

Jörg Kälber

Dr. med. dent.

### **Orofaciale Tumoren, Sonographie. Prognostische und prädiktive Kriterien.**

Geboren am 07.10.1974 in Pforzheim

Reifeprüfung am 17.06.1994

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS 1995 bis SS 2000

Physikum am 03.04.1998

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 21.12.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. U. Mende

In einer an der Radiologischen Universitätsklinik Heidelberg durchgeführten retrospektiven Arbeit wurden auf Basis von Krankenakten und Sonographien 154 primäre Karzinome von Mundhöhle / Oropharynx sowie 320 befallene Lymphknoten bei 154 Patienten im Zeitraum 1994 bis 2001 ausgewertet.

Ziel war es zu klären, ob sich prognostische Aussagen aus den sonographisch ermittelten Parametern Durchmesser, Volumen, Echogenität und Vaskularisation von Primärtumoren und Lymphknoten und deren M/Q-Quotienten vor und nach neoadjuvanter Radiochemotherapie sowie dem histologisch bestimmten Remissionsverhalten ableiten lassen.

Die statistische Auswertung zwischen den Patientengruppen ohne und mit Rezidiv sowie den Untergruppen Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv, Zweitumor und Fernmetastasierung erfolgte anhand des Student T-Test. Bei statistisch signifikanten Unterschieden wurden Überlebenskurven nach Kaplan und Meier berechnet und mit dem Log-Rank-Test überprüft. Prognosebestimmende Zielgrößen waren rezidivfreies und Gesamtüberleben.

Für das Gesamtüberleben im Untersuchungszeitraum weist der Log-Rank-Test einen statistisch hoch signifikanten Überlebensvorteil aus für die rezidivfreie Gruppe sowohl zu den Patienten mit Rezidiv wie den Untergruppen lokales, nodales und distantes Rezidiv sowie den Zweittumoren (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Die histologische Remissionsanalyse (Student T-Test) zeigte in der rezidivfreien Gruppe signifikant weniger häufig vitale Tumorzellen in Primärtumor (PT) oder Lymphknoten (LK)

als bei Gesamtrezidiv (PT:  $p=0,025$ ; LK:  $p<0,0001$ ), Lokalrezidiv (PT:  $p=0,0086$ ; LK:  $p=0,0001$ ), Lymphknotenrezidiv (LK:  $p=0,0001$ ), Zweittumor (LK:  $p=0,0001$ ) oder Fernmetastasierung (LK:  $p=0,0002$ ).

Statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben zeigten Patienten mit nach neoadjuvanter Therapie lokaler bzw. nodaler kompletter Remission (Log Rank-Test jeweils  $p=0,01$ ) zu den Patienten mit Tumorresiduen.

Für die Primärtumoren wies das sonographisch ermittelte prätherapeutische Volumen hinsichtlich des Gesamtüberlebens eine signifikante prognostische Schwelle von 15 ml (Log Rank-Test,  $p=0,032$ ) auf.

Nach Radiochemotherapie war die Echogenitätsabnahme der Primärtumoren signifikant geringer (Student T-Test) bei Rezidivfreiheit als bei Gesamtrezidiv ( $p<0,02$ ), Lokalrezidiv ( $p=0,024$ ) oder Lymphknotenrezidiv ( $p=0,026$ ). Die Restdurchblutung war bei Lokalrezidiv signifikant ( $p=0,026$ ) höher, der absolute und relative Rückgang der Gefäßdichte geringer ( $p=0,006$  bzw.  $p=0,01$ ) als bei Rezidivfreiheit. Analog fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil (Log Rank-Test) für das Gesamtüberleben bei einer Restgefäßdichte von  $<2,5$  in einer Skala von 0 bis 4 ( $p=0,0003$ ) bzw. bei absoluter Abnahme der Perfusion ( $p<0,0001$ ).

Für die Lymphknoten waren die maximalen Durchmesser vor wie nach Radiochemotherapie statistisch signifikant (Student T-Test) kleiner bei Rezidivfreiheit als bei Gesamtrezidiv ( $p=0,006$  /  $p=0,002$ ), Lymphknotenrezidiv ( $p=0,006$  /  $p=0,0003$ ), Zweittumor ( $p=0,03$  /  $p=0,028$ ) und Fernmetastasierung ( $p<0,05$  /  $p<0,05$ ). Bei den Lokalrezidiven wies der Wert nach neoadjuvanter Therapie mit  $p=0,009$  statistische Signifikanz, der Wert vor Therapie mit  $p=0,069$  eine Tendenz auf. Nach Radiochemotherapie war die Echogenitätszunahme der Lymphknoten signifikant geringer bei Lokalrezidivierung (Student T-Test:  $p=0,0086$ ) als bei Patienten ohne nachfolgendes Rezidiv. Die Restdurchblutung war bei Gesamtrezidiv ( $p=0,0006$ ), Lokalrezidiv ( $p=0,0007$ ), Lymphknotenrezidiv ( $p<0,0001$ ) und Fernmetastasierung ( $p=0,0012$ ) signifikant höher, der absolute und relative Rückgang der Gefäßdichte bei Gesamtrezidiv ( $p=0,0014$  bzw.  $p=0,0004$ ), Lokalrezidiv ( $p=0,0003$  bzw.  $p=0,0002$ ), Lymphknotenrezidiv ( $p=0,0005$  bzw.  $p=0,0003$ ) und Fernmetastasierung ( $p=0,05$  bzw.  $p=0,0087$ ) geringer als bei Rezidivfreiheit. Analog fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil (Log Rank-Test) für das Gesamtüberleben bei einer Restgefäßdichte von  $<2,5$  in einer Skala von 0 bis 4 ( $p<0,0001$ ) bzw. bei absoluter Abnahme der Perfusion ( $p<0,0001$ ).

Unter multivariater Analyse (schrittweise Diskriminanzanalyse) zeigte neben dem histologischen Remissionsverhalten die Durchblutung des Primärtumors bzw. der Lymphknoten nach Abschluss der präoperativen Therapie die stärkste unabhängige prognostische Aussagekraft. Darüberhinaus hatte die Durchblutung des Primärtumors ( $p < 0,0001$ ) als auch der Lymphknoten im Student-T-Test ( $p < 0,0001$ ) prädiktive Aussagekraft hinsichtlich des Remissionsverhaltens von Primärtumor und Lymphknoten.

Die Untersuchung der Parameter Geschlecht, Tumordurchmesser, Lymphknotenvolumen, M/Q-Quotient im Hinblick auf die Zielsetzung ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Damit konnte gezeigt werden, dass die Sonographie durch die Beurteilung morphologischer und struktureller Parameter bei Patienten mit orofacialen Tumoren wichtige Hinweise zu Prognoseeinschätzung und Therapieplanung liefert. Korrelierend zur Histologie sind dabei Restdurchblutung und relative Änderung der Gefäßdichte (Neovaskularisation) nach neoadjuvanter Therapie die aussagekräftigsten sonographischen Parameter.