

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. M. Ehrenfeld



Analyse von Komorbiditäten mittels Staging-Untersuchungsverfahren bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen- Gibt es Unterschiede zwischen CT und PET/CT?

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katharina Röggl

aus Wien, Österreich

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Sven Otto

Mitberichterstatter: PD Dr. Philipp Baumeister
Prof. Dr. Eberhard Fischer-Brandies

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Dr. Matthias Tröltzsch

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 20.08.2020

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	4
1.1. Grundlegende Informationen über das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle	4
a. Epidemiologie	4
b. Anatomische Einteilung.....	4
c. (p)TNM-Klassifikation	7
d. Ätiologie und Risikofaktoren.....	11
e. Eigenschaften der Mundhöhlenkarzinome und Prognose	12
1.2. Diagnostik	14
a. Primärdiagnostik: Klinische Untersuchung.....	14
b. Bildgebende Verfahren und weitere Diagnostik.....	15
c. Computertomografie	17
d. PET/CT	19
e. PET/CT und CT im Vergleich.....	22
1.3. Komorbidität	24
a. Definition und Bedeutung.....	24
b. Erhebung.....	25
c. Der Charlson Komorbiditätsindex	28
d. Komorbidität in Zusammenhang mit der Prognose	30
1.4. Zielsetzung	33
2. Patienten und Methoden	34
2.1. Studiendesign	34
2.2. Datenerhebung	35
Untersuchungsprotokolle.....	35
Bewertung der Komorbiditäten	37
2.3. Studienvariablen	38
2.4. Statistische Analyse	38
3. Ergebnisse	39
3.1. Allgemeine Beschreibung des Studienkollektivs	39
3.2. Resultate in Abhängigkeit der primären Prädiktor-Variable „Methodik der Staging-Untersuchung“	44

4. Diskussion.....	47
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	48
4.2. Bewertung der Ergebnisse und Diskussion.....	48
4.3. Limitationen.....	53
5. Zusammenfassung.....	56
6. Literaturverzeichnis.....	57
7. Abbildungsverzeichnis	67
8. Tabellenverzeichnis.....	68
9. Anhang.....	69
9.1. Abkürzungsverzeichnis.....	69
9.2. Danksagung.....	70
9.3. Copyright.....	71

1. Einleitung

1.1. Grundlegende Informationen über das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

a. Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich etwa 450.000 Menschen neu an einem bösartigen Tumor, davon etwa 13.000 an einem Karzinom der Mundhöhle und des Rachens (1). Die häufigste bösartige Neubildung innerhalb der Mundhöhle ist das Plattenepithelkarzinom mit einem relativen Anteil von 90% (2) bis 95% (3).

Männer sind in der Regel häufiger von einem oralen Plattenepithelkarzinom betroffen als Frauen. In Deutschland liegt die Inzidenz bei 23,0/100.000 für die Männer und 9,0/100.000 für die Frauen. Diese geschlechterspezifischen Unterschiede ergeben sich durch den erhöhten Tabak- und Alkoholkonsum unter der männlichen Bevölkerung (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 63 Jahren und ist damit 3 Jahre niedriger als bei den Frauen (1).

Die relative Überlebensrate für Mundhöhlen- und Rachentumore nach fünf Jahren beträgt für Männer 48%, für Frauen 59% (1, 4).

Typische Lokalisation mit Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms des Mund und Rachenraums sind der Mundboden (36,2%), die Zunge (21,8%), die Mundschleimhaut (15,1%), der Gaumen (8,1%), andere Teile des Mundes (10,2%), die Lippe (8,1%), die Tonsillen (2,3%), und der Oropharynx (1,9%)(5, 6).

b. Anatomische Einteilung

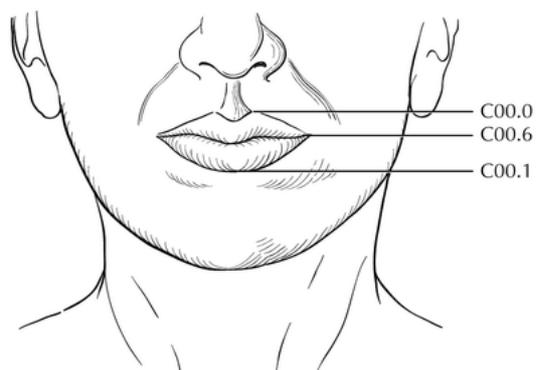
Die Mundhöhle ist ein anatomisch genau definierter Bereich. Ventral wird sie durch den Übergang der äußeren Haut der Lippe zum Lippenrot begrenzt. Dorsal oben durch den Übergang von hartem zu weichem Gaumen. Eine durch die Papillae circumvallatae gebildete Linie bildet dorsal unten die Grenze. Lateral sind die anterioren Tonsillenstränge die Begrenzung (7).

In folgender Tabelle sind die spezifischen anatomischen Bereiche der Mundhöhle, an denen ein Mundhöhlenkarzinom auftreten kann, wie sie von der World Health

Organization (WHO) in der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für Onkologie- dritte Ausgabe beschrieben wurden, gelistet (7):

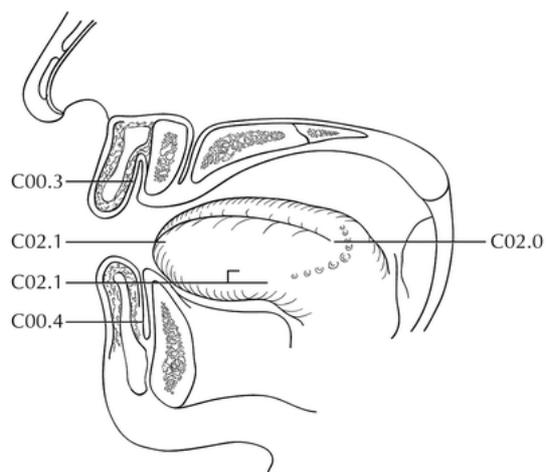
Anatomische Beschreibung
Lippe
Äußere Oberlippe
Äußere Unterlippe
Äußere Lippe
Schleimhaut der Oberlippe
Schleimhaut der Unterlippe
Lippenschleimhaut
Lippenkommissur
Lippe, mehrere Teilbereiche überlappend
Lippe
Zunge
Dorsale Oberfläche der Zunge
Zungenrand
Ventrale Oberfläche der Zunge
Vordere 2/3 der Zunge
Zunge, mehrere Bereiche überlappend
Zunge
Zahnfleisch
Oberkieferzahnfleisch
Unterkieferzahnfleisch
Zahnfleisch
Mundboden
Vorderer Teil des Mundbodens
Seitlicher Teil des Mundbodens
Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend
Mundboden
Gaumen
Harter Gaumen
Übergangsbereich zwischen hartem und weichem Gaumen
Gaumen
Sonstige Teile des Mundes
Wangenschleimhaut
Vestibulum oris
Retromolarregion
mehrere Teilbereiche überlappend
Mund

TABELLE 1. INTERNATIONALE KLASSIFIKATION DER KRANKHEITEN FÜR ONKOLOGIE-DRITTE AUSGABE



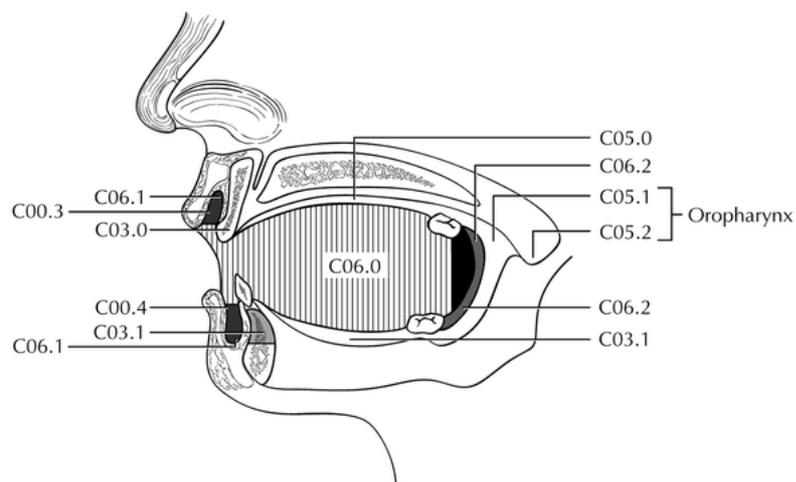
© by AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. 2017

ABBILDUNG 1. ANATOMISCHE BEREICHE DER LIPPE(7)



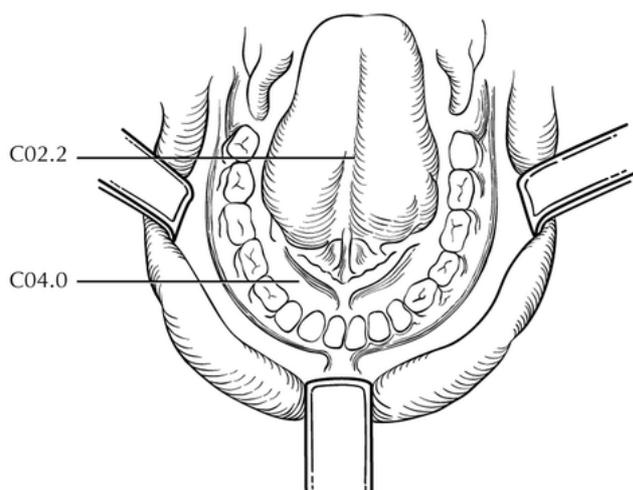
© by AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. 2017

ABBILDUNG 2. ANATOMISCHE BEREICHE DER MUNDHÖHLE (7)



© by AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. 2017

ABBILDUNG 3. ANATOMISCHE BEREICHE DER MUNDHÖHLE(7)



© by AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. 2017

ABBILDUNG 4. ANATOMISCHE BEREICHE DER MUNDHÖHLE (7)

c. (p)TNM-Klassifikation

Das TNM-System dient der standardisierten Klassifikation von Tumoren. Als weltweit angewandte einheitliche Nomenklatur hilft das TNM-System Klinikern bei der Behandlungsplanung, gibt Hinweise auf die Prognose, erleichtert die Kommunikation zwischen Behandlungszentren und hilft bei der Auswertung von Behandlungsergebnissen. Somit unterstützt es die klinische Forschung und ermöglicht die Entwicklung neuer Therapieoptionen (7, 8).

Das TNM-System setzt sich zusammen aus T für **Tumor** (Ausdehnung und topographische Lage), N für **Nodus** (Zustand der regionalen Lymphknoten), und M für **Metastasen** (Nachweisbarkeit von Fernmetastasen). Es ist tumor- und lokalisationsbezogen, das bedeutet jeder Tumor hat eine eigene Klassifikation. Nach abgeschlossener Diagnostik kann das Karzinom der entsprechenden TNM-Klassifikation zugeordnet werden. Eine endgültige Einteilung kann jedoch erst anhand des pathologischen Ergebnisses nach chirurgischer Resektion des Tumors und zervikaler Lymphknotenausräumung erfolgen (9).

Die 2017 erschienene 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation beinhaltet zwei wesentliche Änderungen im Staging-Verfahren für Kopf-Hals-Tumore. Die erste Veränderung betrifft die T-Kategorie, welche nun auch die Invasivität des Tumors (DOI = depth of invasion) einbezieht. DOI wird definiert als die Invasivität eines Tumors unabhängig von

exophytisch wachsenden Anteilen. Zur Messung von DOI wird eine Horizontale durch die Basalmembran des umliegenden Plattenepithels gebildet und darauf eine Perpendikuläre zum tiefsten Punkt des Tumors gezogen. Diese Strecke kann dann in mm gemessen werden und ergibt den DOI-Wert. Die zweite Änderung betrifft die N-Kategorie, welche nun um den Parameter ENE (= extranodal extension) erweitert wurde. ENE wird definiert als die Extension einer Metastase durch die Lymphknotenkapsel ins umliegende Gewebe, unabhängig von der Reaktion des Stromas. Es wird nur unterschieden, ob ENE negativ oder positiv ist. ENE ist positiv (ENE +) sobald die Kapsel um >2mm überschritten wurde (7).

Nach der achten Auflage der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) gilt für Karzinome der Lippe und Mundhöhle (7):

T-Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤2cm, ≤5mm depth of invasion (DOI)
T2	Tumor ≤2cm und DOI > 5mm und ≤ 10mm Tumor > 2cm aber ≤ 4cm und ≤10mm DOI
T3	Tumor > 4cm oder jeder Tumor > 10mm DOI
T4	a. Mundhöhle: Tumor infiltriert nur die angrenzenden Strukturen (z.B. durch den kortikalen Knochen der Mandibula oder Maxilla, oder den Sinus maxillaris, oder die Gesichtshaut) b. Mundhöhle: Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis und/oder umschließt die A. carotis interna
N-Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem solitären, ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3cm in größter Ausdehnung, ENE (-)
N2	Metastase(n) in einem solitären, ipsilateralen Lymphknoten, > 3cm, aber ≤ 6cm in größter Ausdehnung oder in multiplen Lymphknoten ≤ 6cm in größter Ausdehnung oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten ≤ 6cm in größter Ausdehnung, ENE (-)

N2a	Metastase(n) in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten > 3cm, aber ≤6cm in größter Ausdehnung, ENE (-)
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten ≤6cm in größter Ausdehnung, ENE (-)
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten ≤6cm in größter Ausdehnung, ENE (-)
N3	Metastase(n) in Lymphknoten >6cm in größter Ausdehnung, ENE (-), oder Metastase in einem/mehreren Lymphknoten und klinisch ENE (+)
N3a	Metastase in Lymphknoten größer als 6cm und ENE (-)
N3b	Metastase in einem/mehreren Lymphknoten und klinisch beurteilte ENE(+)
M-Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastase
M1	Fernmetastase

TABELLE 2. TNM-KLASSIFIKATION DER AJCC 8. EDITION

Zusätzliche Kennzeichen:

Zur detaillierteren Beschreibung des Tumors gibt es verschiedene Präfixe, die ebenfalls Einfluss auf die Prognose haben, jedoch leider nicht überall angewandt werden (10).

- **C-Faktor (Präfix C)**

Der C-Faktor („certainty factor“) gibt an, welche diagnostische Basis der TNM-Klassifikation zugrunde liegt. Je nachdem welche Methode angewandt wurde, ist das Ergebnis „sicherer“ oder „weniger sicher“ (8, 11).

C1	diagnostische Standardverfahren, wie klinischer Untersuchungsbefund, konventionelle Röntgenaufnahme, etc.
C2	spezielle diagnostische Maßnahmen (z.B. CT, Sonografie, MRT, Biopsie)
C3	Ergebnisse der chirurgischen Exploration, Zytologie oder Biopsie
C4	Ergebnis nach definitivem chirurgischem Eingriff und pathologischer Untersuchung des Tumorsektates (gleichbedeutend mit pTNM)
C5	Ergebnisse nach Autopsie

- **Residualtumor-(R-) Klassifikation (Präfix R)**

Das Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors nach Behandlung wird durch das Symbol R beschrieben (8).

RX	Vorhandensein eines Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

- **Grading (Präfix G)**

Das Grading dient der histologischen Beschreibung eines Tumors. Hierzu werden histologische Beurteilungskriterien wie Zellreichtum, Zellpleomorphie, Mitoserate, das Fehlen oder Vorliegen von Nekrosen und Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz innerhalb von Tumorgewebe herangezogen. Umso besser der Tumor differenziert ist, desto besser die Prognose (11).

GX	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3/4	schlecht differenziert

Stadiengruppierung

Die Zuordnung des Tumors in ein Stadium ermöglicht eine prognostische Beurteilung, da die Gruppen ähnliche Überlebensraten aufzeigen. Diese Einteilung beruht jedoch auf rein deskriptiver Beschreibung des Tumors (T, N, M). Es werden keine zusätzlichen, prognostischen Faktoren benötigt (9). Das Hinzufügen des Komorbiditätsstatus zum TNM-Staging-System wurde schon von einigen Autoren empfohlen (12, 13).

Wenn T... ist	und N... ist	und M... ist	Dann ist das Tumorstadium...
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1, 2, 3	N1	M0	III
T4a	N0, 1	M0	IVA
T1, 2, 3, 4a	N2	M0	IVA
Irgendein T	N3	M0	IVB
T4b	Irgendein N	M0	IVB
Irgendein T	Irgendein N	M1	IVC

TABELLE 3. AJCC PROGNOSTISCHE STADIENGRUPPIERUNG (7)

d. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie eines oralen Plattenepithelkarzinoms (oPLECA) ist multifaktoriell. Es entsteht durch die unkontrollierte Proliferation oraler Keratinozyten, und ist durch die Invasion dieser maligne veränderten Zellen über die Basalmembran hinaus charakterisiert. Auslöser für diesen Prozess sind meist exogene Ursachen, aber auch endogene und genetische Ursachen sind möglich. (4).

Haupttrisikofaktoren für die Entstehung eines oralen Plattenepithelkarzinoms sind chronischer und häufiger Tabak- und Alkoholkonsum (14-17). Weltweit sind etwa 25% der oralen Tumore dem Tabakkonsum zuzuschreiben, 7-19% dem Alkoholabusus (4, 18). Studien zeigten, dass ein bis zu 6-fach höheres Risiko für Raucher und für schwere Trinker (>4 Gläser Alkohol/Tag) (19) besteht an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle zu erkranken, als ohne Zufuhr dieser Suchtmittel. Bei Kombination der beiden Faktoren liegt das Erkrankungsrisiko sogar bis zu 30-mal höher (20-22).

Auch chronische Entzündungen der Mundhöhle haben ein geringfügiges Potenzial maligne zu entarten. Folgende Läsionen bergen nach Angaben der WHO ein Risiko, im (langfristigen) Verlauf maligne zu entarten: die Leukoplakie, die Erythroplakie/Erythroleukoplakie, sowie die proliferative verruköse Leukoplakie. Präkanzeröse Konditionen sind der orale Lichen planus, Eisenmangelanämie, orale submuköse Fibrose, Syphilis, Xeroderma pigmentosum, Lupus erythematoses, Epidermolysis bullosa dystrophicans (17, 23).

Der Einfluss onkogener Viren auf die Entstehung eines oralen Plattenepithelkarzinoms wird derzeit kontrovers diskutiert. Eine HPV-Infektion mit den High-Risk-Subtypen-16 und -18 könnte hierbei von Relevanz sein. Jedoch überwiegen gleichzeitig bestehende Noxen wie Nikotin oder Alkohol definitiv in der Ätiologie (24-26).

Weitere Risikofaktoren sind schlechte Mundhygiene, hohe Strahlenbelastung, ein geschwächtes Immunsystem, sowie Kauen von Betelnüssen. Das Kauen von Betelnüssen ist eine verbreitete Gewohnheit in Südostasien, den pazifischen Inseln und vielen anderen Gebieten und spielt dort eine große Rolle in der Entstehung dieser Tumore (4). Das kanzerogene Potenzial der genannten Risikofaktoren ist abhängig von der Dosis und der Häufigkeit der Zufuhr (18).

e. Eigenschaften der Mundhöhlenkarzinome und Prognose

Kopf-Hals-Karzinom (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC) ist der Überbegriff für in diesem Bereich an verschiedenen Lokalisationen vorkommende Karzinome. Sie treten in der Mundhöhle, dem Pharynx (Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx), dem Larynx, der Nase und in den Nasennebenhöhlen, sowie den Speicheldrüsen auf (11).

Plattenepithelkarzinome wachsen lokal infiltrierend und destruierend, das bedeutet über die Basalmembran hinaus und metastasieren lokal in die Lymphknoten und potentiell spät hämatogen. Mit der Fähigkeit zu metastasieren erfüllen sie alle Kriterien der Malignität. Die klinische Inzidenz von Fernmetastasen liegt zwischen 4 und 33%. Ihr Auftreten hängt von der anatomischen Lage des Karzinoms in der Mundhöhle, der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus ab. Häufiger betroffen sind Patienten mit Tumoren der Stadien T3/T4 und Patienten mit Lymphknotenbefall in Level IV (27-29). Orale Plattenepithelkarzinome metastasieren primär in die regionalen Lymphknoten. Die

von Fernmetastasen häufig betroffenen Organe sind die Lunge (45-55%), der Knochen (3-10%), und die Leber (<5%) (4, 30).

Die Prognose für Patienten mit oPLECA ist abhängig vom Tumorstadium, der anatomischen Lokalisation, der Invasivität des Tumors, dem Grad der Differenzierung (Grading G1/2/3), dem zellulären Verhalten des Tumors, sowie Lymphknoten- und/oder extrakapsuläre Ausbreitung. Die Behandlung betreffend spielt der Resektionsrand, die vollständige Entfernung zervikaler Lymphknotenmetastasen, die Radiotherapie und/oder die Chemotherapie eine Rolle. Den Patienten betreffend muss das Alter, das Geschlecht, Risikofaktoren, die Ethnie, sozioökonomische Faktoren, Verzögerungen in der Diagnose und Komorbiditäten berücksichtigt werden. Die Prognose ist generell besser bei früher Diagnose, gut differenzierten PLECAs, welche noch nicht metastasiert haben, R0-Resektionsstatus, sowie vollständiger Entfernung befallener Lymphknoten. Die Lokalisation betreffend haben orale Plattenepithelkarzinome der Zunge, des weichen Gaumens und des Mundbodens die schlechteste Prognose(31, 32) .

1.2. Diagnostik

Grundlage für die Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle ist eine Staging-Untersuchung. Sie wird bei jedem Patienten präoperativ durchgeführt, um umfassende Informationen über die Art und Ausdehnung des Tumors, sowie über mögliche loko-regionäre- oder Fernmetastasierungen zu erhalten (11).

a. Primärdiagnostik: Klinische Untersuchung

Jede Mundschleimhautveränderung, die über zwei Wochen besteht und keiner anderen Erkrankung/Ursache zugeordnet werden kann, ist malignitätsverdächtig und muss von einem Spezialisten untersucht werden (33). Leider suchen betroffene Patienten oft erst verspätet einen Arzt auf, da klinische Symptome, wie Schmerzen, meist erst mit zeitlicher Verzögerung auftreten und die Veränderungen daher nicht sofort bemerkt werden. Vor allem Zahnärzte, aber auch andere Ärzte (MKG-Chirurg, HNO- oder Hausärzte), welche in regelmäßigen Abständen die Mundhöhle der Patienten untersuchen, sind gefordert durch eine systematische Untersuchung jegliche Veränderung der Mundschleimhaut frühzeitig zu erkennen und Malignitätsverdächtiges an einen Spezialisten zu überweisen. Eine frühzeitige Diagnose und daraus folgend ein früher Behandlungsbeginn verbessert die Prognose (34). Typisches Erscheinungsbild ist ein zentrales Ulkus, umgeben von einem Randwall. Häufig ist der Befund auch keratinisiert, was an der Leukoplakie erkennbar ist. Anamnestisch bestehende Risikofaktoren (Tabak- und Alkoholkonsum) können einen bestehenden Verdacht auf ein oPLECA verschärfen (33).

Malignitätsverdächtig sind bei über zwei wöchigem Fortbestehen folgende klinische Befunde (33) :

- weiße oder rote Flecken auf der Mundschleimhaut
- Schleimhautdefekt oder Ulzeration
- Schwellungen im Bereich der Mundhöhle
- Zahnlockerungen, die nicht mit einer Parodontalerkrankung assoziiert sind
- Persistierendes, speziell einseitiges Fremdkörpergefühl
- Schmerzen
- Schluckstörungen oder Schmerzen beim Schlucken
- Schwierigkeiten beim Sprechen
- Verminderte Zungenbeweglichkeit

- Taubheitsgefühl an Zunge, Zähnen oder Lippe
 - Unklare Blutungen
 - Schwellungen am Hals
 - Foetor ex ore
- Veränderung der Okklusion

Besteht bei der klinischen Untersuchung der Verdacht auf eine maligne Veränderung, so muss eine Biopsie zur histologischen Abklärung genommen werden. Wird hierdurch der Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom bestätigt, werden weitere Diagnoseschritte eingeleitet. Meist ist dann eine stationäre Aufnahme der Patienten erforderlich (23, 33).

b. Bildgebende Verfahren und weitere Diagnostik

I. Bildgebende Verfahren zur Diagnostik des Primärtumors

Zur bildgebenden Diagnostik des Primärtumors gehören der Ultraschall des Halses, die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopf-Halses, das Röntgen-Thorax oder CT-Thorax und für besondere Indikationsstellungen (siehe unten) die Positronenemissionstomographie/CT (PET/CT) (33).

Zur Basisdiagnostik gehört außerdem eine Panorama-Schichtaufnahme (PSA), welche vor Beginn der spezifischen Tumortherapie vorhanden sein sollte. Die PSA ist eine gute Übersichtsaufnahme zur Beurteilung des Zahnstatus und kann für strahlentherapeutische Zahnsanierungen zur Prävention einer Osteoradionekrose des Kieferknochens herangezogen werden. Häufig liegt bereits eine PSA beim Hauszahnarzt vor (33).

Die genaue Indikationsstellung für die einzelnen bildgebenden Untersuchungsmethoden ist in der S3 Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom der deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) festgelegt (33).

- **Diagnostik zur Feststellung der T-Kategorie**

Zur Bestimmung der lokalen Ausdehnung des Primärtumors sollte eine MRT oder CT durchgeführt werden. Derzeit gibt es keinen belastbaren Nachweis, dass eine der beiden Untersuchungsmethoden überlegen wäre. Patienten bevorzugen allgemein die CT

aufgrund der kürzeren Untersuchungsdauer. Zur Bestimmung der T-Kategorie spielt die FDG-PET-CT keine Rolle (33).

- **Diagnostik zum Nachweis einer Metastasierung**

Zur Bestimmung der zervikalen Lymphknotenmetastasen (N-Kategorie) sollte eine CT oder MRT von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur durchgeführt werden. Die MRT zeigte hier Vorteile gegenüber der CT in Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit (33). Sensitivität und Spezifität können in diesem Bereich durch das FDG-PET-CT verbessert werden. Die PET sollte immer im Hybridverfahren (PET-CT oder PET-MRT) Anwendung finden (33).

Derzeit kann eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB), außer im Rahmen von Studien, nicht empfohlen werden. In einigen Studien konnte die prognostische Relevanz der Sentinel-Lymphknoten zwar nachgewiesen werden, jedoch kann aufgrund der aufwendigen Histologie am SLN keine intraoperative Diagnose erfolgen (33).

- **Weitere bildgebende Diagnostik**

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumor (T3/T4) besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Tumorbefall der Lunge. Zu dessen Ausschluss sollte eine Thorax-CT durchgeführt werden (33).

Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf ein Rezidiv, welches mithilfe der CT und/oder MRT nicht eindeutig bestätigt oder widerlegt werden konnte, kann eine PET-CT durchgeführt werden. (33).

II. Biopsie und Histopathologie

Eine weitere Bedingung für den Beginn einer tumorspezifischen Therapie ist dessen histologische Bestätigung. Dazu benötigt man eine Gewebeentnahme, welche aus dem Randbereich des verdächtigen Befundes gewonnen werden soll. Gängige Methode ist die Entnahme mit dem Skalpell, aber auch eine Bürstenbiopsie unter Beachtung einer ausreichenden Tiefe ist möglich. Wichtig ist eine repräsentative Probeentnahme, um keine falsch negativen Befunde zu erhalten. Für den Pathologen sind außerdem klinisch relevante Informationen (Tumorlokalisierung und -größe) wichtig und müssen überliefert werden. Es empfiehlt sich eine Fotodokumentation des Befundes vor Probeentnahme. Bei klinisch eindeutigem Verdacht auf einen Tumor ist eine bildgebende Untersuchung vor

Probeentnahme sinnvoll, da die Biopsie zu einer lokalen Gewebereaktion führen kann und so das Kontrastmittelverhalten verändern kann. Wenn die Befundung der Probe unsicher ist, kann nach Absprache mit dem Pathologen eine weitere Biopsie entnommen werden (33).

Die Diagnostik und Therapieplanung des Mundhöhlenkarzinoms ist sehr komplex und erfordert eine patientenindividuelle interdisziplinäre Zusammenarbeit im Rahmen eines sogenannten Tumorboards. Dieses sollte die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Onkologie, Radiologie, Strahlentherapie, Pathologie und die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde beinhalten(33, 35, 36).

Viele Studien vergleichen die Beurteilung von Primärtumor, Knocheninvasion, Fernmetastasen sowie Lymphknotenstatus unter den einzelnen bildgebenden Untersuchungsverfahren (37, 38). Bis heute liegen keine Studien vor, welche die ceCT und die FDG-PET/CT in der Findung von Komorbiditäten bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom vergleichen. Dies war Ziel der hier vorliegenden Studie.

c. Computertomografie

1. Definition

Die Computertomographie (CT) ist ein bildgebendes Verfahren der Radiologie. Mit ihr kann eine überlagerungsfreie und maßstabgetreue Darstellung der Knochen und Weichgewebsstrukturen des Menschen in sehr kurzer Messzeit erzeugt werden. Durch die computergestützte Auswertung von aus verschiedenen Richtungen aufgenommenen Röntgenbildern werden digitale Schnittbilder rekonstruiert (39).

2. Anwendungsempfehlung

Im Rahmen der Diagnostik eines Plattenepithelkarzinoms empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) die Durchführung einer CT-Untersuchung der Kopf-Hals-Region, sowie des Thorax (33, 40).

- zur Festlegung der lokalen Ausdehnung (Kopf)
- zur Festlegung der N-Kategorie (Kopf-Hals)
- sowie bei fortgeschrittenem Tumorstadium (T3/T4) zum Ausschluss synchroner Zweitumore bzw. Filiae in der Lunge (Thorax-CT)

Eine Thorax-CT Aufnahme kann allen Kopf-Hals-Tumorpatienten angeraten werden, da Zweitkarzinome bevorzugt in dieser Region auftreten und diese mithilfe einer CT-Untersuchung sehr gut detektiert werden können. (41-43).

3. Funktionsweise der CT

Ein Computertomograph besteht aus einer rotierenden Röntgenröhre (Gantry) und 64 (oder mehr) beweglichen Detektoren. Im Zentrum der Gantry befindet sich ein Tisch, auf dem der Patient liegt. Die Detektoren empfangen die Röntgenstrahlen, welche am Körper unterschiedlich stark abgeschwächt werden, wandeln sie in elektrische Signale um und leiten sie an einen Computer weiter (11, 39, 44-46).

Im Computer werden die elektrischen Impulse in Bilder transformiert. Die elektrischen Signale beinhalten Informationen von der Röntgenabsorption der einzelnen untersuchten Zellverbände und werden als Hounsfieldseinheiten (HU) dargestellt. Mit der Hounsfieldskala wird die Abschwächung der Strahlen beim Durchdringen von Gewebe angegeben. Jedes Gewebe hat einen spezifischen Absorptionskoeffizienten, welche in Form von Grauwerten dargestellt wird. Die Hounsfieldskala wird durch die Absorptionskoeffizienten von Wasser (0 HU) und Luft (-1000 HU) festgelegt. Absorptionskoeffizienten liegen für Fett bei ca. -100 HU, Muskelgewebe bei etwa 50-100 HU, und Knochen bei bis zu 2000 HU. Die Fensterung hilft den Bildkontrast bestimmter Ausschnitte zu optimieren. So entsteht ein Bild, das aufgrund der verschiedenen Grauwerte die Strukturen des Menschen erkennen lässt (11, 39, 44-46).

Seit der Erfindung der Mehrschicht-CT 1998 können vier in Patientenlängsrichtung benachbarte Schichten gleichzeitig aufgenommen werden. Das Prinzip der Mehrschicht-Spiral-CT besteht in der gleichzeitigen Akquisition mehrerer Körperschichten mittels mehrzeiliger Detektorsysteme. Momentan sind bis zu 64 Schichten gleichzeitig erfassbar.

Technische Einstellungen

Die CT ist obligat mit i.v. Kontrastmittel (KM) durchzuführen. Das Kontrastmittel dient zur Dichteanhebung von Gefäßen und Organen. Die nichtionischen, nieder-osmolaren oder iso-osmolaren jodhaltigen KM werden während der Untersuchung mit einer Geschwindigkeit von 1-5ml/sek. appliziert. Zur Dosisreduktion kann die Untersuchung statt mit 120 kV mit geringerer Röhrenspannung (70-100kV) durchgeführt werden. Um ein Rauschen zu verhindern sollte dann der Röhrenstrom erhöht werden.

Die Schichtdicke ist möglichst dünn zwischen 3-4mm zu wählen (39, 47).

d. PET/CT

1. Definition

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein bildgebendes nuklearmedizinisches Verfahren, welches metabolische Vorgänge des Körpers darstellt. Die gerätetechnische Kombination aus einem Positronen-Emissions-Tomographen und einem Computertomographen, PET/CT genannt, kommt seit den 90er Jahren zur Anwendung. Sie besteht aus einer gemeinsamen Gantry und einer integrierten Patientenliege. Durch die Kombination der hochauflösenden morphologischen Bilder der Computertomographie mit den funktionellen Informationen gegeben durch den PET-Scanner, kann eine exakte Lokalisation der mit Tracern markierten Gewebe in nur einem Untersuchungsgang stattfinden (48-51).

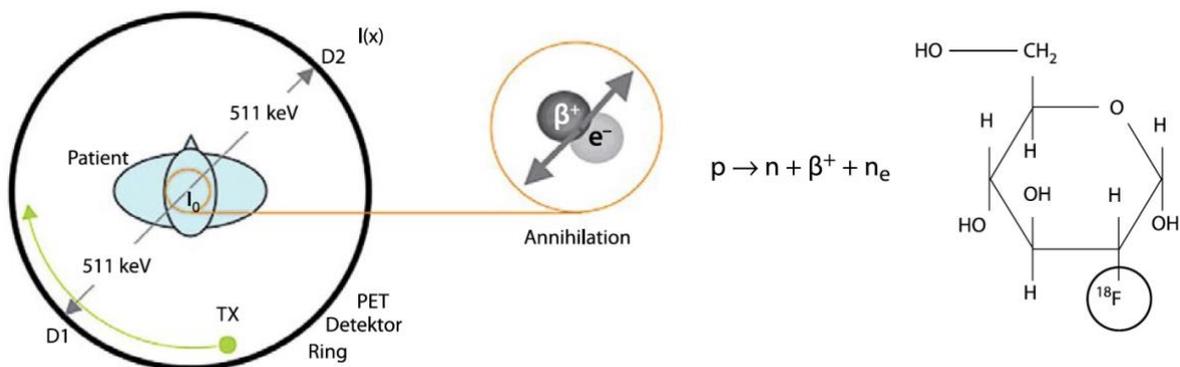
2. Anwendungsempfehlung für die 18F-FDG-PET/CT beim Plattenepithelkarzinom

Die PET/CT hat im Rahmen der Staging-Untersuchung eines oralen Plattenepithelkarzinoms ihren Stellenwert in der Rezidivdiagnostik, beim Lymphknoten-Staging, zur Detektion unbekannter Primärtumore (CUP), bei strahlentherapeutisch vorbehandelten Tumoren, bei CT-Artefakten und beim Vorliegen eines Zweitkarzinoms. Obwohl die Sensitivität der PET-CT sehr hoch ist, bietet sie keine verbesserte Diagnostik und hat daher keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik (33).

3. Funktionsweise der PET/CT

Am Anfang der Untersuchung wird den Patienten ein radioaktiv markierter Tracer in eine Armvene injiziert. Der Tracer ist mit einem Radionuklid, welches Positronen emittiert (= β -Strahlung), markiert. Im Gewebe des Menschen emittiert ein Radionuklid ein Positron, das nach 2-3mm mit einem Elektron kollidiert. Beim Aufeinandertreffen eines Positrons mit einem Elektron werden zwei Vernichtungsstrahlen im 180° Winkel ausgesandt. Dieser Vorgang wird Annihilationsprozess genannt. Beim Annihilationsprozess wird Energie in Form von zwei Gammastrahlen mit jeweils genau 511-keV freigesetzt (11, 49, 51-53).

Die Detektoren eines PET-Scanners sind ringförmig um den Patienten angeordnet und bewegen sich während der Messung nicht. Somit kann der Ort der Positron-Elektron-Anihilationen gemessen werden. Die Ereignisse werden zwischen je zwei gegenüberliegenden Detektoren aufgezeichnet. Die Strahlungsdetektoren sind gekoppelt, um Koinzidenzphotonen mit einem Satz von gegenüberliegenden Detektoren zu identifizieren. Im Idealfall liegt der Ort der Annihilation direkt auf einer Linie zwischen den beiden Detektoren, in denen die zwei γ -Quanten registriert werden (11, 49, 51-53). Die physikalisch bedingte Ortsunschärfe ist abhängig von der mittleren kinetischen Energie des emittierten Positrons nach dem Zerfall. Die mittlere kinetische Energie ist je nach Positronen-Strahler unterschiedlich (11, 49, 51-53).

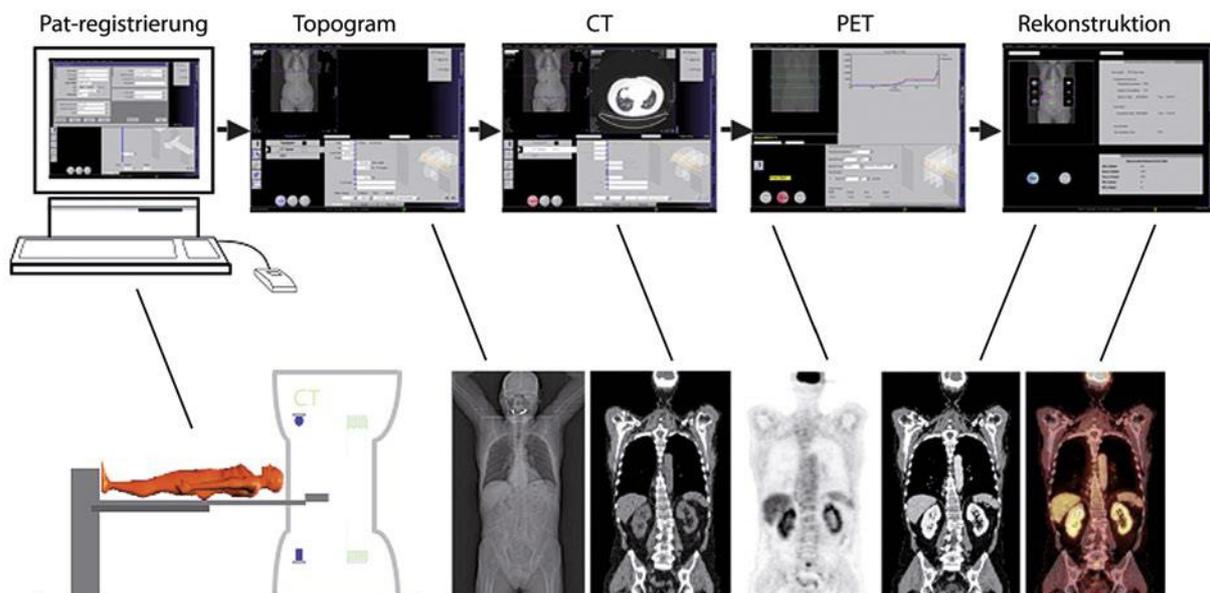


©by Physikalisch-technische Grundlagen (2016)

ABBILDUNG 5. KOINZIDENZMESSUNG MIT PET. BEIM RADIOAKTIVEN ZERFALL VON ^{18}F WIRD EIN POSITRON EMITTIERT. BEIM AUF EINANDERTREFFEN MIT EINEM ELEKTRON KOMMT ES ZUR AUSSENDUNG ZWEIER ENTGEGENGESETZT GERICHTETER 511KEV-VERNICHTUNGSSTRAHLEN (ANNIHILATIONSPROZESS). DIESE WERDEN AN DEN GEGENÜBERLIEGENDEN DETEKTORN D1 UND D2 REGISTRIERT. SOMIT WIRD DIE GERADE, AUF WELCHER DER ZERFALL STATTFUNDEN HAT, BESTIMMT. (54)

In der Onkologie derzeit am weitesten verbreitet ist der Tracer (18F) -Fluor-2-Deoxy-D-Glukose (FDG). FDG ist ein Glukose-Analog, welches die gleichen Membrantransportstellen wie Glukose nutzt, um in die Zelle zu gelangen und ebenfalls wie die Glukose durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert wird. In vielen Tumorzellen ist die FDG-Aufnahme (FDG-Uptake) deutlich erhöht und die Anzahl an Glukose-Membrantransportstellen (größtenteils Glut 1) überexprimiert, wodurch sich malignes Gewebe von gesundem Gewebe in PET Bildern unterscheiden lässt. Der erhöhte FDG-Uptake liegt zum einen an der erhöhten Anzahl an Glukose-Carrier-Mechanismen in den Tumorzellen, zum anderen besitzen Tumorzellen spezielle Isoenzyme der Hexokinase, die eine spezifisch hohe Affinität haben Glykolyse zu betreiben. FDG ist im Unterschied zur Glukose kein Substrat für weitere Stoffwechselforgänge und akkumuliert deshalb intrazellulär in seiner phosphorylierten Form (11, 49, 51-53, 55).

Zur Abschwächungskorrektur der CT-Daten kann auch im ¹⁸F-FDG-PET/CT ein Kontrastmittel (KM) verwendet werden. Dadurch kann vor allem der gastrointestinale Trakt besser von anderem Weichgewebe abgegrenzt werden. Dies hilft bei der Beurteilung von Abdominal- und Becken-CT-Bildern. Das KM basiert auf Barium oder Iod und kann oral oder intravenös zugeführt werden. Durch die Anwendung von KM können jedoch auch Artefakte entstehen, beispielsweise orale KM können die FDG-Aufnahme durch Überschätzung der Photonendämpfung fälschlich erhöhen (55, 56).



©by Ganzkörpertumorstaging: MRT oder FDG-PET/CT? (2004)

ABBILDUNG 6. ENTSTEHUNG EINES PET/CT-BILDES(54)

4. Nachteile/ Einschränkungen des PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie hat bestimmte Eigenschaften, die Nachteile und Indikationseinschränkungen mit sich bringen.

Nicht selten gibt es falsch positive Ergebnisse. Diese entstehen zum Beispiel durch die erhöhte Aufnahme und Ansammlung von ^{18}F -FDG in infiziertem oder entzündlichem Gewebe (53, 57). Grund hierfür sind Entzündungszellen mit hohem Glukose Verbrauch wodurch sich in entzündlichem Gewebe viel ^{18}F -FDG anreichert (58, 59).

Auch in gesundem Gewebe variiert der ^{18}F -FDG-Uptake je nach Gewebeart. Beispielsweise im Ureter, Darm, lymphatischem Gewebe, braunem Fettgewebe und Muskel kann erhöhter FDG-Uptake stattfinden und so zu Fehlinterpretationen führen (38).

Durch die begrenzte räumliche Auflösung von 4-10mm in den kommerziell verfügbaren Systemen kann bei negativen Scan Ergebnissen das Vorhandensein von kleinen Tumoren oder mikroskopischer Gewebeteilung nicht ausgeschlossen werden. Auch die präzise anatomische Zuordnung kann in manchen Regionen schwierig sein (38).

Außerdem gibt es Tumore von denen bekannt ist, dass sie keine hohe Affinität zu ^{18}F -FDG haben (z.B. das Prostatakarzinom). Andere Tumore haben einen geringen metabolischen Stoffwechsel (z.B. Bronchioloalveoläres Karzinom) und daher ebenfalls geringen ^{18}F -FDG-Uptake. ^{18}F -FDG-PET ist wenig hilfreich bei der Detektion von zerebralen Metastasen vom Primärtumor, da im zerebralen Kortex auch unter normalen Umständen meist sehr viel ^{18}F -FDG-Uptake ist und es so zu einer Überlagerung kommen würde (38).

e. PET/CT und CT im Vergleich

- Strahlenbelastung

Ein Nachteil der CT als auch der PET/CT-Untersuchung für den Patienten ist die Strahlenbelastung. Aufgrund verschiedenster Anwendungsbereiche, CT-Untersuchungsprotokolle und CT Systeme kann die effektive Dosis von diagnostischen CT-Untersuchungen stark variieren. So kann die effektive Dosis für einen Ganzkörper Scan zwischen 5-80mSv liegen (60). Bei einer CT Untersuchung des Kopfes beträgt die effektive Dosis in etwa 2,8mSV, des Thorax etwa 5,7mSV, des Abdomens etwa 14,4mSV (36, 44, 61,

62). Im Vergleich dazu liegt die natürliche Strahlenbelastung laut Bundesamt für Strahlenschutz in Deutschland durchschnittlich bei 2,1mSV pro Jahr (effektive Dosis) (62).

Die Strahlenexposition bei der PET/CT Untersuchung wird aus der Summe der Strahlenexposition des PET-Tracers (z.B. FDG) und der CT berechnet. Die effektive Dosis durch i.v.-Applikation von den üblichen 350MBq FDG beträgt 6,7mSv (60).

PET/CT-Untersuchungen sind für den Patienten mit einer vergleichsweise höheren Strahlenexposition (verursacht durch den PET-Tracer) als bei der CT-Untersuchung verbunden (60).

- **Kosten**

Beim onkologischen Staging entstehen für die Untersuchung mit dem Ganzkörper-PET-CT Kosten für den Leistungsträger von 774€ bei einer Untersuchungsdauer von 60 Minuten bzw. 879€ bei einer Untersuchungsdauer von 90min. Für die Ganzkörper-MRT fallen Kosten von 440€ an, bzw. bei einer Untersuchungsdauer von 60 Minuten 545€ (63).

- **TNM-Staging**

Studien konnten zeigen, dass für die Detektion von Lymphknotenmetastasen ab einem Durchmesser von >5mm die PET/CT einen diagnostischen Vorteil gegenüber der MRT und CT hat, jedoch nicht unumstritten, da besonders bei Lymphknoten unter 10mm mit der PET/CT häufig falsch positive Befunde gemacht werden (33).

Bei der Rezidiv-Detektion ergaben Studien eine größere Genauigkeit bei Untersuchungen mit der FDG/PET mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 61-71% (durch häufig falsch positive Befunde) als mit der CT oder MRT (33).

Auch bei der Detektion von unbekanntem Primärtumoren wurde mit der PET/CT eine Sensitivität von 84% erreicht und 24-26% mehr CUPs detektiert als mit der CT und/oder MRT (33).

In den anderen beim Tumor-Staging untersuchten Bereichen konnte die PET/CT keinen Vorteil gegenüber der Computertomographie zeigen (33). Ein Vergleich der beiden Bildgebungen in der Komorbiditätsdetektion war ein Ziel der hier vorliegenden Studie.

1.3. Komorbidität

a. Definition und Bedeutung

Komorbiditäten sind Begleiterkrankungen, welche neben der Hauptdiagnose oder Index-Erkrankung eines Patienten bestehen. Der Begriff geht auf eine Arbeit von Feinstein et al. 1970 zurück (64). Komorbiditäten haben Einfluss auf viele Bereiche, trotzdem sie häufig in keinem direkten Zusammenhang mit dem Tumor stehen, und sollten daher Beachtung bei der Behandlungswahl finden (65-70).

Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor leiden verglichen mit Patienten anderer Tumorarten besonders häufig an Komorbiditäten. Es besteht ein Zusammenhang mit den für diese Tumorart verantwortlichen Risikofaktoren, dem Tabak- und Alkoholkonsum (65, 71-75). Der schädliche Effekt dieser Suchtmittel beeinflusst nicht nur die orale Mundschleimhaut, sondern auch viele andere Organsysteme (73, 75). Studien zeigten, dass ungefähr 60% der Kopf-Hals-Tumorpatienten unter Komorbiditäten leiden, davon sogar 20% schwerwiegende Komorbiditäten. Für ältere Patienten lag die Prävalenz noch höher (74, 76). Bei Singh et al. waren sogar 30% der Patienten von schweren Komorbiditäten betroffen (76). Bei Studien von Ribeiro et al., welche speziell die Prävalenz bei Mundhöhlentumoren untersuchten, lag die Komorbiditätsprävalenz zwischen 40-55% (77, 78). Die Komorbiditäten wurden mit dem Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE 27) oder dem Charlson Comorbidity Index (CCI), zwei weltweit etablierte Indizes, gemessen (76).

Da viele der Komorbiditäten in Zusammenhang mit dem chronischen Tabak- und Alkoholkonsum stehen sind Erkrankungen des oberen Aerodigestivtraktes, sowie kardiovaskuläre, und gastrointestinale Beschwerden häufig (75, 76, 79). Ebenfalls mit denselben Risikofaktoren behaftet sind Tumore der Lunge und Ösophagus und daher auch die häufigsten Zweittumoren bei Kopf-Hals-Tumorpatienten (30). Auch nach der Diagnosestellung im Verlauf der Tumorbehandlung bis zum Tod treten viele weitere Komorbiditäten auf, wie eine Studie von Yung und Piccirillo zeigte (68).

b. Erhebung

Die Erhebung des Komorbiditätsstatus ist auf unterschiedliche Art möglich. Die gewählte Methode hat Einfluss auf die Interpretation der Komorbiditätsbefunde und sollte anhand der verfügbaren Daten, sowie der zu beantwortenden Fragestellung gewählt werden (70). Es wird die primäre von der sekundären Datenerhebungsgrundlage unterschieden. Zur primären Datenerhebung zählt die persönliche Anamnese, sowie die Auswertung von bereits vorhandenen Krankenakten. Bei der sekundären Datenerhebung werden Abrechnungsdaten ausgewertet (13).

Einzigste Informationsquelle im direkten Anamnesegespräch ist der Patient. Vorteilhaft ist, dass nur der Patient selbst die funktionellen Auswirkungen seiner Krankheiten und die persönliche Beeinträchtigung dadurch kennt. Es besteht eine Abhängigkeit vom Wissensstand des Patienten über seine Krankheiten, was sich gerade bei älteren Patienten häufig als schwierig herausstellen kann und die Gefahr der Unvollständigkeit birgt. Das Interview mit dem Patienten, im direkten Gespräch oder in Form eines Fragebogens ist eine relativ aufwendige Methode, da oftmals medizinisches Personal zur Hilfestellung benötigt wird und sprachliche Barrieren oder Missverständnisse über erfragte Erkrankungen ein Problem darstellen können (70, 73). Beispiele für mögliche Komorbiditätsindizes sind der „Charlson-based-Index“ von Katz et al. (80), der „Cardiopulmonary comorbidity“-Index (81) und der „Seattle index of comorbidity“ (82). Eine einfachere Variante stellt die Auswertung von vorhandenen Krankenakten dar. Eine mögliche Einschränkung stellt hier die Qualität und Vollständigkeit der Dokumentation der gesamten Krankengeschichte dar, auf die sich verlassen werden muss. Außerdem muss das Personal gut geschult sein, die Komorbiditätserhebung richtig durchzuführen. Der zeitliche Aufwand der Durchführung ist nicht zu vergessen. Dafür kann diese Methode auch retrospektiv angewendet werden (70). Die am häufigsten verwendeten Indizes sind der Kaplan-Feinstein-Index (KFI)(83), der Charlson Komorbiditäts Index (CCI)(84), der „Adult Comorbidity Evaluation“- Index (ACE-27)(85) und der „Index of Co-existent disease“ (ICED) (86) (70).

Quelle der sekundären Datenerhebung sind administrative Datenbanken von Krankenhäusern, Versicherungsfirmer und Regierungen (13, 70). Der Vorteil besteht in einer recht einfachen Vergleichbarkeit großer Patientenzahlen verschiedenster Regionen (70). Um die Diagnosen standardisiert erfassen zu können, bedient man sich der

International Classification of Diseases (ICD) (87). Nach Elixhauser et al. können administrative Daten nie genau genug sein, um damit alle Komorbiditäten von Patienten zu erfassen (88).

Die retrospektive Datenakquise aus Krankenakten gilt Studien zufolge als eine verlässliche Methode zur Komorbiditätserhebung (68, 89). Die dabei erhobenen Informationen sind genauer als bei administrativer Datenerhebung, denn bei zuletzt genannter Methode wird der Komorbiditätsstatus häufig unterschätzt (70, 90).

Komorbiditätsindizes

Mithilfe von Komorbiditätsindizes werden Komorbiditäten quantifiziert. Somit können alle Nebenerkrankungen eines Patienten auf eine einzelne Zahl einer ordinalen Skala reduziert werden. Die Patienten können anhand ihres Komorbiditätsniveaus in Gruppen unterteilt werden (91). Zu den bei Kopf-Hals-Tumorpatienten häufig verwendeten und validierten Indizes zählen (66, 76):

Index	Kurzbeschreibung
KFI(83)	Komorbiditätsbewertung in 11 Organsysteme, Bewertung nach dem schwersten Einzelergebnis, Ordinalskala 0-3
CCI(84)	Gewichteter Index, 19 Komorbiditäten, 1-6 Punkte je Komorbidität, Summe der Einzelkomorbiditäten -> Gesamt-Score: 0-37, Skala 0-3
ICED(86)	Kombination aus 2 Skalen, eine Komorbiditätsskala (0-4) mit 14 Organsystemen und eine Funktionsskala (0-2) mit 12 Punkten, Komposition des größten Einzelergebnisses aus zwei Komponenten
ACE27(65)	27 Komorbiditäten, jede Komorbidität wird in drei Kategorien unterteilt (mild, moderat, schwer), Bewertung nach der schwersten Einzelkomorbidität, außer zwei oder mehr Grad 2-Komorbiditäten sind vorhanden dann folgt automatisch Grad 3

TABELLE 4. VERGLEICH DER HÄUFIGSTEN KOMORBIDITÄTSINDIZES

Bei der Wahl eines geeigneten Index für Studien müssen gewisse Punkte beachtet werden. Die Indizes variieren stark in der Tiefe der Details über die Komorbiditäten. Die Vollständigkeit und Genauigkeit der dokumentierten Komorbiditäten muss überprüft und demnach ein passender Index gewählt werden. Die Methodik der Bewertung (ordinale oder kontinuierliche Skala) sollte mit der geplanten Statistik zusammenpassen.

Außerdem muss dem Untersuchenden bewusst sein, dass Patienten je nach gewähltem Index unterschiedlich krank eingestuft werden. Mit dem CCI werden Patienten tendenziell als weniger krank eingestuft, als mit den anderen genannten Indizes. Dies muss beim Vergleich der Studien unbedingt berücksichtigt werden. Neben den vier genannten generalisierten Indizes gibt es auch krankheitsspezifische Indizes (66).

In der hier vorliegenden Studie wurde unter Berücksichtigung der genannten Punkte der Charlson Komorbiditätsindex gewählt. Der Charlson Komorbiditätsindex ist gut geeignet für retrospektive Studien, ein zuverlässiges Instrument und einfach in der Anwendung (76, 92, 93).

c. Der Charlson Komorbiditätsindex

Der Charlson Komorbiditätsindex (CCI) wurde 1987 von Charlson et al. entwickelt (84). Er basiert auf einer Longitudinalstudie mit 559 Patienten verschiedenster Erkrankungen, welche innerhalb eines Monats im New York Hospital registriert wurden. 19 prognostisch relevante Erkrankungen wurden anhand ihres relativen 1-Jahres-Sterberisikos in diesem Patientenkollektiv unterschiedlich gewichtet. Die Anzahl und teils der Schweregrad der Komorbiditäten wird mit 1, 2, 3 oder 6 Punkten bewertet. Der Schweregrad der Erkrankungen wird nur für Leber - und Nierenerkrankungen differenziert (70). Myokardinfarkt, chronische Lungenerkrankung, systolische Herzinsuffizienz, Ulkus, periphere arterielle Verschlusskrankheit, milde Erkrankungen der Leber, zerebraler Insult, Diabetes, und Demenz bekamen einen Punkt. Hemiplegie, Diabetes mellitus mit Endorganschäden, mäßig bis schwere Nierenerkrankung, jeder Tumor, Lymphom und Leukämie bekamen zwei Punkte. Mäßig bis schwere Lebererkrankungen erhielten drei Punkte. Die schwerwiegendsten Erkrankungen waren metastasierende solide Tumore sowie AIDS. Sie bekamen 6 Punkte (84).

Bewertung	Komorbiditäten
1	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt • Herzinsuffizienz • Periphere arterielle Verschlusskrankheit • zerebrovaskuläre Erkrankungen • Demenz • Chronische Lungenerkrankung • Kollagenose • Ulkus Krankheit • Leichte Lebererkrankungen • Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)
2	<ul style="list-style-type: none"> • Hemiplegie • Mäßig bis schwere Nierenerkrankung • Diabetes mellitus mit Endorganschäden • Tumorerkrankung • Leukämie • Lymphom
3	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate bis schwere Lebererkrankung
6	<ul style="list-style-type: none"> • Metastasierter solider Tumor • AIDS

TABELLE 5. CHARLSON KOMORBIDITÄTSINDEX(84)

Um den Komorbiditätsgrad zu erhalten, muss die Summe aller Komorbiditäten eines Patienten errechnet werden. Es gibt vier Komorbiditätsgrade (84, 92).

Der Charlson Komorbiditätsindex	
Komorbiditätsgrad	Summe der Komorbiditäten
0	0
1	1-2
2	3-4
3	>5

TABELLE 6. CHARLSON KOMORBIDITÄTSINDEX(84)

Der Charlson Komorbiditätsindex (CCI) zeichnet sich durch seine hervorragende Korrelation mit der Vorhersage über Mortalität, seine Zuverlässigkeit, sowie durch seine einfache Anwendung und Inhaltsvalidität aus (66, 84, 91). Als nachteilig ist zu nennen, dass die Schwere der einzelnen Komorbiditäten nicht berücksichtigt wird, was seine prognostische Stärke etwas verringert. Außerdem enthält er verglichen mit anderen Indizes (ACE-27, KFI) weniger Komorbiditäten und der Konsum von Alkohol wird nicht berücksichtigt (73, 76, 83, 92, 94). Ein Komorbiditätsgrad von ≥ 2 ist bereits mit einer verringerten Überlebensrate bei oralen Plattenepithelkarzinom Patienten assoziiert (73, 75, 95).

d. Komorbidität in Zusammenhang mit der Prognose

Studien zur Tumorprognose konnten zeigen, dass Komorbiditäten Einfluss auf die Prognose nehmen. Komorbiditäten haben Auswirkungen auf das Überleben der Tumorpatienten (overall survival), die initiale Therapieentscheidung, die Aggressivität der Therapie, sowie auf die Entscheidung zur Palliativbehandlung und die Bewertung der Effektivität der Therapie (64, 65, 76, 96). Zusätzlich können sie die Diagnosestellung verzögern, wenn Symptome der Komorbiditäten die Symptome des Tumors verschleiern. Auch Analysen zur Sterblichkeitsrate werden durch sie beeinflusst und erschweren objektive Beurteilungen (66).

Die prognostische Relevanz von Komorbiditäten ist für die verschiedenen Tumorarten unterschiedlich und bei manchen Tumoren sogar wichtiger als der Primärtumor selbst. Sie spielen für Patienten mit Tumoren, welche nicht schnell fatal enden eine größere Rolle als für hoch maligne Tumore. Auch für Menschen mittleren oder höheren Alters spielen sie eine größere Rolle als für jüngere Menschen, eventuell weil diese normalerweise weniger Nebenerkrankungen haben. Für das Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle spielen Komorbiditäten eine besonders wichtige prognostische Rolle. Aber auch für das Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Karzinom des Larynx und Pharynx, Blasenkarzinom, Ovarien- und Uteruskarzinom, sowie das Non-Hodgkin Lymphom. Diese Tumorarten machen 61%-65% aller Tumore aus, woraus die Dringlichkeit des Komorbiditätsstatus als prognostischer Faktor ableitbar ist (13, 65). Manchmal haben vorhandene Komorbiditäten sogar einen größeren Einfluss auf die Mortalität, als der Primärtumor selbst (70, 79).

In großen Studien konnte gezeigt werden, dass die allgemein schlechte Prognose für Patienten mit einem Tumor der Kopf-Hals-Region oftmals auf das Vorhandensein von Komorbiditäten zurückzuführen ist. Tumorpatienten mit erhöhtem Komorbiditätsstatus haben eine höhere Mortalitätswahrscheinlichkeit als Patienten ohne zusätzliche Erkrankungen (76, 79, 95, 97). In einer Studie von Reid et al. in der Komorbiditäten anhand des CCI gemessen wurden, mit insgesamt 9386 Patienten (3622 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom), betrug die Gesamtüberlebens-Wahrscheinlichkeit bei CCI Grad 1 noch 1,33 hazard ratio (HR) bei einem Grad von zwei und größer bereits 1,83 HR (95).

Für die spezifische Tumorlokalisation Mundhöhle gibt es nur wenige Studien, welche die Effekte von Komorbiditäten auf die Mortalität untersuchten (76). So konnte in einer

Studie von Borggreven et al. gezeigt werden, dass bei Patienten mit oralem- oder oropharyngealem Tumor ein erhöhter Komorbiditätsindex ein valider Prädiktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit ist. Für Patienten mit ACE-27 Grad 3 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 29%, für Patienten mit ACE-27 Grad ≤ 2 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 64% (98).

Bei Patienten mit Komorbiditäten treten schwerwiegendere Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen auf und der Krankenhausaufenthalt ist länger (74, 76, 99).

Bei Patienten mit erhöhtem Komorbiditätsindex wird häufig erst in fortgeschrittenem Tumorstadium die Diagnose gestellt. Ein Grund dafür kann sein, dass die frühen Tumorsymptome anderen Krankheiten zugeschrieben werden oder diese durch andere Krankheiten verschleiert werden. Zusätzlich suchen Suchtpatienten (Tabak und Alkohol), sowie Patienten mit geringerem sozioökonomischem Status seltener einen Arzt auf. Eine solche Verzögerung in der Diagnose verschlechtert die krankheitsspezifische Überlebensrate für Tumorpatienten (76).

Auch kommt es bei Patienten mit erhöhtem Komorbiditätsstatus zu einer Verzögerung des Behandlungsbeginns. Der Therapiebeginn verzögert sich durchschnittlich von 31 auf 36 Tage, wenn der CCI von 0 auf 4 steigt (96).

Aktuelle Aspekte der Risikoeinschätzung des oralen Plattenepithelkarzinoms

Die Prognose für Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom wird derzeit anhand des TNM-Stagings abgeschätzt. Mit dieser Einteilung wird einzig die Tumormorphologie berücksichtigt, nicht jedoch patientenbezogene Faktoren, wie das Alter, das Geschlecht, der allgemeine Zustand des Patienten und Komorbiditäten. Es ist jedoch bewiesen, dass diese Faktoren Einfluss auf die Prognose haben (65, 75, 92). Komorbidität wird als ein solch wichtiger Prognosefaktor angesehen, dass viele Autoren empfehlen diesen ins gut etablierte TNM-Staging-System miteinzubeziehen (10, 12, 13, 76, 98).

Piccirillo et al. war der Erste, welcher eine statistische Methodik (die sogenannte „conjunctive consolidation“) fand, Komorbiditäten ins TNM-Staging-System zu integrieren (65, 100). Datema et al. benutzte ein selbst erstelltes „Prognostigram“, welches ebenfalls Komorbiditätsdaten verwendete, um eine Prognose zu stellen (79). Das „American Joint Committee“ on Cancer arbeitet derzeit daran auch Nicht-Tumor

spezifische Parameter, wie den Komorbiditätsstatus, ins Staging-System miteinzubeziehen (7).

1.4. Zielsetzung

Jeder Tumorbehandlung geht eine klinische und bildgebende Untersuchung voraus. Sowohl die Computertomographie als auch die $^{18}\text{-FDG-PET/CT}$ sind weitverbreitete Modalitäten im Staging-Verfahren bei Kopf-Hals-Tumorpatienten. Bei der Befundung werden oftmals vorher unbekannte Krankheiten von Radiologen und Nuklearmedizinern identifiziert. Studien zeigten, dass auf diese Weise gefundene Komorbiditäten eine Rolle für die Erhebung des Komorbiditätsstatus spielen. Komorbiditäten haben Einfluss auf die Tumorthherapie, die Prognose, sowie auf das Überleben und sind daher von großer Bedeutung für den Patienten, um ihn auf bestmögliche Weise behandeln zu können. Eine intensive Literaturrecherche konnte keine vorher publizierten Studien identifizieren, die die CT und $^{18}\text{-FDG-PET/CT}$ für die Erhebung des Komorbiditätsstatus bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom verglich.

Mit der hier vorliegenden Dissertation wurden zwei Staging-Modalitäten, die Computertomographie und das $^{18}\text{-FDG-PET/CT}$, auf ihre Aussagekraft in der allgemeinen Risikoabschätzung bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle untersucht. Ziel dieser Studie war die Erforschung folgender Fragestellungen:

Können bildgebende Untersuchungsmethoden wie das $^{18}\text{-FDG-PET/CT}$ oder ceCT zusätzlich zu den bereits bekannten Komorbiditätsbefunden weitere Informationen über den Komorbiditätsstatus eines Patienten liefern? Hat eine der beiden Methoden einen Vorteil gegenüber der anderen? Welche der beiden Modalitäten ist in dieser Hinsicht zu bevorzugen? Um diese Fragen zu beantworten waren folgenden Zielsetzungen notwendig:

- Ermittlung einer geeigneten Patientengruppe
- Sammeln von demographischen, allgemeinmedizinischen und krankheitsspezifischen Daten
- Beurteilung der vorhandenen bildgebenden Staging-Befunde mit besonderer Betrachtung der Nebenbefunde
- Beurteilung der Vorteile bei der Ermittlung von Komorbiditäten durch den diagnostischen Einsatz bildgebender Verfahren ($^{18}\text{-FDG-PET/CT}$ und ceCT)
- Vergleich der Leistung dieser beiden bildgebenden Staging-Verfahren bezogen auf die Findung von Komorbiditäten

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Im Rahmen dieser wurden Patienten mit Erstdiagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms, bei denen eine primäre Staging-Untersuchung in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie an der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt wurde, eingeschlossen. Der Zeitraum, in denen die Untersuchungen stattfanden, erstreckte sich von Januar 2012 bis Dezember 2015. Außerdem wurden folgende Kriterien festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Patienten über 18 Jahre alt
- Histologisch bestätigtes Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle an den zuvor festgelegten Stellen
- Erstmanifestation eines oralen Plattenepithelkarzinoms
- Staging-Untersuchung: Ganzkörper ¹⁸-FDG-PET/CT oder ceCT
- Nachuntersuchungen über zumindest 6 Monate

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit rezidivierendem oralen Plattenepithelkarzinom
- Patienten mit Allergien gegen Kontrastmittel oder Intoleranz gegenüber Tracern
- Anamnese einer systematischen Chemotherapie in der Kopf-Hals-Region
- Anamnese einer Strahlentherapie in der Kopf-Hals-Region

Das Studienprotokoll erhielt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der LMU München Nr. 323-15.

2.2. Datenerhebung

Basis der Datenerhebung waren die Patientenakten. Diese beinhalteten die pathologischen Befunde des Tumors, Arztbriefe, Behandlungsberichte, Laborwerte, grundlegende klinische Untersuchungsverfahren (Brust, Herz und abdominelle Auskultation), sowie radiologische und nuklearmedizinische Befunde. Sämtliche in diesen Unterlagen beschriebenen Komorbiditäten wurden notiert und der Komorbiditätsstatus mithilfe des Charlson Komorbiditäts-Index für jeden einzelnen Patienten festgelegt.

Der Charlson Komorbiditätsindex (CCI) wurde aufgrund seiner Validität bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten gewählt. Die prognostische Bedeutung dieses Index wurde bereits in vorangegangenen Studien gezeigt (73, 75, 76).

Dann wurden die im Rahmen der onkologischen Untersuchung, entweder im Cent oder im ¹⁸-FDG-PET/CT, detektierten Komorbiditäten notiert. Die Summe aus alten und neuen Komorbiditäten wurde gebildet und so der „wahre“ Post-Staging-CCI gebildet.

Untersuchungsprotokolle

1.) ¹⁸-FDG-PET/CT Akquisitionsprotokoll (nach dem Protokoll von (101))

Der PET/CT Bilderzeugungsalgorithmus folgte bisher validierten und veröffentlichten Standards (51, 102). Eine 64-Zeilen PET/CT Maschine (Scanner1: Siemens Biograph 64; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany, Scanner 2: Discovery 690, GE Healthcare) wurde zur Durchführung der Untersuchungen verwendet.

Die Patienten wurden instruiert für ein Minimum von sechs Stunden vor der Injektion von FDG Nahrungskarenz zu halten und keine Flüssigkeit außer Wasser zu sich zu nehmen. Dies ist notwendig, um die physiologische Konzentration der Glukose im Blut zu senken und einen niedrigen Insulingehalt im Serum zu erreichen. Denn ein erhöhter Blutglukosespiegel (>150-200 mg/dl) kann zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Eine Stunde vor Untersuchungsbeginn bekamen die Patienten eine Infusion mit einem 250MBq ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-Äquivalent. Während der Bildgebung wurden 20mg Butyl-Scopolamin i.v. zur Reduktion der FDG-Aufnahme im Normalgewebe

(glatte Muskulatur) und Erhaltung der Tracer-Aufnahme in den Zielgewebsstrukturen (Tumorgewebe) verabreicht. Darüber hinaus wurde ein Schleifendiuretikum i.v. (20mg Furosemid) gegeben, um die anschließende Tracer-Elimination zu gewährleisten.

Eine Ganzkörper ceCT wurde für die Abschwächungskorrektur 80 sec. vor dem PET Scan durchgeführt. Für die CT wurde dem Patienten das Kontrastmittel Iomeprol 350mg/ml (Bracco SpA, Mailand, Italien) angepasst ans Körpergewicht (1,5ml/kg KG) mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 2,5ml/s verabreicht.

Technische Parameter CT:

- Röhrenspannung: 120kV
- Röhrenstrom: 100-190mAs
- Kollimation: 2,5mm
- Pitch 1,5

Technische Parameter PET-Scan:

- Sechs Bettpositionen
- Sichtfeld: 11cm
- 144x144 Matrix
- 3D-Modus
- 2,5 Minuten pro Bettposition

2.) Computertomographie Akquisitionsprotokoll (nach dem Protokoll von (101))

Alle Ganz-Körper-CT-Untersuchungen wurden mit einem 64-Zeilen-Multidetektor-CT Scanner (2009-2012, Brilliance 64CT, Philips Healthcare, Hamburg, Germany, von 2013, Optima 660, GE Health Care, Garching, Germany) durchgeführt. Der Patient befand sich dabei in Rückenlage.

Technische Parameter:

- Röhrenspannung: 120 kV
- Kollimation: 64 x 0,5mm (effektive primäre Rekonstruktion Schichtstärke 0,625mm)
- Rotationszeit: 0,5-0,7s
- Röhrenstrom mit automatischer Belichtungssteuerung, wie vom Hersteller empfohlen

Rekonstruktionsparameter:

- gefilterte Rückprojektion (bis 2012)
- 40% iterativer Bildrekonstruktion (ab 2013)
- Weichgewebe- und Lungenrekonstruktionsalgorithmen und umformatierte Schichtdicken

Schichtdicke:

- 2,5-5,0mm für weiche Gewebestrukturen
- 2,5-3,0mm für Lungenstrukturen in axialen Bildrekonstruktionen
- koronale und sagittale Bilder mit einer Schichtdicke von 3,0mm

Solange keine Kontraindikationen bestanden, wurde ein Kontrastmittel intravenös mit 350mg Jod/mL mit einer Geschwindigkeit von 3mL/s, gefolgt von 40mL Kochsalzlösung mit 3mL/s appliziert. Das Kontrastmittel-Volumen wurde für die CT der Brust und des Abdomens ans Gewicht des Patienten adaptiert, von 70-90mL für den ersten Bolus. Für Kopf und Hals wurde der zweite Bolus bei 40ml fixiert.

Beim CT-Scan von Brust und Abdomen hatten die Patienten ihre Arme über dem Kopf liegen und eine Wartezeit von 33s nach Start der Kontrastmittelinjektion für die Brust und 75s für das Abdomen wurde eingehalten. Beim anschließenden CT-Scan von Kopf und Hals hatten die Patienten ihre Arme entlang des Körpers ruhen und eine Verzögerungszeit von 55s wurde eingehalten.

Routinemäßig wurde 1l Mannitol 3% über eine Stunde als orales KM verabreicht. Rektales Kontrastmittel wurde nicht routinemäßig gegeben. Nach der Rekonstruktion wurden die CT-Bilder an das institutionelle Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (PACS, „Syngo“, Version W7 und früheres, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) zur Evaluation, Dokumentation und Archivierung übermittelt.

Bewertung der Komorbiditäten

Alle Staging-Untersuchungen aus ceCT und PET/CT wurden von zertifizierten Radiologen und nuklearmedizinischen Fachärzten begutachtet. Zufallsbefunde wurden notiert und nach ihrer klinischen Relevanz beurteilt. Zuvor noch unbekannte Komorbiditäten, welche bei der Befundung der CT und PET/CT- Bilder von Radiologen oder nuklearmedizinischen Fachärzten entdeckt wurden, wurden in die Patientenakten aufgenommen. Der CCI wurde mit Einbeziehung dieser Daten neu kalkuliert.

2.3. Studienvariablen

Folgende Parameter wurden aus den oben genannten Grundlagen zur Datenerhebung herausgelesen:

<i>Erhobene Parameter</i>	<i>Skalenniveau</i>	<i>Variable</i>
Geschlecht	dichotom	Sekundäre Outcome Variable
Methode der bildgebenden Untersuchung	dichotom	Prädiktor Variable
Fernmetastasen und synchrone Tumore (nach Monès und Coworkers)	dichotom	Sekundäre Outcome Variable
T- und N-Status	ordinal	Sekundäre Outcome Variable
CCI-Level vor und nach den bildgebenden Untersuchungen	ordinal	Primäre Outcome Variable
Alter	Intervallskala	Sekundäre Outcome Variable

TABELLE 7. ERHOBENE DATEN MIT SKALENNIVEAUS

Die Variable „Typus der Bildgebung (¹⁸FDG-PET/CT und ceCT)“ wurden als Prädiktor-Variablen determiniert und „CCI-Status nach der bildgebenden Untersuchung“ galt als primäre Outcome-Variable. Alle anderen Parameter wurden als sekundäre Outcome-Variablen definiert.

2.4. Statistische Analyse

Alle Daten wurden in einer Tabelle zusammengefasst und mit einer Software (SPSS für Windows, Release 23.0, IBM, USA) statistisch ausgewertet. Es wurden deskriptive und inferentielle Statistiken berechnet. Die folgenden statistischen Tests wurden unter Berücksichtigung der Variablen angewandt: Chi-Quadrat Test, Mann-Whitney-U Test, Kruskal-Wallis-Test und T-Test. Gegebenenfalls wurden Korrelationskoeffizienten berechnet. Ab einem p-Wert $\leq 0,05$ galt das Ergebnis als statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Beschreibung des Studienkollektivs

- Patienten-Daten

In die Studie konnten insgesamt 178 Patienten, davon 71 (39%) weiblich und 107 (61%) männlich, eingeschlossen werden. Im Durchschnitt waren die Patienten 64,2 Jahre alt, mit einer Standardabweichung von 7,6 Jahren. Die Hauptrisikofaktoren für ein orales Plattenepithelkarzinom, Tabak- und/oder Alkoholkonsum, wurden bei 148 (83%) Patienten anamnestisch angegeben.

Grunddaten	Details	n (%)
Patienten gesamt		178 (100)
Geschlecht	weiblich	71 (39)
	männlich	107 (61)
Alter	Durchschnitt	64,2 ± 7,6
Risikofaktoren	Tabak- und Alkoholkonsum	148 (83)

TABELLE 8. GRUNDDATEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS

- pTNM - Verteilung

Die Mehrzahl der Patienten stellte sich mit kleineren Tumoren (pT1 und pT2) sowie mit niedrigem pN – Status vor.

pTNM	Details	n (%)
pT-Status	pT1	63 (35)
	pT2	44 (26)
	pT3	28 (15)
	pT4	43 (24)
pN-Status	pN0	61 (34)
	pN1	56 (32)
	pN2	46 (26)
	pN3	15 (8)
M-Status	Gesamt	19 (10,6)
	Lunge	11
	Mediastinale Lymphknoten	4

	Leber	2
	Knochen	1
	Nebenniere	1

TABELLE 9. TUMORDATEN (PTNM-KLASSIFIKATION)

- Tumor-Staging

Im Rahmen des primären Tumor-Stagings wurde bei 109 Patienten eine ¹⁸FDG-PET/CT durchgeführt und bei 69 Patienten eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie.

Methodik der bildgebenden Untersuchung	n (%)
¹⁸ FDG-PET/CT	109 (61)
Kontrastmittelverstärkte Computertomographie (ceCT)	69 (39)

TABELLE 10. ANGEWANDTE METHODIK BEIM TUMOR-STAGING

- Komorbiditätsdaten

Infolge der Staging-Untersuchungen mit ¹⁸FDG-PET/CT und ceCT kam es zu einem beachtlichen Anstieg des Charlson Komorbiditätsindex. Der Großteil der Patienten hatte bereits vor dem Staging einen CCI von zumindest 1. Dieser stieg nach der Beurteilung der Staging-Bilder auf durchschnittlich 1,85 an. Die häufigsten schon vor dem Tumor-Staging bekannten Komorbiditäten waren kardiovaskuläre Erkrankungen. Dazu zählen die systolische Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit und die Hypertonie. Anhand der bildgebenden Untersuchungen fanden Radiologen am häufigsten ein Lungenemphysem, pathologische Prozesse im Abdomen, Gefäßerkrankungen und Zweittumore.

Komorbiditäten vor Staging	CT (n=68)	PET/CT (n=109)	Bezeichnung im CCI	Bewertung im CCI
----------------------------	-----------	----------------	--------------------	------------------

pAVK	9	12	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
KHK	11	21	Herzinsuffizienz	1
Zerebrovaskuläre Insuffizienz	2	7	Zerebrovaskuläre Erkrankungen	1
COPD/ Lungenemphysem	5	9	Chron. Lungenerkrankungen	1
Steatosis hepatis/Leberzirrhose	3	4	Leichte Lebererkrankungen	1
Niereninsuffizienz	1	6	Mäßig bis schwere Nierenerkrankung	2

TABELLE 11. KOMORBIDITÄTEN NACH GRUPPEN VOR STAGING (MEHRFACHNENNUNGEN JE PATIENT MÖGLICH)

Komorbiditäten nach Staging	CT	PET/CT	Bezeichnung im CCI	Bewertung im CCI
pAVK	18	25	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
KHK	22	24	Herzinsuffizienz	1
COPD/ Lungenemphysem	12	17	Chronische Lungenerkrankungen	1
Steatosis hepatis/Leberzirrhose	5	5	Leichte Lebererkrankung	1
Cholezystitis/-lithiasis/Gastroduodenales Ulkus	3	6	Ulkus Krankheit	1
Gutartige Tumore	1	4	Tumorerkrankungen	2

TABELLE 12. KOMORBIDITÄTEN NACH GRUPPEN NACH STAGING

Komorbidität (Synchrone Tumore) nach Staging	CT (n=68)	PET/CT (n=109)	Bezeichnung im CCI	Bewertung im CCI
GESAMT	11	13	Tumorerkrankung	2
ORGAN:				
Colon	2	2		
Oberer Aerodigestivtrakt	2	3		
Lunge	2	2		
Mamma	0	1		
Cervix	1	0		
Oesophagus	1	2		
M.Hodgkin	1	0		
Inzidentalom	2	3		

TABELLE 13. ERKENNUNG SYNCHRONER TUMORE DURCH STAGING-UNTERSUCHUNG

Komorbidität (Fernmetastasen) nach Staging	CT (n=68)	PET/CT (n=109)
GESAMT	8	11
ORGAN:		
Lunge	5	6
Mediastinum	2	2
Leber	0	2
Skelett	0	1
Nebenniere	1	0

TABELLE 14. ERKENNUNG VON FERNMETASTASEN DER INDEXERKRANKUNG DURCH STAGING-UNTERSUCHUNG

Zu den Befunden zählten, außer den im Charlson Komorbiditätsindex gelisteten Erkrankungen (siehe Tabelle 11), vor dem Staging die Hypertonie, die Hyper-/und Hypothyreose, Struma nodosa, sowie in Einzelfällen die Divertikulose und Pankreatitis.

Durch das Staging wurden auch Struma nodosa, Divertikulosen, Pankreatitis, Zysten und orthopädische Befunde detektiert. Diese Erkrankungen waren jedoch nicht im Komorbiditätsindex enthalten.

CCI	Details	CCI-Score (Varianz)
CCI vor der Staging-Untersuchung	Durchschnitt	1,05 (0-12)
	Minimum	0
	Maximum	12
CCI nach der Staging-Untersuchung	Durchschnitt	1,85 (0-12)
	Minimum	0
	Maximum	12

TABELLE 15. CHARLSON KOMORBIDITÄTSINDEX (CCI)

3.2. Resultate in Abhängigkeit der primären Prädiktor-Variable „Methodik der Staging-Untersuchung“

Die vergleichenden Untersuchungen in Abhängigkeit der primären Prädiktor-Variablen ceCT und PET/CT ergaben keine signifikanten Unterschiede bezogen auf das Geschlecht, das Alter, sowie den pT- und pN-Status und vorhandene Risikofaktoren. Auch der CCI-Index war vor der Staging-Untersuchung sehr ähnlich. Mit den bildgebenden Untersuchungen ceCT (Abbildung 7) und PET/CT (Abbildung 8) konnten wichtige Daten zu den Komorbiditäten gesammelt werden.

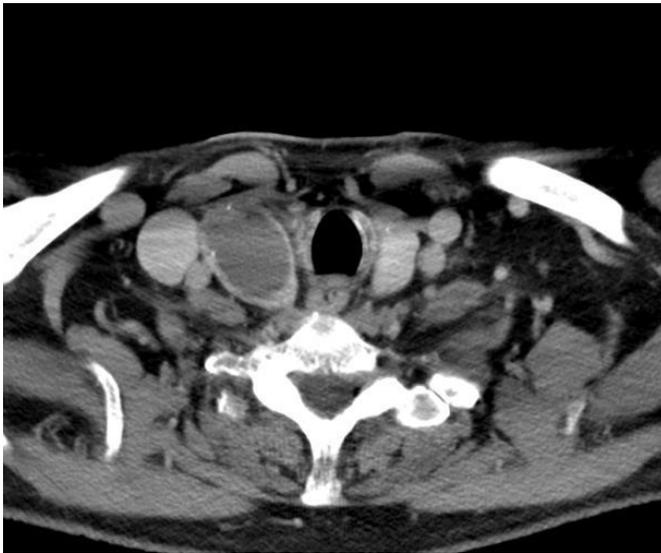


ABBILDUNG 7. BEISPIEL - STRUMA NODOSA MIT VERKALKUNGEN IM ceCT



ABBILDUNG 8. BEISPIEL - NEBENBEFUNDLICH AUFGEFALLENES BRONCHIALKARZINOM IM PET/CT

Der CCI-Index stieg nach der Staging-Untersuchung erheblich an (p-Wert .444). Die beiden untersuchten Staging-Modalitäten erwiesen sich bei der Detektion von Komorbiditäten als gleich gut.

Variable	Details	¹⁸ -FDG-PET/CT	ceCT	p-Wert
Patientenbezogene Daten				
Gesamtpatientenzahl		109	69	Nicht anwendbar
Geschlecht, n (%)	Weiblich	45 (41)	26 (38)	.632 ♠
	Männlich	64 (59)	43 (62)	
Alter (Jahre), Durchschnitt ± SD		64,3 ± 7,9	64,1 ± 7,9	.171 ♦
Tumor Daten				
pT-Status, n (%)	pT1	46 (42)	17 (25)	.068 ♠
	pT2	23 (21)	21 (30)	
	pT3	28 (17)	10 (15)	
	pT4	21 (20)	21 (30)	
pN-Status, n (%)	pN0	33 (30)	28 (40)	.005 ♠
	pN1	45 (41)	11 (16)	
	pN2	22 (20)	24 (35)	
	pN3	9 (9)	6 (9)	
Fernmetastasen, n (%)		15 (14)	4 (6)	.094 ♠
Zweittumore, n (%)		12 (11)	12 (17)	.225 ♠
Komorbiditätsdaten				
CCI-Index vor der Staging-Untersuchung, Durchschnitt (Varianz)		1,01 (0-7)	1,12 (0-12)	.691*
CCI-Index nach der Staging-Untersuchung, Durchschnitt (Varianz)		1,71 (0-9)	2,09 (0-12)	.444*

TABELLE 16. DARSTELLUNG DER RESULTATE IN ABHÄNGIGKEIT DER PRIMÄREN PRÄDIKTOR-VARIABLE „METHODIK DER STAGING-UNTERSUCHUNG“

♠ x²-Test

*Mann-Whitney U Test

♦ t-Test

		Vor der Staging Untersuchung		Nach der Staging Untersuchung	
Variable	Details	Ø CCI-Wert (Bereich)	p-Wert	Ø CCI-Wert (Bereich)	p-Wert
Geschlecht	Weiblich	0,79 (0-5)	.403*	1,62 (0-5)	.445*
	männlich	1,22 (0-12)		2,01 (0-12)	
Durchschnittsalter, Jahren		-0,092	NS♠	-0,003	NS♠
pT-Status	pT1	0,92 (0-7)	.335♦	1,67 (0-7)	.364♦
	pT2	1,23 (0-12)		1,8 (0-12)	
	pT3	0,68 (0-7)		1,82 (0-9)	
	pT4	1,3 (0-7)		2,21 (0-7)	
pN-Status	pN0	0,84 (0-6)	.489♦	1,85 (0-6)	.489♦
	pN1	0,95 (0-7)		1,57 (0-7)	
	pN2	1,28 (0-12)		2,22 (0-12)	
	pN3	1,60 (0-7)		1,60 (0-7)	
Fernmetastasen	M0	1,01 (0-12)	.691*	1,80 (0-12)	.454*
	M+	1,37 (0-7)		2,32 (0-7)	
Zweitumore	Nein	1,01 (0-7)	.609♦	1,78 (0-7)	.680♦
	Ja	1,33 (0-12)		2,33 (0-12)	

TABELLE 17. DARSTELLUNG DER RESULTATE DER SEKUNDÄREN OUTCOME VARIABLEN IN BEZUG AUF DIE PRIMÄRE OUTCOME VARIABLE „CHARLSON KOMORBIDITÄTSINDEX“

*Mann-Whitney U test

♠ Pearson Korrelations Koeffizient

♦ Kruskal-Wallis Test

4. Diskussion

Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom leiden häufig an zusätzlichen Erkrankungen (Komorbiditäten). Komorbiditäten haben Einfluss auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung, die Wahl der Therapie, sowie die Prognose. Die möglichst umfassende Detektion aller vorhandenen Komorbiditäten spielt somit eine wichtige Rolle für den Patienten. Der Komorbiditätsstatus kann auf verschiedenste Weise erhoben werden. Ziel dieser Studie war es, den Nutzen von bildgebenden Untersuchungen bei der Komorbiditätserfassung zu bewerten. Verglichen wurden hierfür die Unterschiede zwischen $^{18}\text{-FDG-PET/CT}$ und ceCT, welche regelmäßig beim Tumor-Staging von oralen Plattenepithelkarzinomen zum Einsatz kommen. Dazu wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit 178 oPLECA-Patienten, welche zwischen Januar 2012 und Dezember 2015 für eine Staging-Untersuchung an der Ludwig-Maximilians-Universität München vorstellig wurden, durchgeführt. Eine binäre Nullhypothese wurde formuliert: 1.) Bildgebende Staging-Untersuchungen erhöhen nicht den Informationsstand über den Komorbiditätsstatus des Patienten 2.) Es gibt keinen Unterschied zwischen $^{18}\text{-FDG-PET/CT}$ und ceCT bezogen auf die Komorbiditätsdetektion. Um diese Studie adäquat durchführen zu können, musste ein passendes Patientengut gefunden werden, Daten aus den Patientenakten, sowie aus den radiologischen und pathologischen Befunden erhoben werden, es musste ein passender Index zur Messung der Komorbiditäten gefunden werden und der Komorbiditätsstatus der Patienten vor der Durchführung von Staging-Untersuchungen erhoben werden. Letztlich wurde mit den bei der Staging-Untersuchung zufällig gefundenen Nebenbefunden der neue Komorbiditätsstatus festgelegt.

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden 178 Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom in die Studie einbezogen. 109 (61%) Patienten wurden im primären Staging einer ¹⁸F-DG-PET/CT-Untersuchung unterzogen, 69 (39%) einer ceCT. Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass die bildgebenden Untersuchungsmethoden ¹⁸F-DG-PET/CT und die ceCT einen wichtigen Beitrag bei der Bewertung des Komorbiditätsstatus liefern. Vor der Durchführung der bildgebenden Staging-Untersuchungen betrug der CCI 1,05 und erhöhte sich nach Bewertung der Zufallsbefunde in der Staging-Untersuchung beachtlich auf 1,85. Die erste Nullhypothese wurde hiermit widerlegt. Bei den Patienten, bei welchen eine ¹⁸F-DG-PET/CT durchgeführt wurde, erhöhte sich der CCI-Score von 1,01 vor der Untersuchung auf 1,71 nach der Staging-Untersuchung. Bei den Patienten, bei welchen eine ceCT durchgeführt wurde, erhöhte sich der CCI-Score von 1,12 vor der Untersuchung auf 2,09 nach der Staging-Untersuchung. Dieser geringe Unterschied zwischen den beiden Modalitäten war statistisch nicht signifikant. Das bedeutet, dass in dieser Studie keine der beiden untersuchten Staging-Methoden einen wesentlichen Vorteil gegenüber der anderen in der Erhebung des Komorbiditätsstatus zeigen konnte.

4.2. Bewertung der Ergebnisse und Diskussion

In der hier vorliegenden Studie betrug der CCI vor der Staging-Untersuchung 1,01. Dies bedeutet, dass die Patienten durchschnittlich zumindest eine Komorbidität hatten. Der wahre CCI nach der Staging-Untersuchung betrug 1,85. Daraus lässt sich folgern, dass zahlreiche, mitunter für Therapie und Prognose relevante Allgemeinerkrankungen ohne die Durchführung der Staging – Untersuchung nicht festgestellt worden wären.

Es stellt sich die Frage, ob die Diagnose dieser Erkrankungen schon zuvor durch die Anamnese, klinische Untersuchung oder andere weniger invasive Untersuchungsverfahren möglich gewesen wäre.

Beispielsweise wird für die periphere arterielle Verschlusskrankheit nicht primär die Durchführung einer kontrastmittelgestützten CT-Untersuchung oder Kernspintomographie empfohlen. Zunächst sollte zur Beurteilung der abdominalen Aorta, deren Ästen, sowie Becken- u. Beinarterien eine farbkodierte Duplex-Sonographie (FKDS) durchgeführt werden. Bei aussagekräftiger FKDS ist die digitale

Subtraktionsangiographie als nächster Schritt der diagnostische Goldstandard. Hierbei wird durch Punktion der Arterien und Einführung eines Katheters Kontrastmittel intravasal verabreicht. Dabei kann es zu Gefäßverletzungen, zur Bildung von Thromben und Embolien kommen. Bei komplizierteren Eingriffen mit langen Durchleuchtungszeiten resultiert auch hier eine hohe Strahlenbelastung. Nebenwirkungen durch das jodhaltige Kontrastmittel, wie allergische Reaktionen, KM-Nephropathie oder Hyperthyreose können ebenso hervorgerufen werden (103, 104).

Bei bestehendem Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit sollte zunächst eine Echokardiographie und ein EKG durchgeführt werden. In der weiterführenden Diagnostik sollte als initiales Verfahren die Kardio-CT genutzt werden (105).

Zur Diagnostik der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) sowie des Lungenemphysemas gehört die CT-Thorax nach dem konventionellen Röntgen zur ersten apparativen Diagnostik. Die CT-Thorax ist zur differentialdiagnostischen Abklärung eines Lungenkarzinoms, sowie Bronchiektasen, Lungenembolie, diffuser Lungenparenchymerkrankungen und pleuralen Erkrankungen notwendig. Gerade bei Kopf-Hals-Tumorpatienten besteht durch die Raucheranamnese ein erhöhtes Risiko für Lungenkarzinome und muss bei Verdacht auf chronische Lungenerkrankungen differentialdiagnostisch abgeklärt werden (106).

Eine steatosis hepatis oder eine Leberzirrhose zu diagnostizieren ist häufig schon durch körperliche Untersuchung, durch spezifische Laborparameter und mittels Sonographie möglich. Die Computertomographie hat ihre Indikation um ein hepatozelluläres Karzinom differentialdiagnostisch auszuschließen, eine in unserem Patientenkollektiv wichtige Maßnahme. Ausschlaggebend bei der Bildgebung ist das Kontrastmittelverhalten, sowohl sichtbar in einer sonographischen Untersuchung als auch im MRT und CT(107).

Zur Diagnostik eines gastroduodenalen Ulkus wird eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) empfohlen. Bei dieser Untersuchung wird der Patient endoskopisch untersucht. Er ist daher keiner Strahlenbelastung ausgesetzt, wie im CT oder PET/CT, jedoch bestehen durch Verletzung der Wände andere Risiken wie Blutungen, Infektionen, und Perforationen (108).

Zur Diagnostik der im Staging detektierten synchronen Tumore eignen sich die CT und PET/CT sehr gut, für manche Tumore gäbe es andere Erstuntersuchungsmaßnahmen.

Im Falle eines Lungenkarzinoms ist die CT mit KM die erste Wahl der weiteren Bildgebung (109). Goldstandard zur Diagnosesicherung eines Kolonkarzinoms ist die Koloskopie. Im Staging kann eine CT des Abdomens, des Beckens und des Thorax Anwendung finden (110). Zur Diagnostik eines Pharynxkarzinoms wird eine Laryngoskopie durchgeführt. Als Schnittbildgebung findet die CT oder MRT Anwendung (111). Ein Mammakarzinom wird mittels Mammographie diagnostiziert, die Diagnose kann mittels Mammabiopsie gesichert werden. Im Staging wird eine CT von Thorax und Abdomen durchgeführt (112). Ein Zervixkarzinom wird in der Regel mittels transvaginaler Sonographie diagnostiziert. Zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung wird eine MRT durchgeführt, oder falls diese nicht verfügbar ist eine CT vom Becken und zum Ausschluss von Fernmetastasen eine CT von Thorax und Abdomen (113). Goldstandard zur Diagnosesicherung eines Ösophaguskarzinoms ist die Endoskopie. Im Rahmen des Stagings wird eine CT von Abdomen und Thorax gemacht (114). Bei Verdacht auf Hodgkin-Lymphom muss vor Staginguntersuchung eine Lymphknotenexstirpation mit anschließender histologischer Diagnosesicherung durchgeführt werden. Im Staging wird die PET/CT als primäre Bildgebung empfohlen, da so eine bessere Verlaufskontrolle möglich ist und gegebenenfalls auf eine Knochenmarkpunktion verzichtet werden kann (115).

In unserem Patientenkollektiv bestand bei keinem der Patienten der dringende Verdacht auf eine der detektierten Komorbiditäten. Man kann jedoch bei den häufig multimorbiden Patienten erwarten, dass bereits Krankheiten vorliegen, welche dem Patienten eventuell auch nicht bekannt sind. Die meisten detektierten Komorbiditäten waren allgemein stark verbreitete Erkrankungen oder speziell bei Menschen mit starkem Alkoholabusus bzw. Tabakkonsum gehäuft vorkommende Erkrankungen.

Da bildgebenden Untersuchungen, wie die CT oder PET/CT, ohnehin im Rahmen des Tumorstagings bei Plattenepithelkarzinompatienten notwendig sind und standardmäßig durchgeführt werden, bieten sie auch eine gute Möglichkeit zur Diagnostik von Komorbiditäten. Es ist wichtig, dass die Staginguntersuchung schnellstmöglich nach Diagnosestellung durchgeführt werden kann. Aufwendigere Untersuchungen anderer Erkrankungen, falls dann noch notwendig, können danach durchgeführt werden.

Selbstverständlich würde bei Patienten ohne Tumorleiden die übliche Reihenfolge der diagnostischen Schritte befolgt werden und erst wenn unbedingt notwendig eine CT oder PET/CT angefertigt.

In einer Studie von Habbous et al. mit 1620 Mundhöhlen-Tumor-Patienten hatte ein erhöhter Komorbiditätsstatus (CCI 2+) direkten Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate (Hazard Ratio: 1,54; 95%, 1.27-1.86), unabhängig vom TNM-Stadium. In dem Patientenkollektiv hatten 23% einen CCI ≥ 2 . Bereits das Vorhandensein von zwei Komorbiditäten wirkte sich negativ auf das Überleben der Patienten aus (HR, 1.51; 95% CI, 1.27-1.79). Ganz besonders auffällig war der Zusammenhang bei Patienten mit niedrigem TNM-Stadium (HR, 2.11; 95%, CI 1.50-2.96), wohingegen bei Patienten anderer Tumorlokalisationen im Kopf-Hals-Bereich der Zusammenhang erst bei erhöhtem TNM-Stadium stärker wurde (75). In dem hier vorliegenden Patientengut hatte der Großteil ein niedriges TNM-Stadium (76%), woraus gefolgert werden kann, dass für diese Patienten der Einfluss der Komorbiditäten groß ist.

Eine ähnliche Studie von Reid et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und der Prognose bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten über 65 Jahre alt und fand bei einem CCI von 1 eine Hazard Ratio von 1.33 (95% CI, 1.21-1.47) und bei einem CCI von 2+ eine HR von 1.83 (95% CI, 1.64-2.05) (95).

Die Studien zeigen, dass ein erhöhter CCI mit einer schlechteren Prognose bei Kopf-Hals-Tumorpatienten assoziiert ist und bereits ein CCI von 1,85 negative Auswirkungen hat.

Mit der hier vorliegenden Studie konnte der Vorteil und Wert bildgebender Untersuchungsmethoden für die Detektion von Komorbiditäten bei Kopf-Hals-Tumorpatienten demonstriert werden.

In einer Studie von Britt et al. wurde bei über einem Drittel der 293 Kopf-Hals-Tumorpatienten zumindest ein Zufallsbefund anhand einer PET/CT im Rahmen des primären Stagings detektiert. 35% dieser Zufallsbefunde waren maligne Erkrankungen. Die detektierten Befunde waren von klinischer Relevanz und bedurften weiteren Untersuchungen (116). In dieser Studie wurden vergleichbare Ergebnisse gefunden.

In einer Studie von Strobel et al. wurden beim primären Staging mit ^{18}F -FDG-PET/CT bei insgesamt 589 Kopf-Hals-Tumorpatienten (38,4% davon in der Mundhöhle) synchrone Primärtumore mit einer Prävalenz von 8% detektiert. Die Tumore waren hauptsächlich im Aerodigestivtrakt, Kopf- und Hals-Bereich, sowie im Oesophagus lokalisiert. In der hier vorliegenden Studie wurden synchrone Tumore mit einer Prävalenz von 11% im ^{18}F FDG-PET/CT und 17% im ceCT detektiert. Die Detektion synchroner Primärtumore hat großen Einfluss auf die Therapie (35).

In einer Studie von Beatty et al. mit 2219 Tumorpatienten wurden bei 272 (12%) Individuen (20% Kopf-Hals-Tumorpatienten) Zufallsbefunde mit dem Verdacht auf eine zweite maligne Erkrankung im PET oder PET/CT detektiert. Etwa die Hälfte davon waren benigne Befunde, ein Drittel entsprach Zweitmalignomen oder vorher nicht bekannten Metastasen des Primärtumors. Der Rest konnte aufgrund andersartiger Patientenwünsche und Entscheidungen der Ärzte nicht genauer evaluiert werden. Beatty zeigte damit, dass Zufallsbefunde immer wieder bei Kopf-Hals-Tumorpatienten auftreten und unbedingt weitere Untersuchungen durchgeführt werden sollten, wenn diese die Therapie beeinflussen könnten (117).

Auch die hier vorliegende Studie konnte den Nutzen der ceCT und ¹⁸FDG-PET/CT für die Komorbiditätsdetektion bei Kopf-Hals-Tumorpatienten demonstrieren. Es konnte eine Vielzahl an Komorbiditäten, welche zuvor versteckt blieben, detektiert werden. Daraus ergab sich eine relevante Erhöhung des CCI, sodass der wahre „Nach-dem-Staging-CCI“ wesentlich höher war als der vor dem Staging erhobene CCI. Die Erhöhung war von klinischer Bedeutung und prognostisch wichtig (76).

Komorbiditäten können im ganzen Körper unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors auftreten, sowie unabhängig von den Prädilektionsstellen für Kopf-Hals-Metastasen (56, 76, 117). Mehr als 25% der Patienten mit Kopf-Hals-Tumor haben Komorbiditäten in mehr als einem Organsystem (118). Damit diese nicht unentdeckt bleiben, müssen erweiterte Untersuchungen durchgeführt werden. Hierbei sind bildgebende Verfahren hilfreich und praktisch in der Anwendung, da umfassende Untersuchungen jedes einzelnen Organsystems sehr aufwendig wären und durch die Bildgebung eine systematische Ganzkörper Untersuchung gewährleistet wird.

Auch nach intensiver Literaturrecherche konnte keine weitere bisher publizierte Arbeit identifiziert werden, die die Rolle der bildgebenden Staging-Untersuchungen ceCT und ¹⁸FDG-PET/CT für die Komorbiditätserhebung bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom untersuchte.

4.3. Limitationen

Das hier angewandte retrospektive Studiendesign bringt Vor- und Nachteile mit sich. Ein Nachteil von retrospektiven Studien ist, dass der Einschluss der Daten generell heterogen ist. Ergebnisse aus retrospektiven Studien müssen daher vorsichtig interpretiert werden. (119). Außerdem liegt aufgrund fehlender Randomisierung ein Selektionsbias vor (120). Retrospektive Studien sind prospektiven in den meisten Punkten untergeordnet. Vorteile einer retrospektiven Studie bestehen darin, dass bereits vorhandene Daten verwendet werden können, die Datenakquise wesentlich einfacher ist und somit Hypothesen generiert werden können, auf welchen basierend dann qualitativ hochwertigere prospektive Studien durchgeführt werden können (119). Die hier vorliegende Studie soll das Potenzial von bildgebenden Untersuchungen beim Staging von oPLECA für die Komorbiditätsbewertung verdeutlichen und Anstoß für weitere Studien geben.

In der hier vorliegenden Studie wurde der Charlson Komorbiditätsindex zur Festlegung des Komorbiditätsstatus gewählt, da dieser für seine einfache Anwendbarkeit, sowie Validität und prognostische Relevanz bei Kopf-Hals-Tumor Patienten bekannt ist und vielfach angewendet wurde (73, 75, 76, 92, 121). In der Literatur wurde der CCI vielfach Performance-Tests und Vergleichen mit anderen bekannten Indizes (CIRS, KFC, ICED, ACE27) unterzogen. Alle genannten Indizes sind in der Lage, Patienten richtig in ihre Risikogruppen einzuteilen, der CCI wurde jedoch als der sorgfältigste, praktikabelste Index und als der Beste für die Überlebensvorhersage bewertet (74, 92, 93, 122).

Die Informationen über die Komorbiditäten der Patienten für die Festlegung des CCI-Status wurden aus den Krankenakten oder den Patientenbefragungen erhoben. Die Datenakquise aus diesen Quellen erwies sich als ausreichend.

Diese Studie ist die bislang einzige, in welcher der CCI anhand der Befunde bildgebender Staging-Untersuchungen neu berechnet wurde. Dieses Verfahren konnte daher noch nicht evaluiert werden und möglicherweise können bildgebende Verfahren, wie die ceCT und ¹⁸-FDG-PET/CT, nicht ausreichende Informationen für die Erhebung des CCI liefern.

Außerdem sind im CCI nicht alle relevanten Erkrankungen enthalten. Jedoch existiert bis dato kein vollumfänglicher Index, in dem sämtliche Krankheiten berücksichtigt sind (76). Wichtig ist, dass Krankheiten, welche in direktem Zusammenhang mit dem Überleben der Tumorpatienten stehen, in dem Index berücksichtigt werden. Piccirillo et al. untersuchte

dazu 1153 Patienten mit einem neu diagnostizierten, pathologisch bestätigtem Plattenepithelkarzinom des Mundes, Oropharynx oder Larynx und fand sieben Komorbiditäten, welche signifikant mit dem Überleben in Verbindung standen. Dazu gehörten kongestive Herzerkrankungen, die periphere arterielle Verschlusskrankheit, Lungenerkrankungen, Nierenerkrankungen und Tumore (kontrolliert und unkontrolliert). Anhand dieser Erkrankungen entwickelte er speziell für Kopf-Hals-Tumorpatienten einen Index, genannt „Washington University Head and Neck Comorbidity Index“ (WUHNCI) (123). Die sieben genannten Komorbiditäten sind auch im CCI enthalten.

Die Erfassung der Komorbiditäten von Patienten kann nur vollständig sein, wenn sämtliche vorhandenen Informationsquellen genutzt werden. Dazu zählen unter anderem Laborbefunde, klinische Untersuchungsberichte, pathologische Befunde, andere bildgebende Untersuchungen und anamnestisch erhobene Informationen. Die Bildgebungen im Rahmen der Staging-Untersuchung müssen als zusätzliche, ergänzende Informationsquelle gesehen werden, ersetzen jedoch keine der oben genannten Quellen. Angesichts der Tatsache, dass bildgebende Untersuchungen standardmäßig fürs Staging bei Kopf-Hals-Tumorpatienten durchgeführt werden, sollten diese Bilder für die Informationssammlung über Komorbiditäten genutzt werden. ceCT und ¹⁸F-DG-PET/CT sind dabei nützliche, schnelle und kosten-effektive „Screening“ Werkzeuge zur Detektion dieser.

In der hier vorliegenden Studie wurde der CCI aus den Befunden der ¹⁸F-DG-PET/CT (CT-Komponenten mit KM) oder eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie erhoben. Der CCI für die verglichenen Patientengruppen wurde daher aus zwei bildgebenden Untersuchungsmethoden erhoben, welche auf verschiedenen technischen Prinzipien beruhen. Es könnte daher argumentiert werden, dass ein Vergleich dieser Bildgebungen in Bezug auf die Komorbiditätsdetektion nicht möglich ist. Pathologische Befunde beim ¹⁸F-DG-PET/CT werden durch einen erhöhten FDG-Uptake sichtbar gemacht (56), wohingegen Zufallsbefunde im ceCT durch unterschiedliche Grauwerte (Hounsfield-Skala) dargestellt werden. Allerdings werden bei ¹⁸F-DG-PET/CT-Untersuchungen nicht nur durch den FDG-Uptake Nebenerkrankungen detektiert, sondern auch mit der integrierten CT-Komponente allein lassen sich Zufallsbefunde, welche ebenso von klinischer Bedeutung sind, detektieren (56). In einer Studie zu

Zufallsbefunden im PET/CT hatten 81% der 321 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom CT-Befunde, welche zu keinem FDG-Uptake geführt haben. Allerdings waren nur 1% davon von großer klinischer Bedeutung (124). Eine Möglichkeit wäre daher die Bewertung der Komorbiditäten mit der PET- und der CT-Komponente separat gewesen. So hätte man die ceCT mit der CT-Komponente der ¹⁸FDG-PET/CT besser vergleichen können. Jedoch ist dieser direkte Vergleich ebenfalls von Nachteil, da die CT-Komponente mit einer geringeren Leistungseinstellung und häufig ohne Kontrastmittel durchgeführt wird (53, 56). Eine Studie verglich hierzu Bilder aus Standard-PET/CTs ohne KM mit PET/CTs mit KM bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten und fand keinen Unterschied in der Detektion des Primärtumors, jedoch waren beide Untersuchungsprotokolle dem KM-verstärkten CT überlegen(125).

Die bestmögliche Vergleichbarkeit wäre zu erzielen, würden alle Patienten beide Untersuchungen (ceCT und ¹⁸FDG-PET/CT) im primären Staging durchlaufen, wie es in einer Studie von Hafidh et al. (126) gemacht wurde. Jedoch ist dies ethisch sehr zweifelhaft, da die Patienten einer unnötig höheren Strahlenbelastung ausgesetzt worden wären und höhere Kosten entstanden wären.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden zwei bildgebende Staging-Modalitäten, die ceCT und die ¹⁸-FDG-PET/CT auf ihre Möglichkeiten der Komorbiditätsdetektion bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom getestet und verglichen. Kopf-Hals-Tumorpatienten leiden häufig zusätzlich zu ihrer Grunderkrankung, dem Tumor an weiteren Krankheiten, Komorbiditäten genannt. Der große Einfluss dieser auf die Tumorprognose und die Tumorthherapie und die daraus resultierende Bedeutung der Komorbiditäten wurde vielfach bewiesen. Der Komorbiditätsstatus kann auf unterschiedliche Weise erhoben werden, dabei ist das Durcharbeiten der Krankenakten eine verbreitete und bewährte Methode. Welchen Vorteil bildgebende Staging-Modalitäten für die Komorbiditätsbewertung bei Plattenepithelkarzinompatienten bringen könnten, wurde bisher noch nicht untersucht und war Ziel dieser Studie.

Zu diesem Zweck wurden 178 Patienten der LMU-München, die ein histologisch bestätigtes Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle hatten und im Zeitraum 2012-2015 als primäre Staging-Untersuchung eine ceCT oder PET/CT erfuhren, ausgewählt. Sämtliche Komorbiditäten aus den Krankenakten vor der Staging-Untersuchung wurden notiert und der CCI erhoben. Nach der Staging-Untersuchung wurden die Komorbiditäten aus den Bildgebungs-Befunden notiert und der „wahre“ CCI festgelegt.

Die Ergebnisse konnten eine erhebliche Erhöhung des CCI (von 1.05 auf 1.85) durch die primäre Staging-Untersuchung bei beiden Modalitäten zeigen. Es waren keine Unterschiede zwischen ceCT und ¹⁸-FDG-PET/CT in diesem Zusammenhang festzustellen. Bildgebende Staging-Untersuchungen erleichtern und beschleunigen den prätherapeutischen Diagnoseprozess, sodass unter Berücksichtigung des Komorbiditätsstatus individuelle Behandlungspläne erstellt werden können. Mit der ceCT, die Untersuchungsmethode der Wahl fürs primäre Staging oraler Plattenepithelkarzinome, kann nicht nur der Primärtumor (TNM-Kategorie) untersucht werden, sondern auch Komorbiditäten hinreichend detektiert werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Peter Kaatsch CS, Alexander Katalinic, Stefan Hentschel. Krebs in Deutschland für 2013/2014 Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2017 [
2. Sandra Caspritz MC, Anke Ernst, Juliane Folkerts. Krebs in Deutschland 2011/2012 Berlin: Robert Koche-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID); 2015 [
3. Peter Kaatsch CS, Alexander Katalinic, Stefan Hentschel. Krebs in Deutschland 2007/2008. 2012.
4. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral oncology*. 2009;45(4-5):301-8.
5. Horch HH. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4., vollst. überarb. Aufl.. ed: München : Urban & Fischer bei Elsevier; 2007.
6. Kruse Gujer A. Facharztwissen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: Berlin : Springer; 2013.
7. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual Eight Edition*: Springer International Publishing; 2018.
8. Hermanek PS, B. Scheibe, O. Wagner, G. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1987.
9. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the *AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM*. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(6):1471-4.
10. van der Schroeff MP, de Jong RJB. Staging and prognosis in head and neck cancer. *Oral oncology*. 2009;45(4):356-60.
11. Schwenzer NE, Michael. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
12. Gimeno-Hernandez J, Iglesias-Moreno MC, Gomez-Serrano M, Carricondo F, Gil-Loyzaga P, Poch-Broto J. The impact of comorbidity on the survival of patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta oto-laryngologica*. 2011;131(8):840-6.
13. Piccirillo JF. Inclusion of comorbidity in a staging system for head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1995;9(9):831-6; discussion 41, 45-8.
14. Bundgaard T, Bentzen SM, Sogaard H. Histological differentiation of oral squamous cell cancer in relation to tobacco smoking. *European journal of cancer Part B, Oral oncology*. 1995;31b(2):118-21.

15. Muir C, Weiland L. Upper aerodigestive tract cancers. *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):147-53.
16. Schottenfeld D. The epidemiology of cancer: an overview. *Cancer*. 1981;47(5 Suppl):1095-108.
17. Hullmann M, Kunkel M, Reichert TE. Diagnostik und Therapie oraler präkanzeröser Läsionen. *Der MKG-Chirurg*. 2010;3(1):7-15.
18. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral oncology*. 2009;45(4-5):340-50.
19. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: results by subsites. *Oral oncology*. 2010;46(10):720-6.
20. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer causes & control : CCC*. 2002;13(10):957-64.
21. Altieri A, Bosetti C, Talamini R, Gallus S, Franceschi S, Levi F, et al. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. *British journal of cancer*. 2002;87(11):1227-9.
22. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*. 1999;94(10):1551-73.
23. Hullmann MM, Reichert TE. Aktuelle Konzepte zur Früherkennung, Diagnostik und Therapie oraler Plattenepithelkarzinome. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2011;54(9):1083-8.
24. Khanna R, Rao GR, Tiwary SK, Rai A, Khanna S, Khanna AK. Detection of human papilloma virus 16 and 18 DNA sequences by southern blot hybridization in oral leukoplakia and squamous cell carcinoma. *The Indian journal of surgery*. 2009;71(2):69-72.
25. Gotz C, Drecoll E, Straub M, Bissinger O, Wolff KD, Kolk A. Impact of HPV infection on oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(47):76704-12.
26. Kolk A. Einfluss onkogener Viren beim oralen Plattenepithelkarzinom. *Der MKG-Chirurg*. 2018;11(1):21-9.
27. Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. *The Journal of otolaryngology*. 2003;32(2):107-9.
28. 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. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1992;101(2 Pt 1):105-12.
29. 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.

30. de Mones E, Bertolus C, Salaun PY, Dubrulle F, Ferrie JC, Temam S, et al. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part 2: Remote extension assessment and exploration for secondary synchronous locations outside of the upper aerodigestive tract. 2012 SFORL guidelines. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2013;130(2):107-12.
31. de Araújo Júnior RF, Barboza CAG, Clebis NK, Adrienne S, de Moura B, Costa AdLL. Prognostic significance of the anatomical location and TNM clinical classification in oral squamous cell carcinoma. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal Ed inglesa*. 2008;13(6):3.
32. Costa Ade L, Pereira JC, Nunes AA, Arruda Mde L. [Correlation between TNM classification, histological grading and anatomical location in oral squamous cell carcinoma]. *Pesqui Odontol Bras*. 2002;16(3):216-20.
33. Deutsche Gesellschaft für Mund- K-uGD. S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2012 [Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-1000L.html>].
34. Kowalski LP, Carvalho AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral oncology*. 2001;37(1):94-8.
35. Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, Schrank M, Soyka JD, Veit-Haibach P, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)-detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(6):919-27.
36. Brix G, Nagel HD, Stamm G, Veit R, Lechel U, Griebel J, et al. Radiation exposure in multi-slice versus single-slice spiral CT: results of a nationwide survey. *European radiology*. 2003;13(8):1979-91.
37. de Bree R, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Advances in imaging in the work-up of head and neck cancer patients. *Oral oncology*. 2009;45(11):930-5.
38. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008;49(3):480-508.
39. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H. *Wie funktioniert CT? Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
40. 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. *Journal of computer assisted tomography*. 1999;23(1):43-9.
41. Andrlé J, Schartinger VH, Schwentner I, Deibl M, Sprinzl GM. Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate? *The Journal of laryngology and otology*. 2009;123(8):885-8.

42. Ghosh SK, Roland NJ, Kumar A, Tandon S, Lancaster JL, Jackson SR, et al. Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2009;31(12):1563-70.
43. 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.
44. Buzug TM. Einführung in die Computertomographie: mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion: Springer-Verlag; 2011.
45. Kalender WA. Computertomographie: Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen: Publicis Corporate Publ.; 2006.
46. Morneburg H. Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik. Publicis, Erlangen. 1995.
47. Freyschmidt JV, Thomas J.; Balzer, Jörn Oliver; Schmidt, Theodor; Galanski, Michael; Bankier, Alexander; Nicolas, Volkmar; Hahn, D.; Feuerbach, Stefan; Antes, Günther; Vogl, Thomas J.; Balzer, Jörn Oliver. Handbuch diagnostische Radiologie: Kopf-Hals. Berlin: Freyschmidt, Jürgen; Vogl, Thomas J.; 2002 2001.
48. Schicha H, Schober O, Dietlein M, Eschner W, Kobe C, Kopka K, et al. Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung. Stuttgart, Germany: Schattauer Verlag; 2013.
49. Mukherji SK, Castelijns JA, Biswal B. Modern Head and Neck Imaging: Springer; 1999.
50. G. Antoch FMV, A.Bockisch, S.G.Ruehm. PET und PET/CT - Stellenwert bei Kopf-Hals-Tumoren. *Der Nuklearmediziner*. 2004.
51. Krause B, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V. Leitlinie: FDG-PET/CT in der Onkologie-FDG-PET/CT in oncology. *Nuklearmedizin*. 2007;46(6):291.
52. Markus Dietlein WE, Carsten Kobe, Klaus Kopka, Bernd Neumaier, Burkhard Riemann, Matthias Schmidt, Lars Stegger, Stefan Wagner, Matthias Weckesser. Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung. 8. Auflage ed. Stuttgart, Germany: Schattauer Verlag; 2017.
53. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 1999;19(1):61-77; quiz 150-1.
54. Rausch I. BT. Physikalisch-technische Grundlagen. Mohnike W. HG, Hertel A., Schelbert H., editor. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin Heidelberg; 2016.
55. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2004;24(2):523-43.

56. Liu Y, Ghesani NV, Zuckier LS. Physiology and pathophysiology of incidental findings detected on FDG-PET scintigraphy. *Seminars in nuclear medicine*. 2010;40(4):294-315.
57. Bakheet SM, Powe J, Kandil A, Ezzat A, Rostom A, Amartey J. F-18 FDG uptake in breast infection and inflammation. *Clinical nuclear medicine*. 2000;25(2):100-3.
58. Jones HA, Donovan T, Goddard MJ, McNeil K, Atkinson C, Clark JC, et al. Use of 18FDG-pet to discriminate between infection and rejection in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2004;77(9):1462-4.
59. Weisdorf DJ, Craddock PR, Jacob HS. Glycogenolysis versus glucose transport in human granulocytes: differential activation in phagocytosis and chemotaxis. *Blood*. 1982;60(4):888-93.
60. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(5):885-95.
61. Becker C, Schätzl M, Feist H, Bäuml A, Schöpf U, Michalski G, et al., editors. Abschätzung der effektiven Dosis für Routineprotokolle beim konventionellen CT, Elektronenstrahl-CT und bei der Koronarangiographie. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 1999: © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York.
62. Brix G, Nekolla E, Griebel J. Strahlenexposition von Patienten durch diagnostische und interventionelle Röntgenanwendungen. *Der Radiologe*. 2005;45(4):340-9.
63. Plathow C, Walz M, Lichy M, Aschoff P, Pfannenbergl C, Bock H, et al. Kostenüberlegungen zur Ganzkörper-MRT und PET-CT im Rahmen des onkologischen Stagings. *Der Radiologe*. 2008;48(4):384-96.
64. Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455-68.
65. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000;110(4):593-602.
66. Hall SF. A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research. *Journal of clinical epidemiology*. 2006;59(8):849-55.
67. Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2000;22(4):317-22.
68. Yung KC, Piccirillo JF. The incidence and impact of comorbidity diagnosed after the onset of head and neck cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2008;134(10):1045-9.
69. Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer*. 1996;77(5):834-42.

70. Piccirillo JF, Costas I. The impact of comorbidity on outcomes. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 2004;66(4):180-5.
71. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research*. 1988;48(11):3282-7.
72. Patel K, Schlundt D, Larson C, Wang H, Brown A, Hargreaves M. Chronic illness and smoking cessation. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2009;11(8):933-9.
73. Habbous S, Chu KP, Harland LT, La Delfa A, Fadhel E, Sun B, et al. Validation of a one-page patient-reported Charlson comorbidity index questionnaire for upper aerodigestive tract cancer patients. *Oral oncology*. 2013;49(5):407-12.
74. Singh B, Bhaya M, Zimble M, Stern J, Roland JT, Rosenfeld RM, et al. Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 1998;20(1):1-7.
75. Habbous S, Harland LT, La Delfa A, Fadhel E, Xu W, Liu FF, et al. Comorbidity and prognosis in head and neck cancers: Differences by subsite, stage, and human papillomavirus status. *Head Neck*. 2014;36(6):802-10.
76. Paleri V, Wight RG, Silver CE, Haigentz M, Jr., Takes RP, Bradley PJ, et al. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral oncology*. 2010;46(10):712-9.
77. de Cassia Braga Ribeiro K, Kowalski LP, Latorre Mdo R. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2003;129(2):219-28.
78. Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2000;126(9):1079-85.
79. Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head Neck*. 2010;32(6):728-36.
80. Katz JN, Chang LC, Sangha O, Fossel AH, Bates DW. Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review? *Medical care*. 1996;34(1):73-84.
81. Silliman RA, Lash TL. Comparison of interview-based and medical-record based indices of comorbidity among breast cancer patients. *Medical care*. 1999;37(4):339-49.
82. Fan VS, Au D, Heagerty P, Deyo RA, McDonnell MB, Fihn SD. Validation of case-mix measures derived from self-reports of diagnoses and health. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(4):371-80.

83. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis.* 1974;27(7-8):387-404.
84. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
85. Piccirillo J, Costas I, Claybour P, Borah A, Grove L, Jeffe D. The measurement of comorbidity by cancer registries. *J Registry Manage.* 2003;30(1):8-15.
86. Greenfield S, Apolone G, McNeil BJ, Cleary PD. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Medical care.* 1993;31(2):141-54.
87. Klabunde CN, Warren JL, Legler JM. Assessing comorbidity using claims data: an overview. *Medical care.* 2002;40(8 Suppl):iv-26-35.
88. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Medical care.* 1998;36(1):8-27.
89. Paleri V, Wight RG. A cross-comparison of retrospective notes extraction and combined notes extraction and patient interview in the completion of a comorbidity index (ACE-27) in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer. *The Journal of laryngology and otology.* 2002;116(11):937-41.
90. Malenka DJ, McLerran D, Roos N, Fisher ES, Wennberg JE. Using administrative data to describe casemix: a comparison with the medical record. *Journal of clinical epidemiology.* 1994;47(9):1027-32.
91. Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, Paszat LF, Groome PA, Rohland SL. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2002;112(11):1988-96.
92. Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimble M, Rosenfeld RM, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope.* 1997;107(11 Pt 1):1469-75.
93. Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LT. Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data. *Journal of clinical epidemiology.* 1997;50(6):725-33.
94. Kallogjeri D, Piccirillo JF, Spitznagel EL, Jr., Steyerberg EW. Comparison of Scoring Methods for ACE-27: Simpler Is Better. *Journal of geriatric oncology.* 2012;3(3):238-45.
95. Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Samet JM, Rozier RG, Garcia I, et al. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. *Cancer.* 2001;92(8):2109-16.
96. Stordeur S, Schillemans V, Savoye I, Vanschoenbeek K, Leroy R, Macq G, et al. Comorbidity in head and neck cancer: Is it associated with therapeutic delay, post-

- treatment mortality and survival in a population-based study? *Oral oncology*. 2020;102:104561.
97. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL, Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *Jama*. 2004;291(20):2441-7.
 98. Borggreven PA, Kuik DJ, Langendijk JA, Doornaert P, de Bree R, Leemans CR. Severe comorbidity negatively influences prognosis in patients with oral and oropharyngeal cancer after surgical treatment with microvascular reconstruction. *Oral oncology*. 2005;41(4):358-64.
 99. Ferrier MB, Spuesens EB, Le Cessie S, Baatenburg de Jong RJ. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2005;131(1):27-32.
 100. Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT, Feinstein AR. New clinical severity staging system for cancer of the larynx. Five-year survival rates. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1994;103(2):83-92.
 101. Troeltzsch M, Probst FA, Rominger A, Muller-Lisse U, Probst M, Obermeier K, et al. Comorbidity Assessment in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma: Can Imaging Techniques (Fludeoxyglucose Positron-Emission Tomographic Computed Tomography and Contrast-Enhanced Computed tomography) Provide Additional Information? *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(1):190-8.
 102. Schramm N, Rominger A, Schmidt C, Morelli JN, Schmid-Tannwald C, Meinel FG, et al. Detection of underlying malignancy in patients with paraneoplastic neurological syndromes: comparison of 18F-FDG PET/CT and contrast-enhanced CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(7):1014-24.
 103. al. Le. S3-Leitlinie Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Deutsche Gesellschaft für Angiologie- Gesellschaft für Gefäßmedizin; 2015.
 104. Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C, Ruemenapf G. The diagnosis and treatment of peripheral arterial vascular disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(43):729.
 105. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-77.
 106. al. CVe. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiven Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP); 2018.
 107. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):154-81.

108. Fischbach M, Jansen, Bolten, Bornschein, Buderus, Glocker, Hoffmann, Koletzko, Labenz, Mayerle, Miehlke, Mössner, Peitz, Prinz, Selgrad, Suerbaum, Venerito, Vieth. S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2016;54(04): 1-1.
109. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung Cancer. *Dtsch Arztebl International*. 2009;106(49):809-20.
110. al. Pe. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Kurzversion 2.1, 2019 Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); 2019.
111. Reiß M. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*: Springer Science & Business Media; 2009.
112. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). 2018.
113. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); 2014.
114. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Kurzversion 2.0. Berlin; 2018.
115. Brückelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. *Dtsch Arztebl International*. 2018;115(31-32):535-40.
116. Britt CJ, Maas AM, Kennedy TA, Hartig GK. Incidental Findings on FDG PET/CT in Head and Neck Cancer. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2018;158(3):484-8.
117. Beatty JS, Williams HT, Aldridge BA, Hughes MP, Vasudeva VS, Gucwa AL, et al. Incidental PET/CT findings in the cancer patient: how should they be managed? *Surgery*. 2009;146(2):274-81.
118. Paleri V, Narayan R, Wight RG. Descriptive study of the type and severity of decompensation caused by comorbidity in a population of patients with laryngeal squamous cancer. *The Journal of laryngology and otology*. 2004;118(7):517-21.
119. Hess DR. Retrospective studies and chart reviews. *Respiratory care*. 2004;49(10):1171-4.
120. Pandis N. Randomisierte klinische Studien im Zusammenhang mit evidenzbasierter Kieferorthopädie. *Informationen aus Orthodontie & Kieferorthopädie*. 2011;43(04):247-61.
121. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(4):1449-57.

122. Rochon PA, Katz JN, Morrow LA, McGlinchey-Berroth R, Ahlquist MM, Sarkarati M, et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Medical care*. 1996;34(11):1093-101.
123. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2002;128(10):1172-9.
124. Bruzzi JF, Truong MT, Marom EM, Mawlawi O, Podoloff DA, Macapinlac HA, et al. Incidental findings on integrated PET/CT that do not accumulate 18F-FDG. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(4):1116-23.
125. Rodrigues RS, Bozza FA, Christian PE, Hoffman JM, Butterfield RI, Christensen CR, et al. Comparison of whole-body PET/CT, dedicated high-resolution head and neck PET/CT, and contrast-enhanced CT in preoperative staging of clinically M0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50(8):1205-13.
126. 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 : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2006;263(9):853-9.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Anatomische Bereiche der Lippe(7)	6
Abbildung 2. Anatomische Bereiche der Mundhöhle (7).....	6
Abbildung 3. Anatomische Bereiche der Mundhöhle(7).....	6
Abbildung 4.	7
Abbildung 5. Koinzidenzmessung mit PET. Beim radioaktiven Zerfall von ^{18}F wird ein Positron emittiert. Beim Aufeinandertreffen mit einem Elektron kommt es zur Aussendung zweier entgegengesetzt gerichteter 511keV-Vernichtungsstrahlen (Annihilationsprozess). Diese werden an den gegenüberliegenden Detektoren D1 und D2 registriert. Somit wird die Gerade, auf welcher der Zerfall stattgefunden hat, bestimmt. (52)	20
Abbildung 6. Entstehung eines PET/CT-Bildes(52).....	21
Abbildung 7. Beispiel - Struma nodosa mit Verkalkungen im ceCT	44
Abbildung 8. Beispiel - Nebenbefundlich aufgefallenes Bronchialkarzinom im PET/CT.	44

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Internationale Klassifikation der Krankheiten für Onkologie-dritte Ausgabe... 5	5
Tabelle 2. TNM-Klassifikation der AJCC 8. Edition	9
Tabelle 3. AJCC prognostische Stadiengruppierung (7)	11
Tabelle 4. Vergleich der häufigsten Komorbiditätsindizes	26
Tabelle 5. Charlson Komorbiditätsindex(84)	28
Tabelle 6. Charlson Komorbiditätsindex(84)	29
Tabelle 7. Erhobene Daten mit Skalenniveaus	38
Tabelle 8. Grunddaten des Patientenkollektivs	39
Tabelle 9. Tumordaten (pTNM-Klassifikation)	40
Tabelle 10. Angewandte Methodik beim Tumor-staging.....	40
Tabelle 11. Komorbidität nach Gruppen vor Staging (Mehrfachnennungen je Patient möglich)	41
Tabelle 13. Erkennung synchroner Tumore durch Staging-Untersuchung	42
Tabelle 14. Erkennung von Fernmetastasen der Indexerkrankung durch Staging- Untersuchung	42
Tabelle 15. Charlson Komorbiditätsindex (CCI)	43
Tabelle 16. Darstellung der Resultate in abhängigkeit der primären Prädiktor-variable „Methodik der Staging-Untersuchung“	45
Tabelle 17. Darstellung der Resultate der sekundären outcome variablen in Bezug auf die primäre outcome variable „Charlson Komorbiditätsindex“	46

9. Anhang

9.1. Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CCI	Charlson Comorbidity Index
ceCT	contrast-enhanced computed tomography
CT	Computertomographie
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie
DOESAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumore im Kiefer- und Gesichtsbereich
DOI	depth of invasion
EG	Empfehlungsgrad
FDG-PET/CT	Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HR	hazard ratio
i.v.	intravenös
ICD	International Classification of Diseases for Oncology
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
LoE	Level of Evidence
MRT	Magnetresonanztomographie
mSV	millisievert
oPLECA	orales Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PSA	Panoramaschichtaufnahme
SD	Standard deviation
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
UICC	Union International Cancer Control
WHO	World Health Organization

9.2. Danksagung

Es ist mir ein großes Anliegen mich an dieser Stelle bei all denen zu bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein herzliches Dankeschön Herrn Prof. Dr. Dr. Ehrenfeld und Herrn PD Dr. Dr. Otto, die mir mit dieser Arbeit die Möglichkeit gegeben haben an der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München zu promovieren.

Ein aufrichtiges Dankeschön gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Dr. Matthias Tröltzsch. Seine motivierenden Worte und Geduld haben mich immer wieder angespornt weiterzumachen. Mit seiner wissenschaftlichen Expertise und kompetenten Betreuung war er mir eine große Hilfe.

Mein weiterer Dank gilt meinen Eltern, Mag. Michaela Röggl und Dr. Werner Röggl, die mich immer unterstützt und gefördert haben, sowie meiner jüngeren Schwester, Dr. Veronika Röggl, die mich mit ihrer Diplomarbeit und einer kleinen Wette vorangetrieben hat.

Danke auch meinen lieben Omas, Traude Weiß und Gerda Röggl, die immer für mich da sind und uns Enkelkinder verwöhnen.

9.3. Copyright

Hiermit erkläre ich, Katharina Röggl, dass mir die Bildrechte für alle Abbildungen dieser Dissertation vorliegen und jederzeit nachgewiesen werden können.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Röggla, Katharina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Analyse von Komorbiditäten mittels Staging-Untersuchungsverfahren bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen-Gibt es Unterschiede zwischen CT und PET/CT?

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wien, am 25.9.2020

Katharina Röggla

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand