproducible with a high SLN detection rate. Validation against END revealed a NPV of 100%. Application of the SLNB concept in clinical practice was very successful. The recurrence rate within the neck was very low and the morbidity and cost of an END could be spared to 60% of the pts.	Method: LSG + Probe (+dye only few pts.) *END in all **END only if pSLN+ OSCC cT1-2 cN? cM?	SLNB-concept > END	2*	
			SNLB-concept** (n=51)							
Sumi 2007 [258]	Retrospective	38	CT	for ability to differentiate RLN's from LNM's (nodes <1cm** / ≥1cm)	1) 68 / 98 2) 79 / 89 3) 72 / 96 4) 79 / 95 5) 73 / 95 6) .797* / na	MRI is superior to CT in the diagnosis of LNM from HNSCC	* p = .0148, ** p < .05 overall diagnostic ability for differentiation RLN's vs. LNM (for LN's <1cm) HNSCC (22 OSCC) cT? cN? cM?	MRI >> CT* **	3	
			MRI							
Thomsen 2005 [259, 260]	Not cited	40	SLNB	1) % up-staged by SLNB 2) Ability to differentiate TN vs. TP by SLNB	1) 28 2) .001	#1521 SLNB upstaged 28% of the pts. SLN close to the PT were difficult to find. Added oblique planar images and/or tomographic images revealed extra clinical relevant hotspots in 38% of pts.. Reproducibility proved excellent. #1566 SLNB improved the staging of pts. with small N0 oral cancers. Combined SLNB and Doppler-US may further improve staging. MRI and simple palpation did not prove useful for staging these pts. with the used criteria for malignancy.	Method: planar LSG or oblique planar LSG + tomographic images + Probe + Dye OSCC cT1-T2 cN0 cM0	Oblique planar LSG and/or tomographic images > planar LSG	3	
			US		1) 87 2) 85 3) 85 4) 57 5) 96					
			MRI	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection	1) 36 2) 93 3) 81 4) 56 5) 85					
			SLNB		1) 80 2) 100 3) 96 4) 100 5) 96					
			Histopathology/ follow up		1-5) 100					

Erstautor	Studien-typ	Patienten-anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenzgrad	Querverweis
To 2003 [261]	Retrospective	30	US	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for LNM detection	1) 47 2) 93 3) 70	It is concluded that US alone is inadequate for making decisions regarding neck management of pts. with T1-2 N0 TSCC and cannot replace a policy of selective neck dissection.	Small sample size TSCC cT1-2 cN0 cM? (DN)	n.a.	3	
Tuli 2008 [262]	Prospective	20	CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV for LNM detection	1) 11 2) 98,38 3) 33	In this preliminary prospective study, we observed that 40% (8/20) of the cN0 TSCC harbored LNM. 99m-MIBI-SPECT is a more effective imaging modality in the staging of cN0 LNM in TSCC as compared with CT or MRI.	99m-MIBI-SPECT TSCC cT1-2 cN0 cM0	SPECT > MR > CT	3	
			MRI	1) 33 2) 98,38 3) 60						
			SPECT	1) 55,5 2) 100 3) 71						
Wensing 2006 [263]	Prospective	28	PET	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for LNM detection	1) 33 2) 76 3) 63	In pts. with cN0 OSCC, PET does not contribute to the pre-OP workup. PET does not replace SOHND as a staging procedure.	18F-FDG PET OSCC cT1-4 cN0 cM0	SOHND > PET	2	
Wiener 2006 [216]	Retrospective	52	CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection	1) 78,9 2) 75,7 3) 76,9 4) 65,1 5) 86,2	Pre-OP MRI is recommended as the basic imaging modality of choice for treatment planning of OSCC. CT is a valid alternative imaging method especially in cases with low patient compliance. In the N-staging both imaging modalities were not accurate and suitable to diagnose small metastatic nodules. Therefore, additional contrast media such as super paramagnetic iron oxides may improve the diagnostic performance.	OSCC cT1-4 cN? cM?	MRI > CT*	3	KQ 1
			MRI	1) 84,2 2) 63,6 3) 71,1 4) 57,1 5) 87,5						
Yamane 2007 [264]	Not cited	109	Intraoral US + CAD	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) ss predictors for LNM (p-value)	1) 87.2 2) 84.3 3) 85.3 4) Irregularity of invasive front (p=.02) Entropy (p=.047) Tumor thickness (p=.027)	Intraoral US in conjunction with the proposed CAD system allow tissue characterization and prediction of subclinical LNM.	TSCC cT1-2 cN0 cM0	n.a.	2	
Yamazaki 2008 [265]	Retrospective	26	PET	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection	1) 74 2) 92 3) 80 4) 94 5) 65	PET is a useful tool for preoperative evaluation of the neck because it accurately detects LNM ≥ 1 cm and has fewer FP results than CT. The high specificity of PET for LNM may play an important role in avoiding unnecessary ND.	18F-FDG PET OSCC cT1-3 cN? cM?	PET > CT	3	
			CT	1) 78 2) 58 3) 71 4) 78 5) 58						
Yen 2005 [266]	Prospective	102	MRI + CT (n=51)	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for LNM detection* / total lesions 4) 2-y LCR	1) 63/84 2) 96/96 3) 91/92 4) 87**	The role of PET for BSCC with cM0 is limited. Although PET is superior to CT/ MRI in identifying LNM, it does not improve LCR.	18F-FDG PET * p=.026 in assessing the regional nodes, ** ns BSCC cT? cN? cM0 (DN) AJCC c-stage I-IV	MRI + CT + PET >> MRI + CT*	2**	
			MRI + CT + PET (n=51)	1) 85/93 2) 97/97 3) 96/96 4) 86**						

Abkürzungsverzeichnis der Evidenztabelle

Abkürzung	Erläuterung	Abkürzung	Erläuterung
>>/<<	significantly superior/inferior	ND	neck dissection
>/<	superior/inferior	NPQ	negative probability quotient
#	Literatur-Nummer	NPV	negative predictive value
+	positive	n.a.	not applicable
-	negative	MRI	magnetic resonance imaging
BLD	baseline differences	OCC	oral cell carcinoma
BSCC	buccal squamous cell carcinoma	OGD	oesophagogastroduodenoscopy
CE	clinical examination	OM	occult metastasis
CE-CT	contrast enhanced CT	OO-CA	oral and oropharyngeal carcinoma
cN (pN)	clinical N-stage (pathologic N-stage)	OOSCC	oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma
CS	clinical staging	OPG	orthopantomogramm
CT	computed tomography	OSCC	oral squamous cell carcinoma
CXR	chest-X-ray	p	p-value
DN	de novo disease	PET	positron emission tomography
DW-MRI	diffusion-weighted magnetic resonance imaging	PT	primary tumour
END	elective neck dissection	pts.	patients
FDG	fluorodesoxyglucose	RD	recurrent disease
FDG	fluorodesoxyglucose	RS	reference standard
FET	fluoroethyltyrosine	SCC	squamous cell carcinoma
FN	false negative	SL/SLN/SN	sentinel lymph node
FNAC	fine-needle aspiration cytology	SLNB/SNB/SLB	sentinel lymph node biopsy
FNR	false negative rate	SND	selective neck dissection
FP	false positive	SOHND	selective supraomohyoid neck dissection
IHC	immunohistochemistry	SPECT	single photon emission computed tomography
HE	histological staging	ss	statistically significant
HN	head and neck	SS-IHC	serial sections with immunohistochemistry
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma	SUV	standardized uptake value
IHC	immunohistochemistry	TN	true negative
LLC	lower lip carcinoma	TP	true positive
LN	lymph node	TSCC	tongue squamous cell carcinoma
LNM	lymph node metastasis	TYR-PET	tyrosine positron emission tomography
LSG	lymphoscintigraphy	US	ultrasonography
NBI	narrow band imaging	WW	watch and wait

3.5. vote-count

Zur tabellarischen Vergleichbarkeit wurden durch den Autor dieser Arbeit ergänzende vote-counts erarbeitet (s. Kap. 2.4) [20].

3.5.1. Diagnostik des Primärtumors (Key Question 1)

Insgesamt wurden 28 Studien zur Beurteilung der verschiedenen Verfahren bezüglich der Diagnostik des Primärtumors ausgewertet [190-216, 267].

Die verglichenen Verfahren zur Diagnostik des Primärtumors sind die klinische Untersuchung (CE), OPG, CT, MRT, FDG-PET, FET-PET, Cone Beam CT (DVT), PET/CT, SPECT, SPECT/CT, und Szintigraphie. 18 der 28 Studien sind vergleichende Studien. Die Kategorisierung der Ergebnisse dieser 18 vergleichenden Studien in einem 5-stufigen vote-count ist in Tabelle 12 dargestellt. Da einzelne Studien teilweise mehrere Modalitäten behandeln, finden sich im vote-count insgesamt 29 Vergleiche.

Tabelle 12: Verfahren zur Diagnostik des Primärtumors.

	+	(+)	0	(-)	-	unint.
CT						
-vs. MRT (7 Vergleiche)	1	1	2	2	1	
-vs. FDG-PET (2 Vergleiche)					2	
-vs. FET-PET (1 Vergleich)					1	
-vs. PET/CT (4 Vergleiche)			2	1	1	
-vs. Szintigraphie (1 Vergleich)				1		
-vs. CT+MRT+PET/CT (1 Vergleich)				1		
MRT						
-vs. FDG-PET (1 Vergleich)			1			
-vs. PET/CT (3 Vergleiche)			2	1		
-vs. MRT+PET (1 Vergleich)			1			
-vs. CE (1 Vergleich)		1				
-vs. SPECT/CT (1 Vergleich)		1				
FDG-PET						
vs. FET-PET (1 Vergleich)			1			
vs. PET/CT (1 Vergleich)			1			
vs. MRT+CT (1 Vergleich)		1				
vs. MRT+CT+PET (1 Vergleich)				1		

OPG						
vs. Cone Beam CT (1 Vergleich)					1	
vs. CE (1 Vergleich)		1				

+ = Test signifikant und/oder klinisch relevant besser als Kontrolle, (+) = Test im Trend (klinisch und/oder statistisch) besser als Kontrolle, 0 = kein Unterschied, (-) = Kontrolle im Trend besser als Test, - = Kontrolle signifikant und/oder klinisch relevant besser als Test, unint. = nicht interpretierbar

3.5.2. Ausschluss synchroner Zweittumoren (Key Question 2)

15 Studien wurden zur Beurteilung der verschiedenen Verfahren bezüglich der Möglichkeit eines Ausschlusses von synchronen Zweittumoren ausgewertet [120, 125, 126, 204, 206, 215, 217-224, 268].

Die verglichenen Verfahren zum Ausschluss von synchronen Zweittumoren sind die konventionelle Röntgenaufnahme der Lunge (Röntgen-Thorax), Thorax-CT, MRT, PET/CT, PET/MRT, WLPE, Chromoendoskopie, Autofluoreszenz, NBI, NBI + magnification. 10 der 15 Studien sind vergleichende Studien. Der entsprechende vote-count ist in Tabelle 13 dargestellt. Da einzelne Studien teilweise mehrere Modalitäten behandeln, finden sich im vote-count insgesamt 13 Vergleiche.

Tabelle 13: Verfahren zur Diagnostik von synchronen Zweittumoren

	+	(+)	0	(-)	-	unint
Thorax-CT						
-vs. Röntgen-Thorax (4 Vergleiche)	1	3				
-vs. PET (1 Vergleich)					1	
-vs. PET/CT (1 Vergleich)				1		
PET						
-vs. Röntgen-Thorax (1 Vergleich)	1					
-vs. CT + US (1 Vergleich)		1				
MRT						
-vs. PET+MRT (1 Vergleich)					1	
WLPE						
-vs. Autofluoreszenz (1 Vergleich)					1	
-vs. NBI (1 Vergleich)					1	
NBI						
-vs. NBI + magnification (1 Vgl.)				1		
-vs. Chromoendoskopie (1 Vgl.)	1					

3.5.3. Beurteilung einer Lymphknotenmetastasierung (Key Question 3)

60 Studien wurden zur Beurteilung einer regionären Lymphknotenbeteiligung ausgewertet [120, 175-178, 180, 184, 186-189, 195, 202-205, 208, 210, 211, 215, 216, 219, 220, 223, 225-233, 235-266, 268].

Die verglichenen Verfahren sind die neck-dissection (ND), das „wait-and-see“-Konzept (WW), die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB), die klinische Untersuchung (CE), Sonographie (US), ultraschallgestützte Feinnadelaspiration (FNAC), CT, MRT, DW-MRT, FDG-PET, FDG-PET/CT, FET-PET/CT, TYR-PET, SPECT und SPECT/CT. 44 dieser 60 Studien sind vergleichende Studien. Der vote-count ist in Tabelle 14 dargestellt. Da einzelne Studien teilweise mehrere Modalitäten behandeln, finden sich im vote-count insgesamt 57 Vergleiche

Tabelle 14: Verfahren zur Beurteilung einer regionären Lymphknotenbeteiligung

	+	(+)	0	(-)	-	unint.
SLNB						
-vs. ND (6 Vergleiche)		4	1	1		
-vs. PET (1 Vergleich)		1				
-vs. WW (3 Vergleiche)	1	2				
ND						
-vs. WW (1 Vergleich)		1				
CT						
-vs. CE (1 Vergleich)				1		
-vs. MRT (6 Vergleiche)			3	2	1	
-vs. US (1 Vergleich)					1	
-vs. SPECT/CT (1 Vergleich)				1		
-vs. SPECT (2 Vergleiche)		1		1		
MRT						
-vs. MRT + PET (1 Vergleich)			1			
-vs. SLNB + US (1 Vergleich)				1		
-vs. SPECT (1 Vergleich)				1		
CT+MRT+ PET						
-vs. CT+MRT (1 Vergleich)	1					

PET						
-vs. CT (9 Vergleiche)	1	2	5	1		
-vs. MRT (6 Vergleiche)	1	1	4			
-vs. FNAC (2 Vergleiche)		1	1			
-vs. CT + MRT (3 Vergleiche)	3					
-vs. CT+MRT+PET (1 Vergleich)				1		
-vs. TYR-PET (1 Vergleich)		1				
-vs. ND (1 Vergleich)				1		
PET/CT						
-vs. FET-PET/CT (1 Vergleich)		1				
-vs. PET (1 Vergleich)		1				
-vs. CT+MRT (2 Vergleiche)	1			1		
-vs. CT (2 Vergleiche)	2					
-vs. MRT (1 Vergleich)			1			
DW-MRT						
-vs. CT+MRT (1 Vergleich)	1					

+ = Test signifikant und/oder klinisch relevant besser als Kontrolle, (+) = Test im Trend (klinisch und/oder statistisch) besser als Kontrolle, 0 = kein Unterschied, (-) = Kontrolle im Trend besser als Test, - = Kontrolle signifikant und/oder klinisch relevant besser als Test, unint. = nicht interpretierbar

4. DISKUSSION

Für die Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms stehen eine Vielzahl verschiedener therapeutischer Konzepte einschließlich Operation mit mehr oder weniger radikaler Tumorentfernung, Lymphknotendissektion, Radio- oder Chemotherapie sowie weitere Kombinationen zur Wahl. Die optimale individuelle Behandlungsstrategie hängt dabei wesentlich von den Ergebnissen des TNM-Stagings ab, das auf verschiedenen klinischen und paraklinischen Untersuchungen beruht. Die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ist generell abhängig von der Lage und Größe des Primärtumors, dem Allgemeinzustand des Patienten, der voraussichtlichen behandlungsbedingten Morbidität, den funktionellen und ästhetischen Konsequenzen sowie dem voraussichtlichen Behandlungserfolg.

Die Analyse der vorhandenen Leitlinien und systematischen Reviews zeigte, dass das Mundhöhlenkarzinom fast immer zusammen mit anderen Tumoren der Kopf-Hals-Region abgehandelt wird (Pharynx, Larynx, Ösophagus, Schilddrüse) und somit eine fokussierte Darstellung mit verbindlichen Behandlungsempfehlungen für das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle fehlen.

Mit dem Ziel, durch Implementierung der in den letzten Jahren möglich gewordenen Fortschritte in Diagnostik und Therapie die Perspektive von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen zu optimieren, wurde die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ durch die AWMF, die DKG, die DKH und die DGMKG initiiert [2, 3]. Als evidenzbasierte Quell-Leitlinie wurde die SIGN-90-Leitlinie des schottischen National Health Service (NHS) identifiziert und deren Empfehlungen eingearbeitet [183].

4.1. Welche bildgebenden Verfahren sind im Rahmen der Primärdiagnostik des Primärtumors bei Mundhöhlenkarzinomen zu empfehlen? (Key Question 1)

Größere Primärtumoren der Mundhöhle können mitunter leicht durch eine klinische Untersuchung, durch Inspektion und Palpation erkannt werden. Drei Studien der De-novo-Recherche beschäftigen sich mit der klinischen Untersuchung zur Bestimmung der T-Klassifikation des Primärtumors bei Mundhöhlenkarzinomen. Zwar kann bei fortgeschrittenen Primärtumoren eine adäquate Beurteilung der T-Klassifikation durch eine klinische Untersuchung des Mundbodens und des oropharyngealen Bereiches erzielt werden, die für die Behandlungsplanung benötigten detaillierteren Informationen

über die genaue Tumorausdehnung, die Beziehung zu benachbarten Strukturen und eine mögliche Knocheninfiltration können durch die klinische Untersuchung allein jedoch nicht zuverlässig geliefert werden [212, 213, 267]. Die klinische Untersuchung hat aber einen hohen Stellenwert in der Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms. Da das Tumorwachstum initial oft schmerzlos ist, stellen sich Patienten häufig erst nach mehreren Wochen oder Monaten zur Abklärung des Befundes vor. Da durch die Früherkennung und Frühbehandlung die Prognose des Mundhöhlenkarzinoms verbessert werden kann [269], empfehlen die SIGN-90-Leitlinie, weitere internationale Leitlinien und die im Rahmen der Arbeit entstandene S3-Leitlinie, Patienten mit einer seit mehr als zwei Wochen bestehenden unklaren Schleimhautveränderung unverzüglich zur Abklärung einem Spezialisten zu überweisen [2, 4, 270].

Auch das OPG allein ist für eine Beurteilung des Primärtumors als nicht ausreichend anzusehen [267]. Das OPG stellt den Unterkiefer jedoch in einer Weise dar, die einfach auf die klinische Situation extrapolierbar ist und daher für die chirurgische Planung nützlich sein kann. Zur Beurteilung des Zahnsystems gehört das OPG daher als einfaches, schnell verfügbares und übersichtliches Verfahren nach wie vor zur zahnärztlichen Basisdiagnostik. Es kann nützlich sein, um periapikale Infektionen oder Parodontalerkrankungen, die in der CT oder MRT als Unterkieferinvasion fehlinterpretiert werden könnten, abzugrenzen [212]. Dies auch vor dem Hintergrund, dass Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen häufig eine schlechte Mundhygiene aufweisen [271], wodurch entzündliche Prozesse gefördert werden. Allerdings kann eine initiale Infiltration des Knochens mit dem OPG nicht sicher erkannt werden; erst ab einem Mineralisationsverlust von 30 % sind radiologische Zeichen des knöchernen Befalles nachweisbar [271, 272]. Derzeit gibt es kein einzelnes Untersuchungsverfahren, um das Vorhandensein einer knöchernen Invasion bei Mundhöhlenkarzinomen sicher zu bestimmen [191, 212]. Zwei Studien in der durchgeführten De-novo-Recherche beschäftigen sich mit dem OPG als bildgebendem Verfahren zur Diagnostik einer knöchernen Beteiligung bei Mundhöhlenkarzinomen und vergleichen das OPG einmal mit der Cone Beam CT (DVT) [200] und einmal mit der klinischen Untersuchung durch bidigitale Palpation [267]. Dabei zeigt die Cone Beam CT eine statistisch signifikant bessere Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik einer knöchernen Beteiligung bei Mundhöhlenkarzinomen als das OPG (s.a. vote-count Tab. 12). Allerdings wurden nur 23 Patienten in dieser retrospektiven Studie berücksichtigt. In einem Statement der Konsensuskonferenz vom 1. und 2.12.2011 wird der Cone

Beam CT keine gesicherte Evidenz für die höhere Testgüte oder zusätzlichen Nutzen gegenüber dem OPG bei der Beurteilung einer Knocheninvasion am Unterkiefer zugesprochen [2, 3] (Tab. 15):

Tabelle 15: Statement der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]

	Statement
Level of Evidence 3	Es besteht keine gesicherte Evidenz für die höhere Testgüte oder zusätzlichen Nutzen der Cone Beam CT (DVT) gegenüber der Panorama-Schichtaufnahme zur Beurteilung der Knocheninvasion am Unterkiefer
	de-novo: [200]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 20/20

Rao et al. konnten in ihrer prospektiven Studie zwar eine etwas bessere Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik einer knöchernen Beteiligung bei Mundhöhlenkarzinomen durch die bidigitale Palpation als durch das OPG feststellen. Da beide Verfahren mit hohen false positive rates einhergingen, empfehlen sie zur Diagnostik einer knöchernen Beteiligung die Verwendung von anspruchsvolleren Verfahren wie der CT oder MRT [267].

In der Literatur werden die CT und MRT bezüglich ihrer jeweiligen Vor- und Nachteile immer wieder kontrovers diskutiert. Die SIGN-90-Leitlinie und weitere internationale Leitlinien empfehlen zum präoperativen Tumor-Staging von Mundhöhlenkarzinomen eine CT oder MRT durchzuführen [39-45, 213, 214, 273]. Die CT und MRT gelten auch als Standardmethoden zur Beurteilung einer knöchernen Beteiligung und erwiesen sich als die Verfahren mit dem günstigsten Kosten-Nutzen-Verhältnis [191].

Auf der Konsensuskonferenz am 1. und 2.12.2011 wurde dazu folgende Empfehlung abgestimmt (Tab. 16):

Tabelle 16: Empfehlung der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]

	Empfehlung
Level of Evidence 3	Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Mundhöhlenkarzinoms sollten eine CT oder MRT durchgeführt werden
	Leitlinienadaptation SIGN: [273] [44] [45]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 20/21

Für eine Überlegenheit der CT oder MRT in der Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors oder der Beurteilung einer Knocheninvasion konnte weder in der SIGN-90-Leitlinie noch in der erfolgten De-novo-Recherche eine ausreichende Evidenz gefunden werden [44, 193, 201, 212, 273]. Bei der Kategorisierung der Ergebnisse der De-novo-Recherche im vote-count zeigt sich eine ausgeglichene Verteilung (s.a. vote-count Tab. 12). Die CT wurde in insgesamt sieben Studien mit der MRT verglichen. In einer Studie wurde die CT dabei als signifikant bzw. deutlich überlegen eingestuft [201], in einer anderen Studie war hingegen die MRT der CT signifikant bzw. deutlich überlegen [195]. In zwei Studien war ein Trend zugunsten der MRT gegeben [214, 216] und in einer Studie zugunsten der CT [200]. Zwei weitere Studien ergaben keinen Unterschied zwischen den beiden Modalitäten [192, 199]. Eine Studie blieb in der Kategorisierung unberücksichtigt, da sie nicht vergleichend war [193].

Manche Autoren halten die MRT wegen ihrer höheren Sensitivität für die Methode der Wahl [76, 216]; in anderen Publikationen wird die CT als besser oder mindestens gleichwertig eingestuft [201, 212]. Die CT-Untersuchung wird wegen der kurzen Untersuchungszeit von den Patienten im Allgemeinen besser toleriert und als angenehmer empfunden als die MRT [76, 216]. Für die MRT sprechen der bessere Weichteilkontrast mit höherer Detailerkennung an Weichteilen und oberflächlichen Strukturen und vor allem die geringeren Artefakte durch metallische Zahnfüllungen oder Implantate [44]. Dies zeigt sich in einer Verbesserung der Detektion der perineuralen, intramuskulären oder perivaskulären Tumorausdehnung, sowie der Beurteilung einer Beteiligung der Schädelbasis, der Orbita oder der Halswirbelsäule [76, 216]. Bei der Kortikalisarrosion wird die CT gegenüber der MRT als vorteilhaft eingestuft [201], bei

der Beurteilung der Knochenmarkinfiltration die MRT [193]. Die Cone Beam CT führt zu keiner signifikanten Verbesserung gegenüber der MRT [200].

Auf der Konsensuskonferenz am 1. und 2.12.2011 wurden entsprechend die beiden folgenden Statements für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" abgestimmt (Tab. 17 und 18):

Tabelle 17: Statement der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]

	Statement
Level of Evidence 3	Es besteht widersprüchliche und keine belastbare Evidenz für die Überlegenheit der CT oder MRT zur Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors
	Leitlinienadaptation SIGN: [273] [44] de-novo: [201] [212]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 20/21

Tabelle 18: Statement der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]

	Statement
Level of Evidence 3	Es besteht widersprüchliche und keine belastbare Evidenz für die Überlegenheit von CT oder MRT zur Beurteilung der Knocheninvasion durch Karzinome der Mundschleimhaut
	de-novo: [201] [193]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 19/21

Ein Nachteil sowohl der CT als auch der MRT besteht darin, dass die ausschließlich auf morphologischen Kriterien basierte Diskriminierung zwischen Tumor und reaktiven Gewebsveränderungen schwierig sein kann [274]. Darüber hinaus ist die Bewertung der morphologischen Bildgebung aufgrund der komplexen Anatomie des Kopfes und

Halses schwierig. Eine Fehleinschätzung der Tumorausdehnung kann jedoch zu einem falschen Therapiekonzept („over-/understaging“) führen und muss daher unbedingt vermieden werden.

Während bildgebende Verfahren wie die MRT oder CT Tumoren nach Größe und struktureller Anomalie bewerten, wird als Alternative die Auswertung des Gewebemetabolismus durch die 18FDG PET als funktionelles bildgebendes Verfahren vorgeschlagen. Eine Reihe von Studien bestätigt eine erhöhte 18FDG-Aufnahme bei Mundhöhlenkarzinomen [144, 145, 275-277].

Bei der Kategorisierung der Ergebnisse der De-novo-Recherche wurde die 18FDG PET bei der Diagnostik von Primärtumoren der Mundhöhle in insgesamt zwei Vergleichen mit der CT in beiden Fällen als signifikant überlegen eingestuft [195, 207]. Auch die einzige Studie, die eine Kombination von MRT und CT bzw. die MRT mit der 18FDG PET verglich, zeigte einen Trend zugunsten der 18FDG PET [205] (s.a. vote-count Tab. 12). Allerdings ist der klinische Wert der 18FDG PET umstritten [138, 144-150]. Zwar weist die PET bei der Diagnostik der Primärtumoren teilweise höhere Sensitivitäten und Spezifitäten auf als die CT bzw. MRT. Allerdings kann sie nicht die detaillierten Informationen liefern, die für die chirurgische Planung notwendig sind, wie beispielsweise Informationen über die Tiefe der Invasion und das Verhältnis des Tumors zu benachbarten Strukturen. Darüber hinaus kann das Ausmaß des Tumors durch Streuung der fokalen FDG-Aufnahme in der Läsion überschätzt werden [278]. Auch werden oberflächliche Primärtumoren in den Tonsillen durch die PET häufig übersehen [208, 210, 211]. Kleine Primärtumoren werden in der PET nicht verlässlich erkannt und manchmal durch die physiologische FDG-Aufnahme verdeckt [202, 278]. Größere Primärtumoren der Mundhöhle können dagegen auch leicht durch eine klinische Untersuchung erkannt werden. Das Problem bei großen Tumoren ist aber in der Regel weniger die Detektion als die Bestimmung der Tumorausdehnung und die Beziehung zu benachbarten Strukturen. Sowohl die CT als auch die MRT erfüllen diese Anforderungen, während die PET wegen des Fehlens der morphologischen Information keinen zusätzlichen Wert bei diesen Fällen hat [195].

Auch Hybridverfahren wie die PET/CT wurden in der De-novo-Recherche bezüglich der Diagnostik von Primärtumoren der Mundhöhle und der Beurteilung einer knöchernen Beteiligung berücksichtigt. Bei der Kategorisierung der Ergebnisse wird die PET/CT in insgesamt 9 Vergleichen aufgeführt (s.a. vote-count Tab. 12). Dabei war in 4 Vergleichen mit der CT bzw. der MRT kein Unterschied gegeben [198, 199, 211]. In je

einem Vergleich mit der CT bzw. der MRT war ein Trend zugunsten der PET/CT gegeben [191, 192]. Nur eine Studie stuft die PET/CT gegenüber der CT als signifikant überlegen ein [192]. Auch eine Kombination der Untersuchungsmodalitäten MRT und PET/CT führte zu keiner signifikanten Verbesserung [199] (s.a. vote-count Tab. 12). Trotz ihrer hohen Sensitivität besteht durch den 18F-FDG-uptake bei der PET/CT keine verbesserte Aussagekraft zur Diagnostik von Primärtumoren der Mundhöhle. Die PET/CT kann die etablierten Verfahren CT oder MRT während der präoperativen Untersuchung und chirurgischen Planung nicht ersetzen [198, 199, 211].

Auf der Konsensuskonferenz am 1. und 2. Dez. 2011 wurde entsprechend folgendes Statement für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" abgestimmt (Tab. 19):

Tabelle 19: Statement der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]

	Statement
Level of Evidence 2+	Die PET-CT hat keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik der lokalen Ausdehnung eines bekannten Mundhöhlenkarzinoms
	de-novo: [198] [266] [279] [280] [203] [248] [211]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 20/21

Die PET/CT kann aber gelegentlich für die Diagnostik eines unbekanntes Primärtumors oder zur Bestimmung des Glucosestoffwechsels eines bereits durch Strahlentherapie vorbehandelten Tumors sowie auch bei CT-Artefakten hilfreich sein [191, 192, 202, 207]. Insgesamt sollte die PET eher als eine Ergänzung anstatt einer Alternative zu den etablierten Verfahren CT bzw. MRT angesehen werden [281].

Die 18F-FET PET zeigt im Vergleich mit der 18F-FDG PET eine geringere Sensibilität und einen geringeren Gewebe-uptake. 18F-FET PET kann die 18F-FDG PET daher nicht bei der Diagnostik von Mundhöhlenkarzinomen ersetzen [207]. Da mit der 18F-FET PET aber eine bessere Differenzierung zwischen Tumorgewebe und entzündetem Gewebe möglich ist als mit der 18F-FDG PET, kann sie bei ausgewählten Patienten

wertvolle Information liefern, wenn herkömmliche Untersuchungen und bildgebende Verfahren nicht eindeutig sind [207].

Die Szintigraphie zeigt aufgrund der erhöhten Osteoblastenaktivität knöcherne Veränderungen früher als konventionelle Röntgenbilder (OPG) [271]. Allerdings zeigt die Knochenszintigraphie bei der Beurteilbarkeit einer Infiltration des Knochens keinen signifikante Vorteil gegenüber der CT [190]. Die Szintigraphie zeigt sich insbesondere anfällig für falsch-positive Ergebnisse, da eine erhöhte Aufnahme auch bei entzündlichen Prozessen wie Parodontitiden besteht.

Die SPECT hat gegenüber der Szintigraphie keine Vorteile [209], und es besteht auch keine Evidenz für eine bessere Beurteilbarkeit einer knöchernen Beteiligung durch die SPECT im Vergleich zu der CT oder MRT [209, 212]. Bei Mundhöhlenkarzinomen, die fest an der Mandibula anlagern, kann die SPECT aber zur weiteren Beurteilung hilfreich sein, wenn in der CT oder MRT keine Anzeichen einer Knochenbeteiligung vorliegen [212].

4.2. Welche Untersuchungen werden zum Ausschluss synchroner Zweittumoren bei Mundhöhlenkarzinomen empfohlen? (Key Question 2)

Zur Diagnostik von synchronen Zweittumoren werden verschiedene Verfahren angewandt wie die konventionelle Röntgenaufnahme der Lunge, CT, Panendoskopie und PET. Allerdings ist die Wirksamkeit der einzelnen Verfahren umstritten [206], manche Verfahren zeigen möglicherweise keinen zusätzlichen Benefit, sind aber zeitaufwendig und kostenintensiv.

Die Inzidenz von synchronen Zweittumoren in der Lunge wird mit 4 % [116] angegeben, wobei höhere Raten (15 %-33 %) von synchronen Zweittumoren oder Fernmetastasen vermehrt in den Stadien T3/T4 und bei Patienten mit Lymphknotenbefall in Level IV gesehen werden [117, 119]. Durch eine Thorax-CT können maligne Veränderungen der Lunge mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden [282]; die SIGN-90-Leitlinie empfiehlt, dass bei allen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen ein Thorax-CT durchgeführt werden sollte [4].

Bei der Kategorisierung der Ergebnisse der De-novo-Recherche im vote-count wurde die Thorax-CT in insgesamt vier Vergleichen mit dem Röntgen-Thorax bei der Erkennung pulmonaler Läsionen in einem Fall als signifikant überlegen eingestuft [120],

und in drei Fällen war zumindest ein Trend zugunsten der Thorax-CT gegeben [219, 220, 223] (s.a. vote-count Tab. 13).

Loh et al. wiesen mit der Thorax-CT in ca. 11 % der Fälle entweder eine Metastasierung oder ein synchrones Zweitkarzinom nach und empfehlen sie daher als Screening-Verfahren für Patienten mit fortgeschrittenem Primärtumor [223]. Ghosh et al. [219] berichten zwar von einer etwas höheren Spezifität der konventionellen Röntgenaufnahme der Lunge bei der Aufdeckung von synchronen Zweittumoren gegenüber der Thorax-CT, aufgrund der geringen Sensitivität des Röntgen-Thorax schließen sie seine Verwendung als Screening-Alternative zur Thorax-CT jedoch aus [219]. Es wurden keine Studien identifiziert, die die Thorax-CT mit der MRT vergleichen. Auf der Konsensuskonferenz am 1. und 2.12.2011 wurde folgende Empfehlung für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" abgestimmt (Tab. 20):

Tabelle 20: Empfehlungen in der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]

	Empfehlung
Level of Evidence 3	Bei Patienten mit fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom (Stadium III, IV) soll zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls (Filia, Zweitkarzinom) ein Thorax-CT durchgeführt werden
	Leitlinienadaptation SIGN: [282] de-novo: [283] [219] [223]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 21/21

Aufgrund der hohen Sensitivität der Thorax-CT und der bevorzugten Lokalisation von Zweittumoren in der Lunge wird die Thorax-CT von der SIGN-90-Leitlinie [4] und weiteren Autoren für alle Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Rahmen des Stagings zum Ausschluss synchroner Zweittumoren empfohlen. Anders als in der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" soll die Thorax-CT daher unabhängig vom Stadium des Primärtumors durchgeführt werden [219, 220, 273, 282, 284]. Dieses Vorgehen berücksichtigt auch das Konzept der „field cancerization“. Dieses besagt, dass synchrone Zweittumoren im Gegensatz zu Fernmetastasen

unabhängig vom Ausprägungsgrad des Primärtumors auftreten [115, 219]. Während Patienten mit Fernmetastasen in der Regel als nicht heilbar gelten und palliativ behandelt werden, können Patienten mit synchronen Zweittumoren mit kurativer Intention behandelt werden, wenn beide Tumoren rechtzeitig erkannt werden [120]. Weitere umfangreiche Studien müssen daher Klarheit schaffen, ob die Thorax-CT bei jedem Patienten mit neu diagnostiziertem Mundhöhlenkarzinom durchgeführt werden soll oder dieses Verfahren, wie in der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" empfohlen, nur auf Patienten mit fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom (Stadium III und IV) begrenzt werden sollte.

Die PET weist eine hohe Sensibilität für die Diagnostik der meisten Tumoren an beliebigen Stellen im Körper auf [120, 206]. Sie wird daher auch zur Evaluierung von synchronen Zweittumoren und Fernmetastasen im Rahmen des Stagings vorgeschlagen [206]. Brouwer et al. empfehlen jedoch, dass aufgrund der relativ geringen Inzidenz von Fernmetastasen nur Patienten mit high-risk-Primärtumoren beim initialen Staging eine zusätzliche FDG-PET erhalten sollten [225]. Allerdings muss auch hier bedacht werden, dass dann synchrone Zweittumoren, die unabhängig vom Ausprägungsgrad des Primärtumors auftreten, übersehen werden könnten [115, 219]. In einer der größten retrospektiv zusammengestellten Fallserien zur Diagnostik von synchronen Zweittumoren und Fernmetastasen durch die FDG-PET im Rahmen des initialen Stagings von Kopf- und Hals-Tumoren wurde keine signifikante Verbesserung der Sensitivität der PET gegenüber der Thorax-CT gefunden [120]. Allerdings zeigte sich eine signifikant überlegene Spezifität der FDG-PET gegenüber der Thorax-CT. Für die erhöhte Rate an falsch positiven Befunden in der Thorax-CT spielt sicherlich eine Rolle, dass sie bereits sehr kleine Läsionen von 2 mm Ausmaß erkennen kann. Die falsch positiven Befunde der Thorax-CT konnten zwar in der Regel durch eine erneute Thorax-CT selbst korrigiert werden, wenn diese nach ein paar Monaten nochmals durchgeführt wurde [120]. Eine zusätzliche FDG-PET bei diesen Patienten kann jedoch hilfreich sein, um eine raschere Klärung unsicherer Befunden in der Thorax-CT zu ermöglichen. Da die Auflösung der FDG-PET allein zu gering ist, um auch kleine Läsionen < 4mm zu erfassen, besteht in der Kombination der PET mit der CT ein vielversprechendes Verfahren, um sowohl die Sensitivität als auch Spezifität in der Diagnostik von synchronen Zweittumoren zu verbessern [120, 225].

Obwohl Fernmetastasen und synchrone Zweittumoren mit der FDG-PET bzw. der PET/CT in der De-novo-Recherche zuverlässiger detektiert werden können als mit der

CT allein, wird deren Anwendung für die initiale Diagnostik auf Fernmetastasen und synchrone Zweittumoren bei Mundhöhlenkarzinomen weder in der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" noch in der SIGN-90-Leitlinie berücksichtigt [4, 120, 206, 285] (s.a. vote-count Tab. 13).

In einigen Studien erwies sich die FDG-PET nicht nur bei der Erkennung von Fernmetastasen als zuverlässiger, sondern auch bei der Identifizierung unbekannter Primärtumoren (CUP). So konnten mit der FDG-PET 24-26 % mehr unbekannte Primärtumoren erkannt werden als mit der CT oder MRT [286-288]. Die SIGN-90-Leitlinie empfiehlt, eine FDG-PET dann durchzuführen, wenn bei Patienten mit positiven Halslymphknoten mit der CT oder MRT kein Primärtumor identifiziert werden kann [4, 288]. Auch bei der Erkennung von Rezidiven bei Mundhöhlenkarzinomen wies die FDG-PET eine hohe Spezifität und Sensitivität auf [289, 290]. Auf der Konsensuskonferenz am 1. und 2.12.2011 wurde dazu folgende Empfehlung für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" abgestimmt (Tab. 21):

Tabelle 21: Empfehlungen in der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]

	Empfehlung
Level of Evidence 3	Bei Patienten mit Rezidivverdacht im Bereich der Kopf-Hals Region kann, wenn dieser mit CT und/oder MRT nicht bestätigt oder ausgeräumt werden konnte, eine PET-CT durchgeführt werden
	Leitlinienadaptation SIGN: [289, 290] de-novo: [204]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 21/21

Nur eine Studie beschäftigt sich mit der MRT zur Diagnostik von synchronen Zweittumoren und Fernmetastasen bei Mundhöhlenkarzinomen, zeigt jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität [204]. In Kombination mit der PET (PET-MRT) konnte eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse erzielt werden, eine klinisch relevante Vergleichsstudie mit der CT oder PET-CT liegt jedoch nicht vor.

Die Methoden, synchrone Zweittumoren des oberen Aerodigestivtraktes zu diagnostizieren, wurden in den vergangenen Jahrzehnten durch moderne bildgebende

Verfahren ergänzt. Während Ende der Siebzigerjahre die Panendoskopie als Methode der Wahl galt [121, 122], sind inzwischen die CT, FDG-PET und Hybridverfahren (PET/CT) mehr in den Fokus gerückt [129-131]. Heute kommerziell erhältliche PET Systeme haben allerdings nur eine Auflösung von 4–10 mm. Auch die Auflösung der Standard-CT mit 2–5 mm reicht nicht aus für die geringe Größe eines in-situ-Zweitumors der Schleimhaut [291, 292]. Haerle et al. folgern entsprechend, dass trotz des Nutzens der modernen bildgebenden Verfahren bei der Erkennung von fernen Zweitumoren die Panendoskopie weiterhin zum Ausschluss von Zweitumoren im Aerodigestivtrakt erforderlich ist und die modernen bildgebenden Verfahren nicht die Notwendigkeit einer visuellen Sichtprüfung der Schleimhaut durch die Panendoskopie ersetzen können [293]. Darüber hinaus können bei der Panendoskopie anders als bei den bildgebenden Verfahren direkt Biopsien von auffälligen Läsionen entnommen werden. In der De-novo-Recherche wurden keine Studien identifiziert, die die endoskopischen Verfahren mit den bildgebenden Verfahren wie der CT oder MRT bezüglich der Effektivität bei der Diagnostik von synchronen Zweitumoren vergleichen. Obwohl einer der Gründe für die konstant niedrigen Gesamtüberlebensraten in den letzten Jahrzehnten metachrone Zweitumoren sind, ist der Wert der Panendoskopie im Rahmen der Nachsorge zur Früherkennung von metachronen Zweitumoren aber auch umstritten [294, 295]. Petit et al. fanden bei regelmäßigen zweijährigen Nachkontrollen mit der Panendoskopie in der Gruppe der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen in 2,6 % der Fälle metachrone Zweitumoren [295]. Epidemiologische Studien konnten allerdings bisher keinen Überlebensvorteil bei Nutzung der Panendoskopie im Rahmen der Nachsorge bestätigen [296]. Darüber hinaus sollte auch der finanzielle Aspekt eines regelmäßigen endoskopischen Screenings im Rahmen der Nachsorge nicht außer Acht gelassen werden [218].

Auch für das Staging des Primärtumors bei Mundhöhlenkarzinomen wird die Bedeutung der Endoskopie diskutiert. Chow et al. fanden zwar bei 10 % aller Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen synchrone Zweitumoren des Ösophagus [218]; bezogen auf die Gruppe der Mundhöhlenkarzinome allein waren es jedoch nur 1,5 %. Sie stellen die routinemäßige Durchführung einer Panendoskopie bei Mundhöhlenkarzinomen deshalb in Frage. Auch Guardiola et al. diagnostizierten, anders als bei den übrigen Kopf-Hals-Karzinomen, bei Mundhöhlenkarzinomen keine synchronen Zweitumoren und empfehlen bei dieser Tumorentität deshalb keine Panendoskopie durchzuführen [111]. Dagegen empfehlen Kesting et al., bei allen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen im

Rahmen des Primärtumorstaging eine Panendoskopie durchzuführen [222]. Zwar konnten auch sie keinen einzigen synchronen Zweittumor des Aerodigestivtraktes durch die Panendoskopie feststellen, sie führen jedoch an, dass außer synchronen Zweittumoren auch präkanzeröse Veränderungen und Neoplasien identifiziert werden können, die für das spätere Auftreten von metachronen Zweittumoren verantwortlich sein können. So fanden sie bei 3 % der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen einen Barret-Ösophagus, der als fakultative Präkanzerose für ein Ösophaguskarzinom gilt [297] sowie bei 7,9 % eine Hiatushernie, die ebenfalls einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms darstellt [298]. Betroffene Patienten könnten dann entsprechend behandelt und Risikofaktoren ausgeschaltet werden. Dadurch könnten die Überlebensraten für Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen verbessert werden, denn etwa ein Drittel der Sterbefälle bei Kopf-Hals-Tumoren geht auf metachrone Zweittumoren zurück [299].

Benninger et al. beschreiben die symptombezogene selektive Endoskopie als eine effiziente Alternative zur routinemäßigen Panendoskopie [300]. Kombiniert mit dem konventionellen Röntgen-Thorax kann dadurch ein Großteil der Zweittumoren des oberen Aerodigestivtraktes erkannt werden [301]. Die routinemäßige Durchführung einer Panendoskopie bei Abwesenheit von Symptomen scheint dagegen nur einen minimalen Benefit bei der Diagnostik von Zweittumoren zu haben [302]. Die SIGN-90-Leitlinie empfiehlt deshalb, bei allen Patienten mit Mundhöhlenkarzinom routinemäßig eine Laryngoskopie mit konventionellem Röntgen-Thorax durchzuführen. Eine Bronchoskopie und Ösophagoskopie sollte dagegen auf Patienten mit entsprechenden Symptomen begrenzt werden [183, 300-302]. Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ empfiehlt, dass zur jeder klinischen Primärdiagnostik beim Mundhöhlenkarzinom zumindest eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung und ggf. eine Endoskopie gehören sollte.

Auf der Konsensuskonferenz am 1. und 2.12.2011 wurde folgendes Statement für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" abgestimmt (Tab. 22):

Tabelle 22: Statement in der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]

	Statement
Level of Evidence GCP	Zum Ausschluss synchroner Zweittumore soll im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung, ggf. eine Endoskopie durchgeführt werden
	de-novo: [218] [125] [222] [221] [126] [224]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 21/21

Innerhalb der endoskopischen Verfahren gibt es verschiedene Modifikationen. Durch die Ergänzung der gewöhnlichen Weißlichtendoskopie (WLPE) mit der Chromoendoskopie, der Autofluoreszenz oder dem narrow band imaging (NBI) erhofft man sich, frühere Tumorstadien erkennen zu können, die einer Behandlung noch zugänglicher sind. Bei der Kategorisierung der Ergebnisse der De-novo-Recherche im vote-count (Vgl. Tab. 13) zeigte sich die WLPE in insgesamt je einem Vergleich mit der Autofluoreszenz und einem Vergleich mit dem NBI beide Male als signifikant bzw. deutlich unterlegen. So berichten Fielding et al. in einer prospektiven Studie, dass sich bei einer signifikanten Anzahl von Patienten die Behandlungsmodalität durch Ergänzung der Panendoskopie mit der Autofluoreszenz verändert habe [125]. Die Zugabe von Autofluoreszenz zur WLPE konnte dabei den Nachweis von in-situ-Karzinomen und hochgradigen Dysplasien auch dann erhöhen, wenn die Standard-WLPE zuvor von einem erfahrenen Behandler durchgeführt wurde [125].

Auch die Chromoendoskopie erwies sich gegenüber der WLPE als Verbesserung in der Diagnostik von frühen ösophagealen Läsionen [218].

Das NBI zeigte gegenüber der WLPE sowie der Chromoendoskopie eine signifikante Verbesserung in der Diagnostik von ösophagealen Zweittumoren [126, 224]. Sie wird jedoch eingeschränkt durch die falsch-positiven Befunde die sich infolge der Manifestation von entzündlichen Prozessen als "bräunliche" Veränderungen ergeben [303-305]. Möglicherweise könnte dieses Problem durch die Verwendung eines Endoskops mit hoher Vergrößerung gelöst werden [126]. Eine signifikante Verbesserung in der Diagnostik von ösophagealen Zweittumoren durch die

Verwendung eines Endoskops mit hoher Vergrößerung konnte jedoch bisher nicht bestätigt werden [126].

4.3. Welche Diagnostik sollte zur Beurteilung einer Lymphknotenmetastasierung bei Mundhöhlenkarzinomen erfolgen? (Key Question 3)

Prospektiv randomisierte Studien, die eine Risikogrenze näher festlegen, ab der eine prophylaktische neck-dissection vorgenommen werden muss, liegen nicht vor [2]. Somit kann umgekehrt auch keine Empfehlung zur Unterlassung einer prophylaktischen neck-dissection beim Mundhöhlenkarzinom ausgesprochen werden [2, 306, 307] .

Die „wait-and-see“-Strategie zeigte in randomisierten klinischen Studien grundsätzlich eine schlechtere Prognose, wenn bei klinisch unauffälligem Halsbefund (cN0) die Ergebnisse der prophylaktischen neck-dissection mit denen einer alleinigen Nachbeobachtung („wait-and-see“) verglichen wurden [169, 229, 306-313].

Auch eine computergestützte Risikoanalyse unter Verwendung retrospektiver Daten konnte zeigen, dass die für das Mundhöhlenkarzinom zutreffende Wahrscheinlichkeit einer okkulten Metastasierung von über 20 % eine prophylaktische neck-dissection eindeutig rechtfertigt [2, 314] . Entsprechend soll gemäß der SIGN-90-Leitlinie auch bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0) unabhängig von der T-Kategorie eine prophylaktische neck-dissection durchgeführt werden [169, 308-313, 315, 316]. Im Hinblick auf die Häufigkeit von okkulten Metastasen von 20 % bis 40 % bei Mundhöhlenkarzinomen [25, 26, 157-170] führt dieser Ansatz jedoch unweigerlich zu einer chirurgischen Übertherapie von 60 % bis 80 % aller Patienten mit einem klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus (cN0). Daher ist es das Bestreben, präoperativ Patienten mit okkulten Metastasen zu identifizieren, die dann von einer neck-dissection profitieren würden. Einige Studien haben den Nutzen der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) als diagnostische Maßnahme zur Beurteilung der Dignität zervikaler Lymphknoten mit der Fragestellung untersucht, ob sie sich zur Beurteilung des Metastasierungsstatus‘ bei initialen Tumorstadien eignet [176, 184, 227, 231]. Wäre dies der Fall, könnte bei tumor-negativem Wächterlymphknoten auf eine prophylaktische neck-dissection verzichtet werden. Bei der Kategorisierung der Ergebnisse der De-novo-Recherche im vote-count zeigte sich bei insgesamt sechs Vergleichen der SLNB gegenüber der prophylaktischen neck-dissection bei vier Studien ein Trend zugunsten der SLNB (s.a. vote-count Tab. 14) [175-180]. Randomisiert kontrollierte Studien als Vergleich zur prophylaktischen neck-dissection als Standard

liegen allerdings nicht vor. Defizite gibt es auch noch hinsichtlich der Standards der SLN-Darstellung und ihrer Reproduzierbarkeit. Insbesondere besteht der wesentliche Nachteil, dass eine intraoperative Diagnose aufgrund der aufwendigen Histologie am SLN nicht möglich ist. Entsprechend besteht keine belastbare Evidenz für die Eignung der SLN-Biopsie als Methode zur Vermeidung einer prophylaktischen neck-dissection bei klinisch unauffälligem Halsbefund (cN0) [175-180]. Eine Nutzung der SLNB außerhalb von Studien wird deshalb derzeit nicht empfohlen. [2]

Auf der Konsensuskonferenz am 1. und 2.12.2011 wurde folgendes Statement für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" abgestimmt (Tab. 23):

Tabelle 23: Statement in der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]

	Statement
Level of Evidence 3	Es besteht keine belastbare Evidenz für die Eignung der SLN-Biopsie als Methode zur Vermeidung einer prophylaktischen Halslymphknotenausräumung
	de-novo: [175] [176] [177] [178] [179] [180]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 21/21

In der Literatur besteht einheitlicher Konsens darüber, dass bei klinisch auffälligem Lymphknotenbefund (cN+) eine in der Regel operative Behandlung erforderlich ist. Bei klinisch auffälligem Lymphknotenbefund ist das Risiko zusätzlicher okkulten Metastasen groß, weshalb mindestens eine selektive neck-dissection der Level I-IV oder eine modifizierte radikale neck-dissection vorgenommen werden sollte [160, 317].

Um sich für die optimale Behandlungsmodalität entscheiden zu können, muss präoperativ ein genaues Staging erfolgen. Entscheidend ist dabei die Zuverlässigkeit der Diagnoseverfahren, bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen die Anwesenheit oder Abwesenheit von Lymphknotenmetastasen zu erkennen, da dies das Ausmaß der neck-dissection beeinflusst.

Eine Methode zur Beurteilung der Halslymphknoten ist die klinische Untersuchung durch Palpation (CE), zu der allerdings nur eine Studie in der De-novo-Recherche

identifiziert werden konnte. Freire et al. zeigten dabei eine im Trend bessere Sensitivität als für die CT. Für homolaterale Lymphknoten lag die Sensitivität durch klinische Palpation bei 77 % während sie bei der CT lediglich 55 % aufwies. Allerdings ist die Zuverlässigkeit der klinischen Palpation des Halses wegen der geringeren Spezifität eingeschränkt. Auch ist die Genauigkeit und Aussagekraft der klinischen Untersuchung stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Auch die Ultraschall-Untersuchung als Verfahren zur Beurteilung der Halslymphknoten ist eine kostengünstige, strahlungsfreie und in der Verlaufskontrolle häufig wiederholbare Methode. Wie bei der klinischen Untersuchung ist die Genauigkeit und Aussagekraft bei der Ultraschall-Untersuchung stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Bei der Kategorisierung der Ergebnisse der De-novo-Recherche im vote-count war die Ultraschall-Untersuchung in insgesamt je einem Vergleich mit der CT und einem Vergleich mit dem MRT beide Male signifikant überlegen [239] [259]. To et al. sehen die Zuverlässigkeit des Ultraschall-Stagings des Halses allerdings aufgrund einer zu geringen Spezifität eingeschränkt [261]. Auch sind nur oberflächliche Lymphknoten gut zu beurteilen, für Lymphknoten in der Tiefe ist die CT oder MRT erforderlich. Deshalb sollte die Ultraschall-Untersuchung nur als zusätzliches Diagnostikverfahren zur genaueren Beurteilung von verdächtigen Knoten angewandt werden [239, 261].

Eine Modifikation der Ultraschall-Untersuchung zur Bestimmung der Dignität der Halslymphknoten bei Mundhöhlenkarzinomen ist die ultraschallgestützte Feinnadelbiopsie (FNAC). Während die Sensitivität dieser Methode bei kleinen Tumoren mit klinisch unauffälligem Halsbefund (cN0) gering ist [229, 230], kann sie bei palpablen Lymphknoten (cN+) zur präoperativen Absicherung der Dignität hilfreich sein [146, 237, 318, 319]. Bei grenzwertig großen Lymphknoten (kurzer Durchmesser > 5mm) ohne Zeichen einer zentralen Nekrose in der CT oder MRT kann eine gezielte ultraschallgestützte Feinnadelbiopsie die diagnostische Genauigkeit erhöhen [146]. Bei palpablen Lymphknoten zeigte die ultraschallgestützte Feinnadelaspiration gegenüber der CT eine höhere Spezifität [237], jedoch insgesamt keine höhere diagnostische Zuverlässigkeit [318]. Auf der Konsensuskonferenz am 1. und 2.12.2011 wurde folgendes Statement für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" abgestimmt (Tab. 24):

Tabelle 24: Statement in der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]

	Statement
Level of Evidence 2+	Die diagnostische Spezifität des Lymphknotenstagings am Hals kann durch die ultraschallgestützte Feinnadelbiopsie verbessert werden
	Leitlinienadaptation SIGN: [318] [319] [146]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 21/21

Die Treffsicherheit von CT und MRT in der Beurteilung von Halslymphknotenmetastasen bei Mundhöhlenkarzinomen ist vergleichbar. Bei der Kategorisierung der Ergebnisse der De-novo-Recherche im vote-count wurde die MRT in insgesamt 6 Vergleichen mit der CT in einem Fall in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit bei der Beurteilung der Dignität von Halslymphknoten als signifikant überlegen eingestuft [258]. In 2 Fällen war ein Trend zugunsten der MRT gegeben [216, 262] und in 3 Fällen war kein Unterschied feststellbar [195, 255, 320]. Die CT scheint für die Darstellung infrahyoidaler Lymphknotenmetastasen etwas zuverlässiger zu sein als die MRT, während die Lymphknoten entlang der Gefäßnervenscheide besser durch die MRT darzustellen waren [195, 258, 273, 284].

Auf der Konsensuskonferenz wurde folgende Empfehlung für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" abgestimmt (Tab. 25):

Tabelle 25: Empfehlungen in der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]:

	Empfehlung
Level of Evidence 2+	Zur Feststellung des N-Stadiums soll die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit der CT oder MRT untersucht werden
	Leitlinienadaptation SIGN: [273] [284] de-novo: [195] [205] [249] [258] [216]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 21/21

Eine prospektive Studie mit 22 Patienten ergab vielversprechende Ergebnisse für die Diffusion-weighted MRT (DW-MRT) bei der Beurteilung von Halslymphknoten. Es konnte eine signifikante Verbesserung der anatomischen Bildgebung gegenüber der CT und MRT gezeigt werden, die entsprechend einen Einfluss auf das Resektionsausmaß haben kann [235]. Größere prospektive Studien sind allerdings erforderlich, um diese Ergebnisse zu untermauern.

Während die PET für die Detektion von Fernmetastasen tendenziell eine höhere Sensitivität als die CT aufwies [285], schnitt sie für die Diagnostik von zervikalen Lymphknotenmetastasen insgesamt nicht besser ab als die CT oder MRT.

Bei der Kategorisierung der Ergebnisse der De-novo-Recherche im vote-count wurde die PET in insgesamt 18 Vergleichen mit der CT oder MRT in 5 Fällen bei der Beurteilung der Dignität von Halslymphknoten als signifikant überlegen eingestuft [205, 210, 244, 249], in drei Fällen war ein Trend zugunsten der PET gegeben [203, 246, 265] und neun Fälle zeigten keinen Unterschied zwischen PET und CT bzw. MRT [195, 230, 245, 255, 320]. In einem Fall war ein Trend zugunsten der CT gegeben [240] (s.a. vote-count Tab. 15).

Allerdings kann die diagnostische Genauigkeit der MRT durch die Kombination mit der FDG-PET erhöht werden [249], jedoch ohne eine sichere Aussage über die Dignität der detektierten Lymphknoten zuzulassen [204, 249, 255].

Grundsätzlich gilt für die PET, dass sie als alleinige Methode wesentlich weniger aussagekräftig ist als in Kombination mit CT oder MRT [210, 241, 249, 256] und deshalb grundsätzlich als Hybridverfahren (PET-CT oder PET-MRT) durchgeführt werden sollte. Die diagnostische Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstagings am Hals kann dadurch verbessert werden [205, 210, 226, 237, 240, 244, 249, 256, 266]. Bei der Kategorisierung der Ergebnisse der De-novo-Recherche im vote-count wurde die PET-CT in insgesamt 5 Vergleichen mit der CT und/oder MRT in drei Fällen bei der Beurteilung der Dignität von Halslymphknoten als signifikant überlegen eingestuft [210, 240, 256]. In einem Fall war ein Trend zugunsten der CT gegeben [208] und in einem Fall kein Unterschied zur MRT [211].

Auf der Konsensuskonferenz am 1. und 2.12.2011 wurde folgendes Statement für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" abgestimmt (Tab. 26):

Tabelle 26: Statement in der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2]:

	Statement
Level of Evidence 2+	Die diagnostische Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstagings am Hals kann durch das FDG-PET-CT verbessert werden
	de-novo: [226] [240] [244] [205] [249] [210] [256] [266] [237]
Abstimmung im Plenum	Konsensstärke 21/21

Allerdings ist der Wert der PET-CT für die Diagnostik der Halslymphknoten wegen der hohen Zahl falsch positiver Befunde auch umstritten [208, 211, 248, 252, 255, 263, 265, 266, 285]. Besonders bei Lymphknoten mit weniger als 10 mm wird diese Methode als ungeeignet angesehen [252, 265].

Eine Studie beschäftigt sich mit dem alternativen Tracer L-1-[11C]-Tyrosin (TYR) für die PET-Untersuchungen zur Beurteilung der Halslymphknoten bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen. In früheren Studien wurden für diesen Tracer eine hohe diagnostische Genauigkeit für den Nachweis von Tumoren beschrieben; auch weil er weniger stark durch Entzündungszellen metabolisiert wird [64, 65]. In der vorliegenden Studie erwies sich 11C-TYR als Tracer für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen jedoch als ungeeignet, da er bilateral in den Speicheldrüsen akkumulierte und eine Sensitivität von lediglich 33 % gegenüber 67 % bei der FDG-PET aufwies [246]. Weiterhin bleibt 11C-TYR-PET wegen der kurzen physikalischen Halbwertszeit der 11C-Markierung von nur 20 min auch nur auf wenige PET-Zentren mit einem Zyklotron vor Ort beschränkt. Eine Etablierung von 11C-TYR als Tracer in der klinischen Routine ist daher in naher Zukunft nicht zu erwarten.

SCHRIFTENVERZEICHNIS

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46(1):5-27.
2. S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Wolff K-D, Bootz F, Beck J, Bikowski K, Böhme P, 2012. (Accesed April 3, 2013, at <http://www.awmf.org>.)
3. Leitlinienreport der S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". Wolff K-D, Nast A, Rosumeck S, Sammain A, Follmann M, 2012. (Accesed April 3, 2013, at <http://www.awmf.org>.)
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Diagnosis and Management of Head and Neck Cancer: A National Clinical Guideline. 2006, Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
5. Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M. Results of the DOSAK tumor register. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4 Suppl 1:216-25.
6. Lo WL, Kao SY, Chi LY, Wong YK, Chang RC. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(7):751-8.
7. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2010. 7.
8. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L, Franceschi S. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2002; 13(10):957-64.
9. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S. Krebs in Deutschland 2007/2008. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2012. 8.
10. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 1997; 33(5):302-12.
11. Figuero Ruiz E, Carretero Pelaez MA, Cerero Lapiedra R, Esparza Gomez G, Moreno Lopez LA. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med Oral* 2004; 9(1):14-23.
12. Cruz GD, Le Geros RZ, Ostroff JS, Hay JL, Kenigsberg H, Franklin DM. Oral cancer knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(8):1064-71; quiz 1094.
13. Hay JL, Ostroff JS, Cruz GD, LeGeros RZ, Kenigsberg H, Franklin DM. Oral cancer risk perception among participants in an oral cancer screening program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(2):155-8.

14. Horowitz AM, Canto MT, Child WL. Maryland adults' perspectives on oral cancer prevention and early detection. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(8):1058-63.
15. Warnakulasuriya KA, Harris CK, Scarrott DM, Watt R, Gelbier S, Peters TJ, Johnson NW. An alarming lack of public awareness towards oral cancer. *Br Dent J* 1999; 187(6):319-22.
16. Vora AR, Yeoman CM, Hayter JP. Alcohol, tobacco and paan use and understanding of oral cancer risk among Asian males in Leicester. *Br Dent J* 2000; 188(8):444-51.
17. Caponigro F, Milano A, Basile M, Ionna F, Iaffaioli RV. Recent advances in head and neck cancer therapy: the role of new cytotoxic and molecular-targeted agents. *Curr Opin Oncol* 2006; 18(3):247-52.
18. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, Recant W, Stenson K, Huo D, Vokes EE. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2003; 21(10):1980-7.
19. Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24(17):2644-52.
20. Linde K, Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen: Anwendungsbeispiele und empirisch-methodische Untersuchungen. 2002, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin. Habilitationsschrift.
21. Carinci F, Pelucchi S, Farina A, De Franciscis G, Calearo C. Extension as a prognostic factor in oropharyngeal cancer: largest mucosal dimension compared with number of (sub)sites involved. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36(6):440-5.
22. Yamazaki H, Inoue T, Teshima T, Tanaka E, Koizumi M, Kagawa K, Imai A, Yoshida K, Shiomi H, Shimizutani K, Furukawa S, Fuchihata H, Nakamura H. Tongue cancer treated with brachytherapy: is thickness of tongue cancer a prognostic factor for regional control? *Anticancer Res* 1998; 18(2B):1261-5.
23. O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, Clifford AR, McNeil EB, Bagia JS, Koulmandas C. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer--but what thickness? *Head Neck* 2003; 25(11):937-45.
24. Nishimaki T, Kanda T, Nakagawa S, Kosugi S, Tanabe T, Hatakeyama K. Outcomes and prognostic factors after surgical resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. *Int Surg* 2002; 87(1):38-44.
25. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NH, Sample D, Hankins P, Smith TL, Wolf PJ. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 1998; 20(2):138-44.
26. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck* 2002; 24(3):258-61.

27. Brasilino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 1998; 20(1):16-21.
28. Tankere F, Camproux A, Barry B, Guedon C, Depondt J, Gehanno P. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope* 2000; 110(12):2061-5.
29. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003; 39(2):130-7.
30. Suoglu Y, Erdamar B, Katircioglu OS, Karatay MC, Sunay T. Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111(5 Pt 1):447-54.
31. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, Myers JN. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer* 2003; 97(6):1464-70.
32. Esposito ED, Motta S, Cassiano B, Motta G. Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124(3):253-7.
33. Enepekides DJ, Sultanem K, Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, Rochon L. Occult cervical metastases: immunoperoxidase analysis of the pathologically negative neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120(5):713-17.
34. Hirvikoski P, Kumpulainen E, Virtaniemi J, Pirinen R, Salmi L, Halonen P, Johansson R, Kosma VM. Enhanced apoptosis correlates with poor survival in patients with laryngeal cancer but not with cell proliferation, bcl-2 or p53 expression. *Eur J Cancer* 1999; 35(2):231-7.
35. Fortin A, Couture C, Doucet R, Albert M, Allard J, Tetu B. Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers? *J Clin Oncol* 2001; 19(21):4107-16.
36. Laskaris G. *Color Atlas of Oral Diseases in Children and Adolescents*. Thieme Medical Publishers, 2000.
37. Schwenzer N. *Zahnärztliche Chirurgie. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde*:. Vol. 3. Stuttgart: Georg Thieme, 2000.
38. Ferlito A, Partridge M, Brennan J, Hamakawa H. Lymph node micrometastases in head and neck cancer: a review. *Acta Otolaryngol* 2001; 121(6):660-5.
39. King AD, Tse GM, Yuen EH, To EW, Vlantis AC, Zee B, Chan AB, van Hasselt AC, Ahuja AT. Comparison of CT and MR imaging for the detection of extranodal neoplastic spread in metastatic neck nodes. *Eur J Radiol* 2004; 52(3):264-70.
40. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology* 1998; 207(1):123-30.

41. Kataoka M, Ueda H, Koyama T, Umeoka S, Togashi K, Asato R, Tanaka S, Ito J. Contrast-enhanced volumetric interpolated breath-hold examination compared with spin-echo T1-weighted imaging of head and neck tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(1):313-9.
42. Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5):84-6.
43. Boland PW, Watt-Smith SR, Pataridis K, Alvey C, Golding SJ. Evaluating lingual carcinoma for surgical management: what does volumetric measurement with MRI offer? *British Journal of Radiology* 2010; 83(995):927-33.
44. Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala JE. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(1):43-9.
45. Kaanders JH, Hordijk GJ, Dutch Cooperative H, Neck Oncology G. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiother Oncol* 2002; 63(3):299-307.
46. Vandecaveye V, De Keyzer F, Nuyts S, Deraedt K, Dirix P, Hamaekers P, Vander Poorten V, Delaere P, Hermans R. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(4):960-71.
47. Abdel Razek AA, Kandeel AY, Soliman N, El-shenshawy HM, Kamel Y, Nada N, Denewar A. Role of diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differentiation of residual or recurrent head and neck tumors and posttreatment changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(6):1146-52.
48. Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006; 16(7):1468-77.
49. Sumi M, Sakihama N, Sumi T, Morikawa M, Uetani M, Kabasawa H, Shigeno K, Hayashi K, Takahashi H, Nakamura T. Discrimination of metastatic cervical lymph nodes with diffusion-weighted MR imaging in patients with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(8):1627-34.
50. King AD, Ahuja AT, Yeung DK, Fong DK, Lee YY, Lei KI, Tse GM. Malignant cervical lymphadenopathy: diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2007; 245(3):806-13.
51. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Valk J, Croll GA, Golding RP, Luth WJ, Meyer CJ, Snow GB. Detection and characterization of metastatic cervical adenopathy by MR imaging: comparison of different MR techniques. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14(4):581-9.
52. van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, Nauta JJ, van der Waal I, Valk J, Meyer CJ, Snow GB. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology* 1990; 177(2):379-84.

53. Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of 18FFDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers: posttherapy evaluation and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(2):589-97.
54. Warburg OH, Dickens F. *The metabolism of tumours*. London: Constable, 1930.
55. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992; 33(11):1972-80.
56. Reinhardt MJ, Kubota K, Yamada S, Iwata R, Yaegashi H. Assessment of cancer recurrence in residual tumors after fractionated radiotherapy: a comparison of fluorodeoxyglucose, L-methionine and thymidine. *J Nucl Med* 1997; 38(2):280-7.
57. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(10):1409-15.
58. Kunkel M, Forster GJ, Reichert TE, Jeong JH, Benz P, Bartenstein P, Wagner W, Whiteside TL. Detection of recurrent oral squamous cell carcinoma by [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: implications for prognosis and patient management. *Cancer* 2003; 98(10):2257-65.
59. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kogler D, Wiesser S, Heinisch M, Unterweger O, Raunik W, Kumnig G, Gomez I, Grunbacher G, Lind P. Evaluation of head and neck cancer with 18F-FDG PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(7):816-21.
60. Sigg MB, Steinert H, Gratz K, Hugenin P, Stoeckli S, Eyrich GK. Staging of head and neck tumors: [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography compared with physical examination and conventional imaging modalities. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9):1022-9.
61. Greven KM, Keyes JW, Jr., Williams DW, 3rd, McGuirt WF, Joyce WT, 3rd. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999; 86(1):114-8.
62. Klabbbers BM, Lammertsma AA, Slotman BJ. The value of positron emission tomography for monitoring response to radiotherapy in head and neck cancer. *Mol Imaging Biol* 2003; 5(4):257-70.
63. Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Takahashi T, Iwata R, Tamahashi N. Methionine uptake by tumor tissue: a microautoradiographic comparison with FDG. *J Nucl Med* 1995; 36(3):484-92.
64. de Boer JR, van der Laan BF, Pruim J, Que TH, Burlage F, Krikke A, Willemsen AT, Tiebosch AT, Albers FW, Vaalburg W. Carbon-11 tyrosine PET for visualization and protein synthesis rate assessment of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(9):1182-7.

65. Lindholm P, Leskinen S, Lapela M. Carbon-11-methionine uptake in squamous cell head and neck cancer. *J Nucl Med* 1998; 39(8):1393-7.
66. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, Stocklin G. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med* 1999; 40(1):205-12.
67. Hamacher K, Coenen HH. Efficient routine production of the ¹⁸F-labelled amino acid O-2-¹⁸F fluoroethyl-L-tyrosine. *Appl Radiat Isot* 2002; 57(6):853-6.
68. Langen KJ, Jarosch M, Muhlensiepen H, Hamacher K, Broer S, Jansen P, Zilles K, Coenen HH. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas. *Nucl Med Biol* 2003; 30(5):501-8.
69. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, Molls M, Stocklin G, Schwaiger M. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-¹¹C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(5):542-9.
70. Popperl G, Gotz C, Rachinger W, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K. Value of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(11):1464-70.
71. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Muller HW, Zilles K, Coenen HH, Langen KJ. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005; 128(Pt 3):678-87.
72. Floeth FW, Pauleit D, Wittsack HJ, Langen KJ, Reifenberger G, Hamacher K, Messing-Junger M, Zilles K, Weber F, Stummer W, Steiger HJ, Woebker G, Muller HW, Coenen H, Sabel M. Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [¹⁸F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 2005; 102(2):318-27.
73. Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S, Straeter R, Hamacher K, Kurlemann G, Wassmann H, Coenen HH, Schober O. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(4):422-9.
74. Kaim AH, Weber B, Kurrer MO, Westera G, Schweitzer A, Gottschalk J, von Schulthess GK, Buck A. (¹⁸F)-FDG and (¹⁸F)-FET uptake in experimental soft tissue infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(5):648-54.
75. Rau FC, Weber WA, Wester HJ, Herz M, Becker I, Kruger A, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R. O-(2-[(¹⁸F)Fluoroethyl]-L-tyrosine (FET): a tracer for differentiation of tumour from inflammation in murine lymph nodes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(8):1039-46.
76. Wilson J. Effective head and neck cancer management: consensus document. London: British Association of Otorhinolaryngologists, Head and Neck Surgeons 1998.

77. O'Brien CJ, Carter RL, Soo KC, Barr LC, Hamlyn PJ, Shaw HJ. Invasion of the mandible by squamous carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck Surg* 1986; 8(4):247-56.
78. Lewis-Jones HG, Rogers SN, Beirne JC, Brown JS, Woolgar JA. Radionuclide bone imaging for detection of mandibular invasion by squamous cell carcinoma. *Br J Radiol* 2000; 73(869):488-93.
79. Close LG, Merkel M, Burns DK, Schaefer SD. Computed tomography in the assessment of mandibular invasion by intraoral carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 95(4 Pt 1):383-8.
80. Brown JS, Griffith JF, Phelps PD, Browne RM. A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994; 32(6):347-59.
81. van den Brekel MW, Runne RW, Smeele LE, Tiwari RM, Snow GB, Castelijns JA. Assessment of tumour invasion into the mandible: the value of different imaging techniques. *Eur Radiol* 1998; 8(9):1552-7.
82. Bahadur S. Mandibular involvement in oral cancer. *J Laryngol Otol* 1990; 104(12):968-71.
83. Tsue TT, McCulloch TM, Girod DA, Couper DJ, Weymuller EA, Jr., Glenn MG. Predictors of carcinomatous invasion of the mandible. *Head Neck* 1994; 16(2):116-26.
84. Kalavrezos ND, Gratz KW, Sailer HF, Stahel WA. Correlation of imaging and clinical features in the assessment of mandibular invasion of oral carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25(6):439-45.
85. Zupi A, Califano L, Maremonti P, Longo F, Ciccarelli R, Soricelli A. Accuracy in the diagnosis of mandibular involvement by oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 1996; 24(5):281-4.
86. Curran AJ, Toner M, Quinn A, Wilson G, Timon C. Mandibular invasion diagnosed by SPECT. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996; 21(6):542-5.
87. Lane AP, Buckmire RA, Mukherji SK, Pillsbury HC, 3rd, Meredith SD. Use of computed tomography in the assessment of mandibular invasion in carcinoma of the retromolar trigone. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(5):673-7.
88. Mukherji SK, Isaacs DL, Creager A, Shockley W, Weissler M, Armao D. CT detection of mandibular invasion by squamous cell carcinoma of the oral cavity. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177(1):237-43.
89. Goerres GW, Schmid DT, Schuknecht B, Eyrich GK. Bone invasion in patients with oral cavity cancer: comparison of conventional CT with PET/CT and SPECT/CT. *Radiology* 2005; 237(1):281-7.
90. Imaizumi A, Yoshino N, Yamada I, Nagumo K, Amagasa T, Omura K, Okada N, Kurabayashi T. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of

squamous cell carcinoma in the oral cavity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(1):114-22.

91. King JM, Caldarelli DD, Petasnick JP. DentaScan: a new diagnostic method for evaluating mandibular and maxillary pathology. *Laryngoscope* 1992; 102(4):379-87.

92. Yanagisawa K, Friedman CD, Vining EM, Abrahams JJ. DentaScan imaging of the mandible and maxilla. *Head Neck* 1993; 15(1):1-7.

93. Talmi YP, Bar-Ziv J, Yahalom R, Teicher S, Eyal A, Shehtman I, Kronenberg J. DentaCT for evaluating mandibular and maxillary invasion in cancer of the oral cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105(6):431-7.

94. Brockenbrough JM, Petruzzelli GJ, Lomasney L. DentaScan as an accurate method of predicting mandibular invasion in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(1):113-7.

95. Chung TS, Yousem DM, Seigerman HM, Schlakman BN, Weinstein GS, Hayden RE. MR of mandibular invasion in patients with oral and oropharyngeal malignant neoplasms. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15(10):1949-55.

96. Campbell RS, Baker E, Chippindale AJ, Wilson G, McLean N, Soames JV, Reed MF. MRI T staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity: radiological-pathological correlation. *Clin Radiol* 1995; 50(8):533-40.

97. Crecco M, Vidiri A, Angelone ML, Palma O, Morello R. Retromolar trigone tumors: evaluation by magnetic resonance imaging and correlation with pathological data. *Eur J Radiol* 1999; 32(3):182-8.

98. Bolzoni A, Cappiello J, Piazza C, Peretti G, Maroldi R, Farina D, Nicolai P. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(7):837-43.

99. Babin E, Hamon M, Benateau H, Desmots C, Comoz F, Gouillet de Rugy M, Bequignon A, Chesnay E. Interest of PET/CT scan fusion to assess mandible involvement in oral cavity and oro-pharyngeal carcinomas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2004; 121(4):235-40.

100. Weisman RA, Kimmelman CP. Bone scanning in the assessment of mandibular invasion by oral cavity carcinomas. *Laryngoscope* 1982; 92(1):1-4.

101. Brown JS, Lewis-Jones H. Evidence for imaging the mandible in the management of oral squamous cell carcinoma: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; 39(6):411-8.

102. Chan KW, Merrick MV, Mitchell R. Bone SPECT to assess mandibular invasion by intraoral squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 1996; 37(1):42-5.

103. Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, De Deckere E, Bombardieri E. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med* 2001; 45(1):27-37.

104. Carr RJ, Langdon JD. Multiple primaries in mouth cancer--the price of success. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1989; 27(5):394-9.
105. Greene FL. *AJCC cancer staging manual*. Vol. 6. Springer-Verlag, 2002.
106. Warren S, Gates, O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16:1358-1414.
107. Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1987; 154(4):439-42.
108. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83(10):2049-53.
109. Gluckman JL, Crissman JD, Donegan JO. Multicentric squamous-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Head Neck Surg* 1980; 3(2):90-6.
110. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995; 75(6):1343-53.
111. Guardiola E, Pivot X, Dassonville O, Poissonnet G, Marcy PY, Otto J, Poudenx M, Francois E, Bensadoun RJ, Thyss A, Demard F, Schneider M. Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan? *Cancer* 2004; 101(9):2028-33.
112. Tanabe H, Yokota K, Shibata N, Satoh T, Watari J, Kohgo Y. Alcohol consumption as a major risk factor in the development of early esophageal cancer in patients with head and neck cancer. *Intern Med* 2001; 40(8):692-6.
113. Moore C. Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. A continuing study. *JAMA* 1971; 218(4):553-8.
114. Schottenfeld D. Alcohol as a co-factor in the etiology of cancer. *Cancer* 1979; 43(5 Suppl 1):1962-6.
115. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6(5):963-8.
116. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101(2 Pt 1):105-12.
117. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110(3 Pt 1):397-401.
118. Kielbassa AM, Blochberger P. *Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich / Implikationen für Zahnärzte, HNO-Ärzte und Radiotherapeuten*. Hannover: Schlütersche Verlagsges., 2004.

119. Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. *Journal of Otolaryngology* 2003; 32(2):107-9.
120. Krabbe CA, Pruim J, van der Laan BFAM, Rodiger LA, Roodenburg JLN. FDG-PET and detection of distant metastases and simultaneous tumors in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison with chest radiography and chest CT. *Oral Oncology* 2009; 45(3):234-40.
121. Weaver A, Fleming SM, Knechtges TC, Smith D. Triple endoscopy: a neglected essential in head and neck cancer. *Surgery* 1979; 86(3):493-6.
122. McGuirt WF. Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. *Laryngoscope* 1982; 92(5):569-76.
123. Stoeckli SJ, Zimmermann R, Schmid S. Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124(2):208-12.
124. Kennedy TC, Lam S, Hirsch FR. Review of recent advances in fluorescence bronchoscopy in early localization of central airway lung cancer. *Oncologist* 2001; 6(3):257-62.
125. Fielding D, Agnew J, Wright D, Hodge R. Autofluorescence improves pretreatment mucosal assessment in head and neck cancer patients. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2010; 142(3 Suppl 1):S20-6.
126. Lee CT, Chang CY, Lee YC, Tai CM, Wang WL, Tseng PH, Hwang JC, Hwang TZ, Wang CC, Lin JT. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 2010; 42(8):613-9.
127. Garcia C, Flamen P. Role of positron emission tomography in the management of head and neck cancer in the molecular therapy era. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(3):275-9.
128. Ha PK, Hdeib A, Goldenberg D, Jacene H, Patel P, Koch W, Califano J, Cummings CW, Flint PW, Wahl R, Tufano RP. The role of positron emission tomography and computed tomography fusion in the management of early-stage and advanced-stage primary head and neck squamous cell carcinoma. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2006; 132(1):12-6.
129. Fleming AJ, Jr., Smith SP, Jr., Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, Schuller DE. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2007; 117(7):1173-9.
130. Wax MK, Myers LL, Gabalski EC, Husain S, Gona JM, Nabi H. Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(6):703-7.

131. Loh KS, Brown DH, Baker JT, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27(11):990-4.
132. Brown AE, Langdon JD. Management of oral cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77(6):404-8.
133. Snow GB, Patel P, Leemans CR, Tiwari R. Management of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249(4):187-94.
134. Stokkel MP, Moons KG, ten Broek FW, van Rijk PP, Hordijk GJ. 18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer* 1999; 86(11):2370-7.
135. Minn H, Lapela M, Klemi PJ, Grenman R, Leskinen S, Lindholm P, Bergman J, Eronen E, Haaparanta M, Joensuu H. Prediction of survival with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET in head and neck cancer. *J Nucl Med* 1997; 38(12):1907-11.
136. Bailet JW, Abemayor E, Jabour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward PH. Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. *Laryngoscope* 1992; 102(3):281-8.
137. Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, Fu YS, Calcaterra TC. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995; 105(7 Pt 1):669-74.
138. McGuirt WF, Williams DW, 3rd, Keyes JW, Jr., Greven KM, Watson NE, Jr., Geisinger KR, Cappellari JO. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope* 1995; 105(4 Pt 1):373-5.
139. Braams JW, Pruim J, Freling NJ, Nikkels PG, Roodenburg JL, Boering G, Vaalburg W, Vermey A. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995; 36(2):211-6.
140. Feinmesser R, Freeman JL, Noyek AM, Birt D, Gullane P, Mullen JB. MRI and neck metastases: a clinical, radiological, pathological correlative study. *J Otolaryngol* 1990; 19(2):136-40.
141. Sigal R, Vogl T, Casselman J, Moulin G, Veillon F, Hermans R, Dubrulle F, Viala J, Bosq J, Mack M, Depondt M, Mattelaer C, Petit P, Champsaur P, Riehm S. Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR) -- results of a phase-III multicenter clinical trial. *Eur Radiol* 2002; 12(5):1104-13.
142. Hain SF. Positron emission tomography in cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005; 43(1):1-6.
143. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR. PET and [18F]-FDG in oncology: a clinical update. *Nucl Med Biol* 1996; 23(6):717-35.

144. Rege S, Maass A, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y, Juillard G, Maddahi J, Phelps ME. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer* 1994; 73(12):3047-58.
145. Jabour BA, Choi Y, Hoh CK, Rege SD, Soong JC, Lufkin RB, Hanafee WN, Maddahi J, Chaiken L, Bailet J, et al. Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. *Radiology* 1993; 186(1):27-35.
146. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(9):1255-60.
147. OS AA, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI, Dillon WP, Hawkins RA. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999; 210(1):177-81.
148. Benchaou M, Lehmann W, Slosman DO, Becker M, Lemoine R, Rufenacht D, Donath A. The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 1996; 116(2):332-5.
149. Popperl G, Lang S, Dagdelen O, Jager L, Tiling R, Hahn K, Tatsch K. 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* 2002; 174(6):714-20.
150. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S, Price D, Smith GJ, Schelleman T, McKay WJ, Sizeland A. Evaluation of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg* 2002; 236(2):208-17.
151. von Buchwald C, Bilde A, Shoaib T, Ross G. Sentinel node biopsy: the technique and the feasibility in head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2002; 64(4):268-74.
152. Ross GL, Shoaib T. Role of sentinel node biopsy in the management and staging of the N0 neck. *Odontology* 2005; 93(1):1-6.
153. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, Bessent RG, Robertson AG, Oliver R, MacDonald DG. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999; 21(8):728-33.
154. Teymoortash A, Werner JA. Selective neck dissection in head and neck cancer. *Laryngorhinootologie* 2013; 92(9):614-8.
155. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT. 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* 2002; 128(7):751-8.

156. authors not known Standards and Datasets for Reporting Cancers: Datasets for histopathology reports on head and neck carcinomas and salivary neoplasms. 2005. 2.
157. Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW, Shah JP. Supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1996; 172(6):650-3.
158. Nieuwenhuis EJC, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel MWM, Brakenhoff RH. 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* 2002; 24(3):282-9.
159. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990; 66(1):109-113.
160. Spiro JD, Spiro RH, Shah JP, Sessions RB, Strong EW. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1988; 156(4):286-9.
161. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988; 10(3):160-7.
162. Smith GI, O'Brien CJ, Clark J, Shannon KF, Clifford AR, McNeil EB, Gao K. Management of the neck in patients with T1 and T2 cancer in the mouth. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004; 42(6):494-500.
163. Crean S-J, Hoffman A, Potts J, Fardy MJ. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. *Head Neck* 2003; 25(9):758-62.
164. Hao S-P, Tsang NM. The role of supraomohyoid neck dissection in patients of oral cavity carcinoma (small star, filled). *Oral Oncol* 2002; 38(3):309-12.
165. O'Brien CJ, Traynor SJ, McNeil E, McMahan JD, Chaplin JM. The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(3):360-5.
166. Turner SL, Slevin NJ, Gupta NK, Swindell R. Radical external beam radiotherapy for 333 squamous carcinomas of the oral cavity--evaluation of late morbidity and a watch policy for the clinically negative neck. *Radiother Oncol* 1996; 41(1):21-9.
167. Henick DH, Silver CE, Heller KS, Shaha AR, El GH, Wolk DP. Supraomohyoid neck dissection as a staging procedure for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck* 1995; 17(2):119-23.
168. Cole I, Hughes L. The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study. *Aust N Z J Surg* 1997; 67(12):860-5.
169. McGuirt WF, Johnson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R. Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121(3):278-82.

170. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas EQ, Olivatto LO. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg* 1994; 168(5):391-4.
171. van den Brekel MW, van der Waal I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996; 106(8):987-91.
172. Sobin LH. *TNM Classification of Malignant Tumours*. John Wiley & Sons Canada, Limited, 2002.
173. Ross G, Shoaib T, Soutar DS, Camilleri IG, Gray HW, Bessent RG, Robertson AG, MacDonald DG. The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(11):1287-91.
174. Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, Bessent RG, MacLeod TI, Robertson AG. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer* 2001; 91(11):2077-83.
175. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, Agrawal A, Smith RB, Nason R, Petruzelli G, Gourin CG, Wong RJ, Ferris RL. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(8):1395-400.
176. Camilleri S, Lussato D, Guelfucci B, Lief F, Bellot V, Chrestian M, Zanaret M, Blanc J-L, Mundler O. Ability of lymphoscintigraphy to direct sentinel node biopsy in the clinically NO check for patients with head and neck squamous cell carcinoma; a prospective study (preliminary results). *Bulletin du Cancer* 2004; 91(4):E1-4.
177. Burns P, Foster A, Walshe P, O'Dwyer T. Sentinel lymph node biopsy in node-negative squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Journal of Laryngology & Otology* 2009; 123(4):439-43.
178. Hart RD, Nasser JG, Trites JR, Taylor SM, Bullock M, Barnes D. Sentinel lymph node biopsy in N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2005; 131(1):34-8.
179. Hoft S, Maune S, Muhle C, Brenner W, Czech N, Kampen WU, Janig U, Laudien M, Gottschlich S, Ambrosch P. Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer. *British Journal of Cancer* 2004; 91(1):124-8.
180. Keski-Santti H, Kontio R, Leivo I, Tornwall J, Matzke S, Makitie AA, Atula T. Sentinel lymph node biopsy as an alternative to wait and see policy in patients with small T1 oral cavity squamous cell carcinoma. *Acta Oto-Laryngologica* 2008; 128(1):98-102.
181. Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B. *Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis Fur Wissenschaft Und Entscheidungsfindung*. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2008.

182. Canadian Partnership Against Cancer- SAGE (Standards and Guidelines Evidence). Detailed Result - Diagnosis and management of head and neck cancer. A national clinical guideline 2011.
183. Network SIG. Diagnosis and Management of Head and Neck Cancer: A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006.
184. Alvarez Amezaga J, Barbier Herrero L, Pijoan del Barrio JI, Martin Rodriguez JC, Romo Simon L, Genolla Subirats J, Rios Altolaquirre G, de los Rios A, Arteagoitia Calvo I, Landa Llona S, Arruti Gonzalez JA, Lopez Cedrun J, Santamaria Zuazua J. Diagnostic efficacy of sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Cohort study and meta-analysis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal* 2007; 12(3):E235-43.
185. O'Neill JP, Hughes JP, Manning KP, Fenton JE. Controversies in the management of tongue base cancer. *Ir J Med Sci* 2009; 178(1):1-5.
186. Hoft S, Maune S, Muhle C, Brenner W, Czech N, Kampen WU, Janig U, Laudien M, Gottschlich S, Ambrosch P. Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2004; 91(1):124-8.
187. Hyde NC, Prvulovich E, Newman L, Waddington WA, Visvikis D, Ell P. A new approach to pre-treatment assessment of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma: the role of sentinel node biopsy and positron emission tomography. *Oral Oncol* 2003; 39(4):350-60.
188. Kontio R, Leivo I, Leppanen E, Atula T. Sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma without clinically evident metastasis. *Head Neck* 2004; 26(1):16-21.
189. Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri IG, Robertson AG. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(2):213-8.
190. Abler A, Roser M, Weingart D. On the indications for and morbidity of segmental resection of the mandible for squamous cell carcinoma in the lower oral cavity. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 2005; 9(3):137-42.
191. Babin E, Desmots C, Hamon M, Benateau H, Hitier M. PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas. *Clinical Otolaryngology* 2008; 33(1):47-51.
192. Baek C-H, Chung MK, Son Y-I, Choi JY, Kim H-J, Yim YJ, Ko YH, Choi J, Cho JK, Jeong H-S. Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *Journal of Nuclear Medicine* 2008; 49(9):1422-8.
193. Bolzoni A, Cappiello J, Piazza C, Peretti G, Maroldi R, Farina D, Nicolai P. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2004; 130(7):837-43.

194. Brockenbrough JM, Petruzzelli GJ, Lomasney L. DentaScan as an accurate method of predicting mandibular invasion in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2003; 129(1):113-7.
195. Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, Schlemmer H, Claussen CD, Hoffman J, Eschmann S, Bares R. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. [Erratum appears in *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Jun;184(6):1968]. *AJR* 2005; 184(4):1326-31.
196. Ekberg T, Sorensen J, Engstrom M, Blomquist E, Sundin A, Anniko M. Clinical impact of positron emission tomography (PET) with (18F)fluorodeoxyglucose (FDG) in head and neck tumours. *Acta Oto-Laryngologica* 2007; 127(2):186-93.
197. Goerres GW, Schmid DT, Gratz KW, von Schulthess GK, Eyrich GK. Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncology* 2003; 39(6):547-51.
198. Goerres GW, Schmid DT, Schuknecht B, Eyrich GK. Bone invasion in patients with oral cavity cancer: comparison of conventional CT with PET/CT and SPECT/CT. [Erratum appears in *Radiology.* 2006 Apr;239(1):303]. *Radiology* 2005; 237(1):281-7.
199. Gu DH, Yoon DY, Park CH, Chang SK, Lim KJ, Seo YL, Yun EJ, Choi CS, Bae SH. CT, MR, (18F)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiologica* 2010; 51(10):1111-9.
200. Hendriks AWF, Maal T, Dieleman F, Van Cann EM, Merks MAW. Cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma: results of the preliminary study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010; 39(5):436-9.
201. Imaizumi A, Yoshino N, Yamada I, Nagumo K, Amagasa T, Omura K, Okada N, Kurabayashi T. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *Ajnr: American Journal of Neuroradiology* 2006; 27(1):114-22.
202. Jones J, Farag I, Hain SF, McGurk M. Positron emission tomography (PET) in the management of oro-pharyngeal cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 2005; 31(2):170-6.
203. Krabbe CA, Dijkstra PU, Pruijm J, van der Laan BFM, van der Wal JE, Gravendeel JP, Roodenburg JLN. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral Oncology* 2008; 44(1):31-6.
204. Nakamoto Y, Tamai K, Saga T, Higashi T, Hara T, Suga T, Koyama T, Togashi K. Clinical value of image fusion from MR and PET in patients with head and neck cancer. *Molecular Imaging & Biology* 2009; 11(1):46-53.
205. Ng S-H, Yen T-C, Liao C-T, Chang JT-C, Chan S-C, Ko S-F, Wang H-M, Wong H-F. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective

study of 124 patients with histologic correlation. *Journal of Nuclear Medicine* 2005; 46(7):1136-43.

206. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Miyabe K, Ogawa T, Toyama Y, Satoh K, Ohkawa M. FDG PET as a procedure for detecting simultaneous tumours in head and neck cancer patients. *Nuclear Medicine Communications* 2005; 26(3):239-44.

207. Pauleit D, Zimmermann A, Stoffels G, Bauer D, Risse J, Fluss MO, Hamacher K, Coenen HH, Langen K-J. 18F-FET PET compared with 18F-FDG PET and CT in patients with head and neck cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 2006; 47(2):256-61.

208. Pentenero M, Cistaro A, Brusa M, Ferraris MM, Pezzuto C, Carnino R, Colombini E, Valentini MC, Giovanella L, Spriano G, Gandolfo S. Accuracy of 18F-FDG-PET/CT for staging of oral squamous cell carcinoma. *Head & Neck* 2008; 30(11):1488-96.

209. Rajesh A, Khan A, Kendall C, Hayter J, Cherryman G. Can magnetic resonance imaging replace single photon computed tomography and computed tomography in detecting bony invasion in patients with oral squamous cell carcinoma? *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2008; 46(1):11-4.

210. Roh J-L, Yeo N-K, Kim JS, Lee JH, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, Kim SY. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2007; 43(9):887-93.

211. Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, Sader R, Mack M, Vogl TJ, Bisdas S. 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* 2009; 51(10):677-86.

212. Van Cann EM, Koole R, Oyen WJG, de Rooy JWJ, de Wilde PC, Slootweg PJ, Schipper M, Merkx MAW, Stoelinga PJW. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2008; 37(6):535-41.

213. Vidiri A, Ruscito P, Pichi B, Pellini R, Covello R, Sperduti I, Di Giovanni S, Spriano G, Crecco M. Oral cavity and base of the tongue tumors. Correlation between clinical, MRI and pathological staging of primary tumor. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 2007; 26(4):575-82.

214. Vidiri A, Guerrisi A, Pellini R, Manciocco V, Covello R, Mattioni O, Guerrisi I, Di Giovanni S, Spriano G, Crecco M. Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2010; 29:73.

215. Wallowy P, Diener J, Grunwald F, Kovacs AF. 18F-FDG PET for detecting metastases and synchronous primary malignancies in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Nuclear-Medizin* 2009; 48(5):192-9.

216. Wiener E, Pautke C, Link TM, Neff A, Kolk A. Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *European Journal of Radiology* 2006; 58(1):113-8.
217. Bisase B, Kerawala C, Lee J. The role of computed tomography of the chest in the staging of early squamous cell carcinoma of the tongue. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2008; 46(5):367-9.
218. Chow T-L, Lee DT-Y, Choi C-Y, Chan TT-F, Lam S-H. Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2009; 135(9):882-5.
219. Ghosh SK, Roland NJ, Kumar A, Tandon S, Lancaster JL, Jackson SR, Jones A, Lewis Jones H, Hanlon R, Jones TM. Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & Neck* 2009; 31(12):1563-70.
220. Keith DJW, Ong TK, Martin IC. The role of thoracic computed tomography in staging newly-diagnosed oral squamous cell carcinoma. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2006; 44(3):198-202.
221. Kesting MR, Robitzky L, Al-Benna S, Steinstraesser L, Baurecht H, Wolff K-D, Holzle F, Nieberler M, Mucke T, Loeffelbein DJ. Bronchoscopy screening in primary oral squamous cell carcinoma: a 10-year experience. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2009; 47(4):279-83.
222. Kesting MR, Schurr C, Robitzky L, Steinstraesser L, Nieberler M, Baurecht H, Wolff K-D, Loeffelbein DJ, Mucke T. Results of esophagogastroduodenoscopy in patients with oral squamous cell carcinoma--value of endoscopic screening: 10-year experience. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2009; 67(8):1649-55.
223. Loh KS, Brown DH, Baker JT, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head & Neck* 2005; 27(11):990-4.
224. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, Inoue M, Kawano S, Tanioka D, Tsuzuki T, Uemura M, Ohara N, Tominaga S, Onoda T, Yamamoto K. Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. *American Journal of Gastroenterology* 2009; 104(12):2942-8.
225. Brouwer J, Senft A, de Bree R, Comans EFI, Golding RP, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is there a role for (18)FDG-PET? *Oral Oncology* 2006; 42(3):275-80.
226. Balogova S, Perie S, Kerrou K, Grahek D, Montravers F, Angelard B, Susini B, El Chater P, St Guily JL, Talbot JN. Prospective comparison of FDG and FET PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular Imaging & Biology* 2008; 10(6):364-73.
227. Barzan L, Sulfaro S, Alberti F, Politi D, Pin M, Savignano MG, Marus W, Zarcione O, Spaziante R. An extended use of the sentinel node in head and neck squamous cell

carcinoma: results of a prospective study of 100 patients. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2004; 24(3):145-9.

228. Bilde A, Von Buchwald C, Mortensen J, Marving J, Hamilton Therkildsen M, Kirkegaard J. The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta Oto-Laryngologica* 2006; 126(10):1096-103.

229. Borgemeester MC, van den Brekel MWM, van Tinteren H, Smeele LE, Pameijer FA, van Velthuysen M-LF, Balm AJM. Ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of the clinically N0 neck: factors influencing its accuracy. *Head & Neck* 2008; 30(11):1505-13.

230. Brouwer J, de Bree R, Comans EFI, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2004; 261(9):479-83.

231. Burcia V, Costes V, Faillie JL, Gardiner Q, de Verbizier D, Cartier C, Jouzdani E, Crampette L, Guerrier B, Garrel R. Neck restaging with sentinel node biopsy in T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer: Why and how? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2010; 142(4):592-7.

232. Chone CT, Magalhes RS, Etchehebere E, Camargo E, Altemani A, Crespo AN. Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer. *Acta Oto-Laryngologica* 2008; 128(8):920-4.

233. Civantos FJ, Gomez C, Duque C, Pedroso F, Goodwin WJ, Weed DT, Arnold D, Moffat F. Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head & Neck* 2003; 25(1):1-9.

234. De Zinis LOR, Bolzoni A, Piazza C, Nicolai P. Prevalence and localization of nodal metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: role and extension of neck dissection. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2006; 263(12):1131-5.

235. Dirix P, Vandecaveye V, De Keyzer F, Op de Beeck K, Poorten VV, Delaere P, Verbeken E, Hermans R, Nuyts S. Diffusion-weighted MRI for nodal staging of head and neck squamous cell carcinoma: impact on radiotherapy planning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010; 76(3):761-6.

236. Freire ARS, Lima ENP, Almeida OP, Kowalski LP. Computed tomography and lymphoscintigraphy to identify lymph node metastases and lymphatic drainage pathways in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2003; 260(3):148-52.

237. Gencoglu U, Guneren E, Gozu A, Ozsoy Z, Vural G. The coherence between fine needle aspiration cytology and histopathology of palpable neck nodes in lower lip carcinoma patients. *European Journal of Plastic Surgery* 2003; 26 (2):82-84.

238. Haerle SK, Hany TF, Strobel K, Sidler D, Stoeckli SJ. Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Annals of Surgical Oncology* 2009; 16(11):3118-24.

239. Hohlweg-Majert B, Metzger MC, Voss PJ, Holzle F, Wolff K-D, Schulze D. Preoperative cervical lymph node size evaluation in patients with malignant head/neck tumors: comparison between ultrasound and computer tomography. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology* 2009; 135(6):753-9.
240. Jeong H-S, Baek C-H, Son Y-I, Ki Chung M, Kyung Lee D, Young Choi J, Kim B-T, Kim H-J. Use of integrated 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck* 2007; 29(3):203-10.
241. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Cho DY, Man KC, Min JY, Ko YH, Kim BT. Sentinel lymph node radiolocalization with 99mTc filtered tin colloid in clinically node-negative squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Journal of Korean Medical Science* 2006; 21(5):865-70.
242. Keski-Santti H, Kontio R, Tornwall J, Leivo I, Matzke S, Suominen S, Leppanen E, Atula T. Sentinel lymph node biopsy or elective neck dissection for patients with oral squamous cell carcinoma? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2008; 265 (Suppl. 1):13-17.
243. Khafif A, Schneebaum S, Fliss DM, Lerman H, Metser U, Ben-Yosef R, Gil Z, Reider-Trejo L, Genadi L, Even-Sapir E. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head & Neck* 2006; 28(10):874-9.
244. Kim SY, Roh JL, Kim JS, Ryu CH, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY. Utility of FDG PET in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity. *European Journal of Surgical Oncology* 2008; 34(2):208-15.
245. Kovacs AF, Dobert N, Gaa J, Menzel C, Bitter K. Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(19):3973-80.
246. Krabbe CA, van der Werff-Regelink G, Pruim J, van der Wal JE, Roodenburg JLN. Detection of cervical metastases with (11)C-tyrosine PET in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx: A comparison with (18)F-FDG PET. *Head & Neck* 2010; 32(3):368-74.
247. Lee B-J, Wang S-G, Goh E-K, Kim J-Y, Kim I-J, Kim H-J. Usefulness of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile single-photon emission computed tomography and computed tomography in the evaluation of cervical lymph node metastasis. *Journal of Laryngology & Otology* 2005; 119(11):882-7.
248. Nahmias C, Carlson ER, Duncan LD, Blodgett TM, Kennedy J, Long MJ, Carr C, Hubner KF, Townsend DW. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2007; 65(12):2524-35.
249. Ng S-H, Yen T-C, Chang JT-C, Chan S-C, Ko S-F, Wang H-M, Lee L-Y, Kang C-J, Wong AM-C, Liao C-T. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in

oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(27):4371-6.

250. Nieuwenhuis EJC, van der Waal I, Leemans CR, Kummer A, Pijpers R, Castelijns JA, Brakenhoff RH, Snow GBJ. Histopathologic validation of the sentinel node concept in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head & Neck* 2005; 27(2):150-8.

251. Payoux P, Dekeister C, Lopez R, Lauwers F, Esquerre JP, Paoli JR. Effectiveness of lymphoscintigraphic sentinel node detection for cervical staging of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2005; 63(8):1091-5.

252. Piao Y, Bold B, Tayler A, Ishida R, Omura K, Okada N, Shibuya H. Evaluation of 18F-FDG PET/CT for diagnosing cervical nodal metastases in patients with oral cavity or oropharynx carcinoma. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics* 2009; 108(6):933-8.

253. Santaolalla F, Sanchez JM, Ereno C, Sanchez A, Martinez A. Comparative study of patients with and without sentinel lymph node biopsy (SLNB) in oral and oropharyngeal cancer: is SLNB an accurate and useful procedure? *Acta Oto-Laryngologica* 2009; 129(2):199-204.

254. Schoder H, Carlson DL, Kraus DH, Stambuk HE, Gonen M, Erdi YE, Yeung HWD, Huvos AG, Shah JP, Larson SM, Wong RJ. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *Journal of Nuclear Medicine* 2006; 47(5):755-62.

255. Schroeder U, Dietlein M, Wittekindt C, Ortmann M, Stuetzer H, Vent J, Jungehuelsing M, Krug B. Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the N0 neck in T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx? *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 2008; 117(11):854-63.

256. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J, Anzai Y, Haynor D, Lewellyn B, Kinahan P, Krohn K, Eary J, Laramore GE. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005; 61(1):129-36.

257. Stoeckli SJ. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2007; 117(9):1539-51.

258. Sumi M, Kimura Y, Sumi T, Nakamura T. Diagnostic performance of MRI relative to CT for metastatic nodes of head and neck squamous cell carcinomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2007; 26(6):1626-33.

259. Thomsen JB, Sorensen JA, Grupe P, Karstoft J, Krogdahl A. Staging N0 oral cancer: lymphoscintigraphy and conventional imaging. *Acta Radiologica* 2005; 46(5):492-6.

260. Thomsen JB, Sorensen JA, Grupe P, Krogdahl A. Sentinel lymph node biopsy in oral cancer: validation of technique and clinical implications of added oblique planar lymphoscintigraphy and/or tomography. *Acta Radiologica* 2005; 46(6):569-75.

261. To EWH, Tsang WM, Cheng J, Lai E, Pang P, Ahuja AT, Ying M. Is neck ultrasound necessary for early stage oral tongue carcinoma with clinically N0 neck? *Dento-Maxillo-Facial Radiology* 2003; 32(3):156-9.
262. Tuli HS, Singh B, Prasad V, Das A, Gupta AK, Mittal BR. Diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-MIBI-SPECT in the detection of lymph node metastases in patients with carcinoma of the tongue: comparison with computed tomography and MRI. *Nuclear Medicine Communications* 2008; 29(9):803-8.
263. Wensing BM, Vogel WV, Marres HAM, Merks MAW, Postema EJ, Oyen WJG, van den Hoogen FJA. FDG-PET in the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. [Erratum appears in *Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7 Pt 1):1302]. *Laryngoscope* 2006; 116(5):809-13.
264. Yamane M, Ishii J, Izumo T, Nagasawa T, Amagasa T. Noninvasive quantitative assessment of oral tongue cancer by intraoral ultrasonography. *Head & Neck* 2007; 29(4):307-14.
265. Yamazaki Y, Saitoh M, Notani K-i, Tei K, Totsuka Y, Takinami S-i, Kanegae K, Inubushi M, Tamaki N, Kitagawa Y. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Annals of Nuclear Medicine* 2008; 22(3):177-84.
266. Yen T-C, Chang JT-C, Ng S-H, Chang Y-C, Chan S-C, Wang H-M, See L-C, Chen T-M, Kang C-J, Wu Y-F, Lin K-J, Liao C-T. Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with ¹⁸F-FDG PET: comparison with head and neck CT/MRI and histopathology. *Journal of Nuclear Medicine* 2005; 46(5):775-81.
267. Rao LP, Das SR, Mathews A, Naik BR, Chacko E, Pandey M. Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2004; 33(5):454-7.
268. Andrie J, Scharfetter VH, Schwentner I, Deibl M, Sprinzl GM. Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate? *Journal of Laryngology & Otology* 2009; 123(8):885-8.
269. Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Carstos V, Douglass CW, Zavras AI. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res* 2002; 81(3):192-7.
270. Excellence NIfC. *Guidance on Cancer Services: Improving Outcomes in Head and Neck Cancers : the Manual*. National Institute for Clinical Excellence, 2004.
271. Ahuja RB, Soutar DS, Moule B, Bessent RG, Gray H. Comparative study of technetium-99m bone scans and orthopantomography in determining mandible invasion in intraoral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 1990; 12(3):237-43.
272. Ord RA, Sarmadi M, Papadimitrou J. A comparison of segmental and marginal bony resection for oral squamous cell carcinoma involving the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55(5):470-7; discussion 477-8.

273. Wilson JA, editor. Effective head and neck cancer management: consensus document. London: British Association of Otorhinolaryngologists, Head and Neck Surgeons; 1998.
274. Di Martino E, Rieger M, Hassan HA, Hausmann R, Reinecke T, Lohmann M, Westhofen M. Multiple primary carcinomas in patients with head and neck malignancies. *Laryngorhinootologie* 2000; 79(12):711-8.
275. Lapela M, Grenman R, Kurki T, Joensuu H, Leskinen S, Lindholm P, Haaparanta M, Ruotsalainen U, Minn H. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 197(1):205-11.
276. Greven KM, Williams DW, 3rd, Keyes JW, Jr., McGuirt WF, Watson NE, Jr., Randall ME, Raben M, Geisinger KR, Cappellari JO. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994; 74(4):1355-9.
277. Haberkorn U, Strauss LG, Reisser C, Haag D, Dimitrakopoulou A, Ziegler S, Oberdorfer F, Rudat V, van Kaick G. Glucose uptake, perfusion, and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry. *J Nucl Med* 1991; 32(8):1548-55.
278. Blodgett TM, Fukui MB, Snyderman CH, Branstetter B, McCook BM, Townsend DW, Meltzer CC. Combined PET-CT in the head and neck: part 1. Physiologic, altered physiologic, and artifactual FDG uptake. *Radiographics* 2005; 25(4):897-912.
279. Hafidh MA, Lacy PD, Hughes JP, Duffy G, Timon CV. Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2006; 263(9):853-9.
280. Wax MK, Myers LL, Gona JM, Husain SS, Nabi HA. The role of positron emission tomography in the evaluation of the N-positive neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(3):163-7.
281. Schiepers C, Hoh CK. Positron emission tomography as a diagnostic tool in oncology. *Eur Radiol* 1998; 8(8):1481-94.
282. Arunachalam PS, Putnam G, Jennings P, Messersmith R, Robson AK. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; 27(5):409-11.
283. Andrie J, Scharinger VH, Schwentner I, Deibl M, Sprinzl GM. Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate? *J Laryngol Otol* 2009; 123(8):885-8.
284. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Golding RP, Meyer CJ, Snow GB. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250(1):11-7.
285. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with

head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(10):712-20.

286. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, Stennert E. 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* 2000; 123(3):294-301.

287. Johansen J, Eigtved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope* 2002; 112(11):2009-14.

288. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, Pruijm J, van der Laan BF, Vaalburg W, Hoekstra OS, Comans EF, Vissink A, Leemans CR, Roodenburg JL. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(8):1024-30.

289. Bongers V, Hobbelink MG, van Rijk PP, Hordijk GJ. Cost-effectiveness of dual-head 18F-fluorodeoxyglucose PET for the detection of recurrent laryngeal cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2002; 17(3):303-6.

290. Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, Bridji B, Digue L. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(7):1190-5.

291. Gordin A, Golz A, Keidar Z, Daitzchman M, Bar-Shalom R, Israel O. The role of FDG-PET/CT imaging in head and neck malignant conditions: impact on diagnostic accuracy and patient care. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2007; 137(1):130-7.

292. Freyschmidt JAR, Vogl TJ. *Handbuch Diagnostische Radiologie: Kopf-Hals*. Springer, 2001.

293. Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ. (18)F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck* 2010; 32(3):319-25.

294. Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 1998; 108(2):250-6.

295. Petit T, Georges C, Jung GM, Borel C, Bronner G, Flesch H, Massard G, Velten M, Haeghele P, Schraub S. Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. *Ann Oncol* 2001; 12(5):643-6.

296. Deleyiannis FW, Weymuller EA, Jr., Garcia I, Potosky AL. Geographic variation in the utilization of esophagoscopy and bronchoscopy in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(11):1203-10.

297. Weston AP, Sharma P, Mathur S, Banerjee S, Jafri AK, Cherian R, McGregor D, Hassanein RS, Hall M. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9):1657-66.
298. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8):1930-6.
299. Lin K, Patel SG, Chu PY, Matsuo JM, Singh B, Wong RJ, Kraus DH, Shaha AR, Shah JP, Boyle JO. Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck* 2005; 27(12):1042-8.
300. Benninger MS, Shariff A, Blazoff K. Symptom-directed selective endoscopy: long-term efficacy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127(7):770-3.
301. de Vries N, Van der Waal I, Snow GB. Multiple primary tumours in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15(1):85-7.
302. Shaha A, Hoover E, Marti J, Krespi Y. Is routine triple endoscopy cost-effective in head and neck cancer? *Am J Surg* 1988; 155(6):750-3.
303. Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo SE. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(2):288-95.
304. Muto M, Katada C, Sano Y, Yoshida S. Narrow band imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(7 Suppl 1):16-20.
305. Lee YC, Lin JT, Chiu HM, Liao WC, Chen CC, Tu CH, Tai CM, Chiang TH, Chiu YH, Wu MS, Wang HP. Intraobserver and interobserver consistency for grading esophagitis with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(2):230-6.
306. Piedbois P, Mazon JJ, Haddad E, Coste A, Martin M, Levy C, Raynal M, Pavlovitch JM, Peynegre R, Pierquin B. Stage I-II squamous cell carcinoma of the oral cavity treated by iridium-192: is elective neck dissection indicated? *Radiother Oncol* 1991; 21(2):100-6.
307. Yuen AP, Wei WI, Lam LK, Ho WK, Kwong D. Results of surgical salvage of locoregional recurrence of carcinoma of the tongue after radiotherapy failure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106(9):779-82.
308. Fakhri AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989; 158(4):309-313.
309. van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. Diagnostic evaluation of the neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31(4):601-20.
310. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau WF. Treatment of neck nodes in oral cancer. *Surg Oncol* 1992; 1(1):73-8.

311. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck* 1993; 15(4):308-12.
312. Grandi C, Mingardo M, Guzzo M, Licitra L, Podrecca S, Molinari R. Salvage surgery of cervical recurrences after neck dissection or radiotherapy. *Head Neck* 1993; 15(4):292-5.
313. Vandenbrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, Saravane D, Cachin Y, Micheau C. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer* 1980; 46(2):386-90.
314. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120(7):699-702.
315. Dias FL, Kligerman J, Matos de Sa G, Arcuri RA, Freitas EQ, Farias T, Matos F, Lima RA. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125(1):23-9.
316. Wolfensberger M, Zbaeren P, Dulguerov P, Muller W, Arnoux A, Schmid S. Surgical treatment of early oral carcinoma-results of a prospective controlled multicenter study. *Head Neck* 2001; 23(7):525-30.
317. Bier J. Radical neck dissection versus conservative neck dissection for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Recent Results Cancer Res* 1994; 134:57-62.
318. Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, Manni JJ, Knegt P, Marres HA, Spoelstra HA, de Boer MF, van der Mey AG, Bruaset I, Ball V, Weisberger E, Radpour S, Kruyt RH, Joosten FB. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(5):1027-32.
319. Stokkel MP, ten Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg* 2000; 231(2):229-34.
320. Hafidh MA, Lacy PD, Hughes JP, Duffy G, Timon CV. Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(9):853-9.
321. Resolution. Frankfurt/Main: AWMF, 2013. (Accesed July 2, 2015, at http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/Forschung_und_Lehre/AWMF-Resolution_Wiss-Anerkennung-LL-Arbeit.pdf.)
322. Literaturbeurteilungsformulars des Guidelines International Network No author listed. (Accesed July 2, 2015, at <http://www.g-i-n.net>.)

EIDESTÄTTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Simon Nadim Sammain, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Diagnoseverfahren zur Beurteilung des Mundhöhlenkarzinoms– eine Analyse der vorliegenden Evidenz“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung am Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom und Darlegung der Weiterentwicklung über die Leitlinienmethodik hinaus

Diese Promotion stellt einen Anteil zum Evidenzbericht der S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2, 3] dar. Die Verbindung von Promotion und Leitlinienevidenzbericht erfolgte unter Berücksichtigung der AWMF Resolution der „Anerkennung der Leitlinienarbeit als Forschungsleistung“ [321].

Naturgemäß erfolgte die Festlegung der Schlüsselfragen und Ausgestaltung der Suchkriterien durch die nominierten Fachexperten der Leitliniengruppe. Die Durchführung der Recherche erfolgte durch eine Fachkraft für Literaturrecherche unter Einbindung des Doktoranden. Ebenso war die weitere methodische Planung zur Umsetzung der Beantwortung der Schlüsselfragen Teil der Promotionsarbeit.

Die folgenden Beiträge im Einzelnen wurden im Rahmen des Leitlinienprojektes durch den Doktoranden vollkommen eigenständig erbracht.

- a) Die 117 relevanten Studien zur Beantwortung der fünf Key Questions für die Erstellung der S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" [2, 3] wurden im Volltext durchgearbeitet und bzgl. der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.
- b) Alle Studien wurden mit einem Evidenzgrad (EG) bzgl. der methodischen Qualität versehen. Hierzu wurde das Grading-System der SIGN-90-Leitlinie angewandt [4].
- c) Es erfolgte die systematische Daten-Extraktion der 117 relevanten Studien mittels des Literaturbeurteilungsformulars des Guidelines International Network [322] auf deren Basis die Empfehlungen für die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" konsentiert wurden.

Alle Arbeitsschritte erfolgten entsprechend der methodischen Anforderungen an eine S3 Leitlinie in Doppelbewertung durch einen zweiten unabhängigen Beurteiler mit entsprechendem Abgleich der Ergebnisse bzw. Diskussion der Unterschiede mit dem Doktoranden.

Über die Leitlinien hinausgehend erfolgten folgende Anteile, die ausschließliche und originäre Bestandteile der Promotion sind:

- a) Identifikation einer Methodik zur zusammenfassenden Darstellung der Studien („vote-count“ [20]).

- b) Umsetzung der identifizierten Studiendaten in einem „vote-count“ [20].
- c) Abgleich der Leitlinienempfehlungen mit den Ergebnissen des vote-counts und entsprechende Diskussion der Nachvollziehbarkeit der Empfehlungen der Expertengruppe.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

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

PUBLIKATIONSLISTE

Wissenschaftliche Veröffentlichungen:

Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P: Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. World J Surg 2007;31:511-21

Dissertation:

„Indikationsstellung und Prognosefaktoren bei der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen“. Dissertation an der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig 2010 (<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:15-qucosa-63899>)

DANKSAGUNG

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser wissenschaftlichen Arbeit unterstützt haben.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Alexander Nast, der diese Arbeit selbst in seinen wohlverdienten Ferien mit seinen Ideen und vielen fachkundigen Kommentaren immer wieder vorangetrieben hat und stets ein offenes Ohr für alle anfallenden Probleme gehabt hat.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Bruder Adel. Seine Hilfen zur Motivation und moralische Unterstützung waren unschlagbar.

Auch meinem Bruder Viktor, der viel Zeit in die Korrektur der Arbeit investiert hat, bin ich besonders dankbar. Zahlreiche Kommata- und Rechtschreibfehler, die mein Gehirn einfach nicht mehr wahrnehmen wollte, flogen dank seiner Hilfe hinaus.

Katharina Maul bin ich dankbar für die vielen Verbesserungsvorschläge und Formatierungshilfen.

Des Weiteren danke ich dem Team der dEBM, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Meiner Freundin Johanna gilt mein inniger Dank für die stete Ermutigung und die vielen nützlichen Tipps bei der Erstellung des Schriftenverzeichnisses.

Nicht zuletzt gebürt meinen Eltern Dank für die Unterstützung jeglicher Art, die weit über das Korrekturlesen des Manuskriptes hinausging.